



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

AKUT KORONER SENDROM TANISINDA YÜKSEK DUYARLILIKLI CRP, D-DİMER VE IL-6’NIN DUYARLILIK VE SEÇİCİLİĞİ

Dr. Özlem ERKEN

Uzmanlık Tezi

**Tez Danışmanı
Doç. Dr. Yıldırım ÇETE**

‘‘Kaynakça Gösterilerek Tezimden Yararlanılabilir’’

Antalya, 2005

ÖNSÖZ

Acil servisler, sürekli bir hareketliliğin, karmaşanın ve gürültünün olduğu mekânlardır. Beklenmedik, ani gelişen sağlık problemleri ile başvuran hastaların yaşadığı korku ve sıkıntı, hasta yakınlarının meraklı ve endişeli bekleyişleri karmaşanın en önemli sebebidir. Aynı anda müdahale edilmesi gereken ve hizmet bekleyen böylesine telaşlı bir topluluğa yetişmeye çalışan hekimlerin ve diğer sağlık personelinin koşuşturması da buna eklenince, acil ortamı daha da gergin hale gelir.

Bu ortamda hastalara doğru yaklaşımlarda bulunabilmek, hayatı tehdit edici nedenleri atlamadan doğru tanıları koyabilmek için özel bir beceri ve uzmanlık gerekmektedir. Acil tıbbın ayrı bir uzmanlık alanı olarak kabul edilmesi ve bu eğitimi verecek anabilim dallarının kurulmasıyla, bu alandaki eksikliklerin giderilmesi, kaliteli, yeterli ve doğru hizmetin sunulması amaçlanmıştır. Kurulduğu ilk günden bu yana bu hedefe ulaşmak için çalışan ve sürekli yenilenen ve geliştirilen dinamik yapısıyla ülkenin önde gelen kurumlarından biri olan Akdeniz Üniversitesi Hastanesinde çalışmak benim için büyük bir şans ve deneyimdir.

Anabilim dalının kurulmasında ve bugünlere gelmesindeki destek ve katkılarından dolayı Sayın Prof. Dr. Fevzi ERSOY’a,

Tez çalışmamın her aşamasındaki yardım ve katkıları ve asistanlık dönemindeki eğitici, ilgili ve bilgili yaklaşımıyla acil tıbbın önemini, iyi bir acil hekimi olmanın şartlarını bize öğretme çabalarından dolayı, anabilim dalı başkanımız Sayın Doç. Dr. Yıldırar ÇETE’ye,

İçinde bulundukları zorluklara rağmen, eğitimimizin her aşamasında emeği bulunan, bilgi ve tecrübelerini bizimle paylaşan ve desteklerini esirgemeyen değerli hocalarımız; Doç. Dr. Oktay ERAY’a, Yrd. Doç. Dr. Hayri BOZAN’a ve Yrd. Doç. Dr. Cem OKTAY’a,

Tezimin özellikle istatistiksel değerlendirmelerinde ve diğer aşamalarındaki yardımlarından dolayı Uzm. Dr. Cenker EKEN’e,

4 yıl boyunca birlikte çalıştığımız, yoğun acil temposunda çalışmanın zorluklarının yanında, güzel anları da paylaştığımız, çalışmamın veri toplanması aşamasında emeklerini esirgemeyen tüm uzman ve asistan arkadaşlarıma,

Asistanlık dönemimiz boyunca, iyi hasta bakımı için bizimle birlikte emek veren tüm acil servis hemşireleri, paramedikleri ve personellerine,

Kilometrelerce uzaktayken de sevgi ve ilgilerini hep hissettiğim, hayatımın her döneminde en büyük desteğim ve g   kaynağım aileme,

Zor günlerimde yanımda olan eşime teşekkür ederim.

Dr. Özlem ERKEN YİğİT

İÇİNDEKİLER

	<u>SAYFA</u>
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	ix
ÇİZELGELER DİZİNİ	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 Koroner Arter Hastalığı (Ateroskleroz) Patofizyolojisi	3
2.2 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	5
2.2.1 Yaş	6
2.2.2 Cinsiyet	6
2.2.3 Aile Öyküsü	6
2.2.4 Koroner Dışı Damarlarda Arteriyel Hastalık	6
2.2.5 Hiperlipidemi	6
2.2.6 Hipertansiyon	9
2.2.7 Sigara Kullanımı	10
2.2.8 Sedanter Yaşam Tarzı Ve Egzersiz	10
2.2.9 Obezite	11
2.2.10 Alkol	11
2.2.11 Diyabetes Mellitus	11
2.2.12 Östrojenler	12
2.2.13 Sosyal Sınıf Ve Stres Faktörleri	13
2.2.14 Homosistein	13
2.2.15 Enfeksiyonlar	13
2.2.16 Lipoprotein A	13
2.3 Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi	14
2.4 İskemik Kalp Hastalıkları	19
2.4.1 Kararlı Anjina Pektoris	19
2.4.2 Kararsız Anjina Pektoris	21

2.4.3 Akut Miyokard Enfarktüsü	25
2.5 Göğüs Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi	28
2.5.1 Göğüs Ağrısının Özellikleri	28
2.5.2 Fizik Muayene Bulguları	30
2.5.3 EKG Değişiklikleri	31
2.5.4 Biyokimyasal Testler	34
2.5.4.1 Kreatin Kinaz	35
2.5.4.2 Miyogloblin	35
2.5.4.3 Troponin	36
2.6 İnflamatuvar Belirteçler	37
2.6.1 Yüksek Duyarlılıklı CRP (hs CRP)	37
2.6.2 İnterlökin 6 (IL – 6)	40
2.6.3 D – Dimer	42
3. GEREÇ VE YÖNTEM	45
3.1 İnflamatuvar Belirteçlerin Çalışılması	46
3.2 İstatistiksel Değerlendirme	47
4. BULGULAR	48
5. TARTIŞMA	53
SONUÇLAR	62
ÖZET	63
KAYNAKLAR	64
EKLER	

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AKS	Akut Koroner Sendromlar
STYME	ST Yüksekliği Olan Miyokard Enfarktüsü
STYOME	ST Yüksekliği Olmayan Miyokard Enfarktüsü
AME	Akut Miyokard Enfarktüsü
EKG	Elektrokardiyogram
ACC/AHA	American College Of Cardiology/American Heart Association
CRP	C-Reaktif Protein
hsCRP	Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein
IL-6	İnterlökin-6
NO	Nitrik Oksit
ET-1	Endotelin-1
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
oxLDL	Okside LDL
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
M-CSF	Monosit Stimüle Edici Faktör
TNF-alfa	Tümör Nekroz Faktörü- Alfa
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
FGF	Fibroblast Büyüme Faktörü
ACE	Anjiotensin Dönüştürücü Enzim
PAI – 1	Plazminojen Aktivatör İnhibitörü – 1
vWF	von Willebrand faktör
tPA	Doku Plazminojen Aktivatörü
EKO	Ekokardiyografi
PKG	Perkütan Koroner Girişim
CK	Kreatin Kinaz
ATP	Adenozin Tri Fosfat

cTrI	Kardiyak Spesifik İnhibitör Subünit
cTrT	Kardiyak Spesifik Tropomiyozin Bağlayan Subünit
TrC	Kalsiyum Bağlayan Subünit
MCP-1	Monosit Kemotaktik Protein-1
DVT	Derin Ven Trombozu

ŞEKİLLER DİZİNİ

ŞEKİL	SAYFA
2.1 Aterosklerotik Arterde Remodeling	3
2.2 Koagölasyon Sistemi Ve Fibrinolitik Sistem	17
2.3 Akut Koroner Sendromların Oluşumu	18
4.1 Hasta akış şeması	52

ÇİZELGELER DİZİNİ

ÇİZELGE	SAYFA
2.1 Plazma Lipoproteinlerinin Sınıflandırılması	7
2.2 İkincil Hiperlipidemi Nedenleri	7
2.3 Kan Basıncına Dayalı Risk Sınıflaması	10
2.4 Kanada Kardiyovasküler Birliği Anjina Sınıflaması	21
2.5 Braunwald Kararsız Anjina Sınıflaması	23
2.6 AME Kötü Prognoz Parametreleri	28
2.7 Killip Sınıflaması Ve Ölüm İle İlişkisi	31
2.8 Akut Miyokard Enfarktüsü İçin EKG Kriterleri	34
2.9 Kardiyak Belirteçlerin Karakteristikleri	35
2.10 Troponin Yükselmesinin İskemi Dışı Nedenleri	36
2.11 D–dimer Yükselten Nedenler	43
4.1 Hastaların demografik verilerinin ve sonuç tanılarının dağılımı	48
4.2 AKS hastalarında risk faktörlerinin dağılımı	49
4.3 Kardiyak belirteçlerin duyarlılık, seçicilik ve pozitif prediktif değerleri	50
4.4 Kan troponin değerleri normal olan hastalarda kardiyak belirteçlerin duyarlılık, seçicilik ve pozitif prediktif değerleri	50

1. GİRİŞ

Göğüs ağrısı acil servis başvurularının en sık nedenlerinden birisidir. Amerika'da her yıl yaklaşık 5 milyon kişi göğüs ağrısıyla acil servislere başvurmaktadır. Koroner arter hastalığı her yıl yaklaşık 500.000 kişinin ölümüne yol açmaktadır. (1) Akut koroner sendromlar (AKS) dünyada olduğu gibi Türkiye'de de erişkin yaş grubu ölüm nedenlerinde birinci sıradadır. (2) Göğüs ağrısının ayırıcı tanısının zorluklarından birisi, ağrıya neden olan hastalık spektrumunun çok geniş olmasıdır. Kostokondrit, ksifodinya, tietze sendromu gibi göğüs duvarı hastalıkları, AKS, aort diseksiyonu, pulmoner emboli, perikardit gibi kardiyovasküler hastalıklar, pnömoni, plörezi ve pnömotoraks gibi solunum sistemi hastalıkları ve gastroözefageal reflü, özefageal spazm, özefagus rüptürü gibi sindirim sistemi hastalıkları ağrının nedeni olabilir. Acil hekimi için önemli olan, hayatı tehdit eden göğüs ağrısı nedenlerini hızla tanıyıp tedavi etmektir.

AKS hayatı tehdit eden göğüs ağrısı nedenlerinden birisidir. AKS terimi, kararsız anjina pektoris, ST yüksekliği olan miyokard enfarktüsü (STYME) ve ST yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsünü (STYOME) içine alan bir hastalık spektrumunu tanımlamak için kullanılır. Hastalığın tanısı genel olarak hikâye, fizik muayene, EKG değişiklikleri ve biyokimyasal kardiyak belirteçler ile konulur. Ancak özellikle yaşlılarda, kadınlarda ve diyabetik hastalarda, göğüs ağrısı atipik olabilir, hasta ağrı dışında anjina eşdeğerleri ile başvurabilir (3, 4, 5). Çekilen ilk EKG akut miyokard enfarktüsü (AME) için %50 oranında tanısaldır. Hastaların %1-5'inde EKG tamamen normal olabilir (1). Yapılan çalışmalar AME hastalarının %2-5'inin acilden yanlış tanılarla taburcu edildiğini göstermektedir (6, 7). Bu hastaları tanıyabilmek için, tekrarlayan seri EKG çekimleri, hastaların belli bir süre acil serviste veya göğüs ağrısı gözlem ünitelerinde gözlenmesi önerilmektedir (8). Hastalığın tanısının daha doğru konabilmesi için, koroner arter hastalığı riskini belirlemeye yönelik değişik sınıflama ve skorlama sistemleri de geliştirilmiştir. ACC/AHA (American College of Cardiology/American Heart Association) kılavuzu, Goldman göğüs ağrısı protokolü, TIMI (The Thrombolysis In Myocardial Infarction) risk skorlama sistemi, bu sınıflama sistemlerinden bazılarıdır (1,9,10).

Biyokimyasal kardiyak belirteçler tanıda önemli bir yardımcıdır. Özellikle troponin gibi spesifik belirteçler pozitif olduğunda, AME tanısını %100 kesinlikle koyulmasını sağlar. Ancak kardiyak enzimlerle ilgili önemli bir sorun, ağrının başlangıcından itibaren yükselmeleri için ortalama 4 – 6 saat gibi bir süre gerekmesidir (Bkz. Bölüm 2.5.4). Bir diğer önemli eksiklik ise, bu belirteçlerin miyokardiyal nekrozun bir göstergesi olarak AME tanısında değerli olmalarına karşın, tam tıkanıklığın ve nekrozun olmadığı kararsız anjina tanısında yardımcı olmamalarıdır. Bu nedenlerle, hastalarda erken dönemde tanısal değeri olan ve hem AME hem de kararsız anjinada prognoz tahmininde kullanılabilecek yeni biyokimyasal belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Akut koroner sendromların patofizyolojisi üzerine yapılan çalışmalar, olayın temelinde inflamasyon ve trombüs oluşumunun bulunduğunu göstermektedir. Bu verilere dayanarak inflamatuvar belirteçlerin risk ve prognoz tahmininde kullanılması gündeme gelmiştir. Doku faktörünün başlattığı trombin oluşumu AKS gelişiminde temel noktadır. D-dimer gibi fibrin yıkım ürünlerinin ölçülmesinin, pıhtı oluşumunun göstergesi olarak henüz tam tıkanıklığın yol açacağı miyokardiyal nekroz ve bunun göstergesi olan kardiyak enzimler yükselmeden önce miyokard iskemisine işaret edebileceği düşünülmüştür. Yine AKS patofizyolojisi göz önüne alındığında, inflamasyonun belirtisi olarak kanda akut faz reaktanlarının arttığı ve bunların iskemiye ve prognozu öngörmede kullanılabileceği düşünülmüştür. Akut faz reaktanları içinde en çok artan ve üzerinde en çok çalışılan, karaciğerden esas olarak interlekin-6 (IL-6) kontrolünde sentezlenen C-reaktif protein (CRP)'dir. Son dönemde CRP'nin sadece akut faz reaktanı olarak artmadığı, olayın gelişiminde direkt rol aldığını gösteren bulgular da vardır (Bkz. Bölüm 2.6).

Bu tez çalışmasının birincil amacı, acil servise tipik göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda, ölçülen CRP, IL-6 ve D-dimer düzeylerinin akut koroner sendrom tanısını koymadaki duyarlılık ve seçiciliğini belirlemektir.

Çalışmanın ikincil amaçları ise bu belirteçlerin ilk 1 aylık dönemdeki prognozu ve istenmeyen kardiyak olayları öngörmedeki değerini saptamak ve AKS tanısı alan hastaların başvuru, demografik ve klinik özelliklerini tanımlamaktır.

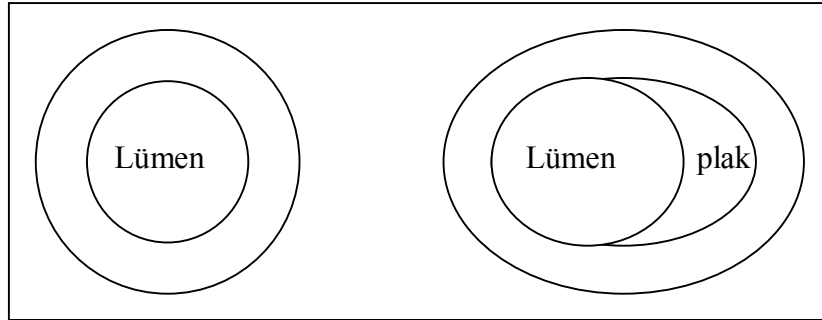
2. GENEL BİLGİLER

2.1 Koroner Arter Hastalığı (Ateroskleroz) Patogenezi

Ateroskleroz, büyük ve orta büyüklükteki arterlerin (aorta, karotis, iliak arter, koroner arterler ve popliteal arterler gibi) intimasını etkileyen sistemik bir hastalıktır. Brakial ve internal mammarian arterler gibi bazı arterler ateroskleroza karşı dirençlidir. Ancak bunun mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Koroner damarlardan da epikardial arterler daha çok tutulurken, intramiyokardial arterler ateroskleroza yüksek oranda dirençlidir (11).

Hastalık esas olarak arter duvarının intima tabakasıdır. Ancak ilerleyen dönemlerde media ve adventisya tabakaları da etkilenir. Media tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve düz kas hücrelerinin intimaya göç etmesine bağlı olarak media tabakası incelir. Ancak hastalığın son dönemlerinde bile, mediada oluşan, ‘remodeling’ mekanizması ile damar genişleyerek plakla uyum sağlar ve lümen boyutları korunur (Şekil 2.1). Sonuçta ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen angiografide damar lümeni normal olarak değerlendirilebilir. Bu nedenle angiografide plak saptanması ‘buzdağının görülen kısmı’ gibi değerlendirilmelidir (12).

Şekil 2.1: Aterosklerotik Arterde Remodeling



Normal endotel;

1. Trombosit agregasyonunu ve lökosit adezyonunu engelleyen bir yüzey oluşturur.
2. Arter duvarının maddelere geçirgenliğini düzenler.
3. Salgıladığı Nitrik oksit (NO)’in vazodilatör, Endotelin-1 (ET-1)’in vazokonstrüktör etkileriyle damar tonusunu oluşturur.
4. Büyüme faktörleri ve sitokinleri salgılar.

5. Arter duvarına giren lipoproteinleri modifiye eder (13).

Ateroskleroz gelişiminde temel olay endotel disfonksiyonudur. ‘Hasara yanıt hipotezi’ yıllar içinde bazı yönleri değişmekle birlikte ateroskleroz patogenezi için yaygın olarak kabul görmektedir. Lipoprotein kaynaklı lipidlerin oksidasyonu ve birikmesinin endotel duvarında hasarlanmaya neden olduğu ve düz kas hücrelerinin tamir sürecinin intimal plakları oluşturduğu düşünülmektedir.

Plazmada düşük dansiteli lipoproteinlerin (LDL) düzeyi çok yükseldiği zaman, çok miktarda LDL endotelden geçerek intimaya girer. Ekstrasellüler matriksteki proteoglikanlarla birleşen LDL oksijen radikalleri yoluyla okside olur. Okside LDL (oxLDL) doğrudan endoteli zedeler ve vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)’in salgılanmasına neden olur. Monositler ve T lenfositler bu adezyon moleküllerine bağlanarak intimada toplanır. İntimada damar hücreleri tarafından üretilen monosit stimüle edici faktör (M-CSF)’ün de etkisiyle monositler makrofajlara dönüşür. Makrofajlar oxLDL’yi içine alarak köpük hücrelerine dönüşür. Köpük hücrelerinin intimada birikmesiyle aterosklerozun ilk lezyonu olan yağlı çizgilenmeler oluşur. Yağlı çizgilenmeler hayatın erken dönemlerinde de görülebilir. Bu lezyonlar kan akımını engellemezler.

OxLDL’yi içine alan makrofajlar bunları antijen spesifik T hücrelerine sunarlar ve proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına yol açarlar. Bu sitokinlerin en önemlileri interferon-gama, tümör nekroz faktörü- alfa (TNF-alfa), interlökin-1’dir. Salgılanan sitokinler vasküler düz kas hücrelerinin intimaya göçünü başlatır. İntimaya göç eden düz kas hücreleri bölünüp çoğalır ve ekstrasellüler matriks sentezler. Makrofajlardan ve trombositlerden salınan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ve fibroblast büyüme faktörü (FGF) düz kas proliferasyonunu uyarır. Sonuçta lezyonun lipid çekirdeğini endotel yüzeyinden ayıran fibröz bir şapka oluşur. Fibröz plaklar hücre içeriğine göre heterojendir. Plakın büyüklüğü değil, hücre içeriği yırtılma riskini belirler.

Aterosklerotik plakların içeriğinde, kollajen, fibronektin, proteoglikanlar, elastin gibi bağ doku elemanları, kolesterol, kolesterol esterleri, fosfolipitler gibi lipid elemanları, monosit, makrofajlar ve T lenfositler gibi inflamatuvar hücreler, düz kas hücreleri, trombüs ve kalsiyum depozitleri bulunur. Bu bileşenlerin farklı oranlarda bulunması, plakların değişik özellikler göstermesine ve farklı klinik

sonuçlar ortaya çıkmasına neden olur (11). Oluşan fibröz plaklar sağlam kaldıkları sürece damar lümeninin ileri derecede daralmasına yol asalar bile ciddi klinik tablolar oluşturmazlar. Daralmaya bağlı efor anėinası görülebilir. Akut klinik komplikasyonların gelişmesi için plak üzerinde trombüs oluşması gereklidir.

