



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA KARDİOTROP N-1
(CT-1) DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARDİYAK
ENZİMLERDEKİ ARTIŞ (CK, CK-MB, cTn-T, AST) İLE ARASINDAKİ
KORELASYONUNUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ufuk POLAT

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2014



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA KARDİYOTROP N-1
(CT-1) DÜZEYİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ VE KARDİYAK
ENZİMLERDEKİ ARTIŞ (CK, CK-MB, Tn-T, AST) İLE ARASINDAKİ
KORELASYONUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Ufuk POLAT

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ali AYDINLAR

BURSA-2014

Ç İNDEK İLER

Ç İNDEK İLER.....	i
ÖZET.....	ii
NG L ZCE ÖZET.....	iv
G R	1
Koroner Arter Hastalısı.....	2
Ateroskleroz Patofizyolojisi.....	3
Ateroskleroz Gelişim Evreleri.....	6
Koroner Arter Hastalısı Çeşitleri.....	10
A)Akut Koroner Sendromlar.....	11
B)Kronik Koroner Arter Hastalısı.....	15
Koroner Arter Hastalısı Risk Faktörleri.....	23
Biyokimyasal Belirteçler.....	29
Koroner Arter Hastalısı Tedavisi.....	35
GEREÇ ve YÖNTEM.....	47
BULGULAR.....	50
TARTI MA ve SONUÇ.....	61
KAYNAKLAR.....	67
KISALTMALAR.....	78
TE EKÜR.....	80
ÖZGEÇM	81

ÖZET

Koroner kalp hastalığı gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de gerek mortalite, gerekse morbidite nedeni olarak ilk sıradadır. Akut koroner sendrom (AKS), aterosklerotik plaktaki rüptür ya da ülserasyon sonucu ortamda trombosit oluşumuyla gelişmektedir.

Son zamanlarda koroner arter hastalığı dahil pek çok kardiyovasküler hastalığın patogenezinde fibrinojen, C-reaktif protein (CRP), beyaz küre (BK) gibi akut faz reaktanları ile tümör nekroz faktör alfa (TNF-alfa), interleükin-6 (IL-6) gibi sitokinler ve interleükin-2 reseptörlerinin (IL-2R) rolleri üzerinde durulmaktadır. Koroner arter hastalığı erken müdahale edilmediği takdirde mortal seyri, kardiyak miyosit kaybı sonucu kalp yetmezliğine giden ciddi sonuçlara neden olduğundan tanı koymada yeni biyobelirteçler aranmaktadır. Bu yeni biyobelirteçlerden biri de çalışmamızda yer alan Kardiyotropin-1 (CT-1) molekülüdür.

CT-1 molekülünün kardiyovasküler hastalıklarda artışı ve bu sayede kardiyak miyositleri hem termal hem de iskemik stresten koruduğu bilinmektedir. Belirgin kardiyak koruyucu etkisi vardır.

Malign hastalığı olanlar, kronik böbrek yetmezlikli hastalar, karaciğer yetmezliği olan, ciddi kalp yetmezliği olan, kontrolsüz hipertansif hastalar, ciddi aort ve mitral kapak hastaları, infeksiyöz ve romatizmal hastalıklar gibi inflamatuvar belirteçleri de taşıyan hastalığı olanlar, çalışmaya alınmadı.

Biz de çalışmamızda akut koroner sendrom hastalarında CK, CK-MB ve kardiyak troponine (cTn) alternatif olabilecek bir biyobelirteç olan CT-1'in akut koroner sendromdaki rolünü araştırdık. Çalışmaya kararsız angina pectoris (USAP), ST elevasyonlu miyokard infarktüsü ve ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü tanılarını alan toplam 40 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınan 40 akut koroner sendrom hastasının ilk başvuru anı ve 6. saat enzim (CK, CK-MB ve Troponin) değerlerine bakıldığında anlamlı bir artış saptanmaktaydı ($p<0,01$). Hastaların başvuru anında değerlendirilen enzim ve CT-1 kan düzeyleri ile 6. saat kontrolleri

arasında yakla ık olarak üç (3) kat artı ı vardı. CT-1 ile CK, CK-MB ve Tn-T parametreleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlendi ($p<0,01$).

Sonuç olarak çalı ımamızda, CT-1 düzeyleri, AKS' de anlamlı olarak yüksek bulunmu tur.

Anahtar kelimeler: Kardiotropin-1, Akut Koroner Sendrom, Kalp koruyucu etki

SUMMARY

Evaluation of correlation between Cardiac enzymases (CK, CK-MB, cTN-T, AST) increase and Cardiotrophin-1 (CT-1) level at Acute Coronary Syndrome (ACS) patients.

Coronary heart disease is the first reason of morbidity and mortality in our country as well as developed countries. Acute coronary syndrome (ACS) is occurred by thrombosis in the environment as a result of atherosclerotic plaque rupture or ulceration.

Recently the importance of the roles of acute phase reactans like C reactive protein (CRP) , White blood cell (WBC), and fibrinojen; cytokines like Tumor necrosis factors-alfa (TNF-alfa) and interleukin-6 (IL-6) and interleukin-2 (IL-2) receptors in pathogenesis of cardiovascular diseases are being considered.

Coronary heart disease cause congestive heart failure due to loss of miyositis and further mortis unless early recognition. Because of this researches are focused on new bio-determinants to diagnose. Cardiyotrophin-1 (CT-1) is the one of this new bio-determinant which has been studied in this research. CT-1 is known as increase in cardiovascular diseases and prevent from both thermal and ischemic stres. There are prominent cardiac protective effect.

Malign disease, chronic renal failure, liver failure, severe heart failure, uncontrolled hypertension, severe aort and mitral valvuler disease, infectious or rheumatological disease that can affect inflammatory markers were excluded from the study.

This study has searched for the significance of CT-1 role on acute coronary syndrome as an alternative bio-determinant to CK, CK-MB and Troponin. Studies unstable angina pectoris (USAP), ST-elevation myocardial infarction (STEMI) and non ST-elevation myocardial infarction (NSTEMI)

diagnosis, 40 patients were included in the total. The study of the 40 acute coronary syndrome patients first admission memories and 6 hrs control enzyme (CK, CK-MB and Troponin) looking at the values increased significantly detected was. ($p < 0.01$) the time of admittance evaluated enzyme and CT-1 blood levels 6 hrs controls with an approximately three (3) had fold increase. Istatistically significant correlation was detected between CK, CK-MB and Tn-T parameters ($p < 0,01$).

As a result, levels of CT-1 were significantly higher in ACS patients.

Key words: Cardiotrophin-1, Acute Coronary Syndrome (ACS), Cardiac protective effect

G R

Koroner arter hastalığı (KAH), sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde yaşlı çizgilenmeler ile başlayan ve ilerleyen dönemde artan obstrüksiyon nedeniyle koroner kan akımındaki azalma sonucunda miyokard iskemisine neden olan aterosklerozun neden olduğu patolojik bir süreçtir (1).

Koroner arter hastalığı dünyada en sık ölüm nedenleri arasında yer almaktadır. Yapılan araştırmalarda Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) meydana gelen her 5 ölümden birisinin koroner arter hastalıklarından kaynaklandığı bildirilmiştir (2).

Dünya Sağlık Örgütü'nce (DSÖ) hazırlanan 2020 yılı ölüm nedenleri listesinde KAH'nın birinci sırayı alması beklenmektedir (3).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre Türkiye'de 2 milyon kalp hastası bulunduğu, yılda 160 bin kişinin KAH' a bağlı olarak hayatını kaybettiği saptanmıştır. Ülke genelinde her yıl yaklaşık 260 bin adet koroner hadise meydana gelmekte, 85 bini akut dönemde mortalite ile sonuçlanmaktadır. Geri kalan 175 bin hastaya tedavi uygulanmaktadır. TEK HARF çalışması erişkinlerde KAH' a bağlı mortalite oranını erkekler için binde 5, 2 kadınlarda ise binde 3,2 olarak saptanmıştır. Avrupa ülkelerindeki KAH' a bağlı mortalitenin incelendiği çalışmalarda bu oranın 45-74 yaş arası bireylerde erkeklerde binde 2-9 kadınlarda ise binde 0,6-3 arasında değişimlik gösterdiği bildirilmiştir. Aynı yaş aralığındaki bireylere bakıldığında TEK HARF çalışmasında KAH mortalite oranı erkeklerde binde 8,5 kadınlarda binde 4,5 olarak saptanmıştır. Ortalama yaşam süresinin uzaması, tedavi seçeneklerinin artması göstermesi ve risk faktörlerinin yaşlı hastalarda daha yüksek oranlarda görülmesi nedeniyle KAH insidansında ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylarda bir artış meydana geleceği beklenmektedir (4).

Yaş, cinsiyet, sigara, hiperkolesterolemi, aile öyküsü, diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) gibi endojen ve eksojen faktörlerin her

biri koroner arter hastalığı riskini belirgin olarak artırmaktadırlar. Fakat yapılan araştırmalar KAH olan hastaların bazılarında bahsedilen risk faktörlerinin olmamasına rağmen koroner ateroskleroz gelişimini göstermiştir. Bu bulgular ateroskleroz için yeni risk faktörlerinin araştırılmasına neden olmuştur. Son yıllarda C-reaktif protein (CRP), fibrinojen ve homosistein gibi belirteçlerin de ateroskleroz ile ilişkili olduğu saptanmıştır (5).

1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH) terimi koroner arterlerdeki kan akımının yetersiz olduğu hastalıkları tanımlamak için kullanılmaktadır. Tüm akut miyokard enfarktüsü olgularında neden aterosklerozdur. Koroner arterlerde meydana gelen patolojik süreçler anjina, miyokardiyal enfarktüs (MI), kardiyak aritmiler, iletim bozuklukları, konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve ani ölüme neden olabilmektedir (2). KAH, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir. Miyokard infarktüsünün yaklaşık %45' i 65 yaş altı hastalarda meydana gelirken, koroner arter hastalığından ölen erkeklerin %37' si , kadınların ise %29' u 55 yaş altındadır (6). Koroner arter hastalığı, ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Resmi veriler ile Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verileri birlikte değerlendirildiği zaman ülkemizde tüm ölümlerin %45' inin kalp damar hastalıklarından, %36' sının kalp hastalıklarından, %32' sinin ise koroner kalp hastalığından kaynaklandığı görülmektedir (7). Ülkemiz genelinde koroner arter hastalığının yaygınlığı %3,8' dir. Toplumumuzda koroner kalp hastalığının yaygınlığı yaşla giderek artmakta olup 60 yaş üzerindeki kişilerin %15' ini etkilemektedir (8).

Koroner arter hastalığında altında yatan en önemli patoloji aterosklerozdur. Risk faktörlerinin azaltılması, KAH'nın neden olduğu uzun hastane yatışı ve mortalite gibi istenmeyen süreçlerin önüne geçilmesinde en önemli faktör olarak değerlendirilmektedir. Koroner arter hastalığı majör risk faktörleri: HT, DM, dislipidemi ve sigara'dır. Diğer risk faktörleri arasında: aile anamnezi, fiziksel hareket azlığı, cinsiyet, obezite, homosisteinemi,

hemostatik faktörler ve psikolojik faktörlerdir. Öncelikli konu düzeltilbilir risk faktörlerin kontrol altına alınabilmesidir.

1.1. Ateroskleroz Patofizyolojisi

Aterojenik lipoproteinlerin endotelden subendotelyal bölüme geçmesi ile plak oluşumunun ilk basamağı başlanır. Yüksek dansiteli lipoproteinlerin (LDL) intimadan emilimi sınırlı olduğu için ekstrasellüler matriks içinde tutulur. Matriks proteoglikanlarının LDL'ye afinitesi vardır; böylece LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşturur. LDL intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL bileşenlerinin degradasyonunu içeren bir dizi modifikasyona uğrar. Modifikasyon enzimatik yollarla olabileceği gibi enzimatik olmayan yollarla da gerçekleşebilir. LDL'nin oksidasyonu lizofosfolipidlerin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları sinyal molekülü gibi davranıp endotel hücrelerini aktive eder ve VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1) ekspresyonuna neden olur (9). VCAM, monosit ve T lenfositler için reseptör görevi görür. Modifiye olan lipoproteinler daha aterojenik hale gelirler (10,11).

Hiperkolesterolemili deney hayvanlarında subendotelyal intima tabakasındaki kan kaynaklı lipidlerin birikimine ilaveten endotel yüzeyinde de lökosit adezyon moleküllerinin arttığı gösterilmiştir (12). Pro-inflamatuar ve sitotoksik olan okside LDL, makrofaj çöpçü hücreleri tarafından tanınarak hücre içine alınır. Makrofajların yaptığı fagositoz sonucunda hücre içi lipid birikimi ve köpük hücre oluşumu gözlenir. Düzensiz alımın devam etmesiyle çöpçü reseptör değil LDL reseptörü gibi "downregüle" olmadığı için hücre lipidle dolu hale gelir. Oluşan makrofaj köpük hücreleri, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF-alfa) ile metalloproteinazların yanı sıra prokoagülan doku faktörünü de içeren çeşitlilikte, inflamatuvar sitokinleri üretir (13,14).

Lipoprotein retansiyonu ApoB ve matrix proteoglikanları arasındaki etkileşimler sonucu meydana gelir(15,16).

Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerince üretilen kemotaktik sitokinlerin de indüksiyonu ile lipid birikimi ve modifikasyonu artar. Yaşlı çizgilenme ise, endotel içerisinde köpük hücrelerinin ve T hücrelerinin

ekstrasellüler kolesterolle birlikte birikmesidir. Aktif makrofaj ve T hücrelerinin varlığı aterosklerotik plakta immünolojik bir reaksiyonun varlığını göstermektedir. mmünglobulinlerin lezyonlardaki varlığı gösterilmesi olmakla birlikte B hücreleri insan plaında yer almamaktadır. Aynı şekilde, aterosklerotik arterleri çevreleyen tunika adventisyadaki inflamatuvar infiltratta plazma hücreleri olmasına rağmen plaın kendisinde bu hücreler yok denilecek kadar azdır. Makrofajlar, hücre içlerine aldıkları modifiye lipoproteinleri, hücre membranlarında bulunan sınıf 2 histokompatibilite antijenleri (MHC sınıf 2) aracılığı ile immün sistemin diğer hücrelerine sunarlar. Burada modifiye lipoproteinler antijen olarak immün reaksiyonların merkezinde yer alırlar. Antijen-MHC sınıf 2 kompleksleri, CD4 (+) T hücrelerince tanınır. T hücreleri aktive olarak otokrin büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgırlar. Bu durum sellüler sitotoksiteyi artırır. İnsan aterosklerotik plaındaki T hücrelerinin çoğu, makrofaj aktivasyonu ve inflamasyona neden olan T helper-1 (Th-1) tipindedir. Plak gelişimi ve inflamasyonun gelişiminde T hücrelerinin, özellikle de Th-1 hücrelerinin proinflamatuvar düzenleyici etkileri, yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (17).

T helper hücrelerinin salgıladığı en önemli sitokin belirgin vasküler aktivitesi bulunan interferon gama (INF-gama)'dır. INF-gama major makrofaj aktive edici sitokindir. Fagositozu artırmak üzere makrofajları uyarır; TNF-alfa ve Interlökin-1 (IL-1) gibi inflamatuvar sitokinleri salgılatır; proteolitik enzimlerin açığa çıkmasına neden olarak büyük miktarda toksik oksijen radikalleri ve nitrik oksit (NO) oluşmasına neden olur (18). TNF-alfa, prokoagülan aktiviteyi uyarır. Meydana gelen tüm bu immün reaksiyonlar ateroskleroze neden olarak, ateroskleroz gelişimini hızlandırır.

1.1.1. Ateroskleroz ve inflamasyon

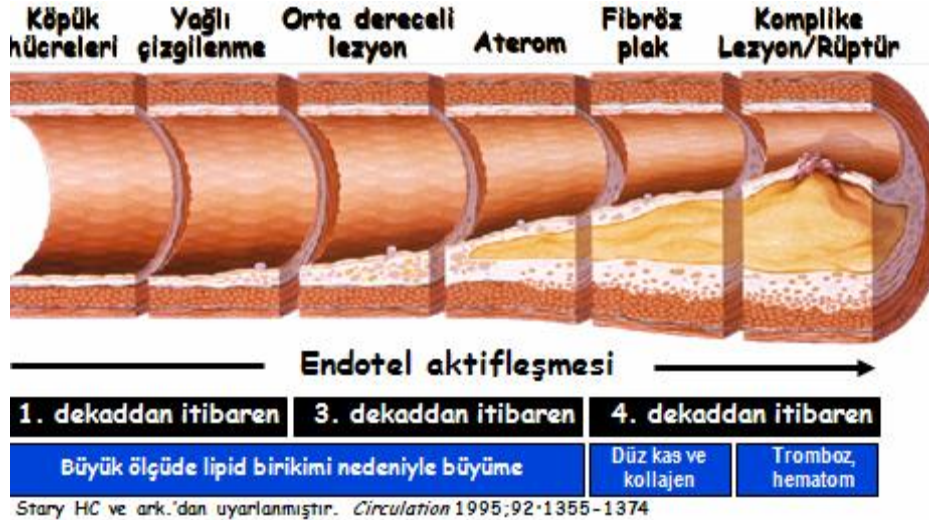
Türkiye'de her yıl yaklaşık 65 bin kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir. Kardiyovasküler hastalıklara yol açan patolojik süreçlere baktığımızda ateroskleroz ve buna eklenen tromboz ilk sırada bulunmaktadır. Aterosklerozda arterin intimal tabakasında aterosklerotik

lipoprotein birikimi ve bu birikime kar ı geli en inflamatuvar fibroproliferatif bir süreç söz konusudur (19).

Normalde parlak kaygan ve trombüs olu umunu engelleyici özellikte olan endotel, risk faktörlerinin etkisi ile kayganlık özelli ini kaybeder, protrombotik bir form alır. Erken ya tan itibaren risk faktörlerine maruz kalan endotel hücrelerinden adezyon molekülleri (ICAM, VCAM-1), büyüme faktörleri (PDGF, FGF-beta, TGF-beta, IL-1, TNF-alfa) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) salınmaya ba lar (20). Tek bir ö ün bile a ırı ya lı yiyecekler yemenin endotel fonksiyonunu bozdu u, CRP düzeylerini yükseltti i ve adezyon moleküllerini artırdı ı gözlenmi tir (21). Yapılan hayvan deneyleride aynı ekilde göstermi olup, kolesterolden yüksek diyetle beslenen farelerde birkaç hafta içinde endotel bozulup yapı kan hale gelmekte ve adezyon moleküllerini salgılamaya ba lamaktadır (22). Ateroskleroz primer olarak tunika intimadan ba lar. ntima tabakasının endotelyal ve subendotelyal bölgelerinde lipid birikimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve de i ik derecelerde fibrozis izlenir (19). Ateroskleroz damarları düzenli bir ekilde tutmaz; fokal bir tutulum paterni gösterir. Ateroskleroz birbirinden ayrı intimal plaklarla karakterizedir ve ileri evrelerinde çe itli lezyon tipleri birarada görülebilir. Ateroskleroza ba lı olarak ortaya çıkan klinik semptom ve bulgular ise plak geli imi, olgunlaşması ve plak boyutlarındaki artı tan ziyade olu mu plakların dejenerasyonu, plakta fissür geli mesi ya da plak rüptürü gibi pla a ba lı komplikasyonlarla ili kilidir. Aterosklerotik pla ın olu masında damar duvarının lipid içeri e kar ı verdi i inflamatuvar yanıt ya da tamir cevabı da etkilidir (23).

Aterosklerotik plaklar patolojik özelliklerine göre ya lı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike lezyonlar olmak üzere üçe ayrılırlar. Ya lı çizgilenmeler çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesiyle olu urlar ve köpük hücreler olarak da adlandırılırlar. Fibröz plaklarda ise lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde, hem de ekstrasellüler matriks içinde bulunurlar. Komplike lezyonlar ise lipidler, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematoma veya kanama ile trombotik depozitler de içeren plaklardır. Komplike lezyonlar ise fibröz bir pla ın

yırılması sonucunda meydana gelirler. Duyarlı plaklar üzerinde yapılan çalı malarda 3 adet karakteristik histolojik özellik saptanmıştır. Bu özellikler büyük bir lipid kor, inflamasyon hücreleri birikimi ve ince fibröz ba lık olarak sıralanabilir (24). Kararlı (Stabil) ve kararsız (Stabil olmayan) plaklar arasında hem lipid kor geni li i hem de makrofaj hacminde a ılacak farklılıklar vardır.



ekil-1: Ateroskleroz gelişimi evreleri.

1.1.2. Ateroskleroz Gelişim Evreleri

a. Yağlı çizgi: Esasen intimada birikmiş yağ damlacıklarıyla yüklü makrofajlardan (köpük hücreler) oluşur. Laboratuvar hayvanlarında yağlı çizgiler en kolay üretilen lezyonlardır ve serum kolesterol düzeyleri düşüncede tamamen gerilerler. Aynı anatomik bölgelerde oluştuğları ve ara geçi evreleri gözlemlendiği için genellikle yağlı çizgilerin daha ileri lezyonlara gelişebileceği kabul edilir (25). İnsanlarda da bu lezyonların bir kısmı aynı şekilde kalır ve hatta gerilerken, damar yatağının ateroskleroza yatkın bölgelerindekiler ise uygun koşulların varlığında ileri evre lezyonlara dönüşürler.

b. Yaygın intima kalınlaşması: Intimada, bağ dokusu içinde çok sayıda düz kas hücrelerinden oluşan bir yapıdır. Makrofajlar, T-lenfositler ve hücre dışı lipid birikintileri ise yapıyı oluşturduğunuz diğer elemanlarıdır.

c. Fibröz plak: Makroskopik olarak beyaz renkte olup ve genellikle damar yüzeyinden kabarıktırlar. İntima matriksi içerisinde çok sayıda düz kas hücresi, farklı miktarlarda makrofaj ve T-lenfositlerinin yanı sıra hücre içi ve dışı yağ birikimi mevcuttur. Çok yoğun bağ dokusundan oluşan bir fibröz bağla ile örtülü olup bu lezyona kanama, tromboz ya da kalsifikasyon eklendiğinde komplike lezyondan söz edilir.

Amerikan Kalp Birliği (AHA) Sınıflaması

AHA, ateroskleroz lezyonlarını, ilerleme sürecini klinik sonuçlarla eşleştirecek altı tipe ve beş evreye ayırmıştır (26).

Evre 1: Küçük bir lezyondur ve genellikle 30 yaşın altındaki kişilerde görülür ve klinik bulgu vermezler. Tip I-III lezyonlar bu evreye girerler.

- **Tip I** lezyon en erken lezyondur. Az miktarda yağ birikimi ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.
- **Tip II** lezyonda ise makrofaj sayısı artmıştır, ayrıca az sayıda T-hücresi, mast hücresi ve yağ yüklü düz kas hücreleri de bulunur. Tip IIa lezyonlar, intimal kalınlaşmanın olduğu ateroskleroza yatkın yerlerde bulunan ilerleyici alt gruptur. Tip IIb lezyonlar ise ilerlemezler.
- **Tip III** lezyonlar, klasik patolojide aterom diye nitelenen ilk lezyon tipidir ve ileride oluşacak klinik hastalığın bir göstergesi olarak kabul edilir. Tip II'den ayırım gösteren en önemli özelliği hücre dışı yağ birikintilerinin olmasıdır.

Evre 2: Bu evrede semptom olmamasına karşın, artık bir aterom plağı oluşmuştur. Tip IV ve Va lezyonları içerir.

- **Tip IV** lezyonun özelliği, hücre barındırmayan yağ havuzcuklarının görülmesidir. Bu havuzun etrafı düz kas hücreleri, inflamasyon hücreleri ve bağ dokusu ile sarılmıştır. Plak içinde damarlanma bağılamıştır.
- **Tip Va** lezyonun temel özelliği, lipid çekirdek üzerinde ince bir fibröz bağla varlığıdır. Damarlanma ise daha da belirgindir. Evre 2 lezyonlar komplike olmaya açık lezyonlardır. İleri tip IV ve tip V plakların varlığı klinik semptomlara yol açar. Batı toplumlarında hemen herkeste plak

bulunmasına karşılık herkeste KAH gelişmez. KAH gelişmelerde risk faktörleri ile plak sayısı ilişkilidir. Sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon ve DM gibi faktörler semptomaya yol açabilecek plakların sayısını artırır.

