



Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

**AÇIK KALP AMELİYATLARINDA (KORONER ARTER BYPASS
GREFT OPERASYONLARI) PREOPERATİF / POSTOPERATİF
EKOKARDİYOĞRAFI BULGULARI İLE PERİKARDİYAL SIVI
VE SERUMDA SCUBE 1 SEVİYELERİNİN KORELASYONU**

Dr.Nazım Kankılıç

Diyarbakır, 2016

Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kalp ve Damar Cerrahisi Anabilim Dalı

Uzmanlık Tezi

**AÇIK KALP AMELİYATLARINDA (KORONER ARTER BYPASS
GREFT OPERASYONLARI) PREOPERATİF / POSTOPERATİF
EKOKARDİYOGRAFI BULGULARI İLE PERİKARDİYAL SIVI
VE SERUMDA SCUBE 1 SEVİYELERİNİN KORELASYONU**

Dr.Nazım Kankılıç

Danışman
Yrd.Doç.Dr.Oğuz Karahan

Diyarbakır 2016

ÖNSÖZ

İhtisas eğitimimde desteklerini esirgemeyen ve çalışmalarımda, bana yol gösterip destek olan; Prof.Dr.M. Nesimi Eren, Prof.Dr. Binali Mavitaş, Doç.Dr.Aşkın Ender Topal, Doç.Dr.Celal Yavuz, Doç.Dr.Sinan Demirtaş, Doç.Dr.Ahmet Çalışkan, Yrd.Doç.Dr.Orhan Tezcan, Uzm.Dr.Orkut Güçlü, ayrıca birlikte çalıştığım sağlık çalışanı arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim. Tez çalışmamda bana destek olarak yol gösteren danışman hocam, Sayın Yrd. Doç.Dr.Oğuz Karahan'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca benden sabrını ve sevgisini esirgemeyen eşim Bahar'a ve aileme sonsuz teşekkürler...

Dr.Nazım Kankılıç

Diyarbakır 2016

ÖZET

Amaç: Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE-1) tromboz ve iskemi durumlarında biyobelirteç olarak çalışılmış güncel olarak araştırılan erken embriyogenezde sekrete olan hücre yüzey proteini. Bu çalışmada perikardiyal ve kan plazma SCUBE-1 düzeylerinin bypass yapılan hastalarda sol ventrikül fonksiyonları ile ilişkisi araştırılmıştır.

Metot: Koroner bypass amacı ile opere edilen 40 hastanın plazma ve sternotomi sonrası alınan perikardiyal sıvı örneklerinde SCUBE-1 düzeyleri ve rutin kan parametreleri çalışıldı. Hastaların hemen operasyon öncesi ve operasyondan sonra çekilen ekokardiyografilerinde sol ventrikül fonksiyonları araştırıldı. Hastalar preoperatif - postoperatif gruplar olarak ve her iki grupta normal EF (sol ventrikül kısalma oranı – FS > 0,33) ve düşük EF gruplar (sol ventrikül kısalma oranı – FS < 0,33) olarak sınıflandırıldı. Daha sonra gruplar arasında SCUBE-1 seviyeleri ve kan parametreleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Scube 1 perikard sıvı ve plazma seviyelerinin anlamlı olarak korelasyonu gözlemlendi ($p < 0.05$). Fakat Scube 1 kan plazma seviyeleri ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları arasında anlamlı istatistiksel bulgu ve korelasyon gözlenmedi. (preoperatif normal EF grup ve bozulmuş EF grup $p: 0.359$) (postoperatif normal EF grup ve bozulmuş EF grup $p: 0.964$). Benzer şekilde Scube 1 perikardiyal sıvı seviyeleri ile sol ventrikül sistolik fonksiyonları arasında anlamlı istatistiksel bulgu ve korelasyon gözlenmedi (preoperatif normal EF grup ve bozulmuş EF grup $p: 0.313$) (postoperatif normal EF grup ve bozulmuş EF grup $p: 0.969$). Fakat preoperatif - postoperatif normal EF ve bozulmuş EF gruplar ile inflamatuvar plazma ve kardiyak değerler arasında anlamlı istatistiksel sonuçlar gözlemlendi. (preoperatif grup nötrofil ($p: 0.006$), bazofil ($p: 0,044$), wbc ($p:0.004$), ck-mb ($p:0.022$), troponin- I ($p: 0.037$)) (postoperatif grup nötrofil ($p:0.023$), wbc ($p:0.066$), ck-mb ($p:0.033$))

Sonuç: Bu sonuçlar bize Scube 1 plasma ve perikardiyal sıvı seviyelerinin sol ventrikül fonksiyonları üzerine sensitif etkisinin olmadığını göstermiştir. Fakat hem preoperatif hem de postoperatif gruplar arasında inflamatuvar ve kardiyak belirteçlerin sol ventrikül fonksiyonları üzerine daha sensitif belirteçler olduğu düşünülmüştür.

Anahtar Sözcükler : Sol ventrikül kısalma oranı, kalp yetmezliği, perikardiyal sıvı, Scube 1, sol ventrikül fonksiyonları, plasma inflamasyon markerları



ABSTRACT

Objectives: It is well known that Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE-1) is a novel, secreted cell surface protein expressed during early embryogenesis. In this study we explore relationship between the SCUBE-1 plasma and pericardial fluid levels and left ventricular functions.

Methods: Plasma , pericardial fluid and blood samples were obtained from 40 patients undergoing coroner arter bypass graft cardiac surgery. Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE-1) levels considered in plasma and pericardial fluid. Patients echocardiography measurements considered before and after cardiac surgery . Both preoperation and postoperation groups are described normal EF group (FractShortening - FS > 0,33) and impaired EF group (FractShortening - FS < 0,33). And all blood samples , plasma and pericardial fluid Scube 1 levels comparison in identified groups.

Findings: The scube 1 levels significantly correlated in both plasma and pericardial fluid ($p < 0.05$). However, there was no relationship and correlation between the scube 1 plasma levels and left ventricular systolic function (preoperation normal EF group and impaired EF group $p: 0.359$) (postoperation normal EF group and impaired EF group $p: 0.964$). Similar there was no relationship and correlation between the scube 1 perikardial fluis levels and left ventricular systolic function (preoperation normal EF group and impaired EF group $p: 0.313$) (postoperation normal EF group and impaired EF group $p: 0.969$) However there was relationship between preoperation - postoperation groups and some plasma inflamatuar parameters (preoperation group neutrophils ($p: 0.006$) , basophils ($p: 0,044$) , white blood cell ($p:0.004$) , ck-mb ($p:0.022$) ,troponin- I ($p: 0.037$)) (postoperatif group neutrophils ($p: 0.023$) , white blood cell ($p:0.066$) , ck-mb ($p:0.033$))

Conclusion: These results suggest that Scube 1 levels in pericardial fluid or plasma not sensitive indicators of left ventricular diastolic dysfunction..and both

groups we decided that inflamatuar blood parameaters and cardiac parameaters more sensitive indicators of left ventricular diastolic dysfunction.

Key words: FractShortening, heart failure, pericardial fluid, Scube 1, left ventricular function, plasma inflamatuar parameters



İÇİNDEKİLER

	Sayfa No.
Önsöz.....	i
Özet.....	ii
Abstract.....	iv
İçindekiler.....	v
Tablo Listesi.....	vii
Şekil Listesi.....	viii
Kısaltmalar.....	ix
1. Koroner Arter Hastalığı Patogenezi-Ateroskleroz.....	1
1.1 Aterosklerozun Epidemiyolojisi	1
1.2 Aterosklerozun Patogenezi.....	5
2. Koroner Arter Hastalığı	11
2.1 Kararsız anjina pektoris tanımı ve patogenezi	12
2.2 Kararsız anjina pektoris tedavisi seçenekleri ve cerrahi tedavi.....	13
2.3 Stabil anjina pektoris tanımı ve patogenezi.....	16
2.4 Stabil anjina pektoris tanı ve fonksiyonel testler	18
2.5 Stabil anjina pektoris tedavisi seçenekleri	22
3. Koroner arter bypass greft endikasyonları.....	26
4. Koroner arter hastalığında biyobelirteçler	35
4.1 Kardiyak hasar biyobelirteçleri.....	36
5. Kardiyak Remodeling	38
5.1 Miyokard enfarktüsü sonrası remodeling belirleyicileri	39
6. SCUBE1 nedir?	42
7. Gereç ve Yöntem	46
8. Sonuçlar	48
9. Tartışma	56
10. Kaynaklar	59

TABLO LİSTESİ

Sayfa No.

Tablo 1	İskemik Kalp Hastalığında Risk Faktörleri.....	11
Tablo2	Preop Grup 1 - Grup 2 kan ve ekokardiyografi istatistik değerleri.....	49
Tablo3	Postop Grup 1 - Grup 2 kan ve ekokardiyografi istatistik değerleri.....	50



ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No.

Şekil 1	Ekstrasellüler Zedelenmeye Yanıt.....	6
Şekil 2	Aterom Plağı Yapısı.....	9
Şekil 3	Scube 1 Gen Haritası.....	43
Şekil 4	Scube 1 Kan Serum Seviyeleri ve Perikard Seviyeleri Korelasyonu.....	52
Şekil 5	Scube 1 Kan Plasma Seviyeleri ve FractShortening – Preop Korelasyonu	53
Şekil 6	Scube 1 Kan Plasma Seviyeleri ve FractShortening – Postop Korelasyonu.....	54
Şekil 7	Scube 1 Perikardiyal Sıvı Seviyeleri ve FractShortening – Preop Korelasyonu.....	55
Şekil 8	Scube 1 Perikardiyal Sıvı Seviyeleri ve FractShortening – Postop Korelasyonu.....	55

KISALTMALAR

FS	Sol ventrikül kısalma oranı
LDL.....	Düşük dansiteli lipoprotein
HDL.....	Yüksek dansiteli lipoprotein
CRP.....	C-reaktif protein
VCAM-1.....	Vasküler adezyon molekülü -1
IL-1.....	İnterlökin- 1
IL-33.....	İnterlökin-33
HSV.....	Herpes simplex virüs
CMV.....	Sitomegalovirüs
TGF –ALFA...	Transforming growth factor alpha
AMİ.....	Akut miyokard infarktüsü
KABG.....	Koroner arter bypass greft
PTCA.....	Perkutan koroner anjiyografi
LAD.....	Sol ana inen koroner arter
RİMA.....	Sağ intermamarial arter
İMA.....	İntermamarial arter
LİMA.....	Sol intermamarial arter
MPS.....	Miyokard perfüzyon sintigrafisi
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
STEMİ.....	ST elevasyonunlu miyokard infarktüsü
PTCA.....	perkutan transluminal koroner anjioplasti
NSTEMİ.....	ST elevasyonlu olmayan miyokard enfarktüsü

NCCP.....Koroner arter hastalığı olmayan hastalar

ANP.....Atrial natriüretik peptid

BNP.....Brain natriüretik peptid

NT-Pro-BNPBeyin natriüretik öncü peptid

NT-Pro-ANP....Atrial natriüretik öncü peptid

cTnT..... Troponin- T

PRO-BNP.....Beyin natriüretik öncü peptid

PRO- ANPAtrial natriüretik öncü peptid

cTnI.....Troponin-I

TNF-ALFA.....Tümör nekrozis faktör alfa

hsCRP.....Yüksek sensitiviteli C-reaktif protein

İSA..... İnfarktüstten sorumlu arter

SCUBE 1.....Signal peptide cub domain endoteliyal growth faktör 1

FMD.....Akım aracılıklı vazodilatasyon

NO.....Nitrik oksit

ASA.....Asetilsalisilik asit



1.ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, intimal lezyonlar ile karakterlidir. Ateromatöz veya aterosklerotik plaklar olarak adlandırılmaktadırlar. Aterosklerotik plaklar, sarı , yumuşak , pıhtı benzeri bir yağ yumağından (kolesterol ve kolesterol esterleri ile nekrotik debris) çekirdekler ve bu çekirdekleri saran fibröz şapkalardan oluşur. Lümene doğru büyüme gösterirler. Ateromatöz lezyonlar damar lümenini mekanik olarak tıkayabilir , rüptüre olabilirler. Böylece hayatı tehdit eden damar trombozuna neden olabilirler. Aterosklerotik plaklar , damar duvarında medya tabakasının zayıflamasına yol açabilirler. Batı ülkelerinde aterosklerotik hastalıklara bağlı mortalite ve morbidite oranları başka hastalıklara göre daha yüksektir ve tüm ölümlerin neredeyse yarısını oluşturmaktadır. Aterosklerozun önemli bir göstergesi de koroner arter hastalığıdır (1,2).

1.1.ATEROSKLEROZUN EPİDEMİYOLOJİSİ

Ateroskleroz gelişmiş ülkelerde yaygındır . Orta ve Güney Amerika, Asya ve Afrika 'nın çeşitli kısımlarında daha nadir görülmektedir. İskemik kalp hastalığının Birleşik Devletler'deki mortalite oranı en yüksek oranlardan biridir ve Japonya'dakinden yaklaşık beş kat daha fazladır. Buna rağmen iskemik kalp hastalığı Japonya'da da artmakta olup ikinci en sık ölüm nedenidir. Birleşik Devletler'e göç eden ve Amerikan yaşam tarzı ve yemek alışkanlıklarına uyum sağlayan Japonlar, Birleşik Devletler doğumlu kişiler kadar ateroskleroz riski kazanmaktadırlar. Bu da çevresel faktörlerin ateroskleroz gelişiminde etyolojideki önemini vurgulamaktadır. Framingham Kalp Çalışması gibi birçok prospektif analizlerde ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığının yaygınlığı ve şiddetinin, birçok risk faktörüyle korelasyon gösterdiği ortaya konulmuştur . Ortaya konan bu risk faktörlerinin birkısmı yapısal, diğer bir kısmı ise edinseldir (1,2,3,5).

Yapısal Risk Faktörleri

• Genetik Aile öyküsü ateroskleroz için en değerli bağımlı olmayan risk faktörüdür. Belli kalıtsal hastalıklar ateroskleroz ile kuvvetli olarak ilişkilidir . Örnek olarak familyal hiperkolesterolemi bu grupta sayılabilir. Aile öyküsünün büyük bir kısmı, diyabet ve hipertansiyon yanı sıra diğer genetik polimorfizmlere paralel olarak , ateroskleroz ile beraber adı geçen poligenik özellikler ile ilişkilidir.

• Yaş Ateroskleroz, orta yaş ve sonrasında lezyonda ciddi darlık seviyesine ulaşmadıkça klinik olarak genellikle sessiz seyreder . Bu nedenle miyokard infarktüsünün insidansı 40 ve 60 yaşlar arasında beş kat artmaktadır. İskemik kalp hastalığına bağlı ölüm oranları her dekadta artış göstermektedir.

• Cinsiyet Diğer ateroskleroz risk faktör değişkenleri eşit durumdayken, premenopozal kadınlar ateroskleroz ve sonuçlarına karşı aynı yaştaki erkeklere kıyasla nispeten korunmuş durumdadırlar. Bu yüzden premenopozal kadınlarda hiperlipidemi , ciddi hipertansiyon ve diyabet gibi nedenlerden dolayı ateroskleroza yatkınlıkları yoksa myokard infarktüsü ve aterosklerozun diğer komplikasyonları nadir görülmektedir. Menopoz sonrası ateroskleroz ilişkili hastalıkların insidansında artış meydana gelir. Cinsiyet farklılığının açıklanmasında östrojenin koruyucu etkisi ileri sürülmüşse de, klinik çalışmalar her iki cinste de damar hastalığı için hormon tedavisinin faydasının olduğunu gösterememiştir.

Düzeltilbilir Majör Risk Faktörleri

• Hiperlipidemi – Hiperkolesterolemi , ateroskleroz gelişimi için majör risk faktörlerindendir . Artmış risk ile ilişkili olan ana kolesterol düşük dansiteli lipoproteindir (low density lipoprotein; LDL). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterolü periferik dokulara iletir. Yüksek dansiteli lipoprotein (high density lipoprotein; HDL) kolesterolü mevcut ve gelişmekte olan vasküler plaklardan uzaklaştırır. Biliyer olarak atılmak üzere karaciğere taşır. Buda yüksek HDL düzeyleri ile azalmış risk arasındaki ilişkiyi açıklar .Bu mekanizmaların tanımlanması ile total serum kolesterolü veya LDL'yi azaltan ve/veya serum HDL düzeyini yükselten farmakolojik ve diyetel girişimlerin geliştirilmesine hız kazandırmıştır.

Kolesterol ve doymuş yağ asitlerinden (yumurta sarısı, hayvansal yağları ve tereyağı vb.) zengin beslenme plazma kolesterol düzeylerini artırır. Tam aksine, düşük kolesterol ve/veya yüksek oranda çoklu doymamış yağlar içeren diyetler plazma kolesterolünü düşürür. Omega-3 yağ asitleri (balık yağı) kolesterol profiline yararlıyken, trans - doymamış yağlar (fırında pişirilen gıdalar, margarinler vb.) kolesterol profilini olumsuz etkilerler. Egzersiz ve orta derecede etanol tüketimi HDL seviyesini artırırken, sigara ve obezite HDL seviyesini azaltan durumlardandır (1).

• Hipertansiyon, ateroskleroz gelişimi açısından bir diğer majör risk faktörüdür. Hipertansiyon tek başına, iskemik kalp hastalığı riskini yaklaşık % 60 oranında arttırabilmektedir.

• Sigara kullanımı, ateroskleroz gelişiminde major risk faktörlerindendir. Aterosklerozun kadınlarda artan insidansını ve şiddetini açıklamaktadır. Uzun süre (yıllar) günde bir paket veya daha fazla içilmesi iskemik kalp hastalığına bağlı mortaliteyi iki kat arttırmaktadır.

• Diabetes mellitus, major risk faktörlerindendir ve ateroskleroz riskini anlamlı olarak artırır. Myokard infarktüsü insidansı diğer faktörler eşit olduğunda diabetli hastalarda diabeti olmayan hastalara göre iki kat daha fazladır.

Ek Risk Faktörleri

• CRP düzeyleri CRP temel olarak karaciğer tarafından çeşitli inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Aterosklerotik plaklar içerisinde yerel şekilde hücreler tarafından salgılanırlar. CRP, endotel hücrelerine aktivasyon kazandırarak adeziv özellikleri artırır ve tromboza elverişli bir durum oluşturur. CRP düzeyleri myokard infarktüsü, inme, periferik arter hastalığı ve ani kardiyak ölüm riskini, sağlıklı insanlarda bile, kuvvetli ve bağımsız bir şekilde öngören önemli bir biyobelirteçtir (3).

- Hiperhomosistinemi Serum homosistein düzeyleri ile ateroskleroz, periferik vasküler hastalık, inme ve venöz trombüs arasında doğru orantılı olan ilişki bulunmaktadır. Bazı doğumsal metabolizma bozukluklarına bağlı oluşan homosistinüri , dolaşımda yüksek homosistein düzeyleri (100 pmol/L'- den yüksek) ve erken dönemde ortaya çıkan vasküler hastalıklarla ilişkilidir.

- Metabolik sendrom Bu tablonun başlıca özellikleri santral obezite , insülin direnci , hipertansiyon , dislipidemi (yüksek LDL ve düşük HDL), hiperkoagülabilitate ve adipositlerden salınan sitokinlerin tetiklediği pro-inflamatuar bir durumdur. Sistemik hiperkoagülabilitate ve pro- inflammatuar durum , endotel disfonksiyonu ve/veya tromboz oluşumunu arttıran etkenlerdendir (6).

- Lipoprotein (a) düzeyleri Lipoprotein (a), apolipoprotein A'ya bağlanan , LDL- benzeri , apolipoprotein B-100 içeren bir partiküldür. Lipoprotein (a) seviyeleri total kolesterol veya LDL düzeylerinden bağımsız olarak serebrovasküler ve kardiyovasküler hastalık riski ile korelasyon göstermektedir.

