

**T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT KORONER SENDROM İLE BAŞVURAN
HASTALARDA D VİTAMİNİ DÜZEYİ**

**Dr. Naci BABAT
(Uzmanlık Tezi)**

TEZ DANIŞMANI

Doç. Dr. Hakkı ŞİMŞEK

VAN-2015

| | |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------|
| TABLolar LİSTESİ..... | III |
| ŞEKİLLER LİSTESİ..... | IV |
| KISALTMALAR..... | IV - VI |
| ÖNSÖZ..... | VII |
| ÖZGEÇMİŞ..... | VIII |
| 1.GİRİŞ ve AMAÇ..... | 1 |
| 2.GENEL BİLGİLER..... | 4 |
| 2.1.Akut Koroner Sendrom Tanım ve Epidemiyoloji..... | 4 |
| 2.2.Patofizyoloji | 7 |
| 2.2.1.Morfoloji..... | 9 |
| 2.3.Akut Koroner Sendromda Klinik..... | 11 |
| 1.Hikaye..... | 14 |
| 2.Fizik muayene..... | 15 |
| 3.Elektrokardiyografi..... | 17 |
| 2.4.Koroner Arter Hastalığının Noninvaziv Tanısı..... | 20 |
| 2.5. Koroner Arter Hastalığının İnvaziv Tanısı | 22 |
| 2.6.Tedavi..... | 23 |
| 2.7. Vitamin D'nin üretimi, metabolizması ve etki mekanizması..... | 25 |
| 3.MATERYAL VE METOD..... | 28 |
| 4.İSTATİSTİK..... | 31 |
| 5.BULGULAR..... | 32 |
| 6.TARTIŞMA..... | 36 |
| 7.ÖZET..... | 39 |
| 8.ABSTRACT..... | 40 |
| 9.KAYNAKLAR..... | 41 |

Tablolar Listesi

Sayfa No:

| | |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Tablo 1: KAP'ın Prezentasyonları..... | 12 |
| Tablo 2: KAP'ta Braunwald Sınıflandırması..... | 13 |
| Tablo 3: Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıflandırma Sistemi Tarafından Tanımlanan Angina Pektoris Derecelendirmesi..... | 13 |
| Tablo 4: Akut MI da Killip Sınıflaması..... | 17 |
| Tablo 5: AMI Lokalizasyonlarına Göre EKG Bulguları..... | 20 |
| Tablo 6: Çalışma Grubunun KAH için risk faktörleri ve özgeçmiş özellikleri-1..... | 33 |
| Tablo7: Çalışma Grubunun Laboratuvar Özellikleri | 34 |

Sekiller Listesi

Sayfa No:

| | |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 1: Akut Koroner Sendromun Triajı..... | 7 |
| Şekil 2: Temel Ateroskleroz Süreci..... | 9 |
| Şekil 3: D vitamininin kalp üzerine etkileri..... | 28 |
| Şekil 4: Akut koroner sendrom hastalarının (Grup A) kontrol olguları (Grup B) ile farklı 25-hidroksivitamin D seviyesine sahip olgu sayıları yönünden karşılaştırılması..... | 35 |



KISALTMALAR

KAH: Koroner arter hastalığı

DM: Diabetes mellitus

STEMI: ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü

NSTEMI: ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü

Mİ/MI: Miyokard enfarktüsü

AMI: Akut miyokard enfarktüsü

KAP: Kararsız angina pektoris

SAP: Kararlı angina pektoris

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

VLDL: Çok düşük dansiteli lipoprotein

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

AKS: Akut koroner sendrom

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

ATP III: Yetişkin tedavi paneli III

BMI: Vücut kitle indeksi

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri

HbA1c: Glikolize hemoglobin A1c

EKG: Elektrokardiyografi

EKO: Ekokardiyografi

cTnI / cTnT: Kardiyak Troponin I/ Kardiyak Troponin T

CK-MB: Kreatin kinaz-MB fraksiyonu

CK: Kreatin kinaz

LDH: Laktat dehidrogenaz

KABG: Koroner arter bypass greft

DSÖ: Dünya sağlık örgütü

AS: Acil Servis

BNP: Beyin Natriüretik Peptid

NT-ProBNP : N-terminal pro B-tipi Natriüretik Peptid

KAG: Koroner anjiografi

PKG/PCI: Perkutan koroner girişim

LBBB: Komplet sol dal bloğu

AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti

HT: Hipertansiyon

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

ICD: İmplant edilebilir kardiyak defibrilatör

DMAH: Düşük molekül ağırlıklı heparin

SVO: Serebrovasküler olay

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

H-FABP : Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein

METSAR: Türkiye Metabolik Sendrom Araştırması

UFH: Unfraksiyone heparin

ACE: Anjiotensin converting enzim

ACT: Aktive pıhtılaşma zamanı

ADP : Adenozin difosfat

aPTT : Aktive parsiyel tromboplastin zamanı

ASA : Asetil salisilik asit

HT: Hipertansiyon

ÖNSÖZ

Zor olan asistanlık eğitim süresi boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen hocalarımızdan tez danışmanım Doç.Dr.Hakkı Şimşek'e, Anabilim Dalı Başkanımız Doç.Dr. Hasan Ali Gümrükçüoğlu'na, Prof.Dr.Mustafa Tuncer'e, Doç.Dr.Musa Şahin'e, Yrd.Doç.Dr.Serkan Akdağ'a, Yrd.Doç.Dr.Müntecep Aşker'e ve Yrd.Doç.Dr.Aytaç Akyol'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve birçok güzelliği paylaştığım asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji servisi, yoğun bakım, ekokardiyografi ve katater laboratuvarında birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlara en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ve duaları ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim sevgili anneme, babama ve eşime sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr.Naci BABAT

Not:Bu çalışma 2013-TF-U044 proje nosu ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

ÖZGEÇMİŞ

NACİ BABAT ; 13 Eylül 1984 yılında Hakkari'nin Yüksekova ilçesi Tokağaç köyü'nde doğdu. İlk öğrenimini Hakkari'nin Yüksekova ilçesi Cumhuriyet ilköğretim okulunda ,Lise öğrenimini ise Bitlis Anadolu Öğretmen Lisesi'nde tamamladı. 2001 yılında Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı ve 2007 yılında Tıp fakültesinden mezun oldu. 2010 nisan Tıpta Uzmanlık Sınavı ile Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim dalında Kardiyoloji İhtisasına başladı ve halen devam etmektedir..

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Acil servis (AS)'e en sık başvuru nedenlerinden birisi de göğüs ağrısıdır (1). Bu hasta grubunda ayırıcı tanının yapılması ve hayatı tehdit eden durumların saptanması ilk adım olmalıdır. AS'ye göğüs ağrısı ile başvuran hastaların yaklaşık %40-60'ı akut koroner sendrom (AKS) ve diğer hayatı tehdit eden göğüs ağrısı nedenleri dışlandıktan sonra nonspesifik göğüs ağrısı tanısıyla taburcu edilmektedir (2). Göğüs ağrılı hastada öykü ve risk faktörleri kolayca ulaşılabilir bilgilerdir ve hekim için yönlendirici olmaktadır. İskemik göğüs ağrısının Ayırıcı tanısında pulmoner, kas-iskelet, kardiovasküler ve gastrointestinal gibi sistemler, dermatolojik gibi nedenler göz önüne alınıp değerlendirilmelidir (3).

Akut koroner sendromlu hastaların tanılarının erken dönemde konulması ve özellikle revaskülarizasyonun zamanında yapılmasıyla mortalite ve morbidite olumlu etkilenecek ve hastalığın takibi esnasında çıkabilecek komplikasyonların daha kolay kontrol altına alınması sağlanacaktır (2,4). AKS'lerin tanısı: hikâye, fizik muayene, seri Elektrokardiyografi (EKG), görüntüleme ve kardiyak enzim takibi ile konur. AKS'li hastaların %20'sinde, EKG değişikliğinin oluşmasında ve kardiyak enzimlerin yükselmesindeki gecikme nedeniyle tanı gecikebilir (5, 6). Çalışmalar, AS'lere gelen AKS'li hastaların %4-6'sının doğru teşhis konulamaması sonucu AS'lerden yanlışlıkla taburcu edildiğini göstermiştir (7).

Kronik hastalıklar içerisinde, kalp ve damar hastalıkları tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almakta, özellikle iskemik kalp hastalıkları ve serebrovasküler hastalıklar ilk iki ölüm nedenini oluşturmaktadır. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verilerine göre 2005 yılında 17,5 milyon insanın kalp ve damar hastalıkları sebebiyle öldüğü ve bu rakamın küresel ölümlerin %30'unu teşkil ettiği tahmin edilmektedir. Bu ölümlerin 7,6 milyonu kalp krizlerine bağlıdır. Ölümlerin %80'i düşük ve orta gelirli ülkelerde meydana gelmiştir. Eğer uygun önlemler alınmazsa 2015 yılına kadar her yıl yaklaşık 20 milyon insan daha kalp ve damar hastalıklarından, özellikle de kalp krizleri ve inmelere hayatını kaybedecektir (8). Kalp ve damar hastalıklarından ölümler gelişmiş batılı ülkelerde azalma eğilimi gösterirken gelişmekte olan ülkelerde artmaktadır. Ancak toplumların yaşlanması ve beklenen yaşam

süresinde görülen uzama ile gelişmiş ülkelerde kalp ve damar hastalığı sayısı artmakta ve bunlara bağlı yük ise azalmamaktadır (8).

Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından itibaren yürütülmekte olan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) kohortu son 12 yılda ülkemizin 37 yaş ve üzerindeki nüfusunu temsil etmektedir. Bu kesimdeki yurttaşlarımızın 26 milyon olması varsayımıyla, yılda 410 bin erişkin hayatını kaybetmekte ve 480 bin yeni koroner arter hastalığı (KAH) gelişmektedir. KAH kökenli ölümler bu yaş kesiminde tarama başlangıcından beri erkeklerde bin kişi-yılında 7.4 ve kadınlarda 4.07 seviyesindeydi. Koroner mortalite 1990'lı yıllarda erkekte binde 8'den, 2000'li yıllarda ancak binde 7'ye gerilerken, kadında binde 4.7'den 3.7'ye gerilemesine rağmen ne yazık ki, Avrupa'daki yüksek konumunu sürdürmekte ve genel ölüm oranındaki gerilemeye paralel bir düşüş sergilemediği görülmektedir. Avrupa ülkelerinde ortanca olarak KAH ölüm oranının halen bin kişi yılında erkekte 2.3 ve kadında 0.72 bulunduğu göz önüne alındığında, ülkemizdeki koroner mortalite üç kat yüksek olmaya devam etmektedir. 2000 yılından önceki dönemle karşılaştırıldığında, sonraki dönemde koroner mortalitede ancak sınırlı bir gerileme kaydedilmiştir. Bölgeler arasında ölüm genelinde anlamlı bir fark kaydedilmezken, yaş-ayarlı KAH insidansı bakımından Karadeniz Bölgesi ile Marmara Bölgesi erkeklerinin ve Güneydoğu Bölgesi kadınlarının yüksek riske sahip olduğu ortaya çıktı (9).

Kalp ve damar hastalıkları açısından olumlu olan husus büyük ölçüde “önlenebilir” olmalarıdır. DSÖ kan basıncı, obezite, kolesterol ve sigara içiminin kontrolü ile kalp ve damar hastalığı görülme sıklığının yarıya indirilebileceğini bildirmektedir. Bu çerçevede yapılması gereken; hasta olanlar için tedavi imkânları sağlamanın yanısıra, “önlenebilir” nitelikteki kalp ve damar hastalıklarından korunma stratejilerini geliştirmek, birey ve toplum için planlar yapmaktır. Ayrıca; kapsamlı bir kalp ve damar hastalıklarını önleme ve kontrol programının ikincil ve üçüncül korumaya yönelik yaklaşımları içermesi gerekmektedir. Kalp ve damar hastalıklarının klinik tedavisi uzun süreli ve yüksek maliyetlidir. Gelişmiş ülkelerde, daha alt sosyoekonomik grupların risk faktörleri prevalansı, hastalık insidansı ve mortalitesi daha yüksektir. Gelişmekte olan ülkelerde de kalp ve damar hastalıkları

epidemisi olgunlaştıkça yük daha düşük sosyoekonomik gruplara doğru kaymaktadır (8).

D vitamini eksikliği, kalsiyum dengesinin bozulmasına ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Nativ ve aktif D vitamini analoglarının suplementasyonu PTH düzeyindeki yükselmeyi düşürür. Bu durum PTH'nın miyokard ve damar duvarı üzerine olan olumsuz etkilerini azaltarak kalp üzerine koruyucu etki sağlar. Ayrıca PTH kan basıncını artırır ve ani kardiyak ölüm dahil kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkilidir (10). Vitamin D metabolitleri RAAS süpresyonu, antiproteinürik etki, immün modülatör ve antiinflamatuvar etki göstererek renoprotektif etkiler sağlar (10) (Şekil 1). Randomize kontrollü 281 diyabetik nefropatili hastadan oluşan bir çalışmada parikalsitolün albuminüriyi azalttığı gösterilmiştir (11).

Akut koroner sendrom prevalansı hızla artmaktadır ve ölümün önde gelen nedenlerinden biridir. Daha önce yapılmış olan çalışmalarda AKS'nin vitamin D düzeyi ile ilgili farklı sonuçlar saptanmıştır.

Biz bu çalışmada AKS tanısı konmuş hastalarda vitsmin D düzeyini incelemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut Koroner Sendrom Tanım ve Epidemiyoloji

Akut koroner sendrom terimi miyokardın kan akımının bozulması sonucu ortaya çıkan akut göğüs ağrısı veya miyokardiyal iskeminin diğer semptomları ve miyokard iskemisine bağlı elektrokardiyografik değişikliklerin de genellikle eşlik ettiği klinik tabloları tanımlamaktadır. Kararsız anjina pektoris (KAP), ST segment elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI), ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) ve ani kardiyak ölümü içeren trombotik koroner arter hastalığına bağlı gelişen bir dizi olayı ifade eder (12).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzlarına göre aşağıda bahsedilen üç kriterden en az ikisinin varlığı AKS tanısı için gereklidir (13):

1. İskemik tipte göğüs ağrısı ve/veya göğüste rahatsızlık hissi
2. Seri olarak çekilen EKG'lerde değişiklikler
3. Serum kardiyak belirteçlerinde karakteristik yükselme

Kılavuzlarda KAP ve NSTEMI patogenezi ve klinik prezentasyonları birbirine benzer ancak farklı şiddetlerde olması nedeniyle birbirleriyle yakın ilişkili iki durum olarak kabul edilirler. AKS'li hasta miyokard hasarını gösteren kardiyak belirteçlerde bir yükselme olduysa NSTEMI olarak kabul edilirken olmadıysa KAP olarak kabul edilir (14).

Geçmişte akut miyokard enfarktüsü (MI), Q dalgalı ve Q dalgasız olarak sınıflandırılmıştır. Q dalgaların varlığı transmural MI'yi düşündürmektedir. Fakat patolojik çalışmalarda saptanmıştır ki Q

dalgasız MI arasında transmural olan MI da vardır. Yeni çalışmalar Q dalgalı ve Q dalgasız MI arasında sonuç farklılığı olmadığını göstermiştir. Bugün artık MI'nın EKG bulgularına göre ST segment yüksekliği gösteren ve ST segment yüksekliği göstermeyen MI terimleri kullanılmaktadır (15).

Miyokard enfarktüsünün en son yapılan evrensel tanımı;

Kardiyak biyobelirteç değerlerinde bir yükselme ve / veya düşme tespiti (tercihen troponin (cTn) ve en az 99. persentile üst referans sınırın üstünde bir değer) ve aşağıdakilerden en az biri ile birlikte (16);

-İskemik semptomlar

-Yeni veya yeni olduğu varsayılan anlamlı ST segment- T dalga (ST-T) değişiklikleri veya yeni gelişen komplet sol dal bloğu (LBBB)

-EKG'de patolojik Q dalgalarının oluşması

-Bölgesel duvar hareket bozukluğunun veya canlı miyokardın yeni kaybının kanıtının görüntülenmesi

- Anjiyografi veya otopsi ile intrakoroner trombüs saptanması.