2.2 Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Risk faktörü, bir bireyin hayatının bir döneminde bir hastalıkla karşılaşma olasılığını artıran özelliklerdir. Bunlar ailesel geçen bir hastalık ya da çevresel, sonradan kazanılan alışkanlıklar olabilir.

- Sabit risk faktörleri
 - Yaş
 - Cinsiyet
 - Aile yks
 - Koroner dışı damarlarda arteriyel hastalık
- Önlenebilir önemli risk faktörleri
 - Hiperlipidemi
 - Hipertansiyon
 - Sigara kullanımı
 - Sedanter yaşam tarzı ve egzersiz
 - Obezite
- Diğer risk faktörleri
 - Alkol
 - Diyabetes Mellitus
 - Östrojenler
 - Sosyal sınıf ve stres faktörleri (A tipi kişilik)
 - Homosistein
 - Enfeksiyonlar
 - Lipoprotein A

2.2.1 Yaş

Koroner arter hastalığı riski yaşla birlikte artar. Aterosklerozun erken lezyonları çocukluk döneminde oluşmaya başlasa da, klinik anlamlı hastalık ileri yaşlarda ortaya çıkar. Özellikle 65 yaş ve üzeri belirgin risk artışı ile birlikte. Yaşla birlikte belirtilerin atipik olma olasılığı da artmaktadır (4).

2.2.2 Cinsiyet

Menopoza kadar kadınlar nispeten korunmuşlardır. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet gibi eşlik eden başka risk faktörü yoksa akut koroner sendrom hemen hiç görülmez. Menopozdan sonraki 10 yılda koroner hastalık gelişme riski erkeklerle aynı düzeye gelir.

2.2.3 Aile Öyküsü

Ailede erken yaşta koroner hastalık öyküsü sonraki nesilde artmış riskin göstergesidir. Babada veya birinci dereceden erkek akrabada 55 yaşından önce, annede ve kadın akrabada 65 yaşından önce koroner arter hastalığı olması gelecek nesilde riski 1.3–1.6 kat artıracaktır (14). Ayrıca ailesel hiperkolesterolemi gibi bazı durumlar da, risk artışına neden olur.

2.2.4 Koroner Dışı Damarlarda Arteriyel Hastalık

Ateroskleroz sistemik bir hastalık olduğu için bir arteriyel alanda hastalık olması diğer bölgeler açısından da ciddi risk faktörüdür.

2.2.5 Hiperlipidemi

Aterosklerotik kalp hastalığı gelişiminde kolesterol çok önemli role sahiptir. Total kolesterol düzeyinde %1’lik azalma, kardiyak olay riskinde %2’lik azalma yapar. Lipoproteinler, kolesterol esterleri ve trigliserit çekirdeklerinden oluşan bileşiklerdir ve bu bileşenlerin oranına göre sınıflandırılırlar (Çizelge 2.1).

LDL artmış riskle ilişkiliyken, yüksek dansiteli lipoproteinler (HDL) koruyucu etkiye sahiptir. HDL hücrelerden ve aterosklerotik plaklardan kolesterolü alarak safra yoluyla atılım yapılmak üzere karaciğere geri taşır. Sonuçta kan kolesterolü azalır. HDL düzeyinin <35 mg/dl olması koroner ateroskleroz riskini artırır.

Hiperlipideminin ikincil nedenleri varsa saptanmalı ve düzeltilmeye çalışılmalıdır (Çizelge 2.2).

Çizelge 2.1: Plazma Lipoproteinlerinin Sınıflandırılması

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein, IDL: Orta Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

Lipoprotein sınıfı	Ana lipit bileşeni	Dansite (gr/ml)
Şilomikron	Trigliserit	<0.95
Şilomikron kalıntısı	Trigliserit,kolesterol esterİ	< 1006
VLDL	Trigliserit	< 1006
IDL	Kolesterol esterİ	1006 – 1019
LDL	Kolesterol esterİ	1019 – 1063
HDL 2	Kolesterol esterİ, fosfolipit	1063 – 1125
HDL 3	Fosfolipit	1125 – 1210

Çizelge 2.2: İkincil Hiperlipidemi Nedenleri

Hiperkolesterolemi ile ilişkili	Hipertrigliseridemi ile ilişkili	
Hipotiroidi	Alkolizm	Beta bloker kullanımı
Nefrotik sendrom	Diyabet	Diüretik kullanımı
Kronik KC hastalığı	Obezite	Hipopitüitarizm
Disglobulinemi	Östrojen kullanımı	Pankreatit
Cushing sendromu	Kronik böbrek yetmezliği	Disglobulinemi
Hiperparatiroidi	Cushing sendromu	Glikojen depo hastalığı
Akut intermitan porfiri	Glukokortikoid kullanımı	Lipodistrofi
	Akut intermitan porfiri	Gebelik
	Üremi	Stres

Hiperlipidemi tedavisinde ilk yaklaşım hastanın diyet ve yaşam tarzını değiştirmektir. Diyetle alınan doymuş yağ asidi oranlarının azaltılması kolesterolü düşürür. Karbonhidratlar fazla alınırsa HDL düzeylerini azaltabilir, bu nedenle basit karbonhidratların alımının azaltılması önerilir. Lifli besinler kolesterolü düşürme etkisine sahiptir.

Aterosklerozun başlangıcında LDL oksidasyonu önemli bir basamaktır. Deneysel bazı çalışmalarda antioksidanların kullanılmasının LDL oksidasyonunu azaltarak aterosklerotik lezyonların ilerlemesini durdurabileceği söylenmektedir (15). C vitamini ile ilgili veriler azdır. CHAOS çalışması, E vitamininin ölümcül olmayan MI riskini azalttığını göstermiştir (16). GISSI çalışmasında E vitamini etkisiz bulunmuştur.(17) Sonuçların çelişkili olmasının çalışmaya alınan nüfusun farklı olmasına ve kullanılan E vitamininin tipi ve dozuna bağlı olup olmadığı belirsizdir. Meyve ve sebzeden zengin beslenen toplumlarda (Akdeniz diyeti) koroner hastalık riski daha azdır. Bu nedenle yeni çalışmalar ve veriler oluşana dek, antioksidan tüketimini ilaç olarak değil besinler yoluyla artırmak akılcı bir yaklaşım gibi görünmektedir.

Düzenli egzersiz, sigaranın bırakılması, alkol alımının sınırlandırılması gibi hayat tarzı değişiklikleri de önemli ve etkilidir.

Hiperlipideminin ilaçla tedavisinde en sık kullanılan grup statinlerdir. [Statinler, (Fluvastatin, Lovastatin, Pravastatin, Simvastatin, Atorvastatin, Cerivastatin)]. Bu ilaçlar HMG – CoA redüktazın yarışımıcı inhibisyonu ile karaciğerde kolesterol sentezini azaltırlar. LDL azalmasının yanı sıra, HDL artışı yapmaları önemlidir. Daha önceki geniş popülasyonlu çalışmaların sonuçları, statinlerin lipit düşürücü etkilerinin plasebo ile karşılaştırıldığında hem belirlenmiş koroner arter hastalığı olan, hem de olmayan hasta gruplarında belirgin mortalite ve morbidite azalması sağladıklarını göstermektedir (18,19,20,21). Statinlerin lipit düşürücü etkinin yanı sıra trombüs oluşumunu, trombosit aktivasyonu ve adezyonunu da azalttığı bilinmektedir (22).

Safra asidi bağlayan reçineler (Kolestiramin, Kolestipol), ince barsakta safra asitlerine bağlanarak emilimini önlerler. Bu durum karaciğerde kolesterolden safra asidi yapımını artırır. Sonuçta LDL kolesterol düzeyleri azalır.

Fibrik asid deriveleri (Gemfibrozil, Benzafibrat, Fenofibrat, Siprofibrat), karaciğer ve kasta yağ asitlerinin oksidasyonunu artırır, VLDL sentezini azaltırlar. Total kolesterol ve trigliserit düzeyleri azalır. HDL kolesterolü de artırır. Nikotinik asit VLDL'nin LDL'ye dönüşümünü azaltır, HDL düzeylerini artırır. Karışık tip hiperlipidemisi olan hastalarda çoğunlukla statinlerle birlikte kullanılır.

2.2.6 Hipertansiyon

Yüksek kan basıncı artmış koroner arter hastalığı ve inme insidansı ile birliktedir. Diyastolik basınçtaki artışlar daha önemli gibi görünmektedir. Özellikle ileri yaşlarda kan basıncının 160/95 mmHg üzerinde olması, 120/80 mmHg'nin altında olan bir kişiye göre ölüm riskini iki katına çıkarır (23).

Damar duvarında vazokontrüksiyon yapan anjiyotensin-II, aterosklerotik plakta yer alan düz kas hücrelerinden IL-6, MCP-I gibi proinflamatuvar sitokinlerin ve VCAM-I adezyon moleküllerinin salınmasını artırır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörlerinin hipertansiyon (HT) tedavisinde kullanılmasının bu inflamatuvar etkileri baskılayarak klinik yarar sağladığı düşünülmektedir (15).

1999 WHO/ISH (Dünya Sağlık Örgütü/Uluslararası Hipertansiyon Topluluğu) hipertansiyon kuralları dört risk düzeyi içerir (Çizelge 2.3). Yüksek kan basıncı ile birlikte bulunan risk faktörleri ve hedef organ hasarı ile beraber klinik hastalık olması risk düzeyini belirler (24).

Risk faktörleri;

1. Yaş (erkekler >55, kadınlar > 65)
2. Sigara
3. Total kolesterolün 250 mg/dl üzerinde olması
4. Diyabet
5. Ailede erken yaşta kardiyovasküler hastalık öyküsü.

Hedef organ hasarı;

1. Sol ventrikül hipertrofisi
2. Proteinüri ve/veya kreatinin düzeylerinde hafif artış
3. Aterosklerotik plağın radyolojik görüntülenmesi
4. Hafif – orta düzeyde hipertansif retinopati.

Birlikte bulunan klinik hastalık;

1. Serebrovasküler hastalık
2. İskemik kalp hastalığı
3. Konjestif kalp yetmezliği
4. Diyabetik nefropati, böbrek yetmezliği
5. Dissekan anevrizma
6. Semptomatik periferik arter hastalığı

7. İlerlemiş hipertansif retinopati.

Çizelge 2.3: Kan Basıncına Dayalı Risk Sınıflaması (24)

HOH: Hedef Organ Hasarı, DM: Diyabetes Mellitus

Risk faktörleri ve klinik hastalık	KAN BASINCI		
	Grade 1 140-159/90-99 mmHg	Grade 2 160-179/100-109 mmHg	Grade 3 ≥ 180/110 mmHg
I. Risk faktörü yok	Düşük risk	Orta risk	Yüksek risk
II. 1-2 risk faktörü	Orta risk	Orta risk	Çok yüksek risk
III. >3 risk faktörü veya HOH veya DM	Yüksek risk	Yüksek risk	Çok yüksek risk
IV. Klinik hastalık varlığı	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk	Çok yüksek risk

2.2.7 Sigara Kullanımı

Sigara içiminin aterosklerotik hastalığı arttırdığı kesin olarak bilinmekle birlikte, mekanizması tam olarak anlaşılamamıştır. Sigara içimi ek olarak, kardiyovasküler hastalığa bağlı ölüm riskini en az %50 oranında artırır ve diğer risk faktörlerinin etkisini de artırmaktadır. Az sayıda sigara içilmesi daha az risk demek değildir. Pasif içicilerde bile hastalık insidansı artmıştır (25).

Sigara LDL oksidasyonunu artırıp, HDL oluşumunu azaltır. Ayrıca CRP ve fibrinojen gibi inflamatuvar belirteçlerin artışına neden olur. Sempatik sinir sistemi aktivitesini, dolayısıyla katekolamin salınımını da artırarak trombosit aktivasyonunu artırdığı düşünülmektedir (26).

2.2.8 Sedanter Yaşam Tarzı ve Egzersiz

Yaşam tarzını değiştirerek günlük egzersiz yapmanın ateroskleroza azalttığı düşünülmektedir. Egzersizle ilgili öneri, şiddetli fiziksel aktiviteden ziyade, orta düzeyde aktivite yapılmasıdır. Şiddetli, alışılmadık egzersizler sırasında ani kardiyak ölüm gelişme riski yükselir. Günlük ortalama 30 dakikalık yürüyüşler önerilebilir. Düzenli fiziksel aktivite kilo kontrolünün yanı sıra, kemik

kitlesi ve formunu korur. Anksiyete ve depresyonu önler. HDL kolesterolü yükseltir. İnsülin rezistansını azaltır. Egzersizin fibrinolitik sistemi uyardığı ve trombosit agregasyonunu azalttığını düşündüren bulgular vardır (12).

2.2.9 Obezite

Vücut kütle indeksinin 27'nin üzerinde olması veya karın çevresinin 107 cm üzerinde olması obezite olarak tanımlanır. Hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet gibi diğer risk faktörlerine katkıda bulunarak etki ettiği düşünülmektedir. Yüksek serbest yağ asidi düzeyleri karaciğerde VLDL sentezini uyarır. Bunun sonucunda HDL azalır.

Obez kişilerde insülin direnci ve diyabet daha sıktır. Ayrıca yağ dokusunun TNF-alfa ve IL-6 gibi sitokinlerin sentezi ile inflamasyonu artırıcı rolü vardır (15).

2.2.10 Alkol

Günlük 10–20 gr mutlak alkol alan kişilerde kalp hastalığına bağlı ölüm oranları daha düşüktür. Günde 1–2 bardak içki koruyucu etkilidir. HDL düzeylerini yükseltir. Ancak orta veya yüksek düzeyde alkol alımı kan basıncını ve kalp hastalığı riskini artırır. İn vitro olarak alkolün fibrinojeni azaltan, trombosit agregasyonunun engelleyen etkileri de gösterilmiştir.

2.2.11 Diyabetes Mellitus

Diyabeti olan hastaların kardiyovasküler hastalık riski 3–5 kat artmıştır. Ölümlerin dörtte üçü koroner hastalıklara bağlıdır (27). Diyabetiklerde miyokard enfarktüsüne bağlı ölüm oranları diyabet olmayanlara göre 4–7 kat daha fazladır (28). İnsülin direnci sendromu da ateroskleroz riskini ve trombotik eğilimi artırır (29). İnsülin direnci sendromunun komponentleri:

- Glikoz intoleransı
- Santral obezite
- Düşük HDL, yüksek LDL ve hipertrigliseridemi
- Hipertansiyon
- Fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü–1 (PAI–1) düzeylerinde artıştır.

Hiperglisemiye bağlı olarak ileri glikoliz son ürünleri oluşur. Bunlar endotel üzerindeki yüzey reseptörlerine bağlanarak proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına neden olurlar. Endotelyal hasar ve düz kas hücre fonksiyonlarında bozulma gözlenir (30,31,32).

Diyabetik hastalarda yoğun risk faktörü tedavisi gereklidir. Kan basıncını 135/85 mmHg altında tutmak, LDL düzeylerini 100 mg/dl altında tutmak ve uygun ve yeterli glisemik kontrol yapmak hedeflenmelidir. Aspirin kullanımının yarar – risk oranları diyabetik olmayan nüfustan farklı değildir. Glisemik kontrolü bozduğu ve hipoglisemiyi maskeleyen gereğçleriyle az kullanılan beta blokerler diyabetik hastalarda özellikle gereklidir. Kardiyoselektif blokerlerin kullanılması beklenmeyen etkileri önemsiz hale getirmektedir. Kendall ve arkadaşları yayınladıkları makalede miyokard enfarktüsü sonrası beta bloker ile tedavinin mortaliteyi genel olarak %13, diyabetiklerde ise %37 oranında düşürdüğünü göstermişlerdir. Beta blokerler uzun süreli kullanıldığında mortalite azalması genel olarak %33 iken diyabetiklerde bu oran %45’tir (33). GISSI–III verilerine göre ACE inhibitörlerinin beta blokerlerle birlikte kullanımının etkiyi belirginleştirdiği ve özellikle yararlı olduğu görülmektedir. Lizinopril ve beta blokerin birlikte kullanımı mortalite veya ciddi sol ventrikül disfonksiyonu oranlarını 12.6’dan 5.5’e indirmiştir (34).

2.2.12 Östrojenler

Menopozdan önce kadınlarda koroner arter hastalığı riski çok düşüktür. Menopoz sonrası on yılda bu farkın kaybolması östrojenin koruyucu etkisini düşündürmektedir. Menopozdan sonra hormon replasman tedavisi (HRT) alınması da lipit profili üzerine olumlu değişiklikler yapmaktadır (35). Östrojenler lipit profiline olan etkilerinin yanı sıra LDL oksidasyonunda azalma, adezyon moleküllerinde değişme ve fibrinolitik aktivitede artış gibi etkilere de sahiptirler.

Doğum kontrol hapı alan geç kadınlarda, HRT alan menopozdaki kadınlardan aksine, derin ven trombozu, pulmoner emboli ve akut koroner sendrom riski artar. Bu etkiler özellikle sigara içenlerde belirgindir (36).

2.2.13 Sosyal Sınıf ve Stres Faktörleri

Koroner arter hastalığı gelişmiş ülkelerde yüksek sosyoekonomik grupları daha çok etkilemektedir. Ancak bu durumun sebep – sonuç ilişkisi tam olarak bilinmemektedir.

Stres ve duygusal faktörler, akut koroner sendromların sık görülen güçlü bir nedenidir. Ancak bununla ilgili tıbbi bulgular yeterli değildir. A tipi kişilik özelliği denen aşırı yarışmacı, aceleci ve yırtıcı kişiliğin risk faktörü olması güncelliğini kaybetmiştir.

2.2.14 Homosistein

Homosistein amino asidinin ateroskleroz için bağımsız risk faktörü olduğu yönündeki bulgular artmaktadır. Homosistein endotel için toksik etki yapmaktadır. Trombogenezi artırır. Folat alımı artırılarak homosistein düzeyleri düşürülebilir (37).

2.2.15 Enfeksiyonlar

Akut enfeksiyonların hastanın hemodinamik durumunu ve pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemlerini etkileyerek iskemik olaylara neden olabileceği düşünülmektedir. Kronik ekstravasküler enfeksiyonların (ginjivit, prostatit, bronşit v.b.) inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını artırarak aterosklerotik lezyonda bir aktivasyon yapabileceği düşünülmüştür. İntravasküler enfeksiyonlar da lokal uyarıyla aktivasyon yaratabilir (15).

Enfeksiyöz olayların endotel hasarını başlattığı görüşü son yıllarda popüler hale gelmiştir. Bu konuda özellikle ‘chlamydia pneumoniae’ ile ilgili çalışmalar vardır. Klamidya’nın lipopolisakkarit endotoksininin ve ısıcağa dayanıklı proteinlerin endotelden proinflamatuvar sitokinleri salgılattığı düşünülmektedir (38,39). Ancak yeni yapılan çalışmalarda anjiyografik lezyonu olmayan tipik ağırlı hastalarda, diğer risk faktörleri yokken klamidya enfeksiyonunun endotel disfonksiyonu ile ilişkisi gösterilememiştir (40).

2.2.16 Lipoprotein A

LDL’nin major proteini olan apolipoprotein B ile sülfidril köprüsü ile bağlanmış küçük bir glikoproteinden oluşur. Genetik olarak bazı ailelerde yüksek bulunur. Yüksek olması aterosklerotik olayları artırır. Genç, başka risk faktörü

olmayan, premenapozal kadınlarda koroner arter hastalığı saptanırsa, homosistein fazlalığı ile beraber akla gelmesi gereken bir risk faktörüdür. Tedavide niasin ve post menapozal kadınlarda hormon replasman tedavisi düşünülür (12).

2.3 Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi

Bir koroner arterin akımında ani bozulmaya bağlı olarak, beslediği miyokard bölgesinde iskemiye yol açan tüm durumlara AKS denir. AKS, ST yüksekliği olan ve olmayan akut miyokard enfarktüsünü, kararsız anjina pektoris ve miyokard enfarktüsüne bağlı ani ölümü içerir. Kan akımındaki ani azalmanın nedeni aterosklerotik plağın yırtılması ve trombüs oluşmasıdır.

Olgun aterosklerotik plağın iki bölümü vardır:

- Yumuşak, lipitten zengin ateromatöz çekirdek
- Sert, kollagenden zengin fibröz şapka.

Stabil plaklarda lipit çekirdeği arteriyel lümeninden ayıran kalın bir fibröz kapsül bulunur. Bu kapsül plak yüzeyinde yırtılma ve trombüs oluşmasını engeller.