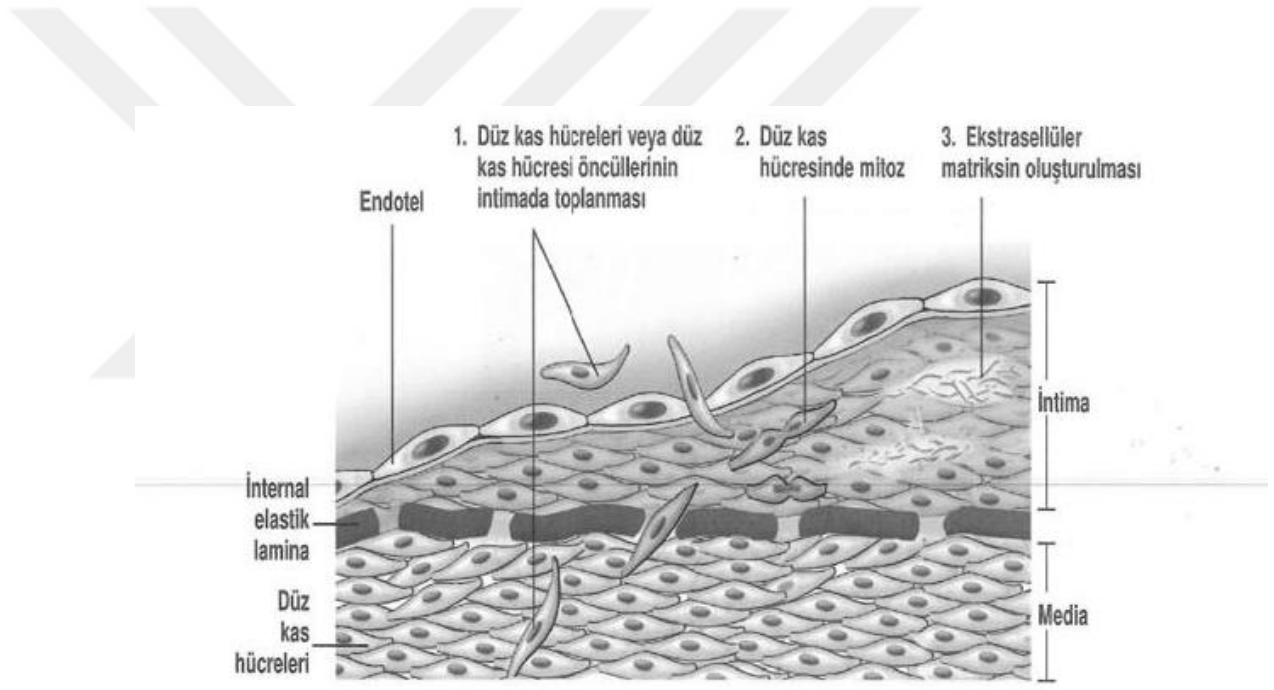
1.2. PATOGENEZ

Aterogenez oluşumuyla alakalı iki baskın teori ortaya koyulmuştur. İlki endotelyal hasara cevap olarak İntimal hücre proliferasyonu, diğeri trombüslerin tekrarlayarak oluşması ve organizasyonu ile açıklanmaya çalışılmıştır. Şuan ki çağdaş görüş ise , her iki teorinin komponentlerinin bir araya gelmesiyle oluşturulmuştur . Bunlara ek olarak, daha önce bahsedilen risk faktörleri de olaya dahil etmiştir (2,4,5).

Endotelyal hasara cevap hipotezinde, aterosklerozun oluşumunda arter duvarının endotelyal zedelenmeye kronik bir inflamatuvar yanıtı söz konusudur (5). . Bu modele göre ateroskleroz gelişimi aşağıdaki patojenik olaylardan kaynaklanır :

- Endotelyal hasar ve bunun neticesinde oluşan endotel disfonksiyonunun , artmış permabilite, lökosit adezyonu ve trombozise neden olması
- Damar duvarında lipoproteinlerin depolanması (öncelikli olarak LDL'nin okside formları ve kolesterol kristalleri)
- Trombosit adezyonu
- Endotele monosit adezyonu, sonrasında intimaya göç etmeleri
- Makrofajlar ve köpüksü hücrelere diferansiyasyonları (göç eden monositlerin)
- Makrofajlarda lipid depolanması ve makrofajların inflamatuvar sitokinler üretmesi
- Aktive olmuş trombositlerden, makrofajlardan ve endotel hücrelerinden salınan faktörlere bağlı olarak düz kas hücrelerinin göçü
- Düz kas hücresi çoğalması ve ekstrasellüler matriks yapımı

Endotel Hasarı Endotelyal hücre hasarı bu hipotezin ana mekanizmasıdır. Herhangi bir nedenden dolayı gelişen (mekanik hasar, hemodinamik etkileşimler, immün kompleks depositleri , radyasyon ,kimyasallar vb.) endotel hasarı intimal hiperplazi ile sonuçlanır ; yüksek lipid içeren diyetlerle birlikte aterom plakları meydana gelir. Fakat insandaki erken aterosklerotik lezyonlar sağlam ama disfonksiyonel endotelyal alanlarda başlamaktadır. Bu fonksiyon bozukluğu olan endotelyal hücreler permabilitede artış , lökosit adezyonunda artış ve gen ekspresyonunda değişiklikler göstermektedir. Endotel disfonksiyonunun nedenleri çok çeşitli olmasına rağmen hala en önemli iki nedeni hemodinamik bozukluklar ve hiperkolesterolemidir (2,5).



Şekil- 1. Ekstrasellüler zedelenmeye yanıt (104) (Abul Abbas, V. Kumar V, Jon Aster , Robbins basic pathology, (9th ed.), Philadelphia, PA 2014;335)

Hemodinamik Bozukluklar Aterosklerotik plakların, vasküler yapıların çıkış ostiumları, dallanma bölgeleri ve abdominal aortun posterior duvarı gibi türbülant kan akımının olduğu yerlerde oluşma eğilimi gösterdikleri gözlemlenmiştir. İn vitro çalışmalar türbülant olmayan laminar akımın ateroskleroza karşı koruyucu ürünler

sentezleyen endotelial genleri uyardığını göstermiştir. Bu genler erken aterosklerotik lezyonların rastgele olmayan yerleşimini açıklayabilmektedir (1,3).

Lipidler Özgün apoproteinlere bağlı olarak taşınırlar (lipoprotein kompleksleri).

Dislipoproteinemiler lipoprotein reseptörlerinde değişikliğe neden olan yada apoproteinleri kodlayan gen mutasyonlarına veya lipid metabolizmasını bozan hastalıklara (nefrotik sendrom, alkolizm , hipotroidizm , diabetes mellitus vb.) bağlı olarak gelişebilirler. Genel popülasyonda en sık karşılaşılan lipoprotein anormallikleri :

(a) yüksek LDL kolesterol düzeyleri, (b) düşük HDL kolesterol düzeyleri ve (c) yükselmiş lipoprotein a düzeyleri yer alır.

Aterogeneizde hiperkolesterolemi çok önemli bir yere sahiptir. Aterosklerotik plaklardaki ağırlıklı lipidler kolesterol ve kolesterol esterlerinden oluşmaktadır. Lipoprotein alımı ve metabolizmasındaki genetik bozukluklar aterosklerozun oluşumunun hızlanması ile ilişkilidir. Bu nedenle, defektif LDL reseptörleri ve karaciğerin yetersiz LDL alımı ile meydana gelen homozigot familial hiperkolesterolemi erken yaşlarda miyokard infarktüsüne sebep olabilir. Framingham çalışması benzeri epidemiyolojik analizler aterosklerotik hastalık şiddeti ile LDL düzeyleri veya total plazma kolesterol düzeyleri arasında belirgin korelasyon göstermiştir. Serum kolesterolünün ve LDL seviyelerinin diyet ve/veya ilaçlar ile düşürülmesi, aterosklerotik hastalığın ilerlemesini yavaşlatır, kardiyovasküler olayların oluşma riskini azaltır (1,3,6).

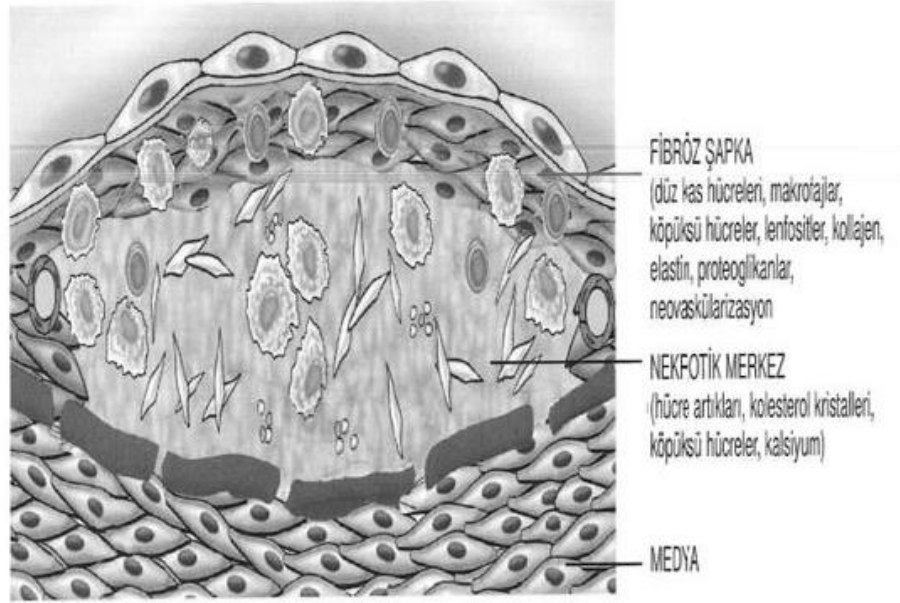
Dislipidemi ateroskleroz mekanizmaları :

- Kronik hiperlipidemi ve hiperkolesterolemi, lokal serbest oksijen radikalleri oluşumunu artırarak endotel hücre fonksiyonunu direkt olarak bozabilir. Bu oluşan serbest oksijen radikalleri NO'nun kaybını hızlandırarak vazodilatatör etkisini azaltırlar.

- Kronik hiperlipidemde lipoproteinler intimada birikmektedir. İntimada biriken bu lipoproteinlerin iki ürün oluşturdıkları tahmin edilmektedir : kolesterol kristalleri ve okside LDL. Bu bölgede makrofajlar veya endotel hücrelerinin oluşturduğu serbest oksijen radikalleri ile LDL okside edilir ve çöpçü (seavenger) reseptörleri vasıtasıyla makrofajlar içine alınarak köpüksü hücre oluşumuna neden olur. Büyüme faktörleri, kemokinler ve sitokinlerin bölgesel uyarımı okside LDL'nin vasıtasıyla gerçekleşir. Buda monositlerin bölgede toplanmasını artırır. Ayrıca okside LDL'nin kendisi de endotel hücreleri ve düz kas hücrelerine toksik etki göstermektedir (1,3,6).

İnflamasyon Normal , sağlıklı , disfonksiyone olmayan damarlara inflamatuvar hücreler bağlanmazlar. Ancak aterosklerotik oluşumun erken dönemlerinde disfonksiyonel endotel hücreleri, lökosit adezyonunu artıran adezyon moleküllerini eksprese ederler. Vasküler hücre adezyon molekülü- 1 (VCAM-1) (en önemlilerinden) monositleri ve T hücrelerini bağlar. Endotele yapıştıktan sonra lokal olarak üretilmiş sitokinler ve kemokinlerin etkisi altında intima tabakasına göç ederler. Monositler makrofaja dönüşürler ve okside LDL , lipoproteinler ve küçük kolesterol kristallerini içlerine alırlar. IL-1 (inflamasyonun aktivasyonu ve devamı) salınımını uyarmaları nedeniyle kolesterol kristalleri, inflamasyonun önemli tetikleyicilerinden biri olarak düşünülmektedir . Ayrıca aktive makrofajlar, LDL oksidasyonunu arttıran ve düz kas hücre proliferasyonunu tetikleyen growth faktörlerini uyaran toksik oksijen türevlerini de üretmektedirler. İntima tabakasına çekilen T hücreleri makrofajlarla etkileşime girerek , kronik bir immün durum oluşturabilirler. T hücrelerinin intimada aktifleşmesinin lokal inflamatuvar ortam tarafından nonspesifik olarak mı , yoksa spesifik olan antijenlerle mi (bakteriyel, viral antijenler, heat-shock proteinleri, lipoproteinler, modifiye arter duvarı komponentleri vb.), aktive oldukları açıklanmış değildir. İntima tabakasındaki aktive olan T hücreleri, aynı makrofajlar gibi endotel hücrelerini ve düz kas hücrelerini uyaran inflamatuvar sitokinleri (IFN-y vb.) salgırlar. Kronik inflamasyonun sonucu olarak aktive olan lökositler ve damar duvarı hücreleri, matriks sentezini ve düz kas hücresi proliferasyonunu uyarıcı büyüme faktörlerini salgırlar (3).

Enfeksiyon HSV, CMV ve Chlamydiae pneumoniae' nın hepsi aterosklerotik lezyonlarda saptanmıştır. Seroepidemiyolojik çalışmalarda ciddi aterosklerotik lezyonu olan hastalarda Chlamydiae pneumoniae'ye karşı yükselmiş antikor titreleri bulunmuştur. Unutulmamalıdır ki bahsi geçen ajanların enfeksiyonlarının çok yaygın olmalarından dolayı nedensellik ilişkisinin kurulması güçleşmektedir (3).



**Şekil 2. Aterom plağı yapısı (105) (Abul Abbas, V. Kumar V, Jon Aster ,
Robbins basic pathology, (9th ed.), Philadelphia, PA 2014;336)**

Düz Kas Çoğalması ve Matriks Sentezi İntima tabakasındaki düz kas hücresi proliferasyonu ve ekstrasellüller matriks birikimi, aterosklerotik lezyonların öncül lezyonu olan yağlı çizgilenmeyi , olgun bir aterom plakına dönüştürür , lezyonların ilerlemesine katkıda bulunur . İntima tabakasındaki düz kas hücreleri medyada tabakasinda bulunan düz kas hücrelerinden, proliferatif ve sentezleme etkileri nedeniyle farklıdır. Lokal olarak yapışmış trombositler , makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinden salgılanan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (platelet-derived growth factor) , fibroblast büyüme faktörü ve TGF-alfa gibi bir çok büyüme faktörü, matriks sentezi ve düz kas hücresi proliferasyonunda görev alırlar. Ateromatöz plaklardaki aktive olmuş inflamatuvar hücreler intima

tabakasındaki düz kas hücrelerinde apoptozise ve ekstrasellüler matriks yıkımına neden olabilmektedirler . Buda anstabil plak oluşumuna neden olabilmektedir (4,5,7).



2. KORONER ARTER HASTALIĞI

Günümüzde önemli mortalite ve morbidite nedeni olan koroner arter hastalığının (KAH) prevalansı Asya ve Doğu Avrupa artmakta, Kuzey Amerika, Batı Avrupa ve Avusturalya'da düşmektedir. Bu topluluklarda sigara, kolesterol ve hipertansiyon ile mücadelenin büyük katkısı olmuştur. WHO MONICA projesinde bunu göstermektedir. Morbidite ve mortalitenin arttığı topluluklarda ise obezite ve diğer çevresel faktörlerde artış gözlenmiştir. Koroner arter hastalığı riskini belirlediği Framingham Çalışması ve benzeri çalışmalarda bu risk faktörleri ortaya konmuştur. Risk faktörlerinin ayarlanması ve düzenlenmesinin kardiyak mortaliteyi azalttığına dair çok sayıda çalışma bulunmaktadır (8).

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Varsayılan Risk Faktörleri	Değiştirilebilen Risk Faktörleri
Aile Öyküsü Cinsiyet Yaş Etnik grup Vasküler hastalık	Enfeksiyon Homosistein Obezite Alkol Pıhtılaşma faktörleri Lipoprotein(a) Sosyal faktörleri A Tipi kişilik Eksojen Östrojen	Hipertansiyon Diabetes mellitus Sigara Hiperkolesterolemi Sedanter yaşam tarzı

Tablo -1: İskemik Kalp Hastalığında Risk Faktörleri (9,10,11)

2.1. KARARSIZ ANJİNA PEKTORİS TANIMI VE PATOGENEZ

Bu klinik spektrum içinde, efor ile gelen angina pektoris, kararsız (unstable) angina pektoris, transmüral veya Q-dalgasız AMİ, ritm ve ileti bozuklukları gibi diğer klinik tablolar da yer alır. Yakın zamanda yapılan çalışmalar bu sendromun daha çok transmüral miyokard infarktüsüne benzediğini göstermiştir (12,13).

Net bir tanımı yapılamamakla birlikte akut miyokard infarktüsünde tipik EKG ve enzimatik değişikliklerinin olmamasıyla birlikte; eskilerden farklı ve gittikçe artan anjina pektoris, yeni başlayan (çoğunlukla ilk bir ay içinde) anjina pektoris, hafif eforlar ve / veya istirahatte ortaya çıkan anjina pektoris olması kararsız anjina pektoris tanımlamasını içerir (14).

NHLBI 'nın 1994 yılındaki kılavuzunda kararsız anjina pektorisin tarifi 3 şekilde yapılmıştır.İstirahatte iken gelen, 20 dakikadan uzun süren anjina pektoris. 2 aydan daha kısa geçmişi olan yeni başlangıçlı ve Kanada Kalp Damar Hastalıkları Derneği (CCS) derecelendirmesine göre en az III.derece şiddetinde anjina pektoris . Karakter değiştirerek son 2 ay içinde şiddetlenme gösteren ve Kanada Kalp Damar Hastalıkları Derneği (CCS) sınıflamasına göre en az III. Derece şiddete ulaşan anjina pektoris olarak tanımlanmıştır (106).

PATOGENEZ

Kararsız anjina pektoris hastalarının genelinde koroner arter darlığı mevcuttur. Temel patofizyoloji plak çatlaması ile trombüs oluşumu, lümen daralması ve vazokonstriksiyondur.

Ateroskleroz plağının çatlaması pasif veya aktif olaylara bağlıdır. Plağın çatlaması,fibroz membranın inceliğine, plağın yumuşaklığına, plağın lipid materyelinin kolesterol esterlerinden zengin olmasına, fibröz membranda ülserlerin olmasına, ekstrasellüler matriks ve düz kas hücresi yoğunluğu gibi nedenlere bağlıdır(106).

Plak rüptürü nedeniyle trombosit agregasyonu meydana gelir. Trombüs oluşarak komplike plak oluşur. Trombüsün lümeni daraltmasına bağlı olarak akut koroner sendromlar ve akut miyokard infarktüsü gelişebilir. Trombüsün meydana gelişinde lokal ve sistemik trombojenik risk faktörleri etkindir (96,97).

Vazospazmın , akut koroner sendromlarda temel patolojinin plak rüptürü ve trombüs oluşumu olmasına rağmen önemli etkisi olduğu düşünülmektedir (98,99). Vazokonstriksiyon endotel fonksiyonlarının bozulması ve arter duvarının hasar görmesi sonucu ortaya çıkan bir cevap olabileceği düşünülmektedir. Lezyonda ortaya çıkan serotonin, tromboksan A2 ve trombin vasküler düz kaslara direk etki ile vazokonstriksiyon yapmaktadır.

2.2. KARARSIZ ANJİNA PEKTORİSTE TEDAVİ SEÇENEKLERİ VE CERRAHİ TEDAVİ

Antiiskemik tedavi: Nitrogliserin, beta-bloker ve kalsiyum kanal blokerleri (3'lü antiiskemik tedavi) ile yapılmalıdır. Ağrının şiddeti ve sıklığına göre parenteral yol kullanılmalıdır. Kısa etkili kalsiyum kanal blokerleri kullanılmamalıdır.

Antitrombotik tedavi: Trombolitik tedavi uygulanmamalıdır. Bunun nedeni trombüsün eritilmesinden ziyade trombotik aktiviteyi azaltmanın daha uygun olmasından kaynaklanmaktadır. Trombolitik ajanlar trombojenik olayı tetikleyerek iskeminin artışına sebep olurlar. Aspirin tedavisi kesinlikle yapılmalı ve trombosit agregasyonu durdurulmalıdır. 160-325 mg başlangıç dozunu takiben, hergün 80-160 mg ile devam edilmesi gerekir. Aspirin akut dönemde mortal ve mortal olmayan miyokard infarktüs riskini %71, 3 ay içerisinde %60 ve 2 yıllık dönemde %52 azaltır (15,16,17). ASA trombositlerde siklooksijenaz yolunu irreversibl olarak bloke ederek tromboksan A2 oluşumunu ve trombosit agregasyonunu durdurur. Tromboksan sentetaz inhibitörleri ve tromboksan reseptör blokerlerinin aspirine üstünlükleri bulunmamaktadır. Ticlopidin etkisi 3 günden sonra görünür hale gelir. ASA olmadan ilk 6 aylık dönemde mortal ve mortal olmayan miyokard infarktüsü riskini %46 azaltmaktadır. Ticlopidinin yan etkilerine dikkat edilmesi gerekir. Akut dönem etkisine

ait yeterli bilgi bulunmamaktadır. Abciximab (c7E3), eptifibratide, lamifiban ve tirofiban sentetik olarak üretilen n Glikoprotein IIb/IIIa reseptör blokerleridir. Kararsız angina ve Q'suz Mİ'li hastalarda, tirofiban, aspirin ve İV heparin kombinasyonunun, tek heparin ve aspirin kombinasyonuna göre ilk 48 saatte mortalite ve Mİ riskini %2.6'dan %0.9'a indirdiği (%66 risk azalması), 30 gün içerisinde %11.9'dan %8.7'ye indirdiği (%30 risk azalması), PRISM-PLUS çalışmasında gösterilmiştir (18). Eptifibrate (Integrilini) ile birlikte heparin kullanıldığında 30 günlük Mİ ve mortalite oranında az oranda da olsa azalma sağlandığı PURSUIT çalışmasında belirlenmiştir (%15.7'den %14.2'ye, %9'luk azalma) (19,20).

