



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**
Danışman: Prof. Dr. M. Hakan KARPUZ

Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Fibulin-1'in Önemi

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Dr. Deniz FİLİZ

İSTANBUL - 2012

ÖNSÖZ

Kardiyoloji uzmanlığı eğitimim süresince emeği geçen başta Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Vural Ali Vural olmak üzere tüm hocalarım, tez danışmanım Prof. Dr. Hakan Karpuz'a, çalışma arkadaşlarıma ve aileme sonsuz teşekkür ederim.

Saygılarımla
Dr. Deniz FİLİZ

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	II
KISALTMALAR	IV
TABLO LİSTESİ	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
ÖZET	IX
ABSTRACT.....	X
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	4
2.1. Akut Koroner Sendromlar	4
2.1.1. Genel Bakış	4
2.1.2. Tanımlamalar	5
2.1.2.1. ST elevasyonlu miyokard infarktüsü	7
2.1.2.2. ST elevasyonsuz akut koroner sendromlar.....	8
2.1.3. Patofizyoloji	12
2.1.3.1. Vasküler Endotel:.....	13
2.1.3.2. Aterosklerotik plak:.....	13
2.1.3.3. Koagülasyon:.....	16
2.1.3.4. Trombositler:.....	17
2.1.4. Akut Miyokard İnfarktüsü Gelişimi:.....	18
2.1.4.1. Klinik özellikler ve öykü:.....	19
2.1.4.2. Teşhis:	21
2.1.4.2.1. EKG:.....	21
2.1.4.2.2. Miyokardiyal nekroz belirteçleri:.....	23
2.1.4.2.3. Ekokardiyografi:.....	24
2.1.5. Koroner arter hastalığı yaygınlığı: Gensini skoru	25
2.1.6. Akut Koroner Sendromda Risk Derecelendirilmesi:	26

2.1.6.1. Risk skorları:	28
2.1.6.2. Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein:	29
2.2. Fibulin-1:	30
2.2.1. Fibulinlere Genel Bakış:	30
2.2.2. Fibulin 1 - Fibrinojen İlişkisi ve Pıhtı Oluşumu:	33
2.2.3. Fibulin 1 ve koroner arter hastalığı:	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM	37
3.1. İstatistiksel Analiz	39
4. BULGULAR	40
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	49
6. KAYNAKLAR	53

KISALTMALAR

- AKS** : Akut koroner sendrom
- BKİ / BMI**: Beden kitle indeksi/Body mass index
- CABG** : Coronary Artery Bypass Graft Surgery, Koroner arter bypass cerrahisi
- CCS** : Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti
- CK** : Kreatinin kinaz
- CK-MB** : Kreatinin kinaz miyokart bandı
- cTn-I** : Kardiyak troponin I
- cTn-T** : Kardiyak troponin T
- DM** : Diyabetes mellitus
- EF** : Ejeksiyon fraksiyonu
- EKG** : Elektrokardiyografi
- ESC** : Avrupa Kalp Cemiyeti
- GFR** : Glomerüler filtrasyon hızı
- GRACE** : Global Registry of Acute Coronary Events
- HDL** : Yüksek dansiteli lipoprotein
- HT** : Hipertansiyon
- HPL** : Hiperlipidemi
- hs CRP** : Yüksek duyarlıklı C reaktif protein
- KAH** : Koroner arter hastalığı
- KİH** : Kronik iskemik kalp hastalığı
- LBBB** : Sol dal bloğu
- LDL** : Düşük dansiteli lipoprotein
- Lp** : Lipoprotein

- Mİ** : Miyokard infarktüs
- MPV** : Mean platelet volume, ortalama trombosit hacmi
- NSTEMİ** : ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü
- NSTE-AKS**: ST elevasyonsuz akut koroner sendromlar
- PKG** : Perkütan koroner girişim
- RBC** : Red blood cell, kırmızı kan hücresi
- STEMİ** : ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
- TEKHARF** : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
- TTE** : Transtorasik ekokardiografi
- TIMI** : Trombolysis İn Myocardial İnfarction
- UA** : Unstable angina pectoris, anstabil angina pectoris
- vWF** : von Willebrand faktör
- WBC** : White Blood Cell, beyaz kan hücresi
- WHO** : Dünya sađlık örgütü

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: Anstabil angina hastalarında Braunwald sınıflaması.....	10
Tablo 2: Hastaların dağılımı ve demografik özellikleri	40
Tablo 3: Akut Koroner Sendrom hastalarının tanılara göre dağılımı	41
Tablo 4: Akut Koroner Sendrom hastalarının sorumlu tutulan damarlara göre dağılımı....	41
Tablo 5: AKS ve KİH hasta gruplarının hastalıklı damar sayısı açısından karşılaştırılması	42
Tablo 6: AKS ve KİH hasta gruplarının koroner anjiyografi sonrası revaskülarizasyon stratejisi açısından karşılaştırılması	42
Tablo 7: Akut Koroner Sendrom ve Kronik İskemik Kalp Hastalığı hasta gruplarında Gensini skorunun ortalama değerleri ve iki grup arası karşılaştırması.....	43
Tablo 8: AKS, KİH ve normal hasta gruplarının bazı biyokimya parametreleri ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından karşılaştırılması	43
Tablo 9: AKS, KİH ve normal hasta gruplarının fibulin 1 ve hsCRP parametreleri açısından karşılaştırılması.....	44
Tablo 10: Normal hasta grubunda fibulin1 ve hsCRP değerlerinin bazı biyokimyasal parametreler ve yaş ile karşılaştırılması.....	44
Tablo 11: KİH hasta grubunda fibulin 1, hsCRP, Gensini skoru değerlerinin bazı biyokimyasal parametreler ve yaş ile karşılaştırılması	45
Tablo 12: AKS hasta grubunda EF, fibulin 1, hsCRP, Gensini skoru değerlerinin bazı biyokimyasal parametreler ve yaş ile karşılaştırılması	45
Tablo 13: AKS hasta grubunda fibulin 1, hsCRP, Gensini skoru değerlerinin bazı klinik özellikler ve kardiyak biyobelirteçler ile karşılaştırılması.....	46
Tablo 14: Akut koroner sendrom hastalarına ait bazı klinik özellikler, kardiyak biyobelirteç düzeyleri ve risk skorları.....	47
Tablo 15: Normal hasta grubunda fibulin 1, EF ve hsCRP değerleri arasındaki ilişki..	47

Tablo 16: KİH hasta grubunda fibulin 1, EF, hsCRP değerleri ve Gensini skoru arasındaki ilişki	48
Tablo 17: AKS hasta grubunda fibulin 1, EF, hsCRP değerleri ve Gensini skoru arasındaki ilişki	48

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: EKG bulguları ve biyobelirteçler kullanılarak AKS ayırımı.....	6
Şekil 2: Ateroskleroz progresyonu	12
Şekil 3: Akut koroner sendrom hastalarında olay öncesi tahmini stenoz yüzdeleri	15
Şekil 4: Gensini skoruna göre koroner segmentler.....	25
Şekil 5: Gensini skoruna göre koroner stenoz derecelendirmesi.....	26
Şekil 6: TIMI skoruna göre NSTEMİ hastalarında değişkenler ile prognoz ilişkisi	29
Şekil 7: Fibulin çeşitleri, kromozom lokalizasyonları ve yayınladıkları kaynaklar	30
Şekil 8: Fibulinlerin protein yapıları	30
Şekil 9: Akış halindeki tam kan içerisindeki trombositler fibulin 1'e bağlanır. Fibulin 1 ile kaplı yüzeylerin (A) kontrol tamponu, (B) normal tavşan IgG Fab fragmanı, (C) tavşan anti-insan fibulin-1 IgG Fab fragmanları ile perfüzyonu yapılmıştır. Bağlanan trombositler toludin ile boyanmıştır.	34

ÖZET

Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Fibulin-1'in Önemi

Giriş: Fibulin-1 ile yapılan in vivo ve in vitro çalışmalarda fibulin-1'in fibrinojen ile bağlanarak trombosit-fibrinojen ilişkisinde rol oynadığı ve fibrin pıhtısı oluşumunda yer aldığı gösterilmiştir. Fakat fibulin-1 yapılan araştırmalarda trombogenezde önemli bir ajan olarak tanımlanmasına rağmen klinik değeri hakkında çok az bilgiye rastlanmaktadır. Bu çalışmanın amacı; akut koroner sendrom (AKS) olgularında serum fibulin-1 düzeyini, kronik iskemik kalp hastalığı olanlar ile normal koroner arterlere sahip olguları karşılaştırarak AKS ile fibulin-1 arasında olası bir ilişkiyi araştırmaktır.

Materyal / Metod: Toplam 80 hastanın (40 AKS'li hasta - 20 STEMİ, 20 NSTEMI-AKS, 20 kronik iskemik kalp hastalığı olan hasta, 20 normal koroner arterlere sahip olgu) plazma fibulin-1 ve hsCRP konsantrasyonları başvuru sırasında ölçüldü. Ayrıca AKS hastalarının CK, CK-MB, troponin pikleri kaydedildi. Ek olarak AKS hasta grubunda başvuru sırasında TIMI, GRACE skorları hesaplandı. AKS ve kronik iskemik kalp hastalığı gruplarında koroner anjiyografi sonrası Gensini skorları bulundu.

Bulgular: AKS hastaları, kronik iskemik kalp hastaları ve normal koroner arterlere sahip olgular arasında fibulin 1 düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı. Fibulin 1 ile AKS tanısında kullanılan kardiyak biyobelirteçler (CK, CK-MB, troponin T) , risk göstergeleri (hs-CRP, TIMI, GRACE), koroner arter hastalığı yaygınlığı (Gensini skoru) arasında anlamlı ilişki gösterilemedi.

Sonuç: Bu çalışmada fibulin 1 ile ilgili akut koroner sendrom tanısı, risk göstergelerinden yola çıkarak prognozu veya Gensini skoru üzerinden koroner arter hastalığı yaygınlığı tahmininde kullanılabilecek bilgiler elde edilemedi. Fibulin 1'in akut koroner sendrom tanısı ve prognozunda önemini ortaya koymak için daha büyük çaplı, demografik özelliklerin daha homojen dağıtıldığı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimler : Akut koroner sendrom, fibulin-1, hsCRP.

ABSTRACT

The importance of fibulin-1 in patients with acute coronary syndrome

Background: In vitro and in vivo studies with fibulin-1 not only have shown that fibulin-1 binds with fibrinogen also plays a role in fibrinogen-platelet relationship and in fibrin clotting. Although in recent trials fibulin-1 has been identified as an important agent in thrombogenesis, there is so few information about its clinical value. The aim of this study was investigating the relationship between acute coronary syndrome (ACS) and fibulin-1 levels by comparing serum fibulin-1 levels of patients with ACS, patients with chronic ischemic heart disease and patients with normal coronary arteries.

Material-Method: In total of 80 patients (40 ACS patients -20 STEMI, 20 NSTEMI-ACS, 20 patient with chronic ischemic heart disease, 20 patient with normal coronary arteries) plasma fibulin-1 and hs-CRP levels at admission were studied. Also in ACS patients TIMI, GRACE scores at admission were calculated. Gensini score after coronary angiography were examined in patients with ACS and with chronic ischemic heart disease.

Results: Between groups there was no statistically significant difference in fibulin-1 levels. No meaningful relation was shown between cardiac markers which were used for ACS diagnosis (CK,CK-MB, troponin T), risk indicators (hs-CRP, TIMI, GRACE) and coronary artery disease severity (Gensini score).

Conclusion: In this study no information about ACS diagnosis, prognosis using risk indicators or coronary artery disease severity with Gensini score could be reached. Studies with larger population with more homogeneous demographic parameters is needed to show the importance of fibulin-1 in ACS diagnosis and prognosis.

Key words : Acute coronary syndrome, fibulin-1, hsCRP.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner kalp hastalığının dünya genelinde bir epidemi haline geldiği günümüzde “akut koroner sendrom” terimi, anstabil angina pectoristen ST elevasyonlu ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsüne kadar olan aralıktaki klinik sendrom yelpazesini tanımlar. Koroner kalp hastalığı ile ilişkili yaş-özgün olay oranı son birkaç dekada dramatik bir düşüş gösterse de nüfusun giderek yaşlanması ve tıptaki son gelişmelerle ilk koroner olay sonrası sağ kalan hasta sayısının artması, toplam prevalansta artışı da beraberinde getirmektedir (1).

Akut göğüs ağrısı, tüm dünyada acil birimlere başvuru nedenleri arasında başı çekmektedir. Bununla birlikte yapılan ileri incelemelerle bu geniş hasta grubunun sadece %15-25’inde akut koroner sendrom tanısı doğrulanabilir (2). Akut koroner sendromun yaşamı tehdit eden doğası nedeniyle göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda, tanıyı netleştirmek ve triaja yön vermek için zaman kaybetmeksizin tetkikler başlatılmalıdır. Özellikle tedavisinde dakikaların dahi önemli sayıldığı ST elevasyonlu miyokard infarktüsü hastalarının ayırt edilebilmesi için göğüs ağrısı ile hastaneye başvuran tüm hastalara tıbbi teması izleyen ilk 10 dakika içerisinde EKG çekilmesi ve yorumlanması önerilmektedir (3). ST elevasyonu tanısı konan hastalar acil reperfüzyon tedavisi için merkezin olanaklarına göre trombolitik tedavi veya primer perkütan girişime yönlendirilir. Geriye kalan hastalar NSTEMI-AKS (ST elevasyonlu olmayan akut koroner sendrom hastaları: ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü ve stabil olmayan angina pectoris) grubunu oluşturur. Görece daha fazla sayıdaki bu hasta popülasyonu risk faktörleri, fizik muayeneleri, EKG bulguları, ağrı karakterleri ve sürelerine göre halen akut koroner sendrom şüphesi taşıyorlarsa, kararsız angina pectoris ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü tanıları doğrulanana kadar defibrilasyon ve kardiyopulmoner resüsitasyon koşullarının sağlanabildiği alanlarda izlem altına alınmalıdır.

Farklı klinik sahnelerle karşımıza çıkmakla birlikte akut koroner sendromların temeli akut miyokard iskemisine dayanmaktadır. Akut iskemi çoğunlukla aterosklerotik plak

rüptürü veya erozyonu ve üzerine binen intrakoronar trombus sonucu oluşur (4). Duyarlı aterosklerotik plağın fibröz başlığının bütünlüğünü yitirmesi ile trombosit aktivasyonu ve agregasyonuna sebep olan maddeler açığa çıkar. Bu maddeler trombin üretimi ve sonuçta trombus oluşumuna yol açar (5,6). Oluşan trombusun damar lümenini tıkama derecesi, kollateral dolaşım varlığı, eşlik eden vazokonstriksiyon ve/veya distal embolizasyon gibi koroner kan sunumunu etkileyen faktörler ile miyokardın ihtiyaç düzeyine göre değişen miktarlarda arz-sunum dengesizliği oluşur. Tüm bunların sonucunda hastalarda ani ölümden kararsız anginaya ya da miyokard infarktüsüne kadar değişen spektrumda miyokard iskemisi gerçekleşir.

Fibulin-1 ilk olarak 1989 yılında Argraves ve arkadaşları tarafından keşfedilen 7 elemanlı bir ekstrasellüler-matriks proteini ailesi üyesidir. Vertebralılarda fibulinler kanda ve ekstrasellüler matrikste bulunurlar. Fibulin-1 kalsiyum bağlayan bir glikoprotein olup ekstrasellüler matrikste bazal membran ve elastik liflerle ilişkilidir. Matriks yapılarıyla bu ilişkisi fibronektin, proteoglikanlar, lamininler ve tropoelastin gibi ekstrasellüler matriksin pek çok farklı elemanı ile bağ kurabilmesinden ötürüdür (7). Fibulin-1'in arterlerin elastik laminasında vasküler düz kas hücreleri çevresinde yaygın olarak bulunduğu ve embriyolojik olarak damar duvarı bütünlüğünün sağlanmasında hayati bir rol oynadığı knock-out fare modellerinde gösterilmiştir (9). Tüm bunların yanısıra fibulin-1 kanda 30-40 mcgr/ml civarında bulunan temel fibulindir (fibulin-2'den 1000 kat fazla) (9).

Bugüne kadar yapılan pek çok çalışmada fibulin-1'in fibrinojen ile bağlanarak in vivo ve in vitro fibrin pıhtısı oluşumunda yer aldığı gösterilmiştir. (9,10) Yapılan çalışmalarda akış durumundaki tam kanda trombositlerin fibulin-1 ile kaplı yüzeylere bağlandığı ve bu adezyonun fibulin-1 antikorları ile tam olarak bloke edilebildiği ispatlanmıştır (9). Plazmadan arındırılmış trombositler fibulin-1 ile bağlanmazken ortama fibrinojen eklenmesi adezyonu sağlar. Fibulin-1 fibrinojen köprüsünü kullanarak trombosit adezyonunu integrin alfa IIb-beta 3 yoluyla gerçekleştirir. Damar hasarı sonrası ortaya çıkan damar duvarı ekstrasellüler matriksindeki fibulin-1 plazma fibrinojeni ile etkileşir ve trombosit adezyonuna öncülük ederek trombosit tıkaçı oluşumunda yer alır (11).

Çalışmamızın amacı patofizyolojisinde aterotrombozun rol oynadığı bilinen akut koroner sendrom hastalarında serum fibulin-1 düzeyini normal koroner arterlere sahip hastalar ve kronik iskemik kalp hastalığı olan hastalar ile karşılaştırarak akut koroner

sendrom ile fibulin-1 arasında olası bir ilişkiyi araştırmaktır. Ayrıca fibulin-1'in gelecekte tanıda kullanılabilecek yeni bir serum belirteci olup olmayacağını belirlemektir. Bunun yanısıra akut koroner sendromlu hasta grubunda fibulin-1 düzeyinin geleneksel risk skortlama sistemleriyle ilişkisini ve Gensini skoru yolu ile koroner arter hastalığının yaygınlığını irdeleyerek hastalık ciddiyeti ve prognozu ile ilgili yeni bilgiler sağlanması planlanmaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. AKUT KORONER SENDROMLAR

2.1.1. Genel Bakış

Tıp alanındaki tüm gelişmelere rağmen kardiyovasküler hastalıkların ölüm nedenleri arasında başı çektiği bugünlerde yalnızca Amerika Birleşik Devletleri'nde 13.7 milyon kişinin koroner kalp hastası olduğu ve bunların 7.2 milyonunun hali hazırda miyokard infarktüsü geçirmiş olduğu tahmin edilmektedir. Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) her yıl sadece Amerika'da 1.1 milyon yeni miyokard infarktüsü vakası oluştuğunu bildirmekte ve bu olguların da %40'ının öleceğini öngörmektedir (12). Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) koroner kalp hastalığı ve komplikasyonlarının ortadan kaldırılması halinde Amerika'da yaşam beklentisinin 7 yıl artacağını tahmin etmektedir (13). İngiltere'den gelen bilgiler ile birleştirildiğinde yıllık akut miyokard infarktüsü insidansı 1/250-1/500 arasında hesaplanmaktadır (14).

ST elevasyonlu miyokard infarktüsüne (STEMİ) göre tanısının daha güç olması nedeni ile ST elevasyonsuz akut koroner sendrom (NSTE-AKS) sayısı net olarak hesaplanamasa da pekçok çalışma ve kayıt incelendiğinde yıllık insidansının STEMİ'e göre daha fazla olduğu görülmektedir (15-24). Kayıt verileri göz önüne alındığında akut koroner sendrom insidansı kabaca STEMİ insidansının 3 katı olarak kabul edilmektedir (25). Bu yolla Avrupa'da yıllık akut koroner sendrom insidansının 1/80-1/170 arasında değiştiği hesaplanabilir. Açıklayıcı kesin veriler olmamakla birlikte yıllar içindeki değişim izlendiğinde NSTE-AKS oranının STEMİ'ye göre daha fazla arttığı gözlenmektedir (26).

Akut koroner sendrom prevalansına bakıldığında belirgin bir paradoks göze çarpmaktadır. Her ne kadar koroner arter hastalığına bağlı yaşa göre düzeltilmiş ölüm oranları pek çok gelişmiş toplumda azalsa da toplam prevalansın giderek arttığı görülmektedir. Bu durumun açıklaması toplumsal bilincin artması sonucunda akut koroner sendrom nedeni ile hastaneye başvuruların artmasının yanısıra toplumun giderek yaşlanması ve giderek daha fazla komorbiditeye sahip olması şeklinde yapılmaktadır. Bu

nedenle insidans düşme eğilimindeyken prevelansta belirgin artış karşımıza çıkmaktadır.

Türkiye’de kalp hastalıkları üzerine bugüne kadar yapılmış en kapsamlı çalışmalardan biri olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 2007/08 tarama örnekleminde 449 erkek ve kadında koroner kalp hastalığı varlığı 35 yaş ve üzerindeki 29.5 milyon nüfusa uyarlandığında 3.1 milyon kişinin, yani bin yetişkin başına Türkiye genelinde 105 kişinin koroner kalp hastası olduğu hesaplanmaktadır. Daha önceki yıllardaki veriler ile birlikte incelendiğinde koroner kalp hastalığının halkımızda 1990 yılından beri yılda %6.4 oranında, diğer bir ifadeyle 200 bin kişi arttığı; ek olarak koroner mortalite insidansının Türkiye genelinde erkeklerde yılda binde 5.1, kadınlarda binde 3.4 seviyesinde olduğu bildirilmektedir (27).