Tip IV ve tip V plakların çoğu koroner anjiyografide görülemeyebilir. Çünkü aterosklerotik bir plakan gerisinde media incelip atrofiye olmaktadır. Ayrıca intimal bir plakan gelişmesi, arter duvarının yeniden yapılanmasına ve dış çapın kalınlaşmasına neden olarak plakan lümen boyutlarını etkilemeden yerleşmesine katkıda bulunur. İntravasküler ultrasonografi bu plakların saptanmasında yardımcıdır.

Evre 3: Tip VI lezyonları içerir.

- **Tip VI** lezyonlar, evre 2 lezyonların rüptürü, fissürleşmesi, ülserasyonu, erozyonu ya da çok daha seyrek olarak yeni gelişen kapillerlerden kanama sonucu oluşan lezyonlardır. Hasarlı plak üzerine trombus oturur. Trombus damarı tıkarsa evre 4 lezyon olur. Tıkalı tıkalı boyutta değilse, bu kez, damar çapındaki bu hızlı daralma anjina pectorise neden olur.

Evre 4: Bu evrede de akut "komplike" olmuş tip IV lezyonlar vardır. Bu lezyonların evre 3' tekilerden farkı duvardaki oluşan trombusun büyüklüğüdür. Tıkalı bir trombus türüdür ve akut koroner sendromlara neden olur.

Evre 5: Evre 3 ile 4' teki lezyonlarda hasarın onarımı ve duvarda oluşan trombusun organize olması sonucunda plakan boyutu büyür ve fibrotik tıkalı lezyon türleri olan tip Vb ya da Vc lezyonları olur.

- **Tip Vb** ve **Vc** lezyonlar, damar lümeninde kritik düzeyde daralma oluşturduklarından dolayı anjina pectorise neden olurlar. Ancak bu lezyonlar ortaya çıkmadan önceki iskemik dönemde etkili bir kollateral dolaşım oluşturmuş ise sessiz kalıp klinik bulgu vermeyebilirler. 2003 yılında bu sınıflamaya iki tip daha eklenmiştir.
- **Tip VII** lezyonlar 50' li yaşlardan sonra plakların mineral içeriğinin artmaya başlamasıyla kalsiyumun ilk sırayı aldığı minerallerin, plak kesit alanının yarısı ya da daha fazlasını kapladığı aterosklerotik lezyonlar olarak adlandırılmaktadır.

- **Tip VIII** lezyon ise lipid çekirde in bulunmadı ı ancak intimanın, zaman zaman hiyalinize olan düzensiz yapıdaki onarıcı nitelikli fibröz ba dokusu ile kalınla tı ı durum olarak adlandırılmaktadır.

Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönü ebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmi olur.

Bir aterom pla ının kararlı olarak adlandırılması bu pla ın komplike olma riskinin dü ük oldu unu anlatır.

1.1.3. Pla ın Yapısı ve Olu turdu u Klinik Sonuçlar

1.1.3.1.Kararlı (Stabil) Plak:

Bir pla ı kararlı kılan temel yapısal özellikleri:

- 1) Fibröz ba lı ın kalınlı ı: Fibröz ba lı ın kalınlı ı pla ın her bölgesinde e it düzeydedir. Bu özellik pla a mekanik travmalara kar ı direnme yetene i kazandırır. Plaktaki çevresel gerilme stresini azaltır (27).
- 2) Lipid çekirdek pla ın toplam hacminin %50' sinden azdır.
- 3) Fibröz ba lık düz kas hücresi ve kollojen bakımından zangindir (28).
- 4) Lezyondaki inflamasyon (Makrofaj ve T lenfosit) hücrelerinin sayısı azdır.

Bu özellikteki aterom pla ı lümeni daraltacak kadar geli ti inde olu an klinik tablo kararlı anjina pektoristir. Büyüme bazen de lümene do ru de il dı a do ru olmaktadır. Bu e kilde olu an bir aterom pla ını çok büyük olsa dahi anjiyografik olarak tanımak mümkün olmayabilir (29). Pla ın güçlü olmasında ve komplike olma ihtimalinin daha az olmasında ki en önemli faktör yapısındaki düz kas hücre fazlalı ıdır. Düz kas hücreleri pla ın mekanik gücünü artırır, proliferer olarak ve kollojen salgılayarak yaralanmı pla ın onarılmasını da sa lar.

1.1.3.2.Kararsız (Stabil olmayan) Plak

Kararlı pla ın aksine komplikasyon riski yüksek olan plak türüdür. Bir pla ı kararsız kılan temel yapısal özellikleri:

- 1) Pla ın toplam hacminin %50' sinden daha büyük bir lipid çekirdek
- 2) Düz kas hücreleri ve kollojen içeri i azalmı ince bir fibröz ba lık
- 3) Çok sayıda inflamasyon hücresi (Makrofaj ve T lenfosit) (30).

4) Fibröz ba lık üzerindeki çevresel duvar stresinde artma(31).

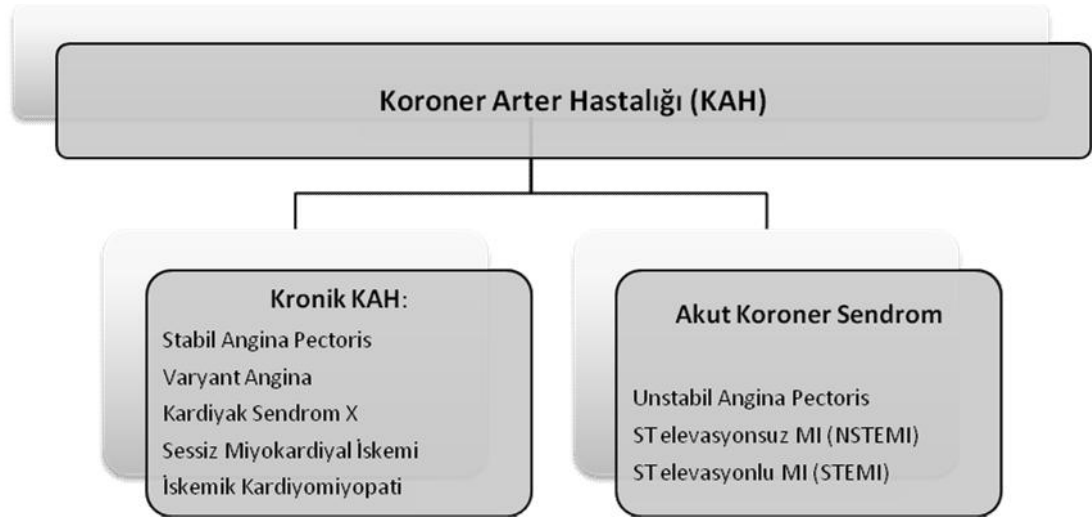
Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20 kadarını olu tururlar. Fakat geli en akut koroner sendrom sürecindeki plakların %80-90'ı bu plaklar kaynaklı olmaktadır (32). Ve bu yüksek riskli plakların özellikle koroner damarların proksimal kısımlarında yerle ti i görülmektedir (33). Ciddi darlı a neden olan plakların büyük bir kısmında daha öncesinde geli en bir sessiz plak rüptürü ve iyile mesinin i aretleri mevcuttur (34). Tıkanmaya neden olmayan plak rüptürü sonrasında trombüsün üzerine yeni geli en fibröz kılıf nedeniyle plak tekrar stabil hale gelse de boyutları artar. Hızlı geli en bu sürece damarın adaptif mekanizmalarının yeti emedi i durumlarda büyüyen lezyon kan akımının azalmasına neden olur ve iskemik semptomlara sebep olur.

Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri, "omuz" bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz ba lı ın damar duvarı ile birle ti i bölgelerdir. inflamasyon hücreleri en yo un olarak buralarda birikmi tir. nflamasyon hücrelerinin meydana getirdi i tahribat olaylarının hemodinamik olarak önemli olmayan ve klinik bulgu vermeyen, anjiyografik olarak görülmeyen küçük plaklarda da olabilece ini unutmamak gerekir. Makrofajlar do rudan dokundukları düz kas hücrelerinde apoptozisi uyarır (35). Makrofajlar salgıladıkları proteolitik enzimler (Metalloproteinaz) ile fibröz ba lı ın kollojen matriksini parçalarlar (36). Sonuç olarak zayıflayan fibröz ba lık mekanik streslere kar ı dirençsiz kalır. Fibröz ba lı ın hasarlanması sonucunda subendotel dokudaki adeziv ve prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtıla ma faktörleri ile kar ıla ıp trombüs olu umunu harekete geçirir (37). Endotel hasarı ile ba layan süreç sessiz seyredebilece i gibi, kararsız anjina pektoris, akut MI veya ani ölüm ile sonuçlanabilmektedir. Damar duvarındaki hasarın ciddiyeti, plak içindeki doku faktörü ile di er trombojenik materyal, kanın hiperkoagülabilitesi ve vasospazm gibi hemodinamik faktörlerin kar ılıklı etkile imi ile belirlenir.

1.2. Koroner Arter Hastalı ı Çe itleri:

Koroner arter hastalı ında miyokardın oksijen ihtiyacı ile kan akımı arasındaki bir dengesizlik mevcut olan sendromlara verilen ortak bir isimdir.

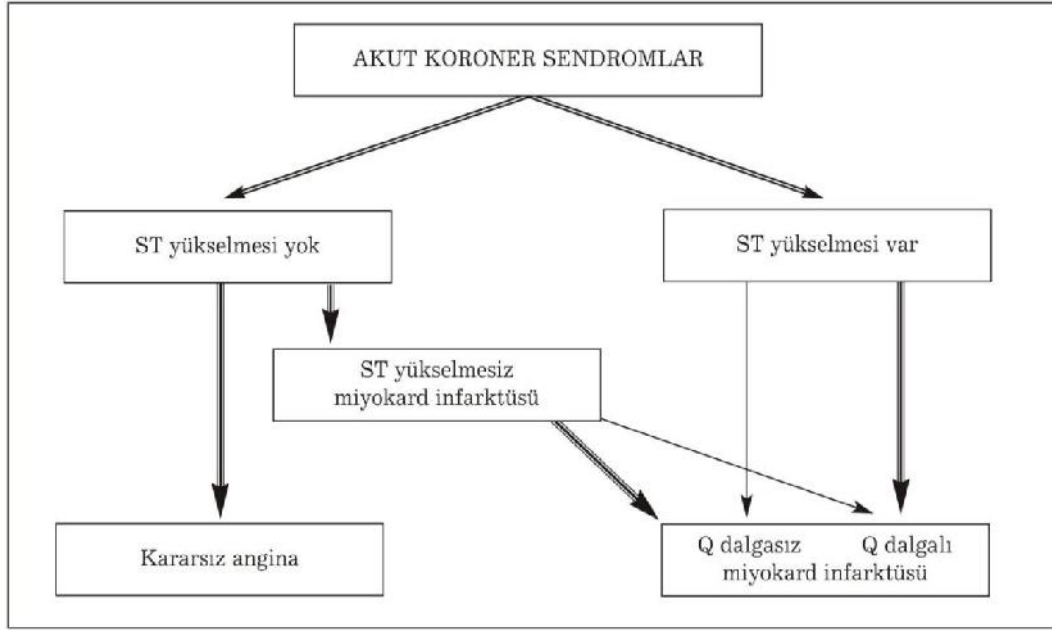
Koroner kan akımındaki azalmanın 20-40 dakikanın üzerinde sürmesi durumunda, o bölgede geri dönüşümsüz miyosit hasarı meydana gelir. Hasar önce subendokardiyumda olur ve epikarda doğru genişler. Olayın subendokardiyumdan başlamasının sebebi, bu bölgenin oksijen ihtiyacının fazla, oksijen sunumunun ise az olmasıdır. Kendi içinde akut ve kronik olarak ikiye ayrılır.



ekil-2: Koroner Arter Hastalığı Sınıflaması.

1.2.1. Akut Koroner Sendromlar:

Akut koroner sendrom; tanım itibariyle, koroner kan akımının ani olarak azalması sonucu gelişen miyokardiyal iskeminin neden olduğu klinik tabloların tamamını ifade etmektedir. Stabil olmayan anjina pektoris (USAP), ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI) ve ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) bu klinik spektrumun farklı uçlarını oluşturmaktadır (38,39).



ekil-3: Akut koroner sendromların sınıflaması.

Akut koroner sendromlar gerek patofizyolojik süreçleri gerekse tedavi öncelikleri ve ivedilikleri açısından iki ana gruba ayrılabilir. STEMI’nde damarı tamamen tıkayan, fibrinden zengin trombüs (kırmızı trombüs) varken, NSTEMI’nde sıklıkla damarda tam tıkanmaya neden olmayan, trombosit zengin trombüs (beyaz trombüs) mevcuttur (40).

1.2.1.1. ST yükselmeli MI

Genellikle koroner damar ya da damarlarda akut olarak geli en tam oklüzyon nedeniyle meydana gelen klinik bir sonuçtur. Ard arda çekilen elektrokardiyografilerde ekstremite derivasyonlarının iki ya da daha fazlasında en az 1 mm ST segment yükselmesi, gö üs derivasyonlarının iki ya da daha fazlasında ise en az 2 mm ST segment yükselmesi ve resiprokal ST segment depresyonu izlenir.

ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü’nün nedeni genellikle epikardiyal koroner arterlerin total tıkanmasıdır. Epikardiyal damarın tıkanmasından bir süre sonra miyokarda nekroz geli ir (41). Akut MI tanısında özellikle Kreatin Kinaz (CK) ve onun bir izoenzimi olan Kreatin kinaz MB (CK-MB) kullanılmakla birlikte yüksek duyarlılı a sahip olan biyobelirteçler kardiyak troponin-I (cTnI) ve kardiyak troponin-T’dir (cTnT). Dilaltı nitrate yanıt vermeyen uzun süreli (20 dakikadan uzun) gö üs a rısı ile

seyreder. Göğüs ağrısı genelde retrosternal olup baskı hissi, ezilme ve sıkıma ekinde hastalarca tarif edilmektedir. Yaşlı, diyabetik veya postoperatif hastalarda akut MI, atipik semptomlarla birlikte olabilir veya hiçbir semptom vermeyebilir. Bazen hastalar anjina ekivalanı olarak da tanımlanan bulantı-kusma, nefes darlığı, epigastrik ağrı ile de karşılaşabilmektedirler (42).

1.2.1.2. ST yükselmesiz MI ve Stabil olmayan Anjina Pektoris

ST yükselmesiz miyokard enfarktüsünde koroner arterlerden bir ya da daha fazlasında hassas plağın yırtılması sonucunda tam tıkanıklık yapmayan mural trombüs ile olmaktadır. Trombüs; NSTEMI de trombosit zengin ve kısmen tıkaçıcıdır, öte yandan STEMI' de ise fibrinden zengin ve tam tıkaçıcıdır (43). USAP/NSTEMI de tanı ve takipde en önemli araç elektrokardiyografi'dir (EKG). Hastaların %20' sinde EKG normal olmasına karşın en sık rastlanan EKG değişiklikleri ST segment çökmesi, T dalga negatifleşmesi ve geçici ST segment yükselmesidir (44). USAP/NSTEMI gelişimine yol açan beş fizyopatolojik yol vardır. Bunlar; tıkanıklı ağıya yol açmayan plak rüptürü veya plak erozyonu (en sık sebep), dinamik daralma (prinzmetal-varyant anjina olarak adlandırılan epikardiyal arterde spazm oluşumu veya küçük müküler arterde daralma), ilerleyici mekanik daralma, inflamasyon; infeksiyon ya da ikisi birden ve artmış miyokard oksijen ihtiyacı ve azalmış oksijen sunumuna bağlı sekonder karasız anjindir (39).

Tablo-1: USAP / NSTEMI hastalarında klinik özelliklere dayanan Braunwald sınıflaması.

Ciddiyet	Sınıf I	Yeni ba langıçlı ciddi anjina veya hızlanmı anjina, istirahat a rısı yok
	Sınıf II	Son 1 ay içinde anjina ama son 48 saatte yok (istirahatte veya subakut)
	Sınıf III	Son 48 saat içerisinde anjina (istirahatte veya subakut)
Klinik Durumlar	A (kincil anjina):	Miyokardiyal iskemiye iddetlendiren durum varlı nda geli en (anemi, infeksiyon vb.)
	B (primer anjina):	Ekstrakardiyak durum yoklu unda geli en anjina
	C (postenfarktüs anjina):	AMI sonrası 2 hafta içinde geli en anjina
Tedavi iddeti	Sınıf 1:	Kronik stable anjina tedavisi yoklu unda ortaya çıkması
	Sınıf 2:	Kronik stable anjina tedavisi sırasında ortaya çıkması
	Sınıf 3:	Maksimal antiiskemik tedaviye ra men ortaya çıkması

Kararsız anjina pektoriste (USAP) plak distaline kan akımı kısmen devam etmektedir (45).

USAP'ta da en önemli EKG de i iklikleri NSTEMI'da oldu u gibi ST depresyonu ya da T dalga de i iklikleridir. Koroner vazospazmdan ciddi üç damar hastalığına kadar çok çe itli klinik prezentasyonlarda kar ımıza çıkabilir (46).

Stabil olmayan anjina pektoris tanımlamasında 4 farklı a rı kategorisi tanımlanmaktadır (47).

- 1) istirahat anjinası: Anjina istirahat halinde baslar ve genellikle 20 dk'dan uzun sürelidir.
- 2) Yeni ba layan anjina: Son 2 ay içinde ve en az Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Sınıflaması (CCS)'na göre en az sınıf 3 iddetindedir (Tablo 1).
- 3) ilerleyici anjina: Daha önce stabil anjina pektoris olarak tanımlanan olgularda, anjinanın daha sık, daha uzun süreli ve en az bir CCS sınıfı ilerlemesi ve en az CCS sınıf 3 düzeyinde olmasıdır.

- 4) infarktüs sonrası anjina: Akut MI sonrası ilk 15 gün içinde anjina olmasıdır.

STEMI da olduğu gibi, başvuruda konjestif kalp yetersizliği (Killip Klasse II) bulguları olan USAP/NSTEMI hastaları artmış ölüm riskine sahiptir (48). Önceki başvurudan sonra tekrarlayan iskemik atakları olan hastalar da yüksek riske sahiptir. Hastanın başvuru EKG'si uzun dönem kötü sonuçların tahmininde çok kullanılırdır.

1.2.2. Kronik Koroner Arter Hastalığı:

Koroner arter dolaşımı ile kalbin ihtiyacı olan oksijen sağlanamazsa miyokard iskemisi meydana gelir ve stabil anjina pectoris, variant anjina, sessiz miyokard iskemisi ve iskemik kardiyomiyopati gelişir.

Kronik koroner arter hastalığında hastada istirahat halinde genelde çok önemli bir semptom görülmezken hastanın şikayetleri daha çok fiziksel aktivite durumlarında artış gösterir. Stabil anjina pectoriste stres kaynaklı miyokard iskemisine neden olan durum epikardiyal koroner arter stenozudur ve tanısında ilk basamakta egzersiz testi kullanılmaktadır. Bu hastalarda genelde prognoz iyi seyreder. Düşük efor altında miyokard iskemisi, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu, çok damar tutulumu olan stabil anjina pectoris hastalarında major kardiyak olay riski yüksektir (49). Variant anjina koroner arterlerde meydana gelen spazmla karakterizedir ve hastada egzersizle ilişkili de olsa, istirahat halinde gelen bir anjina mevcuttur. Bu hastalarda ergonovin, asetilkolin veya hiperventilasyon gibi provokasyon testleri kullanılır. Bu testler ile EKG'de ST elevasyonu görülmesi veya anjiyografide koroner arterde spazm geliştiği gösterilir ise o zaman hastaya tanı koyulabilir. Bu tip hastaların büyük bir bölümünde en az bir arterde ciddi boyutta sabit bir tıkanıklık mevcuttur ve spazm da bu tıkanıklığa yaklaşık 1 cm uzaklıkta olur. Hastalığın seyri boyunca tekrarlayan anjina görülebilir ve bu tip hastalarda MI gelişme veya kardiyak ölüm oranları sırasıyla %6,5 ve %3,5'tir.

Kardiyak sendrom X'li hastalarda ise yapılan koroner arter anjiyografisinde herhangi bir patoloji saptanmamasına rağmen çoğunlukla egzersiz sırasında görülen bir anjina mevcuttur. Bu sendromun ise koroner arterlerin vazodilatasyon kapasitesinde azalma veya gerektiğinde koroner

arter kan akımının ihtiyaç olan düzeyde artırılamamasından kaynaklandı ı dü ünülmektedir.

Sessiz miyokard iskemisi miyokardda iskemik bir hadise olmasına ra men hastada herhangi bir semptom geli medi i durumlara verilen isimdir ve stabil anjina pectoris, MI veya kararsız anjina pectoris gibi farklı tablolarla birlikte görülebilir. Bazı hastalarda koroner arter lümeninde bir darlık olmasına ve takip süresince EKG' de ST depresyonu geli mesine ra men bu iskemik ataklar sırasında herhangi bir a rı meydana gelmeyebilir. skemik kardiyomiyopatide prognoz üzerinde sol ventrikül disfonksiyonunda görülen de i iklikler daha çok belirleyicidir.

1.2.2.1. Hikaye:

Hastalar ço unlukla gö üs a rısı ile acil servise ba vururlar. Atipik belirtiler daha çok; ya lı (> 75 ya) hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetmezli i veya demansı olan ki ilerde gözlenmektedir. Gö üs a rısının olmaması (sessiz iskemi) hastalı ın zamanında tanı alıp tedavi sürecinin ba lamasının önündeki en büyük engeldir. Sessiz iskemi hastaların %25' inde görülmekle birlikte diyabet gibi durumlar varsa sıklı ı daha da artabilmektedir (50).

-A rının tipi:

A rı hastalar tarafından 'baskı', 'mengene ile sıkı tırma', 'bo ulma', 'ezilme', 'a ırlık hissi', tarzında tipik olarak tariflenebildi i gibi, 'bıçak saplanır tarzda' ya da 'tek noktada' a rı ekinde atipik olarak da tariflenebilmektedir.

- iddeti ve süresi:

AKS'de gö üs a rısının iddeti ki iye göre de i ir. Hastaların ço unda a rı iddetlidir. Süresi 30 dakikadan fazladır, saatlerce de sürebilir.

-Lokalizasyonu ve yayılımı:

Tipik yerle imi retrosternal bölgedir. Bazen sol gö üs üzerinde veya epigastriumda olabilir. Sıklıkla sol kol unlar yüze, omuza, çeneye, boyuna ve interskapular alana yayılım gösterir. Daha önce anjina pektoris olan hastalarda enfarktüs a rısı eski lokalizasyonuna uyar, ancak daha uzun ve iddetlidir. Dinlenmekle ve nitrogliserinle geçmez.

-E lik eden semptomlar ve anjina e de erleri:

iddetli gö üs a rısı olan ve transmural MI olan hastaların yarısından fazlasında bulantı ve/veya kusma görülür. Bu semptomlar inferior MI'lı hastalarda daha fazla görülmektedir. Bazen de a rı, anjina e de eri olarak tanımlanan nefes darlı ı, bulantı, kusma, terleme ve halsizlik ekinde olabilir. Özellikle de ya lı hastalarda a rıdan ziyade dispne, terleme, bulantı, kusma, ba dönmesi ve senkop ikâyetleri ön plandadır.

1.2.2.2. Fizik Muayene:

Akut koroner sendrom'lu hastada cilt soluk ve terli olabilir. skemi sonucu geli en sempatik sinir sistemi aktivasyonu, kalp hızı ve kan basıncında artı a neden olurken, bazı hastalarda (genellikle inferior ve/veya posterior duvar iskemisi) vagal tonus artar ve hastada bradikardi-hipotansiyon geli ir. Sol ventrikül kontraksiyonundaki azalma sonucunda S1 iddetinde azalma görülebilir. MI sonrası geli en sistolik üfürüm papillar adele rüptürü sonrası yeni geli en mitral kapak regürjitasyonuna ba lı ya da interventriküler septum rüptürü sonrası geli ebilir. Fizik muayenenin önemli bir hedefi de pnömotoraks, pulmoner emboli, akut akci er hastalıkları gibi potansiyel kalp dı ı nedenleri dı lamaktır.