“Hassas plak” olarak tanımlanan akut olaylardan sorumlu plaklarda ise, lipitten zengin bir çekirdek ve ince bir fibröz şapka bulunur. Bu plaklar nadiren kan akımını engelleyecek kadar büyürler (41). Plak içeriği makrofaj, T hücreleri, mast hücreleri gibi inflamatuvar hücrelerden zengindir. Düz kas hücrelerinin sayısı azalmıştır ve damarlanma artışı belirgindir.

Aterosklerotik bir plağın parçalanması iki ana şekilde olabilir (42):

- Plak rüptürü %70–80 sorumlu mekanizmadır.
- Plak erozyonu kalan %20–30'luk bölümün nedenidir.

Sınırlı sayıda veri, kadınlarda, diyabetlilerde ve sigara içen gençlerde rüptürden ziyade plak erozyonunun sorumlu mekanizma olduğunu göstermektedir (42).

Miyokard enfarktüsü nedeniyle ölen ve otopside koroner arter trombozu saptanan 20 hastanın kalbinin histopatolojik olarak incelendiği bir çalışmada; 17 hastada geniş lipit çekirdek saptanmış, 12'sinde fibröz şapka yırtılmış ve plak içinde kanama görülmüş ve 8 hastada ise rüptür olmamış, trombüsün oturduğu

bölgede endotel yüzeyinin erozyona uğradığı saptanmıştır (43). Hem plak rüptürü hem de plak erozyonu olan grupta, fibröz şapkanın makrofaj ve T hücresi yönünden zengin olması ve düz kas hücrelerinin bulunmaması da önemli bir bulgudur. Bölgedeki makrofajlar ve lenfositlerde artmış HLA–DR ekspresyonu artmış inflamatuvar cevabın bir göstergesidir.

Plak rüptürünün gelişmesinde hem pasif hem de aktif mekanizmalar rol oynar. Pasif yırtılmada, fiziksel faktörlerin etkisiyle fibröz şapka en zayıf yerinden yırtılır. Bu zayıf bölge genellikle plakla damar duvarı arasındaki ‘omuz bölgesi’ olarak adlandırılan kısımdadır. Fibröz şapkanın ‘yırtilabilirliğini’ etkileyen üç ana faktör vardır (44):

- Damar duvarının çevresel gerilimi ve şapkanın güçsüzlüğü.
- Ateromatöz çekirdeğin lokalizasyonu, boyutu ve kararlılığı.
- Kan akımının özellikleri ve plak şekli ve açılanmasına olan etkileri.

Plak rüptürü sadece mekanik, pasif mekanizma sonucu gerçekleşmez. İnflamasyon önemli bir rol oynar. Fibröz şapkadaki aktif T lenfositler, makrofajları uyarak ekstrasellüler matriks parçalayıcı enzimlerin salınmasını sağlar. Bu proteolitik enzimler metalloproteinazlar olarak adlandırılır (Metalloproteinazlar – MMP; Kollajenaz, Jelatinaz, Stromelizin). Enzimler ekstrasellüler matriksi parçalayarak, fibröz şapkadaki kollajeni zayıflatırlar. Fibröz şapkanın kollajen içeriği, plağın gerilim gücünden sorumludur. Kollajenin azalması veya tükenmesi, şapkanın incelmeye ve spontan ya da hemodinamik streslere yanıt olarak yırtılmasına yol açacaktır (45). Sitokinler, immün mekanizmalar ve CD 40, okside lipidler ve klamidya gibi enfeksiyöz ajanlar MMP’leri artırır.

Plak rüptürü sonrası laminin, fibronektin ve von Willebrand faktör (VWF) içeren subendotelyal matriks kanla temas eder. VWF trombositlerin birbirine ve damar duvarına yapışmasında önemli role sahiptir (46). Trombositler, yüzeylerindeki spesifik glikoprotein Ib reseptörleri ile VWF’e yapışır.

Adenozin difosfat, tromboksan A2, trombin, epinefrin, serotonin ve kollajen gibi agonistler trombositleri uyarır ve trombosit yüzeyinde çok miktarda bulunan glikoprotein IIb-IIIa reseptörlerini aktive eder. Aktif reseptörler fibrinojene bağlanır ve trombosit agregasyonu ile trombosit tıkaçı oluşur. Aktive

trombositlerin yüzeyinde açığa çıkan P-selektin ve CD 40 bağları, lökositlere bağlanarak sitokinlerin ve doku faktörünün salgılanmasını indükler.

Doku faktörü düşük moleküler ağırlıklı bir glikoproteindir. Ekstremsel kan pıhtılaşması ve koagülasyon sisteminin aktivasyonunun temel başlatıcısıdır. Doku faktörünün spesifik inhibisyonu akut trombus formasyonunda belirgin gerileme ile sonuçlanır (11).

Doku faktörü faktör VII'ye bağlanır. Oluşan aktif faktör VIIa faktör IX ve X'u aktifleştirir. Faktör Xa protrombinden trombin oluşumunu sağlar. Trombin pıhtılaşma sistemindeki en önemli bileşendir. Trombin:

- Fibrinojeni fibrine dönüştürür.
- Faktör V, VIII, XI ve XIII'ü aktive eder. Faktör XIIIa fibrinle çapraz bağlanarak oluşan tıkaçı stabilize eder.
- Trombositleri aktive eder.
- Fibroblast ve düz kas proliferasyonunu indükler.
- Endotel hücreleri ve monositlerden sitokinleri ve büyüme faktörlerini salgılatır.

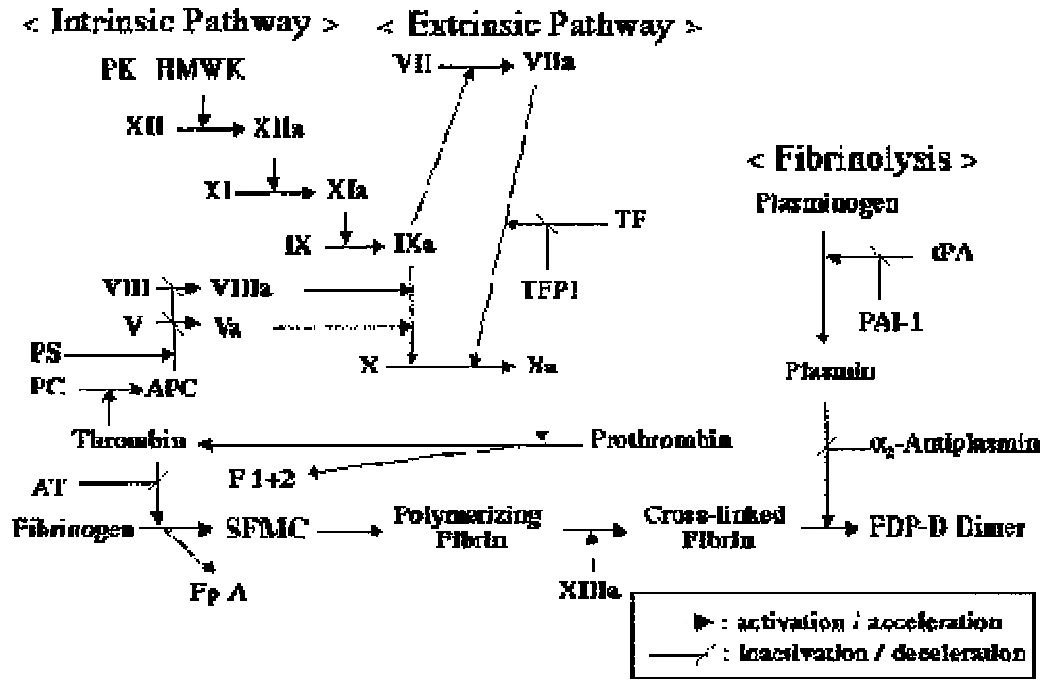
Oluşan fibrin monomerleri, polimerize olarak birleşirler. Faktör XIIIa'nın aktive olmasıyla birleşen polimerler çapraz bağlarla stabilize edilir ve tıkanıklık oluşur. Tıkaçın oluşması fibrinolitik sistemi aktifleştirir. Plazminojen, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ile plazmine dönüştürülür. Plazmin, çapraz fibrin bağlarını yıkar ve D-dimer gibi fibrin yıkım ürünleri oluşur (Şekil 2.2). Plak yırtılması esnasında, pıhtılaşma ve fibrinolitik sistemler arasındaki denge sonucu etkiler.

Trombogeneze katkıda bulunan bazı lokal ve sistemik faktörler vardır. Lokal faktörler açısından önemli olan, damar duvarı hasarının büyüklüğü ve derinliği, kana maruz kalan subendotelyal matriks miktarı ve arteriyel daralmanın derecesidir. Geniş yırtıklar, lipitten zengin doku matriksi, doku faktörünün fazla olması, damardaki darlığın fazla olması ve düşük kan akımı trombusun büyük ve tıkaçıcı olma olasılığını artırır (48). Plak yüzeyinde rezidüel trombus olması da yüksek lokal trombin aktivitesi nedeniyle önemli bir risk faktörüdür.

Sistemik faktörlerden, fibrinojen ve faktör VII düzeylerinin ve aktivitesinin yüksek olması kalp hastalığı gelişmesi için ana risk faktörüdür.

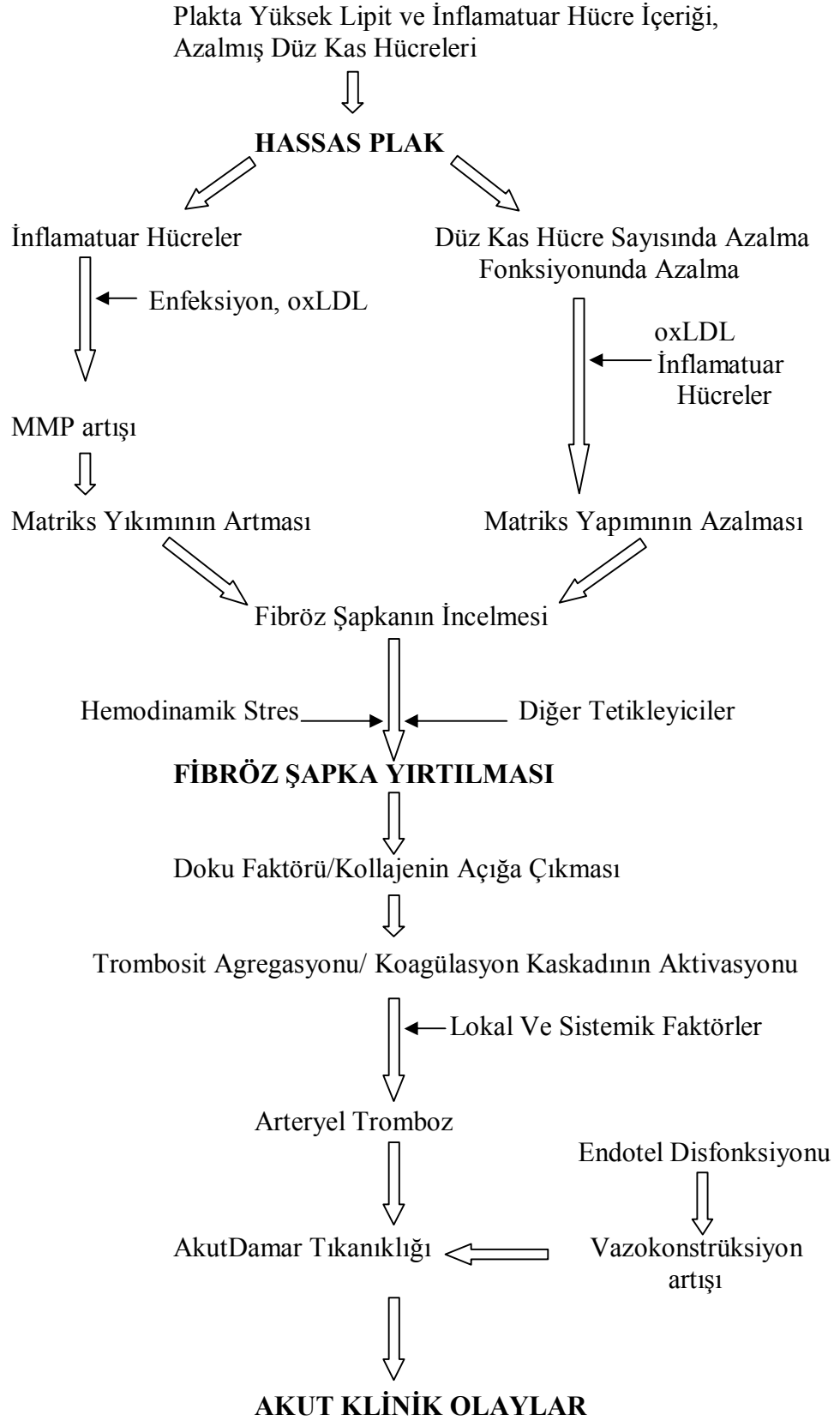
Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1) düzeyinin yüksek olması ve buna bağlı fibrinolitik sistemin zayıflaması özellikle gençlerde riski artırır. Yüksek lipoprotein(a) ve homosistein düzeyleri de artmış riskle ilişkilidir. LDL kolesterol seviyelerinin artması, sigara içimi, kan şekeri regülasyonu iyi olmayan diyabetik hastalardaki hiperglisemi gibi faktörler de trombojenik aktiviteyi artırır (Bkz. Bölüm 2.2). AKS hastalarında inflamatuvar aktivitede artış bulunmuştur. Hastalığın değişik aşamalarında kanda, IL-1, IL-6, CRP ve fibrinojen düzeyleri artmış olarak bulunur. Akut koroner sendromların oluşumu Şekil 2.3'de özetlenmiştir.

Şekil 2.2: Koagülasyon Sistemi Ve Fibrinolitik Sistem (47)



PK, prekallikrein; HMVK, yüksek molekül ağırlıklı kininojen; TF, doku faktörü; TFP1, doku faktörü inhibitörü; PC, protein C; APC, aktif protein C; PS, protein S; AT, antitrombin; FpA, fibrinopeptid A; SFMC, çözünebilir fibrin monomer kompleks; tPA, doku plazminojen aktivatörü; PAI-I, plazminojen aktivatör inhibitörü; FDP, fibrin yıkım ürünleri

Şekil 2.3: Akut Koroner Sendromların Oluşumu



2.4 İskemik Kalp Hastalıkları

1. Kararlı anjina pektoris
2. Kararsız anjina pektoris
3. Akut miyokard enfarktüsü

2.4.1 Kararlı Anjina Pektoris

Kararlı anjina; egzersiz veya emosyonel stresle gelişen, retrosternal ya da substernal basınç veya boğulma hissidir. Göğüs ağrısı, boyna, kollara, sırtta yayılabilir. Ağrı, istirahatle ya da sublingual nitrogliserinle geçer. Miyokardın oksijen (O₂) gereksinimi ile kan akımı yoluyla gelen O₂ arasındaki dengesizlik, miyokard iskemisi ve buna bağlı gelişen anjinal ağrıdan sorumludur. Kararlı anjinası olan hastaların çoğunda iskeminin nedeni, bir veya birden fazla koroner arterde akımı kısıtlayan aterosklerotik plaklardır. Koroner arterler normalken miyokardiyal iske mi oluşturan bazı durumlar vardır. Bunlar:

- Miyokardın O₂ gereksiniminin belirgin artması
- Epikardiyal koroner arterlerde aşırı vazokonstriksiyon
- Tromboz veya koroner arter embolizasyonu
- Kan vizkozitesinin artması ve hiperkoagülobilite
- Mikrovasküler damar hastalığı

Miyokardiyal O₂ gereksiniminin en önemli belirleyicileri; kalp hızı, duvar gerilimi ve kontraktilitedir. Kalp hızının artması, miyokardın kasılma gücünü ve O₂ tüketimini artırır. Fiziksel aktivite artışı sempatik tonusu artırır. Buna bağlı olarak kalp hızı, kontraktilite ve kan basıncı artar. Normal kişilerde bu koşullarda artan O₂ gereksinimini karşılamak için koroner kan akımı artar. Ancak akımı engelleyen bir darlık varsa ağrı oluşur.

Koroner kan akımının en önemli belirleyicisi miyokardın O₂ gereksinimidir. İhtiyaç artınca yüksek enerjili fosfat bileşikler i yıkılarak adeno zin oluşur. Adenozin, koroner arterde vazodilatasyon yapar ve kan akımını artırır. Sol ventrikülün sistol sırasındaki kasılması koroner kan akımını ciddi şekilde bozar. Bu nedenle koroner kan akımı diyastolde oluşur. Diyastol süresini kısaltan taşikardi durumlarında, miyokardın O₂ gereksiniminin artmasının yanı sıra,

koroner kan akımının da azalması iskemiye artırır. İntramiyokardiyal basınç subendokardiyal bölgede daha yüksek olduğu için, bu bölgede kan akımı epikardiyal alandan daha fazla bozulur.

Koroner damardaki daralma, kan akımına karşı direnci artırır. ‘Poiseuille kanununa’ göre yarıçap azaldıkça direnç dört kat artar. %90’a kadar olan darlıklarda bazal kan akımı korunur. Lümendeki ciddi darlıklar direnci çok artırır. Darlığın boyutu da önemlidir. 5 mm’den uzun darlık ya da aynı arterde birden fazla daralma olması kan akımını olumsuz etkiler. Net koroner kan akımını etkileyen bir diğer faktör de, bölgeye giden kollateral damarlardır.

Koroner kan akımının, aterosklerotik olmayan damarlarda ve epikardiyal damarlarda azalmasının nedeni koroner arter spazmı veya damar tonusu artışıdır. Damar endoteli sağlam ve fonksiyonel olduğunda O₂ gereksiniminin artmasına verilen net yanıt vazodilatasyondur. Ancak endotel disfonksiyonu varsa paradoksal vazokonstriksiyon oluşur ve kan akımı azalır. Nitrogliserin, endotelden bağımsız mekanizmalarla, damar düz kasında direkt vazodilatatör etkili olduğu için, kan akımını artırır ve iskemiye azaltır.

Egzersiz EKG, perfüzyon sintigrafisi gibi girişimsel olmayan ve koroner anjiyografi gibi girişimsel tanı testleri anatomik hastalığı belirleyebilir. Ancak fizyolojik önemini saptayamaz. AKS’ye neden olan hassas plaklar çoğunlukla ciddi darlık oluşturmazlar (41).

Kararlı anjinada prognozun en önemli belirleyicileri; istirahatte sol ventrikül sistolik fonksiyonu, koroner arter hastalığının derecesi ve yaygınlığı, egzersiz süresi veya efor toleransı ve komorbid hastalıkların varlığıdır.

Kararlı anjina tedavisinde amaç;

- Anjinal atakların sıklığını ve şiddetini azaltmak ve anjinasız egzersiz süresini artırmak
- AKS insidansını azaltmaktır.

Anjinal ataklar için antianjinal ilaçlar (nitratlar, beta blokerler, kalsiyum kanal blokerleri) kullanılabilir. Tıbbi tedaviye yanıt vermeyen veya ilaç almayı reddeden hastalarda, tek başına veya stent yerleştirilmesi ile birlikte balon anjiyoplasti uygulanır. Sol ventrikül fonksiyonu azalmış üç damar hastalığı

olanlarda, sol ana koroner arter hastalığı olanlarda ve diyabet hastalarında by-pass cerrahisi tercih edilir.

Yaşamı uzatmak ve AKS olasılığını azaltmak için yaşam tarzının değiştirilmesi ve risk faktörlerinin azaltılması önemlidir. Sigaranın bırakılması, alerjisi veya tolere edilemeyen gastrointestinal yan etkiler görülenler dışında tüm hastalarda günlük aspirin kullanılması, yüksek LDL düzeyi olan hastalarda lipit düşürücü tedavi ve hipertansiyonun kontrol altına alınması tüm hastalar için gerekli ve yaşamı uzatıcı tedavilerdir (49).

2.4.2 Kararsız Anjina Pektoris

Kararsız anjina AKS olarak sınıflanan klinik spektrumun bir ucunu oluşturur. Diğer uçta miyokard enfarktüsü yer alır. Koroner bakım ünitelerine yatışın ana nedenidir. Toplam yatışların %30–50’sini oluşturur. Kanada kardiyovasküler birliği anjinal ağrıyı dört sınıfta incelemektedir (1). Bu sınıflamada; sınıf I’de sadece egzersizle ağrı oluşurken, sınıf IV’de ağrı istirahatta gelir (Çizelge 2.4).