Yapılan birçok çalışma ve meta-analizlerle heparinin akut korone sendromlardaki yararı gösterilmiştir (21,22). Bolus dozu sonrası (10.000 Ü), aPTT kontrolüyle infüzyon tedavisi uygulanır (1000 Ü/saat). aPTT normal düzeyinin 2 katı kadar olmalıdır (65-70 saniye). Düşük molekül ağırlıklı heparinler daha güvenilir antikoagülasyona olanak sağlarlar. Düşük molekül ağırlıklı heparinin, standart heparin kadar etkili olduğu FRISC, FRIC ve ESSENCE çalışmalarıyla gösterilmiştir (22). Antikoagülanların etki uzun süreli tedavide kısmen azalmaktadır. Kararsız anjina pektorisin tıbbi tedavisinde, günümüzde maksimum yararı sağlamak için belirtilen tüm ilaçları kombine şekilde kullanmak gerekmektedir.

Antiinfeksiyöz ve Antiinflamatuvar tedavi: Aterosklerotik plakta, plak stabilizasyonunu sağlayabilmek için antiinfeksiyöz ve antiinflamatuvar tedavi önemlidir. Akut gelişen koroner arter hastalığı ve klamidyaya arasında ilişki olduğu görülmüştür (23). Helikobakter pylori, CMV ve HSV enfeksiyonlarının akut alevlenmelerde etkili olduğu düşünülmektedir. Kararsız anjina pektoris ve Q-dalgasız miyokard infarktüsü hastalarında, 30 günlük miyokard infarktüsü ve mortalite oranının Roxytromycin tedavisiyle %4'den %0'a, 6 ay içerisinde %9'dan %2'ye gerilediği gösterilmiştir (106).

GİRİŞİMSSEL TEDAVİ

Hastanede yatan hastalarda Mİ ve ölüm, koroner arter bypass greft gereksinimi, stabil anjina pektorisli hastalarda kararsız anjina pektorisli hastalardan

daha azdır. Balon yöntemindeki gelişmelerle komplikasyon oranları zamanla azalmaktadır. Erken dönemlerde gözlenen %9.3'lük komplikasyon oranı %1.6'ya indirilmiştir (24). Yeni nesil antitrombosit ilaçlar ve koroner stentleme yöntemlerinin gelişimi ile, komplikasyonların azaldığı ve tedavi başarısının daha yüksek olduğunu gösteren incelemeler mevcuttur. Komplikasyonlarda rol oynayan en önemli etken olan trombüs mevcudiyetinin, yeni antitrombosit ilaçların kullanılmasıyla birlikte önemini yitirdiği ve doğrudan trombüs mevcudiyetine bağlı olmadığı gösterilmiştir (25).

Koroner stentler: Akut miyokard infarktüsünde primer stent uygulamasının kısa dönem sonuçları, stent uygulanmasının güvenilir, komplikasyonu az ve iskemi yönünden başarılı sonuçları olduğu gösterilmiştir (25). Akut miyokard infarktüsü ve kararsız anjina pektorisde patogeneze göz önüne alındığında, primer stent uygulaması kararsız anjina pektorisde güvenli ve etkili bir yöntemdir. Günümüzde kararsız anjina pektorisde PTCA sonrası rezidüel darlık %30 'un üstünde ise, anatomik uygunluk varsa stent uygulaması yapılmaktadır. Lazer, aterektomi yöntemleri, termal balon anjioplasti, ultrasound enerjisi benzeri yöntemlerin balon PTCA'ya kararsız anjina pektorisde önemli üstünlükleri bulunmamaktadır. Bilakis bu yöntemler akut tıkanmaya daha çok sebep olabilmektedirler.

Tıbbi ve cerrahi tedavinin aynı derecede etkin olduğu randomize olmayan iki temel çalışmayla gösterilmiştir (26,27). 3 damar hastalığı saptanan hastalarda 5 yıllık sağkalım oranlarının cerrahi tedavi yapılanlarda daha etkili olduğu ve mortalitenin ejeksiyon fraksiyonu %30-49 aralığında olan hastalarda cerrahi tedavi ile daha azaldığı Veterans Administration çalışmasında (27) (%27'den %14'e indiği) gösterilmiştir.

CERRAHİ TEDAVİ

Her sene, stabil anginası olan hastaların %13-15'inde kararsız angina ortaya çıkmaktadır. Kararsız anjina çıkan hastaların %10-13'ünde miyokard infarktüsü gelişebilmektedir. Bu yüzden kararsız anginası olan bütün hastalar tıbbi medikasyon altına alınmalıdır (28).

Veterans Affairs (VA) çalışmasında (29), kararsız angina ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğunun (sol ventrikül EF %30-58) birlikte olduğu vakalarda, cerrahi tedavi medikal tedaviye göre etkili olduğu görülmüştür. Tüm vakalar için 10 yıllık mortaliteyi, cerrahi grubunda %39 , medikal grupta %38, olarak saptanmıştır. Sol ventrikül bozukluğu olanlarda mortalite oranlarını medikal grupta %49 ve cerrahi grupta %41 (p:0.15) olarak bulmuştur. Kardiyak nedeniyle hastaneye yatışlar cerrahi grupta daha az olarak görülmüştür (29). Bu çalışma ven greftleriyle yapılan baypasları kapsamaktadır. Miyokard koruma tekniklerinin ve arteriyel greftlerin gelişmesiyle cerrahi tedavinin olumlu olacağı kanaati mevcutsa da, ilerleyen tıbbi tedaviler sonucunda iyileştiği belirtilebilir.

Bertolasi ve arkadaşlarının (30) kısa dönemde yaptığı çalışmada, cerrahi tedavi ile daha az angina pectoris, daha az miyokard infarktüsü ve daha iyi yaşam süresi saptanmıştır. "National Cooperative Study Group" çalışmasında (30) ise yaşam süresinin iki yıllık dönemde değişmediği, cerrahide %90, medikal grupta %91 olarak gerçekleştiği ileri sürülmüştür. Tıbbi tedavi gören hastaların %32'sinin 24 aylık periyotta cerrahi gruba geçtiği belirtilmektedir.

Bypass cerrahisi kararsız angina pektorisde sol ana koroner hastalığı ve/veya 3-damar hastalığı veya 2-damar hastalığı ile birlikte LAD proksimal tutulumla belirgin sol ventrikül disfonksiyonu olan hastalarda, tıbbi tedaviye ve PTKA 'ya üstün bulunmaktadır. Diyabetiklerin erken bypass cerrahisinden yarar göreceği BARI çalışmasında savunulmuştur. Desteklenmesini sağlayacak çalışmalar sonrası daha kesin olarak önerilecektir. Sol ventrikül fonksiyonu iyi olan hastalarda veya aterosklerozu yaygın olmayan hastalarda cerrahi tedavinin tıbbi tedaviye üstünlüğü saptanmamıştır (106).

2.3 STABİL ANJİNA PEKTORİS TANIMI VE PATOGENEZ

Miyokard iskemisine bağlı semptomları tanımlamak amacıyla anjina pectoris tanımı kullanılmaktadır. Stabil angina pectoris tanımı, angina pektorisin şiddeti ,sıklığı ve süresinde değişiklikler olmaksızın haftalarca aynı

karakterde bulunması durumunu belirtmektedir. Miyokard oksijen tüketiminin artışı olan durumlarda ortaya çıkmaktadır. Miyokard iskemisi ataklarında ağrısız olan iskemi durumları sessiz iskemi olarak adlandırılmaktadır.

Miyokard perfüzyonu ve miyokardın oksijen gereksinimi arasında dengesizlikler oluştuğunda anjina pectoris meydana çıkmaktadır. Anjina pectoris miyokardın egzersiz veya stresle artan oksijen gereksinimini koroner arterlerdeki azalan kan akımının karşılayamaması sonucu oluşur. Bu durumun oluşması için koroner arterlerdeki daralık düzeyinin en az %50-70 olması gerektiği kabul edilmektedir. Darlık sayısı ve lezyon uzunluğu anjina pectorisin oluşumunda diğer iki etken olarak kabul edilmektedir (106).

DOĞAL GİDİŞ VE PROGNOZ

Stabil angina tanılı hastaların birçoğunda prognoz iyidir. Mortalite oluşturmayan miyokard enfarktüsü yılda %2-3, mortalite oluşturanlar ise %2-3 düzeyindedir (32). Hastalığın doğal gidişini risk faktörü modifikasyonu ve riski yüksek hastalarda revaskülarizasyon teknikleri değiştirilebilmektedir. Stabil angina pectorisi olan hastalarda koroner ateroskleroz çoğu zaman yavaş ilerlemektedir. Koroner darlık derecesiyle gelişecek olan kardiyak hadiseler arasında ilişki yoktur (33). Anjiyografik girişimden sonraki ilk 26 ayda miyokard enfarktüsü geçiren hastaların %52'sinde ilk lezyonun <%20 ve %78'inde <%50 olduğu görülmüştür (34). Başka bir çalışmada ise anjiyoplasti kararı verilen hastalarda yaklaşık olarak 73 ay sonra tekrarlanan anjiyografik girişimlerde hedefteki lezyonların ilerleyişinin diğer lezyonlardan fazla olmadığı bildirilmiştir (35).

Stabil angina pectorisli hastaların değerlendirilmesinde revaskülarizasyon işleminden yarar görecektir yüksek riskli hastaların belirlenmesi çok önemlidir. Sol ventrikül fonksiyonu kötü, sol ana koroner hastalığı, proksimal LAD hastalığının ,üç damar hastalığının kötü prognoz göstergeleri olduğu, ciddi angina pectoris tanımlayan ve/veya fonksiyonel testler sonrası iskemik şikayetleri kolay ortaya çıkan kişilerde de medikal tedaviyle prognozun kötü olduğu ve revaskülarizasyon işlemleriyle iyileştirilebileceği randomize kontrollü çalışmalarda gösterilmiştir (36,37,38).

2.4 STABİL ANJİNA PEKTORİSTE TANI VE FONKSİYONEL TESTLER

Dikkatle alınan anamnez stabil anjina pektorisli hastalarda çok önemli bilgiler verir. Ağrının egzersizle ilişkisi, yeri, süresi, vasfının araştırılması gerekmektedir.

Ağrı çoğu zaman retrosternal başlayıp her iki hemitoraksa, özellikle sol kola olmak üzere her iki kol, çene ve sırtta yayılabilir. Angina pektoris hastalarının çoğunda efor ve egzersiz gibi miyokardın oksijen tüketimini artıran etkenlerle uyarım olur. Bu durum istirahatle çoğu zaman geçer. İstirahatte ağrı oluştuğunda aritmiler, kararsız angina pektoris ve/veya koroner arter tonusu değişimleri, söz konusu olabilmektedir. Anjina pektorisli hastalarda ağrı baskı hissi, boğulma, tıkanma şeklinde tanımlanabilir. Egzersizle gelen anjina pektoris ağrısı istirahat ile 1-3 dakikada geçmektedir (106).

Bazı durumlarda semptomların ayırıcı tanısı gerekebilir. Gastroözofajiyal reflü, özofagus spazmı, safra taşı, peptik ülser, anksiyete, kas-iskelet sistemi hastalıkları ile ilgili non-spesifik göğüs ağrıları ayırıcı tanıda akla gelecek nedenlerdendir.

ANGİNA SINIFLAMASI

Angina pektoris Kanada Kalp Derneği (CCS) sınıflamasına göre:

Sınıf I: Günlük fiziksel aktiviteler anginaya neden olmaz. Ağır günlük aktivitelerde angina pektoris ortaya çıkar.

Sınıf II: Günlük fiziksel aktivitelerde hafif kısıtlanma mevcuttur. Hızlı yürüyüş veya merdiven çıkma, yokuş çıkma vb. günlük etkinliklerde ağrı oluşmaktadır. Bir kattan daha fazla merdiven çıkma veya doğal koşullarda 200 metreden fazla yürüyüşü semptomsuz olarak yapabilmektedir.

Sınıf III: Günlük fiziksel aktivitelerde belirgin şekilde kısıtlanma vardır. Normal hızda, doğal koşullarda 100-200 metre yürüyüş ve bir kat merdiven çıkıldığında semptomlar oluşmaktadır.

Sınıf IV: Günlük fiziksel aktivitelerde ileri şekilde kısıtlanma mevcuttur. Bazı zamanlar istirahatte dahi semptomlar ortaya çıkabilmektedir.

Hastalar anjina pektoris ağrısı sırasında endişeli soluk görünümlü ve terli olabilirler. Fakat angina pektoris ait bir fizik muayene bulgusu bulunmamaktadır. Göğüs ağrısı tarifleyen her hastaya EKG çekilmelidir. EKG çoğu kez normal olarak görülmektedir. İskemiye gösteren ST değişimleri, daha önce geçirilmiş miyokard enfarktüsü mevcut ise bu duruma ait bulgular saptanabilmektedir. İstirahat anında EKG değişiklikleri olan koroner arter hastalarında prognoz daha kötü olmaktadır (106).

FONKSİYONEL TESTLER

a) Egzersiz elektrokardiyografisi: Bisiklet ergometre veya tredmil (koşubandı) kullanılabilmektedir.

Egzersiz anında herhangi bir derivasyonda 1 mm'den fazla horizontal veya aşağı eğimli ST çökmesi iskemi açısından pozitif olarak değerlendirilir. ST değişimlerinin kalp hızıyla olan ilişkisinin ST kalp hızı eğimi ve ST- toparlanma indeksi ile araştırılması daha güvenilir bir yöntemdir.

Egzersiz anında filtre edilmiş EKG'lerde saptanan, egzersiz sonunda, filtre edilmeyen EKG'lerde görülmeyen, istirahat döneminde 1 dakikadan önce kaybolan, bayanlarda sadece inferior bölge derivasyonlarında saptanan ST çökmelerinin yalancı pozitiflik ihtimali yüksektir (39). Yeterli süre egzersiz yapılabilir ve deneyimli kişilerce yorumlandığında egzersiz EKG'nin iskeminin saptanmasında duyarlılığı %70, özgüllüğü ise %80 düzeylerindedir. Asemptomatik kişilerde tarama testi olarak önerilmemektedir (106).

Egzersiz testi sırasında kötü prognoz göstergeleri:

1. Düşük egzersiz nabzında (<120/dk) veya düşük iş yükünde (<6 MET) semptomların ortaya çıkması ve/veya ST çökmesi

2. 2 mm'den daha fazla ST segment çöküşü
3. 5'den daha fazla derivasyonda ST çökmelerinin görülmesi
4. Dinlenme döneminde 5 dk'dan fazla süren ST çökmelerinin olması
5. Egzersiz anında iş yükü artışı ile birlikte nabız sayısında düşüş görülmesi
6. Egzersiz anında arter basıncında 10 mm veya daha fazla düşme

b) Ambulatuvar EKG: Nadir olarak egzersiz EKG ile elde edilen verilere ek yarar sağlar. Bu tetkikle saptanan ST çökmelerinin koroner arter hastalığı tanısında duyarlılık ve özgüllüğü egzersiz EKG'dekinden düşüktür.

c) Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS): Çoğunlukla fizik egzersiz ile birlikte, yeterli egzersiz yapamayan hastalarda dobutamin ve dipiridamol gibi farmakolojik ajanlarla uygulanır. Sık olarak kullanılan izotoplar talyum 201 ve teknisyuma bağlanan tetrofosmin ve sestamibi gibi ajanlardır. Koroner arter hastalığının tanısında duyarlılık ve özgüllüğü %90 düzeylerindedir. Tanı değeri egzersiz EKG'den fazladır. Ayrıca iskeminin lokalizasyonunu elde etmek de mümkündür (40). MPS'de riskli hastaların tanımlanmasında özgüllüğü çok yüksek olan parametreler ise birden fazla koroner damar bölgesinde defekt bulunması, akciğer/kalp talyum oran artışı, geçici sol ventrikül dilatasyonu benzeri bulgular olarak tanımlanır.

d) Stres ekokardiyografisi: Kalp boşluklarının genişliği, duvar hareketlerinin bozuklukları ve ejeksiyon fraksiyonunu (EF) saptanmasında istirahatte yapılan ekokardiyografi önemlidir. İndirekt olarak koroner arter hastalığı tanısına yardımcı olmaktadır. Ayrıca anginaya neden olabilecek diğer kardiyak patolojilerin(kapak hastalığı, hipertrofik kardiyomiyopati vb.) tanınmasında da yararlıdır.

Dipiridamol, dobutamin, adenozin benzeri ajanlar farmakolojik stres oluşturmak amacıyla kullanılmaktadır. En çok tercih edilen farmakolojik ajan dobutamindir. Dobutamin stres ekokardiyografisi, koroner arter hastalığı tanısına yardımcı olmak

yanında miyokard canlılığının gösterilmesi amacıyla da kullanılmaktadır. MPS ile karşılaştırıldığında maliyeti daha düşüktür. Duyarlılık ve özgüllük yönünden stres ekokardiyografisinin iskemi açısından MPS'e eşdeğer olduğu bildirilmektedir (41).

e) Stres radyonüklid anjiyografi: Teknisyumla işaretlenmiş eritrositlerin kullanımıyla istirahat radyonüklid anjiyografi ejeksiyon fraksiyonu ölçümünde, ventrikül fonksiyonlarını değerlendirilmesinde en hassas teknik olarak görülmektedir. Fizik egzersiz ve farmakolojik stres eşliğinde de uygulanabilmektedir. Stres ekokardiyografisine benzer olarak, EF değişikliklerini ve duvar hareket bozukluklarını tespit ederek koroner arter hastalığı tanısını koydurabilmektedir.

Egzersiz testinden önce koroner arter hastalığı olasılığı düşük olan ($< \%25$) , egzersiz toleransı iyi olan ve iskemik bulguları bulunmayan hastalarda başka bir incelemeye ihtiyaç yoktur. Egzersiz testinden sonra koroner arter hastalığı olasılığı yüksek olan ($> \%80$) hastalarda semptomlar ileri derecede ve medikal tedaviyle kontrol altına alınması zor ise girişimsel tedaviye ihtiyaç olup olmadığına karar vermek için koroner anjiyografi endikasyonu doğmaktadır. Egzersiz testinden sonra olasılığı orta derecede olan ($\%20-80$) hastalarda ikincil bir test gerekmektedir. Seçilecek bu test deneyimine göre MPS veya stres ekokardiyografisi olabilir. Egzersiz testinde EKG sonucu negatif olan fakat ciddi semptomu olan hastalarda, ikincil stres testi (MPS veya stres EKO) veya koroner anjiyografi gerekli olabilmektedir (106).

Angina pectorisli, sol ventrikül hipertrofisi dal bloku, preeksitasyon benzeri nedenler ile egzersiz EKG sonuçları nondiyagnostik hastalar ve/veya yeterli egzersiz yapamayan veya ciddi semptomları olan , egzersiz EKG sonuçları normal olgular, atipik angina pectorisli ve egzersiz EKG sonuçları pozitif olan , yalancı pozitif EKG sonucu olasılığı yüksek kişilerde (genç kadınlar) tipik angina pectoris ve pozitif egzersiz EKG sonucu varlığı durumları MPS veya stres ekokardiyografinin yararlı olabileceği durumlar olarak görülmektedir (106).

Koroner anjiyografi: Koroner arter hastalığında darlıkların anatomik öneminin gösterilmesinde en güvenilir yöntemdir. Deneyimli kişilerce ve deneyimli merkezlerde uygulandığında çok düşük ($\%0,1$) mortalite riski taşımaktadır. Koroner anjiyografi yapılması önerilen durumlar (42,43).