1.2.2.3. EKG:

Miyokardiyal iskemi, hasar veya infarktüsü tanımlamak için en sık kullanılan yöntem EKG'dir. Koroner arterlerde meydana gelen oklüzyon nedeni ile lezyonun distalindeki bölgenin oksijenizasyonunda azalma meydana gelir ve miyokard dokusunda anaerobik metabolizma aktive olur. Ço unlukla ekstrasellüler ortama laktik asit salınımı ve bu bölgede birikim meydana gelir. MI meydana geldi inde ise nekrotik hücreler elektriksel olarak inaktif duruma gelirler ve potasyum da dahil olmak üzere intrasellüler içerik membran bozuklu u neticesinde ekstrasellüler ortama salınır. Bu durum bölgesel hiperkalemiye neden olur ve normal miyokard hücrelerinin dinlenme membran potansiyelini etkiler. Membran hasarı ve bölgesel potasyum ve pH de erlerinde meydana gelen de i iklikler nedeniyle enfarktüs geli mi miyokardın bir bölümünde impuls olu umu güç hale gelir. Geri kalan bölümlerinde bazı yerlerde uyarılma zor hale gelirken bazı

yerlerde ise uyarılma mümkündür. Membran uyarılabilirli inde meydana gelen bu de i iklikler aritmiler ve iletim defektlerine neden olur. Enfarktüs alanındaki farklı bölgeler uyarılara farklı tepkiler verirler. Kardiyak iletimde meydana gelen bu de i iklikler EKG' ye yansır ve miyokardiyal iskemi ve enfarktüsün tanınmasında yardımcı olur. EKG paternine bakıldı nda görülen anormallikler akut bir hadiseye ba lı olabilece i gibi daha eskiden meydana gelmi bir miyokardiyal iskemiye de ba lı olabilir.

EKG maliyeti dü ük ve ula ılabilir bir yöntem olması ve do ru bir ekilde hastanın klini i ile birlikte de erlendirildi inde tanıya gidilmede önemli bir yol gösterici olması nedeniyle iskemik yakınma ile ba vuran hastalarda en sık kullanılan tanı yöntemleri arasındadır. AKS ile gelen ve EKG'sinde iki ya da daha fazla ardı ık derivasyonda 1 mm veya daha fazla ST segment elevasyonunun tespit edilen hastalar zamanında tedavi edilmezler ise a rı ba langıcından 2-4 saat sonra miyokard nekroz belirteçleri yükselmesi ile beraber EKG de Q belirecektir. Sıklıkla ST elevasyonunun kar ı derivasyonlarında resiprokal ST depresyonları izlenir. Gö üs a rısı ya da iskemi ile ili kili olabilecek semptomları olan bir hastada yeni geli en sol dal blo u (LBBB), ST elevasyonu olarak kabul edilir ve kontrendikasyonu yoksa hastalar fibrinolitik tedavi ya da kateter ile reperfüzyon tedavisi için de erlendirilmeye alınır.

-ST segment de i iklikleri:

enfarktüs subendokartta sınırlı oldu unda, genelde ST segment depresyonu görülürken, tüm duvarı tutan enfarktüslerde sıklıkla ST segment yükselmesi görülmektedir. Akut MI için daha spesifik olan ST segment yükselmesi, epikardiyal koroner arterin total oklüzyonu ile ortaya çıkar. Yeni ortaya çıkan ST segment yüksekli i (ardı ık en az iki derivasyonda en az > 1 mm) STEMI bulgusu olup, bu hastalar zaman kaybedilmeden reperfüzyon yönünden de erlendirilmelidirler (51,52).

Stabil olmayan anjina pektoris ve NSTEMI' nde ST segment depresyonu ve T dalga de i iklikleri hastaların %50' sinde görülür. istirahat sırasında semptomlara e lik eden geçici ST segment çökmesinin olması ve

semptomların kaybolması ile bu de i ikliklerin ortadan kalkması yüksek riskli NSTEMI / USAP bulgusudur (53).

-T dalga de i iklikleri:

Enfarktüs reperfüzyon akımını tersine çevirdi i için T dalgası genelde ters döner.

-Q dalgası:

Enfarktüs elektriksel olarak ölü kas alanı olur. Enfarktüs olurken, Q dalgası oluşması için birkaç saat (ortalama 8-12 saat) gerekir.

İlk çekilen EKG normalse veya kesin sonuç vermiyorsa, hastada semptomlar geli ti inde ilave EKG'ler çekilmeli ve EKG kayıtları asemptomatik durumda elde edilenlerle karşılaştırılmalıdır. EKG çekimleri ilk başvurudan sonraki en azından 3. 6. 9. ve 24.saatlerde ve gö üs a rısı veya semptomlar nüks etti inde hemen yinelenmelidir.

EKG'de meydana gelen de i ikliklerin anlamlılık derecesinin belirlenebilmesi için de i ik sınıflama yöntemleri geliştirilmiştir. Aşağıdaki tabloda ST elevasyonu, ST depresyonu ve QRS vektöründe meydana gelen de i iklikler puanlanmıştır.

Tablo-2: EKG'de saptanan ST segment ve QRS vektörü de i ikliklerinin değerlendirilmesinde kullanılan puanlama sistemi

1)	QRS vektörü ile e yönlü 1 mm ST segment elevasyonu	5 puan
2)	V1, V2 ve V3'ten birinde 1 mm ST depresyonu	3 puan
3)	QRS vektörünün aksi yönde 5 mm ST elevasyonu	2 puan

Total skorun > 3 olduğu durumlarda %90' ın üzerinde bir spesifite ile MI'dan ve %88' lik bir pozitif prediktif değerden bahsedilebilir. ST segment elevasyonu olmayan olgularda miyokardiyal iskemik belirteçlerin yükseliyor olması da MI lehine değerlendirilebilir fakat bu olguların büyük bir kısmında Q

dalgası oluşacaktır. NSTEMI/ USAP hastalarının büyük bir bölümünde ise kardiyak enzimlerde fazla bir düzeyde yükselme beklenmez.

Tablo-3: ST elevasyonu ve depresyonu ile T dalgasında meydana gelen değişikliklerin tanımlaması

ST elevasyonu:

2 ardı k derivasyonda J noktasında ST elevasyonu: V2-V3 için erkeklerde "cut-off" değeri 0.2 mV, kadınlarda 0.15mV ve/veya diğer elektrotlarda 0.1 mV

ST depresyonu ve T dalgası değişikliği:

2 ardı k derivasyonda 0.05 mV'dan büyük, yeni horizontal veya ağırlıklı yönelimli ST depresyonu ve/veya belirgin R dalgasının bulunmaması veya R/S oranının 1'den büyük olması 2 ardı k derivasyonda 0.1 mV'den büyük T tersleşmesi olmasıdır.

2. Koroner Anjiyografi:

Koroner anjiyografi primer olarak obstrüktif koroner arter hastalığının tanısında ya da klinik olarak doğrulanmış tedavi yöntemine karar vermede kullanılır. Bu yöntemde periferik bir arterden giriş yapılarak aorta ve koroner arterlerine ulaşılması, ulaşılan bölgeye radyopak bir madde verilmesi ve radyopak maddenin verildiği sırada farklı planlardan alınan bir dizi x-ray görüntüsü ile koroner arterlerin lümen açıklığının değerlendirilmesi amaçlanmaktadır. Fakat koroner arterlere ulaşım sırasında radyopak maddenin verildiği noktada değerlendirilerek aynı zamanda aort, kalp kapakçıkları ve kalbin kasılma fonksiyonları üzerinde de bilgi sahibi olunabilir. Bu amaçla en sık kullanılan periferik arterler femoral arter, brakial arter, radial arter olarak sıralanabilir. Koroner arter anjiyografisinde kullanılan kontrast maddeler yüksek osmolar ve düşük osmolar olarak ikiye ayrılabilir. Her iki gruptaki ajanlar da nefrotoksisite açısından benzer risk taşımalarına karşın yüksek osmolar olan maddelerin ucuz olmaları ve antikoagülasyon özelliğine sahip olması gibi avantajları mevcuttur. Yüksek osmolar özelliğe sahip olan

maddeler iyonik diatrizoate, dü ük iyonik loxoglate ve dü ük, noniyonik iopamidol, loheksol olarak sıralanabilir.

2.1.Koroner Arter Anatomisi:

2.1.1. Sol ana koroner arter (LMCA):

Sol ana koroner arter, sol valsalva sinüsünden anterior - inferioruna ve pulmoner trunkus ile sol atrial appendiks arasında sola do ru seyreder. Daha sonra sol ön inen arter (LAD) ve sirkumfleks arter (Cx) olmak üzere iki ana dalını verir.

2.1.2. LAD

LAD anterior interventriküler olu un epikardial ya katmanı içinde bulunur, kalbin apeksini sarmalar inferior interventriküler olukta ilerleyerek kalbin tabanına do ru yönelir. Sol ön inen arter (LAD), sol ana koroner arterden çıkı noktasında, pulmoner konusun posteriorunda birinci septal dalı verir . Septumun anterior ve apikal septum bölgesini septal perforatör dalları ile besler. LAD' nin ilk septal perforatör dalı his demetini ve proksimal sol ileti sistemini besler. LAD sol ventriküle do ru diagonal olarak adlandırılan dallar verir. LAD kardiyak septumun ön 2/3 kısmını ve apikal kısmını besler. LAD'nin epikardiyal diagonal dalları sol ventrikül anterior serbest duvarını, anterolateral papiller kasın bir kısmını ve sa ventrikül anterior serbest duvarın medial bölümünün 1/3' lük kısmını besler. . İlk üç diagonal arter cerrahi açıdan önem ta ımaktadır.

2.1.3. Sirkumflex Arter (CX):

Sol koroner arterden çıkar, atrioventriküler oluk boyunca sol atrial apendiks altına do ru bir rota çizer. Sol koroner arter dominantlı ı olanlarda sirkumfleks dal a a ı do ru son bir dal olan posterior desendan koroner arteri verir. Bazı durumlarda sirkumfleks arter posterior interventriküler sulkusa kadar uzanabilir ve bu durumda atriyoventriküler nodu besler. Bu durum hastaların yakla ık olarak %10' unda mevcuttur ve sol dominant olarak isimlendirilir. nsanların %5' inde sinüs nodunu besleyen arter sirkumfleksten kaynaklanır.

2.1.4. RCA:

Sa koroner arter, valsalva sinüsünün sa ön kısmından çıktıktan sonra atrioventriküler alan boyunca a a ı do ru epikardial ya dokusu içinde seyreder. Sinoatriyal dü üümü besleyen arter sa koroner arterin ilk 2 cm' sinden çıkar. Hastaların büyük ço unlu unda RCA bifurkasyon yapar ve posterior desendan arter (PDA) ve sa ventriküle posterior dallarını verir. Posterior desendan arter, posterior interventiküler sulkusta ilerleyerek apekse kadar uzanır. Bazı küçük dallar, septumu deler ve septumun 1/3 arka kısmını besler. RCA insanların yakla ık %90' ında atriyoventriküler sulkustan posterior interventiküler sulkusa do ru uzanır ve kalbe sol anterior oblik pozisyonda bakıldı ında "c" ekinde bir görünüme sahiptir. Atrial dalların ço u sa koroner arterden çıkar ve bunların sol koroner arter dola ımına etkisi çok fazla de ildir. Sa koroner arterin di er dalları, akut marjinal dal ile anterior ventriküler daldır. Sol ventrikülün diyafragmatik yüzü hangi arter tarafından kanlanıyorsa cerrahi bakımdan o koronere 'dominat koroner' adı verilir. nsanların %90'nında sa dominant, %10' nunda sol dominanttır.

2.2. Koroner Arterlerdeki Darlıkların De erlendirilmesi:

Damar lümen çapında azalma yüzde (%) olarak ifade edilir. Bunun için damarın en dar gözüktü ü plan seçilir ve en dar gözüken kısma kom u (proksimal ya da distal) normal kısmı (referans) ile oranlanır. Bu darlık derecesini gösterir. Bu darlık derecesi histolojik darlık derecesi ile tam korelasyon göstermez. Darlıklar normal koroner arter, duvar düzensizli i, %50' nin altında darlık (ciddi olmayan darlık), %50-75 arası darlık (ciddi stenoz), %75-95 darlık (suboklüzyon) ve tam tıkanıklık olmak üzere toplam 6 kategoride de erlendirilir. Darlık saptandıktan sonra arterin distal akımı normal distal akım, iyi distal akım, kötü distal akım ve distal akım yok ekinde toplam 4 kategoride de erlendirilir. Ayrıca kollateral dola ım da total veya subtotal (%99) tıkalı bir damarda distal dolum de erlendirilerek hesaplanabilir. Kollateral dola ım ipsilateral veya kollateral olarak tekrar belirtilmelidir. Kollateral akımın antegrad veya retrograd oldu u da belirtilmelidir.

Her koroner anjiyografide rutin olarak sol ventrikül de görüntülenir. Sol ventrikülün bölgesel veya global duvar hareketleri incelenmektedir. Sol

ventrikül duvar hareketlerinde anormallikler (hipokinezi, akinezi, diskinezi) görülmesi infarktüs, anevrizma veya hipertrofi lehine de erlendirilebilir. Aynı zamanda ejeksiyon fraksiyonu hakkında da ölçüme dayalı olmayan bir de erlendirme yapılabilir. Sol ventrikülografide mitral kapakta regürjitasyon veya septal defekt olup olmadığı da de erlendirilebilir.

3. Koroner Arter Hastalığı Gelişiminde Etkili Olan Risk Faktörleri:

KAH üzerinde etkili olan risk faktörleri ileri yaş (erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaş üstü), erkek cinsiyet, sigara içimi, HT, DM, sedanter yaşam (psikoloji bozukluklar), obezite, pozitif aile öyküsü, HLEK ekinde sıralanabilir. Kontraseptif kullanımı veya menapoz yaşının erken olması da yine riski artıran nedenler arasındadır.

Tablo-4: Koroner Arter Hastalığı risk faktörleri.

Risk Artıran Faktörler	
Klasik Faktörler	Yeni Faktörler
Yaş	Homosistein yüksekliği
Erkek cinsiyet	hsCRP yüksekliği
Sigara	Lp(a) yüksekliği
Menapoz, Oral Kontraseptif kullanımı	BNP, proBNP yüksekliği
Ailede erken KAH ölümü	Enfeksiyon
Dislipidemi	Protrombotik faktörler
Hipertansiyon	sCD40L yüksekliği
DM ve insülin direnci	Serum Amiloid A (SAA)
Stresli yaşam	
Fiziksel aktivite azlığı	
Tip A kişilik (sabırsız, agresif)	

Premenapozal dönemde KAH prevalansı erkeklerde 7 kat fazla iken bu fark gittikçe azalır ve 70 yaş itibarı ile eşit hale gelir. Koroner arter risk

faktörleri temelde de i tirilebilir ve de i tirilemeyen risk faktörleri olarak iki ana bölümde incelenebilir.

3.1.De i tirilemeyen Risk Faktörleri:

Bu faktörler ba lıca: cinsiyet, ya , aile öyküsü ve ırk olarak sıralanabilir. Erkek cinsiyet yapılan pek çok çalı mada ba lı ba ina önemli bir risk faktörü olarak belirlenmi tir. Yine aynı ekilde ailede koroner kalp hastalı ı hikayesi bir sonraki nesilde riski arttırmaktadır. Aterosklerotik kalp hastalı ı erkeklerde daha erken ya larda ba lamasına ra men menapoz sonrası kadınlarda risk gitgide artarak erkeklerle benzer bir yüzdeye yakla maktadır. Irksal de i iklikler de aterosklerotik kalp hastalı ı için önemli olup, farklı risk modellerine sahip toplumlardan, ba ka bir topluma göç eden bireylerde, insidans da hızla belirginle en de i iklikler, ya am tarzı farklılıklarının ve co rafi heterojenitenin önemli bir bölümünü açıklayabildi ini gösterir (54).

3.2.De i tirilebilen Risk Faktörleri:

3.2.1.Diyabetes Mellitus

Diyabetes mellitusta (DM) görülen temel mekanizmalardan insülin direnci ve hiperinsülinemi ateroskleroza neden olan vasküler yapı de i ikliklerini artırır, endotel disfonksiyonuna katkıda bulunur ve dolayısıyla KAH olu umu için bir zemin hazırlar. Plazma insülin düzeyindeki artı n da KAH riskini artırdı ı bildirilmi tir. DM kadınlarda KAH geli im riskini 3 katına çıkartır ve bu artı genç kadın hastalarda daha da yüksektir. Tip 1 ve tip 2 DM “insülin like growth factor-1” gibi büyüme faktörlerinde de artı a neden olmaktadır ve bu artı hiperglisemi varlı nda geli mekte olan aterosklerotik lezyonların fibromusküler bile enlerinin proliferasyonunu artırır. Diyabet hastalarında görülen tipik lipid profili artmı total trigliserid ve azalmı yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) ile karakterizedir. KAH olu umunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir ekilde etkile ir (55). Bu profilin görülmesinde etkili olan nedenler LDL yapısının bozulması ve trigliseridden zengin lipoprotein metabolizmasında de i iklik meydana gelmesidir. Bu

etkiler dü ük yo unluklu LDL (sdLDL) partiküllerinin meydana gelmesine neden olur ve ateroskleroz patogenezinde olumsuz bir etki do urur. TEKHARF çalı masında, ölkemizde Tip 2 DM prevalansının 2 milyona ula tı ı, diyabetli sayısının yılda ortalama %6 veya 120 bin arttı ını ortaya koymu tur (4).

3.2.2.Hipertansiyon:

Sistemik kan basıncında meydana gelen bir artı endotel disfonksiyonuna yol açarak aterosklerotik kalp hastalı ı için zemin olu turur. Bütün aterosklerotik kardiyak olayların %35' inden HT sorumludur. Yüksek kan basıncı ve endotelden salınan vazodilatörler nedeniyle bir makromolekül olan LDL'nin vasküler geçirgenli inde artı meydana gelir, aynı zamanda aterosklerotik bir molekül olan endotelin üretimi artar (56).

Yüksek kan basıncı lökositlerin endotele yapı masını da indükler. Sistolik/diastolik kan basıncının 130/85 mmHg' nin üzerinde olması durumunda ateroskleroz geli iminin artı gösterece i dü ünölmektedir (57). Diyastolik kan basıncında 10 mmHg' lik veya sistolik kan basıncında 20 mmHg' lik artı kardiyovasküler hastalık riskini 2 kat artırmaktadır (58).

3.2.3.Dislipidemi:

Lipoproteinler lipid ve protein içeriklerinden dolayı yüksek moleküler a ırlıklı partiküllerdir. Fizyolojik ko ullarda lipoproteinler, normal büyüme ve geli meye yardım, enerji temini ve depolanması için hücrelere lipid ta ırlar. LDL' nin akut koroner hadiselerde pıhtı olu umunda etkili olabilece i dü ünölmektedir. HDL' nin ise aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün uzakla tırılmasında rol aldı ı ileri sürölmü tür. Ayrıca HDL, LDL oksidasyonunu ve birikimini inhibe eder. VLDL, ilomikronlar, sdLDL' ler de KAH için risk olu turan unsurlar arasındadır. KAH hastalarında LDL' nin 100 mg/dl' nin altında olması hedeflenmektedir (57).

Bazı çalı malarda, agresif LDL dü ürölmesinin ılımlı LDL dü ürölmesine oranla klinik sonlanım açısından daha faydalı oldu u gösterilmi tir (59). Sekonder koruma amacıyla, statin ile koroner arter hastalı ında mortalitenin azaldı ını gösteren ilk geni kapsamlı çalı ma, skandinavya'da Simvastatin ile yapılmı tır (60).

Fakat yapılan son çalı malarda LDL'nin istenilen sınırlarda olmasına ra men HLD dü üklü ü olan bireylerde de KAH riskinin yüksek oldu u bildirilmi tir. Framingham çalı masında total kolesterol seviyesi 200 mg/dl' nin altında olan popülasyonda HDL<40 mg/dl ve HDL>60 mg/dl olan bireylerde 14 yıllık KAH insidansı sırasıyla %11,2 ve %3,8 olarak rapor edilmi tir (61). KAH olguları üzerinde yapılan ara tırmalarda ABD'de hastaların %40' ında LDL' nin normal HDL' nin ise dü ük oldu u saptanmı tır (62).

HDL seviyesindeki dü me, diyabetik hastalardaki ateroskleroz e ilimini diyabetik olmayanlara göre daha fazla arttırdı ı tespit edilmi tir (63). Lipoproteinlerin referans de erleri Tablo 5 'de verilmi tir.

Tablo-5: Kolesterol referans de erleri.

	Total Kolesterol	Trigliserid	LDL	HDL
Optimum	<200	<150	<100	E>40; K>50
Optimum Üzeri	200-239	150-199	100-129	
Sınırdaki Yüksek	240	200-499	130-159	
Yüksek		>500	160-189	60
Çok Yüksek			190	

3.2.4.Obezite

Obezite KAH için majör bir risk faktörü olarak belirlenmi olup gitgide daha büyük bir epidemiyoloji sorunu haline gelmektedir. Obezite ölçütü olarak kullanılan vücut kitle indeksi (VK) Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamada VK : 18,5-24,9 normal, 25-29 kilo fazlalı ı, 30 üstü obezite ve 40 kg/m² üstü ileri derece obezite olarak tanımlanmaktadır (64). Obez bireylerde özellikle CRP ve lipoprotein (a) düzeylerinin de yüksek oldu u gösterilmi tir (65). Obezite ile insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 DM, HT, dislipidemi ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik göstermektedir (66).

TEKHARF çalı masının sonuçlarına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 ya üzerinde erkeklerde %21, kadınlarda %43' tür.

3.2.5.Sigara Kullanımı

Sigara tüketimi KAH açısından tek ve en önemli de i tirilebilir risk faktörüdür. Günde 20 adet ve fazlası sigara içen bireylerde KAH riski içmeyenlere göre 4 kat daha fazladır (67). Sigara içenlerde MI ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2,7 kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmu tur (68). Pasif sigara içicili i de koroner damarlarda endotel fonksiyon bozuklu una neden olabilmektedir (69). TEK HARF çalı ması, sigara içiminin ülkemizde en yaygın risk faktörü oldu unu ortaya koymaktadır. Günde 20 adet sigaradan fazla tüketenlerde, KAH riski 4 kat fazladır (70). Çe itli çalı malarda sigara içiminin trombosit aktivasyonunu ve kanın viskozitesinin artırdı ı, NO düzeyini azalttı ı ve tüm bu etkilerin aterosklerozis riskini artırdı ı gösterilmi tir. Ayrıca sigara içimi HDL' de dü ü e ve LDL' de de yükseli e neden olmaktadır. Yapılan bir meta analizde sigara içmeyen bir ki inin, sigara dumanına pasif olarak maruz kalmasının kardiyak riski %20-30 civarında arttırdı ı ve sigaradaki filtreleme ya da benzeri modifikasyonların riski azaltmadı ı gösterilmi tir (71,72).

3.2.6.Sedanter Ya am Tarzı:

Düzenli egzersiz miyokardın oksijen gereksinimini azaltır ve egzersiz kapasitesini arttırır. Pek çok çalı manın metaanalizinden yapılan bir derlemede egzersiz yapan erkeklerde göreceli risk azalması %24 ve kadınlarda %27 olarak belirlenmi tir, ve egzersizin yo unlu u arttıkça risk azalması artmaktadır. Bu oranlar bize egzersizin çok önemli bir koruyucu ya am tarzı de i ikli i oldu unu göstermektedir. Öyle ki aspirin kullanan bireylerde rölatif risk azalması sadece %21 civarındadır.

3.3.Yeni Risk Faktörleri:

3.3.1.Serum Amiloid A (SAA)

Akut faz inflamatuvar yanıtının majör komponentini olu turan proteinlerden biridir, CRP ye benzer ekilde infeksiyon, inflamasyon, hasar

veya strese yanıt olarak sentezlenir (73). SAA dan zengin HDL'ler inflamasyon bölgesinde kolesterolün makrofajlara transportunu sağlar (74). HDL ateroskleroza karşı koruyucu etkisini, antiinflamatuvar ve antioksidatif fonksiyonları olduğu gibi geri dönüşümlü kolesterol transportuna da katkıda bulunur. SAA'nın Apo 1 ile yer değiştirdiği ve hücreye HDL aracılı kolesterol girişini de değiştirdiği düşünülmektedir (75,76).

3.3.2.Fibrinojen

Fibrinojen bir akut faz reaktanı olup kronik bir inflamasyon süreci olan aterosklerozda da fibrinojen miktarı artmaktadır. Fibrinojen hasarlı damar duvarında fibrin depolanmasını artırarak koagülasyon sistemini aktive eder ve ateroskleroz sürecini hızlandırdığı düşünülmektedir (77-79).