Çizelge 2.4: Kanada Kardiyovasküler Birliği Anjina Sınıflaması (1)

Sınıf I	Hızlı, yorucu, uzamış egzersizle ağrı olur. Normal fiziksel aktivite ağrıya neden olmaz.
Sınıf II	Normal aktivitede hafif kısıtlanma. Hızlı merdiven çıkma, yokuş tırmanma, soğukta, rüzgârda ağrı olur.
Sınıf III	Normal aktivitede belirgin kısıtlanma. 1–2 blok yürümekle, 1 kat merdiven çıkmakla ağrı olur.
Sınıf IV	Rahatsızlık hissetmeden fiziksel aktivite yapamaz. İstirahat sırasında ağrı oluşabilir.

Braunwald kararsız anjina sınıflaması (50):

- Yeni başlangıçlı anjina: Kanada Kardiyovasküler Birliğinin sınıflamasına göre en az sınıf III şiddetinde olan ve son 2 ay içinde gelişen anjina.
- Artmış (kreşendo anjina): Daha önceden var olan anjinanın sıklığında, süresinde ve ağrı oluşma eşiğinde artma olması (sınıf III şiddetinde ağrı).

- İstirahat anjinası: İstirahatta gelen, 20 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı.
- AME sonrası anjina.

Braunwald ölçütlerine göre kararsız anjina sınıflamasında 3 ana bileşen yer alır. Klinik bulgu ve belirtilerin ciddiyeti, anjinanın oluştuğu klinik koşullar ve EKG’de semptomatik iskemik değişikliklerin varlığı (50) (Çizelge 2.5).

Klinik bulgu ve belirtilerin ciddiyeti:

- Sınıf I: Yeni başlayan ya da artmış anjina. Yeni başlangıçlı (son 2 ay), ciddi veya sık (≥ 3 ağrı epizodu/gün) gelişen egzersiz anjinası ya da kronik kararlı anjinalı hastada ağrının sıklığının, ciddiyetinin, süresinin artması.
- Sınıf II: İstirahatta gelen ağrı, subakut. Son 48 saat hariç, önceki 1 ayda olan bir veya daha fazla istirahat anjinası.
- Sınıf III: İstirahatta gelen ağrı, akut. Son 48 saat içinde olan bir veya daha fazla istirahat anjinası.

Kararsız anjinanın oluştuğu klinik koşullar:

- Sınıf A: İkincil kararsız anjina. Miyokardiyal O₂ desteğini azaltan yada gereksinimini artıran, anemi, ateş, enfeksiyon, hipotansiyon, kontrolsüz hipertansiyon, taşiaritmi, alışılmamış emosyonel stres, tirotoksikoz, hipoksemi gibi ikincil nedenlerle gelişen ağrı.
- Sınıf B: Birincil kararsız anjina. Sınıf A’daki kalp dışı nedenler olmadan gelişen ağrı.
- Sınıf C: AME sonrası anjina. Geçirilmiş enfarktüstten sonraki 2 hafta içinde olan ağrı.

Çizelge 2.5: Braunwald Kararsız Anjina Sınıflaması (50)

Ağrının şiddeti	KLİNİK KOŞULLAR		
	Sınıf A. İkincil Kararsız Anjina	Sınıf B. Birincil Kararsız Anjina	Sınıf C. AME Sonrası Anjina
Sınıf I: Yeni Başlayan ya da Kreşendo Anjina	IA	IB	IC
Sınıf II: 48 Saatten Önce istirahat Anjinası	IIA	IIB	IIC
Sınıf III: 48 Saat İçinde istirahat Anjinası	IIIA	IIIB	IIIC

Kararsız anjinada risk sınıflaması, hastanın prognozunu tahmin etmek, tıbbi hataları önlemek ve bedel etkin değerlendirme yapabilmek için kullanılır. Değişik sınıflama sistemleri kullanılmıştır. Bunlardan biri olan TIMI risk skorlama sisteminde; hastanın prognozunu tahminde kullanılacak yedi bağımsız değişken yer alır. Bu değişkenler:

1. 65 yaş ve üstü olmak.
2. Koroner arter hastalığı için en az 3 risk faktörü bulunmak.
3. Önceden bilinen ve % 50 veya daha fazla koroner darlık.
4. Giriş EKG'sinde ST segment deviasyonu.
5. Son 24 saatte en az iki anjina atağı.
6. Son 7 günde aspirin kullanımı.
7. Kardiyak belirteçlerin yükselmesi.

Var olan her değişken için hastaya 1 puan verilir. İstenmeyen kötü olay insidansı, 0–1 puan için %4.7, 2 puan için %8.3, 3 puan için %13.2, 4 puan için %19.9, 5 puan için %26.2 ve 6–7 puan için ise %40.9'dur (51).

Tanısal değerlendirme için kullanılabilecek yöntemlerden bir diğeri de ekokardiyografidir (EKO). Sol ventrikül sistolik fonksiyonu ve duvar hareket anormallikleri saptanabilir. Sistolik fonksiyon önemli prognostik değişkenlerden birisidir.

Stres EKG testi ucuz ve yaygın kullanılan bir testtir. Bu testin özellikle negatif prediktif değeri yüksektir. Egzersizde miyokard perfüzyon görüntülemesi yapılabilir. İskeminin lokalizasyonu, boyutu ve şiddeti ile ilgili bilgi sağlar. Egzersiz yapamayan hastalarda, dipiridamol veya adenozinin intravenöz infüzyonu yapılarak SPECT görüntüleme yapılır.

Koroner anjiyografi, tanısal ya da tedavisel amaçla kullanılabilir.

Hastanın tedavisinde amaç;

- Ağrının giderilmesi (morfin, oksijen, nitrat)
- Anti iskemik tedavi (beta blokerler, nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri)
- Antitrombotik tedavi (aspirin, heparin, düşük molekül ağırlıklı heparin, glikoprotein IIb-IIIa (GIIb-IIIa) inhibitörleri)
- Kalp yetmezliği tedavisi (diüretikler, nitratlar, ACE inhibitörleri)

Tedavide invaziv olmayan yaklaşımda, tüm hastalara medikal tedavi verilir. Taburculuk öncesi stres EKG testinde ciddi iskemisi olanlara ve tedaviye yanıtı olmayan hastalara erken revaskülarizasyon yapılır. Birincil invaziv yaklaşımda tüm hastalara birkaç gün içinde anjiyogram, uygun olanlarda da revaskülarizasyon yapılır. Orta yaklaşım ise yüksek riskli hastayı hemen invaziv girişime almak, orta ve düşük riskli ise medikal tedavi etmek şeklindedir.

Hastaya aspirin tedavisi hemen başlanmalıdır. ISIS-II (International Study of Infarct Survival-II) çalışmasında aspirin tek başına streptokinaz kadar etkili bulunmuştur(52). Aspirine standart heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin eklenmesi %50'den fazla risk azalması sağlar (53). Aspirinin kontrendike olduğu hastalarda, tiklopidin veya klopidoğrel kullanılabilir. Bu ilaçlar en az aspirin kadar etkilidir (54).

Kararsız anjina durumunda etkilenen koroner arterde kısmi bir tıkanma vardır. Bu aşamada trombüs trombositten zengindir. Aspirin ve heparine ek olarak, perkutan girişimden 24 saat önce başlanan GIIb-IIIa inhibitörleri prosedüre bağlı AME'yi %50 oranında azaltır (55). Erken girişim uygulanacak yüksek riskli hastalara bu tedavi başlanmalıdır. Yüksek riskli hastalar; tekrarlayan ağrı atakları, ST çökmesi veya yükselen troponin değerleri olan hastalardır.

Hastalarda kararsız anjina atağından sonraki 6 ay içinde yeni olay riski yüksek kalır. Hastanın sürekli tedavisinde; düşük doz aspirin, kolesterol düşürücü

ilaçlar, beta blokerler, sol ventrikül disfonksiyonu varsa ACE inhibitörleri kullanılması ile risk azaltılmaya çalışılır. Hastanın yaşam tarzının düzenlenmesi de önemlidir (49).

2.4.3 Akut Miyokard Enfarktüsü (AME)

AME, AKS klinik tanısının diğer ayağını oluşturur. EKG’de ST bölümünde yükseklik olup olmamasına göre iki şekilde sınıflanır:

- ST bölümü yüksekliği olan miyokard enfarktüsü (STYME)
- ST bölümü yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsü (STYOME)

Akut dönemin ardından ilerleyen dönemlerde EKG’de Q dalgasının oluşup oluşmamasına göre Q dalgalı miyokard enfarktüsü (ME) veya Q dalgasız ME tanımlamaları kullanılır.

Daha önceleri Q dalgası bulunması transmural enfarktüsün kanıtı olarak kabul edilmiş ve bu şekilde isimlendirilmiştir. Günümüzde transmural enfarktüs yerine Q dalgalı ME terimi tercih edilmektedir. Çünkü transmural enfarktüs tanısı patolojik bir tanıdır. Otopsi dışında kanıtlanamayacak patolojik bir tanı yerine EKG’de görülebilen objektif bir değişikliğin isim olarak kullanılması daha doğru olacaktır (41).

AME hastasının tipik başvurusu, ani başlayan, şiddetli, ezici, genellikle 30 dakikadan uzun süren göğüs ağrısıdır. Ağrı çoğunlukla retrosternaldir, her iki göğse, kollara, çeneye, sırtta ve karın üst bölümüne yayılabilir. Bazen ağrı bu alanlardan başlayıp göğse doğru yayılır. Beraberinde anksiyete, ölüm korkusu, bulantı, kusma, dispne ve terleme olabilir. Yaşlılarda ağrıdan çok dispne belirgin belirti olabilir. Yaşlılarda, diyabetiklerde, kadınlarda atipik şikâyetler sıktır.

WHO ölçütlerine göre STYME tanısı:

- 20 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı
- Ardışık en az 2 derivasyonda ≥ 1 mm tipik ST bölümü yüksekliği (V1 – V3 derivasyonları için ≥ 2 mm)

WHO ölçütlerine göre STYOME tanısı:

- Braunwald kararsız anjina pektoris ölçütlerine uyan (bkz. Bölüm 2.5.2)
- ST bölüm yüksekliği olmayan tüm anormal EKG’ler
- Biyokimyasal kardiyak belirteçlerin yüksek olması.

AKS'lerin tanısındaki EKG değışiklikleri ve biyokimyasal belirteçlerin özellikleri Bölüm 2.5'de anlatılmıştır.

AKS gelişiminde sirkadien bir varyasyon vardır. Sabah saat 6'dan öğleye kadarki dönemde iskemik olay riskinde artış vardır. Özellikle güneşin doğuşundan sonraki ilk 2–3 saatte risk en yüksektir. Riskin fazla olduğu ikinci pik dönemi, özellikle çalışan kişilerde, akşamın erken saatleridir. Pazartesi günleri yoğunlaşan bir haftalık pik ve mevsimsel artışlar da tariflenmiştir (56).

Sabah erken saatlerde sempatik aktivite, katekolamin salınımı ve trombosit aktivasyonu artar. Plazminojen inhibitörleri/plazminojen oranındaki değışimler, plakları daha fazla yırtılabilen ve trombüs gelişimini başlatan hale getirir. İlginç olarak insülin bağımlı diyabet hastalarında sirkadien varyasyon gözlenmez. Bunun nedeni, diyabetiklerde nörohumoral cevabın bozulmuş olması olabilir.

AME tanısı için acilde kullanılabilecek görüntüleme yöntemlerinin avantaj ve dezavantajları vardır. Bunun için kullanılabilecek bir yöntem Tc-sestamibi ile hasarlı miyokardın gösterilmesidir. Maddenin enjeksiyonundan sonra, kan akımının koronerdeki tıkanıklık nedeniyle kesildiği ve tutulumun olmadığı enfarkt alanı ve çevresindeki yavaş dolan riskli bölge görüntülenir. Duyarlılık %100'e yakındır. En önemli dezavantajları, işlemin 24 saat uygulayabilmesi için gerekli teknik imkanların ve personelin sağlanması ve yüksek maliyettir. Bu nedenle taşınabilir ve düşük maliyetli olan EKO kullanılması gündeme gelmiştir. EKO ile anormal duvar hareketi ve duvar kalınlığı değerlendirilebilir. Bu yöntemde duyarlılık %93 iken özgüllük %59'da kalır. Çünkü EKO ile eski ve yeni enfarkt ayrımı yapılamaz. Bu yüzden EKO'nun negatif prediktif değeri daha yüksektir (49).

Göğüs ağrısı olan ve AME düşünülen hastada başlangıç tedavisi gecikmeden verilmelidir. Bu tedavi MONA kısaltması ile hatırlanabilir.

- M = Morfin 2–4 mg intravenöz, gerekirse 5 dakikada bir tekrarlanır.
- O = 4 lt/dakika oksijen.
- N = Nitrogliserin sublingual, gerekirse 5 dakika arayla 2 kez daha tekrarlanır.
- A = Aspirin 160–325 mg çiğnetilir.

MONA tedavisinden sonra kontrendikasyon yoksa hastaya diğer yardımcı tedaviler başlanır. Bu tedavilerden biri beta bloker kullanılmasıdır. Aşırı katekolamin salınımını engelleyerek kalp hızını ve kasılmasını azaltır. Sempatik vazodilatasyonla sistemik kan basıncını düşürür. Heparin reperfüzyon yapılacak kontrendikasyonu olmayan hastaların tedavisine eklenmelidir. Hastalara, acilde değil ama kardiyoloji servisinde, fibrinolitik tedaviden sonraki 24 saat içinde ACE inhibitörleri başlanmalıdır.

AME tedavisinde en önemli nokta, reperfüzyonun sağlanmasıdır. Bunun için fibrinolitik ajanlar ya da perkütan koroner girişim (PKG) kullanılabilir. Hangi tedavinin seçileceğinin en önemli belirleyicisi zamandır. Zaman = kalp kası olarak düşünüldüğünde; fibrinolitik tedavi için kapı- iğne zamanının 30 dakika, PKG için kapı-balon zamanının ise 90±30 dakika olması hedeflenir. Eğer hastada bu sürede PKG yapılamayacaksa öncelikle fibrinolitik tedavi verilmelidir.

Fibrinolitik tedavi; ağrının başlangıcından sonraki 12 saat içinde gelen, 75 yaşın altında, EKG’de ST bölümü yüksekliği veya yeni başlangıçlı sol dal bloğu olan ve kontrendikasyonu olmayan tüm hastalara verilmelidir (sınıf I öneri). 75 yaş üzerindeki hastalarda, kanama komplikasyonları arttığı için hastada yarar-zarar oranı düşünülerek fibrinolitik tedavi verilir (sınıf IIa öneri). Ağrının üzerinden 12 saatten fazla geçmiş olan ancak EKG’de ST bölümü yüksekliği ve ağrısı devam eden hastalarda fibrinolitik verilebilir (sınıf IIb öneri). 12 saatten sonra gelen ve ağrısı devam etmeyen ya da EKG’de sadece ST bölümü çökmesi olan hastalara fibrinolitik tedavi verilmez (sınıf III öneri).

PKG uygulanması için zaman dışında; deneyimli bir ekibin ve girişim laboratuvarının sürekli hazır olması, komplikasyon riskine karşı kardiyak cerrahinin uygulanabilir olması da diğer önemli faktörlerdir.

Eğer PKG için tüm şartlar uygunsa, 75 yaş altındaki kardiyojenik şok olan hastalarda (sınıf I öneri), fibrinolitiklerin kontrendike olduğu hastalarda (sınıf IIa öneri), eski by-pass öyküsü olan hastalarda (sınıf IIa öneri) ve fibrinolitik tedavi uygulanmış ama başarısız olmuş hastalarda (sınıf IIa öneri) öncelikle girişimsel tedavi kullanılır.

AME geçiren hastalarda mortalite, belirtilerin başladığı ilk dakikalarda en yüksek orandadır. Bu dönemde gelişen ventriküler aritmiler ani ölüme yol açar.

GUSTO çalışmasında ilk 30 günde ölen hastaların oranlarına bakıldığında; hastaların %52'si hastane öncesi dönemde özellikle ilk 1 saat içinde ventriküler aritmilere bağlı olarak, %19'u hastanedeki ilk 24 saatte, %8'i ilk 48 saatte, %21'i ise 30 gün içinde sol kalp yetmezliğine bağlı olarak ölmüştür (41). AME'de kötü prognoz parametreleri Çizelge 2.6'da gösterilmiştir.

Çizelge 2.6: AME Kötü Prognoz Parametreleri

Parametre	Prognoza Etkisi
Yaş	Arttıkça kötü prognoz
Cinsiyet	Kadınlarda daha kötü prognoz
Kalp hızı	100/dakika üzeri kötü prognoz
Kardiyojenik şok	Çok yüksek erken ölüm oranları
Konjestif kalp yetmezliği	İyi tedavi edilse bile sonuçlar kötü olabilir
ST bölümü çökmesi	Ne kadar fazlaysa o kadar kötü prognoz
Troponin düzeyleri	Başvuru anında yüksekse kötü prognoz

2.5 Göğüs Ağrılı Hastanın Değerlendirilmesi

Tüm göğüs ağrılı hastalar yüksek triaj kategorisinde ve geciktirilmeden değerlendirilmelidir. İskemik nedenli göğüs ağrısı olabileceği düşünülen tüm hastalar, acil servise başvurdıkları andan itibaren 10 dakika içinde, monitorize edilip, 4–6 lt/dak oksijen başlanmalı, damar yolu açılmalı, vital bulguları ölçülmeli ve 12 derivasyon EKG'si çekilip değerlendirilmelidir. (57)

Hastanın değerlendirilmesinde; göğüs ağrısının özellikleri, fizik muayene bulguları, EKG değişiklikleri ve biyokimyasal testler kullanılır.

2.5.1 Göğüs Ağrısının Özellikleri

İskemik koroner arter hastalığına bağlı göğüs ağrısının 3 bileşeni vardır:

- Visseral bileşen: Sıkıcı ve tam olarak sınırlanıp sınırlanamayan ağrı,
- Somatik bileşen: Daha keskin ve dermatoma uyan bölgede olan ağrı,
- Fizyolojik bileşen: Ölüm korkusu, şiddetli acı ya da nonspesifik korku gibi net tanımlanamayan sübjektif hisler (41).

Visseral ağrının yerinin ve kökeninin tam olarak ifade edilememesinin nedeni nöral ve anatomik faktörlerdir. Kolun derisi ve kaslarından çıkan duysal afferent lifler ile kalp, özefagus ve diğer toraks içi organlardan çıkan visseral afferent lifler, omuriliğe aynı seviyeden girer. Bu dorsal sinir havuzunun duysal lifleri uyarması nedeniyle, kardiyak kökenli ağrı parietal kortekste kolun duysal liflerinden kaynaklanan ağrı gibi algılanır. Visseral ağrı lifleri omuriliğe çeşitli seviyelerden girip, bu düzeyden üç segment yukarı ve aşağıya yayıldıkları için torasik ağrı boyunda ya da karında hissedilebilir.

Klasik anjina; iyi sınırlandırılmayan, genellikle substernal, ezici, sıkıcı, daraltıcı, basınç veya ağırlık hissi şeklinde tarif edilen bir rahatsızlık hissidir. Bu rahatsızlık hissi, kollara ve boyna yayılabilir. Ağrıya nefes darlığı, çarpıntı, terleme, bulantı veya kusma eşlik edebilir. Bu belirtilerin eşlik etmesi iskemi riskini iki kat artırır.

Bazı hastalar göğüs ağrısı olmadan anjina eşdeğerleri ile başvurabilirler. Özellikle yaşlılarda ani, açıklanamayan dispne en sık görülen anjina eşdeğeridir. Diğer anjina eşdeğerleri; omuz, kol, çene veya epigastrik bölgede rahatsızlık hissi olması, bulantı, yaygın güçsüzlük, soğuk terleme, çarpıntı, baş dönmesi, senkop ve ani bilinç değişikliği olmasıdır.

Atipik göğüs ağrılarının özellikleri:

- Plöretik ağrı (bıçak saplanır tarzda, batıcı, nefes alıp vermekle artan pozisyonel ağrı)
- Karın orta ve alt bölümünde olan ağrı
- Tek noktada parmakla gösterilen ağrı
- Göğüs duvarının palpasyonu ile artan ağrı
- Birkaç saniye ya da saatlerce süren ağrı

Ağrının tipik olması koroner arter hastalığı olasılığını artırırken, atipik olması olasılığı tamamen dışlamaz (57).

Yapılan çok merkezli bir çalışmada, AKS olan hastaların sadece %54'ünde tipik belirtiler saptanmıştır. Hastaların %22'sinde keskin, batıcı ağrı, %12'sinde plöretik ağrı yakınması olduğu tespit edilmiştir (3).