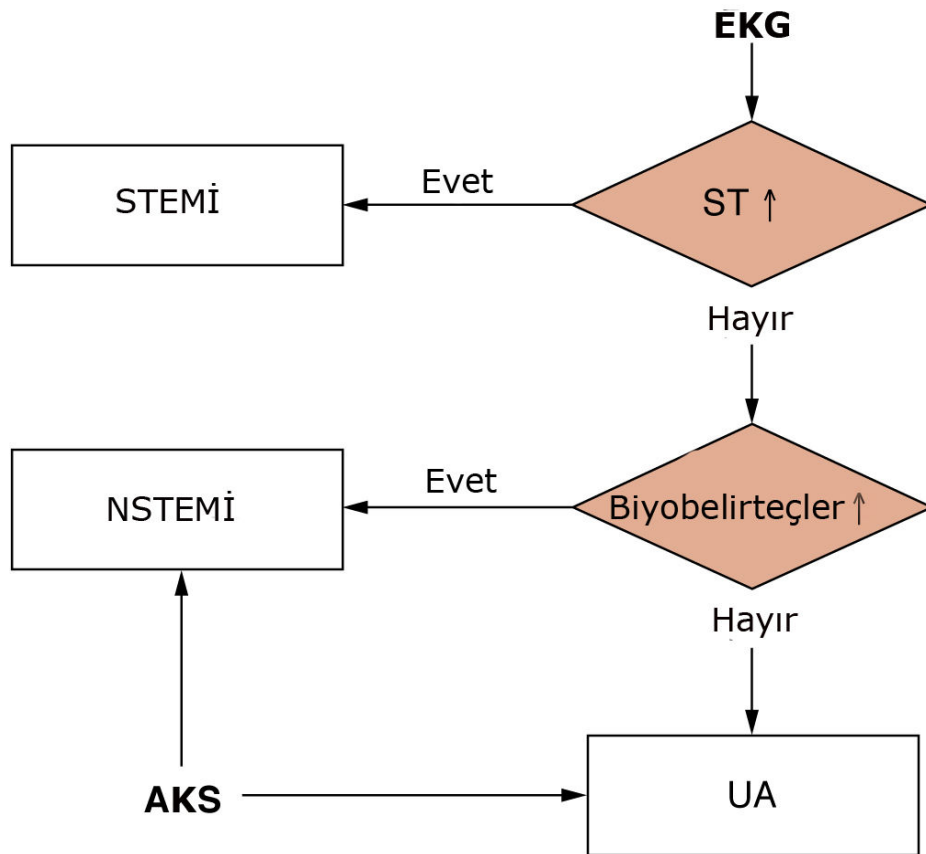
2.1.2. Tanımlamalar

Akut koroner sendrom ortak sonuç olan akut miyokard iskemisini temsil eden birleştirici bir terimdir. Akut iskemi her zaman olmasa da çoğunlukla aterosklerotik plak rüptürü, çatlaması, erozyonu ve üstüne binen intrakoroner trombüs sebebi ile oluşur ve artmış kardiyak ölüm ve miyonekroz ile ilişkilidir(28). Akut koroner sendrom, akut miyokard infarktüsü (ST elevasyonlu ve ST elevasyonsuz) ve stabil olmayan angina pektoris kapsar. Akut koroner sendrom hastasını fark etmek teşhisin hem triaj hem de tedaviyi etkilemesi açısından önemlidir. Acil biriminde akut koroner sendrom olduğuna inanılan hastalar en kısa zamanda sürekli EKG izlemi yapılabilecek ve defibrilasyon imkanı olan bir alana alınmalıdır. EKG başvurusu izleyen 10 dakika içerisinde çekilmiş ve yorumlanmış olmalıdır. Akut koroner sendrom olduğundan şüphelenilen hastaların zaman kaybetmeksizin antitrombosit ve antikoagülan tedavilerine başlanmalıdır. ST elevasyonu tespit edilen hastalar acilen mekanik ya da farmakolojik revaskülarizasyon için yönlendirilmelidir (29).

Akut koroner sendromun yaşamı tehdit eden doğası gereği, akut göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda akut koroner sendrom şüphe eşiğini düşük tutmak sağduyulu bir yaklaşım olacaktır. Bu hastaların etkili teşhisi ve optimal yönetimi büyük oranda başvuru sırasındaki klinik özelliklerine bağlı olduğundan akut koroner sendrom hastaları ile şikayetleri koroner kalp hastalığına bağlı olmayan hastalar çoğunlukla birbirine karışabilmektedir. Bunlara ek olarak ilk saatlerde miyonekroz göstergelerinin negatif

olması nedeni ile miyokard infarktüsü hastalarını anstabil angina pektoris hastalarından ayırt etmek de bazen mümkün olamamaktadır.

Herşeye rağmen akut koroner iskemi geçirdiğinden şüphelenilen hastalar uygun triaj yapılarak miyokardit/miyoperikardit, stres-ilişkili kardiyomiyopati, aort diseksiyonu, pulmoner emboli gibi AKS dışındaki kardiyovasküler durumlardan veya gastroözofageal reflü gibi kardiyak nedeni olmayan göğüs ağrısı tablolarından ayırt edilebilmelidir. Başvuru EKG’inde yeni olduğu düşünülen ST segment elevasyonu saptanan hastalarda ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) tanısı konulmasının hemen ardından trombolitik tedavi ya da perkütan koroner girişim (PKG) ile uygun revaskülarizasyon düşünülmelidir. ST segment elevasyonu olmayan fakat miyonekroz göstergeleri pozitif olan hastalara ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) tanısı konulurken geride kalan miyonekroz göstergeleri negatif olan hastalar anstabil angina (UA) olarak sınıflandırılır (Şekil 1).



Şekil 1: EKG bulguları ve biyobelirteçler kullanılarak AKS ayırımı

2.1.2.1. ST elevasyonlu miyokard infarktüsü:

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü koroner arterlerde tam tıkaçıcı trombüs oluşmasıyla birlikte tıkalı damarın suladığı alanda koroner kan akımının tamamen kesilmesi ve buna bağlı olarak EKG’de ST elevasyonu oluşması ile sonuçlanan akut koroner sendromların en ölümcül formudur. Tipik olarak tıkalı damarın kanlandığı ventrikül duvarında tam ya da tama yakın nekroz gelişmesi EKG’de yeni Q dalgası oluşumu ile sonuçlanır. Hastaların ancak %70’i bu tanıma tam olarak uyarken NSTEMİ hastalarının küçük bir bölümünde de Q dalgası oluşması nedeni ile geçmişte kullanılan Q dalgalı miyokard infarktüsü terimi STEMİ olarak değiştirilmiştir (30,31).

Dünyada ölümlerin başlıca nedeni olarak gösterilen koroner arter hastalığı her yıl 7 milyondan fazla insanın yaşamını kaybetmesine sebep olmaktadır (32). Avrupa’da her altı erkekten birinin ve her 7 kadından birinin miyokard infarktüsü nedeni ile öleceği tahmin edilmektedir. Avrupa genelinde STEMİ nedeni hastane başvuruları incelendiğinde ülkeler arasında belirgin farklar olduğu görülmektedir (33). En kapsamlı çalışma İsveç’ten bildirilmiştir ve yıllık STEMİ insidansı 66/100 000 olarak rapor edilmektedir. Benzer rakamlar Çek Cumhuriyeti, Amerika Birleşik Devletleri ve Belçika’dan da sunulmaktadır. Buna ek olarak 1997 ile 2005 yıllarındaki veriler incelendiğinde 100 000 nüfus başına STEMİ insidansının 121’den 77’e gerilediği görülürken NSTEMİ insidansının 126’dan 132’ye hafifçe arttığı göze çarpmaktadır. STEMİ’ne bağlı ölümlerin yaş, Killip sınıfı, tedaviye kadar geçen süre, tedavi şekli, geçirilmiş miyokard infarktüsü hikayesi, diyabetes mellitus, böbrek yetersizliği, tutulan koroner arter sayısı, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu gibi pek çok farklı etmenden etkilendiği görülmektedir. Tüm STEMİ hastalarının hastane içi mortalitelerine bakıldığında Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC) ülkelerinden %6-14 arasında değişen oranlar bildirilmektedir (34). Son zamanlarda yapılan pek çok çalışma reperfüzyon tedavilerinin daha yaygın kullanımı, modern antitrombotik tedaviler ve sekonder korunma yöntemleri ile STEMİ’nün hem akut fazında hem de uzun dönemli mortalitesinde belirgin düşüş olduğunu göstermektedir (35,36,37,38). Her şeye rağmen hastaların yaklaşık %12’sinin ilk altı ay içinde kaybedileceği tahmin edilirken bu rakamın yüksek-riskli hasta grubunda daha da yüksek olduğu öngörülmektedir (39,40).

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü tanısı geçtiğimiz aylarda yenilenen Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC) kılavuzuna göre; koroner iskemiye düşündürülen ve nitrogliserine yanıt

vermeyen 20 dakikayı aşan göğüs ağrısına eşlik eden EKG’de ST elevasyonu varlığı ile konur. ST elevasyonu – sol ventrikül hipertrofisi ve sol dal bloğu olmadığı koşullarda - V2 ve V3 derivasyonlarında 40 yaşın altındaki erkeklerde 0.25 mV ve üzeri, 40 yaşın üstündeki erkeklerde 0.20 mV ve üzeri, kadınlarda 0.15 mV ve üzeri; diğer derivasyonlarda ise 0.1 mV ve üzeri olması şeklinde tanımlanmıştır. 12 derivasyonlu standart EKG’nin yanısıra inferior miyokard infarktüsü hastalarında eşlik eden sağ ventrikül infarktüsünü ayırt etmek için sağ göğüs derivasyonlarının da incelenerek V3R ve V4R’de ST elevasyonu aranması ve izole posterior miyokard infarktüsü hastalarının atlanmaması için klinik şüphe halinde V7-V9 derivasyonlarında ST elevasyonu olup olmadığının kontrol edilmesi önerilmektedir. Sol dal bloğu olan hastalarda tanıyı netleştirmek güç olsa da bu hasta grubunda revaskülarizasyon şansını kaybetmemek için yakın enzim takibi, eski EKG’lerin temini önerilmektedir. Devam eden miyokardiyal iskemi şüphesi olan ve yeni geliştiği düşünülen sol dal bloklu hastalara STEMİ gibi davranılması tavsiye edilmektedir. Bununla birlikte STEMİ hastalarının yaklaşık üçte birinde klasik göğüs ağrısı şikayetinin olmadığı tahmin edilmektedir(41). Göğüs ağrısına sebep olan pek çok farklı etiyoloji olması nedeni ile miyokard infarktüsü tanısı konulabilmesi için objektif kanıtlara ihtiyaç vardır. Hem farmakolojik hem de mekanik revaskülarizasyonun potansiyel ölümcül yan etkilerini ve komplikasyonlarını gereksiz yere hastaya yüklememek adına perikardit, sol ventrikül hipertrofisi ve J-noktası elevasyonu gibi koroner olmayan ST elevasyonu sebeplerini gerçek miyokard iskemisinden ayırt etmek gereklidir.

2.1.2.2. ST elevasyonsuz akut koroner sendromlar:

ST elevasyonsuz akut koroner sendromlar (NSTE-AKS); anstabil angina (UA) ve ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) hastalarını kapsamaktadır. Anstabil angina çoğunlukla diğer akut koroner sendromlarda olduğu gibi koroner arter aterotrombozundan kaynaklanan azalmış miyokard perfüzyonuna bağlı olarak oluşur. Fakat bu tabloda parçalanmış aterosklerotik plak üzerinde biyokimyasal olarak kanıtlanabilir miyokardiyal nekroza yol açmayan ve tam tıkaçıcı olmayan bir trombüs oluşur. Anstabil angina ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü benzer sunulumları ve patogenezleri nedeni ile birbiriyle çok yakın ilişkili tablolar olarak düşünülmeyle birlikte farklı ciddiyet derecesine sahiptirler.

Objektif kanıt eksikliği nedeni ile anstabil angina (aynı zamanda preinfarkt angina, ara akut koroner sendrom, akut koroner yetersizlik olarak da bilinir) tanısı, ciddiyele öykü alınmasını gerektirir ve akut koroner sendrom teşhisleri arasında en subjektif olanıdır. Semptomların ve bulguların koroner kalp hastalığına bağlı olup olmadığını ayırt etmek için pek çok farklı prensipler öne sürülmekle birlikte anstabil angina temel olarak üç farklı şekilde karşımıza çıktığı kabul edilmektedir:

1) istirahat anginası ya da minimal efor ile ortaya çıkan ve 20 dakikadan uzun süren angina

2) yeni ortaya çıkan –çoğunlukla son 1 ay içerisinde – ciddi şiddette angina

3) artan süre ve/veya şiddetteki 'kreşendo' angina (42).

Bu gevşek tanımlamaya uyan hastaların karmaşık doğası gereği anstabil angina için pek çok farklı sınıflama şeması yapılmıştır. Bunlar içerisinde tam olarak anstabil angina tanımını yapmasa da Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti (CCS) anginal yakınmaları kolayca derecelendiren bir sınıflama sistemi geliştirmiştir. Bu sisteme göre angina;

- Sınıf I: Olağan günlük aktivitelerde kısıtlamaya yol açmayan angina
- Sınıf II: Olağan günlük aktivitelere hafif kısıtlamaya yol açan angina
- Sınıf III: Olağan günlük aktivitelerde belirgin kısıtlamaya yol açan angina
- Sınıf IV: Tüm fiziksel aktiviteler sırasında rahatsızlığa sebep olan ya da istirahat halinde oluşan angina

olarak tanımlanır. Bu sınıflama göz önüne alınırsa kreşendo angina, yakınmalarda en az bir CCS sınıfı artış ya da en az CCS III ciddiyette angina olarak tanımlanabilir (43).

Anstabil angina için Braunwald risk değerlendirmesini de göz önüne alan kullanışlı bir sınıflama geliştirmiştir (Tablo 1). Braunwald bu sınıflama ile anstabil anginayı çevreleyen klinik olaylar ve ciddiyetini ayırt etmeyi amaçlamıştır. Bunlara ek olarak risk değerlendirmesine EKG değişiklikleri ve ihtiyaç duyulan medikal tedavi yoğunluğu eklendiğinde bir yıl içindeki miyokard infarktüsü veya ölüm riskini hesaplamak mümkün olmaktadır. Ciddiyete göre derecelendirildiğinde

- Sınıf I: Yeni ortaya çıkan ya da giderek artan fakat istirahatte olmayan angina
- Sınıf II: Son 1 ay içerisinde olan fakat son 48 saatte tekrarlamamış istirahat anginası

- Sınıf III: Son 48 saat içerisinde olan istirahat anginası şeklinde değerlendirilir.

Klinik olaylar göz önüne alındığında ise

- Sınıf A: Koroner olmayan sekonder bir nedene bağlı – anemi, hipotansiyon, uzamış taşikardi gibi- talep fazlalığı yaratan nedenlerle oluşan angina
- Sınıf B: Ekstrakardiyak koşullar olmaksızın primer koroner kalp hastalığının kötüleşmesi ile oluşan angina
- Sınıf C: Geçirilmiş miyokard infarktüsü sonrasında 2 hafta içerisinde oluşan angina şeklinde sınıflanır. Daha da fazlası ağrı sırasında geçici ST-T dalga değişiklikleri ve hastanın maksimum anti-anginal tedavi altında iken şikayetlerinin devam etmesi daha da kötü prognoza işaret eder. Özetle son 48 saat içinde ST-T değişikliklerinin eşlik etmediği anginası olan hastalar düşük riskli sayılırken, infarktüs sonrası maksimal tedavi altında yakınmaları devam eden hastalar en yüksek risk grubunu oluşturur.

Tablo 1: Anstabil angina hastalarında Braunwald sınıflaması

Şiddeti	Klinik durumlar		
	Sekonder koroner angina	Primer koroner angina	İnfarktüs sonrası koroner angina (MI sonrası 2 hf içinde olan)
I. Yeni başlayan ciddi ya da hızlanmış angina, dinlenme ağrısı yok	I A	I B	I C
II. Dinlenme anginası, subakut, önceki ay içinde olacak ancak son 48 saattir olmayan dinlenme anginası	II A	II B	II C
III. Dinlenme anginası akut, son 48 saat içinde dinlenme anginası	III A	III B	III C

Akut göğüs ağrısı ile başvuran ve takiplerinde ısrarcı ST segment yükselmesi olmaksızın miyonekroz göstergelerinde yükseklik saptanan hastalar ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) hasta grubunu oluşturur. Bu hastalarda ısrarcı ya da geçici ST-segment depresyonu, T-dalga tersleşmesi, T-dalga düzleşmesi, T-

dalgasında psödonormalizasyon gibi değişiklikler görülebilirken bazı hastalarda EKG tamamen normal saptanabilmektedir. Bu gruptaki hastalarda başlangıç stratejisi hastaları seri EKG ile monitorize etmek, iskemi ve diğer semptomlara yönelik tedavilere zaman kaybetmeksizin başlamak ve miyokardiyal nekrozu gösteren belirteçlerin tekrarlayan ölçümlerini yapmaktır (44).

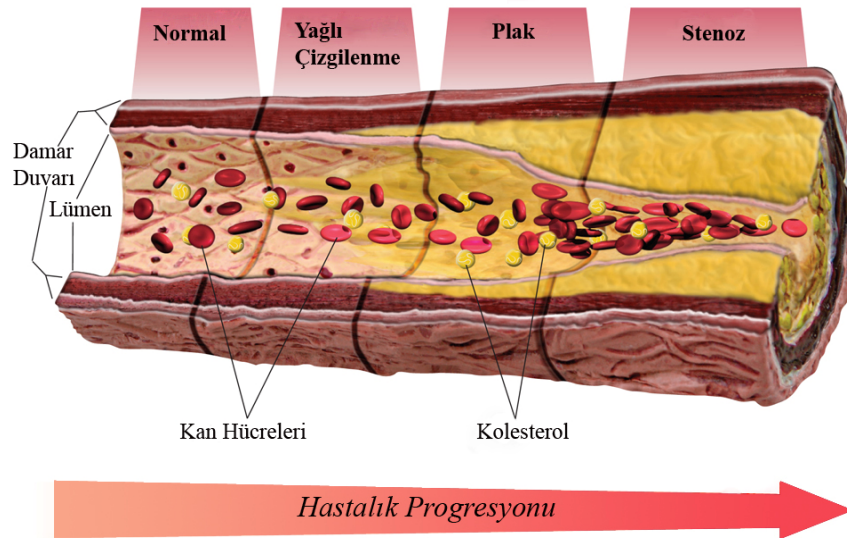
NSTEMİ hastalarının değişken EKG bulguları yanısıra klinik sunumları da birbirinden çok farklı olabilmektedir. Hastalar geleneksel olarak 20 dakikadan uzun süren istirahat anginası, yeni ortaya çıkan (de novo) CCS 2 veya 3 angina, daha önce varolan anginal yakınmaların en az CCS 3 olacak şekilde destabilize olması (kreşendo) ve miyokard infarktüsü sonrası (post-MI) angina gibi tablolarla karşımıza çıkabilmekle birlikte azımsanamayacak bir grubun da tamamen atipik semptomlarla başvurabileceği unutulmamalıdır (45). Özellikle yaşlı, diyabetik, demansif ve kronik böbrek yetersizliği olan hastalarda yakınmalar batıcı ya da plöretik tipte göğüs ağrıları, epigastrik rahatsızlık hissi, hazımsızlık şeklinde olabilmektedir. Özellikle tipik olmayan şikayet ve EKG bulguları ile başvuran hastalarda bazı klinik özellikler koroner arter hastalığı (KAH) olasılığını ve dolayısıyla NSTEMİ olasılığını artırır. Bunlar arasında yaş, erkek cinsiyet, pozitif aile öyküsü, koroner olmayan bir alanda –örneğin periferik arterler veya karotislerde- bilinen ateroskleroz hikayesi sayılabilir. Ek olarak diyabetes mellitus, böbrek yetersizliği ve daha önce geçirilmiş koroner arter hastalığı öyküsü (geçirilmiş miyokard infarktüsü, perkütan koroner girişim veya koroner arter by-pass greft operasyonu (CABG)) gibi risk faktörleri de hastalarda NSTEMİ-İKS ihtimalini yükseltir.

Kayıt verileri incelendiğinde NSTEMİ-İKS'lerin tutarlı şekilde STEMİ'ne oranla daha fazla olduğu gözlenmektedir(46). Ülkeler arasında değişmekle birlikte yıllık insidansın 1000 nüfus başına yaklaşık 3 olduğu tahmin edilmektedir(47). STEMİ hastalarının hastane içi mortaliteleri daha fazla iken (%7'e karşılık %3-5) 6 aylık ölüm oranları birbirine çok benzerdir (48,49,50). Uzun dönem takip sonuçlarına bakıldığında ise dört yılın sonunda NSTEMİ-İKS hastaları aleyhine yaklaşık 2 kat fark dikkati çekmektedir(51). Bu orta ve uzun dönemli mortalite değişiminin NSTEMİ-İKS hastalarının genellikle daha yaşlı ve diyabet, renal yetersizlik gibi daha fazla ko-morbiditeye sahip olmalarına bağlı olduğu düşünülmektedir.

2.1.3. Patofizyoloji:

Akut koroner sendromlar, aterosklerozun yaşamı tehdit eden klinik ortaya çıkış şekilleridir ve çoğunlukla akut tromboz ile tetiklenirler. Bu trombozlar beraberinde vazokonstriksiyonun eşlik edebildiği rüptüre olmuş veya aşınmış aterosklerotik plak üzerinde oluşur ve kan akımında kritik azalmaya hatta ani ölüme sebep olabilir (52,53,54). Nadir vakalarda akut koroner sendrom arterit, travma, spontan diseksiyon, tromboemboli, konjenital anomali kokain kullanımı ve kardiyak kateterizasyon gibi non-aterosklerotik etiyolojilere bağlıdır.

Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterleri tutan ve lipid birikimi ile giden kronik, multifokal, immunoinflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır (55). Ateroskleroz yaşamın erken dönemlerinde başlar ve zamanla ilerler (Şekil 2). İlerleme hızı önceden tahmin edilemez ve kişiler arasında belirgin farklar gösterir. Benzer şekilde kişinin risk faktörlerine maruziyeti ve ateroskleroza yatkınlığına bağlı olarak bireysel ateroskleroz evriminde de belirgin değişkenlikler gözlenebilir. Yine de ateroskleroza yatkın bireylerde bile obstrüktif ya da tromboza yatkın plakların gelişimi için pek çok dekad geçmesi gereklidir. Bu görece uzun zaman aralığı, tarama süreçleri ve risk azaltma girişimlerinin temelini oluşturur.