3.3.3Yüksek Duyarlılıklı C-reaktif Protein (hs-CRP):

C-reaktif protein büyük oranda karaciğerden salınan, inflamasyonu gösteren bir akut faz reaktanıdır ve aterosklerozis olan damar yapısından da salgılandığı gösterilmiştir. Yapılan geniş çaplı prospektif bir çalışmada yüksek sensitiviteli CRP'nin (hsCRP) bilinen koroner arter hastalığı olmayan bireylerde KAH riskini bağımsız olarak öngördüğü belirtilmiştir (80). İnflamasyon plak oluşumu patogenezinde ve plak rüptüründe görülen bir hadise olduğu için hsCRP'nin de yüksek olması zaten beklenen bir durumdur (81). Amerikan Kalp Derneği KAH'ın klinik değerlendirilmesinde hsCRP'nin 1 mg/L altındaki, 1-3 mg/L arasındaki ve 3-10 mg/L arasındaki değerler için sırasıyla düşük risk, orta risk ve yüksek risk belirteci olduğunu, 10 mg/L üzerindeki değerler için ise öncelikle bu yüksek değerlerin akut faz reaktanı olup olmadığı 2-3 hafta sonraki bir ölçümle kontrol edildikten sonra değer halen 10 mg/L'nin üzerinde ise o zaman çok yüksek risk belirteci olarak kabul edilir. Kararlı anjina, kararsız anjina ve miyokard infarktüsü olgularında yüksek CRP düzeyleri kötü prognoz ile KAH riskini öngörme için yapılan değerlendirmelerde yeni belirteçler içerisinde en yüksek değere sahip olan hsCRP'dir.

3.3.4.Lipoprotein(A):

Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol ve plazminojen ile yapısal benzerlik gösteren bir lipoproteindir (82). Lipid içeriği LDL ile aynıdır. Birçok

prospektif çalı ma ve bu çalı maların metaanalizi Lp (a) düzeylerinin kardiyovasküler olaylar ile ili kisini göstermi tir. Endotel üzerine plazminojen ba lanmasını engelleyerek veya plazminojen aktivatör inhibitör düzeyini arttırarak fibrinolizi engelledi i ileri sürülmektedir (83).

4. Biyokimyasal Markırlar:

Biyokimyasal belirteçler akut koroner sendromların hem tanısında hem de prognozun de erlendirilmesinde önem ta ır. Gö üs a rısı bulunan hastaların ço unda, kararsız anjina veya miyokard infarktüsü tanısını kanıtlamak, dı lamak veya prognozu de erlendirmek için belli aralıklarda serum kardiyak belirteçlerin ölçümü gereklidir (84).

Miyokardiyal hasar sonrasında kardiyomiyositlerden salınan çe itli sitokinler ve proteinlerin kanda saptanması ile kardiyak hasarın derecesi hakkında da bilgi sahibi olunabilir. Bakılan biyobelirteçlerin miyokardiyal hasara spesifik olması, miyokard hasarı sonrasında serumda saptanabilmesi, serumdaki miktarı ile kardiyak hasar arasında ili ki olması bu biyobelirtecin klinik olarak kullanılabilirli ini arttıran faktörler arasındadır. Mevcut olarak klinikte kullanılan biyobelirteçlere örnek vermek gerekirse miyogloblin, troponin I, troponin T, kreatinin kinaz (CK) ve laktat dehidrogenaz (LDH) sıralanabilir. MI tanısı hastanın klini i, di er tanısal yöntemler ve kardiyak markerların birlikte de erlendirilmesi ile konulabilir. Total CK ve CK-MB düzeyleri enfarktüs büyüklü ü ile koreledir ve prognozun önemli bir belirtecidir. CK-MB'nin CKMB1 ve CK-MB2 olarak 2 alt tipi vardır. CK-MB kalp kasında CK-MB2 formunda bulunmaktadır. Plazmaya geçince CK-MB1 formuna modifiye olur. Plazmada normalde CK alt tipleri dengededir. MB2/MB1 oranının 1,5 olması CK-MB' nin kalp kasından serbest salınımını dolayısıyla miyokardiyal hasarı ifade etmektedir.

Birçok biyomarker tanı ve risk de erlendirilmesinde kullanılmak üzere ara tırılmı lardır. Bunlar minör miyokardiyal hücre ölümü, enflamasyon, trombosit aktivasyonu veya nörohumoral aktivasyon gibi, akut koroner sendrom patofizyolojisindeki farklı süreçleri yansıtır. Kardiyak bir hasar

sonrasında kalp dokusunda meydana gelen hasarın belirlenmesi adına daha spesifik ve sensitif markerların arayışı uzun zamandır sürmektedir. Günümüzde yaygın olarak kullanılan CK, CK-MB ve Troponinin farklı patolojilerde de pozitif sonuç vermesi ve ayırıcı tanıda meydana gelen zorluklar nedeniyle yeni biyomarkerların araştırılması popülerliğini korumaktadır.

Tablo-6: CK-MB' nin Yanlı Pozitif Oldu u Durumlar

Kronik ağır egzersiz	Kardiyak travma
Kas travması	intramüsküler enjeksiyon
Rabdomiyoliz	Konvülsiyonlar
Elektrik çarpması	Kardiyoversiyon
Pulmoner emboli	Miyokardit
Perikardit	Hipotiroidi
Kronik böbrek yetersizliği	Cerrahi inflamasyon

Bu amaçla çalışılan yeni biyomarkerlar arasında "kardiyotropin-1" (CT-1) de yer almaktadır. Sık kullanılan kardiyak biyomarkerların akut bir koroner olay sonrasında deyimleri arasında da gösterilmektedir.

4.1. Troponin:

Kardiyak troponin (cTn) molekülü miyokard hasarının sensitif ve spesifik biyobelirtecidir. 2000 yılında European Society of Cardiology (ESC) ve American College of Cardiology (ACC) tarafından akut MI tanısında, Amerikan Kalp Birliği (AHA) tarafından ise USAP tanısı ve takibinde standart biyobelirteç olarak kabul edilmiştir (85).

ACC/AHA 2002 kılavuzunda, cTn-I ve cTn-T'nin kardiyak hasarın saptanmasında etkin duyarlılık ve özgüllüğe sahip olmasından dolayı, testler arasında seçim yaparken maliyet ve kullanabilen cihazın göz önünde bulundurulması gerektiği belirtilmiştir (86).

Göğüs ağrısı olan olgularda kardiyak Tn'lerin, ağrının başlangıç döneminde, 2-4 saat, 6-9 saat, 12-24 saat sonra ölçülmesi ve en az iki örnekte yüksek değerlerin saptanması durumunda infarktüs tanısına gidilmesi önerilmektedir (87). Tn-T molekülü Tn-I'ye göre biraz daha büyük

oldu undan yükselmesi ve kaybolması daha uzun sürer. Son yıllarda yapılan çalı maların birço unda, bazal cTn de erleri yüksek olan olgularda, ölüm ya da MI geçirme riski yüksek olarak belirlenmektedir. Minimal miyokardiyal hasar, son yıllarda literatüre giren, CK-MB de erleri referans aralıkları içinde iken, cTn düzeylerinin artımı olması ile karakterize bir durumdur. Minimal miyokardiyal hasar tanımına uyan hastaların, yüksek risk grubuna girdikleri ve takiplerinin dikkatle yapılması önerilmektedir.

4.1.1. Kardiyak Troponinleri Yükselten Di er Durumlar:

Pulmoner emboli, kalp yetmezli i, miyokardit, kardiyomiyopati, renal yetmezlik, kardiyak cerrahi, gö üs travması, inme, septik ok, perkutanöz transluminal koroner anjiyoplasti ve kardiyotoksitede de de erler yükselir. Tüm bu vakalarda cTn' ler, yine de subklinik miyokard hasarını göstermektedir (88).

4.2. Kardiotropin-1:

Kardiotropin-1 (CT-1) proteini nterlökin-6 (IL-6) ailesinin üyesi inflamatuvar bir sitokindir. IL-6 ailesindeki di er sitokinlerden bazıları IL-6, IL-11, L F(Lökotrien inhibe edici faktör), Onkostatin M, Silier nörotrofik faktör ve CT-1' dir. Bu sitokinler aynı zamanda gp130 sitokinler olarak da adlandırılmaktadırlar.

Gikoprotein 130 (Gp130) gurubu sitokinler, Janus Kinaz (JAK)/STAT ve p42/44 Mitojen Ekstrasellüler *Kinaz* (MAK) sinyal yollarını kullanmaktadırlar (89). Kardiyotropin-1 ilk olarak 1990'da kardiyomiyosit hipertrofinin bir mediyatörü olarak (neonatal fare kardiyak miyositleri üzerinde) tanımlanmıştır (90). CT-1'in kodlayıcı bölgesi 3 ekzon içerir ve insan kromozomunda 16p11.1-16p11.2' de bulunur (89).

Gp130-gp190 heterokompleks formasyonu CT-1 sinyali için temel öneme sahiptir. Ardı ık aktivasyon olaylarının analizi CT-1'in etkilerini Janus kinaz-1 (Jak1), Jak2 ve Tirozin kinazları (Tyk2) indükleyerek etkilerini ba lantı nı göstermiştir (91).

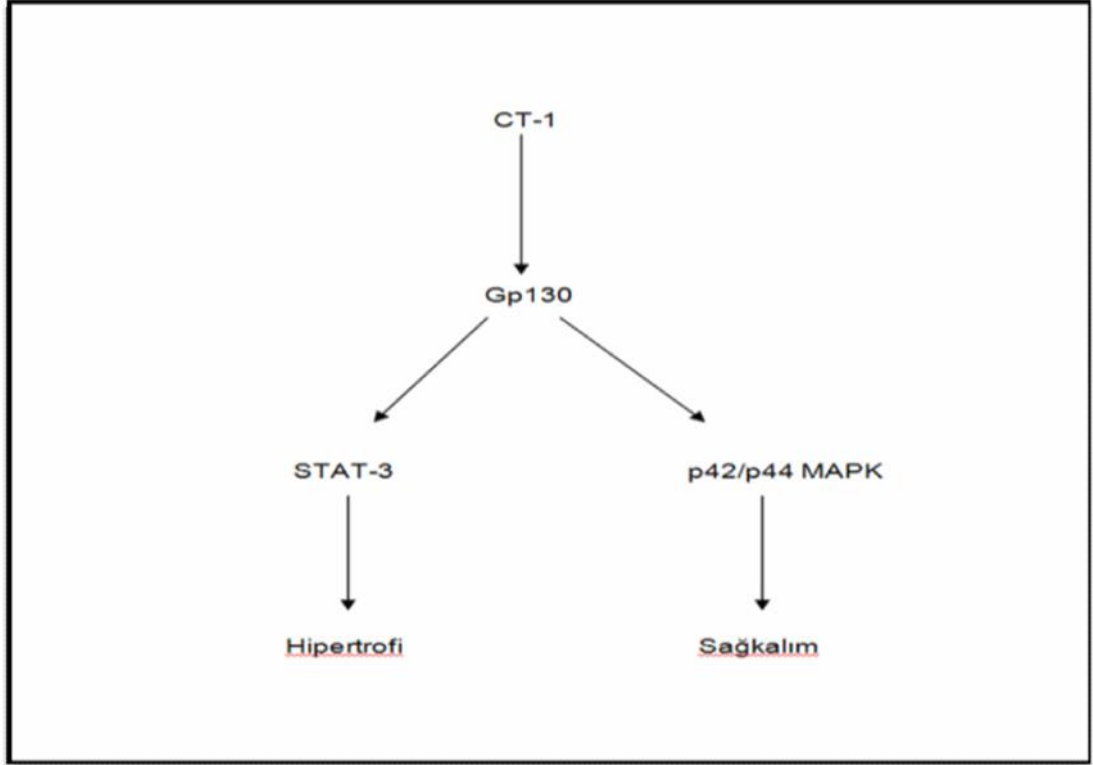
CT-1 mitojen aktive eden protein kinaz (MAP kinaz) gerektiren antiapoptotik bir sinyal yola nın aktivasyonu yoluyla kardiyak miyosit sa kalımını artırırken, CT-1 aracılıklı hipertrofi Janus kinaz/STAT ya da

mitojen ekstrasellüler kinaz (MEK kinaz)/c-Jun NH₂-terminal protein kinaz gibi alternatif yollar tarafından düzenlenebilir (92). CT-1 IL-6 mRNA'sını artırıcı uyarıyı indükler ki bu etkisini ortaya çıkarmada altta yatan yolak ise Janus Kinaz (JAK)2/STAT3, p38, ve NFkappaB ba ımlı yoldur. Kardiyak bir transkripsiyon faktörü olan GATA4' e ait mRNA ekspresyonunun ve STAT3/ERK1/2 yolları ile sinyal ili kisi de CT-1 ile stimule edilmektedir, ve bu özellik PI3-K yolundan ba ımsız olarak meydana gelmektedir CT-1 ayrıca insan monositlerinde L-6 sentezini uyarmaktadır. L-6'ya ait mRNA sentezini ve protein ekspresyonunu uyarır ve bu artan dozla do ru orantılıdır. Buna ait altta yatan yolak Janus kinaz (JAK2/STAT3) yola ı olup aynı zamanda p38 ve NFkappaB yolları ile de ba lantılıdır (93). CT-1 mRNA, hem atriyumlarda hem de ventriküllerde saptanmı tır. Yapılan çalı malarda CT-1 in kardiyak miyositlerin apoptozisini inhibe etti i, embriyonik kardiyomiyositlerin sa kalımını devam ettirmede, proliferasyonunda ve nöronal hücrelerin diferansiyasyonunda rol aynadı ı saptanmı tır. CT-1 salınımı hipoksik uyarılımsonrasında artar ve hiposik ortamda kardiyak miyositlerde STAT 3 aktive olur. Sonuçta CT-1 salınımının reaktif oksijen türleri tarafından düzenlendi ini göstermi ve CT-1 in kardiyak hücrelerin sa kalımı ve proliferasyonunda önemli oldu u göstermi tir (95). Miyokard hücrelerinin hem büyümesi hemde sa kalımını devam ettirebilmesi için gerekli bir proteindir (96). Sitoprotektiftir, fibrozise yol açıcı, hipertrofik etkileri mevcuttur (Patolojik etkisi). Kardiyak miyofibroblastlar üzerine TGF-beta-1 ile kombine kontraktif ve proliferatif etkileri mevcuttur (97). Kardiyomiyositlerdeki çekirdek histon proteinlerinin asetilasyonu kardiyomiyosit hipertrofisi ve geli en kalp yetersizli i ile ili kilidir. Bu mekanizma yoluyla fibrotik etkileri ile kalp yetersizli ine geçi süreci arasında ili ki kurulabilir (98). Yapılan çalı malarda sol ventriküler sistolik disfonksiyonu olan hastalarda CT-1 plazma düzeyleri kontrol gruplarına göre artmı olarak bulunmu ve plazma düzeyleri sol ventrikül sistolik disfonksiyon iddeti ile korele olarak arttı ı gösterilmi tir (99). Kalp yetmezli i olan hastalarda CT-1 ölçümü oldukça de erli olup, CT-1 ile B-tipi natriüretik peptid' in (BNP) kombine düzeylerinin her iki biyobelirteçin tek ba ına de erlendirilmesine oranla kalp yetmezli i

olan hastalarda sa kalımı ve mortaliteyi de erlendirmede daha anlamlı oldu u belirtilmi tir (100). CT-1mRNA esas olarak kardiyogenez ve birçok kardiyak patoloji ile ili kili olmasına ra men (HT, Kalp kapak hastalı ı, kalp yetmezli i) temel etkilerini kardiyovasküler sistem üzerinde gösterir ve kardiyak miyositlere spesifik bir protein olmayıp, iskelet kaslarında, overlerde, kolon, prostat ve testis ile fetal böbrek ve akci erlerde üretilir (101). skemik kalp hastalı ında ve valvüler kalp hastalıklarında da CT-1 seviyeleri artı göstermektedir (102). Hücre hipertrofisine yol açıcı etkisini STAT 3 yolu üzerinden göstermektedir (103). Hipertrofik etki MEK5-ERK5 sinyal yolları üzerinden yürütülür (104). Hipertansiyonda CT-1 seviyeleri artmaktadır. Yapılan çalı malarda ba arılı HT tedavisi ile HT'da artımı olan CT-1 seviyelerinin azaldı ı ve bunun neticesinde sol ventrikül hipertrofisinde azalma oldu u gözlemlenmi tir. CT-1' in rutin klinik takipde hipertansif kalp hastalı ının bir göstergesi olarak kullanılabilce i yönünde önemli bir bulgudur (105). CT-1 seviyeleri sistolik fonksiyonu korunmu ileri derece mitral yetmezli i olan hastalarda yüksek saptanmı tır. Bu yükseklik dilate olmu ventrikül ve ardından geli en kontraktıl fonksiyondaki gerilemeye ba lı olu abilir (106). Plazma N-terminal prohormon B-tipi natriüretik peptid (NT-proBNP) ve CT-1 aort stenozu olan hastaların kıyaslandı ı bir çalı mada CT-1 düzeyleri kontrol grubuna göre aort stenozu hastalarında yüksek bulunmu tur. Bu sonuçlar N-Terminal Pro-B-Tip Natriüretik peptid (NT-proBNP) ve CT-1' in hastalı ın progresyonunu monitörize etmede non-invaziv olarak kullanılabilce ine i aret etmektedir. Bu biyobelirteçle aort stenozunda optimum cerrahi zamanı saptamak için de kullanı lı olabilece i fikri ileri sürülmü tür (107). Pulmoner HT da da hipoksiye kar ı koruyucu etkileri de mevcuttur. Kronik hipoksik durumlarda pulmoner arterde endotel fonksiyonunu korur, pulmoner arter basıncını dü ürür ve bu yolla sa ventrikül hipertrofisi üzerine olumlu etkileri mevcuttur (108).

Tablo-7:CT-1 ekspresyonunu etkileyen faktörler

Anjiyotensin II	Kardiyak fibroblastlarda IL-6, LIF ve CT-1 artar. CT-1 artışı kardiyak miyositlerde anjiyotensinojen mRNA dı avurumunun yüksek düzeyde ayarlanmasını sağlar.
Norepinefrin	n-vivo ve in-vitro ortamda kardiyak miyositlerdeki CT-1 mRNA ekspresyonununu artırır.
Ürokortin	CT-1 ekspresyonunu hem mRNA hem de protein düzeyinde artırır
Fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF-2)	Hmw-FGF2- CT-1'in kardiyomiyositlerde upregüle olmasını sağlar ve MI-sonrası hipertrofiye neden olur.
Glukoz ve insülin	CT artışı sağlar ve pioglitazonun miyokardiyal hipertrofi etkisini azaltır.
Reaktif oksijen ürünleri	CT ekspresyonunu artırır



ekil-4:CT-1 etki yolları.

Tablo-8:CT-1 ekspresyonunu regüle eden faktörler ve CT-1 tarafından regüle edilen faktörler tabloda gösterilmiştir:

HSP	CT-1 hsp70 ve hsp90 gibi ısı şok proteinlerinin sentezini artırır. CT-1 verilmiş hücrelerin şiddetli termal veya iskemik strese karşı daha korumalı olduğu gösterilmiştir. CT-1 uygulaması sayesinde ısı şoku sonrasında daha az hsp ekspresyonu meydana gelmektedir. CT-1 Hsp-56'nın hem mRNA hem de protein düzeyinde artışına neden olur. Hsp56'nın artırılmış ekspresyonu kardiyak hücre boyutunda ise protein:DNA oranında belirgin bir artışa neden olmaktadır. Dolayısıyla; bir hsp türünün hipertrofik etkilerinin olduğu, CT-1'in indüklediği kardiyak hipertrofinin spesifik bir hsp türünü hedef aldığı ve bu hsp türünün protektif etkide rolü olmadığı gösterilmiştir.
P53, Fas, Bax, Bcl2-	CT-1 miyokartta P53,Fas ve Bax ekspresyonunu azaltırken Bcl-2 ekspresyonunu artırır.
interlökin-6 (IL-6)	CT-1 IL-6 konsantrasyonunu artırır, zamana bağlı IL-6 mRNA ve protein konsantrasyonunu artırır. Kronik kalp yetmezliğinde

	plazma IL-6 konsantrasyonunda görülen yükselişten CT-1'in sorumlu olacağı ileri sürülmüştür
STAT1,-3,-5A,-5B,ERK1 ve -2	CT-1 STAT-1,3,5a ve 5b'nin ve ayrıca ERK1 ve 2'nin aktivasyonunu ve nükleer translokasyonunu artırır.
MCP1	CT-1 MCP-1 mRNA konsantrasyonunu, STAT3 fosforilasyonunu ve bu yollarda görev alan JAK2 ve NF-kappaB'nin aktivasyonunu artırır.
Yaşasiti sentetaz ve substrat-1 protein ekspresyonu	CT-1 yaşasidi sentetaz ve insülin reseptörü substrat-1 protein ekspresyonunu azaltır.

HSP: Heat shock protein, MCP1: Monocyte Chemoattractant Protein1, STAT1: Signal Transducers and Activators of Transcription, CT-1: Cardiotrophin-1

5. Koroner Arter Hastalığı Tedavisi

Günümüzde en önemli mortalite ve morbidite nedenlerinden olan kardiyovasküler hastalıklar grubunun en sık mortaliteyle sonuçlanan koroner arter hastalığı grubunun medikal ve cerrahi tedavisi önemli bir yer tutmaktadır.

Antitrombin ve antiplatelet tedavi ST segment elevasyonu olsun olmasın tüm AKS hastalarına uygulanmalıdır (109). Uygulanan medikal tedaviye invaziv tedavi ile tam revaskülarizasyon sağlanarak devam edilmelidir.

5.1. ST yükselmeli MI'da (STEMI) tedavi

5.1.1. Ağrı Kontrolü:

Ağrı sempatik aktivasyonu arttırarak vazokonstriksiyona sebep olarak mevcut iskemiye arttırmaktadır. Bu nedenle ağrının etkin olarak giderilmesi tedavi planlamasında çok önemli bir yer tutar. Öncelikli olarak intravenöz opioidler (i.v. morfin) kullanılmaktadır.

5.1.2. Anksiyetenin Giderilmesi:

Psikolojik faktörlerin KAH gelişimi ve prognozuna olan etkisi de azımsanmayacak ölçüdedir. KAH olan bireylerde sık görülen sigara alışı, fiziksel hareketsizlik, tedaviye uyumsuzluk ve yaşam tarzında önerilen değişiklikleri yapmama tarzındaki davranış özellikleri hastanın kişisel

özellikleri ile yakından ili kilidir (110,111). Akut koroner sendrom ile acil servise ba vuran hastalarda da yaygın görülen ölüm korkusu ve anksiyetenin giderilmesi hem prognoz açısından hem de medikal ekibin ivedilik ile optimum düzeyde çalı ması açısından önemli bir faktördür. Son yıllarda yapılan birtakım çalı malarda AMI sonrası depresyonun yüksek oranda mortalite ve hastanede yatı süresi ile ili kili oldu u saptanmı tır (112).

5.1.3. Oksijen (O₂):

Nefes darlı ı olan ya da kalp yetersizli i bulguları olan hastalara nazal ya da maske oksijen verilmelidir (2-4 lt/dakika).

5.1.4. Antiagregan Tedavi:

5.1.4.1. Asetilsalisilik asit (ASA):

Akut koroner sendromların tüm formlarında etkilidir ve kullanılmaktadır. ASA tedavisinin amacı; trombositlerdeki siklooksijenaz enzim inhibisyonu ile Tromboxan A₂ oluşumunu önlemektir (113).

İlk doz 160-325 mg olarak ba lanılmalı ve daha sonra tercihen 100mg idame doz ile devam edilmelidir.