Atipik başvuru şekilleri yaşlılarda ve kadınlarda daha sık gözlenir (4,5). Diyabetik hastalar, güçsüzlük, ketoasidoz ya da nefes darlığı, baş dönmesi veya senkop gibi anjina eşdeğerleri ile başvurabilirler.

Göğüs ağrısı epigastrik bölgede hazımsızlık şeklinde hissedilebilir. Ağrının antasid tedaviyle gerilemesi, gastrointestinal kökenli olduğunu kanıtlamaz; nitrogliserinle hafiflemesi de kardiyak olduğunu göstermez. Gastroözefageal reflüsü olan hastalar, ağrıyı retrosternal yanma şeklinde tarifler. Özefageal spazm çoğunlukla reflü ile birlikte dir. Ani başlangıçlı, sıkıcı, daraltıcı bir ağrı olur ve ağrı sublingual nitrogliserinle geriler (57).

2.5.2 Fizik Muayene Bulguları

AKS hastaları görünüş olarak iyi ve rahat olabilecekleri gibi, soluk, siyanotik ya da solunum sıkıntısı içinde de olabilirler.

Nabız; bradikardik, normal ya da taşikardik olabilir. Ritim anormallikleri görülebilir.

Kan basıncı; normal, altta yatan hipertansiyon, anksiyete veya sempatik stimülasyon nedeniyle artmış, kardiyak pompa yetersizliğine bağlı azalmış olarak ölçülebilir.

Kalp sesleri azalmış miyokard kasılmasına bağlı olarak zayıf duyulabilir. AME olan hastaların %10–20'sinde S3 ve uzun süreli hipertansiyonu olan hastalarda S4 duyulabilir. Yeni başlangıçlı bir üfürüm duyulması, miyokard enfarktüsüne bağlı papiller kas rüptürünü, mitral regürjitasyonu ya da ventriküler septal defekt varlığını gösterebilir. Boyun venöz dolgunluğu, hepatojügüler refleks, periferel ödem sağ kalp yetmezliği bulgularıdır (1).

Akciğerlerde ral duyulması sol ventrikül disfonksiyonunun bir göstergesi olabilir. AME olan bir hastada raller varsa seviyesi değerlendirilmelidir. Killip ve Kimball, 1967 yılında, AME olan hastalarda fizik muayenede saptanan yetmezlik bulgularının mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. Bu sınıflama Çizelge 2.7'de gösterilmiştir.

Çizelge 2.7: Killip Sınıflaması Ve Ölüm İle İlişkisi (1)

	Killip sınıfı	Tahmini ölüm oranı
Sınıf I	Yetmezlik bulgusu yok	%5
Sınıf II	Her iki akciğer tabanında ral	%15–20
Sınıf III	Belirgin akciğer ödemi	% 40
Sınıf IV	Kardiyojenik şok	%80

Fizik muayene bulguları bize hayatı tehdit eden diğer göğüs ağrısı nedenlerini saptamak için de yardımcı olabilir. Akut perikarditte, perikardiyal sürtünme sesi duyulabilir. Spontan pnömotoraksta, tek taraflı solunum seslerinin alınamaması önemli bir bulgudur. Pnömonide akciğerin bir bölümüne sınırlandırılmış ral duyulabilir. Kas iskelet sistemi kaynaklı ağrılarda palpasyonla ağrı olması tanıda yardımcı olabilir. Ancak göğüs duvarının palpasyonu ile ağrı olması AME olan hastalarda % 15'e kadar ulaşan yüksek oranlarda rapor edilmiştir. Bu nedenle dışlama ölçütü olarak kullanılamaz (57).

2.5.3 EKG Değişiklikleri

Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran bir hastanın 10 dakika içerisinde EKG'sinin çekilmiş ve yorumlanmış olmalıdır. İlk EKG'nin normal olması AME olasılığını dışlamaz. Seri EKG çekimi önemlidir. AME geçiren hastalarda ilk EKG %50 tanısaldır. Yani hastaların yarısında tanısız bulgu yoktur. Bu hastaların çoğunda tanısız olmayan anormallikler izlenir. Hastaların %1-5'inde EKG tamamen normal olabilir (1).

Deneyssel olarak koroner arter bağlanırsa ilk yanıt olarak EKG'de T dalgası tersleşir. Bu 'iskemiye' gösteren bir bulgudur. Bağ açılmazsa ilerleyen 1- 2 dakika içinde ST bölümü yükselir. Bu 'lezyonu' gösteren bir bulgudur. Bu aşamada bağ açılırsa patolojik olaylar geriye dönebilir. Bağ açılmazsa QRS morfolojisi değişmeye başlar. Q dalgası genişler ve derinleşir. Daha sonra bağ açıldığında T dalgası ve ST bölümü normale dönse bile Q dalgası düzelmez. Bu 'nekrozu' gösteren bir bulgudur. İskemi döneminde repolarizasyon gecikmesi olur. Nekroz aşamasında ise hücre depolarizasyonu olanaksızdır ve elektriksel ölüm olur (58).

İskemi, lezyon yada nekrozun bulunduğu ventrikül duvarının epikard yüzünü gören derivasyonlarda “indikatör” değişiklikler, endokard yüzünü ve normal duvarın epikardını gören derivasyonlardaki ters yönde bulgulara “resiprokal” değişiklikler denir.

Ventrikül repolarizasyonu, normalde subepikardiyal bölgeden başlayıp endokarda doğru yayılır. İskemi subendokardiyal bölgede olursa, subepikard bölgesinde repolarizasyon tamamlanacağı için T dalgasının yönü değişmez. Ancak subendokard bölgesinde repolarizasyonun gecikmesine bağlı olarak QT aralığı uzar, T dalgasının boyu ve genliği artar. Sonuçta subendokard iskemisinde; simetrik, büyük, sivri T dalgaları ve uzun QT aralığı olur.

Subepikardiyal yani transmural iskemide T dalgaları ters, derin ve simetrik olur.

Subepikardiyal iskemide ST bölümü içbükeyliği aşağıya bakacak şekilde yükselir. Yüksekliğin derecesi ve görüldüğü derivasyon sayısı enfarktüsün ciddiyetini gösterir. ST bölümü yüksekliği yapan diğer nedenler de akılda tutulmalıdır. Perikardit ya da erken repolarizasyonda yükselen ST bölümünün içbükeyliğinin yukarıya doğru bakması ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Subendokard lezyonunda ST bölümünde çökme izlenir. Bunun nedeni epikardiyal bölgenin endokarda göre elektriksel olarak daha negatif hale gelmesidir. İskemiye bağlı ST çökmesi yatay gidişlidir. Ventrikül yüklenmesine bağlı çökmelerde, omuz şeklinde bir inişin olması, digital etkisine bağlı çökmelerin çanak şeklinde olması ayırıcı tanıda yardımcıdır.

Subepikard lezyonu çoğu zaman nekroza dönüşür. Ancak bu kural değildir. Transmural enfarktüs sonrası nekroz bulgusu oluşmayıp, subendokardiyal iskemi sonrası oluşabilir. Q dalgası oluşması oklüzyonun derecesine, süresine ve kollateral damarların olup olmamasına bağlıdır. Nekroz oluşursa Q dalgası gelişir.

Q dalgasının patolojik olarak nitelenmesi için:

- Genişliğinin 0.04 milisaniyeden büyük olması
- Derinliğinin 2 mm’den fazla olması
- Q dalgası ile onu izleyen R dalgası oranının; V 4 – V6’da 0.15, aVL’de 0.5, diğer derivasyonlarda 0.25’den büyük olması gerekir.

Sağlıklı kişilerde D III derivasyonunda 6 mm'ye varan Q dalgası bulunabilir. Bunun patolojik sayılması için D II ve aVF derivasyonlarındaki Q dalgalarının da patolojik olması gerekir (58).

EKG değişiklikleri genel olarak 6 gruba ayrılabilir: (1)

- Normal
- Nonspesifik ST – T değişiklikleri
- Anormal fakat iskemi ya da enfarkt için tanısal değil
- Eski olduğu bilinen iskemi ya da enfarkta bağlı değişiklikler
- Yaşı bilinmeyen değişiklikler
- Olası miyokard enfarktüsü

EKG değişiklikleri hangi koroner damarın tıkanıldığını öngörmek için de kullanılabilir (Çizelge 2.8). İnferior duvar enfarktüsleri, sol sirkumfleks arter ya da sağ koroner arterin tıkanmasının sonucu gelişir. Lateral derivasyonların da olaya katılması daha çok sirkumfleks lezyonunda görülür. Anterior duvar enfarktüsleri daha çok sol ana koroner arter ve sol ön inen dal tıkanması ile olur.

EKG anormalliklerine bakılarak ölüm ve iskemik olaylar açısından risk tahmini yapılabilir. EKG'de dal bloğu, pil ritmi ve sol ventrikül hipertrofisi bulguları olan hastalar ölüm açısından daha fazla risk altındadır. 0.05 mV ST bölümü çökmesi; hem 30 günlük, hem de 1 yıllık dönemde, yaklaşık iki kat daha fazla ölüm ve tekrarlayan enfarktüs riskini gösterir. Depresyonun derecesi arttıkça, riskin derecesi de artmaktadır. T dalga değişiklikleri kötü prognozla ilişkili bulunmamıştır (59).

Çizelge 2.8: Akut Miyokard Enfarktüsü İçin EKG Kriterleri (1)

Lokalizasyon	EKG bulguları
Anteroseptal	V1, V2, V3 ve belki V4'de QS
Anterior	V1'de rS, V2 – V4'de Q dalgası, V1 – V4'de R amplitüdünde azalma
Anterolateral	V4 – V6, D I ve aVL'de Q dalgası
Lateral	D I ve aVL'de Q dalgası
İnferior	D II, D III ve aVF'de Q dalgası
İnferolateral	D II, D III, aVF ve V5–V6 derivasyonlarında Q dalgası
Gerçek posterior	V1-V2'de R dalgası > 0.04 sn ve R/S oranı ≥ 1
Sağ ventrikül	D II, D III ve aVF'de Q dalgası ve V4R' da ST bölümü yükselmesi

2.5.4 Biyokimyasal Testler

Biyokimyasal testler, hem AME tanısında, hem de hastanın prognozunun tahmininde oldukça yararlıdır. Kardiyak zedelenme olduğu zaman, membran bütünlüğünün bozulmasına bağlı olarak hücre içi moleküller dolaşıma geçerler. Kardiyak hasarı gösteren bir belirtecin değerliliğinin yüksek olması için kalp kası hücrelerinde en yüksek düzeyde bulunması, diğer dokularda ise bulunmaması gerekir. Aynı zamanda, bu belirtecin erken dönemde kanda saptanabilmesi, hızlı ve kolay ölçülebilmesi ve ucuz olması istenen özelliklerdir. Ancak tüm bu niteliklere sahip mükemmel bir test yoktur. Günümüzde kardiyak hasarı belirlemek için en çok kullanılan testler; kreatin kinaz, miyogloblin ve troponinlerdir. Kardiyak belirteçlerin karakteristikleri çizelge 2.9'da gösterilmiştir. Son dönemde gündemde olan ve özellikle prognoz tahminindeki etkinlikleri araştırılan inflamatuvar belirteçlerden Bölüm 2.6'da bahsedilecektir.

Çizelge 2.9: Kardiyak Belirteçlerin Karakteristikleri (1)

Belirteç	İlk yükselme	Pik zamanı	Kanda kalış
Miyogloblin	1 -4 saat	6 saat	24 saat
Troponin I	3 – 12 saat	18 saat	5 – 10 gün
Troponin T	3 – 12 saat	12 saat	5 – 14 gün
CK – MB	3 – 12 saat	18 – 24 saat	2 gün

2.5.4.1 Kreatin Kinaz

Kreatin Kinaz (CK), adenozin trifosfattan (ATP) kreatine yüksek enerjili fosfat taşıyan hücre içi bir enzimdir. 3 izoenzimi vardır. İzoenzim formlarını M ve B zincirleri oluşturur. Birçok dokuda özellikle iskelet kasında CK–MM formu bulunur. CK–BB beyinde, CK–MB ise kalp kasında fazladır. Ancak diğer dokularda da az miktarda da olsa CK–MB bulunması özgüllüğü azaltır. CK, koroner arter tıkanıklığından sonraki 4–8 saatte yükselir, 12–24 saatte pik yapar ve 3–4 günde normale döner. Duyarlılığı %93–100, seçiciliği %57–86 arasındadır. CK–MB izoenzimi ise 4–8 saatte yükselir ve 36–72 saatte normale döner. Tekrarlayan ölçümlerde yükselmenin gösterilmesi tanısal duyarlılığı artırır, bu nedenle 8–12 saatte bir tekrar kan alınması önerilir. Kandaki total CK miktarına göre daha yüksek CK-MB oranının, tanısal duyarlılığı artırdığı söylenmektedir. CK–MB, AME dışında miyokardiyal hücre ölümü yapan diğer durumlarda da yükselir. Bu durumlar; kardiyak kontüzyon, elektrik çarpması, miyokardı da tutan ciddi perikardit ve miyokardit gibi durumlardır (49, 57).

2.5.4.2 Miyogloblin

Kalp ve iskelet kasında bol miktarda bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. AME tanısında duyarlıdır, ama özgüllüğü yoktur. Hasar sonrası hızla salınır ve 24 saat içinde böbreklerden atılır. Enfarkt sonrası 2 saat içinde yükselir, 6-9 saatte pik yapar. Miyogloblinin özgüllüğü olmadığı için negatif prediktif değeri daha yüksektir. 6 saat geçtikten sonra miyoglobinde artış olmaması kardiyak hasarı ekarte etmek için kullanılabilir (49, 60).

2.5.4.3 Troponin

Troponin kompleksi, aktomiyozinin kalsiyum bağımlı ATP hidrolizini düzenleyen miyofibrillerin ince filamentinin ana regülatuar proteinidir. 3 alt üniteden oluşur: Kardiyak spesifik inhibitör subünit (cTrI), kardiyak spesifik tropomiyozin bağlayan subünit (cTrT), kalsiyum bağlayan subünit (TrC). TrC düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğu için özgül değildir. Özellikle cTrI, hayatın hiçbir döneminde kalp dışında bir dokuda bulunmaz. Troponinler AME sonrası 4–6 saatte yükselmeye başlar, 12–24 saatte pik yapar ve 7–10 gün yüksek kalır. Uzun süre yüksek kalması geç dönem AME tanısında yardımcıdır. Tekrarlayan enfarktüs tanısı için CK–MB ile birlikte kullanılmalıdır.

Bazı çalışmalarda, gelişte yüksek kan troponin değerleri olması ve troponinin yükselme miktarı kötü prognozla ilişkili bulunmuştur. Ancak bu ilişki diğer prognostik faktörlerle kombine kullanıldığında daha değerli olacaktır (59).

Troponin yükselmesinin diğer nedenleri, iskemik olmayan kardiyak hasarla ilişkilidir. Bu durumdaki yükselmeler genelde düşük seviyelerdedir. Böbrek yetmezliği hastalarında özellikle cTrT düzeylerinde yükselmeler olabilir. Yeni immüno histokimyasal veriler bu durumun, böbrek yetmezliği olan hastalarda koroner kalp hastalığının fazla olmasına ve anormal metabolik ortamın kas proteinlerinin dönüşümü üzerindeki etkilerine bağlı olduğunu düşündürmektedir. Çizelge 2.10

Çizelge 2.10: Troponin Yükselmesinin İskemi Dışı Nedenleri (49)

Travma (kontüzyon, kardiyoversiyon, ablasyon, kalp cerrahisi, biyopsi)	Akciğer embolisi
	Sepsis
Konjestif kalp yetmezliği	Amiloidoz
Aritmi ile birlikte hipotansiyon	Akut nörolojik hastalık
Böbrek yetmezliği	Kalp hasarı ile birlikte rabdomiyoliz
Diyabetik, durumu kötü hastalar	Vital tükenme
Miyokardit	Hipotiroidi
Postoperatif cerrahi hastaları	Anjiplasti sonrası

2.6 İnflamatuvar Belirteçler

1. Yüksek duyarlılıklı C – reaktif protein (hsCRP)
2. İnterlökün 6 (IL-6)
3. D- dimer

2.6.1 Yüksek Duyarlılıklı CRP (hs CRP)

Akut faz cevabı, endotermik hayvanların, doku hasarına, enfeksiyona, inflamasyona ve neoplaziye karşı verdiği nonspesifik fizyolojik ve biyokimyasal reaksiyonları kapsar. Karaciğerde sitokinlerin kontrolü altında, akut faz proteinleri sentezlenir. Bu sentezi kontrol eden sitokinler; IL–1, IL–6 ve TNF’dir. Akut faz reaktanlarının en iyi bilineni, hepatositler tarafından sentezlenen 11800 dalton ağırlığındaki CRP’dir. Yarı ömrü uzundur ve sentezi günlere ya da günün saatlerine göre değişmez (61).

Sağlıklı gönüllülerden alınan kan örneklerinde, ortalama CRP konsantrasyonu 0.8–1.9 mg/dl’dir. Akut faz uyarısı ile bu değer 10.000 kat artabilir. Serum konsantrasyonları ortalama 6 saatte yükselmeye başlar, 48 saatte pik yapar. Bazal değerler kadınlarda ve yaşlılarda hafifçe yüksektir. CRP’nin yarılanma ömrü ortalama 19 saattir ve tüm durumlarda aynıdır. Hiçbir dokuda depolanmaz. Karaciğer fonksiyon bozukluklarında sentezi bozulur.

CRP, ilk olarak Streptokokus Pnömoni’nin C polisakkaridi ile yaptığı presipitasyon ile tanımlanmış ve isimlendirilmiştir. Daha sonra bu reaksiyonun sadece Streptokokus Pnömoni’ye karşı olmadığı saptanmıştır. CRP, pentraksin ailesinden, kalsiyum bağımlı ligand bağlayan bir proteindir. Fosfokolin rezidülerine, otolog ve ekstrinsik ligandlara bağlanır. Otolog ligandlar, modifiye plazma lipoproteinleri, hasarlanmış hücre membranları, fosfolipitler, nükleer RNA parçaları ve apoptotik hücrelerdir. Ekstrinsik ligandlar, mikroorganizmaların fosfolipit komponentleri, bakteri ve parazitlerin kapsül komponentleri olabilir. CRP liganda bağlanınca kompleman sistemini aktive eder (62).

Standardize edilmiş ölçüm kitleri, çok düşük düzeyleri bile saptayabildiğinden kardiyak olaylarda izlenen düşük seviyeli inflamasyon cevabının da değerlendirilebilmesini sağlamıştır. Sonuçlar taze ya da dondurulmuş plazmada değişmez (63).

Oral kontraseptif kullanımı, sistemik hormon replasman tedavisi (transdermal hariç), periodontal hastalıklar, sigara, aşırı kahve tüketimi ve stres CRP seviyelerini yükseltir. Ayrıca, insülin rezistansı olanlarda ve aşırı kilolu kişilerde de değerler yükselir (62).

1980'lerin başında, yüksek CRP konsantrasyonlarının miyokardiyal iske mi ve nekrozu gösterdiği bulunmuştur. 1990'larda, aktif koroner arter hastalığı olan hastalarda, inflamatuvar belirteçlerin kararlı anjinası olanlardan yüksek olduğu gösterilmiştir. 1995'de CRP yüksekliğinin hem kararsız hem de kararlı anjina hastalarında yükseldiği saptanmıştır. 1990'ların sonuna doğru, birçok çalışmada yüksek CRP düzeylerinin gelecekteki kardiyak olayları öngördüğü ve diğer inflamatuvar belirteçlerden daha güçlü bir prediktör olduğu gösterilmiştir (64).

CRP'nin; kararlı ve kararsız anjinalı hastalarda, AME hastalarında, revaskülarizasyon girişimlerinden sonra istenmeyen kardiyak olay riskini öngörmeye yararlı olduğunu gösteren birçok çalışma vardır. Ayrıca CRP'nin, troponin veya kan lipit değerleriyle kombine olarak değerlendirilmesinin risk sınıflamasına katkı sağladığı da gösterilmiştir.

CRP'nin kardiyovasküler hastalıklarda değişik etkileri vardır.

- LDL ve VLDL'ye bağlanır. LDL'nin makrofajların içine alınıp köpük hücreleri oluşturmalarını stimüle eder (65,66).
- Kompleman aktivasyonu ile doku faktörü ve diğer proinflamatuvar sitokinlerin salgılanmasını, dolayısıyla koagülasyon sisteminin aktivasyonunu sağlar (67,68).
- Endotel üzerine olan direkt etkileri ile lökosit adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1), monosit kemotaktik proteinin (MCP-1) ve plazminojen aktivatör inhibitörünün (PAI-1) salgılanmasını uyarır. (69,70).
- Yeni çalışmalarda CRP'nin aterosklerotik plak içinde var olduğu ve monositleri intimaya topladığı, CRP mRNA'nın aterosklerotik plaklarda arttığı ve bu şekilde aterogenezde direkt rol aldığı saptanmıştır (71,72).
- CRP, endotelial nitrik oksid (NO) sentazı ve NO'nun vazodilatatör etkilerini inhibe ederek endotel disfonksiyonuna neden olur (73,74).