1. Tedaviye yeterli yanıt vermeyen ciddi angina pectoris: Kanada Kalp Derneği (CCS) sınıf III angina pectoris.
2. Miyokard infarktüsü sonrası angina pectoris veya düşük eforda iskemi saptanan CCS sınıf I-II angina pectoris.
3. Dal bloklu hastalarda kronik stabil angina pectoris ve MPS sonucu iskemi
4. Periferik cerrahi girişimler (Aort anevrizması, karotis ve femoral arterler) düşünüldüğünde
5. Önceden revaskülarizasyon yapılan hastalarda ciddi angina pectoris
6. Şiddetli ventriküler aritmiler
7. Mesleki nedenlerle kesin tanı gereği (pilot, uzun yol şöforleri vb.)

Koroner anjiyografiyle darlık derecesi olduğundan daha az görülebilmektedir. İntrakoroner ultrason koroner arter hastalığında plak morfolojisini göstermekte ek bilgi sağlamaktadır.

2.5 STABİL ANJİNA PEKTORİSTE TEDAVİ SEÇENEKLERİ

Stabil angina pektoris tedavinin amacı semptomları sonlandırarak yaşam kalitesini artırmaktır. Bunun yanında ölümleri ve miyokard infarktüsünü engelleyerek yaşam süresini uzatma amacı olmalıdır. Yaşam tarzı değişimleri ve ilaç uygulamaları her iki amacında kapsamaktadır. Bazı hastalarda revaskülarizasyon girişimlerine ihtiyaç duyulabilmektedir.

Stabil angina pektoris semptomları ortadan kaldırmaya yönelik öncelikli üç grup ilaç kullanılmaktadır. Bu üç grup nitratlar, beta blokerler ve kalsiyum kanal blokerleri dir. Miyokardın oksijen tüketimini (mVO₂) azaltıcı ilaçlar , miyokardın oksijen ihtiyacının arttığı durumlarda oluşan iskemik atakların önlenmesinde, koroner vazomotor tonusu azaltan ilaçların ise miyokarda oksijen sunumunun azaldığı

durumlarda kullanılması daha uygundur. İlaç seçimlerinde ilaçların diğer farmakolojik özellikleri, yan etkileri, ilaç etkileşimleri, mevcut diğer hastalıklar dikkatli şekilde değerlendirilmelidir (106).

Nitratlar: Nitratların esas mekanizması venodilatasyon, ard yükün azaltılması ve koroner arterlerde dilatasyondur. Stabil angina pectoris semptomlarını azalttığı, egzersiz toleransında iyileşme sağladığı gösterilmiştir.

Nitratların AMI sonrası morbidite ve mortaliteyi etkisi olmadığı ISIS 4 (44) ve GISSI 3 (45) çalışmalarında bildirilmiştir. Kronik stabil angina pectoriste nitratlar ile prognozu araştıran uzun soluklu bir çalışma henüz bulunmamaktadır.

Sublingual kullanılan nitratların etkileri çok kısa sürede başlar (birkaç dakikada). Etkileri kısa sürelidir; 30-45 dakikada bitmektedir. Sublingual kullanılanların profilaktik kullanımı sınırlıdır. Transdermal veya oral olan formlar profilaktik kullanıma daha uygundur. Vazospastik angina pectoriste, beta blokerler ilaçların kullanılmadığı durumlarda ilk seçenek olarak kullanılabilirler. Nitrat toleransı önemli bir sorun olabilmektedir. Öncelikli yan etkisi baş ağrısıdır. Diğerleri ise senkop ve flushingtir (106).

Beta blokerler: Daha çok beta1 reseptörlerini bloke ederek etkinlik göstermektedirler. Nonselektif beta blokerler beta2 reseptörlerini de bloke etmektedir. Selektif olan beta blokerler yüksek dozda beta2 reseptörlerine etkinlik sağlarlar. Beta1 reseptörlerini etkileyen beta blokerler kalp hızı ve kontraktilite azalması sonucu miyokardın oksijen tüketimini azaltırlar. Beta blokerlerin stabil angina pectoriste prognozun takibi ve etkilerinin araştırıldığı büyük çapta bir çalışma henüz bulunmamaktadır. Kontrendikasyonu olmayan stabil anginalı hastalarda beta blokerler ilk tercih olarak kullanılmalıdır. Astım, periferik damar hastalığı, insüline bağlı diyabet hastalarında selektif beta blokerlerin kullanılması gerekmektedir. Bu hastaların yakından izlenmesi önemlidir. Beta blokerlerin yan etkileri bradikardi, kalp yetersizliği, hipotansiyon, bronkospazmdır (106).

Kalsiyum kanal blokerleri: Miyokard ve düz adele hücrelerine kalsiyum girişini inhibe ederek etkinlik gösterir. Koroner arteriyal sistemde genişleme ve kan

akımında artış sağlamaktadırlar. Dihidropiridinlerin akut periferik vazodilatasyona bağlı flushing, postüral senkop, hipotansiyon, başağrısı benzeri yan etkileri daha fazla olmaktadır. Çabuk gerçekleşen vazodilatasyon refleks sempatik aktivitenin uyarılmasına ve kalp hızının artışına yol açar. Amlodipin gibi yeni jenerasyon dihidropiridinlerin etkileri daha yavaş başlar. Vazodilatatör yan etkileri daha az olmaktadır. Verapamil A-V düğümde iletiyi azaltır ve negatif inotropik etki gösterir.

Kalsiyum kanal blokerlerinin prognoz üzerine olan etkileri yönünden tartışmalar mevcuttur. Verapamil ve diltiazemin mortaliteyi azalttıkları gösterilememiştir. Kısa etkili kalsiyum kanal blokörü olan nifedipinin akut miyokard infarktüsünde mortaliteyi artırdığı bildirilmiştir. Bu nedenle kalsiyum kanal blokerlerinin özellikle vazospastik angina pektorisde tercih edilmesi uygundur. Beta blokerlerin kontrendike olduğu durumlarda ve/veya yeterli etkiyi oluşturmadığı durumlarda kullanılmalıdır (106).

Kombinasyon tedavisi: Birçok çalışma ve yayında beta blokerler ilaçların uzun etkili nitratlar veya kalsiyum kanal antagonisti ilaçlarla birlikte kombine olarak kullanıldığında semptomları ortadan kaldırmada daha etkin olduğu gösterilmiştir (45).

Nitrat + beta bloker: Periferik vazodilatasyonla etki gösteren nitratlar ile başlıca etkilerini kalp hızı ve kontraktiliteyi azaltarak gösteren beta blokerler ilaçların birlikte kullanımları ilk seçenek olarak kombinasyon tedavisinde düşünülür. Nitratlara bağlı olarak meydana gelen vazodilatasyonun neden olacağı refleks taşikardi beta bloker ilaçlar ile ortadan kaldırılabilir. Beta bloker ilaçların periferik damarlarda direnç artırıcı etkileri ise nitratların neden olduğu vazodilatatör etkisiyle engellenebilir.

Beta bloker + kalsiyum kanal blokeri: Zorunlu olmadıkça beta blokerler ile birlikte verapamil, diltiazem benzeri kalsiyum kanal antagonistleri miyokard kontraksiyonu ve A-V iletiye olan etkileri nedeniyle kullanılmamalıdır. Amlodipinin atenolol ile, nifedipinin de farklı beta blokerlerle kullanımında etkinlik ve güvenilirlikleri gösterilmiştir. Bu tip kombinasyonlarda dihidropiridin grubu kalsiyum kanal antagonistlerinin, yavaş salınımlı formlarının seçilmesi önemlidir.

Nitrat + kalsiyum kanal blokeri: Başlıca etkileri vazodilatasyonla olmasına rağmen primer venodilatasyon yapan nitratlarla , arteriyal dilatasyon etkileri öne çıkan kalsiyum kanal antagonistlerinin birlikte kullanılmaları daha uygundur. Refleks taşikardiden kaçınma amacıyla verapamil veya diltiazem seçimi daha uygundur.



3. KORONER ARTER BYPASS GREFT ENDİKASYONLARI

Bütün semptomatik koroner arter hastalarında,arz-talep uyumsuzluğu bulunmaktadır. Medikal tedavi bu arz talep uyumsuzluğunu, talebi çeşitli yollarla azaltarak gidermeye çalışır. Bunun aksine perkutan girişimler ve koroner arter bypass cerrahisi revaskülarizasyon yöntemiyle koroner kan akımını arttırmak suretiyle bu dengesizliği çözmektedir.

Koroner bypass cerrahisinin hedefleri şöyle özetlenebilir, anginal semptomları ortadan kaldırmak, iskemiye engellemek, oluşabilecek olan miyokard infarktüsüne engel olmak, yaşam süresini uzatmak , sol ventrikül fonksiyonlarının bozulmasını ve kişinin egzersiz toleransını artırmaktır (46).

ÖNERİ SINIFLARI

SINIF I Kanıt ve/veya genel kabul; tedavi veya girişimin etkin ve faydalı olduğudur.

SINIF II Uygulanan tedavi veya girişimin etkin ve faydalı olduğu konusunda farklı fikirler ve/veya çelişen kanıtlar vardır.

SINIF IIa Kanıt/fikir, uygulamanın etkin ve faydalı olduğu yönündedir.

SINIF IIb Etkinlik ve faydayı gösteren daha az kanıt ve fikir vardır.

SINIF III Kanıtlar veya genel kabul, uygulanan tedavi veya girişimin uygun olmadığı yönündedir (46).

KANIT DÜZEYLERİ

Kanıt Düzeyi A - Veriler; birden fazla randomize klinik çalışma veya meta-analizden elde edilen kanıtlar.

Kanıt Düzeyi B - Veriler; bir randomize klinik çalışma veya geniş randomize olmayan çalışmalardan elde edilen kanıtlar.

Kanıt Düzeyi C - Uzmanların fikir birliği ve/veya küçük çalışmalar, retrospektif çalışmalar ve kayıtlardan elde edilen bilgilerle elde edilen kanıtlar (46).

KABG GREFT SEÇİMİ ÖNERİLERİ

SINIF I - Kanıt düzeyi B - Mümkünse LIMA; LAD'ye bypass için kullanılmalıdır.

SINIF IIa - Kanıt düzeyi C - LIMA; bypass grefti olmak için uygun değilse, RIMA; LAD'ye bypass için kullanılabilir.

SINIF IIa - Kanıt düzeyi B - Klinik ve anatomik uygunluk halinde ikinci IMA'nın sol sirkumfleks arter veya sağ koroner artere (kritik darlık mevcutken ve sol ventrikülü perfüzyonu oluyorken) kullanılması, yaşam süresini arttırmak ve yeniden girişimleri azaltmada faydalıdır.

SINIF IIb - Kanıt düzeyi C - 60 yaş ve/veya altında komorbiditesi düşük olan veya olmayan hastalarda komplet arteriyal revaskülarizasyon uygun olabilir.

Kanıt düzeyi B - Sağ koroner artere arteriyal greft uygulanması $\geq$ %90 kritik darlığın varolduğu durumlarda uygun olabilir.

Kanıt düzeyi B - Sol koroner sistem arterlerinde $>$ %70 (ciddi), sol ventrikülü besleyen sağ taraf koroner arterlerinde $\geq$ %90 (kritik) darlık varlığında radyal arter kullanımı uygun olabilir.

SINIF III - Kanıt düzeyi C(Zararlı) - Kritik olmayan ($<$ %90) sağ koroner arter darlığında (46).

AKUT MYOKARD İNFARKTÜSÜNDE KABG (ACİL)

SINIF I - Kanıt düzeyi B - 3 durum beraber ise; 1) PKG, başarısız veya yapılamıyorsa 2) KABG için uygun anatomi bulunması 3) İstirahat halinde belirgin iskemi ve/veya medikal tedaviye dirençli hemodinamik instabilite bulunması durumunda .

Kanıt düzeyi B - Postinfarkt mekanik komplikasyonları (Serbest duvar rüptürü ,ventriküler septal rüptür, papiller kas infarktüsü ve/veya rüptürü sonrası mitral yetmezliği) tamiri için operasyona alınan hastalarda.

Kanıt düzeyi B - Kardiyojenik şokta (KŞ) hastalarda, KABG için uygun anatomi varlığında; Miyokard infarktüsü-Kardiyonejik şok veya miyokard infarktüsü - KABG arasındaki süreye bakılmaksızın.

Kanıt düzeyi B - %50 ve üzerinde sol ana koroner darlığı ve/veya 3 damar hastalığı olan hastalarda iskemik kökenli olduğu düşünülen yaşam tehdit eden aritmi varlığında.

SINIF IIa - Kanıt düzeyi B - Çoklu damar hastalığı olan, STEMI sonrasında ilk 48 saat içinde tekrarlayan angina pectoris veya miyokard infarktüsü varlığında.

Kanıt düzeyi B - 75 yaş üzeri, ST segment elevasyonu veya sol dal bloğu mevcut olan, revaskülarizasyona uygun olan, miyokard infarktüsü – Kardiyojenik şok arasındaki süreye bakılmaksızın; PKG veya KABG ile erken revaskülarizasyon varlığında uygulanır.

SINIF III – Kanıt düzeyi C - Dirençli angina pectoris, canlı myokard alanı az olan, stabil hemodinamide acil KABG yapılır.

Kanıt düzeyi C - Başarılı epikardiyal reperfüzyon, başarısız mikrovasküler reperfüzyon (noreflow) acil KABG yapılır (46).

YAŞAM TEHDİT EDİCİ VENTRİKÜLER ARİTMİ

SINIF I - Kanıt düzeyi C - Ani kardiyak ölüm nedeniyle resüstasyon yapılmış, veya belirgin KAH ($\geq$ %50 darlığı olan sol ana koroner arter ve/veya $\geq$ %70 darlığı olan 1,2 veya tüm 3 epikardiyal koroner arter) sonucu olduğu düşünülen sustained ventriküler taşikardisi olan, ve myokard iskemisi devam eden hastalarda KABG yapılır.

SINIF III (zararlı) - Kanıt düzeyi C - Skar dokusu olan ventriküler taşikardi ve iskemi bulgusu olmayan hastalarda KABG yapılır (46).

BAŞARISIZ PKG SONRASI ACİL KABG

SINIF I - Kanıt düzeyi B - Başarısız PKG sonrasında devam eden iskemi veya sağlam miyokard dokusunu besleyen koroner arterlerde tıkanma ihtimali halinde yapılır.

Kanıt düzeyi B - Başarısız PKG sonrası koagülasyon sistemi bozukluğu ve önceden sternotomi olmaması halinde hemodinamik stabilizasyon sağlanması amacıyla yapılır.

SINIF IIa - Kanıt düzeyi C (Uygun) - Başarısız PKG sonrası kritik bir anatomik bölgedeki yabancı cismin çıkarılması amacıyla yapılır.

Kanıt düzeyi C (faydalı olabilir) - Başarısız PKG sonrası pıhtılaşma sistemi bozukluğu olan ve önceden sternotomisi olmayan hastada hemodinamik stabilizasyon sağlanması için yapılır.

SINIF IIb - Kanıt düzeyi C (Düşünülebilir) - Başarısız PKG sonrası hemodinamik stabilizasyonu sağlamak için önceden sternotomili olan hastalarda yapılır.

SINIF III - Kanıt düzeyi C (Zararlı) - Başarısız PKG sonrası iskemi ve oklüzyon tehlikesinin bulunmaması durumunda yapılır.

Kanıt düzeyi C (Zararlı) - Başarısız PKG sonrası anatominin uygun olmaması veya tekrar akımın sağlanamaması durumunda yapılır (46).

DİĞER KARDİYAK GİRİŞİMLERLE BERABER KABG

SINIF I - Kanıt düzeyi C - Koroner arter cerrahisi dışı kardiyak cerrahi planlanan hastalarda %50 ve üzeri sol ana koroner, %70 ve üzeri diğer majör koroner arter hastalığı olması durumunda yapılır.

SINIF IIa - Kanıt düzeyi C – Koroner arter cerrahisi dışı kardiyak cerrahi yapılacak hastalarda LAD’ye bypass amacıyla LIMA kullanılması durumunda yapılır.

Kanıt düzeyi C – Koroner arter cerrahisi dışı kardiyak cerrahi yapılacak hastalarda %50 üzerinde koroner arter darlığı olanlarda KABG uygulanır (46).

YAŞAM SÜRESİNİ ARTTIRMAK İÇİN REVASKÜLARİZASYON ‘SOL ANA KORONER SOL ANA KORONER REVASKÜLARİZASYON’

SINIF I - Kanıt düzeyi B - $\geq 50\%$ sol ana koroner arter darlığında KABG yaşam süresini uzatmak için uygulanır.

SINIF IIa - Kanıt düzeyi B - $\geq 50\%$ korunmasız sol ana koroner arter darlığında, seçilmiş, stabil hastalarda PKG; KABG alternatifi olabilir : 1) PKG ile düşük komplikasyon, uzun süre açıklık sağlanacağı düşünülen anatomik durum SYNTAX skor ≤ 22 ; ostiyal veya gövde lezyonları 2) Klinik durumun cerrahi operasyon riskini arttırdığı düşünülüyorsa (STS tahmini risk $\geq 5\%$ ameliyat mortalitesi) uygulanır.

Kanıt düzeyi B - UA/NSTEMI'li korunmasız sol ana koroner arter darlığının sorumlu lezyon olduğu durumlarda ve hasta KABG için aday değil ise PKG uygulanır.

Kanıt düzeyi C - Akut STEMI'li korunmasız sol ana koroner arter darlığının sorumlu lezyon olduğu durumlarda, distal koroner arter akım TIMI 3 den az olduğunda yapılır ve PKG; KABG'den daha hızlı ve güvenle yapılacak ise uygulanır.

SINIF IIb - Kanıt düzeyi B - $\geq 50\%$ korunmasız sol ana koroner arter darlığında seçilmiş, stabil aşağıdaki durumlarla beraber yaşam süresini arttırmak için PKG uygun olabilir 1) PKG için düşük-orta risk, uzun dönem sonuçlar için orta-iyi sonuç tahmini (SYNTAX skor < 33 , bifurkasyon lezyonu) 2) Klinik durum itibarıyla artmış komplikasyon ihtimali (orta ileri KOAH, CVH sekeli, geçirilmiş kardiyak operasyon; STS tahmini risk $> 2\%$ ameliyat mortalitesi)

SINIF III - Kanıt düzeyi B - Stabil, $\geq 50\%$ korunmasız sol ana koroner arter darlığı olan, PKG için anatomisi uygun olmayan ve KABG için iyi bir aday olan hastalarda yaşam süresini arttırmak için PKG yapılmamalıdır (46).

YAŞAM SÜRESİNİ ARTTIRMAK İÇİN REVASKÜLARİZASYON 'SOL ANA KORONER DIŞI KORONER ARTER HASTALIĞI'

SINIF I - Kanıt düzeyi B - Ciddi 3 koroner arter hastalığı $\pm$ proksimal LAD tutulumu veya proksimal LAD darlığı + bir diğer majör koroner arter darlığında KABG uygulanır.

KABG; Kanıt düzeyi B PKG ; Kanıt düzeyi C - Majör bir koroner arterdeki ciddi ($\geq 70\%$ darlık) darlığın yarattığı iskemi kökenli olduğu düşünülen ventriküler taşikardi nedeniyle resüsite edilmiş hastalarda KABG veya PKG uygulanır.

SINIF IIa - Kanıt düzeyi B - Ciddi (≥ 70 darlık) 2 koroner damar hastalığı ile; geniş miyokardiyal iskemi veya canlı miyokard dokusunda geniş bir alanı besleyen hedef damarların hastalığında KABG uygulanır.

Kanıt düzeyi B - Hafif orta sol ventrikül sistolik disfonksiyon (EF %35-50), canlı miyokard ve ciddi (≥ 70 darlık) çok koroner damar hastalığı veya proksimal LAD hastalığında KABG yapılır.

Kanıt düzeyi B - LAD proksimal (≥ 70 darlık) ve geniş iskemik infarkt alanı; LIMA ile revaskülarizasyon uygundur.

Kanıt düzeyi B - Kompleks 3 koroner damar hastalığında (SYNTAX skor >22) $\pm$ proksimal LAD cerrahiye uygun olan hastalarda KABG'yi PKG'e tercih edilmelidir.

Kanıt düzeyi B - Özellikle LAD'ye LIMA anastomoze edilecek, diyabetes mellitusu olan çoklu koroner damar hastalarında KABG, PKG'e tercih edilmelidir.