5.1.4.2. Tienopiridinler:

(Klopidogrel/ Tiklopidin / Prasugrel/ Ticagrelor)

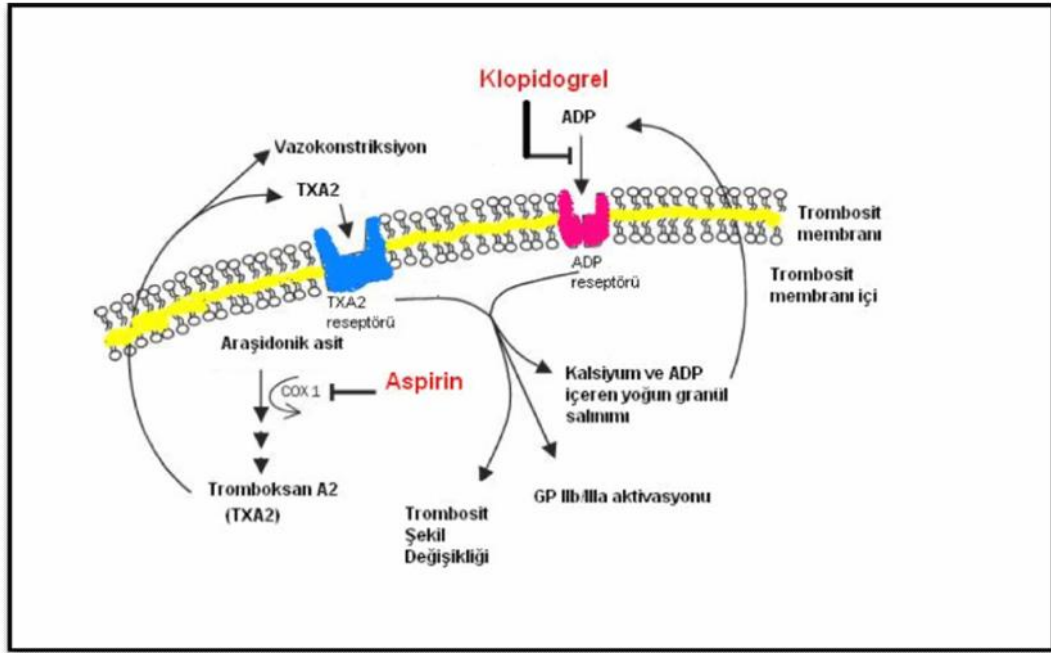
ADP reseptör inhibisyonu ile trombosit aktivasyon ve agregasyonunu önleme a masında kullanılmaktadırlar. CLARITY-TIMI 28 çalı masında öncesinde klopidogrel verilmi fibrinolitik kullanılan hastalarda, sonrasında perkütan koroner giri im gerekse dahi, güvenli ve etkili oldu u saptanmı tır ve kanama riskinde artı olmamı tır (114). COMMIT çalı masında, AKS ku kusu olan hastalar, aspirin yanında klopidogrel 75 mg (yükleme dozu yok) ya da plasebo uygulanan gruplara randomize edilmi tir. Klopidogrel grubunda ölüm, MI ya da inme bile ik son noktasına ula ma olasılı ı anlamlı ölçüde dü ük bulunmu tur ve buna göre akut evrede rutin klopidogrel kullanılması desteklenmi tir.

Son STEMI kılavuzuna göre (ESC-2012) bir ADP reseptör blokeri kullanmak sınıf IA düzeyinde desteklenmektedir. Prasugrel ve Ticagrelor

kullanımı sınıf IB düzeyinde önerilmekteyken klopidogrel kullanımı sınıf IC düzeyinde desteklenmektedir.

5.1.4.3. GP IIb/IIIa inhibitörleri:

Trombosit agregasyonunun son adımını bloke etmektedirler. Bu guruptaki 3 ilaçtan öncelikle absiksimab kullanımı önerilmektedir. Avrupa klavuzuna göre; GP IIb/IIIa reseptör inhibitörlerinden Absiksimab için kanıt düzeyi Klass IIa A, Tirofiban için Klass IIb B ve Eptifibatid için kanıt düzeyi Klass IIb C' dir.



Tx

A2:Tromboksan A2, ADP: Adenozin Difosfat,

ekil-5: Antitrombositler tedavinin etki mekanizması

5.1.5. Perkütan koroner girişimler:

Perkütan koroner girişimler 1) Primer PPK 2) Kolayla tırlımı PPK ve 3) Kurtarıcı PPK olarak üç ana başlık altında değerlendirilebilir.

5.1.5.1. Primer PPK:

Daha önce fibrinolitik tedavi uygulanmamış olan hastaya ivedi olarak koroner anjiyografi ile leminin uygulanması olarak tanımlanabilir.

Fibrinolitik tedavi ile zamanında uygulanan primer koroner anjiyografi ile lemini kıyaslayan çalışmaları incelendiğinde primer perkütan girişimin daha etkili bir biçimde damar açıklığını sağlamakla beraber uzun süreli damar

açıklı ının devamı içinde daha etkili oldu unu göstermiştir. Yine ilk kar ıla ma ile balon anjiyoplasti arasındaki sürenin 90 dakikadan az olması halinde balon anjiyoplastinin fibrinolitik tedaviye belirgin üstünlü ü bulunmaktadır (115).

5.1.5.2. Kolayla tırılması PKG:

Kolayla tırılması perkütan koroner girişim (PKG) stratejisi, infarktın sorumlu arterde (SA), planlanan PKG öncesi erken kan akımını sağlamak amacıyla, fibrinolitikleri ve glikoprotein IIb/IIIa (GpIIb/IIIa) reseptör blokerlerinin ayrı ayrı ya da kombine olarak kullanılmasını ve hastanın erken dönemde PKG yapılacak merkeze transferini kapsar. Bu yöntemin daha üstün olduğu gösteren bir kanıt yoktur.

5.1.5.3. Kurtarıcı PKG:

Fibrinolitik tedaviye rağmen koroner arter tıkanmasının devam etmesi durumunda uygulanan PKG olarak tanımlanır. Fibrinolitik tedavinin başlatılmasından 60-90 dakika sonra ST segment yükselmesinin en yüksek olduğu derivasyonlarda ST segmentlerdeki gerilemenin %50' nin altında olması ve/veya hastanın göğüs ağrısının geçmemesi başlıca kurtarıcı PKG olarak tanımlanır.

5.1.6. Fibrinolitik Tedavi:

Fibrinolitik tedavisinin en büyük faydalınımı erken dönemde uygulanmasına bağlıdır. Özellikle sistemik yolla uygulanması tavsiye edilmektedir. Fibrinolitiklerden en çok STEMI veya yeni başlangıçlı sol dal bloku olan hastalar faydalanmaktadır. Kardiyojenik şok tablosundaki hastalar fibrinolitik tedaviden kısıtlı olarak faydalanırlar.

Tablo-9: Fibrinolitik ilaç uygulamaları ve dozları.

Başlangıç Tedavisi	
STK (streptokinaz)	60 dakikada uygulamak üzere i.v. 1,5 milyon ünite i.v. bolus olarak 15 mg 30 dakikada uygulanmak üzere
t-PA (Alteplaz)	i.v. 0,75 mg/kg ardından 60 dakikada uygulanmak üzere i.v. 0,5 mg/kg. Toplam doz 100 mg'ı geçmemelidir
r-PA	30 dakika arayla i.v. bolus olarak 10 U+10 U

	Tek i.v. bolus olarak <60 kg ise 30 mg
TNK-tPA (Tenekteplaz)	60 - 70 kg ise 35 mg
	70 - 80 kg ise 40 mg
	80< ise 50 mg

5.1.7. Nitratlar

Nitrik oksit aracılı ı ile hücre içi 3'-5'-*siklik* guanozin monofosfat arttırarak vasküler düz kaslarda gev eme yoluyla etki gösterirler. Nitratlar, miyokard ön yükü ve sol ventrikül diyastol sonu volümünde azalmaya neden olarak, miyokardın oksijen tüketimini azaltırlar.

5.1.8. Beta-Bloker Tedavisi:

Kalp hızı, kan basıncı ve kontraktileti azaltarak miyokardın O₂ tüketimini azaltırlar. Kalpte bulunan beta 1 reseptörleri üzerinden etkilerini gösterirler. STEMI ile ba vuran hastalara ilk 24 saatte hipotansiyon, bradikardi ve kardiyojenik ok geli mediyse beta-blokerlerin ba lanılması önerilmektedir. STEMI hastalarında beta bloker tedavisi COMMIT (Miyokart enfarktüsünde klopidogrel ve metoprolol çalı ması) çalı masına dayanmaktadır. Bu çalı mada kontrol grubuna (%3,9; P<0.0001) göre metoprolol grubunda daha fazla kardiyojenik ok izlenmi tir. Buna göre STEMI hastalarında yüksek doz i.v. beta-bloker önerilmemektedir (115).

5.1.9. Kalsiyum Kanal Blokerleri:

Kalpde L tipi kalsiyum kanalları üzerinden etki gösterirler. Özellikle vasospastik anjinası olan hastalarda etkilidirler (116). Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu olanlarda verapamil ve diltiazemden kaçınılmalıdır. Nifedipin gibi kısa etkili ajanlar refleks ta ikardiye yol açtıklarından kontrendikedirler.

5.1.10. Anjiotensin Dönü türücü Enzim (ACE) nhibitörleri:

Akut koroner sendrom hastalarında kontrendikasyon olmaması halinde ilk 24 saat ba lanması önerilmektedir. Sistolik disfonksiyonu olan hastalarda sürekli kullanımının önemli faydaları oldu u gösterilmi tir.

5.1.10. Antikoagülan Tedavi:

5.1.10.1. Dü ük Molekül A ırlıklı Heparin (DMAH) ve "Unfraksiyone"

Heparin:

Heparin koroner giri im sırasında standart olarak uygulanmaktadır. Heparin i.v. bolus olarak 100 U/kg uygulanmaktadır. (GPIIb/IIIa reseptör inhibitörleri ile birlikte kullanılıyorsa 60 U/kg). Dü ük molekül a ırlıklı heparin kullanımının primer koroner giri im sırasında "unfraksiyone" heparin kullanımına üstünlü ü yoktur. ASSENT-3 çalı masında, 7 gün boyunca tenekteplaz ile birlikte enoxaparin uygulanan hastalarda hastanede yeniden enfarktüs olu umu ya da hastanede tedaviye yanıt vermeyen iskemi riski, heparin uygulanan hastalardan daha dü ük olmu tur (117).

5.1.10.2. Fondaparinuks:

Faktör Xa inhibitörüdür. Fondaparinuks uygulanan bir hastaya koroner anjiyografi/PKG yapılması gerekiyorsa, kateter trombozunu önlemek için i.v. bolus olarak 5000 U heparin tavsiye edilmektedir (114).

5.1.10.3. Bivaluridin:

Direkt trombin inhibitörüdür. HORIZONS-AMI çalı masında bivaluridinin yalnız ba ına kullanıldı ı grupta gpIIb/IIIa inhibitörleri ve heparin kullanan guruba ve gpIIb/IIIa inhibitörleri ile bivaluridin kullanılan guruba göre 30 günlük istenmeyen kardiyak olaylar ve kanama açısından daha dü ük bulundu u görülmü tür (118).

5.2. ST Segment Yükselmesiz MI / Stabil Olmayan Anjina Pektoris Tedavisi:

Trombozu engellemek ve koroner açıklı ı sa lamak için antitrombotik tedavi mutlaka ba lanılır. Miyokardın oksijen ihtiyacını azaltmak için tedaviye antiiskemik ilaçlar (beta blokerler, nitratlar, kalsiyum antagonistleri) da eklenir. Koroner revaskülarizasyon tekrarlayan iskemiye önlemek için uygulanır. Akut olay stabilize olduktan sonra, hiperkolestrolemi, HT ve sigara gibi aterosklerotik risk faktörlerinin kontrol altına alınması ve plak stabilizasyonunun sa lanması hedeflenmelidir (119).

5.2.1. Asetilsalisilik asit (ASA):

Asetilsalisilik asit, siklooksijenaz 1 inhibisyonu ile trombositlerde tromboksanA₂ sentezini inhibe eder. Birçok çalı mada USAP/NSTEMI

hastalarında ölüm ve MI riskinde %50' den fazla azalma sağlandı gösterilmiştir. ISIS-2 çalışmasında 160 mg/gün dozunda ASA'nın mortalite faydası görülmüştü ve bu doz minimum başlangıç dozu olarak önerilmiştir (120). Aspirin ile yapılan çalışmada sonuçları incelendiğinde doz ve etkinlik arasında anlamlı bir ilişki bulunmamakla birlikte düşük doz aspirin kullanılanlarda kanama riskinin daha az olduğu görülmüştür (121).

5.2.2. Klopidoğrel:

Klopidoğrel bir ön ilaç olup karaciğerde iki aamadan geçerek aktif metabolitine dönüşür. Bu dönüşüm CYP3A4 ve CYP2C19 gibi sitokrom P450 izoenzimlerine bağlıdır. CURE çalışmasında; NSTEMI hastalarında klopidoğrel 300 mg'lık yükleme dozu ardından ASA'ya ilaveten, 9-12 ay günde 75 mg'lık idame dozu, sadece ASA kullanımıyla karşılaştırıldığında kardiyovasküler nedenli ölüm, ölümcül olmayan MI veya inme olaylarının görülme sıklığını anlamlı olarak (%20 oranında) azaltmıştır. Klopidoğrel akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda bir yıl süre ile kullanılmalıdır. CURRENT-OASIS çalışmasında STEMI veya NSTEMI hastalarında, klopidoğrel 300 mg yükleme dozu ardından 75 mg/gün idame dozunda kullanımı ile 600 mg yükleme dozunu takiben 7 gün günde 150 mg ve daha sonra günde 75 mg klopidoğrel kullanımı karşılaştırılmıştır. Yüksek dozlu rejim konvansiyonel doz rejiminden daha etkili bulunmamıştır. 30. günde kardiyovasküler nedenli ölüm, MI veya inme bileşik son noktası benzer bulunmuştur. Ayrıca 30. günde önemli kanama ve kan nakli gereksinimi yüksek dozlu rejimde daha fazla bulunmuştur. Ancak stent trombozu riski, klopidoğrel 300 mg yükleme dozu kullanımı ile daha düşük bulunmuştur (122). Klopidoğrel tedavisinin kanama, mide-bağırsak bozuklukları (diyare, karında rahatsızlık hissi) deri döküntüleri gibi yan etkileri görülebilmektedir.

5.2.3. Prasugrel:

Prasugrelinde etkin olabilmesi için klopidoğrel gibi iki aamadan geçerek aktif metabolitine dönüşmesi gerekmektedir. TRITON-TIMI-38 çalışmasında; daha önce klopidoğrel kullanılmıyken, koroner anjiyografiden sonra birincil PKG uygulanacak akut STEMI, yakın zamanda geçirilmi

STEMI veya orta / yüksek derecede riske sahip NSTEMI hastalarında önce 60 mg'lık yükleme dozunda daha sonra günde 10 mg dozda verilen prasugrel ile 300 mg yükleme ardından 75 mg/gün dozunda verilen klopidoğrel tedavisi karılaştırılmıştır. PKG uygulanan AKS hastalarında prasugrel klopidoğrelle üstün bulunmuştur (123).

5.2.4. Tikagrelor:

Direk olarak P2Y₁₂ reseptörüne geridonümlü bağlanan, etkisini göstermek için metabolize olmasına gerek olmayan ve plazma yarılanma ömrü yaklaşık 12 saat olan bir aktif ilaçtır. PLATO çalışmasında orta-yüksek risk altında olan konservatif veya invaziv tedavi planlanmış NSTEMI hastaları veya primer PKG planlanmış STEMI hastaları yükleme dozu 300 mg, günlük dozu 75 mg olan klopidoğrel veya yükleme dozu 180 mg, günlük dozu günde iki kez 90 mg olan tikagrelorla randomize edilmiştir. Çalışmada birincil sonlanım noktası olarak tikagrelor daha etkin bulunmuştur. Kanama açısından klopidoğrel ile arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır (124).

5.2.5. Glukoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri:

GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri (absiksimab, eptifibatid, tirofiban) trombosit agregasyonunun son aşamasında fibrinojen bağlanmasını inhibe ederler. TARGET çalışmasında; PKG yapılan hastalarda tirofiban ile absiksimab karılaştırılmıştır; 30 günlük ölüm, MI ve revaskülarizasyon riskini azaltmada absiksimab tirofibanla üstün bulunsada 6 ayda farklılık anlamlı bulunmadı. ISAR-REACT-2 çalışmasında aspirin ve 600 mg klopidoğrel tedavisine ilave olarak perkütan girişim sırasında hastalara absiksimab ve plasebo verilmiştir. Absiksimab alan hastalarda 30 günlük ölüm, MI veya acil revaskülarizasyon ekinde belirlenen sonlanım noktalarında plasebo grubuna göre anlamlı derece düşük saptanmıştır. Troponin ölçümleri pozitif saptanan alt guruplarda etkisinin daha belirgin olduğu bildirilmiştir (125).

5.2.6. Anti skemik Tedavi:

5.2.6.1. Beta Blokerler:

Kalp hızını, kan basıncını ve kalbin kontraksiyonunu azaltarak miyokardın oksijen tüketimini azaltmaktadırlar. Stabil anjina pectoris

hastalarında iskemiye azaltarak, MI sonrasında ve kalp yetmezliği klinik tablolarında ise mortaliteyi azaltarak faydalı olurlar (126).

5.2.6.2. Nitratlar:

Çalışmalarında nitratların anjinal semptomları azalttı ve fonksiyonel kapasitede iyileşme sağlanmasına rağmen prognoz ve mortalite açısından yararları kesinlik göstermemektedir (127). .V. Nitratların etkileri oral kullanıma göre daha belirgindir ve hastalar tolere edebildiği sürece maksimum doza çıkılarak tedaviye devam edilmelidir. Fosfodiesteraz-5 inhibitörleri (sildenafil, vardenafil veya tadalafil) kullananlarda aırı hipotansiyona neden olabileceğinden beraber kullanılmamalıdır.

5.2.6.3. Kalsiyum Kanal Blokerleri:

Üç ana gruba ayrılan kalsiyum kanal blokerleri atriyoventriküler ileti yavaşlatıcı etkileri, vazodilatasyon yapma ve ventrikül kontraksiyonunu azaltıcı etkileri farklı dereceldedir. Özellikle vasospastik anjinası olan hastalarda etkilidirler (116).

5.2.6.4. Ivabradine:

Sinoatriyal pacemaker hücrelerinde etki gösterirler. Kalp hızını azaltır ve anjinal semptomları azaltarak fonksiyonel kapasitede iyileşmeler sağlar (128).

5.2.7. Antikoagülan Tedavi:

NSTEMI ve USAP tedavisinde trombin oluşumu ve aktivasyonunu engellemek amacıyla kullanılmaktadırlar.

5.2.7.1. Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH):

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin'lerin "unfraksiyone" heparine göre bazı avantajları vardır. Deri altı uygulamadan sonra hemen emilirler. Daha stabil doz yanıtı olurlar ve doz takibi gerektirmezler. Daha az anti-IIa aktivitesi gelişir. Daha az kanama potansiyeline sahiptirler. Olumsuz yanları arasında en önemlileri antitrombine bağlı trombin inhibasyonunda etkisizdirler. Perkütan koroner girişim sırasında etkisinin yavaşlaması ve enoxaparinin etkilerini ölçmek için standart bir test olmaması klinik olarak belli belirsiz zorluklar arasında sayılabilir. Fakat , UFH ile karşılaştırıldığında

"heparin induced trombositopeni" (HIT) açısından daha düşük bir risk söz konusudur. DMAH'lerin çoğu böbrek yetmezli inde (kreatinin klirensi < 30 mL/dk) kontrendikedir. Klinik kullanımda güncel dozlarda, böbrek yetmezli i veya obezitesi olanlar gibi özel hasta popülasyonları dı ında anti-Xa aktivitesinin izlenmesi gerekmemektedir. USAP/NSTEMI' da UFH' e kar ın DMAH'lerin etkinli ini inceleyen birkaç metaanaliz yayınlanmı tır. Farklı ilaçlarla toplam 17157 hastada yapılan 12 çalı mayı inceleyen ilk metaanaliz, ASA ile tedavi edilmi NSTEMI hastalarında UFH ve DMAH'lerin plaseboya göre ölüm veya miyokart enfarktüsü açısından önemli yararlar sa ladı ını do rulamı tır. SYNERGY çalı masında, PKG, revaskülarizasyon, stent i lemleri, ASA, klopidoğrel ve GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleriyle antikoagülan tedavi gibi güncel tedaviler kullanılarak enoxaparin ve UFH kar ıla tırılmı tır. Otuzuncu günlere kadar ölüm ve MI açısından hiçbir anlamlı farklılık gözlenmemi tir. TIMI önemli kanama kriterlerine göre enoksaparinle istatistiksel olarak anlamlı derecede daha fazla kanama olayı meydana gelmi tir, ve bir heparin tipinden di erine geçilmesi halinde kanama riskinin arttı ı belirtilmi tir (129). Yine 671 hasta üzerinde yapılan NICE çalı masında sadece enoxaparin tedavisi alan hastalar (n: 43) ile beraberinde tirofiban (n: 229), eptifibatide (n: 272), absiksimab (n: 127) alan hastalar kıyaslandı. Katater laboratuvarına alınan hastalara kombinasyon tedavisine devam edildi ve UFH verilmedi. Enoxaparinin gpIIb/IIIa inhibitörleri ile beraber güvenle kullanılabilce ini gösterdi.

5.2.7.2. Anfraksiyone Heparin (UFH):

UFH i.v. yolla uygulanır ve terapötik penceresi dar oldu undan aPTT takibi gerektirir. Hedeflenen optimal aPTT düzeyi 50-75 saniye olup normal de erin üst sınırınının 1,5-2,5 katına tekabül etmektedir. Plasebo veya tedavi edilmemi kontrol deneklere kar ı kısa süreli UFH' yi inceleyen altı çalı manın topluca analizi UFH ile ölüm ve miyokart enfarktüsü riskinde %33 oranında bir azalma oldu unu göstermi tir (130). PKG uygulamasında UFH, ACT kılavuzlu u altında (ACT 250-350 sn. veya GP IIb/IIIa reseptör inhibitörü ile birlikte veriliyorsa 200-250 sn) veya hastanın kilosuna göre (genellikle 70-

100 U/kg veya bir GP IIb/IIIa reseptör inhibitörüyle birlikte veriliyorsa 50-60 U/kg) düzenlenerek i.v. bolus dozu ekinde verilir.

5.2.7.3. Fondaparinuks:

Faktör Xa inhibitörüdür. Antitrombine geri dönü ümlü olarak ba lanarak faktör Xa' nın koagulasyonunu inhibe eder. PENTUA çalı masında 2.5 mg' lık dozun hem etkili hem güvenli en dü ük doz oldu u saptanmı tır (131). OASIS-5 çalı masında NSTEMI' lı hastalar günde bir kez 2.5 mg fondaparinuks ya da günde iki kez 1 mg/kg enoksaparin tedavisine randomize edilmi tir (132). Birincil etkinlik sonucu olarak kabul edilen ölüm, MI veya refrakter iskemi oranları, 9. günde enoksaparin ve fondaparinuks gruplarında farklı bulunmamı tır. Önemli kanamaların oranı enoksaparine göre fondaparinuks ile yarı yarıya dü ük bulunmu tur (133).

5.2.7.4. Bivaluridin:

Direkt trombin inhibitörüdür. REPLACE-2 çalı masında PKG i lemleri sırasında GpIIb/IIIa inhibitörleri ile bivaluridin ve UFH kıyaslanmı ; bivaluridinin aynı etkinli e sahip olmakla beraber kanama sıklı ını UFH'e oranla azalttı ı da bildirilmi tir (130). Fakat ACUTY çalı masında bu iki gurup arasında anlamlı farklılık bulunmamı tır (134).

5.3. İave Tedaviler:

5.3.1. Proton Pompa nhibitörleri:

kili antiagregan tedavi kullanımının ciddi gastrointestinal yan etkileri vardır ve bu nedenle kullanımları kısıtlanmaktadır. Gastrointestinal yan etkileri nedeniyle bazı hastalarda ikili antiagregan tedaviyle birlikte proton pompa inhibitörü (PP) tedavisi önerilmektedir(135,136).

PP ' ler arasında en çok ara tırılmı olanı omeprazoldür. Büyük ço unlukla CYP2C19 izoenzimi ile 5- hidroksiomeprazol olu ur ve küçük miktarda da CYP3A4 izoenzimi ile omeprazol sulfona metabolize olur (137,138).

Özellikle omeprazol gibi CYP2C19' u inhibe eden PP ' lerin, laboratuvar ortamında klopidogrelle tetiklenmi trombosit inhibisyonunu zayıflatmasına ra men, halen klopidogrel ile birlikte PP kullanımının iskemik olayların riskini artırdı ına dair ikna edici klinik kanıtlar mevcut de ildir (139).

Kardiyovasküler hastalıklar dünyada en önemli ölüm ve hastaneye yatı sebebi olduklarından erken tanı çok önemlidir. Halen dünyada ve ülkemizde AKS tanısı koymada yaygın olarak kullanılan biyobelirteçler Kardiyak troponin, CK ve CK-MB olup, tanıda mevcut biyobelirteçlere oranla CT-1'in daha erken tanı koymamızı sağlayacak bir biyobelirteç olması yönündeki çalışmaların ışığında çalışmamızı planladık

GEREÇ ve YÖNTEM

Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda 1 Temmuz 2012 ile 1 Temmuz 2013 tarihleri arasında acil servise başvuran hastalar çalışmaya alındı. Yapılan incelemeler sonucunda Akut Koroner Sendrom tanısı konulup Kardiyoloji Anabilim Dalı yoğun bakım ünitesine yatırılan, medikal yardımla girişimsel tedavi uygulanan 40 hasta, kabul edilme ve dışlama kriterleri doğrultusunda, Uluda Üniversitesi Tıbbi Araştırmalar Etik Kurulu'nun 19.06.2012 tarihli, 2012-13/3 karar numaralı onayı ile çalışmaya dahil edildi.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri;

- 1- Acil servise başvurusu ile başvuran ve AKS tanısı konulan hastalar,
- 2- Bilgilendirilmiş onam formunu imzalayan gönüllü hastalardı.