Şekil 2: Ateroskleroz progresyonu

Seri anjiyografik ve patoanatomik gözlemler, koroner arter hastalığının doğal ilerlemesinde iki aşıkâr sürecin işlediğini göstermektedir. İlki temelde ateroskleroza bağlı

yıllar içerisinde kademeli olarak lümeninde daralmayla sonuçlanan sabit ve genellikle geri döndürülebilir süreç; diğeri ise tromboz ve/veya vazokonstriksiyona bağlı oluşan, bu yavaş süreç sırasında ani ve önceden tahmin edilemeyen şekilde koroner arterlerde hızlı tıkanmaya sebep olan dinamik ve potansiyel olarak geri döndürülebilir süreçtir. Bu sebeple semptomatik koroner lezyonlarının çoğu değişik derecelerde kronik ateroskleroz ve akut trombüs içerir. Bu karışımın kesin doğası tam olarak bilinemediğinden çoğunlukla tabloyu tarif etmek için aterotromboz terimi kullanılmaktadır. Genel olarak aterosklerozun ön planda olduğu lezyonların kronik stabil anginadan sorumlu olduğu düşünülürken, trombüs oluşumunun ise akut koroner sendromlardaki sorumlu lezyonlarda kritik bileşen olduğu varsayılmaktadır (56,57).

2.1.3.1. Vasküler Endotel:

Tüm dolaşım sisteminin intimal yüzeyi tek kat halindeki endotel hücre katmanı ile örtülüdür. Yani normal koşullar altında, kan içeriğinin devamlı temas halinde olduğu tek yerleşik hücre tipi vasküler endoteldir. Yirminci yüzyılın başına kadar endotel hücreleri sadece kan akımına karşı basit bir bariyer olarak düşünülürken son yıllarda yapılan pek çok çalışma ile endotel hücrelerinin prostasiklin, endotelin-1, hiperpolarize edici faktör ve nitrik oksit gibi pek çok aktif molekül üreterek hem vazomotor tonus hem de tromboz oluşum riskinde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir (58). Endotel disfonksiyonu, artmış oksidatif stres ve azalmış nitrik oksit biyosentezi ile ilişkilidir. Nitrik oksit, nitrik oksit sentaz enzimi etkisinde L-argininden sentez edilir, vasküler tonusun ve reaktivitenin sağlanmasında çok önemli bir rol oynayan endotel-kaynaklı gevşeme faktörüdür (59).

Endotel disfonksiyonu bilinen tüm kardiyovasküler hastalıkların patogenezi ve klinik gidişatında rol oynar ve gelecek kardiyovasküler olay riski ile ilişkilidir (60). Sistemik endotel disfonksiyonu akut koroner sendrom hastalarının stabiliteilerinin bozulmasında major bir öngördürücüdür (61).

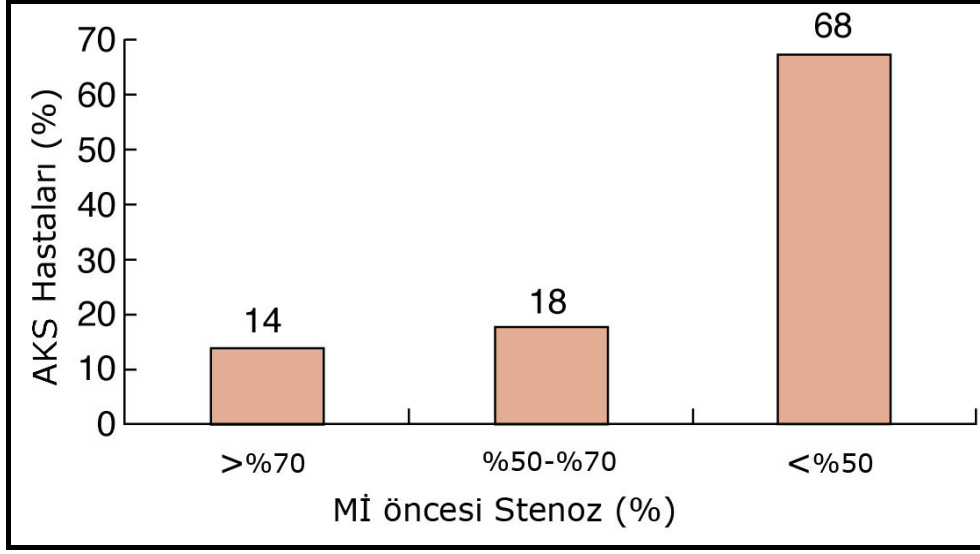
2.1.3.2. Aterosklerotik plak:

Aterosklerotik plak, fibrolipid bağ dokusundan kalın bir kapsül ile çevrili bir lipid merkez içerir. Merkez hem asellüler yağ kitlesi hem de intrasitoplazmik kolesterol damlaları içeren sayısız makrofaj barındırır. Benzer şekilde hücre dışındaki yağların çoğu –

bir kısmı kristal formunda olmak üzere- kolesterol ve esterleridir. Monositlerden farklılaşan makrofajlar arter lümenini terk ederek endoteli geçip plak içerisine invaze olur. Sonrasında gerçekleşen intrasellüler lipid birikimi nedeni ile bu makrofajlar 'köpük hücre' olarak adlandırılır. Köpük hücreler fazlasıyla aktiftir ve doku faktörü, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), interlökinler, metalloproteinazlar gibi pek çok prokoagülan ve inflamatuvar sitokinler üretirler. Tüm bu lipid kitlesi ve inflamatuvar hücreler; düz kas hücreleri, fibroblastlar ve miyofibroblastlar tarafından üretilen temel olarak kollajenden oluşan bir bağ dokusu kapsül ile çevrilidir. Fibröz kapsülün bir kısmı arter lümeni ile plak arasında devam eder ve bu bölüme plak başlığı adı verilir (62).

Koroner aterosklerotik plaklar biyolojik olduğu kadar yapısal olarak da heterojen bir bileşim gösterirler ve aynı koroner arterdeki komşu plaklar bile birbirinden çok farklı olabilmektedir. Koroner plakların en azından büyük çoğunluğu klinik açıdan sessiz kalacaktır. Gerçekte yaşam boyu çok az sayıda plak, tromboz ile komplike olur ve bu tromboza meyilli tehlikeli plaklara duyarlı plak denilmektedir. Duyarlı plakların kısa dönemli yüksek tromboz riski nedeni ile akut koroner sendromlara sebep olan plaklar oldukları düşünülmektedir (62).

Arteriyel yeniden şekillenme çift yönlüdür. Akut koroner sendromdan sorumlu plaklar genellikle görece daha büyük yapıda ve pozitif ya da dışa doğru yeniden şekillenme olarak adlandırılan, belirgin potansiyel tehlike içeren damar duvarı hastalığı olmasına karşın normal lümen çapının korunduğu kompensatuvar genişleme gösterirler (64,65). Bu tip lezyonlar arter duvarında gizlidir ve anjiyografi ile tespit edilemeyebilir. İnfarktten sorumlu trombüslerin dörtte üçünün infarkt öncesi sadece hafif ya da orta dereceli darlığa neden olan plaklar üzerine olduğu kabul edilmektedir (Şekil 3). Bu nedenle miyokard infarktüslerin büyük çoğunluğu akut olay öncesi hemodinamik olarak anlamsız ve muhtemelen asemptomatik aterosklerotik lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Tam tersine stabil anginadan sorumlu plaklar genellikle daha küçük yapıda olmakla birlikte bölgesel çekilmenin eşlik ettiği (negatif veya içe doğru yeniden şekillenme) daha ciddi lümen daralmasına yol açarlar (65).



Şekil 3: Akut koroner sendrom hastalarında olay öncesi tahmini stenoz yüzdeleri

Akut koroner sendromlara yol açan koroner trombüslerin yaklaşık %75'i plak rüptürü ile tetiklenir (52). Plak rüptürüne çoğunlukla normalde arter lümeni ile lipidden zengin merkeze sahip inflame plağı birbirinden ayıran fibröz başlıkta oluşan bir yapısal defekt neden olur. Rüptüre olmuş plakların morfolojik yapısına bakıldığında bazı özellikler dikkati çekmektedir: lipid birikimi, lokal düz kas hücre kaybının eşlik ettiği fibröz başlık incilmesi(66), aktive olmuş pek çok makrofajın yanısıra bazı mast hücreleri ve nötrofillerden kaynaklanan inflamasyon (57, 67, 68) ve plak içi kanama (69) gibi. Bunun aksine düz kas hücresi aracılı iyileşme ve onarım süreci plağı stabilize eder ve rüptüre olmaktan korur (70). Plak büyüklüğü veya stenoz derecesi plak duyarlılığı açısından fazla bir anlam ifade etmemektedir (64). Ek olarak klinik gözlemler akut koroner sendromdan sorumlu lezyonların stabil anginadan sorumlu plaklara göre daha az kalsifiye olduğunu göstermektedir ki bu da kalsifikasyonun plak stabilizasyonu anlamına gelebileceğini düşündürmektedir(71).

Plak erozyonu terimi ise bozulmamış (intakt) plak ve süperempoze trombüs için kullanılmaktadır. Trombüsle temas halindeki bölgede endotel kaybı gözlenirken plak bozulması söz konusu değildir (72). Bu plaklarla ilişkili trombojenik etkenin plak içinden çok plak dışından kaynaklandığı düşünülmektedir (tromboza yatkınlık ya da duyarlı kan).

Plak erozyonu tanımlamasının trombüs tablolarının küçük bir kısmından sorumlu olduğu varsayılmaktadır (kadınlarda yaklaşık %40 ve erkeklerde yaklaşık%20) (72). Erode olmuş plaklar üzerinde trombüs gelişiminin nedenleri tam olarak anlaşılammakla birlikte artmış agregasyon, hiperkoagülabilité, dolaşan kandaki doku faktörü ve/veya baskılanmış fibrinoliz suçlanan mekanizmalar arasındadır. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar kandaki aktif lökositlerin mikropartiküller halinde aktif doku faktörünü, trombositler üzerine aktarabildiklerini göstermektedir (73,74). Buna bağılı olarak dolaşan kandaki bu tip doku faktörü kaynakları endotel soyulmasının olduğu alanlarda –plak erozyonunda olduğu gibi- plak kaynaklı doku faktörü yerine trombüs oluşumuna neden olabilmektedir.

2.1.3.3. Koagülasyon:

Plazma koagülasyon proteinleri (pıhtılaşıma faktörleri) normalde dolaşan plazmada biyolojik olarak inaktif zimojen (proenzim) formu şeklinde bulunurlar. Vasküler sistemin tromborezistan doğasını etkileyen mekanik hasar ya da inflamasyon ve diğér sistemik uyaranlar oluştuğunda koagülasyon sistemi aktiflenir. Eđer fizyolojik antitrombotik savunma alt edilebilirse sonuç trombosit ve fibrinden oluşán hemostatik trombüsün formasyonudur. Koagülasyon sisteminin lokal vasküler hasar ile tetiklendiğı durumlarda tıkaçıcı hemostatik trombüs tam olarak yaralanmanın üzerinde oluşur ve bu bölgeye kısıtlı kalır (75).

Koagülasyon protein serisinin fibrin formasyonu ile niyahete ulaşan reaksiyonları, çoğunlukla şelale ya da kaskada benzetilmektedir. Koagülasyon kaskadı ileri derecede koordine ve plazma zimojenlerinin serin proteazlara seri aktivasyonunu içeren birbirine bağılı enzimatik reaksiyon zinciri ile regüle edilir. Her bir proteaz peptid bağlarını kopararak kendinden sonra gelen zimojen-proteaz dönüşümünü katalizler. Bu seri reaksiyonlar bir biyokimyasal amplifikatör görevi görür ve küçük bir başlatıcı stimulus yüksek miktarda son ürün olan fibrin oluşumu ile sonuçlanır.

Pıhtılaşıma ekstrensek ya da doku faktörü ve intrensek ya da temas aktivasyonu yolu olarak bilinen iki farklı yol ile gerçekleşir. Koagülasyon aktivasyonun bu iki yolağı esas koagülasyon enzimi olan trombinin oluşumu ile sonuçlanacak ortak bir reaksiyon dizisinde birleşir. Trombin sadece fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlamla kalmaz aynı zamanda pek çok stratejik seviyeden koagülasyon sistemini geribildirim ile aktifleştirerek kaskadın

devamlılığını temin eder. Doku faktörü olarak da bilinen ekstrinsek yolun *in vivo* koşullarda koagülasyonu başlattığı düşünülmektedir. İntegral membran glikoproteini olan doku faktörünün hasarlanma ile aktiveleşen endotel hücreleri ve normalde doku faktörü eksprese etmeyen kan hücreleri üzerinde sunulması ile koagülasyon tetiği çekilmiş olur (76,77). Alternatif olarak vasküler hasar ekstrasellüler alandaki düz kas hücreleri veya makrofajlar üzerinde eksprese edilen doku faktörü ile kanın karşılaşmasını da sağlayabilir. Diğer yandan intrinsek yolda pıhtılaşma negatif yüklü yüzeylerde özellikle ortamda iki temas faktörünün (prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininogen) varlığında faktör XIIa'nın otoaktivasyonu ile aktif formuna dönmesi ile başlar (78). Fizyolojik olarak organizmada faktör XIIa'yı aktiveleştirecek negatif yüklü yüzey bulunamamış olmakla birlikte bu yolak *in vitro* ortamda pıhtı oluşturulmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Her iki yolun ortak noktası ile oluşan faktör Xa protrombinin trombine dönüşmesini sağlar. Trombin çok fonksiyonlu bir enzim olmasının yanısıra en önemli görevi çözünür haldeki fibrinojenin çözülemeyen fibrin matriksine dönüşümünü sağlamaktır (79).

2.1.3.4. Trombositler:

Trombositler dolaşımdaki ortalama ömürleri 7-10 gün arasında değişen, kemik iliğindeki megakaryositlerden kana salınan hücre parçalarıdır(80). Bu hücre parçalarının çekirdekleri yoktur ve bu sebeple çok az sayıda yeni protein sentezleme yetenekleri vardır. İntakt endotel, güçlü trombosit inhibitörlerini de içeren anti-trombotik özelliklere sahiptir. Vasküler intimal hasar ile endotelin anti-trombotik yeteneği lokal olarak bozulur ve dolaşan kan örtülü durumdaki trombojenik subendotelyal maddelerle temas haline geçer. Dolaşan kandaki trombositler vasküler bozulmayı tanır ve hasar bölgesine bağlanır. Bu adezyon yaralanma bölgesinde tek katmanlı bir trombosit yüzeyi oluşmasını sağlar. Trombosit adezyonu temel olarak endotel hücreleri ve megakaryositlerden sentezlendikten sonra plazmada hazır olarak bulunan von Willebrand faktör (vWF) aracılığı ile gerçekleşir. Bunun yanısıra trombosit bağlanması subendotelyal kollajenle direk etkileşim ile de gerçekleşebilir. Adezyon sonrası trombositler aktiveleşir. Aktive trombositler sitoplazmik granüllerinde bulunan ADP, serotonin, fibrinojen, vWF, tromboksan A2 ve büyüme faktörleri gibi hemostaza çeşitli yönlerden yardımcı maddeler salgırlar. Trombositlerden salınan granül içeriği ve tromboksan A2 gibi maddeler aracılığıyla trombosit aktivasyonun son aşaması olan trombosit agregasyonu (trombosit-trombosit etkileşimi) uyarılır.

Trombosit tıkaçının stabilizasyonu ve sabitlenmesi koagülasyon kaskadının son ürünü olan fibrin ile gerçekleştirilir. Venöz dolaşımdaki gibi düşük shear kuvvetlerinin etkili olduğu alanlarda trombosit agregasyonunun moleküler yapışkan fibrinojen iken arteriyel dolaşım gibi yüksek shear kuvvetlerinin etkili olduğu bölgelerde vWF'ün kendisi trombosit adezyonunda ligand olarak davranır. Fibrinojen veya vWF glikoprotein IIb/IIIa integrin kompleksi içinde lokalize spesifik trombosit membran reseptörüne bağlanır. Trombosit yüzeyinde aktive olan integrinlere ligandların bağlanmasından sonra 'dışarıdan-içeriye' denilen intratrombositler sinyal iletimi ile geridönüşümsüz agregasyon ve pıhtı çekilmesi başlatılmış olur (81,82). Pıhtı retraksiyonu trombosit üzerindeki glikoprotein IIb/IIIa ile ekstrasellüler fibrin ve intrasellüler aktin-miyosin filamentlerinin etkileşmesi ile gerçekleşir. Böylece trombositler birbirleriyle daha yakın temasa geçer ve çevre etkenlerden daha iyi korunan hemostatik tıkaç oluşmuş olur (83).

2.1.4. Akut Miyokard İnfarktüsü Gelişimi:

Miyokard infarktüsüne bağlı geri dönüşümsüz hücre ölümü – kollateral dolaşım ve ileri akım yokluğunda- koroner arterin tam tıkanmasını izleyen ilk 15-20 dakika içerisinde oluşmaya başlar. Tıkalı arterin suladığı alandaki en ciddi iskemi çoğunlukla subendokardiyal alanı etkiler ve hayvan çalışmalarında gösterildiği gibi miyokard nekrozu çoğunlukla zamana bağlı olarak subendokarddan subepikarda dalga fenomeni şeklinde ilerler(84). İskemik nekroza duyarlılık derecesi önceden koşullanma ve oksijen ihtiyaç/sunum dengesizliğine bağlıdır. Ayrıca hastalar arasında ileri derecede değişken olmakla birlikte sonuçta gelişecek infarkt miktarını belirleyen iki temel etmen vardır. Birincisi tıkanmanın yeri (jeopardize miyokard miktarı) ve ikincisi miyokard iskemisinin ciddiyeti ve süresi.

Miyokard infarktüsü gelişen hastalar arasında, spontan oluşan ya da rezidüel olarak varolan ileri akım miktarı ve kollateral dolaşımın ileri derecede değişken olması nedeni ile infarkt gelişim hızı ve yaygınlığını öngörmek güçtür. Bazı hastalarda koroner oklüzyonu takiben kollateral dolaşım gözlenmez ve bu tip hastalarda genellikle hızlı biçimde transmural infarktüs gelişir. Bazı olgularda ise koroner arterde tam tıkanma oluşmasına rağmen yaygın kollateral akım varlığı sayesinde klinikte görece daha küçük infarkt alanı ortaya çıktığı gözlenir.

Oklüzyon geliştiği andaki mevcut kollateral akım miyokard infarktüsü gelişimini kısıtlar ve hatta engelleyebilir. İstirahatte anginası olan anstabil angina hastalarının %10'unda başvuru sırasında sorumlu arterin tam tıkalı olmasına karşın hastalarda hiç miyokard nekrozu oluşmaz (85). Q dalgasız miyokard infarktüsü hastalarının erken dönemdeki anjiyografilerinde %25 hastada sorumlu arter tıkalı tespit edilebilirken bu oranın ilerleyen günlerde %40'lara kadar çıkabildiği bilinmektedir (85). Tersine STEMI hastalarının neredeyse tümünde başlangıçta tıkalı bir sorumlu arter vardır. Bu hastalarda hızlı şekilde rekanalizasyon gelişmez ise hastaların çoğunda zayıf kollateral dolaşım varlığı ile birlikte yaygın transmural infarktüs gelişir ve EKG'de Q dalgası oluştuğu görülür.

2.1.4.1. Klinik özellikler ve öykü:

Alternatif tanıların ayırımının yapılmasında ayrıntılı öykü alınması zorunludur. Semptomatik bir hasta ile karşılaşıldığında koroner arter hastalığı ihtimalini arttıran klinik özellikler; aynı zamanda akut koroner sendrom olasılığını da göstermiş olur: ileri yaş, erkek cinsiyet, periferik arterler ve karotis gibi koroner arterler dışındaki alanlarda bilinen ateroskleroz gibi. Diyabet, renal yetersizlik, daha önce geçirilmiş koroner olay gibi risk faktörlerinin varlığı özellikle NSTEMI-AKS ihtimalini artırır. Her şeye rağmen tüm bu faktörlerin içinde hiçbiri akut koroner sendroma özgün değildir.

Klinik olarak başlangıç, çoğunlukla istirahatte olan veya minimal egzersiz ile uyarılan göğüste rahatsızlık hissidir. STEMI hastalarının 3'te 2'sinde bir hafta önceden prodromal belirtiler başlarken 3'te 1'inde bu süre 4 haftaya kadar yayılabilir. Tüm hastalara bakıldığında sadece %20'sinin şikayetlerinin, son 24 saatten az süre içinde başladığı görülür. Bu nedenle öykü alınması sırasında prodromal belirtilerin ayrıntılı sorgulanması tanıya giden yolda zaman kaybının önlenmesi için önemlidir.

Akut koroner sendrom hastaları pek çok farklı semptom tabloları ile başvurabilir. Tipik klinik ortaya çıkış çoğunlukla dakikalar süren ya da devamedegelen retrosternal baskı hissi veya sol kol, boyun, çeneye yayılım gösterebilen ağrılık 'angina'dır. Bu şikayetlere terleme, mide bulantısı, karın ağrısı, dispne veya senkop eşlik edebilir. Akut koroner sendromda gözlenen göğüs ağrısı 20 dakikayı aşan istirahat anginası, de novo CCS III angina ya da kreşendo şeklindeki CCS III angina şeklinde karşımıza çıkabilir. NSTEMI-AKS hastalarında uzamış ağrı %80 oranında görülürken de novo ya da şiddetlenen ağrı hastaların

sadece %20'sinde gözlenir (86). STEMI hastaları genellikle en şiddetli ağrıdan yakınır ve buna ölüm korkusu eşlik edebilir. Ağrı her ne kadar tipik olarak göğüs ortası veya sol göğüs yarımında hissedilse de omuza, kola, çeneye, boyuna, epigastrik alana yada sağ göğüs bölgesine yayılabilir.