SINIF IIb - Kanıt düzeyi C - Proksimal LAD'yi kapsamayan ve yaygın iskemik alanların olmadığı; Ciddi (≥ 70 darlık) 2 majör koroner arter darlığında KABG in yaşam süresine katkısı belirsiz olarak görülmektedir.

Kanıt düzeyi B - 2 veya 3 koroner arter hastalığında $\pm$ proksimal LAD veya tek koroner damar proksimal LAD hastalığında PKG'in yaşam süresine katkısı belirsiz olarak görülmektedir.

Kanıt düzeyi B - KABG ciddi sol ventrikül sistolik disfonksiyonlu (EF <35), stabil iskemik kalp hastalığında yaşam süresini arttırmak amacıyla canlı miyokard olsun yada olmasın primer tedavi olabilmektedir.

Kanıt düzeyi B - Geçirilmiş KABG ve noninvaziv testlerde gösterilen geniş ventrikül ön duvar iskemisi olan hastalarda KABG ve PKG in yaşam süresine katkısı belirsiz olarak görülmüştür.

SINIF III - Kanıt düzeyi B - KABG ve PKG ; anatomik veya fonksiyonel olarak ciddi olmayan ($< \%70$ sol ana koroner dışı darlık, $FFR > 0.80$, noninvaziv tetkiklerde iskeminin hafif veya olmaması) sol sirkumfleks veya sağ koroner arteri içeren, 1 veya daha fazla koroner arter darlıklı, stabil iskemik kalp hastalığında yaşam süresini arttırmak için primer veya temel tedavi olarak kullanılmaması gerekmektedir (46).

SEMPTOMLARI İYİLEŞTİRMEK İÇİN REVASKÜLARİZASYON

SINIF I - Kanıt düzeyi A - KABG ve PKG 1 veya daha fazla ciddi koroner arter darlığı ($\geq \%70$ darlık) olan uygun medikal tedavi altında angina pectorisi devam eden hastalarda semptomların iyileştirilmesinde faydalı olmaktadır.

SINIF IIa - Kanıt düzeyi C - KABG ve PKG ≥ 1 damar hastalığı olan, uygun medikal tedavinin ilaca bağlı kontrendikasyon, yan etkiler veya hasta tercihi nedeniyle uygulanamadığı; angina pectorisi devam eden hastalarda semptomların iyileştirilmesinde uygulanır.

Kanıt düzeyi C - Önceden KABG olmuş, iskemi ile beraber ≥ 1 ciddi koroner arter darlığı ($\geq \%70$ darlık) olan, uygun medikal tedavi altında angina pectorisi devam eden hastalarda PKG uygulanır .

Kanıt düzeyi B - Kompleks 3 koroner damar hastalıklarında (SYNTAX skor > 22) $\pm$ proksimal LAD lezyonu hastanın KABG için uygun olması durumunda PKG yerine KABG tercih edilmelidir.

SINIF IIb - Kanıt düzeyi C - Önceden KABG olmuş, ≥ 1 damar hastalığı ($\geq \%70$ darlık) olan, PKG'e uygun olmayan ve uygun medikal tedavi ile angina pectorisi devam eden hastalarda KABG uygulanır.

Kanıt düzeyi B - KABG' e tamamlayıcı olarak yapılan transmiyokardiyal lazer revaskülarizasyon; greftleme yapılması mümkün olmayan koroner arterlerin perfüze ettiği canlı miyokard dokusu için yapılabilmektedir.

SINIF III - Kanıt düzeyi C - KABG veya PKG anatomik ($\geq$ %50 sol ana veya $\geq$ %70 sol ana koroner dışı) veya fizyolojik sınırlara ulaşılmamış (anormal FFR) durumlarında semptomları düzeltmek amacıyla uygulanmamalıdır (46).



4 . KARDİYAK BİYOBELİRTEÇLER

Vücut tarafından üretilen, ölçülebilen , biyolojik durumun teşhis ve ayrımını gösteren kimyasal maddelere biyo-belirteçler denmektedir. Tıpta kullanılan birçok “biyo-belirteç” protein ,gen ve diğer kimyasal maddeler olarak patolojileri ve organ hasarını hızlı tanı ve tedavi için yönlendirmektedir. Biyo-belirteçler genel özellikleri bakımından yüksek duyarlılığa sahip olmalı, erken teşhis yaptırabilmeli, tedaviye yanıtı yönlendirebilmeli ilgili olguda konuda risk değerlendirme yapılabilmesini olanak tanımalı , ilgili hasar ve hastalık durumu için prognostik olmalıdır. Ayrıca biyo-belirteçler patolojiye özgün olmalı, diğer nedenlerden ayırt ettirebilmelidir. Hastalığın şiddeti ve klinik sonuçlar ile benzerlik göstermelidir. Bugün güvenli klinik biyo-belirteçler proteomiks teknikleri ve gen teknolojileriyle tespit edilmektedir (47,48,49,50). Bu yeni tekniklerin kullanımıyla birçok değişik biyo-belirteç keşfedilerek klinik uygulamaya girmiştir.

Miyokardiyal hasar habercisi olarak biyo-belirteçler Miyokardiyal stres miyositte gerilmeye, birçok peptid ve hormon salınımına , sonuçta hücrel ölüm veya nekroza neden olmaktadır. Bunun sonucunda da hücrel toksik inflamatuvar mediatörlerin ve metabolitler açığa çıkmasına neden olur. CRP (C-reaktif protein) ve laktat seviyeleri bu konuda yol gösterici olabilir fakat bu testler özgün olmayan testlerdir. Natriuretik peptidler ve Troponinler diğer biyo - belirteçlere göre en sık kullanılan ve daha özgün olan belirteçlerdir. Serumdan nekrotik miyosit hasarını ayırt ederek miyokardiyal hasarı belirleyebilirler.

Atrial natriüretik peptid (ANP) ve brain natriüretik peptide (BNP) sırasıyla atrial ve ventriküler miyokarddan sentezlenen ve salınırlar. 28 ve 32 amino asit içeren, küçük peptidlerdir. Pro-ANP ve Pro-BNP olarak sentezlenir, parçalanarak aktif ANP, BNP, amino-terminal (NT-pro-ANP ve NT-pro-BNP) parçalarına ayrışırlar. Dolaşımda BNP ve NT-pro-BNP artışı afterload artışını , ANP ve NT-proANP artışı preload artışını gösterir. Ağır miyokardiyal hasarda perikard sıvısındaki BNP ve ANP seviyeleri ile TroponinT (TnT) arasında arasında negatif bir korelasyon vardır. Kronik kardiyak iskemi ile ilişkili akut koroner tromboembolizm vakalarında en yüksek NT-Pro-BNP seviyelerine rastlanılmıştır (59).

BNP (beyin natriüretik peptid), sağlıklı erişkinlerde ve gençlerde 25 pg/ml altında ve NT-Pro-BNP (Beyin natriüretik öncü peptid) değeri de 70 pg/ml'ye eşit yada küçüktür. Patolojik değerler 80-100 pg/ml üzerindeki değerler kabul edilir. Pediyatrik olgularda ise gelişime bağlı değişkenlik göstermektedir. Normal değerleri, doğum - ilk 7 gün 170 pg/ml'a kadar normal, 7 günlük - 19 yaş 41 pg/ml'ye kadar normal sayılmaktadır. Özellikle 140 pg/ml üzerindeki seviyeleri çocuklarda kalp yetersizliğinin ciddi olduğunu göstermektedir (51). Miyokardiyal hasar ile sıvı dengesi ve sistemik damar direnci bozularak bu peptidin salınımı artar. Her iki belirtiç de erişkin kalp yetersizliğinde risk sınıflamasında kullanılmaktadır. BNP'nin sadece tanı koydurucu değil aynı zamanda prognozu da belirleyici olduğunu gösterilmiştir.

4.1 KARDİYAK HASAR BİYO-BELİRTEÇLERİ

En sık kullanılan biyo-belirteçler; kreatinin kinaz , kreatinin kinaz MB, troponinler (cTnI ve cTnT)'dir.

Troponinler, miyokardiyal sarkomer kompleksinin bir parçası olup , kalın miyosin ve ince aktin filamanları arasındaki ilişkiyi düzenlerler. 3 ünite bulunur: Troponin C, kalsiyumun bağlandığı alt unite , Troponin T - Troponin I aktin miyosin köprü oluşumunu inhibe etmektedir. 9 ay ile 2 yaş arasında gelişimsel formu cTnI erişkin haline döner. cTnI ve cTnT değerlerinin patolojik olarak yükselmesi her yaşta miyokardiyal hasarı özgün olarak gösterir. Miyokardiyal hasarın ardından 4 saat içinde yükselirler ve cTnI 7 gün , cTnT 10-14 gün yüksek kalırlar (52,53). Akut miyokard iskemisinde kalp kanında veya perikard sıvısı cTnI ve cTnT değerlerinin miyokard hasarının derecesine bağlı olarak artış gösterdiği, CK-MB'nin ise uyumlu değerler göstermediği gözlenmiştir (60,61,62)

Diğer potansiyel miyokardiyal hasar biyo-belirteçleri ;

a) C- reaktif protein erişkin hastalarda kalp yetersizliğinde mortalite göstergesi olduğu gösterilmiştir (54).

b) TNF- α ve TNF- α reseptörü

c) hsCRP (yüksek sensitif CRP)

d) Galektin-3 Kalp yetmezliği nedeniyle hospitalize olan hastalarda seviyesinin ikiye katlanmasının mortalite riskini artırdığı görülmüştür (55).

e) Kopeptin Kalp yetmezliğinde BNP ve NT-Pro-BNP'den daha güçlü bir mortalite belirleme belirteci olduğu gösterilmiştir (56).

f) Growth-differentiation faktör 15 İskemi/reperfüzyon safhalarında kardiyak korunmada önemli olduğu görülmüştür. Erişkin hastalarda akut koroner sendromda, serumdaki seviyeleri ile mortalitenin arasında bağlantı olduğu görülmüştür (57).

g) Matrix-remodeling proteinleri

h) İnterlokin reseptör ST2 Bu reseptör IL-33'e bağlanır. IL-33 fibroblastlar tarafından sentezlenen bir sitokindir. Doğrudan fibrosis ve remodeling'e katılır. Bu reseptörün artışı teşhisten 1 yıl sonraki ve uzun dönem mortalitenin belirleyicisi olan biyo-belirteçtir (58).

5. KARDİYAK REMODELİNG

Miyokardiyal hasar sonucunda ortaya çıkan, ventrikülün boyutunda, fonksiyonlarında ve şeklinde değişikliklerle karakterize olaya ventriküler remodeling denmektedir (63). Egzersiz ile veya büyüme esnasında meydana gelen kardiyak remodeling fizyolojik olarak tanımlanmaktadır. Ancak akut miyokard infarktüsü (AMI) ardından miyokarda gelişen sol ventrikül hipertrofisine yol açan durum ise patolojik remodeling olarak tanımlanmaktadır. Miyokard infarktüsü ve buna benzer patolojiler ventrikül yapısında kompleks değişikliklere neden olmaktadır. İnfarktüsün olduğu miyokard bölgesinde anormal dilatasyon ve doku zayıflaması, normal miyokard alanlarının hipertrofiye olması ve dilatasyonu görülmektedir (64). Remodeling başlangıcı erken dönemlerde başlayıp progresif bir şekilde artmaktadır. Remodelingin en önemli klinik belirleyicileri ,infarkt lokalizasyonu, infarkt alanı genişliği ,infarktten sorumlu arterin açıklığı olsa da bu klinik değişkenler kesin olmayan belirleyicilerdir. Küçük çaplı infarktüs alanları, inferiyor duvar infarktüslerinde ve infarktüstten sorumlu arterin açıklığı sağlanmış olan hastalarda bile kardiyak remodeling gelişebilmektedir. Kardiyak remodeling ve bununla yanında sol ventrikül dilatasyonu kötü prognozla sonlanmaktadır. İskemik kardiyomiyopatili hastalarda koroner revaskülerizasyon sonrası canlı miyokard dokusunun bulunması ejeksiyon fraksiyonu artışının habercileri arasında bulunmaktadır. Bunun haricinde diğer belirleyici faktörlerle alakalı sınırlı veri bulunmaktadır. Gerçi sol ventrikül sistolik fonksiyonlarının düzelmesinde ana belirleyicinin hangisi olduğu kesin olmamakla birlikte bütün klinik ergometric, sintigrafik, koroner anjiyografik ve operasyonel parametreler birlikte iskemik kardiyomiyopatide önemli bir rol aldığı iskemi ve ventriküler remodeling demostrasyonlu bazı çalışmalarlada gösterilmiştir (65,66,67,68). Sol ventrikül remodelingin erken tanınması, miyokard infarktüsü gelişen hastaların medikasyonunun düzenlenmesi açısından önemlidir. Bu nedenle sol ventrikül remodeling için prediktif değerlerin saptanması, invazif olmayan, kolay, basit, güvenilir yöntemlerle tanısının konması ve etkili tedavisi önemlidir.

5. 1 MİYOKARD ENFARKTÜSÜ SONRASI REMODELING BELİRLEYİCİLERİ

Fibrozis gelişimi:

Nekroz bölgesinde segmental fibrozis (bir cm^2 den daha geniş fibrozis alanını içeren iyileşmiş miyokardiyum), infarktüs sonrası nekroz dışı bölgelerde ise replasman ve interstisyel fibrozisin (fokal miyosit hücre kaybının sonucu olarak gelişen 1 cm^2 'den daha küçük miyokardiyal nedbeleşme) geliştiği gösterilmiştir (68). Miyokard infarktüsü fibrozisin esas nedeni olup, kalbin şekil ve boyutlarındaki değişimlere yardım etmektedir, fakat hastalığın ilerleyişiyle birlikte ventrikül yapısında kollagen birikmesinde ana etyolojik faktör olarak rol almaz. İnterstisyel fibrozis ile birlikte dağılmış miyosit kaybı, iskemik kardiyomiyopatide ventriküler remodelingin de ana nedeni olarak görülmektedir.

İskemik kardiyomiyopatide replasman ve interstisyel fibrozis miyokarda fibrotik dokunun neredeyse 70%'ini kapsar, buna karşın miyokard infarktüsünde ise bu tip fibrotik değişiklikler dokunun sadece %30'unu içerir (69).

Miyosit uzama mekanizması ve ventrikül duvarı içinde miyosit hücrelerinin birbiri üzerinde kayması boşluk hacminin artmasından sorumlu önemli yapısal mekanizmadır. Fibrozisin bu farklı formları ventrikül yapısının dilatasyonunda ve dekompanse egzantrik hipertrofide sınırlı olsa rol oynamaktadır. Çünkü miyositlerdeki hipertrofik ventriküler hacim ve ventrikül kitlesi arasındaki oranı korumada yetersizlik oluşmaktadır.

İnfarktüsteki sorumlu arterin önemi:

Diğer önemli bir özellik akut miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül remodelingin infarktüsteki sorumlu arterin (İSA) durumuna bağlı olduğudur. Lamas ve ark. (68) üç haftalık post-miyokard infarktüsü süresinde İSA %100 tıkalı olan hastalarda infarkt alanı genişlemesinin en belirgin özellik olduğunu ortaya koymaktadır. İSA %100 tıkalı olan hastalarda sol ventrikülün, İSA açık olan hastalara göre daha geniş olduğunu bildirmektedirler.

Hastane çıkışında ve öncesinde 6 haftalık süre aralıklarında ölçülen sol ventrikül hacminin İSA tıkalı olan hastalarda arttığını, İSA açık olan hastalarda değişim olmadığı Jeremi ve ark. (70) çalışmasında gösterilmiştir.

3 haftadan 1 yıla kadar olan geç remodellingin İSA tıkalı olanlarda çok daha ciddi olduğunu Phiffer ve ark. (96) çalışmalarında göstermişlerdir.

İSA'nın %100 tıkanıklığı; öncelikli olarak daha geniş non-kontraktıl segmente ve daha ciddi geç remodellinge gidiş gösterebilen infarkt alanlarının genişlemesine neden olmaktadır.

Sol ventrikül dilatasyonunun önemi:

Sol ventrikül remodelinginin önemi Hammermeister (72) ve White'ın (71) ortaya koyduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Bu çalışmada miyokard infarktüsü geçiren hastalarda sol ventrikül hacmini ölçüldükten sonra, miyokard infarktüsü sonrası sol ventrikül genişleme derecesini hayatta kalmanın kuvvetli bir belirleyicisi olduğu görülmüş ve mortalitenin bağımsız belirleyicilerini saptamak amacıyla yapılmıştır.

Hem diastol sonu hacminin hem de sistol sonu hacminin koroner anatomiden ve ejeksiyon fraksiyonundan daha iyi bir yaşam belirleyicisi olduğunu white ve ark. akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda göstermiştir. Sol ventrikülün boyutlarının, akut miyokard infarktüsü sonrası hastaların prognozunda önemli bir faktör olduğu gösterilmiştir (73).

Tecrübelerle miyokard hasarı ile kalp boyutları arasında bir oran olduğunu bilinmektedir. Bu durum anterior miyokard enfarktüsü geçiren hastalardaki bir seride kantitatif olarak gösterilmiştir (74). İnfarktüsün alanı sistol anında diskinetik veya akinetik olan bölümlerin diyastolik çapa yüzdesi olarak belirlenmiş olup, non-kontraktıl uzunluk yüzdesinin sol ventrikül hacminin korelasyonu görülmüştür.

Miyokard infarktüslü hastalarda sol ventrikül remodeling süreci akut olay sonrası infarkt alanının genişlemesinden sonra kontraktıl doku kaybı başlar. Sol ventrikülün genişleyerek biçiminin bozulmasıyla sonlanmaktadır. Reperfüzyon işlemi sonrası infarkt sahası sınırlanır. İnfarkt genişlemesi azalır (sistolik yükü düşürerek) ve

kontraktil olan ventrikül sahasının geç olan hipertrofisini azalır (sistolik ve diyastolik yükü azaltarak).

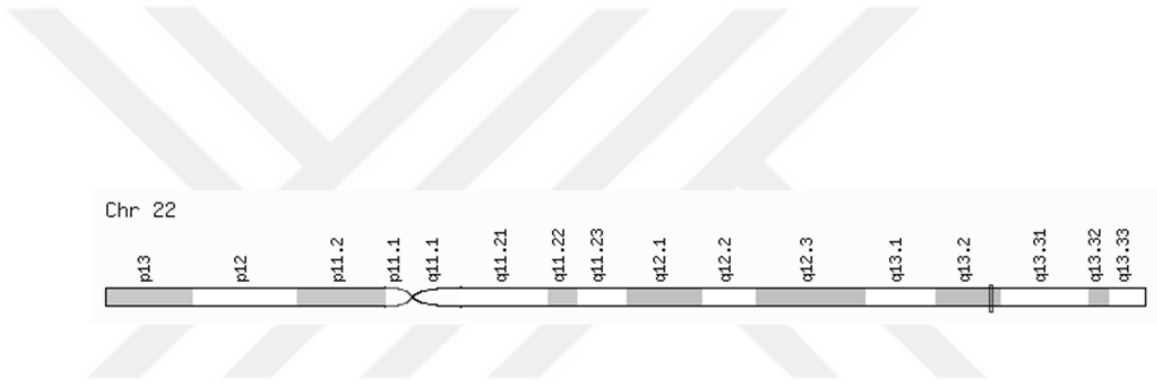


6. SCUBE-1 NEDİR ?

Aterosklerozis önemli olan dokuların kan akımının bozulması ile önemli klinik sonuçlara yol açan sistemik bir hastalıktır (75,76). İlk görülebilir bilgi ateroskleroz için yağ depozitlerinin doğumdan itibaren tunica intimada erken yaşlardan başlayarak birikimidir. Yağlı çizgilerin birikiminin artışı endotelial disfonksiyonun oluşumuna öncelik etmektedir. Endotelial disfonksiyon aterosklerozun erken belirleyicisi olup, ateroskleroz gelişiminde asıl role sahiptir. Bununla birlikte endotelial disfonksiyon düzeltilebilir ve önlenabilir bir patoloji olup , arteriyal oklüzyonun geri döndürülemeyen etkilerinden kaçınılması için erken tanı ve tedavinin önemli olduğu görülmektedir (75,77).