Miyokard enfarktüsü sırasında, arteriyel tıkanmanın ardından gelişen iskemik doku hasarı ve hücre nekrozu, CRP için otolog ligand oluşturarak inflamasyon sürecini başlatır. Ratlarda, koroner arterlerin bağlanmasıyla oluşturulan bir model bu mekanizmayı anlamak için yardımcıdır. Koroner arterleri bağlanan ratlara insan CRP'si enjekte edildiğinde, her gün daha fazla hastalandıkları, öldüklerinde yapılan patolojik incelemede, kontrol gruplarına göre %40 daha geniş enfarkt sahalarının bulunduğu görülmüştür. Ratlara kompleman sistemini inhibe eden kobra venom faktörü verildiğinde, enfarkt sahalarının gerilediği izlenmiştir. Bu sonuç, finalde oluşacak miyokard hasarının genişliğinde kompleman sisteminin ve onu aktive eden CRP'nin önemini göstermektedir (62).

Bütün bu araştırmalar, CRP'nin sadece akut faz reaktanı olarak artmadığını, hastalığın her aşamasında direkt proinflamatuvar faktör olarak etki ettiğini desteklemektedir. CRP'nin azaltılmasının kardiyovasküler olay riskini de azaltacağı varsayımı bu sonuçlardan doğmaktadır. Aspirin kullanımının sadece antitrombositler etki yapmadığı, anti inflamatuvar etkiyle CRP'yi de düşürdüğü bilinmektedir. ACE inhibitörlerinin, beta blokerlerin ve klopidoğrel gibi diğer antitrombositler ilaçların da etkinliği gösterilmiştir. Bu konudaki etkinlikleri kanıtlanan diğer bir ilaç grubu da statinlerdir. CARE (Cholesterol and Recurrent Events) çalışmasında, hastalara pravastatin veya plasebo verilmiş ve 5 yıl izlenmiştir. CRP'nin yüksek olduğu grupta risk azalması, düşük CRP olan gruptan anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. CRP azaltıcı etki ilacın kolesterol düşürücü etkisinden bağımsızdır. PRINCE (Pravastatin Inflammation CRP Evaluation) çalışmasında, CRP seviyeleri, plasebo grubuna göre %16 azalmıştır. Bu etki 12 hafta gibi erken bir sürede oluşmuştur ve cinsiyet, yaş, sigara kullanımı, vücut kitle indeksi, bazal lipit değerleri veya diyabet olması gibi alt grup farklılıklarından bağımsızdır. CAPS (Coronary Atherosclerosis Prevention Study) çalışması, düşük–orta riskli hasta gruplarında, primer akut koroner olay sıklığında %37 azalma göstermiştir. Major kardiyak olay geçiren grubun bazal CRP düzeyleri geçirmeyenlerden yüksektir. Lovastatin tedavisi, CRP seviyeleri yüksek, bazal LDL kolesterol seviyeleri düşük olan hasta gruplarında da koroner olayları azaltmıştır. Bu, tüm kardiyak olayların ve serebral inmelerin yarısının normal kolesterol düzeyleri olan kişilerde oluştuğu düşünüldüğünde çok değerli

bir bilgidir. Bu konuda önleyici tedavi algoritmaları oluşturulması için, CRP yükselmesinin prediktif rolünü daha iyi açıklayan araştırmalara ihtiyaç vardır. Hayat tarzının değiştirilmesi, kilo verilmesi, sigaranın bırakılması, az-orta düzeyde alkol kullanılması, egzersiz yapılması gibi önlemlerin de CRP değerlerini düşürmede ve takip eden kardiyovasküler olay riskini azaltmada etkin olduğu bilinmektedir (15,64,75).

2.6.2 İnterlökin – 6 (IL – 6)

Sitokinler doku hasarı sonrası salınan ve inflamatuvar cevaba yol açan sinyal peptidleridir. IL-6 pleitropik, gereğinden fazla değişik etkileri olan inflamatuvar bir sitokindir. Hematolojik, immün ve hepatik etkilerinin yanı sıra birçok endokrin ve metabolik etkileri de bulunur. Birçok alandaki geniş etkilerini, bir transmembran proteini olan IL-6 reseptörüne bağlandıktan sonra, bu reseptörün membrandaki diğer bir reseptör olan gp130 reseptörünü aktive etmesi ve transdüksiyonu başlatması yoluyla gösterir. IL-6'nın membrana bağlı olan dışında, ekstrasellüler sıvıda dolaşan çözünebilir bir reseptörü de vardır. Kendi reseptörünün olmadığı hücrelerdeki etkilerini, bu çözülebilir reseptörün gp130 reseptörünü aktive etmesi yoluyla gösterir. Örneğin IL-6 reseptörü bulunmayan kardiyak miyositleri etkileyerek kardiyak hipertrofiye yol açması bu yolla olmaktadır.

IL-6 sadece inflamatuvar ve inflamasyona yardımcı hücrelerden (monosit, makrofaj, lenfosit, fibroblastlar, endotel hücreleri) değil, osteoblastlar, kemik iliği hücreleri, kondrositler, barsak epitel hücreleri ve damar düz kas hücreleri gibi birçok başka hücreden de salınabilir.

İnflamasyon sırasında, aktiveleşen inflamatuvar hücrelerden IL-1, IL-6, TNF-alfa gibi inflamatuvar sitokinler salınır. IL-6 daha sonra IL-1 ve TNF-alfa'nın salınmasını inhibe eder ve karaciğerden akut faz proteinlerinin sentezini başlatır. Hipotalamik – pitüiter – adrenal aksı stimüle ederek inflamasyonun kontrolünü sağlar. Adrenal bezden salgılanan kortizolün IL-6 üzerinde negatif feed-back etkisi vardır. Bu mekanizma, IL-6'nın hem proinflamatuvar hem de anti inflamatuvar bir sitokin olduğunu göstermektedir. IL-6 sentezinin artması, ya da vücutta egzojen yolla IL-6 verilmesi, vücut ısısında artmaya ve istirahattaki metabolizma hızının yükselmesine yol açar. Stres sırasında IL-6 salınması, primer

olarak beta adrenerjik reseptörler üzerinden katekolaminler tarafından kontrol edilir. Katekolamin uyarısıyla salınan IL-6 serum lipit düzeylerini düşürür (76).

IL-6'nın plazma düzeyleri, yaşla, yüksek östrojen seviyeleriyle, vücut kütle indeksinin artışıyla artar. Sağlıklı yetişkinlerde, IL-6 karakteristik bir sirkadien ritm gösterir. Uykuda, saat 01.00 ile 05.00 arasında pik yapar, sabah 08.00-10.00 arasında azalır. Ardından saat 17.00-19.00 arasında ikinci pik artış olur. Sabaha karşı olan pik düzeylerinin, proinflamatuvar ve protrombotik etkiyle, major depresyon hastalarında erken kardiyovasküler hastalık oluşumunu artırdığı düşünülmektedir. Çünkü depresyon hastalarında, ileri yaş, sigara içimi, aşırı kilo, hipertansiyon ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak 2 kat artmış erken kardiyovasküler hastalık riski bulunmaktadır. Ayrıca koroner arter hastalığı ve major depresyonu olan hastalarda gelecekteki kötü olay riski, kardiyak fonksiyondan bağımsız olarak, depresyonu olmayanlara göre 2-3 kat fazladır. Yapılan bir çalışmada, major depresyonu olan hastaların, benzer özellikteki sağlıklı kontrol grubuyla yapılan kan örneği karşılaştırılmasında, depresyonu olan hastalardan alınan sabah kanlarında IL-6 düzeylerinin yüksek olması, IL-6'nın kardiyovasküler hastalık oluşumundaki rolünü desteklemektedir. Kontrol grubu oluşturulurken; yaş, vücut kütle indeksi, kadınlardaki menstrüel siklus dönemine göre östrojen seviyeleri de dikkate alınarak, bunların IL-6 seviyelerini artırması ve sonucu etkilemesi önlenmiştir (77).

IL-6'nın koroner olaylardaki en önemli etkisi karaciğerden CRP sentezini artırmasıdır. Aynı zamanda prokoagülan faktörleri artırır, hemostatik inhibitörleri azaltır, trombosit yapımını ve endotel hücre aktivasyonunu artırır.

Aterosklerotik plaklardan özellikle makrofajdan zengin olan 'hassas (vulnerabl)' plaklarda, IL-6'nın bol miktarda bulunduğu ve kararsız anjında serum IL-6 düzeylerinin yükseldiği bilinmektedir. Plak içindeki bu yüksek düzey, inflamatuvar aktiviteyi artırır. Plak daha vulnerabl, daha derin fissür oluşturmaya ve daha ciddi bir trombotik atakla daha fazla miyokardiyal hasar oluşturmaya eğilimli hale gelir (78).

FRISC II (Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease II trial) çalışmasında, non-invaziv tedavi uygulanan grupta, IL-6 düzeyi 5 ng/lit veya üzerinde olan hastaların 12 aylık mortalite

oranları, IL-6 düşük olan gruptan 3.5 kat fazla bulunmuş ve yüksek IL-6 düzeyi olan grupta erken invaziv tedavi uygulanması 12 aylık mortalitede %65 azalma sağlamıştır. Yüksek IL-6 düzeyleri olan grupta tedaviye dalteparin eklenmesi riski daha da düşürmüştür. Bu çalışma göstermiştir ki; IL-6 düzeyleri yüksek olan hastalarda, mortalite riski daha yüksektir ve bu hastalarda erken invaziv tedavi mortaliteyi azaltır (79).

Yapılan bir çalışma, subkutan yağ dokusundan fazla miktarda IL-6 salgılandığını göstermiştir. Artan IL-6, CRP sentezini artırarak inflamatuvar olayları artırmaktadır. Kilo verilmesi ile bu risk azaltılabilir (80).

Anjiyografik olarak koroner arter hastalığı olduğu belirlenen ve kararlı anjinası olan bir hasta grubunda, CRP ve IL-6 düzeylerinin tek başına ve serum lipitleri ile kombine olarak prognostik değerlerini araştıran bir çalışmada, IL-6 düzeylerinin kardiyovasküler riski belirlemede CRP'den daha sensitif olduğu saptanmıştır. Yüksek inflamatuvar belirteçleri olan hastalardan, total ve LDL kolesterol seviyeleri de yüksek olanlarda risk en fazladır (81).

2.6.3 D-dimer

D-dimer hemostatik dengenin reaktif bir belirtecidir. Koagülasyon sisteminin aktivasyonu ile trombin oluşur. Trombin fibrinojeni fibrine çevirir. Fibrin monomerleri daha sonra polimerize olarak birleşirler. Faktör XIIIa'nın aktivasyonu ile birleşen polimerler çapraz bağlarla stabilize edilir. Plazmin, fibrin tıkaçının yıkılmasından sorumlu olan bir enzimdir. İnaktif plazminojenin doku plazminojen aktivatörü (tPA) tarafından aktive edilmesiyle oluşur. D-dimer fibrin tıkaçındaki çapraz bağların yıkımı sonucu oluşan ürünlerden birisidir. D-dimer, vücut dışı ortamda yapay olarak oluşmaz. Bu yüzden yokluğu damar içi trombüs yok demektir. Birçok durumda yükselebileceği için özgüllüğü düşüktür (Çizelge 2.11) (82).

Çizelge 2.11 D-dimer Yükselten Nedenler

Patolojik Olmayan Nedenler	Patolojik Nedenler
Sigara	Travma
Yaş (yaşlılarda yükselir)	Preeklampsi
Fonksiyonel zayıflık	Maligniteler
İrk (siyahlarda yüksek)	Enfeksiyon
Gebelik	Dissemine intravasküler koagülasyon
Ameliyat sonrası	Orak hücreli anemi
	Arteriyel ve venöz tromboemboli
	Atrial fibrilasyon
	Akut koroner sendrom
	İnme
	Akut üst gastrointestinal kanama

Akut koroner sendromların patogeneğinde koagülasyon önemli bir basamak olduğu için bu aktiviteyi gösteren belirteçlerin ölçülmesi miyokardiyal iskemiye işaret edebilir. Ancak bu ölçümün 2 dezavantajı vardır:

- Küçük bir koronerde oluşan küçük trombus, sistemik dolaşıma yeterince belirteç geçmemesine neden olabilir.
- Fibrinolitik tedavinin ve otopsi çalışmalarının sonuçlarına göre tıkalıcı trombusların yaklaşık yarısının fibrinden zengin plak olduğu saptanmıştır. Bu yüzden koagülasyon testlerinin tanısal etkinliği düşebilir.

AME hastalarında, koagülasyon belirteçlerinin dolaşıma geçebilmesi için, kanın tıkalıcı trombusun üzerinden geçip dolaşıma bunları taşıyabilmesi gerekmektedir. Bu durum, AME hastalarından ziyade, tam tıkanıklığın olmadığı kararsız ve kararlı anjinalı hastalarda, koagülasyon belirteçlerinin daha yüksek saptanması ve prognozu öngörmede kullanılabilmesi sonucunu ortaya çıkarmaktadır (83).

Acil servise başvuran göğüs ağrılı hastaların AME, kararsız anjina ve iskemik olmayan ağrı olarak gruplandığı bir çalışmada, D-dimer seviyeleri iskemik grupta daha yüksek bulunmuştur. >500 µg/Lt üzerindeki değerlerin AME tanısındaki duyarlılığı % 73'den % 92'ye çıkardığı saptanmıştır (84).

Oldgren ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada; uzun dönem takipte, bazal D-dimer seviyeleri yüksek olan hastalarda mortalitenin arttığı gösterilmiştir. Bu hastalarda artmış koagülasyon aktivitesinin uzamış trombotik olayın sonucu olduğu ve erken dönemde antikoagülan tedaviye daha iyi yanıt alındığı görülmüştür. Buna göre D-dimer seviyeleri yüksek olan grupta, daha agresif anti trombotik tedavi uygulanmasının yararlı olacağı sonucu ortaya çıkmaktadır (85).

Kararsız anjina ve STYOME olan hastalarda erken risk belirlenmesi için trombotik belirteçlerin kullanımını araştıran bir çalışmanın sonucunda; fibrinolitik sistem belirteçlerinin hastalarda hızlı risk sınıflamasında yararlı olduğu saptanmıştır. Bu hastalarda agresif antitrombotik tedavi yararlı olabilir. Bu belirteçlerin ardışık ölçümleri, anti trombotik tedaviyi yönlendirmek için kullanılabilir (86).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma, yıllık yaklaşık 50.000 erişkin hastaya hizmet verilen, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisinde, 18.01.2005 ile 04.04.2005 tarihleri arasında gerçekleştirildi. Bu tarihler arasında, acil servise travma dışı göğüs ağrısı yakınmasıyla başvuran tüm hastalara, paramedikler tarafından triajda çalışma formu verildi (Ek – 1). Hastayı değerlendiren acil hekimi tarafından, hastanın demografik verileri ve göğüs ağrısının karakteri çalışma formuna kaydedildi. Atipik karakterde ağrısı olanlar çalışmaya alınmadı. Tipik anjinal ağrısı olan ve dışlama kriterleri olmayan hastalar çalışma grubunu oluşturdu. 18 yaşın altında olan hastalar, gebe olan, bilinen malignitesi, 38°C ve üzeri ateşi veya bilinen aktif enfeksiyonu, bilinen DVT'si ve tromboembolik hastalığı, çoklu organ travması, akut veya kronik böbrek yetmezliği ve akut veya kronik karaciğer rahatsızlığı olan hastalar ile, alınan sözlü onamda çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışmadan dışlandı.

Çalışma grubunu oluşturan hastalardan uygun tüplere kan örnekleri alındı. Alınan kan örnekleri, 3000 devirde 5 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum pastör pipetiyle epandof tüplerine aktararak, -20°C'ye koyuldu. Bu ısıda en fazla 48–72 saat bekletilen tüpler, daha sonra - 80°C'ye aktarılıp kalıcı olarak orada saklandı.

Çalışmaya alınan hastaların sonuç tanıları; ST bölümü yüksekliği olan miyokard enfarktüsü (STYME), ST bölümü yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsü (STYOME), kararsız anjina pektoris, kararlı anjina pektoris veya nonkardiyak göğüs ağrısı olarak çalışma formuna kaydedildi. Bu tanımlar aşağıdaki ölçütlere göre belirlendi.

1. WHO ölçütlerine göre STYME tanısı:

- 20 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı
- Ardışık en az 2 derivasyonda ≥ 1 mm tipik ST bölümü yüksekliği (V1 – V3 göğüs derivasyonları için ≥ 2 mm)

2. WHO ölçütlerine göre STYOME tanısı:

- Braunwald kararsız anjina pektoris ölçütlerine uyan
- ST bölüm yüksekliği olmayan tüm anormal EKG'ler
- Biyokimyasal kardiyak belirteçlerin yüksek olması.

3. Kararsız anjina pektoris

- İstirahatta gelen 20 dakikadan uzun süreli tipik karakterli göğüs ağrısı
- Kreşendo (artan) karakterde olması
- Yeni başlangıçlı anjina
- AME sonrası anjina

4. Kararlı anjina pektoris

- AME ve kararsız anjina tanısı konamayan
- Eforla gelen, dinlenmekle ya da nitrat alımı ile geçen, retrosternal, sıkıştırıcı/baskı şeklinde tipik göğüs ağrısı
- İskemik kalp hastalığı tanısı

5. Nonkardiyak göğüs ağrısı

- Yukarıdaki ölçütlerine hiçbirine uymayan hastalar.

Hastaların kardiyak belirteçlerinin değerlerine Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Laboratuvar İzleme Programı (MEDİLİS) aracılığıyla ulaşıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalarda, hastanede ölüm olup olmadığı (erken komplikasyon) takip edildi. Hastanede ölüm olmayan ve taburcu edilen hastalar 1 ay sonra telefonla aranarak, bu dönemde istenmeyen olayların varlığı öğrenildi. İstenmeyen olay olarak; hastalarda, ani ölüm, tekrarlayan miyokard enfarktüsü, serebrovasküler hastalık olup olmadığı soruldu. Telefonla ulaşılamayan hastaların bilgileri, arşiv dosyaları taranarak elde edildi.

3.1 İnflamatuvar Belirteçlerin Çalışılması

Yüksek duyarlılıklı CRP, parçacık artırılan immünonefelometrik metotla, BNII nefelometre (Dade Behring) cihazında çalışıldı. Bu metotta, hsCRP'ye karşı oluşan polistiren partiküllerle kaplı monoklonal antikorlar, hsCRP içeren örneklerle karşılaşınca aglütine olur. Nefelometrede saçılan ışığın yoğunluğu ile örnekteki hsCRP konsantrasyonu orantılıdır ve standartlar yardımıyla hesaplanır. hsCRP için eşik değeri 0.3 mg/dl olarak belirlendi.

D-dimer testi, latex-enhanced türbidimetrik yöntemle BCT koagülometre cihazında (Dade Behring) çalışıldı. Bu yöntemde, D-dimer'in çapraz bağlı bölgesine karşı oluşturulmuş ve polistiren partiküllerle kovalent bağlanmış DD5 antikor, D-dimer içeren örneklerle karıştırıldığında aglütine olur. Aglütinasyon

düzeyiyle örnekteki D-dimer düzeyi hesaplanır. D-dimer için 246 mcg/Lt üzerindeki değerler yüksek kabul edildi.

IL-6, 405 nanometrede ELISA yöntemi ile çalışıldı. Bu yöntemde, örnekler ve standartlar monoklonal antikorlarla kaplı mikropate'lerde inkübe edilir. İnkübasyondan sonra yıkanıp kromojenik bir substrat eklenir. Renk yoğunluğu IL-6 düzeyi ile koreledir. Standartlardan elde edilen grafik değerleri ile IL-6 düzeyleri hesaplanır. Test ile 3 pg/Lt ve üzerindeki düzeyler ölçülebilir.

3.2 İstatistiksel değerlendirme

Yapılan çalışmada yaş ortalamaları, cins, kardiyak risk faktörleri ve sonuç tanılarının dağılımı gibi değişkenler tanımlayıcı testler ve sıklık analizleri kullanılarak değerlendirildi.