Akut koroner sendrom hastalarında atipik sunulumlar da seyrek değildir. Epigastrik ağrı, batıcı tarzda göğüs ağrısı, kısmen plöretik karakterdeki ağrı, yeni ortaya çıkan hazımsızlık ya da artan nefes darlığı gibi. Atipik şikayetler genellikle daha genç (25-40yaş) ya da daha yaşlı (>75 yaş) hastalarda; kadınlarda; diyabeti, kronik renal yetersizliği veya demansı olan hastalarda daha sık görülür (87,88). Göğüs ağrısının olmayışı tanının atlanmasına ve hastanın tedaviden mahrum kalmasına sebep olabilir (89). Göğüs ağrısının fiziksel egzersiz ile artması, istirahat veya nitrat ile azalması iskemi tanısını destekler. Eşlik eden taşikardi, hipotansiyon veya kalp yetersizliği belirtileri olması kötü prognoz göstergesidir ve hızla tanı konulup tedavinin başlatılmasını gerektirir. Ayrıca anemi, enfeksiyon, inflamasyon, ateş, metabolik veya endokrin bozukluklar gibi özellikle NSTEMI-STEMI'nin ortaya çıkışını kolaylaştıran ya da kötüleşmesine sebep olabilecek durumlara ait klinik belirtiler de gözden kaçırılmamalıdır.

STEMI hastalarının %50'sine yakınında prodrom döneminde belki de plak rüptürüne etki edebilen emosyonel ve/veya fiziksel stres faktörleri tanımlanabilir. Ayrıca STEMI hastalarında sirkadiyen bir ritim göze çarpmaktadır. En yüksek insidans muhtemelen trombosit agregasyonunu arttırabilen katekolamin ve kortizol seviyelerindeki artışa bağlı olarak sabahın erken saatlerinde saptanmıştır. Toplum çalışmalarında miyokard infarktüsünün %30 oranında sessiz olarak ya da çok az semptom ile geliştiği gözlenir. Bu hastalarda tanı daha sonra yapılan incelemelerde tesadüfi olarak konur(90).

Akut koroner sendrom hastalarına özel herhangi bir fizik muayene bulgusu olmamasına karşın hastaların çoğunda otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı solukluk, terleme gibi belirtiler veya hipotansiyon, nabız basıncında daralma gibi bulgular gözlenebilir. Bunların yanısıra hastalarda nabız düzensizlikleri, bradikardi veya taşikardi, üçüncü kalp sesi, akciğer bazallerinde raller saptanabilir. Kalp yetersizliği belirtileri veya hemodinamik instabilite göstergeleri tanının hızlıca doğrulanması ve tedavinin başlatılması için önemli bir uyarandır. Fizik muayenenin bir amacı da alternatif tanılara ait bulguları saptamak olmalıdır.

2.1.4.2. Teşhis:

Geçtiğimiz aylarda yenilenen ‘Miyokard İnfarktüsünün Evrensel Tanımı’na göre akut miyokard infarktüsü tanımı (91) (CABG operasyonu ve perkütan koroner girişim ile ilgili maddeler dışarıda bırakıldığında):

- Kardiyak biyogöstergelerde yükselme ve/veya düşmenin tespit edilmesinin yanında aşağıdakilerden en az birinin birlikte bulunması:
 - İskemi semptomları
 - Yeni veya yeni olduğu düşünülen ST segment ve T dalga değişiklikleri ve sol dal bloğu
 - EKG’de patolojik Q dalgası gelişmesi
 - Görüntüleme yöntemleri ile ortaya konan yeni canlı miyokard kaybı ya da yeni gelişen bölgesel duvar hareket kusuru
 - Anjiyografi ile veya otopside ortaya konan intrakoronar trombüs varlığı
- Kardiyak biyogöstergeler elde edilemeden ya da yükselme fırsatı bulamadan ortaya çıkan ve miyokard iskemisini düşündüren semptom ve yeni iskemik EKG değişiklikleri veya yeni sol dal bloğu bulunan kişilerde gelişen kardiyak ölüm

2.1.4.2.1. EKG:

Akut koroner sendromdan şüphelenilen hastaların erken aşamadaki değerlendirilmesinde istirahat EKG’si merkezi bir rol oynar. Akut göğüs ağrısı ile acile kabul edilen tüm hastalara ilk 10 dakika içerisinde 12 derivasyonlu istirahat EKG’si çekilmeli ve deneyimli bir doktor tarafından yorumlanmalıdır (92). Akut koroner sendromların ST elevasyonlu olan ve olmayan şeklindeki ilk sınıflandırmasını yapmasının yanısıra özellikle ağrı sırasında çekilen EKG’deki dinamik değişikliklerin de diagnostik değeri yüksektir. İdeal olanı semptom varlığında çekilen EKG’nin şikayetler geçtikten sonra çekilen EKG ile karşılaştırılmasıdır. Bilhassa bazalde sol ventrikül hipertrofisi ve geçirilmiş miyokard infarktüsü bulguları olan hastaların EKG’sinin mümkün ise daha önce çekilenler ile karşılaştırılması özellikle değerlidir (93,94).

ST segment ve T dalga değişiklikleri anstabil akut koroner sendromun başlıca EKG değişiklikleridir (95,96). ST depresyonu miktarı ve ST depresyonu olan derivasyon sayısı iskeminin yaygınlığı ve şiddetini göstermenin yanısıra prognoz ile de ilişkilidir (97). 0.5 mm ve daha üzeri ST depresyonu uygun klinik varlığında NSTEMI-AKS düşündürür ve prognoz ile bağlantılıdır(98). Minor (<0.5 mm) ST depresyonunu klinikte ölçmek güç olabilmektedir. Daha fazla miktardaki 1 mm ve üzeri ST depresyonu %11 daha fazla mortalite ve 1 yıllık miyokard infarktüsü oranı ile ilişkilidir (96). 2 mm ve üzeri ST depresyonu 6 kat fazla mortaliteye işaret eder (99). Geçici ST elevasyonunun eşlik ettiği ST depresyonu da yüksek riskli hasta grubunu göstermektedir (100). ST depresyonu olan hastalar R dalgalarının dominant olduğu derivasyonlardaki izole T dalga inversiyonuna (>1 mm) sahip hastalara göre daha yüksek riskli iken başvuruda normal EKG'ye sahip hastalar bu iki gruba göre daha düşük risklidir. Bazı çalışmalarla izole T dalga inversiyonun klinik önemi üzerine şüpheler ortaya konmakla birlikte anterior göğüs derivasyonlarında derin ve simetrik T dalga inversiyonu çoğunlukla ön inen arter proksimali veya sol ana koroner arterde ciddi stenoz ile ilişkilidir (101).

Özgün semptomlar eşliğinde yeni gelişen ST elevasyonu akut koroner oklüzyonun sonucu olan transmural iske mi göstergesidir. Akut miyokard infarktüsünün çok erken safhalarında dev T dalgaları nadir olsa da görülebilmektedir. Persiste eden ST elevasyonu – sol ventrikül hipertrofisi ve sol dal bloğu olmadığı koşullarda- V2 ve V3 derivasyonlarında 40 yaşın altındaki erkeklerde 0.25 mV ve üzeri, 40 yaşın üstündeki erkeklerde 0.20 mV ve üzeri, kadınlarda 0.15 mV ve üzeri; diğer derivasyonlarda ise 0.1 mV ve üzeri olması şeklinde kabul edilmektedir (3). ST segmentinin vektörü hasar olan bölgeyi işaret eder ve pek çok hastada infarkt ile ilişkili arterin tahminine imkan tanır.

ST segment depresyonu resiprokal derivasyonlarda elektriksel ayna ya da başka bir alandaki gerçek iskeminin göstergesi olabilir. ST segment elevasyonu olmayan durumda ST depresyonu subendokardiyal iskeminin göstergesidir. Tipik ST segment elevasyonu yokluğunda bu hastalarda NSTEMI olup olmadığını gösteren tek şey miyokardiyal hücre hasarı belirteçleridir. Sağ prekordiyal derivasyonlarda izole ST segment depresyonu posterior miyokard infarktüsünün göstergesi olabilir. Özellikle tipik klinik yokluğunda V1 ve V2 derivasyonlarındaki sınırdaki ST segment elevasyonu dikkatle değerlendirilmeli ve erken repolarizasyondan ayırımı yapılmalıdır.

Hücre nekrozunun evrimi sırasında R dalga amplitüdü giderek azalır, T dalgaları negatifleşir ve Q dalgaları oluşur. V2-V3 derivasyonlarında 0.02 sn veya daha uzun Q dalgası/QS kompleksi; I, II aVL, aVF veya V4-V6'yı içeren ardışık en az iki derivasyonda 0.03 sn veya daha uzun ve 0.1 mV veya daha derin Q dalgası/QS kompleksi varlığı klinik olarak kanıtlanmış miyokard infarktüsünü gösterir (91). Her şeye rağmen Q dalgasının varlığı veya yokluğu transmural infarktüs için güvenilir işaretler değildir.

Tamamen normal EKG'nin varlığı bile akut koroner sendromu düşündüren şikayetleri olan hastalarda tanıyı dışlamak için yeterli değildir. Çeşitli çalışmalarda acil servisten taburcu edilen normal EKG'ye sahip hastaların yaklaşık %5'ine sonradan akut miyokard infarktüsü ya da anstabil angina tanısı konduğu gösterilmiştir (101,102,103). Bu tip vakalarda çoğunlukla sirkumfleks arter sorumlu tutulmaktadır. Yine de semptomatik dönemde çekilen tamamı ile normal bir EKG akla alternatif tanıları da getirmelidir.

2.1.4.2.2. Miyokardiyal nekroz belirteçleri:

Biyokimyasal belirteçler akut göğüs ağrısı ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde çok önemli bir rol oynar. Rutin laboratuvar parametreleri yanında akut koroner sendromdan şüphelenilen hastalarda bakılan miyokard nekrozu göstergeleri sadece miyokard infarktüsü tanısında değil yüksek riskli hastaların belirlenmesinde de işlev görür. Anstabil angina hastalarında yapılan histopatolojik incelemelerde sorumlu arterin suladığı miyokard adasında fokal hücre nekrozları olduğu görülmüştür. Bu duruma tekrarlayan trombüs embolizasyonlarının sebep olduğu sanılmaktadır(104,105). Bu kadar küçük hücre yıkımları rutin kreatin kinaz (CK) ve kreatin kinaz MB fraksiyonu (CK-MB) ölçümleri ile saptanamaz. Miyoglobinin CK ve CK-MB'ye göre daha hızlı yükselmekle birlikte miyokardiyal nekroz için spesifik değildir ve minor hasarlarda yükselmez.

CK,CK-MB ve miyoglobinin bu biyokimyasal kısıtlamaları nedeni ile 1990'ların başında minor miyokard hasarını saptamak için troponin T ve I ölçümlerine başlanmıştır. Troponin I ve T kas hücrelerindeki kontraktil aparatın bir komponentidir ve hem düz kas hem de miyokard kasında bulunur. Miyokarda ait troponinlerin genetik yapısının ve dolayısıyla aminoasit diziliminin farklı olması nedeni ile bu proteinlere spesifik antikörlerle ölçüm yapılmaktadır (106). CK-MB'nin iskelet kası travması gibi durumlarda yanlış pozitif şekilde yükselmesine karşılık miyokarda özel troponinlerin ölçümü kardiyak tutulumu

çoğunlukla kesinleştirir. Miyokard infarktüsü hastalarında ilk 3-4 saat içinde troponinler yükselmeye başlar ve 2 haftaya kadar uzayan süreçte kanda tespit edilebilir düzeylerde kalır. CK-MB seviyelerinde artış olmayan anstabil angina hastalarının yaklaşık üçte birinde yüksek duyarlıklı troponin düzeylerinde küçük artışlar saptanabilmektedir (107-115).

Kardiyak troponinler sadece miyokard infarktüsü tanısında kullanılmayıp prognoz göstergeleri olarak da klinikte yer bulmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada troponin I ve T'nin hem hastaneye yatışta hem de uzun dönemli izlemede artmış riskle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlk olarak anstabil angina hastalarını içeren küçük bir kohortta troponin T'nin ölüm ve hastane yatışı sürecinde gelişecek miyokard infarktüsü için yüksek risk göstergesi olduğu bildirilmiştir (108). Daha sonraki bir çalışmada troponin değerinin 5 ayı aşan dönemde prognostik değer taşıdığı rapor edilmiştir (111). GUSTO II A çalışmasının miyokard infarktüsünü içeren subgrubunda tüm akut koroner sendrom spektrumunda troponin T'nin prognostik potansiyeli değerlendirilmiştir (116). Hasta kabulü sonrası 2 saat içerisinde bir kez bakılan troponin T düzeyi 30 günlük mortalite ve diğer major komplikasyonlar için yüksek öngördürücü olarak bulunmuştur. Troponin T'nin prognostik değeri EKG bulgularından bağımsızdır ve CK-MB'e üstündür. TIMI III B çalışmasında troponin I'nın da benzer prognostik etkiye sahip olduğu, anstabil angina ve NSTEMİ hastalarında mortalite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (110).

Troponinlerin miyokard hasarını tespit etmek için altın standart olarak evrensel kabulü önündeki tek engel troponin konsantrasyonlarının özellikle böbrek yetersizliği gibi bazı kardiyak olmayan durumlarda da yükseldiğinin saptanmasıdır. Serebrovasküler olay, subaraknoid kanama, endokrin hastalıklar, polimiyozit, dermatomiyozit, hematolojik maligniteler gibi bazı durumlarda troponinler miyokard hasarı ile ilişkisiz yükselebilmektedir (117,118). Yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda troponinlerin septik hastalarda da artabildiği gösterilmiştir. Daha da önemlisi bu artışın sol ventrikül disfonksiyonu ve multi-organ yetersizliği varlığı ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Fakat troponinlerin hastanede yatış süresi veya sağkalım üzerine etkisi halen belirsizdir (119).

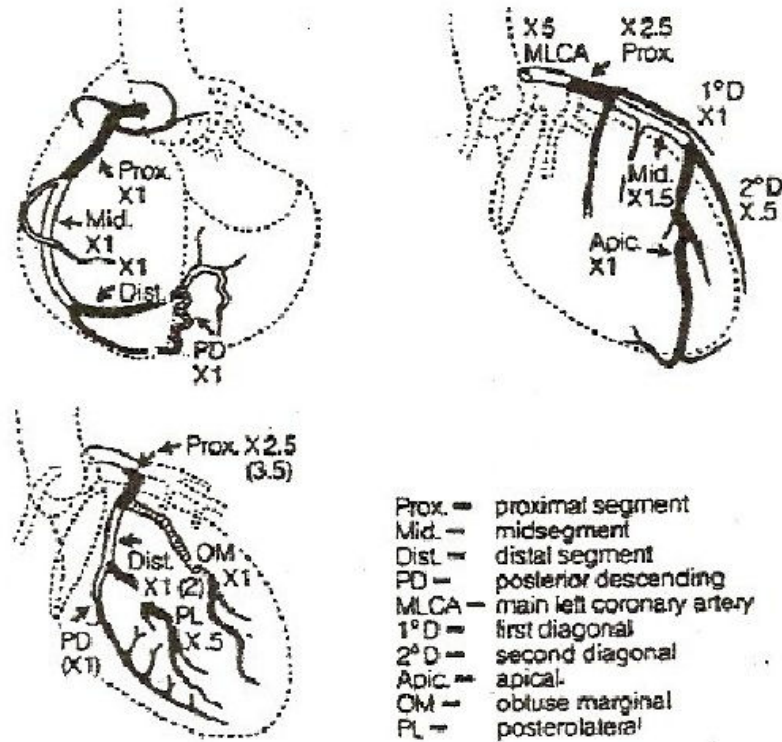
2.1.4.2.3. Ekokardiyografi:

2011 ESC NSTEMİ kılavuzunda tüm acil birimlerinde ekokardiyografinin bulundurulması ve göğüs ağrısı ile başvuran tüm hastalara uygulanması önerilmektedir.

Deneyimli kişiler tarafından yapıldığında koroner oklüzyon sonrası saniyeler içinde gelişebilen geçici bölgesel hipokinezi veya akinezi gibi iskeminin direkt bulgularını göstermesi yanında ayırıcı tanıya giren aort diseksiyonu, pulmoner emboli, aort stenozu, hipertrofik kardiyomiyopati veya perikardiyal efüzyon gibi tanıların dışlanmasına da yardımcı olur. Ayrıca koroner arter hastalarında sol ventrikül disfonksiyonun önemli bir prognoz göstergesi olduğu bilinmektedir.

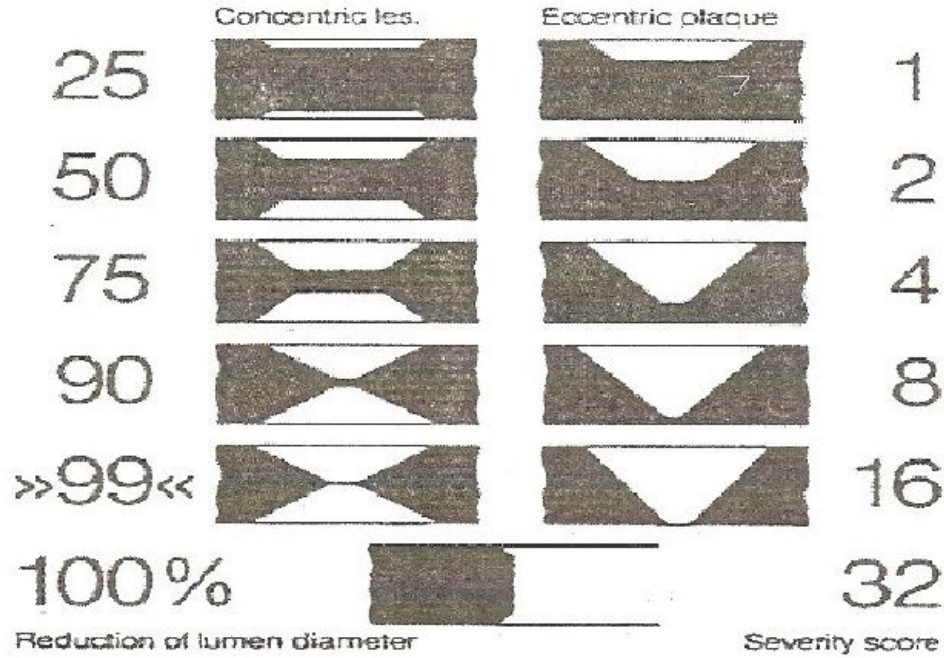
2.1.5. Koroner arter hastalığı yaygınlığı: Gensini skoru

Gensini skoru koroner arter ağacındaki stenoz ciddiyetini fonksiyonel önem değişkeni ve stenoz değişkenlerinin çarpımlarının toplamı ile değerlendiren bir skorlama sistemidir. Fonksiyonel önem değişkeni koroner arterleri proksimal-distal ve yan dallar şeklinde puanlar. Bu parametreye göre: sol ana koroner 5, proksimal sol ön inen arter (LAD) 2.5, mid-LAD 1.5, distal LAD 1, 1. Diagonal arter 1, 2. Diagonal 0.5, proksimal sirkumfleks arter (Cx) 2.5, distal Cx 1, obtus marginal arter 1, proksimal-mid-distal sağ koroner arter bölgeleri birer, posterior desendan ve posterolateral arterler birer puan alır (Şekil 4).



Şekil 4: Gensini skoruna göre koroner segmentler

Stenoz çarpanı ise stenoz yüzdesine göre puan verir: %25 stenoz 1, %50 stenoz 2, %75 stenoz 4, %90 stenoz 8, %99 stenoz 16 ve %100 stenoz 32 puan alır (Şekil 5). Tanımlanan her bir koroner arter bölgesi stenoz yüzdesine göre verilen katsayı ile çarpılır. Tüm çarpımların toplamı ile Gensini skoru elde edilir.



Şekil 5: Gensini skoruna göre koroner stenoz derecelendirmesi

2.1.6. Akut Koroner Sendromda Risk Derecelendirilmesi:

Anjiyografi ve intravasküler ultrasonografi gibi yöntemlerle koroner anatomisinin incelendiği çalışmalarda sorumlu lezyona ek olarak birçok aktif plağın varlığı gösterilmiştir (120,121). Bu sebeple her ne kadar sorumlu lezyona yönelik agresif tedavi yaklaşımları başarıyla uygulansa da geride kalan bu aktif lezyonlar rekürren olay riskinin devam etmesine sebep olmaktadır. Anjiyografide birden fazla aktif plak varlığı ortaya konan hastalarda bazal C-reaktif protein (CRP) değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (121). Bu bulgular inflamasyon ile daha diffüz, aktif koroner hastalığı varlığı ve akut koroner olayı izleyen aylar- yıllar içerisinde gelişecek rekürren kardiyak olaylar arasında güçlü bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında akut dönemde yüksek riskli hasta gruplarının belirlenmesi, uygulanacak tedaviye yol göstermesi yanısıra hastaların

uzun dönemli sonlanımlarının tahmininin de yapılabilmesi için tüm hastalara farklı risk modelleri ve skorları ile risk değerlendirmesi yapılması önerilmektedir.

Risk değerlendirmesi akut koroner sendromun dinamik doğası gereği tek bir sefere ya da tek bir parametreye indirgenemez. Akut koroner sendrom hastalarında başvuru özellikleri ile başlatılan risk değerlendirmesine ilerleyen safhalarda eklenen klinik özellikler, biyokimyasal sonuçlar ve görüntüleme yöntemlerinin verdiği bilgiler ışığında devam edilmelidir. İlk değerlendirme başvuru sonrası çekilen EKG ile başlar. Buna göre hastalar ST elevasyonlu olan ve olmayan AKS gruplarına ayrılır. NSTEMI-AKS hastalarında troponinler akut risk değerlendirmesinde merkezi bir rol oynar. Dinamik ST segment depresyonu ve derin T dalga inversiyonunun eşlik ettiği persistan veya tekrarlayan angina yakınması olan hastalar, ventriküler taşikardi veya fibrilasyon gibi kritik malign aritmleri olan hastalar, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar troponin sonuçları beklenmeden yüksek riskli hasta grubu olarak kabul edilmelidir. Ek olarak diyabetes mellitus, renal yetersizlik, sol ventrikül disfonksiyonu ve ileri yaş gibi özellikler de artmış risk ile ilişkilidir.