Miyokard İnfarktüsü Klinik Sınıflaması (17);

Tip 1; Spontan MI- plak erozyonu, rüptürü, fissürü, disseksiyonu gibi primer koroner olaya bağlı MI

Tip 2; Miyokard oksijen sunu ve gereksinimindeki dengesizliğe bağlı meydana gelen MI. Koroner arter spazmı, koroner emboli, anemi, aritmi, hipo-hipertansiyon gibi.

Tip 3; Ani beklenmeyen kardiyak ölüm (kardiyak enzimlerle teyit edilmemiş). Miyokard iskemisini düşündüren semptomlarla birlikte yeni ST elevasyonu, yeni LBBB veya Koroner anjiyografi (KAG) veya otopside taze trombüs saptanması.

Tip 4a; PKG ile ilişkili MI

Tip 4b; Stent trombozu ile ilişkili MI. Akut veya otopside teyit edilmiş

Tip 5; CABG ile ilişkili MI

Akut koroner sendrom, koroner yoğun bakım (KYB) ünitelerine yatışların %30-50'sinden sorumlu olup en sık yatış nedenini oluşturmaktadır. AKS yol açtığı yatış oranının yüksekliği ve işgücü kaybı,

morbidite ve mortalite nedeniyle günümüz toplumunun en önemli sağlık sorunlarından birini oluşturmaktadır (18). Türkiye de yapılan bir çalışmaya göre KAH % 42,5 ile sebebi bilinen ölümler arasında birinci sıraya yerleşmiştir. Ülkemizde KAH nedeniyle yılda yaklaşık 130.000 ölüm gerçekleşmektedir ve bu oranın giderek artacağı düşünülmektedir (19). ABD’de ise yaklaşık 1.100.000 kişi AMI geçirmekte ve bunların 1/3’ü olay sırasında, yaklaşık 250.000 kişi de semptomların başlangıcından sonraki saatler içinde hastaneye ulaşmadan ölmektedirler (20). Hastane dışında gerçekleşen ani kardiyak ölümlerin yaklaşık %50-75’i AKS’den kaynaklanmaktadır (21).

Ekonomik ve diğer sebeplerden dolayı, AKS şüphesi olan hastalar AS'lerde takip edilmekte ve taburcu edilmektedirler. Halen % 4-6 oranında AMI'lı hasta AS'lerden gönderilmemesi gerektiği halde taburcu edilmektedir ve bu hastaların mortalitesi ise % 26'dır (7).

Kararsız anjina pectoris (KAP) nedeni ile başvurularının yaklaşık %60'ı 65 yaş üstüdür ve tüm hastaların %46'sının kadın olduğu saptanmıştır (22). Bir çalışmaya göre KAP ve NSTEMI hastalarında mortalite riski başvurudan itibaren ilk 30 gün içinde en yüksektir (23). Dört bin dört yüz seksen sekiz hastanın dahil edildiği GUSTO-IIb çalışmasında KAP'ta 30 günlük mortalite %2,4 ve 1 yıllık mortalite %7 olarak saptanmıştır. Bir ay içinde enfarktüs gelişme oranı %4.8 olarak bulunmuştur (24). National Registry of Myocardial Infarction-4 (NRMI-4) araştırmasına göre AKS hastalarının %30'unun STEMI olduğu görülmüştür, buna göre ABD’de yıllık 500000 STEMI vakası olduğu tahmin edilmektedir (20). STEMI veya NSTEMI’li hastalarda da mortalite son derece yüksektir. NSTEMI’de hastanede mortalite %7 iken, STEMI’de %6,5-7’dir. AMI sonrası hayatta kalanlar, kalp yetmezliği, angina pectoris ve miyokard hasarına bağlı fonksiyonel kısıtlamalar nedeniyle kronik debilite riski ile karşı karşıyadır (8-6).

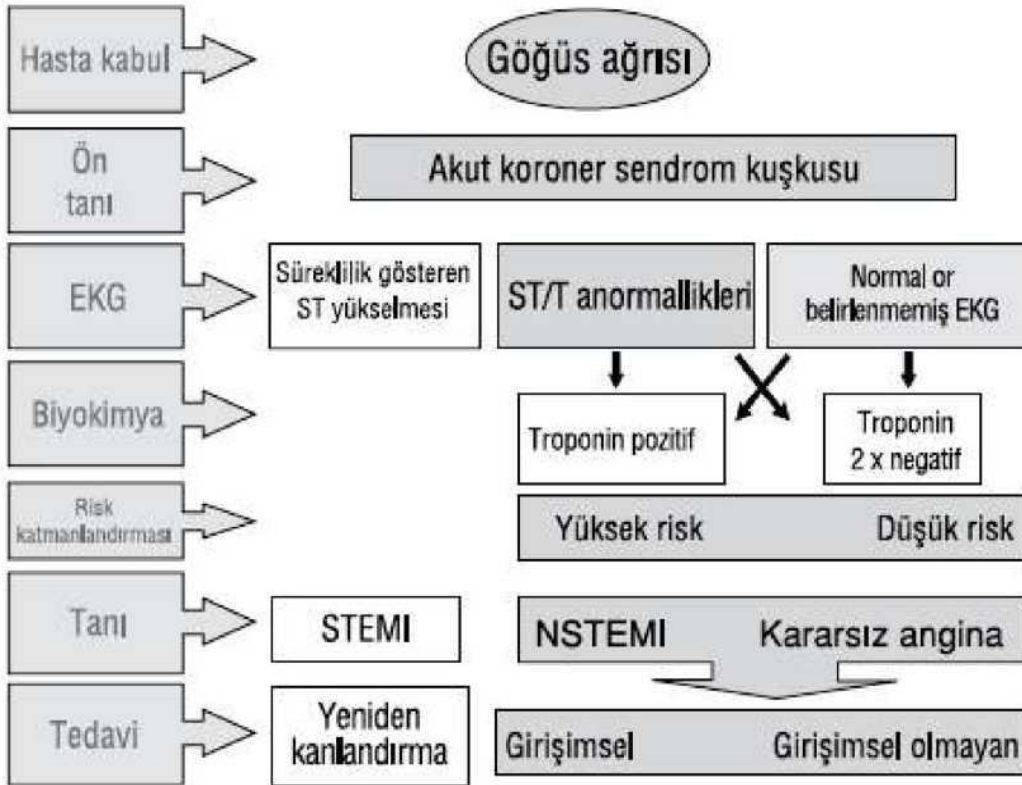
Etkilenen yaş grubu açısından KAH cinsiyete göre bazı farklılıklar gösterir. Kadınlarda AKS erkeklere göre daha geç yaşta gelişmektedir ve semptomlar daha geç ortaya çıkmaktadır (25). Erkeklerde ilk kalp krizi geçirme yaşı ortalama 65,8 yıl iken kadınlarda 70,4’tür. 75 yaşından önce KAH’a bağlı kardiyovasküler olayların yüksek oranı erkeklerde gelişmektedir. Kadınlardaki bu yaş

farkının nedeninin östrojenin koruyucu etkisi olduğu bilinmektedir. Aynı yaşta kadınlar menopozda olanlara göre KAH bulunma oranı 2-3 kat daha yüksektir. KAH'a bağlı ani ölüm gelişen kadınların %64'ünde, erkeklerin ise %50'sinde daha önceden bu hastalığa ait bir semptom izlenmemiştir (26).

Akut Koroner Sendrom düşünülen hastanın başvurusu esnasında detaylı ve hedefe yönelik bir hikâye, fizik muayene ve EKG sonrası tanısal testlere başvurularak (kardiyak belirteçler, görüntüleme yöntemleri) nihai tanının bir an önce konulması acil servis doktorunun en önemli görevlerinden biridir (13). Akut koroner sendrom triyajı şekil 1'de gösterilmektedir (12).

2.2. Patofizyoloji

Akut koroner sendrom (AKS) patogenezinin beş mekanizma sorumludur. KAP ve NSTEMI'nin en sık sebebi aterosklerotik bir plak üzerinde lümeni daraltan ancak tam tıkanıklık yaratmayan trombüstür. Bu hastalarda kardiyak belirteçlerdeki yükselmenin plak üzerindeki trombosit agregatlarının ve bileşenlerinin yarattığı mikroemboliler olduğuna inanılmaktadır.



Şekil 1. Akut Koroner Sendromun Triyajı (12)

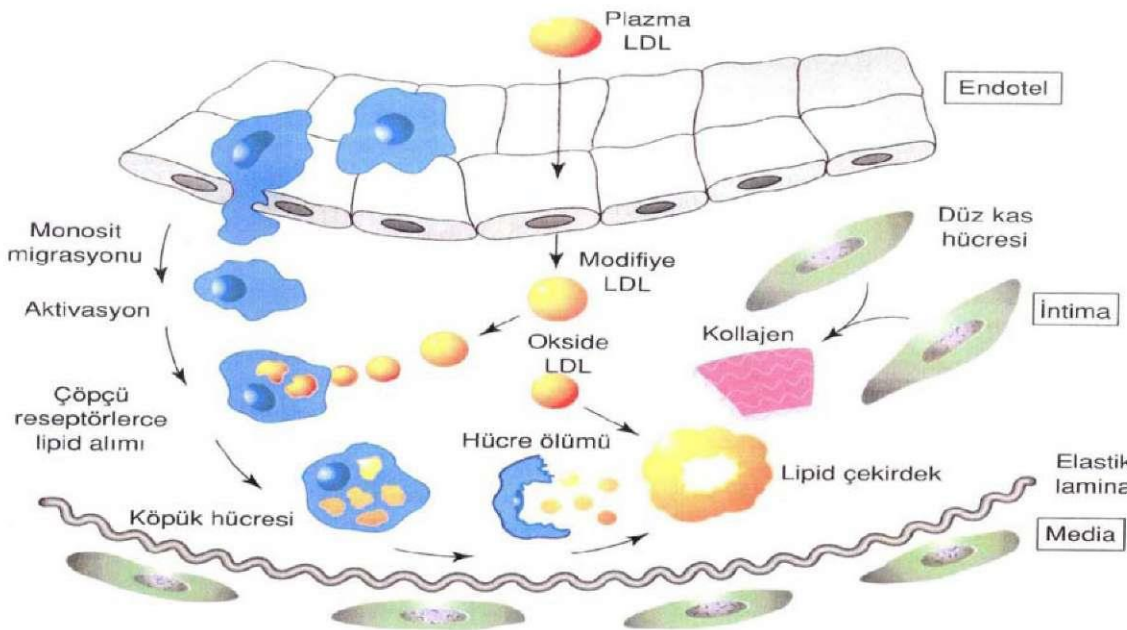
Daha nadir sorumlu bir mekanizma ise dinamik obstrüksiyondur ve epikardiyal bir koroner arterin bir segmentinin lokal spazmı sonucunda gelişebilir (Prinzmetal anjina). Bu lokal spazmın sebebi ise endotel disfonksiyonu ve/veya vasküler düz kasın hiperkontraktilitesidir. Aynı zamanda küçük intramural rezistans damarlarının anormal kasılması sonucu da gelişebilir. Üçüncü mekanizma spazm veya trombüs olmadan ciddi koroner daralma oluşmasıdır ki bu durum progresif aterosklerozu olan veya koroner invaziv girişim sonrası restenoz gelişen hastalarda görülür. KAP patogenezinde dördüncü mekanizma; arterial inflamasyondur ve enfeksiyonların aktive makrofajlar ve T lenfositleri yoluyla plak üzerinde bozulma, rüptür ve trombogeneze yol açarak bu inflamasyondan sorumlu olduğu düşünülmektedir. Beşinci mekanizma olan sekonder KAP'ta ise sebep koroner arterlerin dışındadır. Miyokardın oksijen ihtiyacının arttığı (ateş, taşikardi, tirotoksikoz...,vb.); miyokard kan akımının azaldığı (hipotansiyon..., vb.) veya oksijenin azaldığı (anemi, hipoksi...,vb.) durumlar sekonder KAP'a neden olabilir. Bu mekanizmalar tek başına ya da birlikte bulunabilirler (27).

Damarı tam olarak tıkayan trombüs oluşursa ve ilgili miyokardın zengin kollateralleri yoksa hastada akut ST segment yüksekliği olan MI gelişir. Trombüs tıkaçıcı değilse kararsız anjina veya ST segment yüksekliği görülmeyen MI oluşur (28). Miyokardiyal iskemi başladıktan sonra hücre ölümü hemen gerçekleşmez (bazı hayvan modellerinde 15 dk). Postmortem incelemelerde standart makroskopik veya mikroskopik incelemelerde miyokardiyal nekrozun anlaşılabilmesi için 6 saat geçmesi gereklidir. Risk altındaki tüm miyokard hücrelerinin nekroze olabilmesi için; iskemik bölgeye gelen kollateral kan akımının varlığına, koroner arterin tıkanıklık derecesine ve miyositlerin sensitivitesine bağlı olarak en az 4-6 saat geçmesi gerekmektedir. Ancak akut iskemik olayın klinik ve EKG zamanlaması enfarktın patolojik zamanlaması ile aynı olmayabilir (17).

Enfarktlar genişliklerine göre mikroskopik (fokal nekroz), küçük (sol ventrikülün %10'undan az), orta (sol ventrikülün %10-30'u) veya geniş (sol ventrikülün %30'undan büyük); yerleşimlerine göre ise anterior, lateral, inferior, posterior ve kombinasyonları şeklinde sınıflandırılmaktadır (17).

2.2.1. Morfoloji

Aterosklerotik lezyonlar zaman içinde gelişirler, bu nedenle bu lezyonları başlangıçlarından son evre yapılanmalarına doğru karakterize etmek gerekir. Çoğu uzman en azından bazı aterosklerozların, yaşamın ilk yıllarında yağlı çizgilenmeler olarak başladığına inanırlar. Bu subendotelyal lezyonlar 1 mm'lik yumuşak, sarı intimal renk değişikliği (yağlı noktalar) olarak başlar, giderek büyür, yüzeyden hafifce kabarık hal alır ve damarın uzun eksenini boyunca uzanarak 1-3 mm genişlikteki 1,5 cm'ye varan uzunluktaki tipik yağlı çizgilenmeleri oluşturur. Gelişimlerinin erken döneminde aort kapağı halkasında, inen torasik aortun arka duvarında ve interkostal arterlerin orifislerine yakın yerleşme eğilimindedir (33-31). Her ne kadar yağlı çizgiler tam gelişmiş aterosklerozların öncü lezyonları olabiliyorlarsa da, bazıları hiç şüphesiz geriler, çünkü yağlı çizgilerin büyük kısmı tipik olarak tümüyle gelişmiş hastalığın çok az tuttuğu aort kısımlarında (örneğin aort kavsi gibi) yerleşirler.



Şekil 2: Temel Ateroskleroz Süreci. Plazmadaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) intimaya girer, modifiye olur ve endotelde monosit migrasyonu ile sonuçlanan değişiklikleri başlatır (33-31).

Bugün ilerleme gösteren yağlı çizgilerin, adaptif intimal kalınlaşma denilen ve herkeste doğumdan itibaren özellikle bifürkasyonlarda varolan, kalın intima segmenti üzerinde yerleşenler olduğu düşünülmektedir (31-29). Ateromatöz plak aterosklerozun belirleyici lezyonudur. Lipidden zengin içeriği olabilir, fakat daha sık olarak yağlı-fibröz bir lezyon şeklindedir ve bazen tamamen hücreden zengin, solid ve fibrotiktir. Plakların en büyük çapı birkaç santimetreye ulaşır ve lipid içeriklerine göre parlak sarıdan griye değişen renkte, çevre intimal yüzeyden birkaç milimetre kabarık intimal lezyonlardır. Plaklar belirli lokalizasyonlarda bulunma eğilimindedirler. Tutulumun yaygınlığı ve ağırlığının giderek azaldığı sıralamaya göre bu lokalizasyonlar alt abdominal aorta, koroner arterler, popliteal arterler, inen torasik aorta, internal karotid arterler ve Willis poligonudur (32). Temel ateroskleroz süreci şekil 3'de özetlenmiştir (31).

Mikroskobik olarak plakların esas olarak üç komponenti vardır (33-31):

- 1.Vasküler düz kas hücreleri, kan kökenli monosit/makrofajlar ve seyrek lenfositlerden oluşan hücreler.
2. Bağ doku fibrilleri ve matriksi.
3. Lipidler.