SCUBE-1 erken embriyogenezde hücre yüzeyinden salgılanan yeni keşfedilen hücre yüzey molekülüdür (78). Bu protein ard arda 9 tane birbirini izleyen EGF - like tekrarlı N terminali, ara bölge halkası , CUB - Domain Signal Peptid C terminal sekansları , sistein zengin tekrar motifleri içermektedir (78). Fare genomunda SCUBE-1 'i sentezleyen gen kromozom 15'te haritalanmıştır . İnsan genomunda ise 22q13 sentetik bölgesinde izole edilerek gösterilmiştir (79). Scube genleri bazı doku gruplarında açığa çıktığı erken embriyogenezde farelerde gösterilmiştir. Bunlar; gonadlar, santral sinir sistemi, dermomiyotom, mezenşim dokusu , uzuv tomurcuklarıdır (78). Ayrıca embriyonik gelişimde SCUBE-1 endotel ve platelet hücrelerinden açığa çıkmaktadır (78). Bu nedenle SCUBE-1 ve SCUBE-2 vasküler endotelden exprese olan , inflamasyon ve tromboz da önemli rol oynayan insan gen ailesinden salgılanarak ortaya çıkan proteinler olarak tanımlanmaktadır (80). SCUBE-1 'in aterom plağında subendotelial matrikste toplandığı immünohistokimyasal olarak gösterilmiştir (81). Kantitatif gerçek zamanlı RT- PCR testleriyle insan plateletlerinde SCUBE-1 mRNA'ları exprese olmaktadır. İmmüno lokalize tekniklerle stimüle – aktive plateletlerin üzerinde ve alfa granüllerde SCUBE-1 proteinlerinin depolandığı açığa çıkmıştır (82). Bu moleküller inaktif plateletlerin alfa granüllerinde depolanmaktadır (81). Trombinin aktifleşmesini takiben trombosit yüzeyine doğru küçük , eriyebilen parçalar halinde yer

değiştirilerek trombüsün birleşmesine katkıda bulunurlar (81). Western - blot analiziyle küçük SCUBE-1 fragmanları , depolanmış granüllerin salınımı sonrasında muhtemel kısıtlı proteoliz dönüşümü ile trombüste tespit edilmiştir (82). SCUBE-1 proteini iskemik süreçlerde ilk 6 saat içinde sensitif olmamak kaydıyla tespit edilmiştir. Bu durum SCUBE-1'in akut trombotik hastalıklarda çok iyi bir marker olarak düşünülmesine neden olmuştur (81). Bütün bu bilgilerin ışığında SCUBE-1'in yeni – erken platelet endotel adezyon molekülü olduğu düşünülmektedir. Endotelial disfonksiyon ve arteriyal oklüzyonun geri döndürülemeyen etkilerinden kaçınılması için erken tanı ve tedavide önemli olabileceğine dair çalışmalar yapılmaktadır.



Şekil- 3 Scube 1 Gen Haritası (97)

Yapılan çalışmalarda SCUBE-1'in akut iskemik olaylarda kullanılabilecek bir biyo-marker olabileceği değerlendirilmiştir.

Akut mezenter iskemide SCUBE-1 ve oksidatif parametrelerin değerlendirilmesi ile ilgili yapılan çalışmada (83), 36 dişi fare kullanılmıştır. Yapılan çalışmada fareler 6 gruba ayrılmış. (1,2,3,4,5,6). 3 kontrol grubu (1,3,5) ve 3 iskemik grup (2,4,6) olarak ayrılarak çalışma yapılmıştır. Basit laparotomi yöntemi kullanılarak kan ve doku örnekleri temin edilmiştir. İskemi süreleri basit laparotomi ile SMA ligasyonu yapılmasının ardından kan ve doku örnekleri alınarak yapılmıştır (grup 2 için 30 dk , grup 4 için 2 saat, grup 6 için 6 saat). Kontrol gruplarında (1,3,5) sadece laparotomi yapılarak kan ve doku örnekleri

alınmıştır (grup 1 için 30 dk , grup 3 için 2 saat, grup 5 için 6 saat) . Alınan doku ve kan örnekleri SCUBE-1 ve oksidatif parametreler açısından değerlendirilmiştir. 30 dk ve 2 saat lik kontrol grubu ve iskemik gruplar arasında sadece Total Oksidatif Statüs (TOS) ve Oksidatif Stres İndeksi (OSİ) değerleri anlamlı olarak kontrol gruplarına göre iskemik gruplarda yüksek bulunmuştur. SCUBE-1 seviyeleri artışı , 6 saatlik grupların (grup 5 ve grup 6) , karşılaştırılmasında görülmüştür. Bu gruplar arasında MDA, TOS, OSİ seviyelerinin anlamlı olarak değişmediği görülmüştür. Buda SCUBE-1 düzeylerinin artışının akut mezenter hastalıklarının erken teşhisinde kullanılabilme potansiyeli olduğunu düşündürmüştür (83).

Akut iskemik inme ile ilgili plazma SCUBE-1 düzeyinin tanısal değerini belirlemek amacıyla yapılmış olan çalışmada (84) ise, akut iskemik inme tanısı alan 30 hasta ve sağlıklı 30 gönüllüden oluşan kontrol grubunda çalışma yapılmıştır. Hasta ve kontrol grubunun plazma SCUBE-1 değerleri karşılaştırılmıştır. 6. ve 12. Saat SCUBE-1 düzeyleri kontrol ve hasta gruplarında karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu SCUBE-1 değerleri akut iskemik inme hasta grubundan yüksek bulunmuştur . Hasta ve kontrol grubu karşılaştırıldığında 6. saat SCUBE-1 değeri istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. 6. saat SCUBE-1 ve 12. saat SCUBE-1 değerleri karşılaştırılmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır. Bu çalışma ile iskemik inme hastalarının erken tanısı için yararı olmayacağı düşünülmüştür (84).

Scube 1 molekülünün koroner sendromda tanısal rolü ise 190 akut koroner sendromlu hastada çalışılmıştır (85). 3 grup hazırlanmıştır (STEMI-ACS , NSTEMI-ACS , NCCP). Plazma SCUBE-1 düzeyleri STEMI grubunda diğer gruplardan daha yüksek bulunmuştur. NSTEMI –ACS grubunda ise NCCP grubundan yüksek bulunmuştur. Troponin - I , CK , CKMB seviyeleri NSTEMI-ACS NCCP grubuyla karşılaştırıldığında farklı olarak değerlendirilmiştir. Plazma SCUBE-1 düzeyleri STEMI ve NSTEMI-ACS hastalarında yüksek olarak bulunmuştur. Çalışma sonucunda SCUBE-1 in NSTEMI-ACS hastalarının NCCP hastalarının ayırt edilmesinde uygun bir marker olduğu düşünülmüştür (85).

Scube 1 düzeylerinin hemodiyaliz hastalarında araştırıldığı diğer bir çalışmada (86), 103 hemodiyaliz hastası ve kontrol grubu üzerinde kan örneklerinde SCUBE-1 ve sCD40L seviyeleri çalışılmıştır. Kan örnekleri diyaliz öncesi ve sonrası

araştırılmıştır. SCUBE-1 ve sCD40L seviyelerinin hastaları demografik bilgileriyle hemodiyaliz tedavisi ve rutin biyokimyasal testlerin kolerasyonu araştırılmıştır. Kontrol grubu ile hemodiyaliz hastalarının SCUBE-1 düzeyi karşılaştırılmasında hemodiyaliz hastalarında anlamlı yükseklik görülmüştür. Hemodiyaliz sonrası anlamlı olarak SCUBE-1 düzeylerde artış görülmüştür. SCUBE-1 ve sCD40L düzeyleri arasında anlamlı korelasyon görülmüştür. Çalışmada cinsiyet, kan basıncı, BUN, kreatinin, hemotokrit (hct), CRP yüksek sensitiviteli (hsCRP) seviyeleri, hemodiyaliz membran alanı, ultrafiltrasyon seviyesi kan akımı düzeyi diyaliz akım ve karnitine kullanımının, anlamlı olarak SCUBE-1 düzeyini etkilediği görülmüştür. Literatürde ilk kez, SCUBE-1 düzeylerinin (potansiyel akut iskemik markır) hemodiyaliz hastalarında (iskemik olay ve benzeri klinik tablolar olmadan) artışı gösterilmiştir (86).

Gastrik kanserlerin tanısına yönelik yapılan diğer bir çalışmada (87) , Scube 1 düzeylerinin gastrik kanser tanısındaki yeri araştırılmıştır. Retrospektif olarak gastrik kanserli hastalarda yapılan çalışmada, gastrik kanserli ve kontrol grubu arasında SCUBE-1 düzeyleri, gastrik kanserli hastalarda anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. SCUBE-1 düzeylerinin metastazı olan hastalar ve metastazı olmayan gastrik kanserli hastalarda farklı olduğu görülmemiştir. Buda Scube 1 'in ilerleyen dönemde gastrik kanser için umut verici bir biyomarker olabileceğini göstermektedir (87).

7.GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma prospektif olarak dizayn edilmiş olup, çalışma protokolleri için Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Etik Kurulundan etik onay alınmıştır (ONAY NO: 2013/83). Çalışmaya katılan bireylerden gönüllü imzalı onam formu alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilmede, koroner arter hastalığı tanısı ile kardiyoloji – kalp damar konseyinde cerrahi karar almış olmak kriteri olarak belirlendi. Acil operasyona alınan hastalar, ejeksiyon fraksiyonu %30' un altında olanlar, bilinen sistemik inflamatuvar hastalığı olanlar (Diyabet hariç) ve enfeksiyonu bulunan hastalar, redo cerrahiler ve obez hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Çalışma dizaynı tamamlandıktan sonra koroner bypass nedeniyle 2014 – 2015 yılları arasında operasyona alınan 40 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastaların demografik özellikleri kayıt altına alındı.

Gruplama ve Ekokardiyografi değerlendirme

Ameliyat öncesi ve sonrası ekokardiyografileri çalışıldı. Ekokardiyografi değerlendirmeleri VIVID 6S ekokardiyografi cihazı ile yapıldı.

Ekokardiyografik ölçümlerde IVSd, LVDs, LVDd, sol ventrikül kısalma - fractshortening değerleri preoperatif ve postoperatif dönemler olarak kaydedildi.

Hastalar ekokardiyografik olarak sol ventrikül kısalma oranlarına (%) göre düşük (0.33 ve altı) ve yüksek (0.33 ve üstü) ventrikül fonksiyonu olarak iki gruba ayrıldı.

Gruplama daha önce sunulan The Roles of Natriuretic Peptides in Pericardial Fluid in Patients with Heart Failure (98) çalışması esas alınarak yapıldı.

Hataların operasyon sırasında anestezik indüksiyon verilemeden hemen önce kontrol arteriyel kan gazı örnekleme sırasında arteriyel kan gazı alındı daha sonra sternotomiyi takiben perikarda küçük bir pencere açılarak içeriye kan dolması önleni

ve perikardiyal mayi (en az 2 ml) alındı (içeriye kan kaçması izlenen vakalar çalışma dışı bırakıldı).

Kan ve Perikart Örneklerinin Analizi

Operasyon öncesi alınan arteriyel kanlar ve operasyon sırasında alınan perikard sıvıları jelli biyokimya tüplerine alındı. Kan örnekleri 4000 RPM 5 dk süreyle santrifüj edilerek plasma örnekleri elde edildi. Sonrasında perikardiyal sıvı ve kan plasma örnekleri epandorff tüplerine alınarak -80 °C de saklandı. Preop kan örnekleri (Hemotokrit, Platelet, RDW, MCV, Hemoglobin, RBC, Nötrofil, Monosit, Basofil, Eozinofil, Lenfosit, WBC, Albümin, Üre, Kreatinin, ALT, AST, Troponin I, CK-MB) biyokimya laboratuvarında architect C 8000 marka biyokimya cihazıyla değerlendirildi.

SCUBE-1 Ölçümleri

SCUBE-1 ölçüm seviyeleri Türkmen ve arkadaşlarının (83) metod şeklinde yapıldı. Scube 1 ölçümleri Human Signal Peptide , Cub and EGF –like Domain – Containing Protein – SCUBE-1 – Elisa kiti ile yapıldı. Minimal ölçülebilir doz olarak 0.16 ng/dl sonuçlarda tanımlandı. Sonuçlar ng/dl olarak kaydedildi.

İSTATİKLSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz için SPSS 18.0 programı kullanıldı. P değeri 0.05 den küçük olanlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Ayrıca risk katsayısı (or) odds ratios ve güven aralığı (%95) istatistiksel program kullanılarak hesaplandı. Korelasyon analizlerinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sürekli değişken olan parametrelerin değerlendirilmesinde Mann–Whitney U ve Paired Sample t testleri kullanıldı. Bütün parametrelerin aritmetik ortalamaları standart sapma değerleri ile birlikte verildi. P değerinin 0,05’den küçük olması anlamlı kabul edildi.

8.SONUÇLAR

Hastaların genel demografik verileri tablo - 2 ve tablo - 3 te özetlenmiştir.

Preoperatif - Grup I 'de 21 hastanın yaş ortalaması 63.19 ± 9.74 yıl, preop - grup II'de 19 hastanın yaş ortalaması 60.42 ± 7.85 yıl olarak bulundu. Yaş yönünden preop düşük ejeksiyon fraksiyonlu ve normal ejeksiyon fraksiyonlu hastalar arasında anlamlı fark görülmedi ($p: 0.254$). (Tablo-2)

Preoperatif - Grup I 'de 16 (%76.2) erkek, preop- grup II'de ise 13 (%68.4) erkek olarak bulundu.

Preoperatif - Grup I'deki hastaların; 9 (%42.9) hastada hipertansiyon, 9 (%42.9) hastada diabetes mellitus, 9 (%42.9) hastada ise sigara kullanımı mevcuttu.

Preoperatif - Grup 2'deki hastaların; 10 (%52.6) hastada hipertansiyon, 6 (%31.6) hastada diabetes mellitus, 4 (%21.1) hastada ise sigara kullanımı mevcuttu.

Çalışmadaki 40 hastada Serebrovasküler hadise görülmedi.

Değişken	Grup I (n=21) EF DÜŞÜK FRACTSHORTENİNG 0,33 VE ALTI - PREOP	Grup II (n=19) EF YÜKSEK FRACTSHORTENİNG 0,34 VE ÜSTÜ - PREOP	P Değeri
Yaş(yıl)	63.19±9.74	60.42±7.85	0.254
Erkek(n,%)	16 (%76.2)	13 (%68.4)	-
Sigara(n,%)	9 (%42.9)	4 (%21.1)	-
Hipertansiyon(n,%)	9 (%42.9)	10 (%52.6)	-
DiabetesMellitus(n,%)	9 (%42.9)	6 (%31.6)	-
HCT(%)	41.06±4.80	39.24±4.016	0.250
HG (g/dL)	13.54±1.59	12.88±1.35	0.357
PLT (K/μL)	252.75±63.85	227.94±51.06	0.218
LENFOSİT	2.45±1.21	2.03±0.52	0.323
NÖTROFİL	5.65±0.95	4.86±1.54	0.006
MONOSİT	0.64±0.21	0.53±0.17	0.107
BAZOFİL	0.078±0.023	0.063±0.015	0.044
EOZİNOFİL	0.21±0.17	0.18±0.12	0.807
WBC (K/μL)	9.05±1.51	7.70±1.78	0.004
NLR	2.85±1.63	2.47±0.73	0.755
MLR	0.30±0.16	0.28±0.13	0.839
ALBUMİN (g/dL)	3.41±0.56	3.53±0.27	0.946
ÜRE(g/dL)	38.66±12.44	37.42±9.92	1.000
KREATİNİN (g/dL)	0.95±0.34	0.92±0.22	0.903
CK-MB (ng/mL)	8.42±20.33	1.76±1.27	0.022
TROPONİN-I (ng/mL)	3.17±8.92	0.10±0.17	0.037
LVDD-PREOP (cm)	4.63±0.65	4.81±0.39	0.472
LVDS-PREOP (cm)	3.34±0.62	2.96±0.22	0.007
ALT (U/L)	22.57±11.19	34.31±26.54	0.272
AST (U/L)	31.28±35.28	28.00±17.33	0.645
SCUBE 1 KAN (ng/dL)	53.54±40.64	59.87±65.25	0.715
SCUBE 1 PERIKARD	58.47±55.63	68.64±58.08	0.291

Tablo -2 Preoperatif Grup 1 - Grup 2 Kan ve Ekokardiyografi İstatistik Değerleri

Değişken	Grup I (n=24) EF DÜŞÜK FRACTSHORTENİNG 0,33 VE ALTI - POSTOP	Grup II (n=16) EF YÜKSEK FRACTSHORTENİNG 0,34 VE ÜSTÜ - POSTOP	P Değeri
Yaş(yıl)	61,58±8,90	62,31±9,14	0.580
Erkek(n,%)	16 (%66.7)	13 (%81.3)	-
Sigara(n,%)	9 (%37.5)	4 (%25.0)	-
Hipertansiyon(n,%)	13 (%54.2)	6 (%37.5)	-
DiabetesMellitus(n,%)	9 (%37.5)	6 (%37.5)	-
HCT(%)	39,76±4,39	40,85±4,67	0.534
HG (g/dL)	13,07±1,48	13,46±1,56	0.447
PLT (K/μL)	243,32±57,30	237,43±62,59	0.499
LENFOSİT	2,27±1,14	2,22±0,61	0.562
NÖTROFİL	5,70±1,40	4,65±0,87	0.023
MONOSİT	0,60±0,21	0,57±0,18	0.989
BAZOFİL	0,07±0,024	0,071±0,015	0.782
EOZİNOFİL	0,21±0,18	0,18±0,097	0.669
WBC (K/μL)	8,86±1,90	7,71±1,30	0.066
NLR	2,99±1,52	2,18±0,53	0.062
MLR	0,30±0,17	0,26±0,081	0.945
ALBUMİN (g/dL)	3,43±0,54	3,53±0,24	0.922
ÜRE (g/dL)	40,20±12,41	34,87±8,43	0.199
KREATİNİN (g/dL)	0,94±0,32	0,92±0,23	0.901
CK-MB (ng/mL)	7,52±19,10	1,86±1,72	0.033
TROPONİN-I (ng/mL)	2,46±8,37	0,58±1,67	0.163
LVDd-POSTOP (cm)	4,80±0,54	4,61±0,57	0.438
LVDs- POSTOP (cm)	3,37±0,49	2,88±0,39	0.002
ALT (U/L)	31,33±23,78	23,37±14,01	0.377
AST (U/L)	34,45±33,86	22,62±13,41	0.159
SCUBE 1 KAN (ng/dL)	60,10±43,52	51,22±66,20	0.181
SCUBE 1 PERİKARD	66,63±54,08	58,30±60,95	0.209

**Tablo -3 Postoperatif Grup 1 - Grup 2 kan ve Ekokardiyografi
İstatistik Değerleri**

Preoperatif düşük ejeksiyon fraksiyonlu grup ve normal ejeksiyon fraksiyonlu hasta grupları ile SCUBE-1 kan plasma seviye değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi (p:0.715). (Tablo-2)

Preoperatif düşük ejeksiyon fraksiyonlu grup ve normal ejeksiyon fraksiyonlu hasta grupları ile SCUBE-1 perikardiyal sıvı seviye değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi (p:0.291). (Tablo-2)

Preoperatif düşük ejeksiyon fraksiyonlu grup ve normal ejeksiyon fraksiyonlu hasta grupları ile kan değerleri istatistiklerinde gruplar arasında NÖTROFİL (p:0.006) , BAZOFİL (p: 0,044) , WBC (p:0.004) , CK-MB (p:0.022) , TROPONİN- I (p: 0.037) , LVDs preop (p:0.007) değerlerinde anlamlı istatistiksel ilişki gözlendi .(Tablo-2)

Postoperatif - Grup I 'de 24 hastanın yaş ortalaması 61,58±8,90 yıl, postop - grup II'de 16 hastanın yaş ortalaması 62,31±9,14 yıl olarak bulundu. Yaş yönünden gruplar arasındaki anlamlı fark gözlenmedi (p:0.580). (Tablo-3)

Postoperatif - Grup I'de 16 (%66.7) erkek, postop - grup II'de ise 13 (%81.3) erkek olarak bulundu.

Postoperatif - Grup I'deki hastaların; 13 (%54.2) hastada hipertansiyon, 9 (%37.5) hastada diabetes mellitus, 9 (%37.5) hastada ise sigara kullanımı mevcuttu.