AKS tanısını koymada kardiyak belirteçlerin duyarlılık, seçicilik ve pozitif prediktif değer analizleri 4 gözlü tablolar aracılığı ile gerçekleştirildi.

Hastane içi ve 1 aylık takip sürecinde gerçekleşen ölüm ve diğer istenmeyen kardiyovasküler olayları öngörmede kullanılabilecek değişkenlerin tespiti için Logistic Regresyon analizi yapıldı.

Kardiyak belirteçlerin AKS tanısındaki değerlikleri için iki grupta uygulanan hipotez testlerinden Student t test kullanıldı. Ek olarak her bir kardiyak belirteç için farklı eşik değerler belirlendi ve normal ve yüksek değerler olarak yeni değişken sütunları oluşturuldu. IL-6 için 5 pg/ml ve 7.5 pg/ml olarak iki ayrı eşik değer kullanılırken, CRP için 0.3 mg/dl, 1 mg/dl ve 3 mg/dl gibi 3 farklı eşik değer kullanıldı. Bu yeni değişken sütunları ile AKS tanısı alan ve almayan hasta grupları Pearson ki kare analizi ile değerlendirildi. Her iki test için de p değerinin 0.05'ten az olması istatistiksel açıdan anlamlı olarak kabul edildi.

Başvuru anında EKG bulguları STYME açısından tanısız olmayan tipik göğüs ağrılı hastalar AKS tanısı için kardiyak belirteç değerlerine ihtiyaç duyarlar. Kan troponin değerlerinin yükselmesi zaman bağımlı olduğu için, ağrının başlangıcı ile acil servise başvuru arasındaki süre kısa olan hasta grubunda tanı koymada CRP, IL-6 ve D-dimer düzeylerinin tanısız değerlilikleri de Pearson ki kare testi ile değerlendirildi.

4. BULGULAR

Akdeniz Üniversitesi Hastanesi acil servisine çalışma dönemi boyunca göğüs ağrısı nedeniyle 511 hasta başvurdu. Bu hastaların 368'i atipik göğüs ağrısı tanımladıkları için çalışmaya alınmadı. Çalışma ölçütlerine uyan 143 hasta değerlendirildi. Bu hastalardan 3'ü dışlama kriterleri (1 hastada malignite, 1 hastada kronik böbrek yetmezliği, 1 hastada da 39.1°C ateş) nedeniyle çalışmadan çıkarıldı. Çalışma ölçütlerine uyan ve form doldurulan 8 hastadan, CRP, D-dimer ve IL-6 çalışılması için kan örneği alınamadığından bu hastalar da çalışmadan çıkarıldı. Sonuç olarak çalışma ölçütlerine uyan ve kan örnekleri alınan 132 hasta değerlendirildi (Şekil 4.1).

Çalışmaya alınan ve istatistiksel olarak değerlendirilen 132 hastanın, 94'ü (%71.2) erkek, 38'i (%28.8) kadındı. Hastaların yaş ortalaması 60.92±10.78 olarak saptandı (Çizelge 4.1).

Çizelge 4.1: Hastaların demografik verilerinin ve sonuç tanıların dağılımı

	Yaş Ortalaması	STYME	STYOME	Kararsız Anjina	Kararlı Anjina	Nonkardiyak Göğüs ağrısı
Kadın	62.42±11.42	5	8	15	10	0
Erkek	60.31±10.51	32	10	45	5	2
Toplam	60.92±10.78	37	18	60	15	2

Sonuç tanılarına bakıldığında, 55 (%41.7) hastanın AME [37'si (%28) STYME, 18'i (%13.7) STYOME], 60 (%45.4) hastanın kararsız anjina pektoris, 15 (%11.4) hastanın kararlı anjina pektoris tanısı aldığı ve 2 (%1.5) hastaya nonkardiyak göğüs ağrısı tanısı konulduğu tespit edildi (Çizelge 4.1).

Hastaların koroner arter hastalığı açısından sahip oldukları risk faktörleri değerlendirildiğinde, 22 (%16.7) hastada diyabet, 56 (%42.4) hastada hipertansiyon, 49 (%37.1) hastada koroner arter hastalığı, 5 (%3.8) hastada aile öyküsü pozitifliği ve 22 (%16.7) hastada sigara kullanımı olduğu saptandı (Çizelge 4.2).

Göğüs ağrısının başlangıcı ile acil servise başvuru arasındaki süre değerlendirildi. Hastaların 91'inin (%68.9) 0–60 dakika, 29'unun (%22) 61–180

dakika, 9'unun (%6.8) 181–360 dakika ve 3'ünün (%2.3) ise 361 dakika veya daha geç başvurdıkları bulundu.

Çizelge 4.2: AKS hastalarında risk faktörlerinin dağılımı

	AME (%)	Kararsız anjina (%)	Kararlı anjina (%)
Hipertansiyon	21 (38)	29 (47)	6 (40)
Dişabet	11 (20)	9 (15)	2 (13)
Koroner arter hastalığı	21 (38)	26 (42)	2 (13)
Aile öyküsü	4 (7)	1 (2)	0 (0)
Sigara	15 (27)	7 (11)	0 (0)

Kardiyak belirteçlerin AKS tanısını koymadaki duyarlılık ve seçicilikleri hesaplandı. Başvuru anındaki kan D-dimer değerin duyarlılığı %57.7, seçiciliğı %60 ve pozitif prediktif değeri %91.7 bulundu. IL-6 testi için iki ayrı eşik değeri kullanılarak istatistiksel hesaplama yapıldığında, IL-6 eşik değeri 5 pg/ml için AKS tanısını saptamadaki duyarlılık %34.1, seçicilik %60 ve pozitif prediktif değeri %86.9 olduğu saptandı. Bununla birlikte IL-6 testinin eşik değeri 7.5 pg/ml alındığında AKS için duyarlılık %32.4, seçicilik %73.3 ve pozitif prediktif değeri %90.4 olarak tespit edildi. CRP eşik değeri 0.3 mg/dl kabul edildiğinde AKS için duyarlılığı %63.2, seçiciliğı %66.6 ve pozitif prediktif değeri %93.6 olarak saptandı. CRP eşik değeri 1 mg/dl olduğunda duyarlılık %27.3, seçicilik %86.6 ve pozitif prediktif değeri %94.1 iken, CRP eşik değeri 3 mg/dl iken duyarlılık %11.1, seçicilik %93.3 ve pozitif prediktif değeri de %92.8 bulundu. Tipik göğüs ağrılı hastalarda AKS tanısı ile her 3 kardiyak belirteç değeri arasında istatistiksel anlamlılık tespit edilmedi ($p>0.05$). (Çizelge 4.3)

Başvuru anındaki kan troponin değeri normal olan hasta grubunda başvuru anındaki kan D-dimer değerin duyarlılığı %56.3, seçiciliğı %60 ve pozitif prediktif değeri %89.8 bulundu. Bu hasta alt grubunda IL-6 eşik değeri 5 pg/ml iken duyarlılığı %29.4, seçiciliğı %60 ve pozitif prediktif değeri %82.3 olarak saptandı. IL-6 testinin eşik değeri 7.5 pg/ml alındığında AKS için duyarlılık %28.4, seçicilik %73.3 ve pozitif prediktif değeri %87 olarak tespit edildi. CRP eşik değeri 0.3 mg/dl kabul edildiğinde AKS için duyarlılığı %58.9,

seçiciliği %66.6 ve pozitif prediktif değeri %91.8 olarak saptandı. CRP eşik değeri 1 mg/dl olduğunda duyarlılık %20, seçicilik %86.6 ve pozitif prediktif değeri %90.4 iken, CRP eşik değeri 3 mg/dl iken duyarlılık %6, seçicilik %93.3 ve pozitif prediktif değeri de %85.7 bulundu. (Çizelge 4.4)

Çizelge 4.3: Kardiyak belirteçlerin duyarlılık, seçicilik ve pozitif prediktif değerleri

PPD: Pozitif Prediktif Değer

Belirteç	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPD (%)
D-dimer	57.7	60	91.7
CRP>0.3 mg/dl	63.2	66.6	93.6
CRP>1 mg/dl	27.3	86.6	94.1
CRP>3 mg/dl	11.1	93.3	92.8
IL-6>5 pg/ml	34.1	60	86.9
IL-6>7.5 pg/ml	32.4	73.3	90.4

Çizelge 4.4: Kan troponin değerleri normal olan hastalarda Kardiyak belirteçlerin duyarlılık, seçicilik ve pozitif prediktif değerleri

PPD: Pozitif Prediktif Değer

Belirteç	Duyarlılık (%)	Seçicilik (%)	PPD (%)
D-dimer	57.7	60	91.7
CRP>0.3 mg/dl	63.2	66.6	93.6
CRP>1 mg/dl	27.3	86.6	94.1
CRP>3 mg/dl	11.1	93.3	92.8
IL-6>5 pg/ml	34.1	60	86.9
IL-6>7.5 pg/ml	32.4	73.3	90.4

Başvuru anında ölçülen kan D-dimer ve CRP düzeylerinin her ikisinin birden yüksek olması durumunda AKS için duyarlılık %37.9, seçicilik %86.6 ve

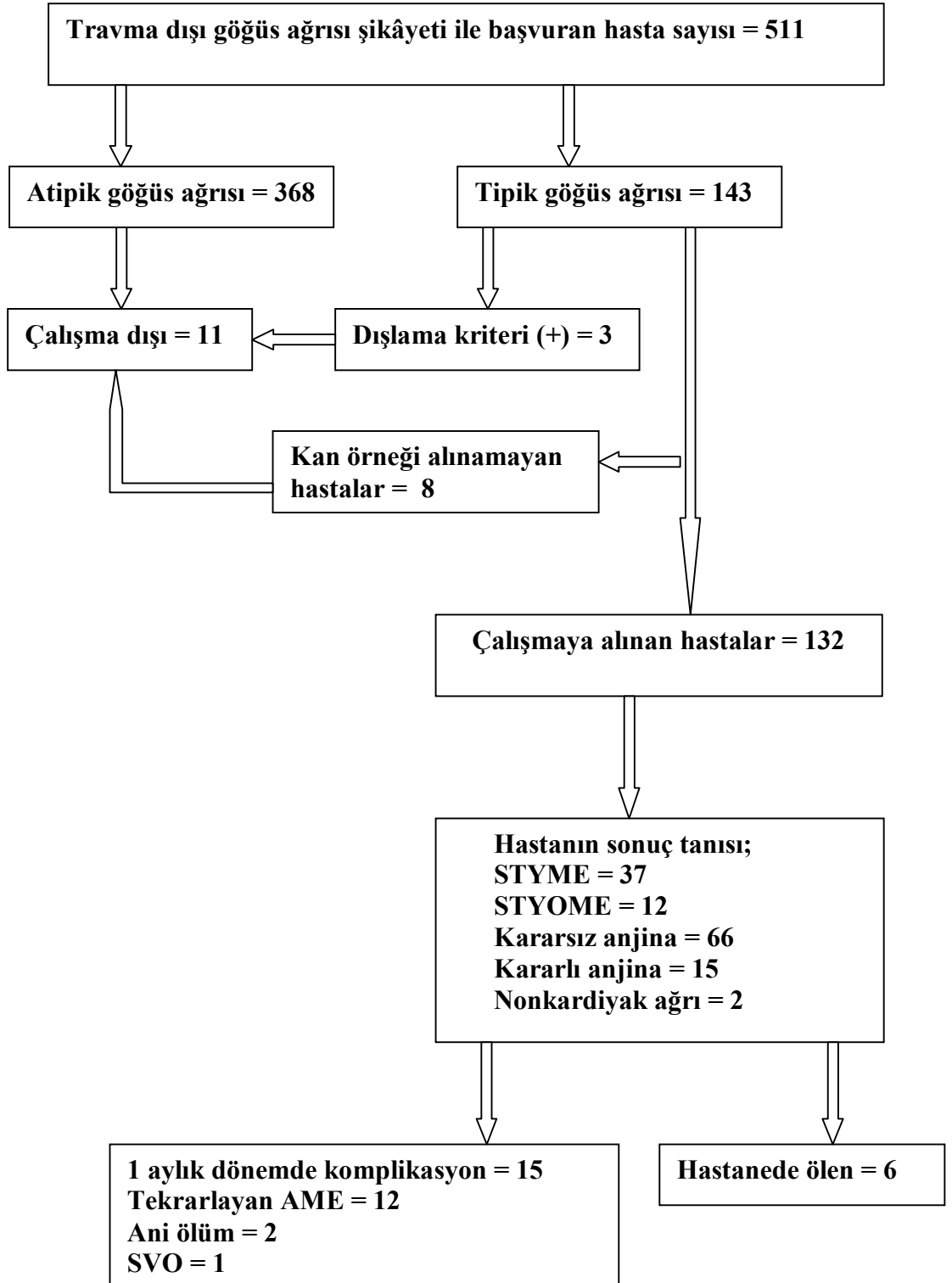
pozitif prediktif değer %95.7 olarak hesaplandı. Ek olarak her 3 ölçümün (IL-6_7.5 pg/ml, D-dimer ve CRP) yüksek olduğu hasta grubunda AKS tanısını koymadaki seçicilik ve pozitif prediktif değerin her ikisi birden %100 bulundu.

Başvuru anında ölçülen kan troponin değerinin normal olduğu hasta grubunda ölçüm parametrelerinin birlikte kullanımlarının AKS için değerlilikleri araştırıldı. IL-6_7.5 pg/ml ve D-dimer ölçümlerinin her ikisinin birden yüksek olduğu hasta grubunun AKS için duyarlılığı %14.9, seçiciliği %86.6 ve pozitif prediktif değeri %87.5 saptandı. Başvuru anındaki kan troponin düzeyi normal olan hastalarda hem CRP hem de D-dimer kan düzeylerinin birlikte yüksek olmasının AKS için duyarlılığı %33, seçiciliği %86.6 ve pozitif prediktif değeri %94 olarak bulundu.

AKS tanısı konan hastaların 6 (%4.5)'sında hastanede yattığı dönemde ölüm gerçekteştiği tespit edildi. Erken dönem ölüm ile yaşı, cins, göğüs ağrısı ile başvuru arasında geçen süre ve kardiyak risk faktörleri gibi değişkenler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0.05$). Ancak, sonuç tanısı AME olan hastalarda erken dönem ölüm oranının daha yüksek olduğu bulundu ($p=0.01$). Ek olarak başvuru anında ölçülen kan troponin değeri ortalamasının erken dönem ölen hastalarda 2.2 ± 5.28 , hayatta kalan hastalarda ise 0.2 ± 1.54 olduğu bulundu ($p=0.01$).

İlk 1 ay içerisinde 15 (%11.4) hastada (12'sinde tekrarlayan AME, 2'sinde ani ölüm ve 1'inde inme) istenmeyen kardiyovasküler olay geliştiği saptandı. Hastanın yaşı, cinsiyeti ve risk faktörleri ile ilk 1 ay istenmeyen kardiyovasküler olay gelişimi arasında anlamlı bir ilişki olmadığı bulundu ($p>0.05$). Sonuç tanısı AME olan hastalarda istenmeyen olay sıklığı kararsız anjina hastalarına oranla anlamlı olarak daha fazlaydı ($p=0.001$). Ek olarak başlangıç troponin ($p=0.02$) değerleri ortalamalarının komplikasyon gelişen hasta grubunda daha yüksek olduğu saptandı. Başvuru anında ölçülen IL-6, D-dimer ve CRP düzeyleri ile komplikasyon gelişimi arasında bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0.05$). Ek olarak D-dimer ve CRP düzeylerinin her ikisinin birden yüksek olduğu hasta grubu ile her iki düzeyin normal olduğu hasta grubu arasında da ilk 1 ay içerisinde kardiyovasküler komplikasyon gelişme sıklığı açısından anlamlı bir fark olmadığı bulundu ($p>0.05$).

Şekil 4.1: Hasta akış şeması



5. TARTIŞMA

AKS'ler göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların yaklaşık 1/3'ünü oluşturur. Erişkin yaş grubunda ani ölümlerin en sık sebebi olarak da AKS karşımıza çıkmaktadır. Hayatı tehdit eden bir hastalık grubu olduğu için erken tanınması ve tedavi edilmesi önemlidir. Acile başvuran hastalarda tanıda kullanılan, hikâye, fizik muayene, EKG gibi geleneksel yöntemler hastaların azımsanmayacak kadar önemli bir bölümünde tanıyı koymada yetersiz kalmaktadır. Bu yöntemlerle kombine olarak, biyokimyasal bazı belirteçlerin ölçülmesi önemli yararlar sağlamaktadır. Miyokardiyal nekrozun göstergesi olan kardiyak enzimlerin düzeylerinin artışı, tanıda önemli bir belirteçtir. Özellikle kardiyak spesifik olan troponinlerin yüksek olarak ölçülmesi %100 AME tanısı koyduran çok duyarlı ve seçici bir tanısıl parametredir. Ancak bu belirteçlerin yükselmesi için, ağrının başlangıcından itibaren en az 4–6 saat gibi bir süre gerekmesi önemli bir kısıtlayıcı nedendir. Daha önemli bir kısıtlayıcı neden de, troponinlerin, miyokardiyal nekrozu gösteren belirteçler olmasıdır. AKS hastalık spektrumunun AME dışındaki diğer ucunu oluşturan ve önemli sayıda hastayı kapsayan, tam tıkaçıcı trombüsün olmadığı ve miyokard nekrozunun gelişmediği kararsız anjina hastalarında kan troponin düzeyleri normal bulunmakta ve tanısıl fayda sağlamamaktadır. Bu noktada hassas yırtılabilir plakların bulunma olasılığı yüzünden ciddi kardiyak hastalık gelişme riski bulunan kararsız anjinalı hastalarda tanı ve prognoz tahmininde kullanılacak yeni belirteçlere gereksinim vardır. Kararsız anjina gelişiminde temel olarak sorumlu mekanizmalar inflamasyon ve akut trombüs gelişimi olduğu için, erken tanı amacıyla kanda inflamatuvar belirteçlerin bakılması ve bunların hastanın prognozunu tahmin etmekte kullanılması son yıllarda üzerinde çok çalışılan bir alandır. Geçmiş yıllarda yapılan birçok çalışmada, CRP, IL-6 ve D-dimer'in AKS tanısında ve gelecekteki kötü olayları öngörmedeki rolleri araştırılmıştır.

Çalışmamızın sonuçlarında hsCRP'nin inflamasyonun bir göstergesi olarak, AME ve kararsız anjina hastalarında arttığını saptadık. Ancak kararlı anjina hastalarında da süregelen inflamasyonun bir belirtisi olarak hsCRP düzeyleri yüksek bulundu. AKS olan grupla kararlı anjinalı grup arasında hsCRP yükseklikleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı. Ancak düzeylere

bakıldığında AME ve kararsız anjina grubunda istatistiksel olarak anlamlı olmamasına rağmen sonuçların daha yüksek olduğu saptandı. Bununla birlikte CRP yüksekliğinin tek başına pozitif prediktif değerinin %90'nın üzerinde olması önemli bir sonuç olarak kabul edilmelidir. Hızlı bir şekilde sonuç veren, yaygın olarak bulunabilen ve göreceli olarak ucuz bir tetkik olan CRP düzeyi sadece AME hastalarının değil, kararsız anjina hastalarının da erken dönem değerlendirilmesinde yardımcı bir parametre olarak kullanılabilir.

Auer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AME veya kararsız anjinası olan 25, kararlı anjinası olan 31 hastanın hsCRP düzeyleri karşılaştırıldığında iki grup arasında istatistiksel olarak fark olmamasına rağmen, AKS olan grupta kararlı anjinalı gruba göre hsCRP düzeylerinin daha yüksek olduğu saptanmıştır. Yine AKS olan grup içinde de AME olanların, kararsız anjina olanlardan daha yüksek hsCRP değerleri olduğu görülmüştür (90).

Haverkate ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, kararlı ve kararsız anjinalı hastaların hsCRP düzeyleri arasında fark saptamamışlardır (91). Zebrack ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, kararlı anjina, kararsız anjina, AME olan üç hasta grubu karşılaştırıldığında ortalama CRP değerleri arasında belirgin bir fark olmadığı gözlenmiştir (kararlı anjina grubunda ortalama 1.31 mg/dl, kararsız anjina grubunda 1.27 mg/dl, AME grubunda 2.50 mg/dl) (92). Liuzzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada da, hsCRP düzeylerinin hem kararlı hem de kararsız anjinalı hastalarda yüksek olduğu, ancak kararsız anjinalı hastaların %65'inde yüksek değer saptanırken, kararlı anjinalı hastaların sadece %13'ünde hsCRP değerlerinin yüksek olduğu bulunmuştur (93).