Tipik bir ateroma dört değişikliğe uğrayabilir ve sonuçta komplike plaklar denilen durumlara yolaçarlar (29):

- 1.İlerlemiş hastalıkta plaklar sıklıkla odaksal veya masif kalsifikasyona giderler.
- 2.Luminal yüzeyin fissürleşmesi veya ülserasyonu ile plağın rüptürü debrilerin kan akımına geçişine yolaçabilir (kolesterol embolisi).
- 3.Fissürleşmiş veya ülserle lezyonların üzerine trombüs gelişebilir.
- 4.Endotelyal bütünlüğün kaybından (erken ülserasyon) kaynaklanabilen ve damar lümeninden progresif kan girişine yolaçan ya da tanımlanan plak çevresindeki kapillerlerden gelişebilen plak içine kanama. Kanama plağın şişmesine neden olabilir ve rüptürüne yol açabilir. Plaklarda bu dört komplikasyon değişik kombinasyonlarda gelişebilir. Kalp ve beyindeki küçük damarlarda olduğu gibi total damar tıkanıklığına yol açabileceklerinden ülserasyon, trombozis ve plak içi kanamanın ciddi

sonuçlarının olduğu açıktır. Böyle komplikasyonların daha büyük damarlarda (örneğin aortada) lümenal çapa etkisi azdır, ancak alttaki medianın hasarlanması tipik olarak renal arterlerin altındaki distal aortada görüldüğü gibi aterosklerotik anevrizma ile sonuçlanabilir (29). Histolojik, immünohistokimyasal yöntemler ve elektron mikroskopisi kullanılarak, plaklarla ilgili son derece ayrıntılı morfolojik çalışmalar yapılmıştır (34).

Aterosklerozda klinik, plak içeriğine bağlıdır. Plak ne kadar lipidden zengin, inflamatuvar komponenti fazla ve düz kas çatısı (kapsülü) ince ise rüptüre olmaya ve klinik olaylara yol açmaya eğilimli demektir (35). Koroner arterlerdeki ateroskleroz ile postanjyoplasti stenozunun, transplant vasküler hastalığın ve ven greft hastalığının ayrı antiteler olduğunu hatırlatmakta yarar vardır. Bu hastalıkların tümünde bazı patolojik süreçler aynıdır. Ancak biriken lipidlerin karışımı, düz kas proliferasyonu ve immün aktivasyon açısından belirgin farklılıklar gözlenebilmektedir (31). Yaşla birlikte insan koroner arterlerinin dallanma noktalarında, kimi bölgelerde iyice belirginleşen yaygın, intimal düz kas proliferasyonu görülür; bu değişiklik aterosklerozdan çok, kan akımına ve basıncına karşı verilen adaptasyon amaçlı bir yanıtıdır (34).

2.3. Akut Koroner Sendromda Klinik

Prospektif kayıtlar ve çalışmaların verilerinin sonucunda aşağıdaki özelliklerin olmasıyla ST segment elevasyonsuz AKS tanısı konabilmektedir (36).

1. İstirahatte, minimal egzersiz sonrası veya emosyonel stres sonrası iskemik göğüs ağrısı veya yakınması (2 kez 5 dakikalık epizod veya 10 dakikadan daha fazla 1 epizod).
2. Altta yatan koroner arter hastalığına ait bulgular (aşağıdakilerden en az biri):
 - a. EKG: ST segment depresyonu, T dalga inversiyonu veya geçici ST elevasyonu
 - b. Enzim artışı; Troponin I veya T, CK veya CK-MB
 - c. Anjiyografi veya perfüzyon görüntüleme koroner arter hastalığının kanıtları.

KAP, STEMI ve NSTEMI ayırıcı tanısında göğüs ağrısının niteliği kesin olmamakla beraber bazı özellikler gösterebilir. KAP'ta göğüs ağrısı 15-30 dk sürer.

KAP;

1. İstirahatte gelen göğüs ağrısı.
2. Yeni başlayan göğüs ağrısı.
3. Şiddeti artan göğüs ağrısı şeklinde başvurabilir (Tablo 1) (37).

ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü ve NSTEMI'de ise göğüs ağrısı 30 dakikadan uzundur, genellikle 1-2 saat sürer. Prodromal şikâyetler olabilir. AKS'li hastaların 1/3'ünde prodromal şikâyetler KAP şeklindedir. Hastaların 2/3'ünde AKS'den önceki 1 haftada, 1/5'inde ise 24 saatten daha kısa süre önce prodromal şikâyetler gözlenir (38).

Kararsız anjının tipik klinik özelliklerine sahip, normal EKG'si olan ve dökümanete edilmiş KAH'ı olmayan ancak AKS düşünülen hastalarda tanı doğrulanana veya reddedilene kadar EKG ve enzimler tekrarlanmalıdır (36).

Kararsız anjının risk sınıflandırılmasında kabul gören sınıflandırmalardan biri de; hastalığın şiddetine, klinik durumuna, tedavi yoğunluğuna ve EKG değişikliklerine göre inceleyen Braunwald sınıflaması'dır (Tablo 2) (38).

Kararsız anjina tanısında anjina pektoris; göğüs ağrısının süre ve şiddetinin derecelendirildiği Kanada Kardiyovasküler Derneği sınıflandırmasına göre yapılmıştır (Tablo 3) (39).

Tablo 1. KAP'ın Prezantasyonları

| | |
|-------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| İstirahat Anjinası | 1 hafta içinde gelişmiş, istirahatte gelen ve genellikle 20 dakikadan uzun süren anjina |
| Yeni başlayan anjina pektoris | 2 ay içinde gelişmiş, en az CCS III şiddetinde anjina |
| Şiddeti artan anjina pektoris | Daha önceden bilinen anjının daha sık, daha uzun, daha az eforla gelmesi (2 ay içinde CCS I'den CCS III şiddetine çıkması) |

Tablo 2: KAP'ta Braunwald Sınıflandırması (38)

| |
|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| 1. Şiddetine göre |
| a) Klas I: Yeni başlayan şiddetli anjina veya akselere anjina, istirahat ağrısı yok |
| b) Klas II: Son 1 ay içinde istirahat anjinası var, ancak son 48 saat içinde ağrı yok |
| c) Klas III: Son 48 saat içinde olan istirahat halinde anjina |
| 2. Klinik duruma göre |
| a) A (sekonder anjina): Miyokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar mevcut |
| b) B (primer anjina): Miyokard iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar yok |
| c) C (postinfarkt anjina): AMI sonrası 2 hafta içinde gelişen anjina |
| 3. Tedavi yoğunluğuna göre |
| a) Kronik kararlı anjina için tedavi almayan veya minimal tedavi alanlarda görülen anjina |
| b) Kronik kararlı anjina için standart tedavi alırken oluşan anjina |
| c) İntravenöz nitrat dahil maksimal antiisemik tedaviye rağmen ağrısı olanlar |
| 4. EKG değişikliklerine göre |
| Ağrı sırasında geçici ST-T değişikliği olanlar ve olmayanlar |

Tablo 3. Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıflandırma Sistemi Tarafından Tanımlanan Anjina Pektoris Derecelendirmesi (39)

| | |
|-----------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Sınıf I | Yürümek veya merdiven çıkmak gibi günlük aktiviteler anjinaya neden olmaz. Uzun, hızlı ve yorucu işlerden sonra anjina gelişir. |
| Sınıf II | Günlük aktivitede hafif kısıtlanma. Hızlı yürüyüş veya hızlı merdivenden tırmanırken, yokuş veya merdiven çıkarken, yemek sonrası yürürken veya merdiven çıkarken, soğuk havada, rüzgarda, duygusal stres altında ya da uyandıktan sonraki ilk birkaç saat içinde anjina oluşur. Normal şartlar altında 100 metre yürüyüşten veya 1 kat merdiven çıktıktan sonra anjina oluşur. |
| Sınıf III | Günlük fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma. Normal şartlar altında 50-100 metre yürümekle ve 1 kat merdiven çıkmakla anjina oluşur. |
| Sınıf IV | Rahatsızlık hissetmeden hiçbir fiziksel aktivitenin yapılamaması, istirahat anjinası görülebilir. |

1-Hikaye

AKS'lerin tüm klinik spektrumunda, en önemli ve ortak semptom göğüs ağrısıdır.

AKS'de tipik olarak göğüs ağrısı;

- Retrosternal bölgede (daha az sıklıkla sol meme bölgesinde)
- Ezici, sıkıştırıcı, baskı tarzında, göğüğe ağırlık konmuş gibi veya yanma şeklinde
- Sol kola, sağ kola veya her iki kola, sırta, çeneye, sol omuza yayılabilen tarzdadır.

Semptomlar çok değişik şiddet ve karakterde olabilirler. Hastalar tipik göğüs ağrısı dışında AKS semptomu olarak pek çok değişik şikayetle başvurabilirler. Angina eşdeğeri olarak tanımlanan bu semptomlar arasında sırt ağrısı, karın ağrısı, nefes darlığı, bulantı-kusma, terleme, bayılma, huzursuzluk ve baş dönmesi gibi non spesifik şikayetler vardır. Kadınlar, yaşlılar ve diyabetik hastalar AKS açısından değerlendirilirken semptomlar daha gizli ve silik olabileceğinden daha dikkatli olunmalıdır (108,41). STEMI olan yaşlı hastalarda tipik şikâyet olan göğüs ağrısı daha nadirken bayılma, açıklanamayan bulantı ve nefes darlığı gibi atipik semptomlar daha sık görülür (42). Özellikle diyabetik hastalarda göğüs ağrısı olmayabilir, çok silik veya atipik olabilir. Hastalar, göğüsteki dolgunluk hissini daha çok nefes darlığı şeklinde tarif edebilirler. Yaşlılarda da yeni başlayan veya şiddeti artan, açıklanamayan nefes darlığı, en sık karşılaşılan angina eşdeğeri şikayettir. Ayrıca hazımsızlık hissi, karın şişkinliği, fenalaşma, boğaz ağrısı, anksiyete, halsizlik, ölüm korkusu gibi atipik semptomu olan hastalarda risk faktörleri göz önüne alınarak AKS açısından dikkatli olunmalıdır (5).

Nabız genellikle düzenlidir, bazen aritmik olabilir. Bradikardi veya taşikardinin varlığı; MI lokalizasyonun belirlenmesi, iletim sistemine etki, vagal tonus ve risk altındaki miyokardın yaygınlığı konularında bilgi verebilir. Kan basıncı ağrıya cevap olarak yükselebilir. Sağ ventrikül MI, dehidratasyon veya yaklaşan kalp yetersizliği nedeniyle hipotansiyon oluşabilir (42).

Aort diseksiyonu, perikardit, özefajit, miyokardit, pnömoni, kolesistit ve pankreatit ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır. Bunlardan en önemlisi aort diseksiyonudur, bu durumda

trombolitik tedavi uygulanması kontrendikedir. Hastalar stres içinde ve soluktur (42).

Miyokard enfarktüsü olan hastaların %70-80 kadarında iskemik göğüs ağrısı vardır. ST segment yüksekliği ve Q dalgaları MI'nın yüksek dereceli göstergesi olmakla beraber bazen seyrek olarak hastalarda tipik EKG değişikliği bulunmaz (43). MI sıklıkla koroner arter hastalığı zemininde gelişmektedir. Bunun yanısıra KAH olmadan uzun süreli ve ciddi koroner arter spazmı da nadiren MI'ya yol açabilir. Kokain kullanımı, ergot alkaloidleriyle tedavi veya ciddi emosyonel stres spazma neden olabilir. Spontan koroner arter diseksiyonları, serum hastalığı ve değişik alerjik durumlar, derin hipoksemi, orak hücre krizi, karbon monoksit zehirlenmesi ve kazanılmış hiperkoagulabilite nadir de olsa MI oluşturabilir. MI sıklıkla sabahın erken saatlerinde görülmektedir. Vasküler tonus, katekolaminler, koagülabilite, trombolize dirençteki sirkadiyen değişiklikler ve artan fizik aktivite bunda etkendir (45).

AKS şüphesi bulunanlarda risk faktörleri belirlenmelidir. AHA'ya göre 40 yaş üstü erkekler ya da postmenopozal kadınlar, sigara, dislipidemi, DM , kontrolsüz HT, aile öyküsü, trunkal obezite, ve sedanter yaşam en önemli risk faktörleridir. Ayrıca serebrovasküler olay(SVO) ve periferik arter hastalığı öyküsü KAH olasılığını arttırmaktadır (114-46). HT, hiperlipidemi, sigara içimi gibi klasik risk faktörleri, akut iskemi lehine zayıf prediktif değere sahip olup, DM ve kalp dışı vasküler hastalıklar, prognostik öneme sahip majör risk faktörleridir. DM ve HT öyküsünün olması kötü klinik seyir ile ilişkilidir (5) .

2-Fizik Muayene

AKS'da tanı koydurucu spesifik bir fizik muayene bulgusu yoktur. Ancak ayırıcı tanıda, komplikasyonların tanınmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde fizik muayene yararlı olabilir. AKS'de fizik muayenenin en önemli amaçlarından biri de miyokardiyal iskemiye tetikleyebilecek sebepleri ortaya çıkarmaktır. Bunlar arasında kontrolsüz HT, tirotoksikoz, pulmoner hastalıklar sayılabilir. Ayrıca iskemik olayın hemodinamik etkileri de fizik muayene ile anlaşılabilir (5).

AKS düşünölen her hastanın vital bulgularına ve genel durumuna bakılmalı ve tam bir kardiyovasköler ve solunum sistemi muayenesi yapılmalıdır. AKS'li hasta genellikle anksiyete içindedir. Sempatik sinir sistemi aktivasyonuna bağlı soğuk terleme, deride soğukluk ve solukluk görölebilir. Taşikardi, HT, supraventriköler ve ventriköler aritmiler otonom sinir sistemi aktivitesi artışına bağlı olarak gelişebilir. Hasta juguler venöz dolgunluk, oskültasyonda akciğerlerde raller, kardiyak üfürüm ve gallop ritmi, nabız basıncı, sistemik hipoperfüzyon bulguları (soğuk, soluk cilt), nörolojik defisit açısından değerlendirilmelidir. Yeni duyulan bir üfürüm, S3, papiller kas disfonksiyonunu gösteriyor olabilir. S4 duyulması ise düşük ventriköler kompliansın bir işaretidir. Sağ kalp tutulumu olan inferior MI'da vagal stimölasyona bağlı bradikardi izlenebilir. Nadiren ventriköler septal defekt (VSD), sol ventriköl serbest duvar rüptürü, papiller adale rüptürü ve akut mitral yetmezlik (MY) gibi mekanik komplikasyonlar görölebilir. Bu vakalarda VSD veya MY'nin tipik pansistolik üfürümü duyulur. Sol ventriköl serbest duvar rüptürü gelişen hastalarda kardiyojenik şok, pulmoner ödem veya elektromekanik dissosiasyonlu akut hemodinamik bozukluklar izlenebilir (5).

Fizik muayenede sol ventriköl disfonksiyonunu gösteren bulguların olması (raller, S3 gallop ritmi) kötü prognostik bir göstergedir. Periferik arterlerde nabız defisiti veya üfürüm olması da ekstrakardiyak vasköler bir hastalığa işaret eder ve KAH'm daha ciddi olduğunu gösterir. Kardiyojenik şok NSTEMI hastalarının %5'inde görölür ve mortalite oranları %60 civarındadır (115,47).

AMI'ya bağlı gelişen akut dekompanseasyon tablosunda kullanılan Killip sınıflaması, akciğer oskültasyon bulguları kullanılarak yapılır. Sol ventriköl yetersizliği ve/veya kompliansının azaldığı durumda, göğüs muayenesinde yaş raller duyulabilir. Killip-Kimball, AMI ile gelenlerde prognostik açıdan önemi olan bir sınıflama yapmışlardır (48) (Tablo 4).