Çalışmadan dışlanma kriterleri;

- 1- 18 yaş altında olmak,
- 2- Başvuru anında akut böbrek yetersizliği,
- 3- Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu (EF'u %30 ve altında olan hastalar),

- 4- Kronik enflamatuvar hastalık,
- 5- Malignite varlığı,
- 6- Akut enfeksiyon varlığı,
- 7- İleri derece karaciğer yetmezliği (ALT>3X normalin üst limit) olmasıydı.
- 8- Kontrolsüz hipertansiyon (HT tanısı olup etkin dozda medikal tedavi altında 140/90 mmHg üstünde tansiyon değerleri olanlar)
- 9- İleri derece mitral ve aort kapak hastalığı olması

Çalı maya alınan hastalardan ayrıntılı anamnez alındı ve fizik muayeneleri yapıldı.

Hastaların yaşı, cinsiyet, tıbbi özgeçmişi, sigara alışı kanlıkları, ailede kalp hastalığı öyküsü ve kullandığı ilaçlar sorgulandı. Hastaların açlık-tokluk durumları göz önünde bulundurulmadan CT-1 için kan örneği 10 cc'lik EDTA'lı tüpe, her hasta için 5 cc alındı. Venöz kan kullanılmı olup tercihen antekübital fossa venlerinden örnekler alındı.

Tüpe alınan kan örneğinin -80 derecede saklanmasına kadar geçen sürede önce buzdolabında bekletildi ve en geç 60 dk içinde -80 derecede °C saklanmak üzere laboratuara ulaştırıldı.

Tüm hastalara başvuru anında ve takiplerinde EKG çekilerek değerlendirildi.

AKS olarak değerlendirilmiş olan hastalar, EKG bulguları ve kardiyak enzim düzeylerine göre ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI), ST yükselmez miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve kararsız anjina pectoris (USAP) olmak üzere üç farklı gruba içermekteydi. 30 dakikadan uzun süren istirahat anjinası ile acil servise başvuru, EKG'de ardışık en az iki derivasyonda 1 mm ST yükselmesi olan ve kardiyak enzim düzeyleri yükselmiş olan 24 hasta STEMI grubuna, ST yükselmesi olmadan (dinamik ST-T değişikliği ile) kardiyak enzimleri yükselmiş 16 hasta NSTEMI / USAP grubuna dahil edildi.

Hastaların hastanedeki yatışı süresi boyunca AF gelişimi, akut böbrek yetmezliği ve ölüm komplikasyonları olarak takip edildi. Çalımamıza Akut

böbrek yetmezli i (ABY) saptanan hastalar dahil edilmedi. Ba vuru anında de erlendirilen üre/kreatin de erlerinde %50' lik artı ABY olarak belirlendi.

-Hasta kabul ve 6. saat venöz kan plazma örnekleri poliklonal anti-insan CT-1 antikoru ile kaplı mikrotitrasyon kuyucuklarında inkübe edilmektedir.

ELISA yöntemi ile CT-1 ölçümü:

-Toplam 2 saatlik inkübasyon sonrasında, biyotin i aretli monoklonal anti-insan cardiotrophin-1 antikoru ilave edildi.

-Bir saatlik inkübasyon sonrasında 'streptavidin-horseradish peroxidase konjugat ilave edildi.

-Toplam 30 dakikalık inkübasyondan sonra, sübstrat (H_2O_2 -tetrametilbenzidin) ilave edildi.

-Reaksiyon 15 dakikalık inkübasyon sonrasında asidik bir solüsyon ile sonlandırıldı.

-450 nm dalga boyunda absorbands ölçülür.

-Absorbans CT-1 konsantrasyonu ile do ru orantılıdır.

-Standart konsantrasyonlarına kar ı absorbands grafi i çizerek hasta örneklerinin CT-1 konsantrasyonları hesaplandı.

CT-1 kiti ile CT-1 proteini seviyeleri DNM-9602 Micro Plate Reader manuel okuma cihazında, manuel yöntemle okundu. ELISA yöntemi ile 450 nm dalga boyunda okundu. Okuma i lemindeki tüm veri de erlendirmeleri manuel olarak yapıldı.

ELISA yönteminin genel prensibi :

ELISA'da reaksiyon bile enlerinden biri katı faz yüzeyine ba lanır. Bu katı faz, mikrotitrasyon kuyucu u olabilir. Bu ba lama spesifik olmayan adsorbsiyon, kimyasal veya immunokimyasal ba lama olabilir ve serbesti aretli reaktifi ba lı olandan ayırma i lemini kolayla tırır. Tipik olarak ELISA tekni i kullanımında, ölçülecek antijen içeren kalibratör veya bir örnek, katı faz antikoru ile ba lanması için bir süre inkübe edilir. Katı faz yıkandıktan sonra, ba lı antikordan farklı enzim i aretli antikor eklenir ve katı faz Ab: Ag: Ab-enzim sandviç kompleksi olu ur. Ortamdaki ba lı olmayan fazla antikor, yıkama ile uzakla tırılır ve enzim substratı eklenir. Enzim i aretleyici, eklenen

süstratı ürüne dönü türür, ürün miktarı örnekteki antijen miktarı ile orantılıdır.

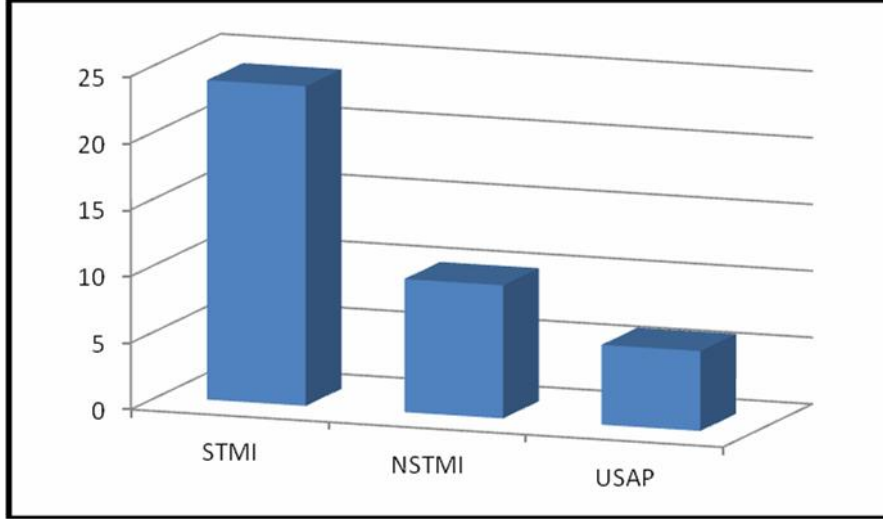
statistiksel Analiz

statistiksel de erlendirme Statistical Package for Social Scienses for Windows (SPSS) 22.00 paket programı kullanılarak yapıldı. Grup verilerindeki sürekli de i kenler ortalama \pm standart sapma (ort \pm SS) ile belirtildi. Kategorik de i kenler ise sayı ve yüzde ile verildi. Kategorik de i kenlerin kar ıla tırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Preoperatif ve postoperatif laboratuvar parametrelerdeki de i klikler student T testi ile de erlendirildi. De i kenler arasındaki ili kinin incelenmesinde parametrik veya parametrik olmayan (Pearson ve Spearman) korelasyon analizi yapıldı. statistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ ve $p < 0.01$ olarak belirlendi.

BULGULAR

Çalı maya 40 hasta alınımı olup hastaların demografik ve temel klinik özellikleri inceledi inde hastaların 23' ü erkek 17' si ise kadındı (sırasıyla %57,5- %42,5). Hastaların ya ortalaması $61,45 \pm 11,04$ yıl olarak saptandı. Hastaların %27,5' inde DM, %70' inde HT, %12,5 Hiperlipidemi (HL), %10' unda ailede kalp hastalı ı öyküsü, %37,5' inde sigara içme öyküsü mevcuttu (Tablo-10).

Çalı mamıza alınan hastalardan 24 tanesi STEMI tanısı almı , 10 tanesi NSTMI tanısı almı ve 6 hastada USAP tanısı ile yatırılmı tı (ekil-6).



ekil-6:Hasta dağılımı (STMI / NSTMI / USAP)

Hastaların ilaç kullanım özellikleri de değerlendirildi inde; hastaların %60,5'i anjiyotensin konvertan enzim (ACE) inhibitörü veya anjiyotensin reseptör blokleri (ARB) grubu bir ilaç, %17,5' inde beta-bloker, %27,5' inin statin ve %30' unun ise asetil salisilik asit (Aspirin) kullandı ı görülmü tür (Tablo 10).

Yine çalı maya alınan NSTEMI/USAP ve STEMI gurubu demografik özellikleri bakımından farklılık göstermemekteydiler (Tablo 11 ve 12).

Tablo-10: Çalı maya alınan tüm olguların demografik ve temel klinik özellikleri (n: 40)

Cinsiyet (n, %)	23/17 (57.5, 42.5)
(Erkek/Kadın)	
Ya (Yıl)	61.45 ± 11.04
(ort ± SS)	
Diyabetes Melitus (n, %)	11 (27.5)
Hipertansiyon (n, %)	28 (70)

Hiperlipidemi (n, %)	5 (12.5)
Sigara (n, %)	15 (37.5)
Koroner Arter Hastalığı (n, %)	11 (27.5)
Aile Öyküsü (n, %)	4 (10)
ACE inh/ARB (n, %)	26 (65)
B-bloker (n, %)	7 (17.5)
Statin (n, %)	11 (27.5)
Asetil Salisilik Asit (n, %)	12 (30)
Kalsiyum Kanal Bloker (n, %)	10 (25)

ACE inh: Anjiotensin konverting enzim, ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

Tablo-11: Çalışmaya alınan STEMI hastalarının demografik ve temel klinik özellikleri (n: 24)

Cinsiyet (n, %)	14/10 (58.3, 41.7)
(Erkek/Kadın)	
Yaş (Yıl)	62,25 ±8,3
(ort ± SS)	
Diyabetes Melitus (n, %)	6 (25)
Hipertansiyon (n, %)	15 (62,5)

Hiperlipidemi (n, %)	2 (8,3)
Sigara (n, %)	4 (16,6)
Koroner Arter Hastalığı (n, %)	10 (41,6)
Aile Öyküsü (n, %)	4 (16,6)
ACE inh/ARB (n, %)	17 (70,8)
B-bloker (n, %)	5 (20,8)
Statin (n, %)	4 (16,6)
Asetil Salisilik Asit (n, %)	5 (20,8)
Kalsiyum Kanal Bloker (n, %)	5 (20,8)

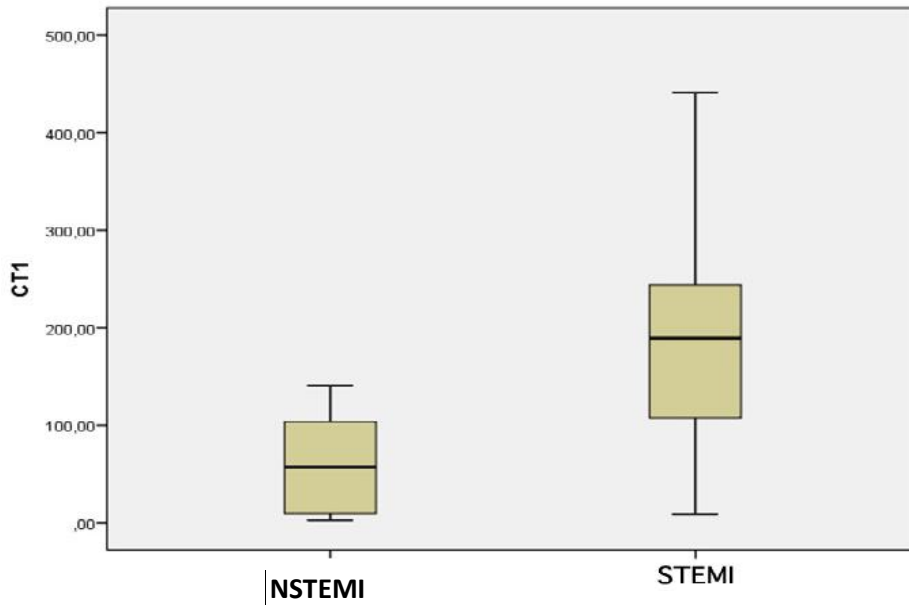
ACE inh: Anjiotensin konverting enzim, ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri

Tablo-12: Çalışmaya alınan NSTEMI-USAP hastalarının demografik ve temel klinik özellikleri (n: 16)

Cinsiyet (n, %)	9/7 (56.2, 43.8)
(Erkek/Kadın)	
Yaş (Yıl)	60.25 ± 3,5
(ort ± SS)	
Diyabetes Melitus (n, %)	5 (31.2)
Hipertansiyon (n, %)	13 (81.2)

Hiperlipidemi (n, %)	3 (18.7)
Sigara (n, %)	0 (0)
Koroner Arter Hastalığı (n, %)	5 (31,2)
Aile Öyküsü (n, %)	7 (43.7)
ACE inh/ARB (n, %)	9 (56.2)
B-bloker (n, %)	2 (12.5)
Statin (n, %)	7 (43.7)
Asetil Salisilik Asit (n, %)	7 (43.7)
Kalsiyum Kanal Bloker (n, %)	5 (31.2)

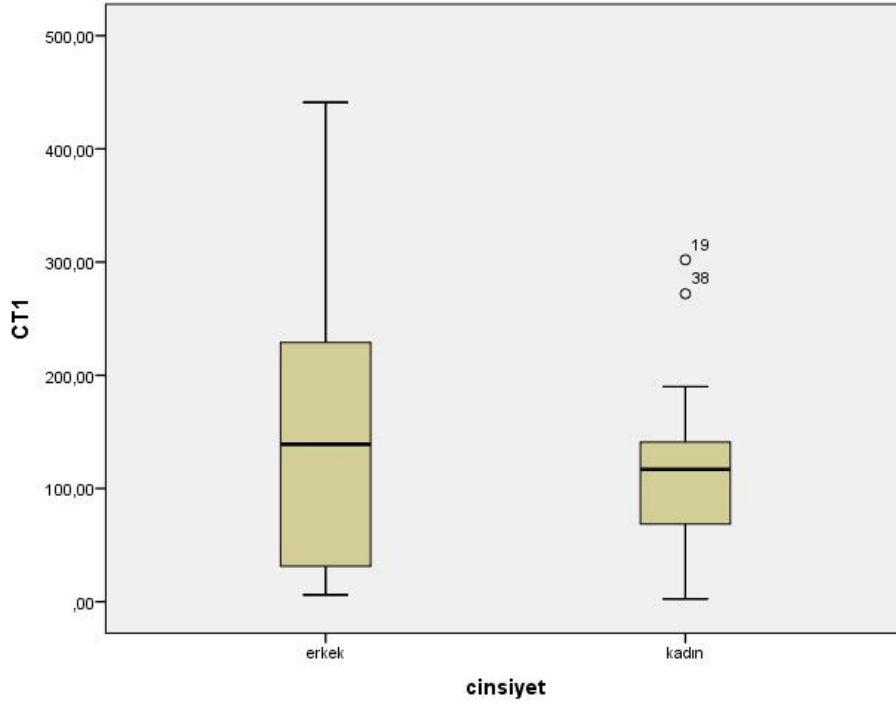
ACE inh: Anjiotensin konverting enzim, ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri



ekil-7: AKS hastalarında CT-1 düzeylerinin dağılımı.

Akut koroner sendrom hastalarındaki CT-1 düzeyi dağılımını STEMI ve NSTEMI/ USAP olarak iki grupta incelediğimizde STEMI grubunda oluşan

CT-1 düzeyi de i kenli inin NSTEMI grubuna göre daha fazla oldu u söylemek mümkündür (ekil-7).



ekil-8: CT-1 de eri ile cinsiyet arasındaki da ılım

Daha önce pek çok çalı mada olu u gibi bizim çalı mamızda da CT-1 de erleri ile cinsiyet arasında anlamlı bir fark bulunamadı ($p < 0.05$). Kadın ve erkek hastaların alındı ı iki grupta da CT-1 ortalama de erleri birbirine yakın saptandı (ekil-8).

Hastaların ba vuru anındaki kan biyokimya, kardiyak enzimler ve CT-1 de erlerine bakıldı nda, ba vuru anında CK de eri 327 mg/dl olup 6. saatte 690 mg/dl'ye yükselmi olup 0,01 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu. Aynı ekilde CK-MB de eri ba vuru anında 48 mg/dl olup 6. saatte 90 mg/dl, Tn-T de eri 1827 mg/dl ' den 4109 mg/dl' ye ve CT-1 de eri 132 pg/ml ' den 322 pg/ml ' ye yükselmi olup 0,01 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bulundu (Tablo-13).

Tablo-13: Çalı maya alınan tüm olguların 0. saat ve 6. saatteki laboratuvar de erlerindeki de i im

	0. Saat	6. saat
--	---------	---------

WBC (K/MI)	10.68±4,01	11,62±3,29
HG (g/dl)	12,90±1,77	12,46±1,84
AST (IU/L)	48,77±13,34	56,45±18,32
ALT (IU/L)	26,85±11,89	29,13±8,01
CK (IU/L)	327 (39-2507)	690 (54-4267)
CK-MB (IU/L)	48 (9-280)	90 (12-473)
Tn-T (ng/mL)	1827 (0-36900)	4109 (0-85120)
CT-1 (pg/mL)	132 (2,41-441)	322 (1,55-889)

WBC: Beyaz Küre sayısı HG:Hemoglobin AST:Aspartat amino transferaz ALT:Alanin amino transferaz CK: Kreatin kinaz CK-MB:Kreatin kinaz MB,Tn-T: Troponin-T, CT-1:Cardiotrophin-1, istatistiksel olarak anlamlı $p<0,01$

Çalı maya alınan 40 akut koroner sendrom hastasının ilk ba vuru anı ve 6. saat kontrol enzim (CK, CK-MB ve Troponin) de erlerine bakıldı ında anlamlı bir artı saptanmaktaydı ($p<0,01$). Hastaların ba vuru anında de erlendirilen enzim ve CT-1 kan düzeyleri ile 6. saat kontrolleri arasında yakla ık olarak üç (3) kat artı vardı. AKS'da ba vuru anında yüksek olması beklenen AST de erleri bizim hasta popülasyonumuzda da yüksek saptanmı tı (48,77 IU/L). Aynı ekilde 6. saat kontrol AST de erlerine bakıldı ında 56,45 IU/L olup istatistiksel olarak anlamlı bir artı saptandı ($p<0,01$) (Tablo-13).

Ba vuru anında çalı ılan TnT de erleri ile CT-1 de erleri arasında ve yine 6. saat te çalı ılan kontrol de erlerindeki artı arasında anlamlı bir ili ki saptandı. Hastaların ba vuru anında çalı ılan TnT de erleri ortalama 1827 mg/dl ve 6. saat kontrol de erleri 4109 mg/dl olarak ölçüldü. Ba vuru anındaki CT-1 de eri 132 pg/ml ve kontrol ölçümleri 322 pg/ml olarak ölçüldü (Tablo-13).

Ba vuru anındaki CT-1 ile korelasyon analizi yapıldı ında yine ba vuru anındaki CK, Tn-T, 6. saat CK, CK-MB arasında 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak ve ba vuru anındaki CK-MB ve 6. saat CT-1 arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmu olup, 6. saat Tn-T de erleri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmamı tır ($p<0,01$) (Tablo-14).

Tablo-14: 0. saat CT-1 için korelasyon analizi

0.saat CT-1	r de eri	p de eri
0.saat CK	0,335	0,035
0.saat CK-MB	0,427	0,006
0.saat Tn-T	0,085	0,041
6.saat CK-MB	0,396	0,011
6.saat CK	0,372	0,018
6.saat Tn-T	0,064	0,096
6.saat CT-1	0,702	0,000

CK: Kreatin kinaz CK-MB:Kreatin kinaz MB,Tn-T: Troponin-T, CT-1:Cardiotrophin-1

6. saat CT-1 ile korelasyon analizi yapıldı ında ba vuru anındaki Tn-T, CT-1 ve 6. saat CK, CK-MB ve Tn-T arasında istatistiksel olarak anlamlı oldu u sonucuna varıldı ($p<0,05$) (Tablo-15).

Tablo-15: 6. saat Cardiotrophin-1 için korelasyon analizi

6. saat CT-1	r de eri	p de eri
0.Saat Tn-T	0,003	0,047
0.saat CT-1	0,702	0,000
6.saat CK	0,656	0,000
6.saat CKM-B	0,683	0,000
6.saat Tn-T	0,011	0,046

CK: Kreatin kinaz CK-MB:Kreatin kinaz MB,Tn-T: Troponin-T, CT-1:Cardiotrophin-1

6. saat Tn-T ile korelasyon analizi yapıldı ında ise 0. saat Tn-T ve 6. saat CK-MB ile arasında 0,01 düzeyinde ve 0. saat ve 6. saat CT-1 ile arasında 0,05 düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı bir ili ki saptanmı olup 6. saat CK de eri ile arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ili ki saptanmamı tır ($p<0,05$) (Tablo-16).

Tablo-16: 6. saat Troponin- T için korelasyon analizi

6. saat	r de eri	p de eri
----------------	-----------------	-----------------

Troponin-T		
0.Saat Tn-T	0,976	0,000
0.saat CT-1	0,064	0,036
6.saat CT-1	0,011	0,044
6.saat CK	0,042	0,795
6.saat CK-MB	0,683	0,000

CK: Kreatin kinaz CK-MB:Kreatin kinaz MB,Tn-T: Troponin-T, CT-1:Cardiotrophin-1

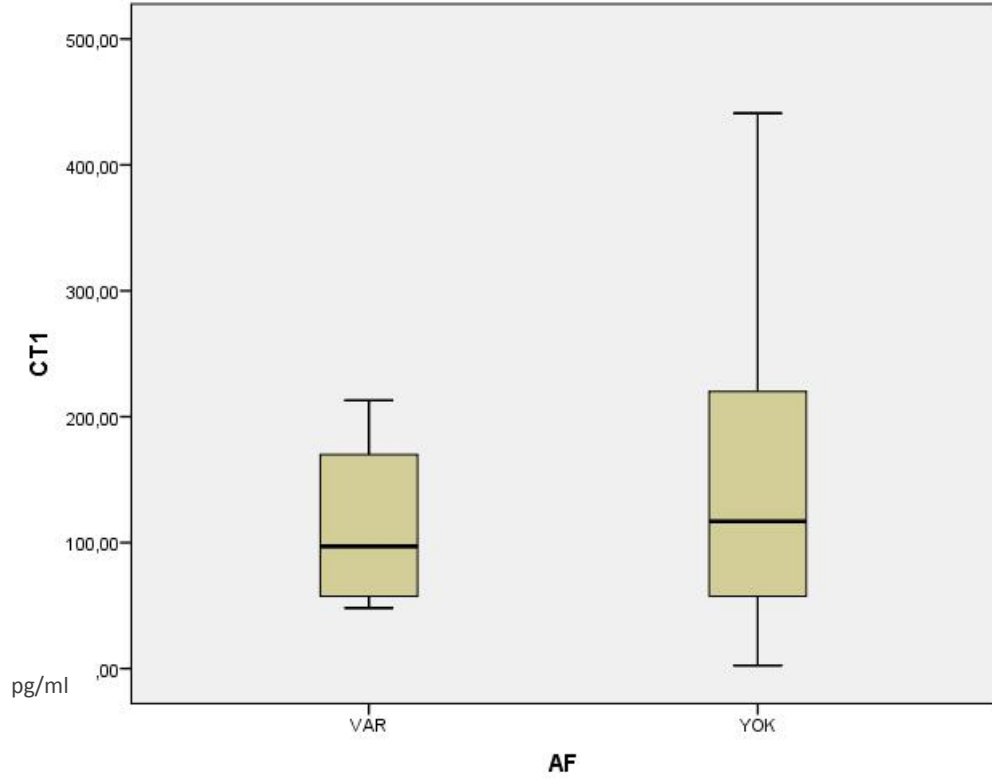
Tablo-17: MI sonrası dönemde yeni AF geli en hastaların demografik özellikleri ve ba vuru anındaki laboratuvar de erlerinin kar ıla tırılması

	AF geli enler	AF geli meyenler
	N:4	N:36
Ya	70,75±4,42	60,41±1,81
Cinsiyet	(n, %)	
Erkek	2 (50)	21 (58,3)
Kadın	2 (50)	15 (41,6)
Diyabetes Mellitus	1 (25)	10 (27,7)
Hipertansiyon	4 (100)	24 (66,6)
Hiperlipidemi	1 (25)	4 (11,1)
Sigara	1 (25)	14 (38,8)
Aile anemnezi	0 (0)	4 (11,1)

KAH öyküsü	2 (50)	9 (25)
WBC (K/μl)	12 \pm 0,5	10,5 \pm 0,9
HG (g/dl)	13 \pm 1,1	12,9 \pm 1,2
AST (IU/L)	39,3 \pm 3	49,8 \pm 9,4
ALT (IU/L)	23 \pm 5,1	27.2 \pm 13,7
CK (IU/L)	246	336
CK MB (IU/L)	32	50
Tn- T (ng/ml)	9757	946
CT-1 (pg/ml)	114	135

WBC: Beyaz Küre sayısı HG:Hemoglobin AST:Aspartat amino transferaz ALT:Alanin amino transferaz CK: Kreatin kinaz CK-MB:Kreatin kinaz MB,Tn-T: Troponin-T, CT-1:Cardiotrophin-1, istatistiksel olarak anlamlı $p<0,01$.