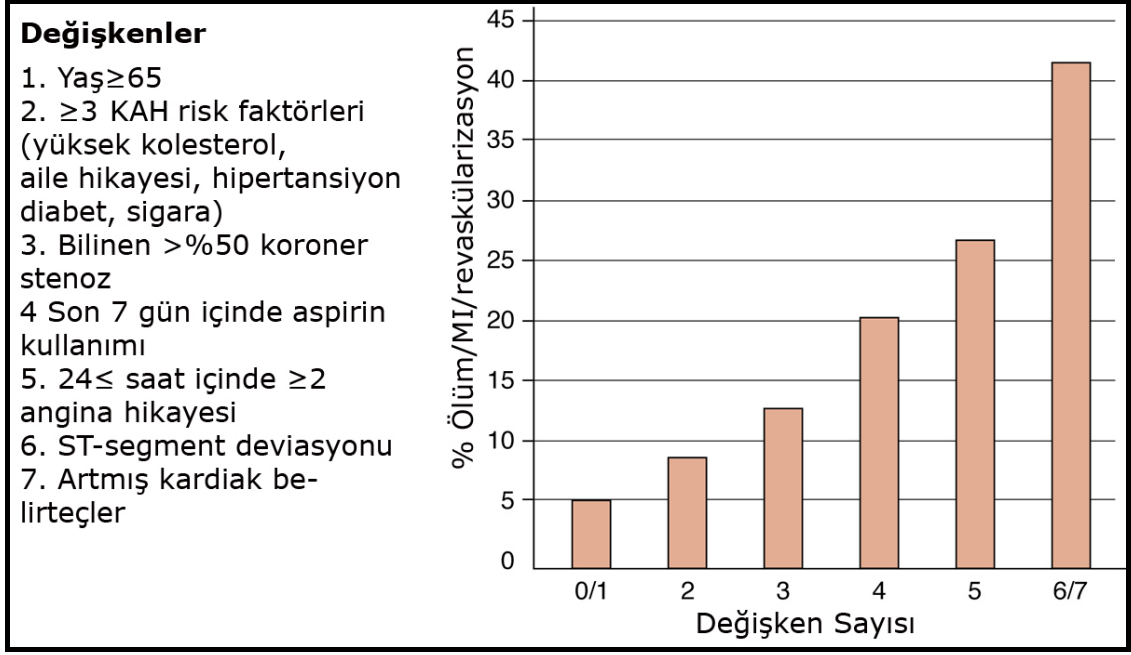
STEMI hasta grubunda kötü sonlanımı değerlendirmek için yapılan risk analizi hem akut faz hem de taburculuk sonrası tedavinin yönlendirilmesi ve terapötik kararlar için çok önemli olmakla birlikte hiçbir zaman tedavinin başlatılmasını geciktirmemelidir. Bakılacak beş tane görece basit bazal parametre ile STEMI hastalarının 30-günlük mortalite riskinin %90'dan fazlası değerlendirilebilir (122). GUSTO-1 çalışması ile riski arttırdığı gösterilen parametreler şunlardır (riski artırma yüzdesine göre sıralanmış şekilde): ileri yaş, düşük sistolik kan basıncı, Killip sınıfı, artmış kalp hızı ve anterior lokalizasyonlu infarkt. Diğer bağımsız risk faktörleri ise daha önce geçirilmiş infarkt öyküsü, boy, tedaviye kadar geçen süre, diyabet, kilo, sigara kullanım durumu, hipertansiyondur. Miyokard infarktüsü ile ilgili prognoz, tehdit altındaki miyokard alanı genişliği dolayısıyla ile koroner arter tıkanmasının yeri ile bağlantılıdır. Sol ana oklüzyonu gelişen hastaların çok azı reperfüzyon tedavisi için hastaneye ulaşabilmektedir. İlk septal arter öncesi sol ön inen arter tıkanıklığı olan hastalar erken ve geç dönemli mortalite açısından yüksek risk altındadır. Özellikle sağ ventrikül tutulumunun eşlik ettiği dominant bir sağ koroner arterin proksimal segmentten tıkanması da hastaya yüksek risk getirir.

2.1.6.1. Risk skorları:

Risk skorları pek çok risk parametresini özetleyerek risk değerlendirmesinin daha iyi yapılmasını sağlar. Farklı birçok skor geliştirilmiş ve geniş hasta popülasyonları üzerinde denenmiştir. Klinikte kolay uygulanması ve sağladıkları bilgiler açısından en çok TIMI (*Thrombolysis In Myocardial Infarction*) ve GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) skorları kullanılmaktadır.

GRACE risk skoru tüm akut koroner sendrom yelpazesini içeren seçilmemiş geniş bir hasta popülasyonu üzerinde yapılan uluslararası bir çalışmaya dayanmaktadır (123,124). Hastane içi ölüm ve taburculuk sonrası ilk 6 aydaki ölüm için bağımsız öngörme gücüne göre risk faktörleri tanımlanmıştır (125,126). Basitleştirilmiş hesaplama yaş, sistolik kan basıncı, kalp hızı, başvuru sırasındaki Killip sınıfı, serum kreatinin seviyesi, ST deviasyonu varlığı, artmış kardiyak biyobelirteçler ve kardiyak arrest gibi kolayca ulaşılabilen parametreler içermektedir. GRACE risk skoruna göre NSTE-AKS hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayrılır. Günlük klinik pratikte GRACE risk skorunun hastanın kabulü ve taburculuk öncesi hesaplanması önerilmektedir. ST elevasyonlu hastalar için de benzer öngördürücü değeri olduğu gösterilmiştir (123).

TIMI risk skoru NSTE-AKS hastaları için TIMI-11B çalışma popülasyonunda çalışılmıştır ve sonrasında farklı hasta kohortları üzerinde geçerliliği kanıtlanmıştır (127). Olayları öngörmedeki değeri daha az olsa da kolay kullanımı nedeni ile klinik kullanımda tercih edilmektedir. STEMİ için yapılan klinik çalışmalarla TIMI skoru başvuru sırasında yatak başında kolayca hesaplanabilen bir skor olduğunu göstermiştir (128,129). STEMİ ve NSTE-AKS için iki farklı skorlama sistemi sunulmaktadır. STEMİ hastaları için değişkenler yaş, diyabet, hipertansiyon, angina varlığı, sistolik kan basıncı, kalp hızı, Killip sınıfı, kilo, anterior ST elevasyonu veya sol dal bloğu ve reperfüzyon tedavisine kadar geçen sürenin 4 saati aşp aşmadığıdır. NSTE-AKS hastaları için ise yaş, 3 ve daha fazla koroner arter hastalığı risk faktörü, bilinen >%50 koroner stenoz öyküsü, son 1 hafta içinde aspirin kullanımı, ciddi angina, ST deviyasyonu miktarı ve kardiyak biyobelirteç pozitifliği göz önüne alınır. Değişken sayısı arttıkça ölüm/miyokard infarktüsü/revaskülarizasyon riski de katlanarak artar (Şekil 6).



Şekil 6: TIMI skoruna göre NSTEMİ hastalarında değişkenler ile prognoz ilişkisi

2.1.6.2. Yüksek duyarlılık C-reaktif protein:

İnflamasyon aterotrombozun tüm evrelerine etkilidir ve plak oluşumu, akut rüptürü ve oklüzyonu, sonrasında da infarkt gelişimi ile yakından ilişkilidir (130). Bu sebeple akut koroner sendrom hastalarında giderek artan risk belirteçleri arasına inflamasyon göstergesi olan yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hs-CRP) major bir kardiyovasküler risk faktörü olarak eklenmiştir (131). Artmış hs-CRP seviyeleri artan ölüm, miyokard infarktüsü ve/veya acil revaskülarizasyon ihtiyacı riskleri ile ilişkili bulunmuştur(132). Bazalde troponin I seviyeleri negatif olan hastalar arasında hs-CRP 14 günlük mortalite üzerine öngördürücü değere sahiptir (133).Troponin T ile hs-CRP'nin beraber değerlendirilmesinde de mortalite üzerine benzer etki gösterilmiştir(133). Akut koroner sendrom sonrası hastaların stabilizeşmesini takiben ölçülen hs-CRP seviyeleri 3 aydan 12 aya kadarki sonlanımı güçlü şekilde öngörür (134,135).

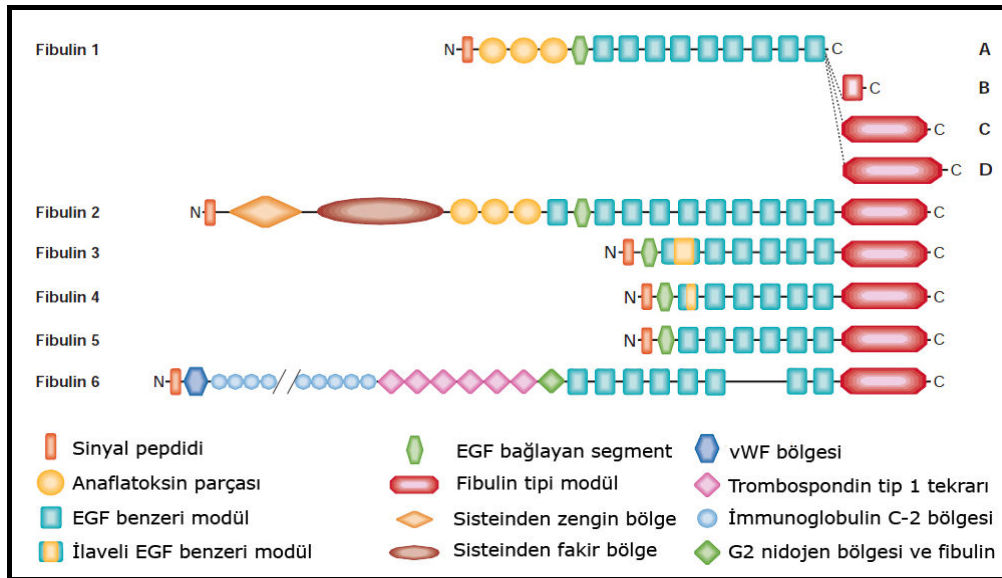
2.2. FİBULİN-1:

2.2.1. Fibulinlere Genel Bakış:

Fibulinler ilk olarak 1989 yılında Argraves ve arkadaşları tarafından tanımlanan bir ekstrasellüler matriks proteini ailesidir (136). Günümüzde 6 farklı fibulin çeşidi ortaya konmuştur (Şekil 7). Fibulinler epidermal büyüme faktörü (EGF)-benzeri birim ve onu izleyen karboksi-terminal fibulin-tip birim serileri içeren birbirinden çok az farklı proteinlerdir (Şekil 8).

İsim	Sinonim	Gen sembolü	İnsan kromozom lokasyonu	Kaynaklar
Fibulin 1	BM90	<i>FBLN1</i>	22q13.31	(Argraves <i>et al.</i> , 1990; Kluge <i>et al.</i> , 1990)
Fibulin 2	-	<i>FBLN2</i>	3p24-p25	(Pan <i>et al.</i> , 1993)
Fibulin 3	S15, T16, EFEMP1	<i>FBNL</i>	2p16	(Tran <i>et al.</i> , 1997)
Fibulin 4	MBP1, EFEMP2, UPH1, H411	<i>EFEMP2</i>	11q13	(Gallagher <i>et al.</i> , 1999; Giltay <i>et al.</i> , 1999)
Fibulin 5	DANCE, EVEC, UP50	<i>FBLN5</i>	14q32.1	(Kowal <i>et al.</i> , 1999; Nakamura <i>et al.</i> , 1999)
Fibulin 6	Hemicentin, him4	<i>FBLN6</i>	1q25.3	(Vogel & Hedgecock, 2001)

Şekil 7: Fibulin çeşitleri, kromozom lokalizasyonları ve yayınladıkları kaynaklar



Şekil 8: Fibulinlerin protein yapıları

Evrimsel olarak aralarında yakın ilişki olmayan solucanlar ve insanlar gibi farklı türlerde varlıklarının gösterilmiş olması bu proteinlerin ne kadar eski bir aile olduklarını kanıtlamaktadır. Fibulinlerin çok çeşitli ligandları vardır(137). Fibulinler intersellüler bileşen olarak bağ dokusu ve bazal membranda yaygın şekilde eksprese edilir. Ekstrasellüler matrikste fibulinler fibronektin, laminin, nidojen gibi pek çok başka protein ile ilişki kurabilir. Bu yaygın etkileşimden dolayı fibulinlerin intramoleküler köprü işlevi gördükleri ve elastik lifler, bazal membran gibi supramoleküler ekstrasellüler matriks yapılarının stabilizasyonundan sorumlu oldukları düşünülmektedir.

Pek çok çalışma fibulinlerin elastik matriks liflerinin hem oluşumunda hem de fonksiyon göstermelerinde rol aldığını göstermektedir. Fibulin 1,2 ve 5 tropoelastine bağlanır (138,139,140). Gelişmenin erken safhalarında fibulin-1 elastin ve mikrofibril-ilişkili proteinler gibi ekstrasellüler matriks lifleri ile bağlantı kurar (141). Fibulin 1 aynı zamanda deri ve kan damarlarındaki olgun elastin-içeren liflerin merkezinde elastin ile birlikte bulunur (142). Fibulin 1'in aksine fibulin 2 mikrofibriller ve elastin merkez arasındaki arayüzeyde bulunur (143). Fibulin 5 ise hem integrinlere hem de elastine bağlanarak elastin lifler ile hücreler arasında köprü işlevi görür (144). Hücre yüzeyi ile bu lifler arasındaki etkileşim fibronektin gibi diğer ekstrasellüler matriks lifleri için olduğu gibi elastik lif kompozisyonunda bütünleyici bir rol üstlendiğine işaret eder. Fibulin 5 eksikliği olan fareler üzerinde yapılan incelemeler, elastik liflerin yerleşiminde kusur olduğunu göstererek bu bilgiyi pekiştirmektedir (138,140).

Kardiyak valvuloseptal oluşum sırasında fibulin 1 ve 2 yüksek miktarda eksprese edilmektedir. Her ikisi de endokardiyal hücrelerden farklılaşan migratuar kardiyak mezankimal hücreler tarafından üretilir (145,146,147). Hem gelişmekte olan hem de yetişkin kalp kapaklarında fibulin 1 ve 2 dikkate değer miktarda eksprese edilirken fibulin 4 ekspresyonu görece daha az, fibulin 3'ün ise daha da azdır (147,148). Fibulin 1 eksikliğinin aşikar valvuloseptal defekte neden olmaması diğer fibulinlerin kompensasyonuna bağlanmaktadır (149). Fibulinler kan damarlarında yüksek miktarda eksprese edilirler. Gelişim sırasında dorsal aorta endoteli ile ilişki halindeki primordiyal vasküler düz kas hücreleri tarafından eksprese edilir (150). Aynı hücrelerin aort kavsi oluşumu sırasında fibulin 2 sentezlediği saptanmıştır. Epikardiyal hücrelerden köken alan koroner endotel hücreleri fibulin 2 eksprese ederken kapiller endotel hücrelerinin böyle bir fonksiyonu

yoktur (146). Yetişkin kan damarlarında fibulin 1 birikimi vasküler düz kas hücrelerini çevreleyen matrikste ve arterlerin elastik laminasında gözlenirken endotel hücrelerinin fibulin 1 üretmediği bilinmektedir (142).

Fibulinlerin gelişim ve hastalıklar üzerindeki etkileri gen-hedefli hayvan deneyleri ve insanlardaki spontan mutasyonların tanımlanması ile daha iyi ortaya konmuştur. İnsanlarda fibulin 1 geni ile C12orf2 arasında meydana gelen kromozomal translokasyon bir çeşit sinpolidaktiliye sebep olmaktadır (151). Yakın zamanlı yapılan farklı çalışmalar fibulinlerin kalıtsal göz hastalıklarında rol oynadığını göstermektedir. Fibulin 1 ve 4, kromozom 22 ve 11'de haritalanan retinopatiler için aday genlerdir (152). Fibulin 3 genindeki bir mutasyon bir çeşit maküler distrofi ile ilişkili bulunmuştur (153). Primer olarak rod fotoreseptörlerinde dejenerasyon ile giden fare retinopati modelinde, fibulin 1 ve 3'ün ekspresyonunun arttığı saptanmıştır(154). Fibulin 5'ten yoksun fareler üzerinde yapılan çalışmalar elastik lif kompozisyonunda fibulinlerin esansiyel rolünü vurgulamaktadır. Fibulin 5 ekspresyonu yapamayan farelerde tortüyoöz aorta, ciddi amfizem ve cilt gevşemesini içeren elastik lif formasyon defektlerine ait belirtiler göze çarpmaktadır (138,140). İnsanlarda fibulin 5 geninde meydana gelen homozigot yanlış anlamlı (missense) mutasyonun ciddi bir kutis laksa formuna sebep olduğu saptanmıştır (155).

Kostka ve arkadaşlarının 2001 yılında fibulin 1'den yoksun fareler üzerine yaptıkları bir araştırmada, midgestasyonel dönemde başlayan ve neredeyse tüm homozigot embriyoların ölümü ile sonuçlanan farklı dokularda meydana gelen masif hemorajiler gözlenmiştir. Histolojik analizler farklı küçük damarlarda endotel dokusunun bozulduğunu ve dilatasyon meydana geldiğini gösterirken daha büyük damarlarda değişiklik saptanmamıştır. Böbreklerde ciddi glomerül malformasyonu ve podosit organizasyon bozukluğu ortaya konmuştur. İmmunohistoloji fibulin 1'in tipik lokalizasyonlarda yokluğunu ortaya koyarken diğer ekstrasellüler matriks proteinlerinde herhangi bir anormal yerleşim izlenmemiştir. Elektron mikroskopi incelemelerinde bazal membranın intakt olduğu; fakat en fazla etkilenen organlarda kapiller endotel hücrelerinin sitoplazmik çıkıntılarında ileri derecede düzensizlik olduğu gösterilmiştir. Fibulin 1 yokluğu belirgin kan kaybına yol açmakla birlikte pıhtı oluşumunda sorun saptanmamıştır (156).

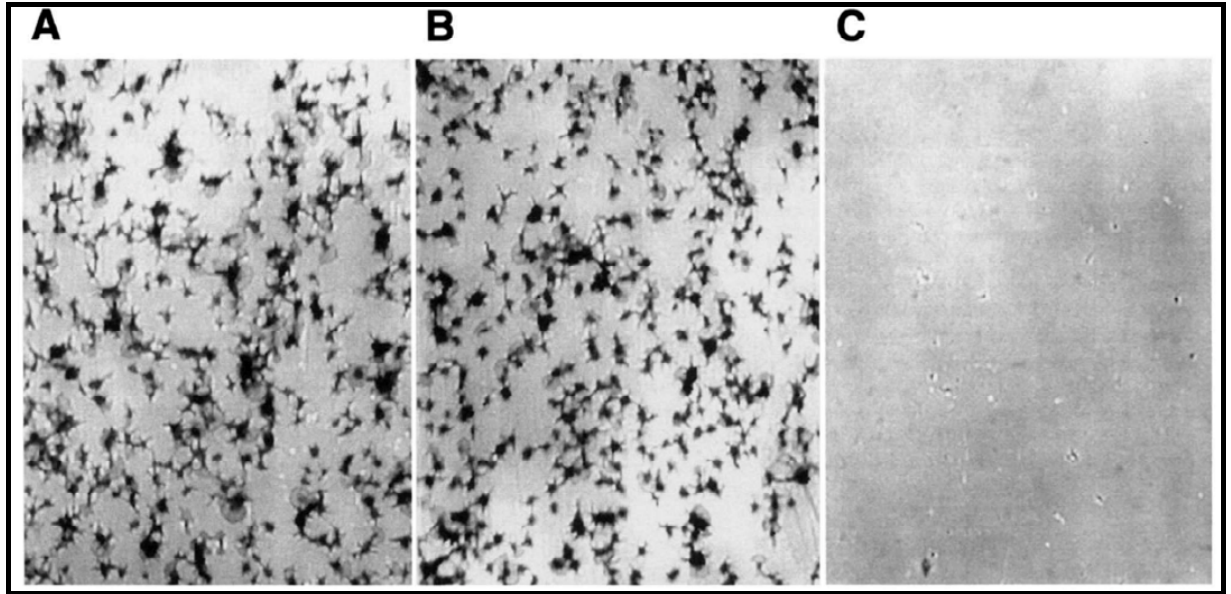
2.2.2. Fibulin 1 - Fibrinojen İlişkisi ve Pıhtı Oluşumu:

Fibulin 1'in kan damarlarını da içeren birçok dokuda ekstrasellüler matriks elemanı olmanın yanında aynı zamanda bir kan proteini olduğu farklı çalışmalarla gösterilmiştir (157,158,159). Fibulin 1, diğer fibulinler arasında kanda en fazla bulunanıdır ve yaklaşık 30-50 micgr/ml konsantrasyonda serumda saptanabilir. Bunun aksine fibulin 2 konsantrasyonu yaklaşık 20 ng/ml seviyesindedir.

Normal fizyolojik koşullarda dolaşan kanda trombositler birbirlerine ya da endotele bağlanmazlar. Damar hasarı çevresinde subendotelyal yüzey ile temas ettiklerinde trombositler yapışır, aktifleşir ve hızlıca agregasyon gerçekleşir. Subendotelyal ekstrasellüler matriksin kollajenler, laminin, fibronektin ve vWF gibi özel elemanlarının trombosit membran reseptörü ile etkileşerek trombosit adezyonunu sağladıkları gösterilmiştir ve bu yolla hemostatik, trombotik olaylarda başlatıcı oldukları düşünülmüştür. Bu etkileşimde plazma vWF'ün fibronektin ve kollajenler gibi matriks komponentleri ile trombositler arasında köprü olarak rol alıp trombositlerin subendotelyuma adezyonunu sağladıkları bilinmektedir. Buradan yola çıkarak vWF gibi hem kanda hem de subendotelyal ekstrasellüler matrikste bulunan bir protein olan fibulin 1'in pıhtı oluşumundaki rolü araştırılmıştır.