Tablo 4. Akut MI'da Killip Sınıflaması (48)

| | | SIKLIK | MORTALİTE |
|-----------------|---------------------------------------------------------------|---------------|------------------|
| Killip 1 | Kalp yetersizliği bulgusu yok | % 40-50 | %6 |
| Killip 2 | S3 (+), bilateral raller akciğer ½'sinin altında | % 30-40 | %17 |
| Killip 3 | S3(+), bilateral raller akciğerde yaygın (akut pulmoner ödem) | % 10-15 | %38 |
| Killip 4 | Kardiyojenik şok | % 5-10 | %81 |

3-Elektrokardiyografi

İskemik tipte göğüs ağrısı ile başvuran hastada ilk yapılacak işlem 12 derivasyonlu EKG kaydının alınmasıdır. Akut miyokard infarktüsli hastaların yaklaşık %50'sinde ilk EKG tanı koydurucu özellikler taşır (117-49). EKG akut koroner sendromların tanısında çok değerli bir parametredir. Ayrıca terapötik alternatiflerin tayin edilmesinde de yararlıdır. Acil servise başvuruda AKS olan hastalarda çekilen ilk EKG'nin %20 olasılıkla normal olabileceği unutulmamalıdır. Hastalar seri EKG takipleri ile izlenmelidir. EKG'de T dalgası negatifliği, ST segmentinde çökme ve/veya yükselme, aritmi/disritmi bulguları görülebilir (119,51).

ST elevasyonlu MI'da; akut dönemde ST segmentinde yükselme ve T dalga sivriliği, kontralateral derivasyonlarda resiprokal değişiklikler diagnostiktir. Ancak ST segment yüksekliğinin sol ventrikül anevrizması, perikardit, erken repolarizasyon, Wolf Parkinson White (WPW) sendromu ve miyokarditlerde de görülebileceği ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır. Endokardiyal iskemide, ST segmentinde depresyon, epikardiyal iskemide ST segmentinde elevasyon görülür. Yüksek, sivri T dalgası da transmural iskemi işaretidir (52). Prinzmetal anginada göğüs ağrısı sırasında geçici ST segment elevasyonunun olması, nitrogliserin tedavisi başladıktan kısa süre sonra hastanın şikayetleri ve EKG bulgularının normale dönmesi karakteristiktir ve koroner vazospazmı gösterir (120). Elektrokardiyografide iki ilişkili derivasyonda J noktasında yeni ST yükselmesi, eşik değerler;

V2-V3 dışındaki tüm derivasyonlarda $\geq 0,1$ mV yükselme; V2-V3 için: ≥ 40 yaş erkeklerde $\geq 0,2$ mV; < 40 yaş erkeklerde $\geq 0,25$ mV veya kadınlarda $\geq 0,15$ mV ST segment elevasyonu akut transmural MI'nın tipik bulgusudur ve birinci saatinde maksimum düzeye ulaşır, 10-20. saatte izoelektrik hatta döner. Bu dönemi takiben R dalgası amplitüdünde azalma başlar, patolojik Q dalgası belirir. İnferiyor ve şüpheli sağ ventrikül enfarktüsü olan hastalarda sağ prekordiyal V3R ve V4R derivasyonları kaydedilmelidir, çünkü $\geq 0,05$ mV ST yükselmesi (< 30 yaş erkeklerde $\geq 0,1$ mV) tanı için destekleyici ölçütü sağlar(53). Subakut dönemde, ST segmenti izoelektrik hatta döner, T dalgası negatifleşir ve QS paterni gelişir. Patolojik Q dalgası amplitüdü 1 mm'den yüksek ve genişliği 30 milisaniye (msn) veya daha fazladır. Posterior duvar enfarktüsünde, V1-V2'de ST segment depresyonu (ayna görüntüsünde ST segment elevasyonu) izlenir (54).

Sol ön inen dal (LAD-Left Anterior Descending) en önemli koroner arterdir. Ventrikülün anterior, lateral, septal, sıklıkla inferoapikal segmentlerini besler. İskeminin yaygınlığı ve prognoz LAD'deki okluzyonun yerine bağlıdır (52). Proksimal LAD lezyonu yüksek mortalite riski taşır ve 1. septal öncesinde okluzyon vardır. Tüm prekordiyal derivasyonlarda, D1-aVL'de elevasyon vardır. Okluzyonun proksimal yerleşimi septal beslenmenin kaybına bağlı olarak His-Purkinje iletim dokusunun perfüzyonunda bozulma ile ilişkilidir ve buna sıklıkla dal bloğu, sol anterior hemiblok eşlik eder. 1.septalin distalindeki LAD okluzyonu Anterior MI'dir. EKG bulguları proksimal lezyonla benzer olsa da ileti bozukluğu genelde olmaz. LAD segment distal bölgesi daha az görülen distal LAD infarktüsüdür. V1-V4 arası derivasyonlar etkilenir. Nispeten küçük iki tipteki infarkt, daha az önemli alanların etkilenmesine bağlı ortaya çıkar. Bunlar sadece D1, aVL, V5, V6'da görülen LAD diagonal dal 'lateral MI', ayrıca distal LAD bölgesi MI içinde de sınıflandırılır ve DII, DIII, aVF'de ST elevasyonunun görüldüğü küçük inferior MI'dır (49).

Sağ koroner arter (RCA), sinüs düğümü(%55), sağ ventrikül, AV düğümü, posteromediyal papiller adale, sol ventrikülün inferioru, posterior ve lateral segmentleri besleyebilir. Orta dereceli yada büyük inferior MI'sı olan hastalar heterojen, inferior, posterior, lateral, ve sağ ventrikül miyokard tutulumu yelpazesi içinde ortaya çıkan anahtar bir alt gruptur. Tutulan EKG derivasyonları DII, DIII, aVF, V5,

V6, V1, V3R, V4R'dir. İleti bozuklukları ve bradiaritmiler genellikle benigndir. Atropine sıklıkla cevap verir. Gerçek posterior infarktüsün tanısı nadiren konur. V1-V4'te ST çökmesi bulguları mevcutsa, S dalgalarından büyük bir R'ın bulunması durumunda, EKG posterior MI açısından oldukça destekleyicidir. ST çökmesi ayna kuralını takip eder çünkü trasenin yansıması konvansiyonel ST elevasyonu paternine uyacağı için diğer MI yerleşimleri beklenebilir. Tanımlanan tüm paternler tanının doğrulanması için önemli olan karşılıklı EKG değişiklikleri ile ilişkilidir. Örneğin inferior MI olan bir hastada D1, aVL ya da V1-V4'de ST çökmesi görülür ve bu ikinci bulgunun prognostik önemi uzun yıllardan beri tartışılmıştır. Karşıt değişikliklerin büyüklüğü genellikle primer güncel hasara benzerdir. Eğer 5 mm'lik bir ST elevasyonu varsa karşıt EKG değişiklikleri daha belirgindir. Bu bulgu tanının doğrulanması için yararlıdır. Bununla beraber birçok seride karşıt ST segment çökmesinin fonksiyonunun büyüklüğü ve şiddeti gibi advers sonuçların riskinde artış görülmüştür (49).

Göğüs ağrısı ile birlikte yeni gelişmiş sol dal bloğu AMI lehinedir (5,6,40). Pacemaker ritmi, altta yatan patolojik EKG bulgularını maskeleyebilir. ST segmentinde çökme olan hastaların yaklaşık yarısı acil servise başvurularından itibaren saatler içinde MI geçirmektedirler. İlk EKG'de T dalgası negatifliği olan hastaların ise yaklaşık %5'inde 30 gün içinde ölüm veya MI geçirme riski mevcuttur. Göğüs derivasyonlarında derin simetrik T dalgası negatiflikleri sol ön inen koroner arterde kritik bir stenozu gösteriyor olabilir (Wellen Fenomeni). Anterior göğüs derivasyonları ve/veya DI ve aVL'de ST değişiklikleri olup hikâyeleri AKS düşündüren hastalara posterior EKG'de çekilerek posterior MI ekarte edilmelidir. ST elevasyonu olmayan MI'lı hastaların %30'unda ST segment depresyonu görülür. İstirahat sırasında semptomlara eşlik eden geçici ST segment değişiklikliğinin olması ve semptomların kaybolması ile bu değişikliklerin de ortadan kalkması, akut iskeminin güçlü bulgusudur. Hastalarda belirti verdiğinde ek EKG çekilmeli ve belirti vermediği durumlardaki EKG ile karşılaştırma yapılmalıdır (55).

Geliş EKG'si normal olan hastaların %6'sında NSTEMI riski mevcuttur. Bu nedenle ilk EKG'si normal olan hastalarda seri EKG'ler çekilerek AKS'nin tanısal sensitivitesi arttırılmalıdır. EKG'de akut ST segment elevasyonu veya yeni gelişmiş LBBB olan hastalar reperfüzyon tedavisinden fayda görecekleri için EKG'nin hastanın gelişinden itibaren ilk 10 dk içinde çekilmesi ve değerlendirilmesi

önerilmiştir (14). Bir çalışmaya göre ilk EKG'de T dalgası negatifliği görülen hastaların %5,5'inde mortalite veya reenfarkt gelişirken, ST segmentinde çökme ve yükselme olan hastalarda bu oran %12,4 olarak saptanmıştır (56). Fibrinolitik tedavi verildikten sonra doku seviyesinde reperfüzyonun olup olmadığını tespit etmek için altmış ile doksan dakika sonra EKG'nin tekrarlanması hayati önem taşır. Katetere dayalı reperfüzyondan sonrada EKG'nin tekrarlanması önemlidir çünkü hastaların yaklaşık olarak %20-30'unda ST segment düzelmesi görülmez ve bunların prognozu iyi değildir (57).

Tablo 5. AMI Lokalizasyonlarına Göre EKG Bulguları (58)

| <i>AMI Lokalizasyonu</i> | <i>ST segment elevasyonu lokalizasyonu</i> |
|---------------------------|--------------------------------------------|
| <i>Yaygın ön duvar MI</i> | <i>V1-V6</i> |
| <i>Anterior duvar MI</i> | <i>V1-V2</i> |
| <i>Anteroseptal MI</i> | <i>V1-V4</i> |
| <i>Lateral duvar MI</i> | <i>D1-aVL ve V5-V6</i> |
| <i>Yüksek lateral MI</i> | <i>D1-aVL</i> |
| <i>İnferior duvar MI</i> | <i>D2-D3 ve aVF</i> |
| <i>Sağ ventrikül MI</i> | <i>V2R-V6R</i> |

2.4. Koroner Arter Hastalığının Noninvaziv Tanısı

1- Egzersiz elektrokardiyografi stres testi; Gerek KAH tanısı, gerekse prognoz ve revaskülarizasyon sonrası değerlendirme amacıyla uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Non-invazif bir test olması, maliyetinin yüksek olmaması ve kolay ulaşılabilmesi nedeni ile tercih

edilmektedir. Uygun hastalarda çok güvenli bir prosedürdür. Ortalama duyarlılık %70, özgüllük ise %75 dolayındadır (59).

2- Miyokard perfüzyon tek foton emisyon kompütarize tomografi; Talyum-201 yada teknesyum- 99m işaretli maddelerden birisi (sestamibi, tetrafosmin) ile tek foton emisyon kompütarize tomografi kullanılarak miyokard perfüzyonunun görüntülenmesi, göğüs ağrısıyla gelen hastalarda KAH'ın saptanması ve kronik KAH olan yada yeni MI geçiren hastalarda risk değerlendirilmesi amacıyla en sık kullanılan radyonüklid görüntüleme tekniği olarak ortaya çıkmıştır. İşlemin duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %93 dolayındadır. En önemli avantajı miyokardiyal canlılık hakkında bilgi vermesidir. Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) miyokardiyal iskemi ve skarnın saptanması, lokalizasyonu ve yaygınlığının değerlendirilmesi, sınırdaki darlıkların fizyolojik öneminin değerlendirilmesi, miyokard canlılığının değerlendirilmesi ve revaskülarizasyon sonrası fonksiyonel düzelmenin ön görülmesi, miyokard infarktüsü sonrası ve non-kardiyak cerrahi öncesi risk ve prognoz değerlendirilmesinde kullanılan güvenilir bir yöntemdir (59).

3- Egzersiz radyonüklid ventrikülografi; Stres koşullarında (ilaçla veya efor yaptırılarak) global ve bölgesel ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi, KAH'ı saptamak ve sonlanımı değerlendirmek için miyokard perfüzyon sintigrafisine bir alternatiftir. Fakat duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşük olması sebebiyle çok tercih edilmemektedir (59).

4- Ekokardiyografi; İstirahat ekokardiyografisi sol ventrikül segment hareketleri, sistolik ve diastolik disfonksiyon varlığı, geçirilmiş MI varlığında anevrizma yada trombüs mevcudiyeti ve MI'nın mekanik komplikasyonlarının varlığı hakkında bilgi verir. MI sonrası ventrikül fonksiyonları prognoz için önemli bir belirleyicidir (59).

5- Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme; Kardiyovasküler morfoloji, perfüzyon fonksiyon ve canlılığı değerlendirmede değerli bir yöntem olma potansiyeline sahiptir. Kardiyak MR ile koroner damarların görüntülenmesi de mümkün olmaktadır. Kardiyak MR, istirahatte bölgesel duvar hareketi,

miyokardiyal perfüzyon, canlılık, global sol ventrikül fonksiyonu, metabolizma ve KAH hakkında çok değerli bilgiler verebilmektedir. Fakat bu yöntem daha geniş tecrübelerle ihtiyaç duymaktadır (59).

6- Çok kesitli bilgisayarlı tomografi; koroner kalsiyum varlığını saptama ve koroner kalsifikasyonun nicel boyutlarını belirlemede etkili olduğu gösterilmiştir. En sık kullanılan puanlama Agatston skoru kalsifik plakların alan ve yoğunluğuna dayanmaktadır. Topluma dayalı çalışmalarda koroner kalsifikasyonun saptanması, anlamlı koroner arter hastalığına ilişkin riskin daha yüksek olduğu hastaları belirleyebilmekle beraber, kararlı anginası olan hastalarda tanısız değerlendirme için rutin kullanımı önerilmemektedir (150-60). Atmış dört kesitli BT tarayıcıları ile bazı çalışmalarda duyarlılık ve özgüllük %90-94 ve %95-97 olarak bildirilmekte, negatif prediktif değer ise %93-99 olduğu belirtilmektedir (61).

2.5. Koroner Arter Hastalığının İnvaziv Tanısı

1- Koroner arter hastalığı tanısında koroner anjiyografi; Kısmi sınırlılıklarına rağmen günümüzde halen KAH tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir. Koroner anjiyografi (KAG) koroner stenozların varlığını ve yokluğunu, tedavi seçeneklerini, iskemik KAH belirti ve bulguları olan hastalarda prognozu belirleyebilmektedir (62). Yüksek maliyetinden ve invazif bir işlem olması nedeni ile her göğüs ağrısı olan hastaya kesin tanı amacıyla rutin olarak yapılması önerilmez. Öncelikle girişimsel olmayan testler düşünülmelidir (63). Koroner anjiyografi ile sadece koroner arter hastalığının tanınması değil tedavi stratejisi açısından da değerlendirilir. Lezyon tanımlanırken major ve minör yan dallarla ilişkisi tanımlanmalı, trombüs varlığı ve o bölgedeki kalsifikasyon değerlendirilmelidir. Yine stenotik lezyonların distali ve kollateral dolaşımı cerrahi revaskülarizasyon için önemli bilgiler vermektedir. Ek olarak koroner arteriyografi ile koroner spazm provokasyonlar ile kesinleştirilebilir (154, 155--64,65). Koroner anjiyografinin görsel incelenmesi, geleneksel olarak koroner arter darlıklarının ciddiyetini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır (66).

Koroner anjiyografi komplikasyonları; her invaziv işlemde olduğu gibi bunda da sınırlı riskler söz konusudur. Riskin büyüklüğü anjiyografiyi yapan uzmanın becerisi, klinik semptomların stabilitesi ve KAH yaygınlığı ile ilişkilidir. En önemli komplikasyonlar inme, MI ve ölümdür. KAG mortalite oranı %0,007 ile %0,1 arasında değişmektedir. Yine bu oranlar tek damar hastalığında %0,05, iki damar hastalığında %0,07, üç damar hastalığında %0,12 ve sol ana koroner darlıklarında %0,8 olarak saptanmıştır (67). Diğer önemli komplikasyonlar ise vasküler tromboz, emboli, kanama, aritmi, enfeksiyon, kontrast madde nefropatisi, ilaçlara veya kontrast maddeye karşı meydana gelen alerjik reaksiyonlardır.

2- Sol ventrikülografi; Sol ventrikül sistolik fonksiyonları, segment hareketleri ve kapak yetersizliklerinin olmadığı hakkında fikir verir (67).