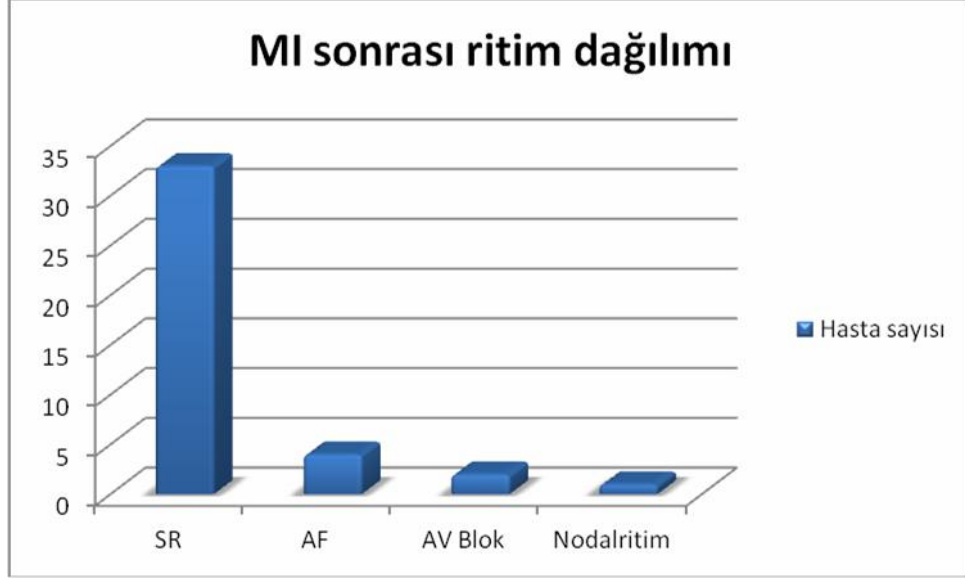
Çalı maya alınan 40 akut koroner sendrom tanılı hastada hastanede yatı süresince 4 hastada yeni tanı AF geli ti. Yeni AF geli en bu 4 hastanın genel özellikleri AF geli meyen popülasyon ile anlamlı farklılık göstermemekle birlikte bu 4 hastada da HT' un koroner arter hastalı na e lik etti i görülmekteydi. Yeni AF geli en hastalar arasında cinsiyet ya da koroner arter hastalı ı risk faktörleri (DM, HT, Sigara içicili i, Aile öyküsü) birlikteli i açısından anlamlı bir fark yoktur (Tablo 17). Daha öncesinde bilinen KAH öyküsü olan hastalarda AF geli imi istatistiksel olarak daha fazla saptanmı tı. Yine ba vuru anında bakılan Tn-T de erleri AF saptanan grupta daha yüksek bulunmu tur ($p<0.01$).



ekil-9: AF saptanan hastalarda CT-1 düzeyi dağılımı.

Atriyal fibrilasyon saptanan hastalarda CT-1 değerlerinin dağılımı AF saptanmayan grup ile karşılaştırıldığında iki grup arasında dağılım açısından anlamlı farklılık saptanmamış olup ($p < 0,01$) CT-1 değeri için aynı ortalama değere sahip oldukları görülmüştür (ekil-9).

Hastaların koroner yoğun bakım ünitesindeki takipleri süresince 2 hastada AV tam blok gelişti ve geçici kardiyak pace maker ile ritim kontrolü sağlandı. Bir hastada nodal ritim gelişti. Takip eden dönemde kalıcı kalp pili ihtiyacı olmadı. Bir hastaya nabızlı VT (Ventriküler Taşikardi) gelişmesi üzerine Elektriksel Kardiyoversiyon uygulandı ve ritim kontrolü sağlandı (ekil-10).



ekil-10: MI sonrası hastaların EKG kayıt sonuçları.

Çalı maya dahil edilen 40 Akut koroner hastasından 1 tanesinde koroner yo un bakım ünitesindeki takipleri sırasında akut renal yetmezlik (kardiyorenal sendrom) ve sonrasında kalp yetmezli i geli ti. Dopamin ve dobutamin tedavisi altında tansiyon ve hemodinamik olarak stabil olmayan hastaya ntraaortik balon pompası yerle tirildi. Akut renal yetmezli inin tedavisi için Nefroloji Anabilim dalı' nın konsültasyonu do rultusunda hemodiyalize alındı. Hasta koroner yo un bakımda yatı nın 12. gününde ex oldu.

TARTI MA ve SONUÇ

Günümüzde en önemli mortalite ve morbidite sebepleri arasında koroner arter hastalı ı gelmektedir. Ateroskleroz geli imi ve komplike olmasında pek çok faktör rol oynamaktadır. Akut Koroner Sendromlar tanı ve tedavisi için her geçen gün önemli ara tırmalar yapılmasına ve sonuçlara ula lmasına ra men hem geli mi ülkelerde hem de geli mekte olan

ülkelerde en önemli mortalite sebebidir. Ateroskleroz geli mesinde önemli rolleri olan hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet ve sigara kullanımı gibi risk faktörleri, yüksek riskli hastaların belirlenmesinde kolaylık sağlamaktadır .

Akut koroner sendromlarda en yaygın kullanılan biyobelirteçler tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de CK, CK-MB ve Troponin-I/T' dir. Fakat ciddi bir morbidite ve mortalite sebebi olan kardiyovasküler hastalıklara erken tanı koymak ve tedaviye başlama sürecini olabildiince erken başlatmak adına yeni biyobelirteçler de aranmaktadır. Uzun bir dönem C-reaktif protein, metalloproteinazlar (MMP'lar), beyin natriüretik protein (BNP) aterotrombotik risk, platelet aktivasyonu ve kalp yetmezliğinin biyobelirteçleri olarak ele alınmıştır. Bu yeni araştırılan biyobelirteçlerden biri de çok yeni olarak araştırılan CT-1 molekülüdür. Bu sitokin IL-6 reseptörü (IL-6R) ve yaygın bir sinyal iletilen glikoprotein130 (Gp130)' u içeren özgün bir reseptör sistemi aracılığı ile büyüme ve farklılaşma aktivitelerini gerçekleştirmektedir. CT-1 molekülü her ne kadar karaciğer, adipoz doku ve solunum sisteminde bulunsa da ana etkisi kalp üzerindedir ve kalpte sentezlenir . Hücre sağlığı ile proliferasyonunu tetikleyerek ilk miyokardiyal korumayı sağlar, hemodinamik etkilerini ve endokrin özelliklerini gösteririr, son olarak kalbi patolojik durumlara karşı hazırlar. Aslında miyosit hipertrofisini ve kollojen sentezini indükler. Yapılan çalışmalarda CT-1'in kardiyomiyosit apoptozisini inhibe ettiği, embriyonik kardiyomiyositlerin sağlığını devam ettirmede ve proliferasyonunda rol oynadığı gösterilmiştir (140,141).

Başlangıçta olumlu etkisi olan bu süreç aslında kardiyak kas yetmezliği ile sonuçlanan ventriküler yeniden ekillenmenin ilerlemesine katkıda bulunur. Aslında erken kardiyak kas hücrelerinin terminal olarak farklılaşmış olduğu düşünülür. Bu nedenle, proliferatif kapasitelerini kaybetmişlerdir ve geri dönüşü bir kalp hasarı skarlaşma ve global hipokineziye gider. Stephanou ve arkadaşları (142), CT-1' in kardiyak kas hücrelerini ısı shock proteinlerini artırmak yoluyla hem artmış sıcaklıktan hem de hipoksi ve iskemi hasarından koruduğunu saptamışlardır.

Kardiotropin-1 IL-6 sitokin ailesinin bir üyesidir. Bu aile [IL-6, IL11, L F (Lökotrien inhibe edici faktör), Onkostatin M, Silier nörotrofik faktör ve

CT-1] transmembran protein Gp130 aracılı ı ile etki göstermektedir (140). Hipoplastik sol ventrikül hastalı ı, CT-1' in etkisini gösterdi i Gp130 reseptörü eksikli inden kaynaklanmaktadır.

Daha eski çalı malara bakıldı ında sa lıklı bireyler ile hasta ki iler arasında tanı koyduracak CT-1 de erleri belirlenmemi olsa da sa lıklı bireylerde ortalama CT-1 seviyelerinin 10-30 fmol/L arasında de i ti i gözlemlenmi tir (100).

Daha önce yapılan bir çok çalı mada CT-1 proteininin HT, KKY ve KAH ile ili kili oldu u saptanmı tır (143).

Kardiyotropin-1' in yeniden ekillenme olayına katkısının oldu unu gösteren birçok çalı ma yapılmı tır. CT-1'in artmı serum düzeyleri anstabil anjina, akut miyokard enfarktüsü ve kalp yetmezli i olan hastalarda gözlenmi tir ve açıkça sol ventrikül sistolik disfonksiyon derecesi ile korelasyon göstermektedir. CT-1'in post miyokardiyal enfarktli kalpte artmı ekspresyonuna 8.haftaya kadar rastlanmaktadır. Mevcut kanıtlar post-miyokardiyal enfarkt yara iyile mesinin erken döneminde CT-1' in u yollarla faydalı etkisini desteklemektedir. 1) miyokard hücre sa kalımını indükleyerek, 2) Kalan miyositlerin hipertrofisini indükleyerek, 3) Yakındaki canlı miyokardiyumdan fibroblastların proliferasyonunu ve migrasyonunu indükleyerek. Bu yolla CT-1 enfarkt skarındaki miyosit kaybını azaltır ve ventrikül performansını artırır. CT-1 enfarktüs sonrası skarın devam eden remodellingi üzerinde etki gösterir. Musküler ve kontraktıl fibroblastik fenotip varyantındaki kardiyak fibroblastlar ve miyofibroblastlar miyokardiyal iyile meye dahildir ve kardiyak katılı a, bozulmu performansa ve nihai olarak sistolik ve diyastolik kalp yetmezli inin ba langıcına katkıda bulunan kollojen birikiminin hem enfarkt skarında hem de canlı miyokardiyumda olmasından sorumludur. CT-1' in yararlı bir etki mi yoksa maladaptif kardiyak fibrozise katkı mı gösterdi ini belirlemek için daha çok çalı maya ihtiyaç vardır. Zolk ve ark.' na göre (144), kronik olarak artmı CT-1 sentez ve salınımı kontraktıl disfonksiyonu hızlandırabilirken akut CT-1 uygulanması kontraktiliteyi koruyabilmektedir.

Khan ve arkadaşlarının çalışmalarında akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda ölüm ve kalp yetmezliği ini göstermede CT-1 düzeylerinin prognostik bir biyobelirteç olacağını göstermiştir (145). Çalışmamızda da dahil edilen hastalardan 1 tanesinde koroner yolların bakım ünitesinde yatmasının 12. günde arrest gelişti ve sonrasında exsitem oldu. Bu hastanın ilk başvurduğu anındaki özellikleri incelendiğinde başvuru anında ve 6. saat'teki kontrol CT-1 düzeylerinin (132,87 / 119,70 pg/ml ve 322 / 889 pg/ml) ortalama değerlerin üzerinde olduğu ve hasta da akut renal yetmezlik tablosunun da kardiyak sistolik disfonksiyon ve kardiyogenik şok tablosuna eklendiği gözlemlenmiştir.

Talwar ve arkadaşları, anstabil anjinalı hastalarda yaptıkları bir çalışmada CT-1 ve NT-proBNP seviyelerinin koroner olarak arttığını, fakat stabil anjinalı hastalarda ise sadece CT-1 seviyelerinin arttığını göstermiştir (146).

Liao ve arkadaşları, yaptıkları çalışmada iskemi/reperfüzyonun hasarlayıcı etkilerine karşı reoksijenizasyondaki sitimüle edilmiş iskemiden önce ya da sonra eklendiğinde koruyucu bir etki ortaya koyabileceğini göstermiştir. Bu nedenle CT-1 iskemik hasarı takiben reperfüzyon zamanında verildiğinde teröpatik etkinliğe sahip olabilir (147).

CT-1 salınımı hipoksi durumunda kardiyomyositleri iskemik ve reperfüzyon hasarından korumak için artmaktadır. Freed ve arkadaşları, yaptıkları bir çalışmada farelerde akut miyokard enfarktüsü sonrasında enfarkt alanında CT-1 seviyelerinin yüksek olduğunu saptamışlardır (148).

Hipertansiyon ile akut koroner sendrom arasında yakın bir ilişki bulunmaktadır. KAH hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır. Bizim çalışmamızda da çalışmaya dahil edilen 40 hastanın 28'inde (%70) hipertansiyon bulunmaktaydı (149).

Çalışmamızda kontrolsüz HT hastaları alınmadı (kontrolsüz hipertansiyon olarak uygun ve etkin dozda medikal tedaviye rağmen tüm hipertansif hastalarda 140/90 mmHg üzerinde tansiyon değerleri ve yüksek riskte sahip diyabet ve koroner arter hastalığı öyküsü olan hastalarda 130/80 mmHg üzerinde tansiyon değerleri olan hastalar kabul edildi). Hipertansif hastalar ile normotansif hastaların CT-1 düzeyleri karşılaştırıldı.

çalı malarda hipertansif hastalarda CT-1 düzeyi belirgin olarak yüksek saptanmış ve hipertansiyonu tedavi edilen hastalarda CT-1 düzeyinin belirgin olarak azaldığı tespit edilmiştir.

Yaşlanma ile birlikte kalp dokusunda fibrozis artışı ve atriyal dilatasyon sonucunda yapısal değişiklikler olmaktadır. (Atriyal fibrilasyonun en sık görülen anatomik değişiklikleri fibrozis, dilatasyon ve kompliyansda artıdır). Akut koroner sendrom sonrası yeni gelişen atriyal fibrilasyon hastanede kalış süresi ve prognozu belirlemede önemli bir öngördürücüdür. CHADS₂VASC₂ skoru yüksek olan akut koroner sendrom hastalarında prognozun kötü olduğu bilinmektedir. Kim ve ark., CHADS₂VASC₂ skoru ne olursa olsun akut miyokard enfarktüsü sonrası AF gelişen hastalarda uzun dönem kardiyak olay gelişimi insidansının arttığını saptamışlardır (150). Leitch ve ark.'nın, çalımalarında 10 yıllık yaş artısının AF gelişme riskini %70 oranında arttırdığını saptamışlardır (151). Akut koroner sendrom tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan ve tedavisi planlanan hastaların hastanedeki yatış süreleri boyunca (ortalama 5 gün) 40 hastanın %4'ünde atriyal fibrilasyon gelişti (%10). Bizim çalımamızda da takiplerinde yeni AF gelişen 4 hastanın (%10 hasta) ortalama yaşları 70,7 olup genel popülasyonun yaş ortalamasına (61,4) oranla yaklaşık 10 yaş fazla olduğu saptanmıştır.

Akut koroner sendrom sonrası oluşan miyokard hasarı ve kalp yetmezliğine giden sık rastlanan bir patolojik süreçtir. Bizim çalımamıza dahil edilen ve daha öncesinde bilinen kalp yetmezliği olmayan ve alınan anamnezleri doğrultusunda fonksiyonel kapasitelerinin sınıf 1 olduğu bilinen 40 akut koroner sendrom vakasından post-MI döneminde yapılan TTE'lerinde, 3 (%7) hastanın EF'ü %35'in altında ve 7 (%17) hastada EF'unun %50'nin altında olduğu saptanmıştır. (Toplamda %25 oranında hastada EF'ü %50'nin altında saptanmıştır).

Jougasaki ve ark. bir çalımasında, ventriküler CT-1 gen aktivasyonu, KKY' de BNP gen aktivasyonunu önlemiştir. Erken sol ventrikül disfonksiyonunda, ventriküler CT-1 gen ekspresyonu artmışken ventriküler BNP gen ekspresyonu artmamıştır. Bu bulgular ventriküler CT-1'in ateroskleroz

KKY için bir markır olan BNP ile kıyaslandı ında KKY' deki erken ventriküler disfonksiyonu saptamada bir biyomarkır olma ihtimalini arttırmaktadır (152).

Tsutamoto ve arkadaşlarıda kalp yetersizli i olan hastalarda yaptıkları çalı malarda remodelinge CT-1' in katkısını ve prognozu göstermede anlamlı bir biyomarker oldu unu saptamı lardır. Plazma CT-1 ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu arasında anlamlı bir negatif korelasyon mevcuttu. Yüksek CT-1, BNP ve IL-6 plazma düzeyleri basamaklı çoklu de i kenli analizlerde mortalitenin ba ımsız bir öngörücüsüydü (100). Bizde bu çalı mamızda daha önceden bilinen kalp yetmezli i olan hastaları CT-1 de erlerinde ortaya çıkabilecek yanlı yükseklikleri engelleyebilmek adına çalı mamıza dahil etmedik.

Son zamanlarda koroner arter hastalı ı dahil pek çok kardiyovasküler hastalı ın patogenezinde fibrinojen, CRP, beyaz küre (WBC) gibi akut faz reaktanları önemli rol almaktadır. CRP plazma düzeyleri ba ta akut miyokard enfarktüsü olmak üzere tüm akut koroner sendromlarda artmaktadır. Bizim çalı mamızda da hastaların ba vuru ve 6. saat CRP düzeyleri bakıldı ında CRP düzeyleri sırasıyla 3,32 mg/L ve 7,21 mg/L olarak saptanmı tır (Labaratuvar normal de eri <0.5 mg/L).

Kardiyotropin-1 kardiyak pek çok patolojide gerek tanı koydurucu gerekse prognoz takibinde bir öngörücü olarak çalı malarda ara tırılmı . Özellikle hastaların operasyona verilme zamanı açısından optimum zamanı belirlemede kullanılabilece i yönünde sonuçlara ula ılmı tır. Çalı mamıza ileri derece mitral ve aort kapak hastalı ı olan hastalar yanlı CT-1 de erleri verebilece inden çalı ma gurubuna dahiledilmedi. Talwar ve arkadaşları (108) valvüler regürjitasyona ba lı ventriküler dilatasyonda bu sitokinin potansiyel etkilerini ara tırmı lar ve valvüler lezyonu hafif olan veya hiç olmayan ve normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu olan ki ilere göre belirgin mitral regürjitasyonu ve normal sol ventrikül sistolik fonksiyonu olan hastalarda plazma CT-1 düzeylerinin belirgin arttı ını göstermi lerdir.

Hemoglobin dü üklü ü birçok çalı mada mortalite ve hastanede kalı süreleri üzerinde anlamlı etkileri olan faktörler olarak belirlenmi tir (153). Bizim çalı mamızda ise hastaların hastaneye ba vuru sırasında ve 6. saat'

de bakılan kontrol hemogram değerleri incelendiğinde sırasıyla (12,91-12,46) olup anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Başvuru sonrasında hemoglobinde düşüklüğü olduğu saptanan bir hastaya kan transfüzyonu yapılmıştır.

Kardiyovasküler hastalıkların toplumda görülme sıklığındaki artış ve aterosklerotik hastalıkların uzun hastane yatışı ve artan oranda mortalite insidansı nedeniyle tanı koymada yardımcı olabilecek biyomarker arayışları gelecekteki dönemlerde de önemini koruyacaktır.

Sonuç olarak bizim çalışmamızda da CT-1'in rutin çalışılan biyobelirteçler olan CK, CK-MB ve Troponin düzeyleri ile koroner bir artış gösterdiği ve özellikle ST elevasyonlu MI olgularında yüksek kan düzeyleri saptanmış olup sonuçların topluma genellenebilmesi için daha fazla hasta ve farklı bölge insanların da dahil edildiği daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics-2006 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2006; 113: 85-151.
2. American Heart Association. Heart diseases and stroke statistics—2003 Update. Dallas.

3. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997 ,349: 1436-42.
4. Onat A, Sansoy V, Soydan , ve ark. TEKHARF, on sekiz yıllık izleme deneyimine göre Türk eri kinlerinde kalp sa lı ı . stanbul Türkiye, TEKHARF 2009.
5. Kumada M, Kihara S, Sumitsuji S, et al. Coronary artery disease Association of hypoadiponectinemia with coronary disease in men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003, 23: 85-9.
6. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991, 83: 356-62.
7. Onat A, Kele , Çetinkaya A, ve ark. On yıllık TEKHARF çalı ması verilerine göre Türk eri kinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksekli i. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001, 29: 8-19.
8. Onat A(Editor). Eri kinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklı ı . çinde: TEKHARF. stanbul: Orhan Matbaacılık; 2000: 16-23.
9. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol*. 2003,14 (5) : 421-30.
10. Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, Witztum JL. ApoE deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum. *Arterioscler Thromb*. 1994,14 (4): 605-16.
11. Witztum JL, Palinski W. Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis? *Clin Immunol* 1999,90(2): 153-6.
12. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis *Science*. 1996; 272 (5262): 685-8.
13. Rayment NB, Moss E, Faulkner L, et al. Synthesis of TNF alpha and TGF beta mRNA in the different micro-environments within atheromatous plaques. *Cardiovasc Res* 1996; 32(6): 1123-30. ,29
14. Annex BH, Denning SM, Channon KM, et al. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91 (3): 619-22.
15. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apolipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 1998; 139(2): 205-22.
16. Kovanen PT, Pentikainen MO. Decorin links low-density lipoproteins (LDL) to collagen: a novel mechanism for retention of LDL in the atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9(3-4): 86-91.
17. Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999; 145(1): 33-43.

18. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, et al. Cross-regulatory roles of interleukin IL-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996; 97(9): 2130-8.
19. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw- Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch35, p. 1065-1093.
20. Libby F. Inflammatory mechanisms: the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007; 65: 140-6.
21. O' Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2008; 51: 245-55.
22. Montecucco F, Mach F. Common inflammatory mediators orchestrate pathophysiological processes in rheumatoid arthritis and atherosclerosis. *Rheumatology* 2009; 48: 11-22.
23. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, 340: 115-26.
24. Davies MJ. The Composition of Coronary-Artery Plaques. *N Engl J Med* 1997, 336(18): 1312-14.
25. Sary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994, 2462-78.
26. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995, 92: 1355-74.
27. Vallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In : Weatherall DJ , Ledingham JGG, Warrell DA (Eds). *Oxford Text Book of Medicine*. 3rd ed. Oxford, UK: Oxford Medical Publ: 1996: 2,295-300.
28. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: Fibrous plaque formation. *J Exp Med* 1972: 136: 769-89.
29. Sauer H, Neukirchen W, Rahimi G, Grunheck F, Hescheler J, Wartenberg M. Involvement of reactive oxygen species in cardiotrophin-1 induced proliferation of cardiomyocytes differentiated from murine embryonic stem.
30. Faruqi RM, Dicorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J* 1993: 69
31. Grignani G, Soffiantino F. Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83 2: 128.
32. Schoppet M, Sattler AM, Schaefer JR, Herzum M, Maisch B, Hofbauer LC. Increased osteoprotegerin serum levels in men with coronary artery disease. *J Clin Endocrinol Metab* 2003; 88: 1024-8.
33. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004; 90 1385-91.