Huan Tran ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada serumdan fibulin 1 izole ederken beraberinde 340 kiloDalton'luk bir polipeptidin ayrıştığını saptamışlardır. Elektroforetik incelemeler ve fibrinojen antikoru ile etkileşimine bakıldığında bu proteinin fibrinojen olduğu fark edilmiştir (160). Enzim ilişkili immunosorbent analizlerinde fibrinojenin bağlı olduğu plastik mikrotitrelik kutucuklara fibulin 1'in bağlandığı ve tersinin de geçerli olduğu görülmüştür. Ek olarak floresan anizotropi deneylerinde bu etkileşimin akışkan fazda da geliştiği gösterilmiş böylece fibrinojen-fibulin 1 komplekslerinin kanda da bulunabileceği akla gelmiştir. Fibulin 1 ile kurulan bağdan sorumlu fibrinojen kısımlarını tespit etmek için proteolitik işlem sonrası fibrinojen parçacıklarının bağlanma yetenekleri araştırılmıştır. B zincirinin karboksi-terminal bölgesini içeren parçaların fibulin 1 ile bağlanabildiği gösterilmiştir. Aynı çalışmada fibulin 1'in hem in vivo hem de in vitro ortamda oluşan fibrin pıhtısına katıldığı saptanmıştır.

Svetlana Goyna ve arkadaşlarının bir yıl sonra yaptıkları başka bir çalışmada ise ilk defa fibulin 1 ile kaplı yüzeylerin trombosit adezyonunu uyardığı gösterilmiştir (Şekil 9) (161). Bu adezyon fenomeni başlangıçta tam kanın fibulin 1 ile kaplı yüzeylerle perfüze edildiği ya da statik koşullarda fibulin 1 ile kaplı mikrokuyucuklara eklendiği deneylerde fark edilmiştir. Bununla birlikte plazma içermeyen trombositlerin fibulin 1 ile kaplı kuyucuklara eklendiğinde hiç adezyon gerçekleşmediği görülmüştür. Buradan yola çıkarak araştırmacılar plazmadaki bir maddenin adezyonda rol aldığını düşünmüşlerdir. Fibrinojen ve fibronektinin hem trombositlere hem de fibulin 1'e bağlanabildiğinden yola çıkarak öncelikli olarak bu iki protein araştırılmıştır. Plazmadan yoksun trombositlere fibrinojen eklendiğinde fibulin 1 ile kaplı yüzeylere adezyonun gerçekleştiği görülmüştür. Fibronektin ile böyle bir adezyon olmamıştır. Bu bulgulara uygun olarak fibrinojen bağlayan alfa IIb beta 3 integrinine karşı antikorlar ortama eklendiğinde fibrinojen varlığına rağmen adezyonun bloke olduğu saptanmıştır. Bu bilgilerden yola çıkarak trombositlerin fibulin 1'e adezyonlarının fibrinojen köprüsü aracılığı ile alfa IIb beta 3 integrinini kullanarak gerçekleştiği gösterilmiştir.



Şekil 9: Akış halindeki tam kan içerisindeki trombositler fibulin 1'e bağlanır. Fibulin 1 ile kaplı yüzeylerin (A) kontrol tamponu, (B) normal tavşan IgG Fab fragmanı, (C) tavşan anti-insan fibulin-1 IgG Fab fragmanları ile perfüzyonu yapılmıştır. Bağlanan trombositler toludin ile boyanmıştır.

Koagülasyon ve fibrinolizin aterosklerotik plaklar ile arteriyel yüzeylerde fibrin birikimi ve yıkımı aracılığında aterosklerozun başlaması, ilerlemesinde rol oynadığı bilinmektedir. Ek olarak yapılan çalışmalarda fibrinojen, fibrin ve fibrin yıkım ürünlerinin stabil ve stabil olmayan aterosklerotik plakların bir komponenti olduğu gösterilmiştir (161). Fibrinojen parçacıkları endotel hücreleri ve düz kas hücreleri yolu ile düz kas hücreleri mitogenezi, kollajen sentezi, lökositlerin olay yerine migrasyonu, endotel permeabilitesinin değişmesi ve prostaglandin biyosentezinin azaltılması gibi geniş bir vasküler etkiye sahiptir. Daha da fazlası fibrin (ojen) kan damarları duvarında lipoprotein (a)'nın aterojenik akümülyasyonuna da sebep olur. Akut koroner sendromların çoğunun daha önce de bahsedildiği gibi ateromatöz plak parçalanması bölgelerinde trombüs oluşması sonucunda gerçekleştiği bilinmektedir. Buna ek olarak spontan venöz tromboz ile aterosklerotik hastalık arasında da ilişki bulunmuştur(162). Epidemiyolojik çalışmalar yüksek plazma fibrinojen seviyelerinin ateroskleroz progresyonu ve inme, koroner arter hastalığı, periferik arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (163,164,165,166).

Fibrinojenin trombüs oluşumu ve akut koroner sendromlardaki bu önemli rolüne farklı bir açısı getirmek amacıyla Scott Argraves ve arkadaşları 2009 yılında insan aterektomi piyesleri üzerinde yaptıkları bir çalışma ile koroner arter aterosklerotik lezyonlarında fibulin 1 ve fibrinojen birikim paternleri incelenmiştir (167). Bu çalışmada fibulin 1'in insan koroner arterlerindeki aterosklerotik lezyonların bir komponenti olduğu gösterilmiştir. Asellüler ateromatöz, miksomatöz, makrofajdan zengin ve köpük hücre içeren aterosklerotik lezyonlarda önemli miktarda fibulin 1 immün boyanması gözlenmiştir. Lezyonlara komşu normal mediyal tabakalarda görece daha az fibulin 1 ekspresyonu bulunmuştur. Bu çalışmanın en önemli bulgularından biri fibulin 1'in fibrinojen ile örtüşen şekilde aterosklerotik lezyonlardaki depolanmasıdır. Bu depolanmanın tam olarak nasıl meydana geldiği bilinmemektedir. Her birinin kandan intimal tabakaya endotelden sızma yoluyla geçmiş olabileceği öne sürülmektedir.

2.2.3. Fibulin 1 ve koroner arter hastalığı:

Fibulin 1'in trombüs ile ilişkisi, aterosklerotik lezyonlardaki birikim paterni, ekstrasellüler matriks elemanı olarak oynadığı rol üzerine çeşitli çalışmalar yapılmış olmakla birlikte klinikte fibulin 1'in koroner arter hastalarındaki önemi ile ilgili yapılmış

tek bir çalışma vardır. 2001 yılında Japonya'dan yayınlanan bu çalışmada fibulin-1'e karşı monoklonal ve poliklonal antikorların kullanıldığı sandviç ELISA yöntemi ile çeşitli hastalıklarda fibulin-1 düzeyleri ölçülmüştür (168). Stabil angina pektorisli 32 hasta, anstabil angina pektorisli 17 hasta, akut miyokard infarktüsü 14 hasta, dissemine intravasküler koagülasyonlu 11 hasta ve belirgin protrombin zamanı uzamış 7 karaciğer hastası çalışmaya alınmıştır. Kontrol olarak 16 normal sağlıklı gönüllü alınmıştır. Kontrol grubundaki seviyeler (33.2 ± 11.4 µg/ml (ortalama + SD)) ile karşılaştırıldığında fibulin 1 plazma seviyesi anstabil angina (19.7 ± 5.6 µg/ml) ve akut miyokard infarktüsü (16.4 ± 4.9 µg/ml) hastalarında belirgin olarak düşük bulunmuştur (her ikisi için de $p < 0.01$). Diğer hastalıklarda anlamlı düşüş gözlenmemiştir. Bu düşüş anstabil angina pektoris ve akut miyokard infarktüsü gibi akut koroner sendrom hastalarında plazma fibulin-1'in aterosklerotik lezyonlara ve çevresine transfer olması ve tüketilmesi ya da fibulin-1 üreten hücrelerin hasar görmesi ile açıklanmaya çalışılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma akut koroner sendrom (AKS) hastalarında fibulin 1 düzeylerini, kronik iskemik kalp hastalığı olan hastalar ve normal koroner arterlere sahip olgular ile karşılaştırarak fibulin 1'in akut koroner sendrom tanısında kullanılabilecek bir parametre olup olmadığını göstermek amacıyla, tanımlayıcı ve ilişki arayıcı tipte planlanmıştır. Çalışmaya akut koroner sendrom hasta grubu olarak Temmuz 2012- Kasım 2012 tarihleri arasında, İ.Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Koroner Bakım Birimi'ne akut koroner sendrom tanısıyla kabul edilen ve çalışmaya uygun bulunan 40 hasta alınmıştır. İ. Ü. Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Kateter Laboratuvarı'na Temmuz 2012- Kasım 2012 tarihleri arasında ayaktan, elektif şartlarda başvuran, koroner anjiyografi yapılan hastalar arasından normal koroner arter grubu için 20 olgu ve kronik iskemik kalp hastalığı grubu için 20 hasta seçilmiştir. Her hastaya araştırmanın kapsamı hakkında bilgi verildikten sonra katılım için yazılı onam alınmıştır. Çalışmanın etik ilkelere uygunluğu İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından değerlendirilmiş ve etik onam alınmıştır (05/07/2012- 18977). Bilinen aktif malignitesi, enfeksiyon tablosu olan hastalar ve koroner anjiyografi işlemini kabul etmeyen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Akut koroner sendrom tanısı için başvuru sırasında hastaların 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi. İstirahat anginası ya da minimal efor ile ortaya çıkan ve 20 dakikadan uzun süren angina, yeni ortaya çıkan –çoğunlukla son 1 ay içerisinde – ciddi şiddette angina, artan süre ve şiddetteki 'kreşendo' angina şikayeti ile başvuran ve/veya EKG'de iskemik ST segment/ T dalga değişikliklerinin eşlik ettiği hastalar UA olarak değerlendirildi. Bu bulgular yanında enzim yüksekliği saptandığında NSTEMİ tanısı konuldu. Koroner iskemiye düşündüren ve nitrogliserine yanıt vermeyen 20 dakikayı aşan göğüs ağrısına eşlik eden EKG'de ST elevasyonu- V2 ve V3 derivasyonlarında 40 yaşın altındaki erkeklerde 0.25 mV ve üzeri, 40 yaşın üstündeki erkeklerde 0.20 mV ve üzeri, kadınlarda 0.15 mV ve üzeri; diğer derivasyonlarda ise 0.1 mV ve üzeri- olan hastalara STEMİ tanısı

konuldu. Bilinen kronik iskemik kalp hastalığı olan ya da stabil angina pectoris yakınması olan ve/veya non-invazif görüntüleme yöntemlerinde indüklenebilir miyokard iskemisi saptanması sonucu yapılan koroner anjiyografi sonrasında koroner arterlerinde %70 ve üzeri darlık tespit edilen hastalar, kronik iskemik kalp hastalığı grubu olarak kabul edildi. Göğüs ağrısı yakınması ile başvuran ve koroner arterlerinde hemodinamik açıdan anlamlı darlık saptanmayan hastalar, koroner arterleri normal hasta grubu olarak kabul edildi.

Akut koroner sendrom hastalarından gelişlerini takiben 24 saat içinde, kronik iskemik kalp hastalığı hastaları ve normal hasta gruplarından koroner anjiyografiden sonra fibulin 1 ve hsCRP için kan örneği alındı. Ayrıca rutinde bakılan üre, kreatinin, hemogram, açlık glukozu, kan kolesterolü, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL), düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), trigliserid, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) ölçümleri kaydedildi. Akut koroner sendrom hastalarında bu değerlere ek olarak CK, CK-MB, troponin T, kilo, boy, BKİ(beden-kitle indeksleri) parametreleri eklendi. Birimimizde çalışılan CK değeri için normal aralığı 30-190 IU/L, CK-MB için normal aralığı 0-25 IU/L, troponin T için normal aralığı <0,014 ng/ml olarak kaydedildi. AKS hastalarının TIMI ve GRACE risk skorları belirlendi. Kronik iskemik kalp hastalığı ve akut koroner sendrom hasta gruplarında koroner anjiyografi sonrası Gensini skorları hesaplandı.

Akut koroner sendrom hastalarının başvuru sistolik ve diyastolik kan basınçları ölçüldü ve nabız basıncı hesaplandı. Tüm hastaların transtorasik ekokardiyografi (TTE) incelemesi Vivid 3 (GE Ultrasound) ekokardiyografi cihazı ile 3S prob kullanılarak yapıldı. Bu inceleme sırasında hastalar sol yanına yatırıldılar sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) Global Area Length tekniği ile sol ventrikül diyastol sonu volümünden sol ventrikül sistol sonu volümünün çıkarılması ve bunun sol ventrikül diyastol sonu volümüne bölünmesiyle elde edildi.

Koroner anjiyografi ve değerlendirme

Hastalara, koroner anjiyografi öncesi, işlem hakkında bilgi verildi. Koroner anjiyografi işlemi Shimadzu Digitex 2400 cihazı ile yapıldı. Koroner anjiyografi daha kolay uygulanması ve her üniteye kabul görmüş bir yöntem olduğundan “Judkins Yöntemi” ile yapıldı. Koroner anjiyografiye, femoral arter ponksiyonu ile femoral arterin uygun olmadığı durumlarda, brakial arter ponksiyonu ile başlandı. Sağ ve sol koroner arterlere eğimleri

dolayısıyla avantajlı oldukları için koroner anjiyografi Standart 6 F Judkins sağ ve standart 6 F sol kateterler kullanılarak yapıldı. Radyopak olarak “sodium ioxglate” (Iopamiro 370, Ultravisit 370) kullanıldı. Hasta başına ortalama olarak yaklaşık 100 ml opak madde kullanıldı. Sol koroner sistem için standart 4 farklı görüntü (sol ön oblik kraniyal, anteroposterior kraniyal, sağ ön oblik kraniyal ve kaudal) sağ koroner arter için 2 farklı görüntü (sol ve sağ ön oblik görüntüleri) alınıp dijital hafızaya ve sine filme kaydedildi. Görüntüler iki kardiyolog tarafından değerlendirildi ve Gensini skorları hesaplandı.

Fibulin 1 çalışma protokolü

Kan örnekleri antikoagülan içermeyen tüplere alınarak 4500 devirde 15 dakika santrifüj edildi. Serum ayrılarak analize kadar -80 derecede saklandı. Fibulin 1 konsantrasyonu kantitatif sandviç enzim immünassay prensibine dayalı enzim immünassay kiti (katalog numarası: MBS936048) kullanılarak tayin edilmiştir. En düşük tespit etme sınırı 1.56 µg/ml.’dir. Okunabilirlik 6.25 µg/ml-400 µg/ml’dir. İntra ve inter assay değişkenlik sırasıyla <8% ve <10%’dir.

3.1. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences for Windows) 15.0 programı kullanıldı. Korelasyonlar için pearson testi yapıldı. Sürekli ve kategorik değişkenler arası ilişki student t-testi veya Mann-Whitney U testi kullanılarak bakıldı. Kategorik değişkenler arası ilişki Ki-Kare veya Fisher eksact testi ile araştırıldı. Ortalama plazma fibulin 1 ve hsCRP konsantrasyonunun değişkenler ile karşılaştırılmasında ANOVA veya Kruskal Wallis testi kullanıldı. $p < 0,05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 80 hasta alındı. Bu hastalar üç grup şeklinde gruplandırıldı: 40 akut koroner sendrom (AKS) hastası, 20 kronik iskemik kalp hastalığı (KİH) hastası, 20 normal koroner arterlere sahip (normal) olgu. Çalışmaya katılan toplam 80 hastanın % 57.5'i (n=46) erkek, %42.5'i (n=34) kadın olup yaş ortalamaları 60±12 olarak bulundu. Tüm hastaların % 59'unda hipertansiyon (n=47), %35'inde diyabetes mellitus (n=28), %36'sında hiperlipidemi (n=29), %53'ünde sigara kullanım öyküsü (n=42), %24'ünde aile öyküsü (n=19) ve %26'sında koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü (n=21) mevcuttu (Tablo 2). Hasta grupları demografik özellik açısından incelendiğinde yaş, hipertansiyon, KAH öyküsü, sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü.

Tablo 2: Hastaların dağılımı ve demografik özellikleri

DEĞİŞKEN	AKS		NORMAL		TOTAL (n= 80)		P DEĞERİ
	n	%	n	%	n	%	
Erkek	28	%70	7	%35	11	%55	0.034
Kadın	12	%30	13	%65	9	%45	
Yaş (yıl)	59±12		56±13		64±10		0.096
Hipertansiyon	18	%45	12	%60	17	%85	0.012
Diyabet	13	%33	4	%20	11	%55	0.061
Hiperlipidemi	16	%40	6	%30	7	%35	0.743
KAH öyküsü	9	%23	0	%0	12	%60	<0.001
Sigara kullanımı	29	%73	9	%45	4	%20	<0.001
Aile öyküsü	12	%30	4	%20	3	%15	0.394

Çalışmaya alınan akut koroner sendrom hastalarının %12.5'i anstabil angina pectoris (n=5), %40'ı ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (n=16), %47.5'i ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (n=19) tanılarını almıştır (Tablo 3).

Tablo 3: Akut Koroner Sendrom hastalarının tanılara göre dağılımı

TANI	n	%
1 UA	5	12,5
2 NSTEMİ	16	40,0
3 STEMİ	19	47,5
Total	40	100,0

Akut koroner sendrom hastaları, yapılan koroner anjiyografi sonrası sorumlu tutulan damar açısından incelendiğinde sorumlu lezyonun %47.5 hastada sol ön inen arter (LAD) (n=19), %12.5 hasta sirkumfleks arter (Cx) (n=5), %40 hasta sağ koroner arter (RCA) (n=16) olduğu görüldü (Tablo 4).

Tablo 4: Akut Koroner Sendrom hastalarının sorumlu tutulan damarlara göre dağılımı

SorumluLezyon	n	%
LAD	19	47,5
Cx	5	12,5
RCA	16	40,0
Total	40	100,0

Akut koroner sendrom ve kronik iskemik kalp hastalığı hastalarının koroner anjiyografi değerlendirmesinde; % 23'ünde tek damar, % 47'inde iki damar, % 30'unda üç damar koroner hastalığı belirlendi. KİH ve AKS hasta grupları arasında lezyon sayısı bakımından istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.814) (Tablo 5).

Tablo 5: AKS ve KİH hasta gruplarının hastalıklı damar sayısı açısından karşılaştırılması

DEĞİŞKE N	AKS n = 40		KİH n = 20		TOTAL n = 60		Anlamlılık P
	n	%	n	%	n	%	
Tek Damar	10	25	4	20	14	23	0.814
İki Damar	19	47.5	9	45	28	47	
Üç Damar	11	27.5	7	35	18	30	

Akut koroner sendrom ve kronik iskemik kalp hastalığı hastalarının koroner anjiyografileri sonrasında; hastaların % 18'ine medikal izlem, %60'ına perkütan koroner girişim (PKG) ve %22'ine koroner arter by-pass greft operasyonu (CABG) önerildi. Revaskülarizasyon stratejileri açısından AKS ve KİH grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı (p=0.058) (Tablo 6).

Tablo 6: AKS ve KİH hasta gruplarının koroner anjiyografi sonrası revaskülarizasyon stratejisi açısından karşılaştırılması

DEĞİŞKEN	AKS n = 40		KİH n = 20		TOTAL n=60		Anlamlılı k P
	n	%	n	%	n	%	
MEDİKAL	4	10	7	35	11	18	0.058
PKG	27	67.5	9	45	36	60	
CABG	9	22.5	4	20	13	22	

Akut koroner sendrom ve kronik iskemik kalp hastalığı hastalarının koroner anjiyografileri sonrasında hesaplanan Gensini skorları ortalamaları sırasıyla 53±37 ve 63±52 olarak bulundu. İki hasta grubu karşılaştırıldığında koroner arter hastalığı yaygınlığını gösteren Gensini skoru açısından iki grup açısından fark olmadığı görüldü (p=0.410) (Tablo 7).

Tablo 7: Akut Koroner Sendrom ve Kronik İskemik Kalp Hastalığı hasta gruplarında Gensini skorunun ortalama değerleri ve iki grup arası karşılaştırması

DEĞİŞKEN	Grup	n	ortalama	std.sapma	t	p
Gensini skoru	KİH	20	62,73	51,949	0,830	0,410
	AKS	40	53,13	36,568		

AKS, KİH ve normal hasta grupları karşılaştırıldığında; total kolesterol, LDL, trigliserid, HBA1C değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken üre, kreatinin, HDL ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) parametreleri açısından anlamlı fark bulundu (Tablo 8).

Tablo 8: AKS, KİH ve normal hasta gruplarının bazı biyokimya parametreleri ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu açısından karşılaştırılması

DEĞİŞKEN	AKS (n=40)	Normal (n=20)	KİH (n=20)	P değeri
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort. ±SS	
Üre(mg/dl)	34,23±10,47	29,65±8,71	37,55±10,19	0,048
Kreatinin (mg/dl)	0,87±0,18	0,76±0,14	0,92±0,26	0,029
T.Kolesterol (mg/dl)	191±48	201±47	204±64	0,566
LDL (mg/dl)	121±39	129±38	129±45	0,640
Trigliserit (mg/dl)	177±101	143±72	136±40	0,120
HDL (mg/dl)	38±11	46±8	44±10	0,007
HBA1C(%)	6,5±1,5	5,6±0,5	6,7±2,2	0,054
EF (%)	48±9	60±4	53±8	<0,001

Fibulin 1 düzeyi; akut koroner sendrom hastalarında 35,51±43,39 micgr/dl, kronik iskemik kalp hastalığı grubunda 50,95±46,32 micgr/dl, normal grubunda ise 48,17±49,84 micgr/dl olarak bulundu. Aynı sıra ile hsCRP seviyeleri: 15,77±10,53 mg/dl, 10,93±10,08 mg/dl, 13,33±9,82 mg/dl olarak saptandı. AKS, KİH ve normal hasta grupları karşılaştırıldığında fibulin 1 ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) parametreleri açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark bulunmadı (p değerleri fibulin için 0,388 iken, hsCRP için 0,222 olarak hesaplandı.) (Tablo 9).