3- İnvasküler ultrasonografi (IVUS); Kateter uçlu iki boyutlu bir ultrason probu kullanılarak yapılan girişimsel bir işlemdir. Hem arter lümenini hemde arter duvarını aynı anda gösterir. Anjiyografik olarak saptanamayan lokal hastalığın ya da intimal diseksiyonların tanınmasını ve arteriyel duvar yada plak içerisinde kalsifikasyonun saptanmasını sağlar. Rutin olarak kullanılmayan pahalı bir işlemdir. Daha çok çalışma amaçlı kullanılmaktadır (67).

2.6. Tedavi

1- Kararsız angina pectoris (KAP) / ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI)

Kararsız angina pectoris (KAP) / ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI) tedavi yaklaşımında erken konservatif ve erken invaziv tedavi stratejileri bulunmaktadır. Yoğun medikal tedaviye rağmen iskemi veya tekrarlayan ağrı, hemodinamik instabilite, kalp yetmezliği, yeni veya kötüleşen mitral yetersizliği, malign aritmi, kardiyak enzimlerde yükselme, azalmış sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (<%40), yüksek risk skoru veya noninvaziv testlerde yüksek risk bulguları olan hastalarda erken invaziv tedavi stratejisi uygulanmalıdır (68). Tedavinin temel hedefleri, semptomları azaltmak, yaşamı uzatmak, miyokard hasarını azaltmak ve tekrarını önlemektir. Bu amaçla genellikle

antiiskemik ilaçlar, trombosit inhibitörleri ve anti koagülanlar ve gerektiğinde Perkutan koroner girişim (PKG) veya Koroner arter bypass greft (KABG) gerçekleştirilir (69). Tedavi için;

- Ağrının giderilmesi (opioidler, oksijen, nitrat)
- Antiiskemik tedavi: Beta blokerler, nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, PKG
- Tromboz tedavisi: aspirin, tienopiridin, heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin, GP IIb-IIIa

antagonistleri

- Kalp yetmezliğinde: diüretükler, nitratlar, ACE inhibitörleri

2- ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

Akut miyokard enfarktüsü şüphesi taşıyan hastada ani koroner ölüm riski yüksek olduğu için acil önlemler alınmalı ve erken tedavi planlanmalıdır (58).

Primer önlemler: Hasta monitörize edilmeli, koroner yoğun bakım ünitesine alınmalı, ağrı ve anksiyete rahatlatılmalı, oksijen desteği sağlanmalı. Hastada revaskülarizasyon kararı verilip:

- Primer PKG planlanmalı
- Primer PKG imkânı yoksa veya hasta uygun değil ise trombolitik tedavi (streptokinaz, tpa, tenekteplaz, reteplaz vb.) başlanmalıdır.
- Revaskülarizasyon stratejisine göre antikoagülan tedavi (heparin infüzyonu, DMAH)
- Antiiskemik tedavi (beta bloker, nitrat) hastanın kliniği göz önüne alınarak başlanmalı
- Antitrombositer tedavi (aspirin, tienopiridin, GP IIb-IIIa antagonistleri)

2.7.Vitamin D'nin üretimi, metabolizması ve etki mekanizması

D vitamini esas olarak deride 7-dehidrokolesterol'den ultraviyole ışığın etkisiyle üretilen steroid yapılı bir prohormondur. D vitamini ihtiyacının % 95 kadarı güneş ışınlarının etkisiyle deride sentezlenmektedir. D vitamininin deride sentezlenen formukolekalsiferol (vitamin D3), besinlerle alınan formu ergokalsiferol (vitamin D2)'dür (70). Diyet ve deriden elde edilen vitamin D dolaşıma geçer. Dolaşımda D vitamini bağlayıcı proteine (DVBP) bağlanarak taşınır. Karaciğerde 25-hidroksilaz enzimi ile 25-hidroksivitamin D (25(OH)D)'ye dönüşür. 25(OH)D böbrekte 1-alfa hidroksilaz enzimi ile aktif formu olan 1,25-dihidroksivitamin D(1,25(OH)2D)'ye dönüşür. Böbrekteki 1-alfa hidroksilaz enzimi PTH tarafından kontrol edilir. Böbrekte üretilen 1,25(OH)2D, plazma paratiroid hormon(PTH) düzeylerini, serum kalsiyum (Ca) ve fosfor(P) düzeylerini regüle eder. Renal ve intestinal Ca ve P absorpsiyonu 1,25(OH)2D tarafından artırılır. 25(OH)D ve 1,25(OH)2D, 24-hidroksilaz enzimi ile inaktif metabolitlerine dönüştürülür. Osteoblast ve osteositlerden salgılanan fibroblast büyüme faktörü 23 (FGF-23), kalsiyum mobilizasyonu için artmış olan PTH ve 1-alfa hidroksilaz gen ekspresyonunu azaltarak 1,25(OH)2D sentezini baskılar. Ayrıca FGF-23, 24-hidroksilaz enzim aktivitesini artırır (71).

Böbrek dışı dokularda da 1-alfa hidroksilaz enzimi aracılığıyla 25(OH)D'den aktif D vitamini sentezi gerçekleşmektedir. D vitamininin reseptör düzeyindeki etkisi aktif D vitamini sayesinde olur. Bu etki diğer steroid hormonlardaki gibi ya direkt olarak (saatler veya günler içinde) nükleer vitamin D reseptörü (VDR) üzerinden gen transkripsiyonunu regüle ederek (genomik etki) veya daha kısa sürede gerçekleşen hücre membranı üzerindeki VDR üzerinden iyonların Ca, klor (Cl) transmembran geçişini değiştirerek veya hücre içi sinyal yolak aktivitelerini (cAMP, PKA, PLC, PI-3 kinaz, MAP kinaz) aktive ederek (non genomik etki) gerçekleşmektedir (72).Dolaşımdaki aktif D vitamini hücre membranlarını ve sitoplazmayı geçerek nükleusa ulaşır. Orada VDR'ye bağlanır. Daha sonra bu kompleks retinoik asit X reseptörü (RXR)'ne ve ondan sonra DNA üzerinde bulunan vitamin D cevap elemanı (VDRE) olarak bilinen bölgeye bağlanır. Sonuç olarak 1,25(OH)2D-VDR-RXR-VDRE etkileşimi sonucu hedef gende DNA transkripsiyonu gerçekleşir. Bu aktivite koaktivatör ve koreseptörlerle kontrol edilir. Diğer yandan aktif D vitamini plazma membran reseptörüne bağlanarak cAMP veya MAP gibi ikinci habercileri aktive ederek ve voltaj bağımlı Ca ve Cl kanallarını açarak

vasküler düz kaslar, bağırsaklar, pankreas beta hücreleri ve monositler üzerinde de etkili olmaktadır (72). Vitamin D reseptörü (VDR) steroidler, tiroid hormonları ve retinoik asit reseptörlerini içeren nükleer hormon reseptör süper ailesinin bir üyesidir. VDR'nin yapısında aktif D vitamininin bağlandığı ligand bağlayıcı bölge, reseptörün DNA'ya bağlanmasını sağlayan iki parmaklı çıkıntı yapan bölge ve bunları stabil halde tutan birer çinko atomu bulunmaktadır (72). VDR renal hücreler dışında 30'dan fazla dokuda (endotel, miyokard, deri, düz kas, akciğer, beyin, prostat, kolon, meme, monosit ve makrofajlar vb.) gösterilmiştir (73,75). Vitamin D eksikliği ve Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri 25(OH)D, vitamin D düzeyini gösteren en iyi belirteçtir. 25(OH)D düzeyi <20 ng/mL olduğunda vitamin D eksikliği, 25(OH)D düzeyi >30 ng/mL ise vitamin D yeterliliği olarak kabul edilir. 25(OH)D düzeyi >150 ng/mL olduğu durumda ise vitamin D intoksikasyonu söz konusudur (76). Vitamin D'nin klasik olmayan etkileri 3 ana başlık altında toplanmaktadır: Hormon sekresyonunun regülasyonu, immün fonksiyonların regülasyonu, hücre proliferasyon ve farklılaşmasının düzenlenmesi (72). Aktif D vitamini normal kemik mineral dengesinin sürdürülmesinde ve insülin sekresyonunda önemli rol oynar. Aktif D vitamini PTH sentezini ve sekresyonunu inhibe eder, paratiroid bezinin proliferasyonunu önler. Aktif D vitamininin bu etkisi, böbrek yetmezlikli hastalarda sekonder hiperparatiroidizm kontrolünde D vitamini ve analoglarının kullanımını sağlar (77). Aktif D vitamini etki mekanizması iyi bilinmemekle birlikte insülin sekresyonunu stimüle eder. VDR ve calbindin-D pankreas β hücrelerinde saptanmıştır. Farelerde yapılan çalışmalarda calbindin-D'nin intraselüler kalsiyumu düzenleyerek insülin salınımını modüle edebileceği gösterilmiştir (78). Aktif D vitamini, mekanizması bilinmemekle birlikte FGF-23'ün kemiklerdeki üretimini artırır. FGF-23 böbreklerde aktif D vitamininin sentezini inhibe eder. FGF-23'ün aşırı ekspresyonu düşük aktif D vitamini düzeyleri ile birlikte osteomalaziye ve hipofosfatemiyeye neden olur (77). 25(OH) D vitamini reseptörleri T ve B lenfositler, makrofajlar ve dendritik hücreler gibi özellikle antijen sunan hücreler başta olmak üzere tüm immün sistem hücrelerinde tanımlanmıştır. Aktif 25(OH) D vitamininin makrofajların ve natural killer hücrelerinin fagositoz aktivitesini artırdığı ve bu nedenle 25(OH) D vitamini düzeyindeki değişikliklerin immün sistem üzerine etkili olduğu bildirilmiştir (79,80). Vitamin D hem doğal hem kazanılmış immünitede önemli rol oynar. Örneğin tüberküloz gibi bazı enfeksiyonlara vitamin D eksikliği eşlik etmektedir. Aktif D vitamini monositlerin mikobakterileri öldürme etkisini

güçlendirmektedir. Antimikrobial peptid katelisinidin üretiminin aktif D vitamini tarafından artırıldığı gösterilmiştir (72).Yapılan çalışmalarda D vitamininin Th 2 hücrelerini uyararak antiinflamatuvar sitokinleri (IL-4, IL-5, IL-10, TGF-beta) artırdığı, Th 1 ve TH17 hücrelerini inhibe ederek proinflamatuvar sitokinlerin (IL-2, IL-3, IFN-gama, TNF-alfa) üretimini azalttığı gösterilmiştir. Ayrıca aktif D vitamini B hücre prekürsörlerinin plazma hücrelerine farklılaşmasını geri çevirir, dendritik hücrelerin olgunlaşmasını inhibe eder (81).

Kültüre keratinositlerde yapılan çalışmalarda aktif D vitamininin keratinosit proliferasyonunu inhibe ve diferansiyasyonu ise stimüle ettiği gösterilmiştir (82). Aktif D vitamini psöriazisli hastalarda lezyonları geriletmektedir. Bu hastalarda aktif D vitamininin antiinflamatuvar, antiproliferatif ve prodiferansiyatif etkisinden faydalanılmaktadır (80). İnvitro hücre kültürü, invivo hayvan çalışmalarında aktif D vitamininin hücre diferansiyasyonunu artırdığı, kanser hücre proliferasyonunu inhibe ettiği, antiinflamatuvar, proapoptotik ve antianjiogenik özellikler sergilediği gösterilmiştir. Laboratuvar çalışmalarında aktif D vitamininin VDR'ye bağlanarak hücre proliferasyonundan sorumlu çeşitli genleri regüle ederek kanser hücrelerinin büyümesini inhibe ettiği gösterilmiştir (83-85). Vitamin D ve kardiyovasküler hastalıklar VDR ve 1- α hidroksilaz aktivitesi miyokard ve damar duvarında gösterilmiştir. VDR ve 1- α hidroksilazdan yoksun, normal kalsiyum düzeyine sahip farelerde artmış kontraktilite ve bozulmuş sistolik fonksiyonlara bağlı miyokard hipertrofisi ve artmış renin-anjiotensin-aldosteron sistemi (RAAS) aktivasyonu gösterilmiştir (86). Kültüre kardiyomiyositlerde vitamin D metabolitlerinin antihipertrofik ve antiproliferatif etkileri gösterilmiştir (87-89). Ratlarda yapılan bir çalışmada aktif D vitamininin kardiyomiyositlerin relaksasyonunu hızlandırdığı ve kalbin diyastolik fonksiyonlarını iyileştirdiği gösterilmiştir (90). D vitamini eksikliği, kalsiyum dengesinin bozulmasına ve sekonder hiperparatiroidizme neden olur. Nativ ve aktif D vitamini analoglarının suplemantasyonu PTH düzeyindeki yükselmeyi düşürür. Bu durum PTH'nın miyokard ve damar duvarı üzerine olan olumsuz etkilerini azaltarak kalp üzerine koruyucu etki sağlar. Ayrıca PTH kan basıncını artırır ve ani kardiyak ölüm dahil kardiyovasküler olaylar ve mortalite ile ilişkilidir (17-86). Vitamin D metabolitleri RAAS süpresyonu, antiproteinürik etki, immün modülatör ve antiinflamatuvar etki göstererek renoprotektif etkiler sağlar (86) (Şekil 3). Randomize kontrollü 281

diyabetik nefropatili hastadan oluşan bir çalışmada parikalsitolünalbuminüriyi azalttığı gösterilmiştir (91).

Kardiyovasküler Sistemde Vitamin D'nin Etkisi

| <u>Miyokard üzerine</u> | <u>Damarlar üzerine</u> | <u>KV risk faktörleri üzerine</u> |
|-------------------------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------------|
| -Antihipertrofik etki | -Antiaterosklerotik etki | -Renoprotektif etki |
| -Kalsiyum akımının modülasyonu ve kontraktilite | -Vasküler kalsifikasyonun inhibisyonu | -Antihipertansif etki |
| -Renin süpresyonu | -Endotel fonksiyonlarının iyileşmesi | -Antidiyabetik etki |
| -Ekstrasellüler matriks döngüsünün modülasyonu | | -PTH süpresyonu |
| | | -Antiinflamatuvar etki |
| | | -Antioksidatif etki |

Şekil 3. D vitamininin kalp üzerine etkileri (86) (KV: kardiyovasküler; PTH: parathormon)

3.MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilimdalı kliniğine 01.12.2013-31.05.2014 tarihleri arasında AKS tanısıyla başvurup koroner anjiyografisi yapılan 90 hasta ve kontrol grubu için göğüs ağrısı nedeniyle yatırılıp koroner anjiyografisi yapılan ve normal koroner anatomi saptanan 50 hasta, toplamda 140 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri araştırıldı.

European society of cardiology (ESC) kılavuzlarına göre aşağıda bahsedilen üç kriterden en az ikisinin varlığı AKS tanısı için gereklidir (13).

1. iskemik tipte göğüs ağrısı ve/veya göğüste rahatsızlık hissi

2. Seri olarak çekilen EKG'lerde değişiklikler

3. Serum kardiyak belirteçlerinde karakteristik yükselme

AKS düşünölen tüm hastalar monitorize edilerek seri 12 derivasyonlu EKG takibine alınarak izlendi. Ağrının niteliği ve başlangıç saati önemle sorgulandı. Çalışmaya alınan hastaların bilgileri (hikâye, risk faktörleri, özgeçmişleri, fizik muayene, laboratuvar, EKG bulguları) kayıt altına alındı. Göğüs ağrısıyla başvuran, hikâye ve klinik olarak AKS düşünölen hastalardan, tam kan ve biyokimya tetkikleri için kan örneği alındı.

Başvuru EKG'sinde ST yükselmesi ile beraber klinik veya laboratuvar bulguları ile desteklenen hastalar STEMI, başvuru EKG'sinde ST yükselmesi görölmeyen hastalar, takibinde miyokard hasarının gelişip gelişmemesine göre NSTEMI veya KAP olarak gruplandırıldı. Başvuru EKG'sinde ST yükselmesi görölmeyen ancak takibinde biyokimyasal belirleyicilerde yükselme görölen hastalar NSTEMI, biyokimyasal belirteçlerde yükselme görölmeyen hastalar KAP olarak değerlendirildi. Hastaların tedavilerine ACC/AHA ve ESC kılavuzlarına göre başlandı.