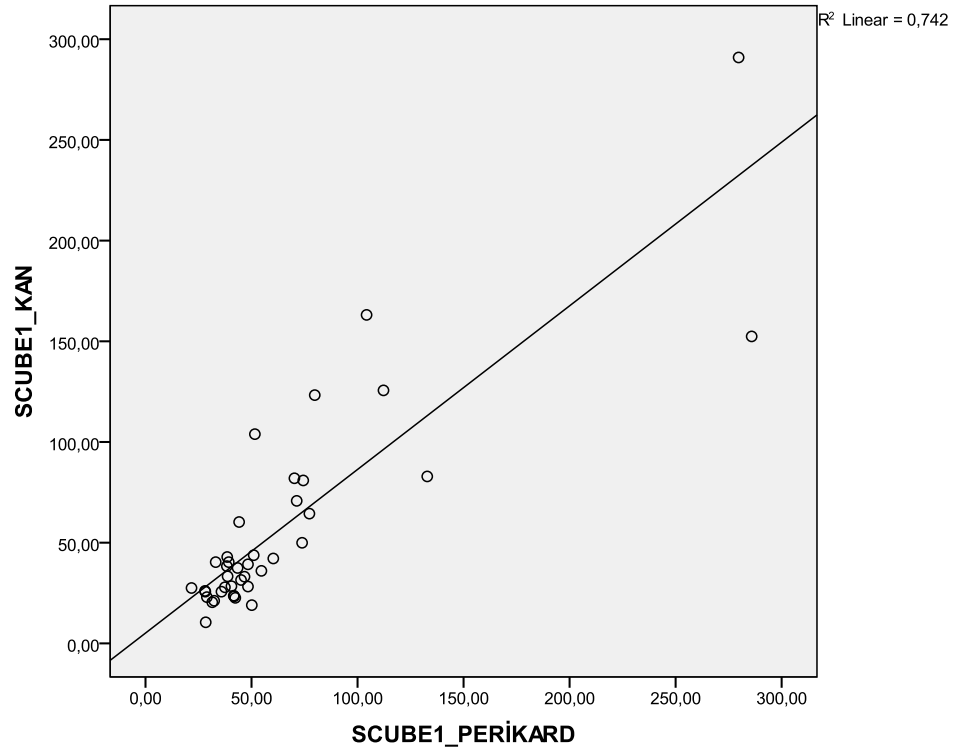
Postoperatif - Grup 2'deki hastaların; 6 (%37.5) hastada hipertansiyon, 6 (%37.5) hastada diabetes mellitus, 4 (%25.0) hastada ise sigara kullanımı mevcuttu.

Postoperatif düşük ejeksiyon fraksiyonlu grup ve normal ejeksiyon fraksiyonlu hasta grupları ile SCUBE-1 kan plasma seviye değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi (p:0.181). (Tablo-3)

Postoperatif düşük ejeksiyon fraksiyonlu grup ve normal ejeksiyon fraksiyonlu hasta grupları ile SCUBE-1 perikardiyal sıvı seviye değerleri arasında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmedi (p:0.209). (Tablo-3)

Postoperatif düşük ejeksiyon fraksiyonlu grup ve normal ejeksiyon fraksiyonlu hasta grupları ile kan değerleri istatistiklerinde gruplar arasında NÖTROFİL ($p:0.023$) , WBC ($p:0.066$) , CK-MB ($p:0.033$) , NLR ($p: 0.062$) , LVDs postop ($p:0.002$) değerlerinde anlamlı istatistiksel ilişki gözlemlendi .(Tablo-3)

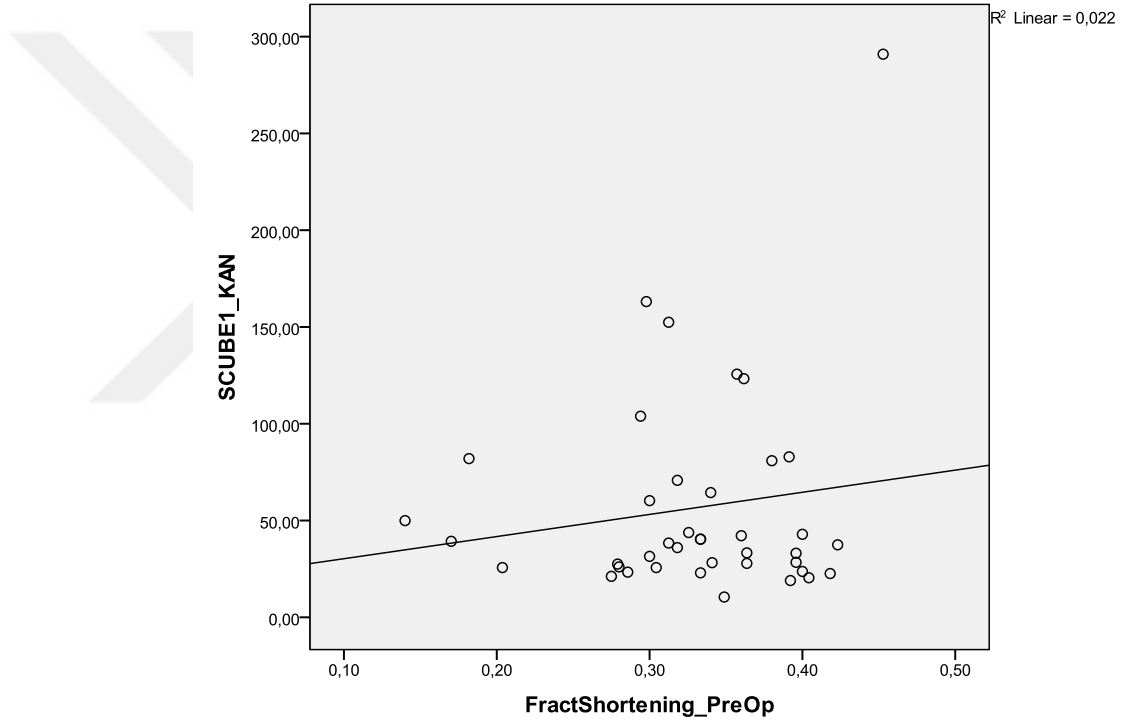
SCUBE-1 kan plazma seviyeleri ile SCUBE-1 perikardiyal sıvı değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlemlendi ($p < 0.05$) (Şekil- 4).



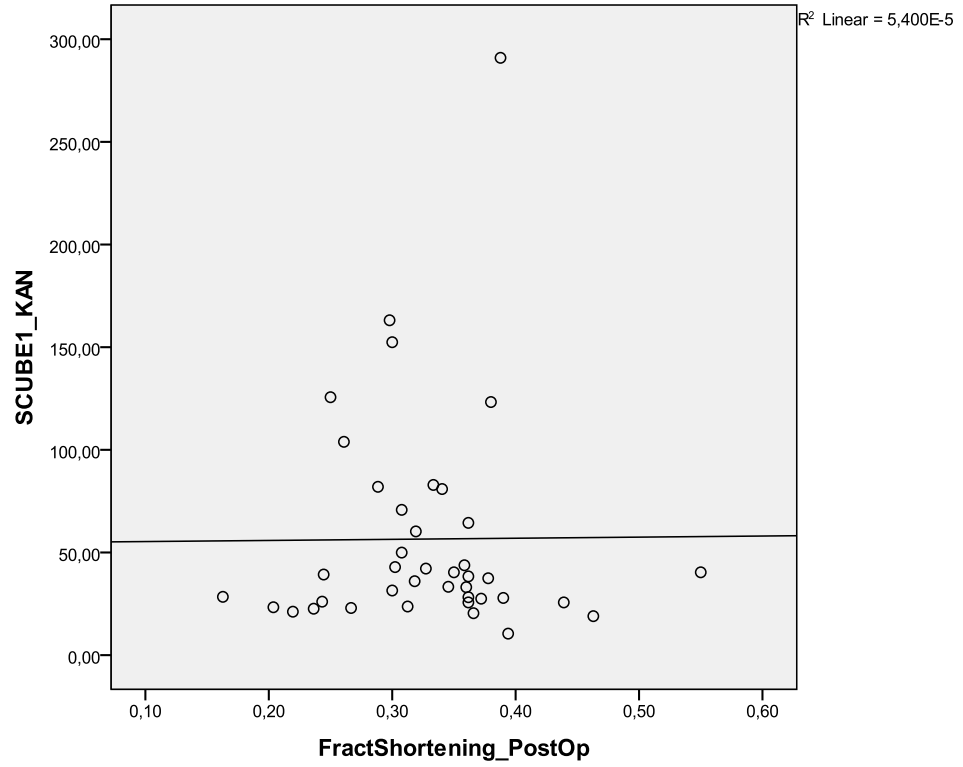
Şekil - 4 Scube 1 Kan Serum Seviyeleri ve Perikardiyal Sıvı Seviyeleri Korelasyonu

SCUBE-1 kan plasma seviyeleri ile LVDd preop değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p:0.453$). Scube 1 kan plasma seviyeleri ile LVDd postop değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p:0.737$).

SCUBE-1 kan plasma seviyeleri ile fractshortening preop değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p:0.359$). Scube 1 kan plasma seviyeleri ile fractshortening postop değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi ($p:0.964$). (Şekil 5– 6)



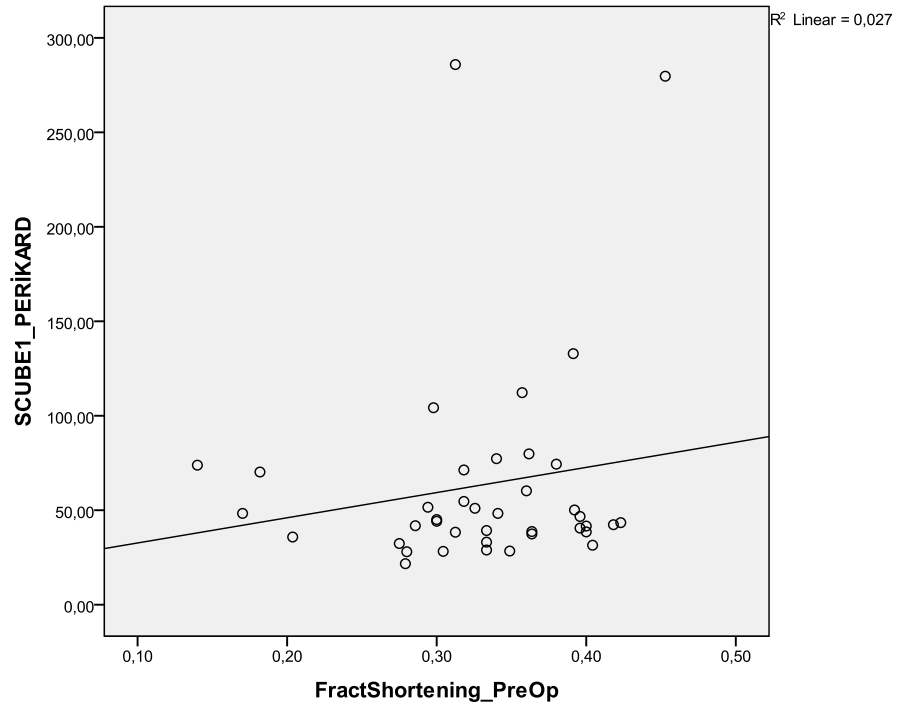
Şekil -5 Scube 1 Kan Plasma Seviyeleri ve FractShortening – Preop Korelasyonu



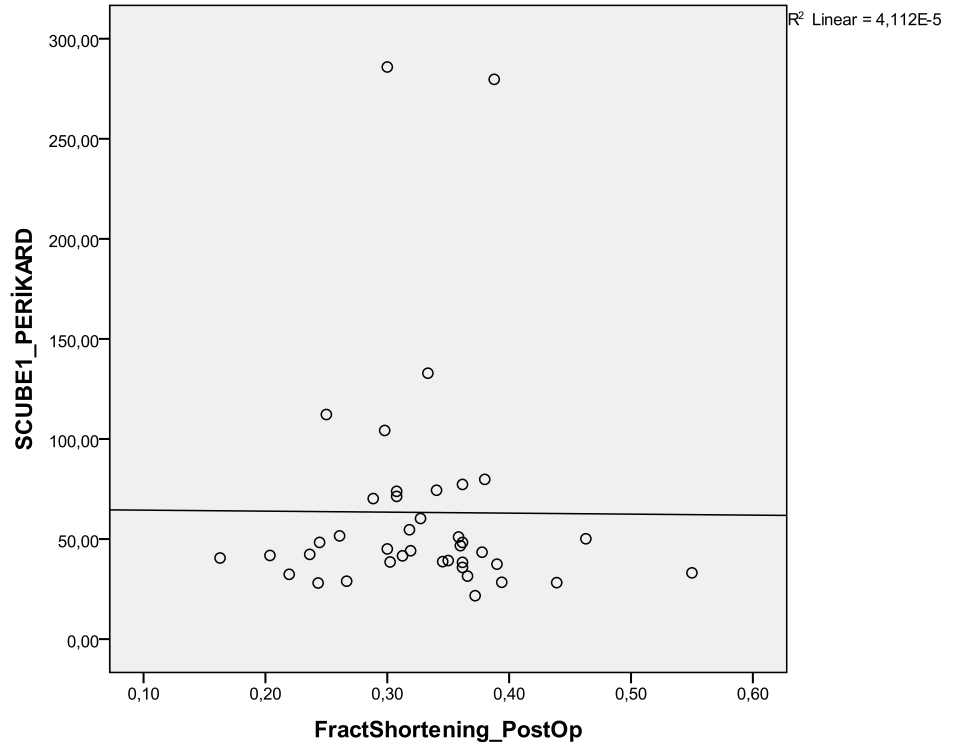
Şekil -6 Scube 1 Kan Plasma Seviyeleri ve FractShortening – Postop Korelasyonu

SCUBE-1 perikardiyal sıvı seviyeleri ile LVDd preop değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi (p:0.355). Scube 1 perikardiyal sıvı seviyeleri ile LVDd postop değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi (p:0.611).

SCUBE-1 perikardiyal sıvı seviyeleri ile fractshortening preop değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi (p:0.313). Scube 1 kan perikard seviyeleri ile fractshortening postop değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmedi (p:0.969). (Şekil 7 – 8)



Şekil -7 Scube 1 Perikardiyal Sıvı Seviyeleri ve FractShortening – Preop Korelasyonu



Şekil -8 Scube 1 Perikard Seviyeleri ve FractShortening – Postop Korelasyonu

9.TARTIŞMA

Kalp yetmezliği sıklığı giderek artan, önemli morbidite ve mortalite oranına sahip ciddi bir rahatsızlıktır. Kalp yetmezliğinin etiyolojisinde önemli yeri olan iskemik kalp hastalığının tedavisinde başarılı gelişmeler olmasına rağmen, buna bağlı kalp yetmezliği sıklığı azalmamaktadır. Miyokard infarktüsünde tanı ve tedavi araçları arttıkça yaşam süresi uzamakta böylece kronik kalp yetmezliği hastalarının sayısında belirgin bir artış olmaktadır. Buda koroner arter hastalıklarında kalp yetmezliği gelişimi ve ilerleyişinin değerlendirilmesinin önemini gündeme getirmektedir. Bu problemin değerlendirilmesinde çeşitli yöntemlerin geliştirilmesi önemlidir. Koroner arter hastalığı ve miyokard enfarktüsü sonrası gelişebilecek kalp yetmezliğinde ayırıcı tanın belirlenmesi ,kısa sürede tanı konması ,erken dönemde tedaviye başlanıp morbidite ve mortalitenin azaltılması önem kazanmaktadır.

Koroner arter hastalığıyla sol ventrikül fonksiyon bozukluğu gelişimi ve koroner revaskülarizasyonun ardından sol ventrikül miyokardının düzelmesinin gösterildiği birçok çalışma yapılmıştır (99, 100, 101, 102). Koroner arter hastalığı ileri düzeyde olan ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu olan hastalarda koroner revaskülarizasyon düşük operatif risk ve uzun süreli sonuçları açısından güvenli olarak uygulanabilir olduğu gösterilmiştir(103). Revaskülarizasyonun yararının değerlendirilmesi iskemik koroner arter hastalığına bağlı düşük ejeksiyon fraksiyonu bulunan hastalarda çok önemlidir. Bu nedenle prognozu ve yüksek mortalite olasılığı bulunan hastaları daha iyi belirleyecek parametrelere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hastalara erken dönemde etkili tedavi verilmesi ve bu tedavinin etkinliğinin takip edilmesi büyük önem arz etmektedir.

Scube 1 erken embriyogenezde hücre yüzeyinden salgılanan yeni keşfedilen hücre yüzey molekülüdür (78). Scube 1 proteini iskemik süreçlerde ilk 6 saat içinde sensitif olmamak kaydıyla tespit edilmiştir. Bu durum Scube 1'in akut trombotik hastalıklarda çok iyi bir marker olarak düşünülmesine neden olmuştur (81). Bütün bu bilgilerin ışığında Scube 1'in yeni – erken platelet endotel adezyon molekülü olduğu düşünülmektedir. Endoteliyal disfonksiyon ve arteriyal oklüzyonun

geri döndürülemeyen etkilerinden sakınılması amacıyla erken tanı ve tedavide önemli olabileceğine dair çalışmalar yapılmaktadır.

SCUBE-1 miyokard iskemik hasarının hassas bir indikatörü olabilir. Çünkü plasma SCUBE-1 düzeyleri STEMI ve NSTEMI hastalarında yüksek olarak gösterilmiştir (85). Akut miyokard iskemisinde kan plasma ve perikardiyal sıvıda cTnI ve cTnT değerlerinin miyokard hasarının derecesine bağlı olarak artış gösterdiği, CK-MB'nin ise uyumlu değerler göstermediği gözlenmiştir (60,61,62).

Scube 1' in iskemik olaylardaki bu yönü nedeniyle EF belirteçleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Scube 1 düzeyleri kan plasma ve perikardiyal sıvıda düşük olan hastalarda EF belirteçlerinin düşüşünün olmayacağı veya etkilenmeyeceği düşünülmüş. Aynı şekilde SCUBE-1 düzeyleri kan plasma ve perikardiyal sıvıda yüksek olan hastalarda ise EF belirteçlerinin düşük olacağı yada düşüşü yönünde etkileneceği öngörülmüştür.

Yaptığımız bu çalışmada akut iskemik olayların yeni göstergesi olarak değerlendirilen ve endotelden salgılanan SCUBE-1 düzeylerinin koroner arter hastalığı olan ve koroner arter bypass uygulanan hastalarda preoperatif - postoperatif olarak inceleyerek iki grup arasında remodeling ve EF belirteçleri üzerine etkisinin olup olmadığını araştırdık. Yapılan çalışmamızda Scube 1 kan plasma seviyeleri ve Scube 1 perikardiyal sıvı seviyeleri arasında korelasyon gözlenmiştir (p<0.05). Buda akut miyokard iskemisinde kan serum ve perikardiyal sıvı SCUBE-1 değerlerinin miyokard hasarının derecesine bağlı olarak artış gösterdiğini düşündürmüştür.

Preoperatif düşük ejeksiyon fraksiyonlu grup ve postoperatif düşük ejeksiyon fraksiyonlu grupların normal ejeksiyon fraksiyonlu gruplarla arasındaki nötrofil , wbc, ck-mb, troponin-ı değerlerinin istatistiksel olarak ilişkisi çalışmada görülmektedir. (preoperatif grup NÖTROFİL (p: 0.006) , BAZOFİL (p: 0,044) , WBC (p:0.004) , CK-MB (p:0.022) ,TROPONİN- I (p: 0.037)) (postoperatif grup NÖTROFİL (p: 0.023) , WBC (p:0.066) , CK-MB (p:0.033)) Bu durum preoperatif ve postoperatif düşük ejeksiyon fraksiyonlu hastalarda inflamatuvar reaksiyonun ve miyokard hasarının geliştiğini göstermektedir.

Çalışmamızda SCUBE-1 kan plasma seviyeleri/ SCUBE-1 perikardiyal sıvı seviyeleri ile LVDD preop - fractshortening preoperatif değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0.05$). Aynı şekilde çalışmamızda SCUBE-1 kan plasma seviyeleri/ SCUBE-1 perikardiyal sıvı seviyeleri ile LVDD postop - fractshortening postoperatif değerleri arasında anlamlı korelasyon gözlenmemiştir ($p>0.05$). Bu sonuçlar SCUBE-1 kan plasma seviyeleri / SCUBE-1 perikardiyal sıvı seviyeleri ile EF belirteçleri ve buna bağlı remodeling üzerine etkinliğinin olmadığını göstermiştir.