Tablo 9: AKS, KİH ve normal hasta gruplarının fibulin 1 ve hsCRP parametreleri açısından karşılaştırılması

DEĞİŞKEN	AKS (n=40)	Normal (n=20)	KİH (n=20)	P değeri
	Ort.±SS	Ort.±SS	Ort. ±SS	
Fibulin 1 (micgr/dl)	35,51±43,39	48,17±49,84	50,95±46,32	0,388
hsCRP(mg/dl)	15,77±10,53	13,33±9,82	10,93±10,08	0,222

Normal hasta grubunda fibulin 1, hsCRP değerleri bazı biyokimya parametreleri ve yaş ile karşılaştırıldığında tek anlamlı korelasyonun fibulin 1 ile HBA1C arasında olduğu ve negatif ilişki gösterdiği görüldü (p=0.04) (Tablo 10).

Tablo 10: Normal hasta grubunda fibulin1 ve hsCRP değerlerinin bazı biyokimyasal parametreler ve yaş ile karşılaştırılması

Değişken		LDL	HDL	TG	HBA1C	Hb	Hct	WBC	RBC	PLT	MPV	ure	Krea	yaş
fibulin	r	0,14	0,23	-0,21	-0,45	-0,11	-0,12	0,15	-0,27	0,16	-0,35	0,00	-0,33	-0,15
	p	0,53	0,31	0,35	0,04	0,64	0,59	0,51	0,24	0,48	0,12	0,98	0,14	0,50
hsCRP	r	0,01	0,13	-0,15	-0,33	-0,07	0,01	0,41	0,06	0,37	-0,26	0,24	0,09	-0,13
	p	0,96	0,58	0,51	0,14	0,77	0,95	0,06	0,78	0,10	0,25	0,30	0,69	0,58

Kronik iskemik kalp hastalığı hasta grubunda fibulin 1, hsCRP, Gensini skoru değerleri bazı biyokimya parametreleri ve yaş ile karşılaştırıldığında hs CRP ile TG (p=0.02) ve üre (p=0.04) arasında pozitif korelasyon olduğu bununla birlikte hsCRP ile MPV (p=0.03) arasında negatif ilişki olduğu görüldü (Tablo 11).

Tablo 11: KİH hasta grubunda fibulin 1, hsCRP, Gensini skoru değerlerinin bazı biyokimyasal parametreler ve yaş ile karşılaştırılması

Değişkenler		LDL	HDL	TG	HBA1C	Hb	Hct	WBC	RBC	PLT	MP V	Ure	Krea	yaş
fibulin	r	0,16	0,22	0,21	-0,27	0,20	0,19	0,03	0,27	0,33	-0,02	0,09	-0,07	0,16
	p	0,47	0,34	0,37	0,24	0,39	0,40	0,89	0,24	0,14	0,92	0,70	0,74	0,48
hsCRP	r	-0,02	-0,30	0,50	-0,03	-0,02	-0,01	0,06	-0,02	-0,01	-0,46	0,45	0,23	-0,10
	p	0,91	0,19	0,02	0,88	0,93	0,96	0,79	0,92	0,93	0,03	0,04	0,32	0,66
Gensini	r	0,38	0,09	0,03	-0,11	0,30	0,20	0,04	0,31	0,06	-0,09	0	0,22	-0,07
	p	0,09	0,68	0,89	0,62	0,19	0,39	0,84	0,17	0,79	0,70	0,99	0,34	0,74

Akut koroner sendrom hasta grubunda EF, fibulin 1, hsCRP, Gensini skoru değerleri bazı biyokimya parametreleri ve yaş ile karşılaştırıldığında hs CRP ile WBC (p=0.03), Gensini ile LDL (p=0.01), Gensini ile PLT (p=0.03) arasında negatif korelasyon olduğu görüldü (Tablo 12).

Tablo 12: AKS hasta grubunda EF, fibulin 1, hsCRP, Gensini skoru değerlerinin bazı biyokimyasal parametreler ve yaş ile karşılaştırılması

Değişkenler		LDL	HDL	TG	HBA1C	Hb	Hct	WBC	RBC	PLT	MP V	ure	Krea	yaş
EF	r	0,09	0,20	0,01	-0,01	0,03	0,00	-0,03	0,05	0,15	-0,07	-0,12	-0,01	-0,30
	p	0,55	0,21	0,93	0,97	0,83	0,99	0,82	0,72	0,33	0,66	0,46	0,95	0,05
fibulin	r	-0,08	-0,29	0,07	0,28	0,07	0,07	0,22	0,19	0,07	0,25	0,21	0,22	-0,00
	p	0,62	0,06	0,65	0,07	0,64	0,63	0,15	0,22	0,64	0,10	0,18	0,16	0,96
hsCRP	r	0,20	-0,02	0,10	0,21	-0,11	-0,02	-0,34	-0,10	0,11	-0,27	0,24	0,20	-0,01
	p	0,19	0,89	0,51	0,19	0,47	0,86	0,03	0,52	0,46	0,08	0,12	0,20	0,90
gensini	r	-0,37	0,32	0,00	0,23	-0,06	-0,05	0,02	0,04	-0,34	0,19	0,16	0,00	0,24
	p	0,01	0,04	0,98	0,15	0,68	0,74	0,85	0,79	0,03	0,23	0,30	0,96	0,12

Akut koroner sendrom hasta grubunda fibulin 1, hsCRP, Gensini skoru parametreleri hastaların bazı klinik özellikleri ve kardiyak biyobelirteçleri ile karşılaştırıldığında tek ilişkinin Gensini skoru ile TIMI skoru arasında olduğu görüldü (p=0.01) (Tablo 13).

Tablo 13: AKS hasta grubunda fibulin 1, hsCRP, Gensini skoru değerlerinin bazı klinik özellikler ve kardiyak biyobelirteçler ile karşılaştırılması

DEĞİŞKENLER		geliş sistolik TA	geliş diastolik TA	geliş nabız	başlangıç troponin	gelişGRACE	TIMI	CKpik	CKMBpik	tropPik
fibulin	r	0,116	0,157	-0,169	-0,113	-0,087	-0,04	0,036	-0,017	-0,091
	p	0,475	0,332	0,296	0,487	0,592	0,79	0,828	0,916	0,576
hsCRP	r	-0,034	0,096	0,220	-0,156	-0,063	0,04	-0,301	-0,168	-0,123
	p	0,833	0,557	0,173	0,338	0,700	0,79	0,059	0,299	0,450
Gensini	r	-0,103	-0,145	0,009	0,073	0,280	0,40	0,034	0,032	0,050
	p	0,526	0,371	0,955	0,654	0,080	0,01	0,837	0,846	0,759

Akut koroner sendrom hastalarının bazı klinik özellikleri, kardiyak biyobelirteç izlemleri ve risk skorlarına bakıldığında; beden kitle indeksi (BKİ) 28 ± 3.6 , koroner bakım ünitesine (KBÜ) geliş saati 9.2 ± 6.6 , geliş sistolik tansiyon arteriyel (TA) 141.9 ± 23.4 , geliş diastolik TA 85.3 ± 16.3 , geliş nabız 78.9 ± 11 , geliş nabız basıncı 56.5 ± 15.2 , açlık glikozu 119.2 ± 37 , başlangıç troponin 0.93 ± 2.00 , geliş GRACE skoru 127.15 ± 34.60 , TIMI skoru 3.50 ± 1.75 , CK piki 1025.73 ± 1049.60 , CK-MB piki 134.68 ± 127.39 , troponin piki 2.54 ± 2.95 olarak saptandı (Tablo 14).

Tablo 14: Akut koroner sendrom hastalarına ait bazı klinik özellikler, kardiyak biyobelirteç düzeyleri ve risk skorları

DEĞİŞKENLER	En Düşük	En Yüksek	Ortalama	Std. Sapma
BKİ (kg/m ²)	21	38	28,28	3,694
KBÜ geliş saati	1	28	9,23	6,612
Geliş sistolik TA (mmHg)	90	200	141,90	23,458
Geliş diyastolik TA (mmHg)	50	124	85,35	16,310
Geliş nabız	58	102	78,98	11,035
Geliş nabız basıncı	30	96	56,50	15,200
Açlık glikozu (mg/dl)	78	245	119,28	37,028
Başlangıç troponin (ng/ml)	,003	11,250	0,93518	2,000541
Geliş GRACE skoru	50	191	127,15	34,608
TIMI skoru	1	7	3,50	1,754
CK piki (IU/L)	81	4267	1025,73	1049,605
CK-MB piki (IU/L)	21	542	134,68	127,394
Troponin T piki (ng/ml)	0,009	11,250	2,54978	2,957522

Normal hasta grubunda fibulin 1,EF, hsCRP değerleri arasında olası korelasyon araştırıldı. Bu hasta grubunda sözü edilen üç değer arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 15).

Tablo 15: Normal hasta grubunda fibulin 1, EF ve hsCRP değerleri arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER		EF	fibulin
fibulin	r	0,435	
	P	0,055	
hsCRP	r	0,431	0,422
	P	0,058	0,064

Kronik iskemik kalp hastalığı hasta grubunda fibulin 1, hsCRP, EF değerleri ve Gensini skoru arasında olası korelasyon araştırıldı. Bu hasta grubunda söz konusu değişkenler arasında istatistiksel açıdan anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo16).

Tablo 16: KİH hasta grubunda fibulin 1, EF, hsCRP değerleri ve Gensini skoru arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER		EF	fibulin	hsCRP
fibulin	r	0,107		
	p	0,654		
hsCRP	r	-0,123	0,014	
	p	0,605	0,953	
Gensini	r	-0,053	0,127	0,365
	p	0,824	0,595	0,113

Akut koroner sendrom hasta grubunda fibulin 1, hsCRP, EF değerleri ve Gensini skoru arasında olası korelasyon araştırıldı. Gensini skoru ile EF değeri arasında anlamlı negatif ilişki saptandı (p=0,002) (Tablo17).

Tablo 17: AKS hasta grubunda fibulin 1, EF, hsCRP değerleri ve Gensini skoru arasındaki ilişki

DEĞİŞKENLER		EF	fibulin	hsCRP
fibulin	r	0,094		
	p	0,564		
hsCRP	r	0,104	0,169	
	p	0,521	0,297	
Gensini	r	-0,0469	0,224	0,095
	p	0,002	0,164	0,558

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Fibulinler ilk olarak 1989 yılında Argraves ve arkadaşları tarafından tanımlanan ve bugün 6 farklı üyesi olduğu bilinen bir ekstrasellüler matriks proteini ailesidir (136) (Şekil 7). Fibulinler ekstrasellüler matrikste fibronektin, laminin, nidojen gibi pek çok başka protein ile ilişki kurabilir (137). Fibulinler intersellüler bileşen olarak bağ dokusu ve bazal membranda yaygın şekilde eksprese edilir. Bu yaygın etkileşimden dolayı fibulinlerin intramoleküler köprü işlevi gördükleri ve elastik lifler, bazal membran gibi supramoleküler ekstrasellüler matriks yapılarının stabilizasyonundan sorumlu oldukları düşünülmektedir. Farklı çalışmalar, fibulinlerin elastik matriks liflerinin hem oluşumunda hem de fonksiyon göstermelerinde rol aldığını göstermektedir. Fibulinler kan damarlarında yüksek miktarda eksprese edilirler. Gelişim sırasında dorsal aorta endoteli ile ilişki halindeki primordiyal vasküler düz kas hücreleri tarafından eksprese edilir (150). Yetişkin kan damarlarında fibulin 1 birikimi vasküler düz kas hücrelerini çevreleyen matrikste ve arterlerin elastik laminasında gözlenirken endotel hücrelerinin fibulin 1 üretmediği bilinmektedir (142).

Kostka ve arkadaşlarının 2001 yılında fibulin 1'den yoksun fareler üzerine yaptıkları bir araştırmada, midgestasyonel dönemde başlayan ve neredeyse tüm homozigot embriyoların ölümü ile sonuçlanan farklı dokularda meydana gelen masif hemorajiler gözlenmiştir. Histolojik analizler farklı küçük damarlarda endotel dokusunun bozulduğunu ve dilatasyon meydana geldiğini gösterirken daha büyük damarlarda değişiklik saptanmamıştır. İmmunohistoloji fibulin 1'in tipik lokalizasyonlarda yokluğunu ortaya koyarken diğer ekstrasellüler matriks proteinlerinde herhangi bir anormal yerleşim izlenmemiştir. Fibulin 1 yokluğu belirgin kan kaybına yol açmakla birlikte pıhtı oluşumunda sorun saptanmamıştır (156).

Fibulin 1, ekstrasellüler matriks elemanı olmanın yanında aynı zamanda kanda en fazla bulunan fibulindir ve yaklaşık 30-50 micgr/ml konsantrasyonda serumda saptanabilir. Huan Tran ve arkadaşları 1995 yılında yaptıkları bir çalışmada serumdan fibulin 1 izole ederken beraberinde 340 kiloDalton'luk bir polipeptidin ayrıştığını saptamışlardır.

Elektroforetik incelemeler ve fibrinojen antikoru ile etkileşimine bakıldığında bu proteinin fibrinojen olduğu fark edilmiştir (160). Enzim ilişkili immunosorbent analizlerinde fibrinojenin bağlı olduğu plastik mikrotitrelik kutucuklara fibulin 1'in bağlandığı ve tersinin de geçerli olduğu görülmüştür. Ek olarak floresan anizotropi deneylerinde bu etkileşimin akışkan fazda da geliştiği gösterilmiş böylece fibrinojen-fibulin 1 komplekslerinin kanda da bulunabileceği akla gelmiştir. Aynı çalışmada fibulin 1'in hem in vivo hem de in vitro ortamda oluşan fibrin pıhtısına katıldığı saptanmıştır.

Svetlana Goyna ve arkadaşlarının bir yıl sonra yaptıkları başka bir çalışmada ise ilk defa fibulin 1 ile kaplı yüzeylerin trombosit adezyonunu uyardığı gösterilmiştir (Şekil 9) (161). Bu adezyon fenomeni başlangıçta tam kanın fibulin 1 ile kaplı yüzeylerle perfüze edildiği ya da statik koşullarda fibulin 1 ile kaplı mikrokuyucuklara eklendiği deneylerde fark edilmiştir. Bununla birlikte plazma içermeyen trombositlerin fibulin 1 ile kaplı kuyucuklara eklendiğinde hiç adezyon gerçekleşmediği görülmüştür. Plazmadan yoksun trombositlere fibrinojen eklendiğinde fibulin 1 ile kaplı yüzeylere adezyonun gerçekleştiği görülmüştür. Bu bulgulara uygun olarak fibrinojen bağlayan alfa IIb beta 3 integrinine karşı antikorlar ortama eklendiğinde fibrinojen varlığına rağmen adezyonun bloke olduğu saptanmıştır.

Scott Argraves ve arkadaşları 2009 yılında insan aterektomi piyesleri üzerinde yaptıkları bir çalışma ile koroner arter aterosklerotik lezyonlarında fibulin 1 ve fibrinojen birikim paternleri incelenmiştir (167). Bu çalışmada fibulin 1'in insan koroner arterlerindeki aterosklerotik lezyonların bir komponenti olduğu gösterilmiştir. Asellüler ateromatöz, miksomatöz, makrofajdan zengin ve köpük hücre içeren aterosklerotik lezyonlarda önemli miktarda fibulin 1 immün boyanması gözlenmiştir. Bu çalışmanın en önemli bulgularından biri fibulin 1'in fibrinojen ile örtüşen şekilde aterosklerotik lezyonlardaki depolanmasıdır.

Fibulin 1'in fibrinojen ile ilişkisi, trombositlere bağlanması ve aterosklerotik plaklarda birikim paterni ile ilgili farklı çalışmalar olmakla birlikte patogenezinde aterotrombozun çok önemli rol oynadığı bilinen akut koroner sendromlardaki değeri hakkında bugüne kadar yapılmış tek bir çalışma vardır. 2001 yılında Japonya'dan yayınlanan bu çalışmada fibulin-1'e karşı monoklonal ve poliklonal antikorların kullanıldığı sandviç ELISA yöntemi ile çeşitli hastalıklarda fibulin-1 düzeyleri

ölçülmüştür(168). Stabil angina pektorisli 32 hasta, anstabil angina pektorisli 17 hasta, akut miyokard infarktüsli 14 hasta, dissemine intravasküler koagülasyonlu 11 hasta ve belirgin protrombin zamanı uzamış 7 karaciğer hastası çalışmaya alınmıştır. Kontrol olarak 16 normal sağlıklı gönüllü alınmıştır. Kontrol grubundaki seviyeler ($33.2 \pm 11.4 \mu\text{g/ml}$ (ortalama + SD)) ile karşılaştırıldığında fibulin 1 plazma seviyesi anstabil angina ($19.7 \pm 5.6 \mu\text{g/ml}$) ve akut miyokard infarktüsü ($16.4 \pm 4.9 \mu\text{g/ml}$) hastalarında belirgin olarak düşük bulunmuştur (her ikisi için de $p<0.01$).

Bizim çalışmamız, koroner arter hastalığı spektrumunda akut trombozun önemli bir yer tuttuğu bilinen akut koroner sendrom hastalarında fibulin 1 düzeylerini, kronik iskemik kalp hastalığı olan hastalar ve normal olgular ile karşılaştırarak AKS ile fibulin 1 ilişkisini ortaya koymayı amaçlamıştır. Bu üç grupta bakılan fibulin 1 düzeyleri; akut koroner sendrom hastalarında $35,51\pm 43,39$ micgr/dl, kronik iskemik kalp hastalığı grubunda $50,95\pm 46,32$ micgr/dl, normal grubunda ise $48,17\pm 49,84$ micgr/dl olarak bulundu. Akut koroner sendrom hastalarındaki fibulin1 değerleri diğer iki gruba göre düşük bulunmuş olmakla birlikte bu ilişki istatistiksel olarak anlamlılık seviyesine ulaşmamıştır ($p=0,388$) (Tablo 9)

İnflamasyonun aterosklerotik plağın oluşumundan rüptürüne kadar aterotrombozun tüm evrelerinde etkili olduğu gösterilmiştir (130). İnflamasyonun değerli göstergelerinden biri olan hs-CRP'nin ölüm, miyokard infarktüsü, acil revaskülarizasyon gibi advers kardiyak olaylarla ilişkisi tespit edilmiştir (132). Bu bilgiler ışığında günümüzde hs-CRP major kardiyovasküler risk faktörü olarak kabul edilmektedir (131). Buradan yola çıkarak hs-CRP çalışma grupları arasında karşılaştırıldı. hs-CRP değeri, akut koroner sendrom hasta grubunda $15,77\pm 10,53$ mg/dl, kronik iskemik kalp hastalığı grubunda $10,93\pm 10,08$ mg/dl, normal olgularda ise $13,33\pm 9,82$ mg/dl olarak saptandı. Bu üç grup arasında anlamlı fark saptanmadı ($p=0.222$) (Tablo 9).

Çalışmamızda yapılan pek çok çalışma ile akut koroner sendrom hastalarında, hastane içi ve taburculuğu izleyen dönemde prognoz ile yakın ilişkili olan TIMI ve GRACE risk skorları hesaplandı. Ortalama geliş GRACE skoru 127.15 ± 34.60 , TIMI skoru 3.50 ± 1.75 olarak bulundu. Ayrıca TIMI, GRACE risk skorları ve major kardiyovasküler risk faktörlerinden hs-CRP ile karşılaştırıldı. Bu üç değişken arasında istatistiksel anlamlılıkta ilişki saptanmadı (GRACE için $p=0.70$, TIMI için $p=0.079$) (Tablo 13).

Aterosklerotik lezyonlarda birikimi gösterilmiş olan fibulin 1, koroner arter hastalığının yaygınlığını gösteren Gensini skoru ile karşılaştırıldı. Ne kronik iskemik kalp hastalığı grubunda ($p=0,595$) ne de akut koroner sendrom hasta grubunda ($p=0,164$) fibulin 1 ile Gensini skoru arasında anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 16,17).

AKS, KİH ve normal grupları demografik özellikler açısından incelendiğinde yaş, hipertansiyon, KAH öyküsü, sigara kullanımı açısından gruplar arasında istatistiksel açıdan anlamlı fark olduğu görüldü (Tablo 2). Hasta grupları karşılaştırıldığında; total kolesterol, LDL, trigliserid, HBA1C değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmazken üre, kreatinin, HDL ve sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) parametreleri açısından anlamlı fark bulundu (Tablo 8).

Çalışmamızda tanımlanan üç hasta grubunda bakılan rutin böbrek fonksiyon testleri, lipid profili, hemogram, HBA1C gibi değerler ve ek olarak yaş parametresi fibulin 1 ile karşılaştırıldığında tek anlamlı ilişkinin normal olgularda HBA1C ile kurulduğu ($p=0.04$) ve negatif korelasyon gösterdiği saptanmıştır (Tablo 10, 11,12).

Projemizin asıl amacını oluşturan fibulin 1'in akut koroner sendrom hastalarının tanısındaki önemini araştırmak amacıyla, fibulin 1 AKS tanısında yeri kanıtlanmış kardiyak biyobelirteçler (CK, CK-MB, troponin T) ile karşılaştırıldı. Fibulin 1 ile başlangıç troponin değeri ($p=0,487$) , pik CK değeri ($p=0.828$), pik CK-MB değeri ($p=0.916$) ya da pik troponin değeri ($p=0.576$) arasında istatistiksel anlamlı ilişki saptanmadı (Tablo 13).

Sonuç olarak fibulin 1'in akut koroner sendromda önemini araştırdığımız çalışmamızda fibulin 1 ile AKS tanısında kullanılan kardiyak biyobelirteçler (CK,CK-MB, troponin T) , risk belirteçleri (hs-CRP, TIMI, GRACE), koroner arter hastalığı yaygınlığı (Gensini skoru) arasında anlamlı ilişki bulunmadı. Bu bilgiye ek olarak akut koroner sendrom ve diğer iki hasta grubu arasında fibulin 1 düzeyleri birbirinden farklı bulunmadı. Bu sonuçlara gerekçe olarak; her üç hasta grubunun demografik özellikler açısından homojen şekilde dağıtılmadığı, yeterince büyük hasta popülasyonlarının seçilmediği, fibulin 1 için alınan kanların zamanlamasında standardizasyon yapılmadığı sayılabilir.