Hipertansiyon varlığı European society of cardiology (ESC) kılavuzlarına göre tanımlandı; Hastanın daha önceden antihipertansif ilaç kullanması veya takiplerinde sistolik kan basıncının 140mmHg'dan, diastolik kan basıncının 90mmHg'dan yüksek saptanması ile HT tanımlandı(65,92) . önceden konulmuş tanının olması veya Amerikan Diyabet Derneği kılavuzları esas alınarak yeni tanı konulmuş olması (1- HbA1c \geq %6.5, 2- Açlık plazma glukozu (PG) \geq 126 mg/dl, 3- Oral Glukoz Tolerans Testi (OGTT) 2. saate bakılan PG \geq 200 mg/dl, 4- Klasik semptomların varlığında herhangi zamanda bakılan PG \geq 200mg/dl. Bu maddelerden herhangi birinin varlığı tanı için yeterlidir) (174) ile DM tanımlandı. Hiperlipidemi varlığı NCEP ATP III kılavuzuna göre tanımlandı (93).

Sigara içiciliği için güncel sigara içiciliği ve son bir yıl öncesine kadar sigara kullanılmış olması şeklinde tanımlar yapıldı.

Kontrol grubu (grup B) bilinen herhangi bir kardiyovasküler hastalığı, uzun dönem ilaç tedavisi gerektiren sistemik hastalığı olmayan bireylerden seçilmiştir.

Grup A (AKS) olgularının bilinen endokrin hastalığı , malabsorpsiyonu, kemik hastalığı,

malignansisi, gebelik veya laktasyonu, 1 haftadan uzun süren immobilitesi, yakın zamanda D vitamin enjeksiyonu (2 haftadır oral yolla veya son 6 aydır enjeksiyon yoluyla) veya kortikosteroidler veya anti-epileptik ilaçlar gibi D vitamin ve kalsiyum metabolizmasını etkileyen ilaç alımı olan bireyler çalışmaya dahil edilmedi.

Kan örnekleri yatıştan hemen sonra alınmıştır. 25-hidroksivitaminin de dahil olduğu birçok rutin parametreyi ölçtük. 25-hidroksivitamin Cobas e601 modülünü (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kullanan bir elektrokimyasal ışınma teknoloisi ile ölçülmüştür. Hastaların serumları 2-8 °C’de saklanmıştır ve Cumartesi, Pazartesi ve Çarşamba günlerinde laboratuvara transfer edilmiştir.

Serum trigliserit, total kolesterol, LDL, HDL, açlık kan şekeri, kreatinin, BUN, hemoglobin konsantrasyonları mg/dl olarak ifade edilmiştir. Serum sodyum ve potasyumu meq/L olarak ifade edilmiştir. Serum keratin kinaz – MB kantitatif, troponin I kalitatif olarak ölçülmüştür. Vücut ağırlığı ve boy yatış esnasında ölçülmüştür ve Vücut Kitle Endeksi (VKİ) hesaplanmıştır.

25-hidroksivitamin D’nin normal seviyesi >10 ng/ml olarak kabul edilmiştir. Buna bağlı olarak, <10 ng/ml’lik serum seviyeleri hipovitaminoz D olarak değerlendirilmiştir. Hastaları 25-hidroksivitamin D seviyelerine göre üç grupta sınıflandırdık. Yeterli D vitamini seviyesi olan hastaların 25-hidroksivitamin D seviyeleri >20 ng/dl idi. Yetersiz D vitamini seviyesi olan hastaların 25-hidroksivitamin seviyeleri 10-20 ng/dl arasındaydı ve D vitamin eksikliği olan hastaların 25-hidroksivitamin D seviyeleri <10 ng/ml idi.

ASA, beta blokörler, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokörleri ve statinler yatış süresince ve taburculuktan sonra bütün hastalara reçete edilmiştir. Hastalar güncel kılavuzlara göre selektif koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon işlemlerinden geçmiştir.

Çalışmanın amacı normal kişiler ve AKS ile başvuran hastalardaki D vitamini düzeyini karşılaştırmaktır. Çalışma protokolü Yüzüncü Yıl Üniversitesi Tıp Fakültesi etik komitesi tarafından onaylanmıştır. Bütün hastalardan yazılı aydınlatılmış onam alınmıştır.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; Ortalama, Standart Sapma, Minimum ve Maksimum değerler olarak ifade edilirken, Kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede gruplarda ayrı ayrı olmak üzere Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalar için SPSS istatistik yazılım programı kullanılmıştır.



5.BULGULAR

Çalışma popülasyonu 90 kişilik akut koroner sendrom grubu (grup A) ve 50 kişilik kontrol grubundan (grup B) meydana gelmiştir. Grup A ve grup B'deki olguların referans özellikleri Tablo 6'da gösterilmiştir.

İki grup (kontrol grubu ve hasta grubu) arasında hipertansiyon ve DM prevalansı yönünden anlamlı farklılık saptanmadı. İki grup arasında sigara içiciliği prevalansı yönünden anlamlı farklılık vardı (%52,8'e karşı %20 ($p<0.01$), Çalışmaya alınan bireylerin hiçbiri son 3 ay içerisinde D vitamini veya kalsiyum takviyesi almamıştır. Her grupta yer alan olguları Şekil 4'de gösterildiği üzere serum 25-hidroksivitamin D seviyelerine göre üç altgruba kategorize ettik. Hasta grubunun 9'unda (%10) D vitamin düzeyi 10 ng/ml nin altında saptanırken, 66'sında (%74) 10-20 ng/ml arasında, 15 hastada (%16) ise 20 ng/ml nin üstünde saptandı. Kontrol grubunun 7'inde (%14) D vitamin düzeyi 10 ng/ml nin altında saptanırken, 35'inde (%70)) 10-20 ng/ml arasında, 8 hastada (%16) ise 20 ng/ml nin üstünde saptandı..Hipovitaminoz D prevalansı açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı istatistiksel fark saptanmadı.($p>0.05$)

Normal serum 25-hidroksivitamin D seviyelerine sahip hastalar daha gençti ve daha düşük açlık kan glukozu seviyeleri vardı, ancak bunlarda anlamlı derecede farklılık yoktu.

AKS'li hastalarda sigara içenlerde (%52,8) ortalama serum 25-hidroksivitamin D seviyeleri bu grupta 14.6 ± 7.8 ng/ml idi. Sigara içmeyen (%47,2) grupta ortalama serum 25-hidroksivitamin D seviyesi $15,3 \pm 10$ ng/ml idi ve iki grup arasındaki farklılık istatistiksel olarak anlamlı değildi.($p>0.05$)

Tablo 6: Çalışma Grubunun KAH için risk faktörleri ve özgeçmiş özellikleri-1

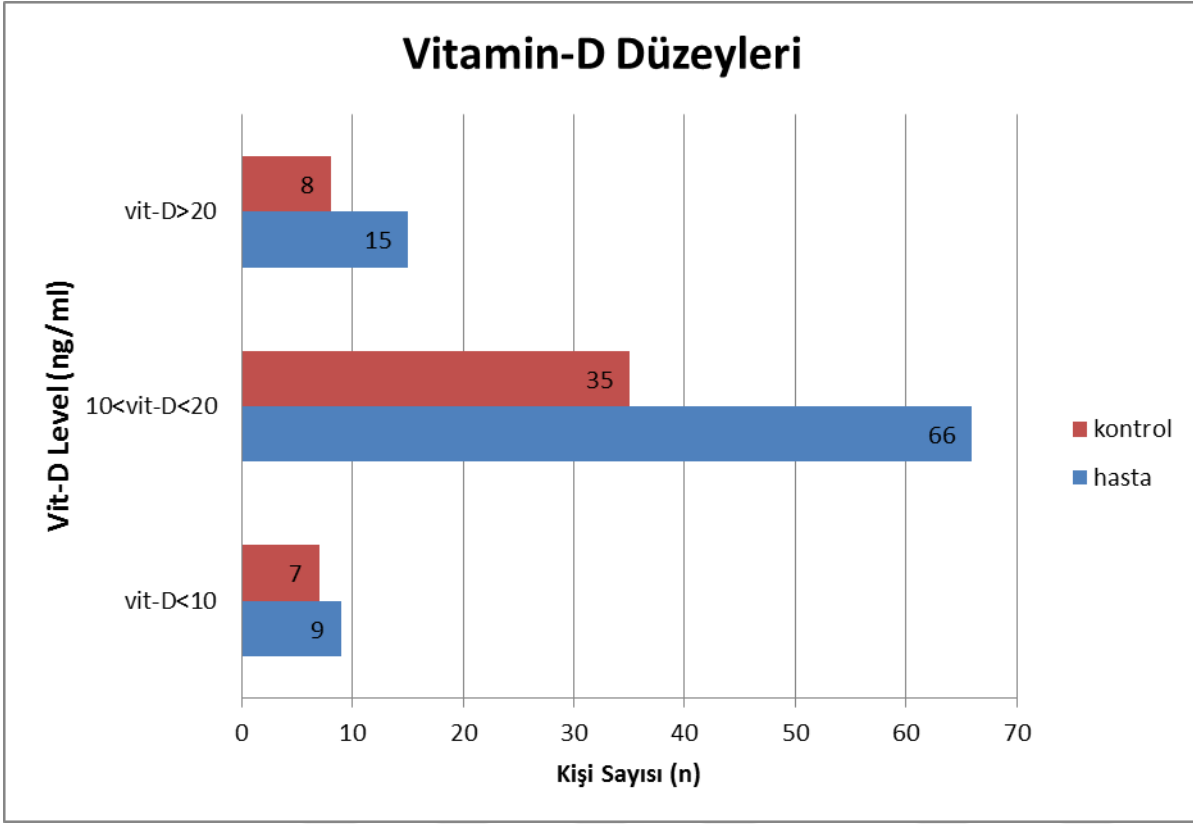
| | Grup A (Akut Koroner Sendrom,n:90) | Grup B (Kontrol, n:50) | P Değeri |
|---------------------|------------------------------------|------------------------|----------|
| Hipertansiyon | 29(32,2)% | 15(30%) | >0,05 |
| Sigara | 45(50%) | 10(20%) | <0,01 |
| Diabetes mellitus | 18(20%) | 11(22%) | >0,05 |
| Hiperlipidemi | 39(43,3%) | 20(40%) | >0,05 |
| Kalp hızı (at/dk) | 79±16 | 77±15 | >0,05 |
| Sistolik KB (mmHg) | 125±25 | 127±17 (60-210) | >0,05 |
| Diastolik KB (mmHg) | 75±14 | 72±15 | >0,05 |
| Boy (m) | 1,63±2,8 | 1,64±5,6 | >0,05 |
| Ağırlık (kilogram) | 76±13 | 75±9 | >0,05 |
| yaş | 55±25 | 45±30 | >0,05 |
| Cins Erkek/Kadın | 58/32 | 33/17 | >0,05 |

KB: Kan basıncı, P değeri; kadınlar ve erkekler arasındaki fizik muayene özelliklerinin farkının istatistiksel değeridir.

Tablo 7: Çalışma Grubunun Laboratuvar Özellikleri

| | Grup A (Akut Koroner Sendrom) (n=90) | Grup B (Kontrol) (n=50) | P Değeri |
|-----------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|----------|
| Vitamin-D (ng/ml) | 15,2±4,8 (9-19) | 15,3±6,3 (9-19) | >0,05 |
| Hemoglobin (mg/dl) | 14,1±1,7 (9-19) | 14,0±1,5 (5,6-20) | >0,05 |
| Hemotokrit (mg/dl) | 43±5 (20-53) | 43±4 (15-63) | >0,05 |
| Kreatinin (mg/dl) | 1,0±0,9 (0,35-5,9) | 0,9±0,5 (0,40-2,5) | >0,05 |
| Glukoz (mg/dl) | 139±82 (60-432) | 118±46 (43-559) | >0,05 |
| Total kolesterol (mg/dl) | 200±50 (92-359) | 190±46 (77-407) | >0,05 |
| LDL (mg/dl) | 108±30 (47-280) | 111±26 (23-317) | >0,05 |
| HDL (mg/dl) | 38±12 (17-79) | 41±12 (6-77) | >0,05 |
| Trigliserit (mg/dl) | 125±59 (36-496) | 179±82 (22-647) | >0,05 |
| CK MB (u/L) | 70±70 (9-625) | 24±9 (9-814) | >0,05 |
| Troponin | 4,7±6,4 (11-821) | 0,03±0,09 (9-1031) | >0,05 |
| CRP (mg/L) | 32±42 (5-150) | 7±5 (3-15) | >0,05 |
| CA (mg/dl) | 8,7±1,3 (7,2-10) | 8,7±1,6 (7,3-9,7) | >0,05 |
| P (mmol/L) | 3,5±0,8 (3,2-4,0) | 3,2±0,6 (3,0-3,9) | >0,05 |

P değeri; kadın ve erkek arasındaki laboratuvar özelliklerinin farkının istatistiksel değeridir. LDL: Düşük dansiteli lipoprotein, HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein CK MB: Kreatin kinaz-MB fraksiyonu



Sekil 4 Akut koroner sendrom hastalarının (Grup A) kontrol olmaları (Grup B) ile farklı 25-hidroksivitamin D seviyesine sahip olgu sayıları yönünden karşılaştırılması.

6.TARTIŞMA

D vitamini bir hormon prekürsürüdür. 1,25-Dihidroksivitamin D mineral iyon hemostazi regülasyonda görev alan matür hormondur (94).

D vitamininin major kaynağı kutanöz üretimdir. Ultraviyole radyasyon 7-dehidrokolesterolü D vitaminine dönüştürebilmektedir (6-95). Deride D vitamini sentezi deri pigmentasyonu, enlem, mevsim, giysi, yaş, güneş koruyucu kullanımı ve yerel hava durumu gibi birçok şeye bağlıdır (96). D vitamini hem hayvansal hem bitkisel gıdaların sindirimi sırasında barsaklardan emilebilmektedir (94).

D vitamin dolaşıma karışır ve karaciğerde 25-hidroksivitamin D'ye dönüştürülür. Serum 25-hidroksivitamin D ölçümü, D vitamininin major depo formu olmasından dolayı en yaygın kullanılan tarama testidir. Yarı ömrü yaklaşık 2-3 haftadır (97). Şu anda 25-hidroksivitamin D'nin normal serum seviyesi 30-76 ng/ml (75-190 nmol/l) olarak kabul edilmektedir (96).

D vitamini reseptörlerine karşı en yüksek affiniteye böbreklerde üretilen 1,25-dihidroksivitamin D sahiptir. Düşük 1,25-dihidroksivitamin seviyesi D vitamin eksikliği anlamına gelmemektedir; çünkü bu durum renal yetmezlik başta olmak üzere birçok başka nedenden kaynaklanabilmektedir (96).

Bu çalışmada, akut koroner sendromlu hastalarda, kontrol grubuna göre D vitamini düzeylerinde anlamlı farklılık saptamadık.

Vitamin D eksikliğinin major risk faktörleri ileri yaş, obezite, koyu ten rengi, güneş maruziyetinde yetersizlik ve yağ malabsorbsiyonudur (98).

Çalışmanın yapıldığı Van bölgesinin nispeten düşük enlem derecesine ve güneşli günlerle geçen iklimin olması sebebiyle D vitamini eksikliği prevalansının düşük olmaması şaşırtıcı

değildi., çalışmamız kış ve ilkbahar mevsimlerinde gerçekleştirilmiştir. hiçbir olgumuz güneş koruyucu, D vitamini ve kalsiyum takviyeleri kullanmamıştı. Ayrıca Van yöresinde Kış ve ilkbahar mevsimlerinde sıcaklık yüksek olmamasına rağmen günlerin çoğu güneşli geçmektedir. Kadınlarda giyim tipi (türban) yeterli güneş maruziyetini engelleyen bir başka etken olabilir ancak bizim çalışmamızda erkekler ve kadınlar arasında serum 25-hidroksivitamin D seviyeleri yönünden herhangi bir istatistiksel anlamlılık saptanmamıştır. Türkiye'nin bu bölgesinde obezite sık görülmemektedir. Obezite dolaşımdaki 25-hidroksivitamin D seviyelerinin düşük olmasına neden olabilir ancak olgularımızdaki VKİ'leri çok yüksek değildi. Hava kirliliği insanların derilerindeki D vitamini üretiminin azalmasında rol oynayan faktörlerden biridir. Van bölgesinde hava kirliliğinin az olması D vitamini üretimini olumlu şekilde etkilemiş olabilir.