Sonuç olarak gerek perikardiyal sıvı, gerekse kan serum SCUBE-1 düzeylerinin preoperatif araştırılması postoperatif ventrikül fonksiyonlarının öngörülmesinde etkili bulunmamıştır. Hem preoperatif hem de postoperatif gruplar arasında inflamatuvar ve kardiyak belirteçlerin sol ventrikül fonksiyonları üzerine daha sensitif belirteçler olabileceği düşünülmüştür. Ancak NÖTROFİL, WBC, CK-MB, TROPONİN-I gibi parametrelerin anlamlı çıkması operasyonun inflamatuvar etkisi ile de ilgili olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle inflamatuvar sürecin daha iyi anlaşılması için pompalı veya pompasız grupların ayrı ayrı ele alındığı ileri çalışmalar tasarlanmalıdır.

10. KAYNAKLAR

1. Duewell P, Kono H, Rayner KJ, ve ark: NLRP3 inflammasomes are required for atherogenesis and activated by cholesterol crystals. *Nature* 2010;464:1357
2. Finn AV, Nakano M, Narula J, ve Ark: concept of vulnerable/unstable plaque. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2010;30 :1282
3. Libby P, Ridker PM, Hansson GK; Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol*. 2009 ;54(23):2129-38.
4. Jaffer R, Strauss B: Late and very late thrombosis of drug-eluting stents: evolving concepts and perspectives. *J Am Coll Cardiol*. 2007 ;50:119
5. Pober JS, Min W, Bradley JR: Mechanism of endothelial dysfunction , injury, and death. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2009;4:71
6. Rocha VZ, Libby P : obesity, inflammation, and atherosclerosis. *Nat Rev cardiol* 2009;6:399
7. Sakalihasan N, Limet R, Defawe OD: Abdominal aortic aneurysm. *Lancet* 2005;365:1577
8. Forrester JS, Merz NB, Bush TL, ve ark.: Task Force 4. Efficacy of risk factor management. *JACC* 1996; 27: 991-1006
9. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, ve ark.. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham. A statement for healthcare professionals from the AHA Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1998;97:1876-87
10. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983;3:187-198

11. Keil U, Liese AD, Hense HW, ve ark.. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Result from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. monitoring trends and determinants in cardiovascular diseases. Eur Heart J 1988;19:1197-207.
12. Gersh BJ, Califf RM, Loop FD ve ark.: Coronary bypass surgery in chronic stable angina. Circulation 1989;79:146-59
13. Aguirre FV, Younis LL, Chaitman BR ve ark.: Early and 1-year clinical outcome of patients with evolving non-Q versus Q-wave myocardial infarction after thrombolysis: results from the TIMI II study. Circulation 1995;91:2541-8
14. Zeruba W, Moss AJ, Raubertas RF: Risk of subsequent cardiac events in stable convalescing patients after first non Q-wave and Q-wave myocardial infarction. Coron Artery Dis 1994;5:1009-18.
15. Braunwald E: Unstable angina: a classification. Circulation. 1989;80:410-4
16. Maseri A, L'Abbate A, Baroldi G ve ark.: Coronary vasospasm as a possible cause of myocardial infarction: a conclusion derived from the study of 'preinfarction' angina. N Eng J Med 1978;299:1271-7.
17. Cairns J, Theroux P, Armstrong P ve ark.: Unstable angina: report from a Canadian expert roundtable. Can J Cardiol 1996;12:1279-92
18. The RISC Group. Risk of myocardial infarction and death during treatment with low dose aspirin and intravenous heparin in men with unstable coronary disease. Lancet. 1990;336:827-30
19. Theroux P, for the PRISM-PLUS Investigators: Platelet receptor inhibition for ischemic syndrome management in patients limited by unstable signs and symptoms. American College of Cardiology Scientific Sessions, Anaheim, Calif, March 17, 1997

20. Califf R, for the PURSUIT Investigators: Platelet IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor suppression using Integrilin trial (PURSUIT). European Meeting of Cardiology, Stockholm, August 25, 1997

21. Cohen M, Adams PC, Parry G, ve ark.: Combination antithrombotic therapy in unstable rest angina and non Q-wave infarction in nonprior aspirin versus aspirin users. *Circulation* 1994;89:81-8

22. Oler S, Whooley MA, Oler J, ve ark.: Adding heparin to aspirin reduces the incidence of myocardial infarction and death in patients with unstable angina. *JAMA*. 1996;276:811-5

23. Cohen M, Demers C, Gurfinkel EP ve ark.: Low molecular weight heparin versus unfractionated heparin for unstable angina and non Q- wave myocardial infarction. *N Eng J Med* 1997;337:447-52

24. Gurfinkel E, Bozovich G, Daroca A, ve ark.: Randomized trial of roxithromycin in non Q-wave coronary syndromes: ROXIS pilot study. *Lancet* 1997;350:404-7

25. Stone GW, Brodie BR, Griffin JJ, ve ark.: Prospective, multicenter study of the safety and feasibility of primary stenting in acute myocardial infarction: in-hospital and 30-day results of the PAMI stent pilot trial. *JACC* 1998;31:23-30

26. Ambrose J, Almeida O, Sharma S, ve ark.: Adjunctive thrombolytic therapy during angioplasty for ischemic rest angina. Results of the TAUSA trial. *Circulation* 1994;90:69-77

27. Hultgren HN, Pfeifer JF, Anfel WW ve ark.: Unstable angina: comparison of medical and surgical patients. *Am J Cardiol* 1977;39:734-40

28. Szatmary LJ, Marco J, Fajadet J, ve ark.: The combined use of diastolic counterpulsation and coronary dilatation in unstable angina due to multivessel disease under unstable angina hemodynamic conditions. *Int J Cardiol* 1988;19:59-66

29. Smith HC, Gersh BJ: Indications for revascularization. L. Henry Edmunds, JR, (Ed) Cardiac Surgery in the Adult, USA: Mc Graw-Hill Co, 1997: 452-7
30. Scott SM, Dupree, RH, Sharma GVRK ve ark.: Associates of the VA Cooperative Study of Unstable Angina : VA Study of Unstable Angina. Circulation 1994; 90(part2): II 120-3
31. Bertolasi CA, Tronze JE, Riccitelli MA, ve ark.: Natural history of unstable angina with medical or surgical therapy. Chest 1976; 70: 596-9.
32. Silver MT, Rose GA, Paul SD ve ark: A clinical rule to predict preserved left ventricular ejection fraction in patients after myocardial infarction. Ann Intern Med 1994; 121: 750-6.
33. Brunelli C, Cristofani R, L Abbate A for the OD1 Study Group: Long-term survival in medically treated patients with ischemic heart disease and prognostic importance of clinical and electrocardiographic data. (The Italian CNR Multicenter Study OD1). Eur Heart J 1989; 10: 292-303.
34. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, ve ark.: Can coronary angiography predict the site of a subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease? Circulation 1988; 78: 1157-66
35. Giroud D, Li JM, Urban P ve ark.: Relation of the site of acute myocardial infarction to the most severe coronary arterial stenosis at prior angiography. Am J Cardiol 1992; 69:729-32
36. Kaski JC, Chen L, Chester M: Rapid angiographic progression of "target" and "non target" stenoses in patients awaiting coronary angioplasty. J Am Coll Cardiol 1995; 26:416-21
37. Hammermeister KE, DeRouen TA, Hodge HT: Variables predictive of survival in patients with coronary disease, selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise arteriographic and quantitative angiographic evaluations. Circulation 1979; 59:421-30.

38. Mark DB, Nelson CL, Califf RM, ve ark.: Continuing evaluation of therapy for coronary artery disease: initial results from the era of coronary angioplasty. *Circulation* 1994; 89: 2015-25

39. European Coronary Surgery Study Group: Long-term results of a prospective randomised study of coronary artery bypass surgery in stable angina pectoris. *Lancet* 1982; 2: 1173-80.

40. Deckers JW, Rensing BJ, Simoons MK ve ark.: Diagnostic merits of exercise testing in females. *Eur Heart J* 1989; 10: 543-50.

41. American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures. Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 521-47

42. Diamond GA, Hirsch M, Forrester JS, ve ark.: Application of information theory to clinical diagnostic testing. The electrocardiographic stress test. *Circulation* 1981; 63: 915-21

43. Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Management of stable angina pectoris. *Eur Heart J* 1997; 18: 394-413

44. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. ISIS-4: a randomized factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58050 patients with suspected acute myocardial infarction. *Lancet* 1995; 345: 669-85

45. Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravivenza nell' Infarto Miocardio. GISSI-3: Effects of lisinopril and transdermal glyceryl trinitrate singly and together on 6-week mortality and ventricular function after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343; 1115-22

46. 2011 ACCF/AHA Guideline for Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Circulation*.2011; 6;124:2610-42.

47. da Cruz EM, Ivy D, Jagers J. Pediatric and Congenital Cardiology, Cardiac Surgery and Intensive Care. London 2014, Volume I.p. 857-879
48. Yuh DD, Vricella LA, Yang S, Doty JR. Johns Hopkins Textbook of Cardiothoracic Surgery, 2nd Edition, 2014.p.973-983.
49. Edwards MB, Timothy HP, Marion CJ. The systemic inflammatory response. Ann. Thorac. Surg. 1997; 64: 31-37.
50. Jacobs ML, O'Brien SM, Jacobs JP, et al. An empirically based tool for analyzing morbidity associated with operations for congenital heart disease. J Thorac Cardiovasc Surg. 2013; 145(4): 1046-1057 e1
51. Auerbach SR, Richmond ME, Lamour JM et al. Bnp levels predict outcome in pediatric heart failure patients: post hoc analysis of the pediatric carvedilol trial. Circ Heart Fail. 2010; 3: 606-611.
52. Bettencourt P, Azevedo A, Pimenta J et al. N-terminal-pro-brain natriuretic peptide predicts outcome after hospital discharge in heart failure patients. Circulation. 2004; 110: 2168-2174
53. Cohen S, Springer C, Avital A et al. Amino-terminal pro-brain type natriuretic peptide: heart or lung disease in pediatric respiratory distress. Pediatrics. 2005; 115: 1347-1350.
54. Kardys I, Knetsch AM, Bleumink GS et al. C-reactive protein and risk of heart failure. The Rotterdam study. Am Heart J. 2006; 152: 514-520
55. de Boer RA, Voors AA, Muntendam P et al. Galectin-3: a novel mediator of heart failure development and progression. Eur J Heart Fail. 2009; 11: 811-817.
56. Neuhold S, Huelsmann M, Strunk G et al. Comparison of copeptin, b-type natriuretic peptide, and amino-terminal pro-b-type natriuretic peptide in patients with chronic heart failure: prediction of death at different stages of the disease. J Am Coll Cardiol. 2008; 52: 266-272.

57. Khan SQ, Ng K, Dhillon O, Kelly D ve ark . Growth-differentiation factor-15 as a prognostic marker in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2009; 30: 1057-1065.
58. Januzzi JL Jr, Peacock WF, Maisel AS ve ark :Measurement of the interleukin family member st2 in patients with acute dyspnea: results from the pride (pro-brain natriuretic peptide investigation of dyspnea in the emergency department) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007; 50: 607-613.
59. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, ve ark.. Postmortem pericardial natriuretic peptides as markers of cardiac function in medico-legal autopsies. *Int J Legal Med* 2007;121:28-35.
60. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, ve ark.. Postmortem cardiac troponin i and creatine kinase mb levels in the blood and 780 pericardial fluid as markers of myocardial damage in medicolegal autopsy. *Leg Med (Tokyo)* 2007;9:241-250.
61. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, ve ark.. Postmortem cardiac troponin t levels in the blood and pericardial fluid. Part 2: Analysis for application in the diagnosis of sudden cardiac death with regard to pathology. *Leg Med (Tokyo)* 2006;8:94-101.
62. Zhu BL, Ishikawa T, Michiue T, ve ark.. Postmortem cardiac troponin t levels in the blood and pericardial fluid. Part 1. Analysis with special regard to traumatic causes of death. *Leg Med (Tokyo)* 2006;8:86-93.
63. Glasser SP. The time course of left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1997; 80: 506-7.
64. Pfeffer MA, Braunwald E. Ventricular remodeling after myocardial infarction: experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990; 81: 1161-72.
65. Yamaguchi A, Ino T, Adachi H ve ark. Left ventricular end-systolic volume index in patients with ischemic cardiomyopathy predicts postoperative ventricular function. *Ann Thorac Surg*. 1995;60:1059-62.

66. Pasquet A, Lauer MS, Williams MJ ve ark. Prediction of global left ventricular function after bypass surgery in patients with severe left ventricular dysfunction. *Eur Heart J*. 2000;21:125-36.

67. Khoury VK, Haluska B, Marwick TH. Effects of revascularisation and contractile reserve on left ventricular remodelling in patients with impaired left ventricular function. *Int J Cardiol*. 2004;93:55-61.

68. Schinkel AFL, Poldermans D, Rizzello V, ve ark. Why do patients with ischemic cardiomyopathy and a substantial amount of viable myocardium not always recover in function after revascularization? *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2004;127:385-90.

68. Pfeffer MA, Braunwald E: Ventricular remodeling after myocardial infarction: Experimental observations and clinical implications. *Circulation* 1990;81:1161

69. Beltrami CA, Finato N, Rocco M , ve ark. Structural basis of end-stage failure in ischemic cardiomyopathy in humans. *Circulation* 1994;89:151

70. Jeremy RW, Allman KC, Bautovitch G, Harris PJ: Patterns of left ventricular dilation during the six months after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1989;13:304

71. White HD, Norris RM, Brown MA, ve ark.: Left ventricular end-systolic volume as the major determinant of survival after recovery from myocardial infarction. *Circulation* 1987;76:44

72. Hammermeister KE, DeRouen TA, Dodge HT: Variables predictive of survival in patients with coronary disease. *Circulation* 1978;59:421

73. Pfeffer MA, Pfeffer JM.: Ventricular enlargement and reduced survival after myocardial infarction. *Circulation* IV-1987;93:97

74. Lamas G A, Pfeffer MA.: Increased left ventricular volume following myocardial infarction in man. *Am Heart J* 1986;111:30

75. Javanmard SH, Nematbakhsh M, Sanei MH. Early prevention by L-Arginine attenuates coronary atherosclerosis in a model of hypercholesterolemic animals; no positive results for treatment. *Nutr Metab (Lond)*. 2009;6:13. doi: 10.1186/1743-7075-6-13.
76. McGill HC Jr, McMahan CA, Herderick EE ve ark. Origin of atherosclerosis in childhood and adolescence. *Am J Clin Nutr*. 2000;72(5 Suppl):1307S-1315S.
77. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.
78. Tu CF, Yan YT, Wu SY, ve ark.. *J Biol Chem*. 2008;283:12478-12488.
79. Grimmond S, Larder R, Van Hateren N ve ark. Cloning, mapping, and expression analysis of a gene encoding a novel mammalian EGF-related protein (SCUBE1). *Genomics*. 2000 Nov 15;70(1):74-81.
80. Yang RB, Ng CK, Wasserman SM, ve ark. Identification of a novel family of cell-surface proteins expressed in human vascular endothelium *J Biol Chem*. 2002 Nov 29;277(48):46364-73. Epub 2002 Sep 21.
81. Dai DF, Thajeb P, Tu CF ve ark.: Plasma concentration of SCUBE1, a novel platelet protein, is elevated in patients with acute coronary syndrome and ischemic stroke. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2008;51:2173-80
82. Tu CF, Su YH, Huang YN ve ark. Localization and characterization of a novel secreted protein SCUBE1 in human platelets. *Cardiovasc Res*. 2006 Aug 1;71(3):486-95. Epub 2006 Apr 27.
83. Turkmen S, Mentese S, Mentese A, Sumer AU, ve ark : The value of signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 and oxidative stress parameters in the diagnosis of acute mesenteric ischemia. *Acad Emerg Med*. 2013 Mar;20(3):257-64. doi: 10.1111/acem.12096.

84. Mücahit G, Süha T, Aynur S, Ayşegül S, ve ark : The diagnostic value of SCUBE1 levels in acute ischemic Stroke Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem] 2014; 39 (1) ; 107–112

85. Sonmez E, Turkdogan KA, Karabacak M, ve ark: The diagnostic role of signal peptide-C1r/C1s, Uegf, and Bmp1-epidermal growth factor domain-containing protein 1 in non-ST-elevation acute coronary syndrome. Am J Emerg Med. 2015 Jan;33(1):21-4. doi: 10.1016/j.ajem.2014.09.047. Epub 2014 Oct 5.

86. Ulusoy S, Ozkan G, Menteşe A, ve ark: Signal peptide-CUB-EGF domain-containing protein 1 (SCUBE1) level in hemodialysis patients and parameters affecting that level. Clin Biochem. 2012 Nov;45(16-17):1444-9

87. Mentese A, Fidan E, Sumer AU, ve ark: Is SCUBE 1 a new biomarker for gastric cancer? Cancer Biomark. 2012;11(5):191-5.

88. Yavuz C, Yazici S, Karahan O, ve ark: Serum nitric oxide level could be a predictive biomarker for detection of critical ischaemia duration. Biomarkers. 2013;18(2):116-20

89. Lindemann S, Gawaz M. SCUBE1--a new scoop in vascular biology? Cardiovasc Res. 2006 ;71(3):414-5.

90. Paulus P, Jennewein C, Zacharowski K. Biomarkers of endothelial dysfunction: can they help us deciphering systemic inflammation and sepsis? Biomarkers. 2011 Jul;16 Suppl 1:S11-21. doi: 10.3109/1354750X.2011.587893.

91. Vassiliou AG, Mastora Z, Orfanos SE, ve ark.. Elevated biomarkers of endothelial dysfunction/activation at ICU admission are associated with sepsis development. Cytokine. 2014;69(2):240-7. doi: 10.1016/j.cyto.2014.06.010.

92. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. Circulation. 2004;109(23 Suppl 1):III27-32.

93. Pyke KE, Tschakovsky ME. The relationship between shear stress and flow-mediated dilatation: implications for the assessment of endothelial function. *J Physiol.* 2005;568(Pt 2):357-69.

94. Karahan O, Manduz S, Bektasoglu G, Zorlu A, ve ark: A high oxidative stress index predicts endothelial dysfunction in young male smokers. *Bratisl Lek Listy.* 2013;114(12):721-5.

95. Charakida M, Masi S, Lüscher TF ve ark. Assessment of atherosclerosis: the role of flow-mediated dilatation. *Eur Heart J.* 2010;31(23):2854-61. doi: 10.1093/eurheartj/ehq340.

96. Pfeffer MA, Lamas GA, Vaughan DE, ve ark.: Effect of captopril on progressive ventricular dilation after anterior myocardial infarction. *N Engl Med* 1988;319:80-86

97. <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=SCUBE1>

98. Watanabe M, Kawaguchi S, Nakahara H, Hachimaru T . The roles of natriuretic peptides in pericardial fluid in patients with heart failure. *Clin Cardiol.* 2009 Mar;32(3):159-63. doi: 10.1002/clc.20306.

99. Kaul T.K., Agnihotri A.K., Fields B.L ve ark. Coronary artery bypass grafting in patients with an ejection fraction of twenty percent or less. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1996;111:1001-1012

100. Elefteriades J.A., Morales D.L.S., Gradel C ve ark. Results of coronary artery bypass grafting by a single surgeon in patients with left ventricular ejection fraction <30%. *Am J Cardiol* 1997;79:1573-1578 101.

101. Meluzin J., Cerny J., Frelich M ve ark. Prognostic value of the amount of dysfunctional but viable myocardium in revascularized patients with coronary artery disease and left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1998;32:912-920

102. Afridi I, Grayburn P.A., Panza J.A ve ark .Myocardial viability during dobutamine echocardiography predicts survival in patients with coronary artery disease and severe left ventricular systolic dysfunction. J Am Coll Cardiol 1998;32:921-926

103. Hata M, Seevanayagaam S, Mnason N ve ark. Risk analysis of mortality for coronary bypass surgery with radial artery . Ann Thorac Cardiovasc Surg October 2001; 73:213-217

104. Abul Abbas, V. Kumar V, Jon Aster , Robbins basic pathology, (9th ed.), Philadelphia, PA 2014;335

105. Abul Abbas, V. Kumar V, Jon Aster , Robbins basic pathology, (9th ed.), Philadelphia, PA 2014;336

106. Erol Ç, Güzelsoy D, Koylan N, ve ark. 1999 Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Arter Hastalığına Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu Türk Kardiyol Dern Arş.