6. KAYNAKLAR

1. Kim MC, Kini AS, Fuster V. Definitions of acute coronary syndromes, In Fuster V, Alexander R, O'Rourke R (eds.) *Hurst's The Heart* , 2011, McGraw-Hill: New York. p. 1287-1296.
2. Kontos MC, Ornato JP, Schmidt KL, et al: Incidence of high-risk acute coronary syndromes and eligibility for glycoprotein IIb/IIIa inhibitors among patients admitted for possible myocardial ischemia. *Am Heart J* 143:70-5,2002
3. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehs215
4. Jennings RB, Ganote CE, Reimer KA. Ischemic tissue injury. *Am J Pathol.* 1975; 81:179-198
5. Malek AM, Alper SL, Izumo S: Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 282:2035,1999
6. Rosenberg RD, Aird WC: Vascular-bed-specific hemostasis and hypercoagulable states. *N Eng J Med* 340:1555,1999
7. Timpl R, Sasaki T, Kostka G, Chu ML (2003). "Fibulins: a versatile family of extracellular matrix proteins". *Nat. Rev. Mol. Cell Biol.* 4 (6): 479–489.
8. Günter Kostka, Richard Giltay, Wilhelm Bloch, Kalus Addicks, Rupert Timpl, Reinhard Fassler, Mon-Li. Perinatal Lethality and Endothelial Cell Abnormalities in Several Vessel Compartments of Fibulin-1-Deficient Mice. *Molecular and Cellular Biology*, 0270-7306/01/04.00_0 DOI: 10.1128/MCB.21.20.7025–7034.2001 Oct. 2001, p. 7025–7034
9. Huan Tran, Asashi Tanaka, Sergei V. Litvinovich, Leonid V. Medved, Christian C. Haudenschild, W. Scott Argraves. The Interaction of Fibulin-1 with Fibrinogen. *The Journal of Biological Chemistry*, Vol. 270, No. 33, Issue of August 18, pp. 19458-19464, 1995
10. Alteration of Plasma Fibulin-1 Concentrations in Ischemic Heart Diseases. *Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis* , *Japanese Journal of Thrombosis and Hemostasis* 12(2), 126-132, 2001-04-01.
11. S Godyna, M Diaz-Ricart and WS Argraves. Fibulin-1 mediates platelet adhesion via a bridge of fibrinogen. *Blood*, 1996 88: 2569-2577.
12. AHA. Heart and Stroke Statistical Update. 2001, American Heart Association: Dallas TX.

13. Anderson RN. U.S. Decennial Life Tables for 1989-91. Vol. 1No. 4. United States Life Tables. Eliminating Certain Causes of Death. Hyattsville, MD: National Center for Health Statics; 1999
14. Coronary Heart Disease Statistics . 2004, London: British Heart Foundation.
15. Birkhead JS, et al . Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004; 90 : 1004–9
16. Eagle KA, et al . A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291 : 2727–33.
17. W. Scott Argraves, Asashi Tanaka, Elizabeth P. Smith, Waleed O. Twal, Kelley M.Argraves, Daping Fan andChristian C. Haudenschild. Fibulin-1 and fibrinogen in human atherosclerotic lesions.*Histrochemistry and Cell Biology*, Volume 132, Number 5, 559-565, DOI: 10.1007/s00418-009-0628.
18. Fox KA, et al . Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; fi ndings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23 : 1177–89.
19. Hasdai D, et al . Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes–the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003; 24 : 1189–94.
20. Hasdai D, et al . A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002; 23 : 1190–201.
21. Lev EI, et al . Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003; 91 : 224–7.
22. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001; 285 : 430–6.
23. Stenestrand U, Wallentin L. Early revascularisation and 1-year survival in 14-day survivors of acute myocardial infarction: a prospective cohort study. *Lancet* 2002; 359 : 1805–11.
24. Goldberg RJ, et al . Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. *JAMA* 1986; 255 : 2774–9.
25. Fox KA, et al . Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; fi ndings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23 : 1177–89.
26. Bata IR, et al . Trends in the incidence of acute myocardial infarction between 1984 and 1993 - The Halifax County MONICA Project. *Can J Cardiol* 2000; 16 : 589–95.

27. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF)- <http://tekharf.org/>.
28. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA, et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *J Am Coll Cardiol*. 2005;46:937-954.
29. Braunwald, E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable Angina: Diagnosis and Management. AHCPR Publication 94-0602. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute, US Public Health Service, US Department of Health and Human Services;1994:1.
30. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. 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;36:959-969.
31. Pedoe-Tunstall H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organisation MONICA Project. *Circulation*. 1994;90:583-612.
32. WHO Fact sheet N8310, updated June 2011, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>.
33. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, Andrikopoulos G, Baz JA, Betriu A, Claeys M, Danchin N, Djambazov S, Erne P, Hartikainen J, Huber K, Kala P, Klineva M, Kristensen SD, Ludman P, Ferre JM, Merkely B, Milicic D, Morais J, Noc M, Opolski G, Ostojic M, Radovanovic D, De Servi S, Stenestrand U, Studencan M, Tubaro M, Vasiljevic Z, Weidinger F, Witkowski A, Zeymer U. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010;31:943–957.
34. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285–2293.
35. Widimsky P, Zelizko M, Jansky P, Tousek F, Holm F, Aschermann M. The incidence, treatment strategies, outcomes of acute coronary syndromes in the “reperfusion network” of different hospital types in the Czech Republic: results of the Czech evaluation of acute coronary syndromes in hospitalized patients (CZECH) registry. *Int J Cardiol* 2007;119:212–219.
36. McManus DD, Gore J, Yarzebski J, Spencer F, Lessard D, Goldberg RJ. Recent trends in the incidence, treatment, and outcomes of patients with STEMI and NSTEMI. *Am J Med* 2011;124:40–47.
37. Jernberg T, Johanson P, Held C, Svennblad B, Lindback J, Wallentin L. Association between adoption of evidence-based treatment and survival for patients with ST-elevation myocardial infarction. *J Am Med Assoc* 2011;305:1677–1684.
38. Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson FA Jr., Granger CB, Flather MD, Budaj A, Quill A, Gore JM. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999–2006. *J Am Med Assoc* 2007;297:1892–1900.

39. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J* 2006;333:1091.
40. Fox KA, Carruthers KF, Dunbar DR, Graham C, Manning JR, De Raedt H, Buysschaert I, Lambrechts D, Van de Werf F. Underestimated and underrecognized: the late consequences of acute coronary syndrome (GRACE UK–Belgian Study). *Eur Heart J* 2010;31:2755–2764.
41. Canto JG, Every NR, Magid DJ, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Eng J Med*. 2000;342:1573-1580.
42. Betriu A, Heras M, Cohen M, et al. Unstable angina: outcome according to clinical presentation. *J Am Coll Cardiol*. 1992;19:1659-1663.
43. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation*. 1989;80:410-414.
44. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European Heart Journal* (2011) 32, 2999–3054
45. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–253.
46. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362:2155–2165.
47. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009—GRACE. *Heart* 2010;96:1095–1101.
48. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007;28:1598–1660.
49. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Maftrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707–713.
50. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006;27:2285–2293.
51. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, Nielsen TT, Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26.
52. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83 : 361–6.

53. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell* 2001; 104 : 503–16
54. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104 : 365–72.
55. Burke AP, et al . 34th Bethesda Conference: Task force #2–What is the pathologic basis for new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol* 2003; 41 : 1874–86.
56. Hoffmann U, Brady TJ, Muller J. Cardiology patient page. Use of new imaging techniques to screen for coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108 : e50–3.
57. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993; 329 : 2002–12.
58. Moncada S, Higgs EA (eds): *The Vascular Endothelium*. New York, Springer,2006
59. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101 : 1899–906.
60. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the “vulnerable” patient. *Circulation* 2004; 110 : 1926–32
61. Stary HC, et al . A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92 : 1355–74.
62. Schaar JA, et al . Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18:2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J* 2004; 25 : 1077–82.
63. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002; 105 : 939–43.
64. Vink A, et al . Plaque burden, arterial remodeling and plaque vulnerability: determined by systemic factors? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 : 718–23.
65. Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447 : 661–78.
66. Naruko T, et al . Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106 : 2894–900.
67. Kaartinen M, et al . Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32 : 606–12.
68. Kolodgie FD, et al . Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003; 349 : 2316–25.
69. Schwartz SM, Virmani R, Rosenfeld ME. The good smooth muscle cells in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2 : 422–9.

70. Beckman JA, et al . Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21 : 1618–22.
71. Virmani R, et al . Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20 : 1262–75.
72. Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86 : 420–6.
73. Bogdanov VY, et al . Alternatively spliced human tissue factor: a circulating, soluble, thrombogenic protein. *Nat Med* 2003; 9 : 458–62.
74. Fernandez-Ortiz A, et al . Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23 : 1562–9.
75. Braunwald's Heart Disease, International Edition, Eighth Edition, 2008. Saunders Elsevier.
76. Mann KG, Butenas S, Brummel K: The dynamics of Thrombin formation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 23:17,2003.
77. Versteeg HH, Ruf W: Emerging insights in tissue factor-dependent signaling events. *Semin Thromb Hemost* 32:24,2006.
78. Kitchens CS: the contact system. *Arch Pathol Lab Med* 126:1382,2002.
79. Mosesson MW: Fibrinogen structure and fibrin clot assembly. *Semin Thromb Hemost* 24:169,1998.
80. Kaushansky K: The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest* 115:3339,2005.
81. Shattil SJ, Newman PJ: Integrins: Dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood* 104:1606,2004.
82. Bennett JS: Structure and function of platelet integrin alpha IIb beta3. *J Clin Invest* 115:3363,2005.
83. Brass LF, Zhu L, Stalker TJ: Minding the gaps to promote thrombus growth and stability. *J Clin Invest* 115:3385,2005
84. Reimer KA, Jennings RB. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979; 40 : 633–44
85. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques., In Fuster V, Alexander R, O'Rourke R (eds.) *Hurst's The Heart* , 2004, McGraw-Hill: New York. p. 1123–1139.
86. Hemingway H, et al . Prospective validity of measuring angina severity with Canadian Cardiovascular Society class. The ACRE study. *Can J Cardiol* 2004; 20 : 305–9.

87. Culic V, et al . Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002; 144 : 1012–7.
88. Canto JG, et al . Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 90 : 248–53.
89. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80 : 410–14.
90. Bean WB. Masquerades of myocardial infarction. *Lancet* 1977; 1 : 1044–6.
91. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehs184.
92. Cannon CP, 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.
93. Lee TH, et al . Acute chest pain in the emergency room. Identification and examination of low-risk patients. *Arch Intern Med* 1985; 145 : 65–9.
94. Fesmire FM, et al . Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998; 31 : 3–11.
95. Volmink JA, et al . Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998; 80 : 40–4.
96. Holmvang L, 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.
97. Hyde TA, et al . 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.
98. Kaul P, et al . Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38 : 64–71.
99. Nyman I, et al . 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.
100. de Zwaan C, 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.
101. 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.

102. Rouan GW, et al . 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.
103. Pozen MW, et al . A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 310 : 1273–8
104. 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.
105. Davies MJ, et al . Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation* 1986; 73 : 418–27.
106. Katus HA, et al . Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem* 1992; 38 : 386–93.
107. Gerhardt W, et al . S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 1991; 37 : 1405–11.
108. Hamm CW, et al . The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992; 327 : 146–50.
109. Wu AH, et al . Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 1995; 76 : 970–2.
110. Antman EM, et al . Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335 : 1342–9.
111. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 1996; 93 : 1651–7.
112. Hamm CW, et al . Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337 : 1648–53.
113. Heeschen C, et al . Analytical performance and clinical application of a new rapid bedside assay for the detection of serum cardiac troponin I. *Clin Chem* 1998; 44 : 1925–30.
114. Heeschen C, et al . Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35 : 1535–42.
115. Heeschen C, et al . Cardiovascular risk and therapeutic benefit of coronary interventions for patients with unstable angina according to the troponin T status. *Eur Heart J* 2000; 21 : 1159–66.

116. Rao SV, et al . Prognostic value of isolated troponin elevation across the spectrum of chest pain syndromes. *Am J Cardiol*2003; 91 : 936–40
117. 117. Missov E, et al . Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies. *Coron Artery Dis* 1997; 8 : 537–41.
118. Kobayashi S, et al . Serum cardiac troponin T in polymyositis/dermatomyositis. *Lancet* 1992; 340 : 726.
119. Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999; 27 : 1775–80.
120. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: An angioscopic study. *J Am Coll Cardiol*37:1284-8,2001.
121. Zairis MN, Papadaki OA, Manousakis SJ, et al. C-reactive protein and multiple complex coronary artery plaques in patients with primary unstable angina. *Atherosclerosis* 164:355-9,2002.
122. Lee KL, et al . Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 1995; 91 : 1659–68.
123. Fox KA, et al . Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006; 333 : 1091.
124. Granger CB, et al . Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163 : 2345–53.
125. Fox KA, et al . Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23 : 1177–89.
126. de Araujo Goncalves P, et al . TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005; 26 : 865–72.
127. Antman EM, et al . The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284 : 835–42.
128. Morrow DA, et al . TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation* 2000; 102 : 2031–7.
129. Morrow DA, et al . Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA* 2001; 286 : 1356–9.
130. Libby P, Ridker PM: Inflammation and atherothrombosis from population biology and bench research to clinical practice. *J Am Coll Cardiol* 48:A33,2006.

131. Ridker PM: Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107:363,2003.
132. James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al: Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: A GUSTO IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 41:916-24,2003.
133. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al: C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol* 31:1460-5,1998.
134. Ridker PM, Cannon CP, Morrow D, et al: C-reactive protein levels and outcomes after statin therapy. *N Eng J Med* 352:20-8,2005.
135. Morrow DA, de Lemos JA, Sabatine MS, et al: Clinical relevance of C-reactive protein during follow up of patients with acute coronary syndromes in Aggrastat-to-Zocor trial. *Circulation* 114:281-8,2006.
136. Argraves, W. S., K. Dickerson, W. H. Burgess, and E. Ruoslahii. 1989. Fibulin, a novel protein that interacts with the fibronectin receptor/~ subunit cytoplasmic domain. *Cell*. 58:623-629.
137. Timpl, R., Sasaki, T., Kostka, G. & Chu, M.L. (2003) Fibulins: a versatile family of extracellular matrix proteins. *Nature Rev. Mol. Cell Biol.*, 4, 479–489.
138. Nakamura, T. et al. (2002) Fibulin-5/DANCE is essential for elastogenesis in vivo. *Nature*, 415, 171–175.
139. Sasaki, T., Gohring, W., Miosge, N., Abrams, W.R., Rosenbloom, J. & Timpl, R. (1999) Tropoelastin binding to fibulins, nidogen-2 and other extracellular matrix proteins. *FEBS Lett.*, 460, 280–284.
140. Yanagisawa, H., Davis, E.C., Starcher, B.C., Ouchi, T., Yanagisawa, M., Richardson, J.A. & Olson, E.N. (2002) Fibulin-5 is an elastin-binding protein essential for elastic fibre development in vivo. *Nature*, 415, 168–171.
141. Visconti, R.P., Barth, J.L., Keeley, F.W. & Little, C.D. (2003) Codistribution analysis of elastin and related fibrillar proteins in early vertebrate development. *Matrix Biol.*, 22, 109–121.
142. Roark, E.F., Keene, D.R., Haudenschild, C.C., Godyna, S., Little, C.D. & Argraves, W.S. (1995) The association of human fibulin-1 with elastic fibers: an immunohistological, ultrastructural, and RNA study. *J. Histochem. Cytochem.*, 43, 401–411.
143. Reinhardt, D.P., Sasaki, T., Dzamba, B.J., Keene, D.R., Chu, M.L., Gohring, W., Timpl, R. & Sakai, L.Y. (1996) Fibrillin-1 and fibulin-2 interact and are colocalized in some tissues. *J. Biol. Chem.*, 271, 19489–19496.
144. Nakamura, T. et al. (1999) DANCE, a novel secreted RGD protein expressed in developing, atherosclerotic, and balloon-injured arteries. *J. Biol. Chem.*, 274, 22476–22483.

145. Bouchev, D., Argraves, W.S. & Little, C.D. (1996) Fibulin-1, vitronectin, and fibronectin expression during avian cardiac valve and septa development. *Anat.Rec.*, 244, 540–551.
146. Tsuda, T., Wang, H., Timpl, R. & Chu, M.L. (2001) Fibulin-2 expression marks transformed mesenchymal cells in developing cardiac valves, aortic arch vessels, and coronary vessels. *Dev. Dyn.*, 222, 89–100.
147. Zhang, H.Y., Chu, M.L., Pan, T.C., Sasaki, T., Timpl, R. & Ekblom, P. (1995) Extracellular matrix protein fibulin-2 is expressed in the embryonic endocardial cushion tissue and is a prominent component of valves in adult heart. *Dev. Biol.*, 167, 18–26.
148. Giltay, R., Timpl, R. & Kostka, G. (1999) Sequence, recombinant expression and tissue localization of two novel extracellular matrix proteins, fibulin-3 and fibulin-4. *Matrix Biol.*, 18, 469–480.
149. Kostka, G., Giltay, R., Bloch, W., Addicks, K., Timpl, R., Fassler, R. & Chu, M.L. (2001) Perinatal lethality and endothelial cell abnormalities in several vessel compartments of fibulin-1-deficient mice. *Mol.Cell. Biol.*, 21, 7025–7034.
150. Hungerford, J.E., Hoeffler, J.P., Bowers, C.W., Dahm, L.M., Falchetto, R., Shabanowitz, J., Hunt, D.F. & Little, C.D. (1997) Identification of a novel marker for primordial smooth muscle and its differential expression pattern in contractile vs noncontractile cells. *J.Cell Biol.*, 137, 925–937.
151. Debeer, P., Schoenmakers, E.F., Twal, W.O., Argraves, W.S., De Smet, L., Fryns, J.P. & Van De Ven, W.J. (2002) The fibulin-1 gene (FBLN1) is disrupted in at(12;22) associated with a complex type of synpolydactyly. *J. Med. Genet.*, 39, 98–104.
152. Weigell-Weber, M., Sarra, G.M., Kotzot, D., Sandkuijl, L., Messmer, E. & Hergersberg, M. (2003) Genomewide homozygosity mapping and molecular analysis of a candidate gene located on 22q13 (fibulin-1) in a previously undescribed vitreoretinal dystrophy. *Arch. Ophthalmol.*, 121, 1184–1188.
153. Stone, E.M. et al. (1999) A single EFEMP1 mutation associated with both Malattia Leventinese and Doyme honeycomb retinal dystrophy. *Nature Genet.*, 22, 199–202.
154. Kennan, A. et al. (2002) Identification of an IMPDH1 mutation in autosomal dominant retinitis pigmentosa (RP10) revealed following comparative microarray analysis of transcripts derived from retinas of wild-type and Rho(-/-) mice. *Hum.Mol. Genet.*, 11, 547–557.
155. Loeys, B., Van Maldergem, L., Mortier, G., Coucke, P., Gerniers, S., Naeyaert, J.M. & De Paepe, A. (2002) Homozygosity for a missense mutation in fibulin-5 (FBLN5) results in a severe form of cutis laxa. *Hum.Mol. Genet.*, 11, 2113–2118.
156. Günter Kostka, Richard Giltay, Wilhelm Bloch, Klaus Addicks, Rupert Timpl. (2001) Perinatal Lethality and Endothelial Cell Abnormalities in Several Vessel Compartments of Fibulin-1-Deficient Mice. *MOLECULAR AND CELLULAR BIOLOGY*, Oct. 2001, p. 7025–7034
157. Argraves, W. S., Tran, H., Burgess, W. H., Dickerson, K. (1990) *J. Cell Biol.* 111, 3155-3164

158. Kluge, M., Mann, K., Dziadek, M., Timpl, R. (1990) *Eur. J. Biochem.* 193, 651-659
159. Pan, T-C., Kluge, M., Zhang, R-Z., Mayer, U., Timpl, R., Chu, M-L. (1993) *Eur. J. Biochem.* 215, 733-740
160. Tran, H, Tanaka, A, Litvinovich, S.V., Medved, L.V., Haudenschild, C.C., Argraves, W. S., Interaction of Fibulin 1 with Fibrinogen, *J. Bio. Chem* (1995), 19458-19464
161. Bini A, Fenoglio JJ Jr, Mesa-Tejada R, Kudryk B, Kaplan KL (1989) Identification and distribution of fibrinogen, fibrin, and fibrin(ogen) degradation products in atherosclerosis. Use of monoclonal antibodies. *Arteriosclerosis* 9:109–121
162. Prandoni P, Bilora F, Marchionni A, Bernardi E, Petrobello F, Lensing AW, Prins MH, Girolami A (2003) An association between atherosclerosis and venous thrombosis. *N Engl J Med* 348:1435–1441
163. Abrignani MG, Novo G, Di Girolamo A, Caruso R, Tantillo R, Braschi A, Braschi GB, Strano A, Novo S (1999) Increased plasma levels of fibrinogen in acute and chronic ischemic coronary syndromes. *Cardiologia* 44:1047–1052
164. Kannel WB, D'Agostino RB, Belanger AJ (1992) Update on fibrinogen as a cardiovascular risk factor. *Ann Epidemiol* 2:457–466
165. Koenig W (1999) Fibrinogen and coronary risk. *Curr Cardiol Rep* 1:112–118
166. Meade TW, North WR, Chakrabarti R, Stirling Y, Haines AP, Thompson SG, Brozovic M (1980) Haemostatic function and cardiovascular death: early results of a prospective study. *Lancet* 1:1050–1054
167. Godyna, S., Diaz-Ricart, M., Argraves, W. S., Fibulin-1 Mediates Platelet Adhesion Via a Bridge of Fibrinogen, *Blood*, 1996, 88: 2569-2577
168. Kawata K, Tanaka A, Arai M, Argraves WS, Fukutake K (2001) Alteration of plasma fibulin-1 concentrations in ischemic heart diseases. *Jpn J Thromb Hemost* 12:126–132