Diyabetes mellitus, hipertansiyon, kanser ve kardiyovasküler hastalıkların meydana gelmesinde D vitamini'nin major bir rolünün olduğunu gösteren çalışmalar vardır (99-102). Yine birçok çalışmada koroner arter hastalığı ve miyokard infarktüsü meydana gelmesi riskinin D vitamini eksikliği olan kişilerde daha yüksek olduğu gözlenmiştir (99,103,104).

D vitamini eksikliği renin ekspresyonu, kardiyomiyosit ve düz kas hücresi proliferasyonu, sekonder hiperparatiroidizm ve inflamasyon yoluyla kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunuyor olabilir (95).D vitamini'nin bazı anti-hipertrofik etkileri, renin anjiyotensin sistemi üzerinde supresyon etkileri, kontraktilite üzerinde modulator etkileri ve ekstraselüler matriks turnover üzerinde regülatör etkileri bulunmaktadır. Aynı zamanda vasküler kalsifikasyonu önlemektedir, endotelial fonksiyonda iyileşmeye neden olmaktadır ve anti-aterosklerotik etkileri vardır. Ek olarak, D vitamini koroner arter hastalık risk faktörü modülatörüdür (105). Bu bilgilere rağmen, D vitamini eksikliğinin kardiyovasküler hastalıklarda direkt bir rolünün olduğu veya kardiyovasküler sistemi indirekt olarak etkilediği kesin değildir. Biz de Çalışmamızda da AKS'li hastalarda vitamin D değişikliği saptamadık.

Her ne kadar D vitamini eksikliğinin koroner arter hastalıklarındaki anlamlılığı birçok gözlemsel çalışma ile tesis edilmiş olsa da, D vitamini takviyesinin koroner arter hastalık riski üzerindeki etkisi belirsizdir. D vitamini takviyesinin kardiyovasküler hadiseler üzerindeki etkilerini araştıran büyük bir çalışmada herhangi bir anlamlılık gösterilememiştir (105).

25-Hidroksivitamin D seviyeleri ince kişilere kıyasla obez kişilerde daha düşüktür. Bunun açıklaması daha az egzersiz ve güneş maruziyeti ve yağ dokularında 25-hidroksivitamin D'nin parçalanması olabilir (96,106). Bizim çalışmamız obez kişilerde daha düşük serum 25-hidroksivitamin D seviyeleri göstermiştir ancak bu farklılık anlamlı değildi. Bunun nedeni çalışmanın düşük hasta sayısından kaynaklanmış olabilir.

Verilerimiz hipovitaminoz D'si (<10ng/ml) olan hastalarda daha yüksek sistolik kan basınçları ortaya koymuştur ve bu durum önceki çalışmalarla tutarlılık göstermiştir (107). Artmış intraselüler kalsiyumun yol açtığı azalmış renin aktivitesi, renin promotör gen supresyonu ve vasküler düz kas hücre duyarlılığında bozulma D vitaminin kan basıncı regülasyonundaki muhtemel mekanizmalarıdır (108).

Akut koroner sendromlu hastalarda hipovitaminoz D ile hastane içi mortalite arasında herhangi bir ilişki saptamadık. Bu durum hasta sayılarımızdaki yetersizlikten kaynaklanıyor olabilir ve daha büyük çalışmalarda değerlendirilmelidir.

Sonuç olarak Van yöresinde yapılan çalışmamızda, akut koroner sendrom tanısıyla yatırılan hastaların çoğunda D vitamini eksikliği saptanmadı. vitamin eksikliğinin taraması ve tedavisinin yararlarının araştırılması için daha fazla sayıda olgunun bulunacağı prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızdaki başlıca kısıtlılıklar; hasta sayısındaki yetersizlik ve yalnızca kış ve ilkbahar mevsimlerinde hastaları dahil etmemizdi. Aynı zamanda, hasta ve kontrol gruplarında günlük D vitamini ve kalsiyum alımlarını değerlendirmedik.

7.ÖZET

Güncel çalışmalarda, D vitaminin: Endotel hasarı, yüksek kan basıncı, insülin direnci, diyabet gelişimi ve vasküler inflamasyon gibi AKS gelişimi için önemli risk faktörleri kabul edilen durumları azaltarak, dolaylı yoldan AKS için olumlu etkileri olduğu iddia edilmektedir.

Bizde bu çalışmada , AKS ile plazma D vitamin seviyeleri arasındaki ilişkiyi saptamaya çalıştık

Toplam 90 AKS tanılı hastalar ile toplam 50 tane koroner anjiyografisi normal olan bireyler üzerinde yapıldı. Çalışmamızda AKS tanılı hastalara kıyasla kontrol grubu serum D vitamini düzeylerinde anlamlı derecede farklılık saptanmadı. (Ortalama = $15,2 \pm 4,8$ ' e karşı $15,3 \pm 6,3$ ng / mL, $p > 0,05$). İki grup arasında sigara içiciliği prevalansı yönünden anlamlı farklılık vardı ($\%52,8$ 'e karşı $\%20$ $p < 0,01$).

Kan kolesterol yüksekliği, sigara kullanımı, diyabet, kan basıncı yüksekliği, aile öyküsü için gerekli düzenlemeleri yaptıktan sonra D vitamini yetersizliğinin, AKS gelişme riskini anlamlı derecede artırmadığı sonucuna vardık. Bu sonuçlara göre D vitamini düzeyleri ile AKS gelişme olasılığı arasında bir ilişki saptamadık.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, D vitamini

8. ABSTRACT

In recent studies, vitamin D is claimed to have positive effects for acute coronary syndrome (ACS) by decreasing states that are accepted as important risk factors for ACS development such as endothelial damage, high blood pressure, insulin resistance, diabetes development and vascular inflammation.

We have investigated the relation between ACS and plasma vitamin D levels in this study.

The study was conducted with a total number of 90 patients diagnosed with ACS and 50 individuals with normal coronary artery angiography. No significantly different plasma vitamin D levels of control group was detected compared to the patients with ACS (Mean=15,2±4,8 versus 15,3±6,3ng/ml, $p>0.05$). Significant difference related to smoking prevalence was detected between the two groups (52.8% versus 20%, $p<0.01$).

We have concluded that Vitamin D insufficiency does not increase the risk for development of ACS significantly, after the corrections related to blood cholesterol elevation, smoking, diabetes, high blood pressure, family history. According to these results, there was no association between plasma level of vitamin D and the risk of development of ACS

Key words: Acute coronary syndrome, vitamin D.

9.KAYNAKLAR

- 1- Green GB, Hill PM. Cardiovascular disease: Approach to chest pain and possible myocardial ischemia. In; Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (editor). Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 5th ed. North Carolina: McGraw-Hill; 1999: 341-351.
- 2- Solinas L, Raucci R, Terrazzino S, Moscariello F, Pertoldi F, Vaito S, Badano LP, et al: Prevalence, clinical characteristics, resource utilization and outcome of patients with acute chest pain in the emergency department. A multicenter, prospective, observational study in north-eastern Italy. Italy Heart J 2003; 4: 318-324.
- 3- Jonsbu J, Rollag A, Aase O, Lippestad CT, Arnesen KE, Erikssen J, Koss A, et al. Rapid and correct diagnosis of myocardial infarction: standardized case history and clinical examination provide important information for correct referral to monitored beds. JAMA 1991; 229: 143-147.
- 4- T.C. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Ankara, Türkiye Kalp ve Damar Hastalıklarını Önleme ve Kontrol Programı; Risk Faktörlerine Yönelik Stratejik Plan ve Eylem Planı ,yayın no:812 tarihi:2010
- 5- Spalding L, Reay E, Kelly C. Cause and outcome of atypical chest pain in patients admitted to hospital. J R Soc Med 2003; 96: 122-125.
- 6- Karlson BW, Wiklund I, Bengtson A, Herlitz J. Prognosis and symptoms one year after discharge from the emergency department in patients with acute chest pain. Chest. 1994; 105(5):1442-1447.
- 7- Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al Unstable angina: Diagnosis and management. Clinical practice guideline No. 10 (amended). AHCPR Publication No. 94-0602. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Health, Lung and Blood institute, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services 1994.
- 8- Gibbons RJ, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction-Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1366-1374.
- 9- Collinson P.O, Premachandram S, Hashemi K, et al. Prospective audit of incidence of prognostically important myocardial damage in patients discharged from emergency department. BMJ 2000; 324: 1702-1705.
- 10- Charles H, Hennekens, MD, DrPH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on rise factors. Circulation. 1998; 97: 10951102
- 11- Onat A, Murat SN, Çiçek G, Ayhan E, Örnek E, Kaya H, Gümrükçüoğlu HA, Doğan Y, Can G.

Türkiye’de ölüm ve koroner hastalık insidansının bölgesel dağılımları: TEKHARF 2010 taraması sonuçları. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2011; 39:263-268

12- Ahcar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary syndromes Am Fam Physician 2005; 72: 119-126.

13- Thygesen K, Alpert JS, Garson A, et al. Myocardial infarction redefined a consensus document of the joint European Society of Cardiol / American College of Cardiology Committee for the redefinition of MI. J Am Coll Cardiol 2000; 36:959-969.

14- Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. American College of Cardiology; American Heart Association. Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). J Am Coll Cardiol 2002.

15- Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease:report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical. Circulation .1979;56:607-9.

16- Kristian Thygesen, Joseph S. Alpert, Allan S. Jaffe, Maarten L. Simoons, Bernard R. Chaitman and Harvey D. White: theWriting Group on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. European Heart Journal (2012) 33, 2551–2567.

17- Antman E, Bassand JP, Klein W, Alpert JS, Thygesen K, Bassand JP. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology committee for the redefinition of myocardial infarction The Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee. Am Coll Cardiol 2000.

18- ACC/AHA Practice Guidelines J Am Coll Cardiol 2000; 36:970-1062.

19- Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Koylan N, Domaniç N, Ural D: TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret, Anonim Şirketi. İstanbul, Temmuz 2003.

20- Wiviott SD, Morrow DA, Giugliano RP, Antman EM, Nicolau JC, Giraldez RR. Performance of the thrombolysis in myocardial infarction risk index for early acute coronary syndrome in the National Registry of Myocardial Infarction: a simple risk index predicts mortality in both ST and non-ST elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2003; 41: 365-366.

21- Apple FS, Falahati A, Paulsen PR, Paulsen PR, Miller EA, Sharkey SW. Improved detection of minor ischemic myocardial injury with measurement of serum cardiac troponin I. Clin Chem 1997; 43: 2047-2051.

- 22-** Nourjah P. National Hospital Ambulatory Medical Care Survey: 1997 emergency department summary. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1999: 304.
- 23-** Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent STsegment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. Circulation 2000; 101: 2557-2567.
- 24-** Armstrong PW, Fu Y, Chang WC Topol EJ, Granger CB, Betriu A, Van de Werf F, Lee KL for the GUSTO-IIb Investigators: Acute coronary syndromes in the GUSTO-IIb trial: Prognostic insights and impact of recurrent ischemia. Circulation 1998; 98: 1860.
- 25-** Wenger NK. You've come a long way, baby: cardiovascular health and disease in women: problems and prospects. Circulation 2004; 109: 558-560.
- 26-** Heart and Stroke Statistics For Women American Heart Association Heart Disease and Stroke Statistics Uptade -2006.
- 27-** Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management (editorial). Circulation 1998; 98: 2219-2222.
- 28-** Reimer KA, Jennings RB. The "wavefront phenomenon" of myocardial ischemic cell death. Lab invest 1979;40:633-644.
- 29-** Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa : 1377-1387.
- 30-** Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109.
- 31-** Basic Pathology. Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2000.283-289.
- 32-** Thompson GR : A Handbook of hyperlipidaemia. Current Science Ltd. London, 1990.
- 33-** Atlas of Coroner Artery Disease , Lippincott - Publishers Türkçesi Yelkovan Yayıncılık 2000; Sayfa 23-54.
- 34-** İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474.
- 35-** Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362: 801-809.
- 36-** Fast Facts- Hyperlipidaemia 2001 Paul Durrington, Allan Sniderman 1. Baskısının Türkçesi. Editör: Uzm Dr. Arif Nihat Dursun; Çeviri; Dr. Bülent Genç. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. Sayfa 18-28.
- 37-** Mahley RW. Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması. (Ed'ler: Gökdemir O, Paloğlu KE), MSD İlaçları A. Ş. , İstanbul,1993.
- 38-** Harrison DG. Endotelial function and oxidant stress. Clin Cardiol 1997; 20: II-11-II-17.

- 39-** Sary H, Chandler A, Dinsmore R, et.al. Adefinition of advanced types of atherosclertic lesions of Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355-1374.
- 40-** H.C. Sary, Natural history and histologic classification of atherosclerotic lesions an update, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 20 (2000);1177-1178.
- 41-** Van Der Wal A, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture - pathologic basis of plaque stability and instability. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 334-344.
- 42-** Saka B. Akut Koroner Sendromlarda İki Farklı Troponin I Ölçüm Sisteminin Cihaz Performansları Açısından Karşılaştırılması ve Farklı Örnek Alımlarının Ölçüm Sonucuna Etkilerinin Değerlendirilmesi. Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya ve Klinik Biyokimya Bölümü, Uzmanlık Tezi, İstanbul. 2004.
- 43-** Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel. III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 025215 September 2002.
- 44-** Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002.
- 45-** MI Kulübü ve TÜMAR Çalışma Grubu. TÜMAR-Türkiye Akut Miyokard İnfarktüsü Araştırması. Bristol-Myers Squibb.
- 46-** Fletcher A., Holdright D. R., McEwan J. R. (1998). Kadınlarda Kardiyovasküler Riskler ve Hastalıkların Değerlendirme ve Tedavisi. *Kardiyolojide Güncel Konular Tedavi ve İzleme Stratejileri*,1-19.
- 47-** Argon G. Akut Miyokard İnfarktüsünde Bakım. III. Ege Dahili Tıp Günleri-İç Hastalıkları Hemşireliği Kongre Kitabı III, 105-121. 2004.
- 48-** Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas: American Heart Association; 1994:93.
- 49-** Newton K. M., Froelicher E. S. Coronary Heart Disease Risk Factors. *Cardiac Nursing*, Third Edition, 200-211. 1995.
- 50-** Onat A, Sansoy V, Soydan İ, et al. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret, Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
- 51-** Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic herat disease? *BMJ* 1994; 308:367.
- 52-** Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis: Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Eng J Med* 1983; 309:288.

- 53-** Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. IN: Rifkind BM, ed. Lowering Cholesterol in High Risk Individuals and Populations. New York: Marcel Dekker; 1995:33.
- 54-** Endo AL. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569.
- 55-** Holmes CL, Schulzer M, Mancini GBJ. Angiographic results of lipid-lowering trials: A systematic review and meta-analysis. In: Grundy SM, ed. Cholesterol-Lowering Therapy: Evaluation of Clinical Trial Evidence. New York: Marcel Dekker; 1999:191.
- 56-** National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda; MD: National Institutes of Health, NHLBI; 1998.
- 57-** Cater NB, Grundy SM. Lowering serum cholesterol with plant sterols and stanols: Historical Perspectives. In: Nguyen TT, ed. Postgraduate Medicine Special Report: New Developments in Dietary Management of High Cholesterol. New York: McGrawHill; 1998:6.
- 58-** Van Horn L. Fiber, lipids, and coronary heart disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. *Circulation* 1997; 95:2701.
- 59-** Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: Implications for treatment. *Arch Intern Med.* 1992;152:28-34.
- 60-** ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) *Circulation* 2003; 107: 149.
- 61-** Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81:18B.
- 62-** Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83:1692-7.
- 63-** Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease ? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354.
- 64-** Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the antihypertensive and lipid lowering treatment. *Am J Hipertens* 1996; 9:342.
- 65-** Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.

- 66-** Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109.
- 67-** Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1: 415-419.
- 68-** Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA*, 1995; 273: 1047.
- 69-** He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta-analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999; 340: 920.
- 70-** Frei B, Forte TM, Ames BN, et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133.
- 71-** Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149.
- 72-** Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45: 75.
- 73-** Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking : A report from the Framingham study. *Lancet* 1974 ; 2: 1345.
- 74-** Akıllı A. Koroner Kalp Hastalıkları. *Klinik Kardiyoloji*, 2. Baskı, 131170. 2004.
- 75-** Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229.
- 76-** Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:49.
- 77-** Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134.
- 78-** Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: The Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456.
- 79-** Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, et al. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Eng J Med* 1984; 311: 953.