34. Salonen JT, Yla Herthula S, Ymamato R. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1996; 348 .
35. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter Is it reversible I *Am Coll Cardiol* 1997: 325-33.
36. Hills GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: A clinical prespective. *Heart* 1998; 79: 429-31.
37. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993, 69: 377-81.
38. Antman E, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial nfarction. In Zipes DP, Libby P, Braunwald E: *A textbook of Cardiovascular Medicine*, 7 th Edition, Philadelphia, W.B. Saunders 2005 1141-66.
39. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Anjina 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.
40. İkey E, Kozan Ö. Kararsız anjina pektoris ve ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü. *Klinik Kardiyoloji*, Ankara, MN medikal/Nobel 2004, 43-52.
41. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Davies G. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovasc Dis* 1992, 35: 1-18.
42. Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. *Am J Geriatr Cardiol* 200, 10: 345-7.
43. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 2008, 27: 1063-143.
44. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable anjina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia*. *J Am Coll Cardiol* 1997, 30: 133-40.
45. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable anjina. *J Am Coll Cardiol* 1986, 7: 472-8.
46. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable anjina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998, 97: 1195-206.
47. Braunwald E. Unstable anjina. A classification. *Circulation* 1989, 80: 410-4.
48. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, et al: Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: The enduring value of Killip classification. *JAMA* 2003; 290: 2174.
49. Crea F, Camici PG, De Caterina R, Lanza GA. Chronic Ischaemic Heart Disease. In: Camm AJ, Lüscher TF & Serruys PW, ed. *The Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. Oxford: Blackwell Pub. 2006. 391-424.

50. Hamm CW, Mollmann 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.
51. Antman EM, ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction. 2004.
52. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction 1999.
53. Kültürsay H. Akut koroner sendromlar tanımı, EKG bulguları, risk ayrımı. Türk Kardiyoloji Seminerleri 2001; 1: 13-19.
54. Stenhouse NS, McCall MG. Differential mortality from cardiovascular disease in migrants from England and Wales, Scotland and Italy, and native-born Australians. J Chronic Dis 1970, 23: 423-31.
55. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RW, Assman G. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. Eur Heart J 1990, 11: 462-71.
56. Emerk K, Endotel fonksiyonları ve hiperhomosisteinemi: ADMA'nın etkisi. In Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi (proceeding book), Ed: Ulutin O. sh.45-49, İstanbul, 7-9 Mayıs 2004.
57. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001, 285: 2486-97.
58. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration. Lancet 2002; 360: 1903-13.
59. Nissen SE, Tuzcu EM, Schenhausen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis. JAMA 2004. (291); 1071 .
60. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomized trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S) Lancet. 1994.344; 1383-89.
61. Schaefer E.J., Lamon-Fava S., Ordovas J.M., et al. Factors associated with low and elevated plasma high density lipoprotein cholesterol and apolipoprotein A-I levels in the Framingham Offspring Study. J Lipid Res. 1994, 35: 871-82.
62. Mahley R.W., Mahley L.L., Bersot T.P., Pepin G.M., Palaoglu K.E. :The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. Turk J Endocr Metab, 2002, 1: 1-12,.
63. Schaeffer E, Levy RI, Anderson DW. Plasma triglycerides in regulation on HDL cholesterol levels. Lancet. 1978; 391.
64. World Health Organ Tech Rep Ser. In: Roa W (eds). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 2000: 894.

65. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer FX, Fuster V. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity as a risk factor in coronary artery disease. *Am Heart J* 2001, 142: 1102-7.
66. 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: 2560-72.
67. Witztum JL, Palinski W. Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis? *Clin Immunol* 1999;90(2): 153-6.
68. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975, 1: 415-20.
69. Libby P, Ridker PM. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In: Braunwald's Heart Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P(eds), 7 th edition: Elsevier Saunders; 2005: 939-59.
70. Parish S, Collins R. Petoral cigarette smoking tar yields and nonfatal MI 10.000 Cases And 32.600 Controls in UK. *Br Med J* 1995; 311: 471-7.
71. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease; Mechanisms and risk. *JAMA*, 1995; 273: 1047-53.
72. 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: 920-26.
73. Uhlir CM, whithead AS. Serum amyloid A, the major vertebrate acute-phase reactant. *Eur J Biochem* 1999: 265: 501-23.
74. Kisilevsky R, Subrahmanyam L. Serum amyloid a changes high dencity lipoproteins cellular affinity. *Lab Invest* 1992: 66: 778-85.
75. Pussinen P.J, Malle E, Metso J. Et al. Acute-phase HDL in phospholipid transfer protein (PLTP)- mediated HDL conversion. *Atherosclerosis* 2001: 155: 297-305.
76. Banka CL, Yuan T, de Beer MC, et al. Serum amyloid A (SAA): Influence on HDL-mediated cellular cholesterol efflux. *J Lipid Res* 1995,36: 1058-65.
77. Falsom AR. Epidemiology of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995: 16:21-3.
78. Krobat K, Hens HW, Cremer P, et al. Determinants of plasma fibrinogen relation to body weight, waist-to-hip ratio, smoking, alcohol, age and sex. Result from the second M-N KA Augsburg Survey 1989-1990. *Arteriosclero Thromb* 1992: 12:780-8.
79. Datawell A, Johansson S, Wilhelmsen L. Association Between fibrinogen and other risk factors for cardiovascular disease in men and women . results from the Goteborg MONICA survey 1985. *Ann Epidemiol* 1994 : 369-74.
80. Rider PM, Rifai N, Pfeffr MA et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of c-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent evens (CARE) Investigators. *Circulation* 1999: 100: 230-5.
81. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothombatic Disease. In: Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Braunwald E, ed. Braunwald's Heart

- Disease: A textbook of Cardiovascular Medicine. 8th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008. p.1003-26.
82. Tavlı T, Pekel N. Koroner Arter Hastalığı İnda Risk Faktörleri. Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics 2011;4(2): 16-20.
 83. Buechler C, Ulrich H, Ritter M, et al. Lipoprotein(a) up-regulates the expression of the plasminogen activator inhibitor 2 in human blood monocytes. *Blood* 2001; 97: 981-7.
 84. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989;64: 1087-92.
 85. Adams JE, Bodor GS, Roman VGD, et al. Cardiac troponin I. A marker with high specificity for cardiac injury. *Circulation* 1993; 88(1):101-6.
 86. Apple FS, Wu AHB, Jaffe AS. American College of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: How to use existing assays clinically and for clinical trials. *Am Heart J*. 2002, 144 (6), 981-86.
 87. Hartmann F, Kampmann M, Frey N et al. Biochemical markers in the diagnosis of coronary artery disease. *Eur Heart J*. 1998 Nov;19 2-7.
 88. Hillis GS, Fox KAA. Cardiac troponins in chest pain. *BMJ*, 1999, 319, 1451-1452.
 89. Zvonic S, Baugh JE, Arbour-Reily P, et al. Cross-talk among gp130 cytokines in adipocytes. *J Biol Chem*. 2005;280(40): 33856-63.
 90. López B, Castellano JM, González A, Barba J, Díez J. Spain. Association of increased plasma cardiotrophin-1 with inappropriate left ventricular mass in essential hypertension. *Hypertension*. 2007;50(5): 977-83.
 91. Li YJ, Cui W, Tian ZJ, et al. Crosstalk between ERK1/2 and STAT3 in the modulation of cardiomyocyte hypertrophy induced by cardiotrophin-1. *Chin Med J (Engl)*. 2004 Aug;117(8): 1135-42.
 92. Latchman DS. Cardiotrophin-1 (CT-1): A novel hypertrophic and cardioprotective agent. *Int J Exp Pathol*. 1999; 80: 189-96.
 93. Robledo O, Chevalier S, Froger J, Barthelaix-Pouplard A, Pennica D, Gascan H. Regulation of interleukin 6 expression by cardiotrophin 1. *Cytokine*. 1997;9(9): 666-71.
 94. Wen TC, Rogido MR, Moore JE, et al. Cardiotrophin-1 protects cortical neuronal cells against free radical-induced injuries in vitro. *Neurosci Lett* 2005 Ateghang B, Wartenberg M, Gassmann M, et al. Regulation of cardiotrophin-1 expression in mouse embryonic stem cells by HIF-1alpha and intracellular reactive oxygen species. *J Cell Sci*. 2006; 119: 1043-52.
 95. Ateghang B, Wartenberg M, Gassmann M, et al. Regulation of cardiotrophin-1 expression in mouse embryonic stem cells by HIF-1alpha and intracellular reactive oxygen species. *J Cell Sci*. 2006; 119: 1043-52.
 96. Sauer H, Neukirchen W, Rahimi G, Grunheck F, Hescheler J, Wartenberg M. Involvement of reactive oxygen species in

- cardiotrophin-1-induced proliferation of cardiomyocytes differentiated from murine embryonic stem cells. *Exp Cell Res*. 2004; 294(2): 313-24.
97. Drobic V, Cunnington RH, Bedosky KM, et al. Differential and combined effects of cardiotrophin-1 and TGFbeta1 on cardiac myofibroblast proliferation and contraction. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007; 293 (2): 1053-64.
 98. Takimoto Y, Aoyama T, Iwanaga Y, et al. Increased expression of cardiotrophin-1 during ventricular remodeling in hypertensive rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002; 282(3): H896-901.
 99. Talwar S, Downie PF, Squire IB, Barnett DB, Davies JD, Ng LL. An immunoluminometric assay for cardiotrophin-1: a newly identified cytokine is present in normal human plasma and is increased in heart failure. *Biochem Biophys Res Commun*. 1999; 261: 567- 71.
 100. Tsutamoto T, Asai S, Tanaka T, Sakai H, Nishiyama K, Fujii M, Yamamoto T, Ohnishi M, Wada A, Saito Y, Horie M. Plasma level of cardiotrophin-1 as a prognostic predictor in patients with chronic heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9: 1032-7
 101. Heinrich PC, Behrmann I, Haan S, et al. Principles of interleukin (IL)-6-type cytokine signalling and its regulation. *Biochem J*. 2003; 374: 1-20.
 102. Lopez B, Gonzalez A, Lasarte JJ, et al. Is plasma cardiotrophin-1 a marker of hypertensive heart disease? *J Hypertens*. 2005 (3): 625-32.
 103. Freed DH, Cunnington RH, Dangerfield AL, et al. Emerging evidence for the role of cardiotrophin-1 in cardiac repair in the infarcted heart. *Cardiovasc Res*. 2005; 65(4): 782-92.
 104. Takahashi N, Saito Y, Kuwahara K, et al. Hypertrophic responses to cardiotrophin-1 are not mediated by STAT3, but via a MEK5-ERK5 pathway in cultured cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol*. 2005; 38(1): 185-92.
 105. González A, López B, Martín-Raymondi D, et al. Usefulness of plasma cardiotrophin-1 in assessment of left ventricular hypertrophy regression in hyper- tensive patients. *J Hypertens*. 2005; 23: 2297-304.
106. Talwar S, Squire IB, Davies JE, Ng LL. The effect of valvular regurgitation on plasma Cardiotrophin-1 in patients with normal left ventricular systolic function. *Eur J Heart Fail*. 2000; 2: 387-91.
107. Talwar S, Downie PF, Squire IB, Davies JE, Barnett DB, Ng LL. Plasma N-terminal pro BNP and cardiotrophin-1 are elevated in aortic stenosis. *Eur J Heart Fail*. 2001; 3: 15-9.
 108. Nomura N, Asano M, Saito T, et al. Cardiotrophin-1 is a prophylactic against the development of chronic hypoxic pulmonary hypertension in rats. *Ann Thorac Surg*. 2003; 76(1): 237-43.
 109. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart

- Association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366.
110. Kumbasar H, Yılmaz A. Kardiyovasküler Bozukluklar. Kaplan&Sadock's Comprehensve Textbook of Psychiatry. 8. baskı. 2007.
 111. Bush DE, Ziegelstein RC, Patel UV, et al. Post-myocardial infarction depression. *Evid Rep Technol Assess* 2005; 123:1-8.
 112. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, et al: TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005; 26: 865-72.
 113. Christofferson RD. Acute Myocardial Infarction. In Griffin BP, Topol EJ eds: *Manuel of Cardiovascular Medicine*, 3 th Edition, Philadelphia, Lippincott 2009, 1-27.
 114. 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. 2012.
 115. Lange RA, Hillis RD. Should thrombolysis or primary angioplasty be the treatment of choice for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1996; 335: 1311- 7.
 116. Waters D. Proischemic complications of dihydropyridine calcium channel blockers. *Circulation*, 1991. 84(6): 2598-600.
 117. The Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic Regimen (ASSENT)-3 Investigators. Efficacy and safety of tenecteplase in combination with enoxaparin, abciximab, or unfractionated heparin: the ASSENT-3 randomised trial in acute myocardial infarction. *Lancet* 2001; 358:605–13.
 118. Stone GW, Witzenbichler B, Guagliumi G, et al: HORIZONS-AMI Trial Investigators. Bivalirudin during primary PCI in acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358: 2218 –30.
 119. Meadows TA. Unstable Anjina and non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. In Griffin BP, Topol EJ eds: *Manuel of Cardiovascular Medicine*, 3 th Edition, Philadelphia, Lippincott 2009, 28-47.
 120. ISIS-2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group: Randomised trial of intravenous streptokinase, oral aspirin, both, or neither 64 among 17,187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-2. *Lancet* 1988; 2: 349.
 121. Antman E, Braunwald E. ST-Elevation Myocardial nfarction: Management. In Zipes DP, Libby P, Braunwald E eds: *A textbook of Cardiovascular Medicine*, 7 th Edition, Philadelphia, W.B. Saunders 2005, 1167-1226.
 122. The CURRENT-OASIS 7 Investigators. Dose comparisons of clopidogrel and aspirin in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2010; 363:930–942.
 123. 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: 1312–19.
124. 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: a randomised double-blind study. *Lancet* 2010; 375: 283-93.
 125. 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).
 126. Gottlieb S.S., McCarter R. J. Vogel R .A.,Effect of beta blockade on mortality among high-risk and low-risk patients after myocardial infarction.*N.Engl J Med*,1998. 339(8): 489-97.
 127. Chrysant S.G., Glasser S.P.,Bittar N., et al. Efficacy and safety of extended release isosorbide mononitrate in stable coronary arter disease.*N Engl J Med*,2004. 351(20): 1249-56.
 128. Borer J.S., Fox K., Jaillon P., Lerebours G., Antianjinal and antiischemic effects of ivabradine ,an I(f) inhibitor ,in stable: a randomized,double-blind,multicentered, placebo controlled trial. *Circulation*, 2003. 107(6): 817-23.
 129. Mahaffey KW, Cohen M, Garg J, et al. SYNERGY Trial Investigators. High-risk patients with acute coronary syndromes treated with low-molecular-weight or unfractionated heparin: outcomes at 6 months and 1 year in the SYNERGY trial. *JAMA*. 2005 ;294 (20): 2594-600.
 130. Harrington RA, Becker RC, Cannon CP, et al: Antithrombotic therapy for non-ST-segmentelevation acute coronary syndromes: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133: 670–707.
 131. Simoons ML, Bobbink IW, Boland J, et al: PENTUA Investigators. A dose-finding study of fondaparinux in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: The Pentasaccharide in Unstable Anjina (PENTUA) Study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 2183–90.
 132. Anderson JA, Hirsh J, Yusuf S, et al: Comparison of the anticoagulant intensities of fondaparinux and enoxaparin in the Organization to Assess Strategies in Acute Ischemic Syndromes (OASIS)-5 trial. *J Thromb Haemost* 2010; 8: 243–49.
 133. Steg PG, Jolly SS, Mehta SR, et al: Low-dose vs standard-dose unfractionated heparin for percutaneous coronary intervention in acute coronary syndromes treated with fondaparinux: the FUTURA/OASIS-8 randomized trial. *JAMA* 2010; 304: 1339–49.
 134. Stone GW, Mc Laurin BT, Cox DA, et al: ACUITY Investigators. Bivalirudin for patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2006; 355: 2203–16.
 135. O'Donoghue ML, Braunwald E, Antman EM, et al: Pharmacodynamic effect and clinical efficacy of clopidogrel and prasugrel with or without a proton-pump inhibitor: an analysis of two randomised trials. *Lancet* 2009; 374: 989–97.

136. Abraham NS, Hlatky MA, Antman EM, et al: ACCF / ACG / AHA 2010 Expert Consensus Document on the concomitant use of proton pump inhibitors and thienopyridines: a focused update of the ACCF/ACG/AHA 2008 expert consensus document on reducing the gastrointestinal risks of antiplatelet therapy and NSAID use: a report of the American College of Cardiology Foundation Task Force on Expert Consensus Documents. *Circulation* 2010; 122: 2619–33.
137. Ishizaki T, Horai Y: Cytochrome P450 and the metabolism of proton pump inhibitors-emphasis on rabeprazole. *Aliment Pharmacol Ther* 1999; 13: 27-36.
138. Andersson T, Miners JO, Veronese ME, et al. Identification of human liver cytochrome P450 isoforms mediating omeprazole metabolism. *Br J Clin Pharmacol* 1993, 36: 521-30.
139. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole Clopidogrel Aspirin) study. *J Am Coll Cardiol.* 2008, 51: 256-60.
140. Hazama S, Eishi K, Yamachika S, et al. Inflammatory response after coronary revascularization: off-pump versus on-pump (heparin-coated circuits and poly2methoxyethylacrylate-coated circuits). *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2004, 10: 90-6.
141. Anand I, Mc Murray JJ, Whitmore J, et al. Anemia and Its Relationship to Clinical Outcome in Heart Failure. *Circulation.* 2004; 110: 149-54.
142. Staphanou A, Amin V, Isenberg DA, Akira S, Kishimoto T, Latehman DS Interleukin-6 activates heat shock protein 90b gene expression. 1997; 103-106.
143. Pemberton CJ, Raudsepp SD, Yandle TG, et al. Plasma cardiotrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch. *Cardiovasc Res.* 2005, 635-39.
144. Zolk O, Engmann S, Münzel F, Krajcik R. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* Chronic cardiotrophin-1 stimulation impairs contractile function in reconstituted heart tissue. 2005;288(6):1214-21.
145. Khan S, Kelly D, Quinn Paulene, et al. Cardiotrophin-1 predicts death or heart failure following acute myocardial infarction. *Journal of Cardiac Failure*, 2006, (12); 8.
146. Talwar S, Squire IB, Downie PF, et al. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart.* 2000; 84: 421-4
147. Liao Z, Brar BK, Cai Q, et al. Cardiotrophin-1 (CT-1) can protect the adult heart from injury when added both prior to ischaemia and at reperfusion. *Oxford Journals. Cardiovasc Res.* 2002; 53(4): 902-10
148. Freed DH, Borowiec AM, Angelovska T, Dixon IM. Induction of protein synthesis in cardiac fibroblasts by cardiotrophin-1: integration of multiple signaling pathways. *Cardiovasc Res.* 2003; 60: 365- 75.
149. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996, 275: 1571-6.

150. Kim KH, Kim W, Hwang SH, et al. The CHA2DS2VASc score can be used to stratify the prognosis of acute myocardial infarction patients irrespective of presence of atrial fibrillation. *J Cardiol*. 2014 141-5.
151. Leitch JW, Thomson D, Baird DK, et al. The importance of age as a predictor of atrial fibrillation and flutter after coronary artery bypass grafting. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1990; 100: 338-42
152. Jougasaki M, Leskinen H, Larsen AM, et al Ventricular cardiotrophin-1 activation precedes BNP in experimental heart failure. *Peptides*. 2003 (6):889-92.
153. Mariscalco G, Engström KG. Risk factors and their temporal relationship in prophylactic drug strategy decision. *International Journal of Cardiology* 2008; 129: 354–62.

KISALTMALAR

ABD: Amerika Birle ik Devletleri

ACC: American College of Cardiology

ACE: Anjiotensin Konverting Enzim
AF: Atrial fibrilasyon
AHA: Amerikan Heart Association
AKS: Akut Koroner Sendrom
ALT: Alanin aminotransferaz
ABY: Akut Böbrek Yetmezli i
ARB: Anjiotensin Reseptör Blokeri
ASA: Asetil Salisilik Asit
AST: Aspartat Aminotransferaz
CCS: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti
CHADS₂VASC₂ skoru: Konjestif kalp yetmezli i/ Hipertansiyon/ Ya >75/
Diyabetes mellitus/ SVO/ Damar hastalı ı/ Ya 65-74/ Kadın cinsiyet
CKMB: Kreatin kinaz MB
CK: Kreatin Kinaz
CRP: C-reaktif protein
CT-1: Kardiyotropin-1
Cx: Sirkumfleks arter
cTn-I: Cardiac Troponin I
cTn-T: Cardiac Troponin T
DM: Diyabetes Mellitus
DMAH: Dü ük Molekül A ırlıklı Heparin
DSÖ: Dünya Sa ılık Örgütü
EKG: Elektrokardiyografi
ESC: European Society of Cardiology
Gp/130: Glikoprotein 130
Hb: Hemoglobin
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
HL: Hiperlipidemi
HT: Hipertansiyon
IFN-gama: nterferon Gama
IL-1: nterlökin -1
IL-6: nterlökin-6

JAK-1: Janus Kinaz
KAH: Koroner Arter Hastalığı
KKY: Konjesit Kalp Yetmezliği
KVH: Kardiyovasküler Hastalık
LAD: Sol ön inen arter
LDH: Laktat dehidrogenaz
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LMCA: Sol ana koroner arter
Lp(a): Lipoprotein (a)
MAP Kinaz: Mitojen Aktive Eden Protein Kinaz
MEK Kinaz: Mitojen Ekstrasellüler Kinaz
MI: Miyokard Enfarktüsü
mRNA: Mesajcı Ribonükleik Asit
NSTEM : ST Elevasyonsuz Miyokard Enfarktüsü
NT-pro BNP: N-terminal- prohormon b tipi natriüretik peptid
PKG: Perkütan Koroner Girişim
PPI: Proton pompa inhibitörü
RCA: Sağ koroner arter
SPSS: Statistical Package for Social Sciences for Windows
STEMI: ST elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü
TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
Th1: T Helper hücre 1
TNF-alfa: Tümör Nekroz Faktör Alfa
UFH: Fraksiyone olmayan Heparin
USAP: Stabil olmayan Anjina Pektoris
VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1
WBC: Beyaz Küre Sayısı

TE EKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen hocam ve Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Ali AYDINLAR, ba ta olmak üzere, Prof. Dr. O. Akın SERDAR, Prof. Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ, Prof. Dr. Dilek YE LBURSA, Prof. Dr. brahim BARAN, Doç. Dr. Bülent ÖZDEM R, Doç. Dr. Aysel AYDIN KADERL , Doç. Dr. Tunay ENTÜRK ve Uzm. Dr. Saim SA 'a;

ç Hastalıkları Anabilim Dalı Ba kanı Prof. Dr. Rıdvan AL nezdinde tüm Dahiliye Anabilim Dalı hocalarıma;

Gö üs Hastalıkları Anabilim Dalı Ba kanı Prof. Dr. Ercüment EGE nezdinde tüm Gö üs Hastalıkları Anabilim Dalı hocalarıma;

Uzmanlık e itimim boyunca birlikte çalı maktan onur duydu um tüm asistan arkadaş larıma;

Kardiyoloji Anabilim Dalında çalı an ba ta Lerzan SAVA , Ay e MUTLU, Züleyha GÜLER, Nevin GÜNDO DU, Saadet AVUK ve tüm de erli Kardiyoloji çalı anlarına;

Ya amım boyunca verdikleri sonsuz destek ve fedakârlıklarıyla beni bu noktaya getiren sevgili Annem, Babam ve her daim yanımda olan karde im Uraz POLAT' a ;

Tez sürecinde yardımlarıyla yanımda olan arkadaş ım Burcu ERDAL'a

Ve hayat arkadaş ıma, biricik e im P. Özlem KURT POLAT' a
Sonsuz te ekkürler ...

ÖZGEÇM

AD SOYAD: Ufuk POLAT

ADRES: Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Görükle,
Bursa

DO UM TAR H : 15 Haziran 1980

DO UM YER : stanbul

Ö REN M DURUMU

1987-1992: stanbul Emin Ali Ya in İlkö retim Okulu

1992-1995: Çapa Ortaokulu

1995-1998: stanbul ehremini Lisesi

1999-2005: Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi

2005-2007: S RT 112 Komuta Kontrol Merkezi

2007-2009: Esenyurt 112 Acil Servis / STANBUL

2009 yılında Uluda Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı' nda uzmanlık e itimime ba ladım. Halen ara tırma görevlisi olarak çalı maktayım.

YABANCI D L : İngilizce

MEDEN HAL : Evli

e-mail: drufukpolat@gmail.com