- 80-** UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837.
- 81-** Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86.
- 82-** UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-13.
- 83-** HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Study. *Lancet* 2000; 355:253-9.
- 84-** Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 1998; 97: 2099.
- 85-** Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. *Int J Ang* 1995; 4: 94-8.
- 86-** Calle EE, Thun MJ, Pettrilli JM, et al. Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* 1999; 341: 1097.
- 87-** Reaven GM. Insulin resistance and its consequences: Non- insulin dependent- diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeFoith, Taylor SI, Olefsky JM, eds. *Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lippincott-Reaven; 1996:509.
- 88-** Regulation and Control of Body Temperature. <http://nic.sav.sk/logos/scientific/node45.html>. Erişim Tarihi Ocak 2005.
- 89-** Fransson E, De Faire U., Ahlbom A. et all (2004). The Risk of Acute Myocardial Infarction- Interactions of Types of Physical Activity. *Epidemiology*, 15(5): 573582.
- 90-** McGinnis JM, Foege W. Actual causes of death in United States. *JAMA*1993; 270:2207
- 91-** Kesteloot H, Joossens JV. Nutrition and international patterns of disease. In: Marmot M, Elliot P,eds. *Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health*.Oxford: Oxford University Press; 1993;152.
- 92-** De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of The Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99:779.
- 93-** Kris- Etherton PM. AHA Science Advisory: Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association, Nutrition Committee. *Circulation* 1999; 100:1253.

- 94-** Gordon DJ, Probsfelt JL, Garrison JW, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 1989; 79:8-15
- 95-** Genest J Jr, Martin Munley SS, McNamara SS, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-33.
- 96-** Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, et al. Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Ressearch Clinics Program Prevalance Study. *Circulation* 1980; 62 (4Pt):IV70-6.
- 97-** Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, et al. The effects of plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without egzercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991; 325:461-6.
- 98-** Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A- 1 and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:792-802.
- 99-** Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglyserides to incidence of atherosclerosis and coronary artery disease. (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70:733-737.
- 100-** Demirci C., Özbakkaloğlu M., Yıldırım A., Çakmak T., Yavuzgil C. (2003). Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Plazma Homosistein Düzeyleri. *SSK Tepecik Hast Derg.*, 13(2): 91-96.
- 101-** Akbulut M., Özkan Y. Unstable Angina Pectorisli Hastalarda C-Reaktif Protein (CRP) Düzeyleri ve Koroner Arter Tutulumu Arasındaki İlişkiler. *Fırat Üniversitesi Sağlık Bilimleri Dergisi (Tıp)*, 14(2): 291-294. 2000.
- 102-** Onat A, Hergenç G. Low-grade inflammation, and dysfunction of high-density lipoprotein and its apolipoproteins as a major driver of cardiometabolic risk. *Metabolism* 2011;60:499-512.
- 103-** Fox KAA. Acute coronary syndromes: presentation-clinical spectrum and manegement. *Heart* 2000;84: 93-100.
- 104-** Braunwald E. Unstable angina classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
- 105-** Cannon CP, Braunwald E: Unstable angina. In *Braunwald Heart Disease* 6 th ed. Philadelphia W. B. Saunders Company 2001:1232-71.
- 106-** Campeau L. Grading of angina pectoris (letter). *Circulation* 1976; 54: 522-523.
- 107-** Hasdai D, Porter A, Rosengren A, Behar S, Boyko V, Battler A. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2003; 91: 1466-1469.
- 108-** McSweeney JC, Cody M, O'Sullivan P, Elberson K, Moser DK, Garvin BJ. Women's early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation* 2003; 108: 2619-2623.
- 109-** Weaver WD, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, Maynard C, Eisenberg MS, et al. MITI Project Group. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 657-662.

- 110-** Topol EJ, Van de Vert FJ. Acute myocardial infarction: Early diagnosis and management. In: Topol EJ, ed. Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: Lippincott- Williams & Wilkins 2002; 385-419.
- 111-** Gilbert W, Lewis L, Erb R, et al. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and nondiagnostic ECGs: serial CKMB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1990; 19: 1359-1366.
- 112-** Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, et al. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study: absence with prior beta-adrenergic blockade; ISAM study group. *Circulation* 1989; 80: 853-8.
- 113-** Kono T, Morita H, Nishina T, et al. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol.* 1996; 27: 774-8.
- 114-** Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. URL: http://www.acc.org/clinical/guidelines/stable/update_index.htm, Updated: 15 Nisan 2008.
- 115-** Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, McKinlay SM, Sanborn T, Col J, LeJemtel T, for the SHOCK Trial Study Group. Should we emergently revascularize Occluded Coronaries for cardiogenic shock: an international randomized trial of emergency PTCA/CABG-trial design. *Am Heart J* 1999; 137: 313-321.
- 116-** Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit : A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-64.
- 117-** Peterson ED, Hthaway WR, Zabel KM, et al. Prognostic significance of precordial ST segment depression during inferior myocardial infarction in the thrombolytic era: result in 16,521 patient. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28: 305-312.
- 118-** Kudenchuk PJ, Maynard C, Cobb LA, Wirkus M, Martin JS, Kennedy JW, Weaver WD. Utility of the prehospital electrocardiogram in diagnosing acute coronary syndromes: the Myocardial Infarction Triage and Intervention (MITI) Project. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 17-27.
- 119-** Menown IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2000; 21: 275-283.
- 120-** Parkinson J, Bedford DE. Electrocardiographic changes during brief angina pectoris. *Lancet* 1931; 1: 1-20.
- 121-** Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation.* 2004; 110: 588-636.
- 122-** Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction: Potential mechanism and early predictors. *Circulation* 1993; 87: 755-763.

- 123-** Menown IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 275-283.
- 124-** Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Maffrcci A, et al. Prognostic Value of the Admission Electrocardiogram in Acute Coronary Syndromes *JAMA* 1999; 281: 707-713.
- 125-** Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, et al. Determinant and prognostic implications of persistent ST segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular injury on clinical outcome. *Circulation* 1999; 99:1972-1977.
- 126-** Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation* 2004
- 127-** Braunwald E, Libby P, Bonow R, Zipes P, Braunwald Kalp hastalıkları. Aslanger E (Çeviren). 2008; 49: 1274-1279.
- 128-** Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology , 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 (13):1598-660.
- 129-** Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, de Werf FV, 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) *BMJ* 2006;333:1091.
- 130-** Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:1107-1109.
- 131-** Rempis A, Scheffold T, Greten J, et al. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol* 1995; 27:793-803.
- 132-** Mair J, Thome-Kromer B, Wagner I, et al. Concentration time courses of troponin and myosin subunits after acute myocardial infarction. *Coronary Artery Dis* 1994;5:865-872.
- 133-** El Allaf M, Chapelle J, El Allaf D, et al. Differentiating muscle damage from myocardial injury by means of the serum creatine kinase isoenzyme MB mass measure/total CK activity ratio. *Clin Chem* 1986;32:291.
- 134-** Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST - segment elevation. *Eur Heart J*

2002; 23: 1809-1840.

135- Puleo PR, Meyer D, Wathen C, Tawa CB, Wheeler S, Hamburg RJ, et al: Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase- MB to diagnose or rule out acute myocardial infarction. *New Engl J Med* 1994; 331: 561-567.

136- Keffer JH. Myocardial markers of injury evolution and insights. *Am J Clin Pathol* 1996; 105:305-320.

137- Adams J, Abendschein D, Jaffe A, et al. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990. *Circulation* 1993; 88: 750-763.

138- Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Eng J Med* 2000; 342:1187-1195.

139- Green GB, Li DJ, Bessman ES, Cox JL, Kelen GD, Chan DW: The prognostic significance of troponin I and troponin T. *Acad Emerg Med* 1998; 5: 758-759.

140- Wu AHB, Lane PL. Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker of ischemic heart diseases. *Clin Chem* 1995; 41:1228-1233.

141- Chapelle JP. Cardiac Troponin I and Troponin T: Recent players in the field of myocardial markers. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(1): 11-20.

142- Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, et al. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1991 volum; 845-852.

143- Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA investigators. *N Engl J Med* 1996;335: 1333-41.

144- Christian W, Jan Ravkilde, Willie Gerhardt et al. The prognostic value of serum Troponin T in unstable angina. *The N Engl J of Med* 1992; 327: 3: 140-150.

145- Glatz JF, Hermens WT. Fatty acid binding protein as a plasma marker for the early assesment of individuals with acute coranary syndromes. *Markes in Cardiology, Chapter 13: 139-152.*

146- Glatz JF, Van der Vusse GJ, Maessen JG, Van Dieijen-Visser MP, Hermens WT. Fatty acid binding protein as marker of muscle injury: experimental finding and clinical aplication. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl* 1997;111:292-294.

147- Mair J. Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1997;34:1-66.

148- Rheroux P, Waters D. Diagnosis and management of patients with unstable angina. in: R. Wayne Alexander, Robert C. Schlant, Valentin Fuster (ninth eds) *Hurt's The Heart*. MC Graw Hill, New York 1998, pp 1307-1343.

149- Türkölmez Ş. Miyokard perfüzyon sintigrafisi. *Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Mecmuası* 2006; 59: 115-118.

- 150-** O'Rourke RA, Brundage BH, Froelicher VF, Greenland P, Grundy SM, Hachamovitch R, Pohost GM, Shaw LJ, Weintraub WS, Winters WL Jr. American College of Cardiology/American Heart Association Expert Consensus Document on electron-beam computed tomography for the diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:326-340.
- 151-** Gilbert L, Raff MD, FACC, Michael J. Gallagher MD, William W. O'Neill MD, FACC and James A. Goldstein MD, FACC. Diagnostic Accuracy of Noninvasive Coronary Angiography Using 64-Slice Spiral Computed Tomography *Eur J Radiol*. 2008 Apr;66(1):134-41. Epub 2007 Jun 27.
- 152-** Scanlon P, Faxon D, Audet A, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, et al: ACC/AHA guidelines for coronary angiography. *J Am Coll Cardiol* 33: 1756, 1999.
- 153-** Crawford M, DiMarco J, Asplund K, Carabello B, Drexler H, Falk E. Crawford Kardiyoloji. Ülker T (Çeviren). 1. Baskı, İstanbul: AND, 2003.
- 154-** Heupler FA Jr. Syndrome of symptomatic coronary arterial spasm with nearly normal coronary arteriograms *Am J Cardiol*. 1980 Apr;45(4):873-81.
- 155-** Waters DD, Szlachet J, Bonan R, Miller DD, Dauwe F, Theroux P Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease *Circulation*. 1983 Feb;67(2):310-5.
- 156-** Detre KM, Wright E, Murphy ML, Takaro T. Observer agreement in evaluating coronary angiograms. *Circulation*. 1975 Dec;52(6):979-86.
- 157-** Davis K, Kennedy JW, Kemp HG Jr, Judkins MP, Gosselin AJ, Killip T Complications of coronary arteriography from the Collaborative Study of Coronary Artery Surgery (CASS).
- 158-** Anderson JL et al. ACC/AHA 2007 guidelines for management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction. *JACC* 2007;50(7):e1-157.
- 159-** 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 Jul;28(13):1598- 660.
- 160-** Hamm CW, Mo'Ilmann H, Bassand JP, Van deWerf F. Acute coronary syndrome. In Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*, 2nd Edition. Oxford: Oxford University Press; 2009; 535-96.
- 161-** ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC) (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines>).
- 162-** Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and non-ST-segment Elevation Myocardial Infarction. In Zipes DP, Libby P, Braunwald E eds: *Heart Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine*, 7 th

Edition, Philadelphia, W.B. Saunders 2005; 1243-79.

163- Christofferson RD. Acute Myocardial Infarction. In Griffin BP, Topol EJ eds: *Manual of Cardiovascular Medicine*, 3 th Edition, Philadelphia, Lippincott 2009, 1-27.

164- Antman EM, et al: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. 2004 (<http://www.acc.org/clinical/guidelines/stemi/index.htm>)

165- Mega JL, Close SL, Wiviott SD, et al: Genetic variants in ABCB1 and CYP2C19 and cardiovascular outcomes after treatment with clopidogrel and prasugrel in the TRITON-TIMI 38 trial: a pharmacogenetic analysis. *Lancet* 2010; 376:1312-1319.

166- Cannon C, Harrington R, James S, et al: the PLATelet inhibition and patient Outcomes (PLATO) investigators. Ticagrelor compared with clopidogrel in acute coronary syndromes patients with a planned invasive strategy (PLATO): a randomised double-blind study. *Lancet* 2010;375:283-293.

167- Guidelines on myocardial revascularization The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-revasc-FT.pdf>)

168- ESC Guidelines for management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation. The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology: (<http://www.escardio.org/guidelines-surveys/esc-guidelines/GuidelinesDocuments/guidelines-AMI-FT.pdf>)

169- The GUSTO Angiographic Investigators. The effects of tissue plasminogen activator, streptokinase, or both on coronary artery patency, ventricular function, and survival after acute myocardial infarction. *N Engl JMed* 1993; 329:1615 - 1622.

170- F. Ribichini and W. Wijns, Acute myocardial infarction: reperfusion treatment, *Heart* 88 (2002);298-305.

171- E.C. Keeley, J.A. Boura and C.L. Grines, Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials, *Lancet* 361 (2003);13-20

172- E.J. Topol, Reperfusion therapy for acute myocardial infarction with fibrinolytic therapy or combination reduced fibrinolytic therapy and platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibition: The GUSTO V randomised trial, *Lancet* 357 (2001);1905-1914

173- Sade E, Oto A. Akut miyokard infarktüsünde fibrinolitik tedavi, *Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2004;4:446-460

174- American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes - 2010. *Diabetes Care* 2010.

- 175-** National Center for Health Statistics. Detailed diagnoses and procedures: National Hospital Discharge Survey, 1996. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics; 1998:13
- 176-** Bugiardini R. Risk stratification in acute coronary syndrome: focus on unstable angina non-ST segment elevation myocardial infarction. *Heart*. 2004;90:729- 731.
- 177-** Gay PC, Nishimura RA, Roth CS. Lipoprotein Analysis in the Evaluation of Chest Pain in the Emergency Department. *Mayo Clin Proc*. 1991; 66: 885-891.
- 178-** Özen M. Bir üniversite acil servisine başvuran ve akut koroner sendrom tanısı alan hastaların özelliklerinin incelenmesi. Uzmanlık Tezi. Denizli. Pamukkale Üniversitesi. 2012
- 179-** Bozkurt Ş. Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların akut koroner sendrom tanısı açısından değerlendirilmesinde ‘glycogen phosphorylase isoenzyme bb nin tanısal ve prognostik değeri. Uzmanlık tezi. Ankara. Hacettepe Üniversitesi. 2006.
- 180-** American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics—2004 Update. 1 sd ed. Dallas, TX, USA: American Heart Association 2003:20-22.
- 181-** Lincoff AM, Califf RM, Ellis SG, et al: Thrombolytic therapy for women with myocardial infarction: is there a gender gap *J Am Coll Cardiol* 1993;22:1780- 1787.
- 182-** Rosengren A, Wallentin L, Gitt AK, et al. Sex, age, and clinical presentation of acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2004; 25: 663-670.
- 183-** Özer S. Akut Koroner Sendromlarda vücut sıcaklığı değişikliklerinin hasta sonuçlarına etkisi. Doktora tezi. İzmir. Ege Üniversitesi. 2007.
- 184-** Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
- 185-** Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX. Ulusal Kardiyoloji Kongresi. Antalya, 2004.
- 186-** Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Am J Med* 1984; 76:4
- 187-** Eren Ş. Acil Serviste Akut Miyokard Enfarktüsü Tanısı Almış Hastalarda Trombolitik Tedavi Uygulanmasını Etkileyen Faktörler. *Fırat tıp dergisi*. 2006. sayı 3, s 163-165.
- 188-** Aksay E, Karcioğlu Ö, Yanturılı S, Kırmıllı Ö. Angiographic extent coronary artery stenosis in patients with high and intermediate likelihood of unstable angina according to likelihood classification of American Heart Association. *The Anatolian Journal of Cardiology* 2007; 7: 287-291.
- 189-** Pehlivanoglu S. Akut Koroner Sendromların Klinik Epidemiyolojisi. MI Kulübü, Akut Koroner Sendromlar El Kitabı, 2002: 9-27.