Yaptığımız çalışmanın sonuçları ve eski çalışmalardaki benzer sonuçlar göz önüne alındığında hsCRP'nin tanıda değerli bir belirteç olduğu, ancak kararlı anjinası olan grupla, AKS olan grubu birbirinden ayırmakta yetersiz kaldığı sonucu çıkarılabilir. Bu bulgunun nedeni, kararlı anjinası olan grupta da damar duvarındaki ateroskleroza bağlı süregelen bir inflamasyonun bulunması olabilir. Kararsız anjinaya sebep olan plağın, yerleştiği damarın küçük olmasına ya da plaktaki aktive makrofajların sayısının azlığına bağlı olarak dolaşıma az miktarda akut faz belirteci geçmesi de hsCRP değerlerinin kararlı anjinalı hastalardan belirgin farklı olmamasının diğer bir nedeni olabilir.

CRP'nin plazma düzeyleri, 6 saat içinde yükselmeye başlar. Ortalama 48 saatte pik değere ulaşır. Sonrasında 19 saatlik yarı ömrüne uygun olarak azalmaya başlar. Auer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, (90) 72 saatlik dönemde hastalardan 4 kez CRP düzeyi çalışılmış ve en düşük düzeyin ilk ölçülen olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamızda sadece acil servise başvuruda tek ölçüm yapıldığı için, AME hastalarında miyokardiyal nekroz geliştikten sonra, nekrotik dokuların akut faz cevabını artırmasının kararlı anjinalı ve AKS olan hastalar arasında istatistiksel anlamlı fark oluşturup oluşturmayacağı değerlendirilemedi. Ek olarak çalışmamıza alınan hastaların %90 kadarı ağrılarının başlangıcından sonraki ilk 3 saat içerisinde acil servise başvurmuşlardır. Bu süre kan CRP düzeylerinin yeteri kadar yükselmesi için yeterli bir zaman aralığı olmadığını düşündürmektedir. Tekrar eden ölçümler yapılmış olsaydı daha farklı sonuçlar elde edilebilirdi.

Yapılan çalışmada hastaların IL-6 düzeyleri değerlendirildiğinde, AME, kararsız anjina ve kararlı anjina hastaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Daha önce yapılan çalışmalarda IL-6 düzeylerinin AME olan hastalarda ve kararsız anjina hastalarında, kontrol grupları veya kararlı anjinalı hastalara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (94,95,96,97,98). Bizim çalışmamızda fark saptanamamasının bir nedeni, tek örnek alınması olabilir. Plazma yarı ömrü 6 saat olduğu için, hastaların acil servise başvurdıkları saat ile ağrının başlangıç saati arasındaki zamanın standardize edilmemesi de sonucu etkilemiş olabilir. Yine IL-6 salınımının diurnal bir ritmi olduğu için hastaların acil servise geliş saatlerindeki değerler bu ritimden de etkilenmiş olabilir.

İstatistiksel bir anlamlılık saptanamamasına rağmen, kan IL-6 düzeyleri 5 pg/ml ve 7.5 pg/ml gibi iki ayrı eşik değerde AKS tanısı için sırasıyla %85 ve %90 pozitif prediktif değer taşımaktadır. Bu değerler tek başına CRP düzeylerinin pozitif prediktif değeri kadar önemli olmasa da, yardımcı bir değişken olarak kullanılabilir. Bununla birlikte IL-6 testinin bir çok merkezde çalışılmaması, CRP'nin daha yaygın bulunması, daha ucuz olması ve daha yüksek pozitif prediktif değere sahip olması, standart kardiyak belirteçlere ek olarak IL-6 yerine CRP'nin kullanılmasını daha rasyonel hale getirmektedir.

AKS tanısı için D-dimer sonuçlarının değeriğini araştırdığımızda, AKS olan hastalarda daha yüksek düzeylerin olduğu ama kararlı anjina olan grupla anlamlı istatistiksel farkın izlenmediğini gördük ($p>0.05$). Kan D-dimer düzeyinin bakıldığı hasta sayısının yetersizliği istatistiksel anlamlı farkı yakalayamamanın bir nedeni olabilir. Kan numunelerinin bir kısmının uygunsuz alınmaya bağlı olarak hemolizli olması da sonuçları etkilemiş olabilir.

Ancak tek başına D-dimer kan düzeyinin AKS tanısı için pozitif prediktif değeri %90'nın üzerindedir, yani D-dimer düzeyi normal değilse AKS olasılığı en az %90'dır ve bu hastaların daha uzun süre gözlenmesi yararlı olacaktır.

Yapılan çalışmada kan D-dimer düzeyine ek olarak, kan CRP düzeylerinin her ikisinin birlikte değerlendirilmesi AKS tanısı için daha yüz güldürücü sonuçlar vermiştir. Her iki belirtecin kan düzeylerinin yüksek olduğu hasta grubunun AKS olma olasılığının, kan troponin düzeylerinden bağımsız olarak %95 olması değerlendirilmesi gereken bir sonuçtur. Acil servislere başvuran, EKG'si tanısız olmayan ve kan troponin düzeyleri normal olan ancak hala kararsız anjina pektoris olabilecek hasta grubunun tanısında her iki parametre ayrı ayrı ya da daha değerli olarak birlikte kullanılabilir. Yapılan çalışmaya göre bu hasta grubunda her iki düzeyin de yüksek olması durumunda AKS bulunma olasılığı oldukça yüksektir ve bu hastalar yatırılarak takip edilmelidir.

Standart kardiyak belirteçlere ek olarak değerlendirdiğimiz her 3 belirtecin birlikte yüksek olmasının AKS tanısı için pozitif prediktif değeri ve seçiciliği %100 bulunmuştur. Yani kan CRP, D-dimer ve IL-6 düzeyinin 3'ü birden normal sınırların üzerinde ise hasta EKG değişikliklerinden ve kan troponin düzeyinden bağımsız olarak kesinlikle AKS'dir. Ancak bu 3 testin birlikte bakılması pratik değildir, kolay ulaşılamaz ve ucuz değildir. Bu nedenle her 3 testin acil servislere beraber olarak kullanılması standart bir öneri olmaktan çok akademik çalışmalar için ya da seçilmiş bazı olgular için kullanılabilecek bir yaklaşım olarak değerlendirilmelidir.

Kruskal ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, D-dimer düzeyleri sağlıklı kontrol grubunda, non kardiyak göğüs ağrısı olan hastalarda, kararlı anjina hastalarında, kararsız anjina hastalarında ve AME hastalarında karşılaştırıldığında,

AME ve kararsız anjina grubunda yüksek olduğu saptanmıştır. Bu sonuç AKS olgularında akut trombotik sürecin önemli rol oynadığını göstermektedir (99).

Bayes ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, acil servise başvuran göğüs ağrılı hastalar, AME, kararsız anjina ve iskemik olmayan ağrı olarak ayrılmış ve D-dimer seviyeleri iskemik grupta daha yüksek bulunmuştur. Kan D-dimer düzeylerinin 500 µg/lt üzerinde olmasının AME tanısındaki duyarlılığı % 73'den % 92'ye çıkardığı saptanmıştır (87).

Ridker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada bazal D-dimer değerleri yüksek olan hastalarda AME riskinin iki kat fazla olduğu saptanmıştır (100). Moss ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, AME sonrası takip edilen hastalarda, tekrarlayan kardiyovasküler olay riskinin D-dimer yüksek olan grupta fazla olduğu gösterilmiştir (101). PREDICT çalışmasında, akut iskemik tipte göğüs ağrısı ile başvuran hastalardan, normal troponin düzeyi olanlarda D-dimer yüksekliği olmasının ölüm ve tekrarlayan AME açısından prediktif olduğu gösterilmiştir (102).

Bizim çalışmamızda, yüksek D-dimer seviyelerinin erken dönem risk belirlenmesinde yararlı olmadığı sonucu saptanmıştır. Az sayıda hastanın değerlendirilmesi sonuçla ilgili yorumları güçleştirmektedir.

1990'ların sonlarından itibaren yapılan çalışmalar, hsCRP ve IL-6'nın AKS olan hastaların gelecekteki komplikasyon riskini öngörmedeki başarılarının değerlendirilmesi üzerine yoğunlaşmıştır. Yapılan çalışmalarda, sadece AME olgularında değil kararlı anjina hastalarında da inflamatuvar belirteçlerin yükseldiğinin gözlenmesi ve AKS olan grupta olduğu gibi kararlı anjina olan grupta da bu yüksekliklerin olduğu hastalarda ileriki yıllarda istenmeyen kardiyak olayların daha çok görüldüğünün bulunması araştırmaları daha çok bu yöne çekmiştir. Son dönemde ise CRP'nin ve IL-6'nın sadece akut faz cevabı olarak artmadığı, plaklarda yüksek düzeyde bulundukları, tromboz oluşumunu artırdıkları ve aktif tıkanıklığa ve klinik olarak AKS oluşumuna neden olan sürecin sonucu değil sebebi oldukları tartışılmaktadır (64,75,78).

Liuzzo ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, (93) CRP ve serum amiloid A proteininin yükselmesinin kararsız anjina hastalarında, artmış ölüm, AME ve revaskülarizasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. TIMI IIa çalışma grubu,

troponin negatif hastalarda CRP'nin 15.5 mg/dl üzerinde olmasının AKS'den sonraki 14 gün içinde artmış mortalite ile ilişkili olduğunu göstermiştir (103). CAPTURE (Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment) araştırmacıları, 6 aylık dönemde CRP'nin artmış riskle ilgili olduğunu göstermiştir (104). FRISC çalışmasında ise yüksek CRP düzeylerinin troponin değerinden bağımsız olarak, olayın olduğu andan itibaren yıllar sonrası için artmış riske işaret ettiği gösterilmiştir (105). Mueller ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, erken revaskülarizasyonla tedavi edilen hastalardaki yüksek CRP düzeylerinin hem kısa hem uzun dönem mortaliteyi gösterdiği bulunmuştur (106). Speidl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kararlı anjinalı hastalardan kan örnekleri alınmış ve sonraki 54 aylık takipte CRP düzeyi 1.6 mg/dl üzerinde olanlarda, ölüm, AME, revaskülarizasyon ihtiyacı, hastane yatışının daha fazla olduğu görülmüştür (107). Tüm bu çalışmalar, yüksek CRP düzeylerinin hem AKS hem de kararlı anjina hastalarında kötü prognozu öngörmede kullanılabileceğini göstermektedir.

Ancak CRP düzeylerinin prognostik değer taşımadığını söyleyen çalışmalar da bulunmaktadır. Benamer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, kararsız anjina hastalarında başvuru anındaki hsCRP'nin yüksek olmasının hastane içi ölüm, tekrarlayan AME veya acil revaskülarizasyon gereksinimi gibi istenmeyen kardiyak olayları öngörmediği saptanmıştır (108). Montalescot ve arkadaşları, kararsız anjina veya STYOME olan hastalarda CRP, fibrinojen, vWF, endotelin-1 ve troponin I düzeylerine baktıklarında, 14 ve 30 günlük dönemlerde sadece vWF'nin prognostik olduğunu, CRP ve diğer belirteçlerin prognozu öngörmediğini saptamışlardır (109). Oltrana ve arkadaşlarının çalışmasında ise, kararsız anjina tanısı alan hastalarda, akut olay sonrasındaki ilk 72 saatte AME gelişimi veya dirençli geçmeyen anjinal ağrı varlığına bakıldığında, CRP'nin komplikasyon olan ve olmayan gruplarda farklı olmadığı ve riski göstermediği bulunmuştur (110).

Yaptığımız çalışmada da, yüksek CRP değerlerinin hastane yatışı döneminde ve sonraki 1 aylık dönemde istenmeyen kardiyak olayları öngörmede prognostik değer taşımadığını saptadık. Yukarıda sözü edilen örneklerde de görüldüğü gibi, daha önceki çalışmalara bakıldığında, hem olumlu hem de

olumsuz sonuçlar literatürde yer almaktadır. Genel olarak CRP'nin prognozda değerli olduğunu gösteren çalışmalarda hastaların uzun dönemler, çoğu zaman yıllar boyunca takip edildiği ve bu süreçte istenmeyen olayların geliştiği izlenmektedir. Kısa dönem riskleri öngördüğünü gösteren çalışmalarda ise, çalışma grubunu oluşturan hasta sayılarının çok yüksek olduğu görülmektedir. Bizim çalışmamızda, hem hasta sayısının az olması hem de takip döneminin sadece ilk 1 ayla sınırlandırılması, prognostik değerliliğin saptanamamasının bir nedeni olabilir. Prognostik değerliliğin olmadığını gösteren eski çalışma örneklerine bakıldığında, hasta sayılarının az olmasının ve hastaneye yatıştan sonraki erken dönemdeki istenmeyen kardiyak olayların araştırılmasının bizim çalışmamızla aynı ortak özellikler olması bu varsayımı destekler niteliktedir.

Çalışmamızın sonuçlarında IL-6 düzeylerinin hastalarda erken dönem komplikasyonları öngörmede yararlı olmadığını saptadık.

Biasucci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, kararsız anjina hastalarında IL-6 düzeylerinin arttığı ve bu artışın CRP artışı ile korele olduğu gösterilmiştir. Bu bulgu IL-6 artışının kararsız anjinadaki rolünü ve akut faz cevabı oluşmasının karaciğerden sitokin bağımlı bir mekanizma ile indüklendiğini göstermektedir (97). Biasucci ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada da, IL-1 reseptör antagonisti ve IL-6 düzeylerinin artışının, troponin yüksekliği olmayan hastalarda, hastaneye yatıştan sonraki 48 saatte kötü prognozla ilişkili olduğu ve bu sitokin düzeylerinin tedaviyle azaldığı grupta daha az komplikasyonlu bir seyir izlendiği görülmüştür (111).

Ridker ve arkadaşlarının çalışmalarında, sağlıklı erkeklerde ölçülen bazal IL-6 düzeylerinin yüksek olmasının artmış AME riski ile birliktelik gösterdiği belirtilmiştir. Yükseklik ne kadar fazlaysa risk de o kadar artmaktadır. Bu bulgu, sitokin bağımlı inflamasyonun aterosklerotik hastalığın erken dönemlerinde de önemli rol oynadığını göstermektedir (98).

FRISC II çalışmasında, non-invaziv tedavi uygulanan grupta, IL-6 düzeyi 5 ng/lt veya üzerinde olan hastaların 12 aylık mortalite oranları, IL-6 düzeyi düşük olan gruptan 3.5 kat fazla bulunmuştur. Yüksek IL-6 düzeyi olan grupta erken invaziv tedavi uygulanmasının 12 aylık mortalitede % 65 azalma sağladığı ve tedaviye dalteparin eklenmesinin riski daha da düşürdüğü saptanmıştır. Bu

çalışma, IL-6 düzeyleri yüksek olan hastalarda, mortalite riskinin daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda erken invaziv tedavinin mortaliteyi azalttığını göstermektedir (82). Ikeda ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada da, yüksek IL-6 düzeylerinin perkutan koroner girişim uygulanan hastalarda restenoz oluşumuyla ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bu sonuç yüksek IL-6 düzeyi olan hastalarda anti inflamatuvar tedavi kullanımının riski azaltmada yararlı olabileceğini düşündürmektedir (112).

Bizim çalışmamızda, hasta sayısının az olması ve sadece erken dönemdeki istenmeyen kardiyak olayların değerlendirilmesi CRP’de olduğu gibi IL-6 değerlerinin de prognostik olmamasının bir nedeni olabilir. Son dönemde yapılan bazı çalışmalarda (113,114), IL-6’nın özellikle yaşlılarda CRP’den daha değerli bir prognostik faktör olduğu sonuçları elde edilmiş olsa da biz çalışmamızda böyle bir farklılık saptamadık.

Ottani ve arkadaşlarının, AKS’de hemostatik belirteçlerinin kullanımıyla ilgili olarak yaptıkları öneriler risk belirlenmesi ve tedavi sürecinin yönlendirilmesini sağlar. Öneriler;

- AKS olan hastalarda koagülasyon ve fibrinolitik sistemin aktivasyonunu gösteren belirteçlerin ölçülmesi hızlı risk belirlenmesi için yardımcı olabilir.
- Devam eden koroner trombozun gösterildiği hastalarda, agresif anti trombotik tedaviler kullanışlı olabilir.
- Bu belirteçlerin tekrarlayan ölçümleri, anti trombotik tedavi sırasında yönlendirici olarak kullanılabilir (115).

AKS oluşumunda inflamatuvar ve fibrinolitik belirteçlerin risk belirlemedeki yararlarını gösteren çalışmalar, bunların birlikte kullanımının daha yararlı olabileceği düşüncesini ortaya çıkarmıştır.

Lowe ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, CRP ve D-dimer’in AKS olan hastalarda birbiri ile ilişkili oldukları ve birlikte kullanımlarının risk belirlenmesinde daha faydalı olacağı söylenmektedir (116). THROMBO çalışmasının verileri kullanılarak yapılan bir analizde, inflamatuvar belirteçler, hemostatik belirteçler ve dislipidemi kan düzeylerinin birbiri ile ilişkisi araştırılmış ve hemostatik belirteçler (fibrinojen, vWF, D-dimer) ile inflamatuvar

belirteçlerin (CRP, serum amiloid A) düzeyleri arasında anlamlı ilişki olduğu, serum lipit düzeyleri ile belirgin bir ilişkinin olmadığı gözlenmiştir. Bu sonuca göre, AKS oluşumunda trombotik sürecin proinflatuar bir etki yaptığı ve aktif inflamasyonu artırdığı söylenebilir (117).

Bir inflamatuvar belirtecin klinikte risk belirleme ve tedaviyi yönlendirmede kullanılabilirliğini önerebilmek için cevaplanması gereken sorular vardır: (118)

- Bu belirteç diğer parametrelerden bağımsız olarak risk artışını gösteriyor mu?
- Bu belirtecin düzeyini düşürecek spesifik tedaviler var mı?
- Tedaviyle düzeyin düşürülmesi kardiyovasküler hastalık riskini de azaltıyor mu?
- Belirtecin ölçülebilmesi için gerekli biyokimyasal yöntemler genel olarak kullanılabilir ve kolay ulaşılabilir basit yöntemler mi?

Bu sorular cevaplandığında, CRP kullanılabilecek yararlı bir belirteç olarak görünmektedir. Yapılan birçok çalışmada yüksek CRP düzeylerinin troponin ve lipit düzeyleri gibi faktörlerden bağımsız olarak risk artışını öngördüğü gösterilmiştir. Yine yapılan çalışmalarda, aspirin kullanımının trombosit agregasyonunu önleme etkisinden bağımsız olarak, statin kullanımının lipit düşürücü etkisinden bağımsız olarak CRP düzeylerini düşürdüğü ve bu düşüşlerin kardiyovasküler olayların oluşma riskini azalttığı gösterilmiştir. Yeni geliştirilen yüksek duyarlılıklı CRP ölçüm kitlerinin duyarlılığı yüksektir ve birçok merkezde bu kitlerle ölçümler yapılabilmektedir.

CDC/AHA grubunun hsCRP'nin risk belirlenmesi için kullanımıyla ilgili yaptığı önerilerde, yüksek düzeylerin prognoz tahmininde kullanılabileceği ve hastalarda egzersiz yapılması, sigaranın bırakılması gibi riski azaltıcı yaşam tarzı değişikliklerinin önerilmesinin ve CRP düzeyini düşürdüğü bilinen aspirin ve statinler gibi ilaçların kullanılmasının primer koruma stratejisi olarak uygulanabileceği önerilmektedir. Ancak yüksek CRP düzeylerinin ikincil koruma yöntemlerinin belirleyicisi olarak kullanılması, tedavi stratejilerinin yüksek düzeylere göre belirlenmesi ve tedavi cevabının değerlendirilmesi için CRP düzeylerinin tekrarlayan ölçümlerinin yapılması önerilmemektedir (119).

SONUÇLAR

1. AKS hastalarında CRP, IL-6, D-dimer değerleri yükselmektedir. Ancak kararlı anjina hastalarında da kan değerleri yükselir. Bu yüzden inflamatuvar belirteçler iki hasta grubunu ayırmakta yetersiz kalmaktadır.
2. Acil servise başvuruda alınan kan CRP, IL-6 ve D-dimer düzeylerinin yüksek olmasının, AKS için pozitif prediktif değeri yüksektir. Değerlerin birlikte yüksek olduğu hasta grubunda bu prediktivite daha da belirginleşmektedir.
3. AKS sonrası erken dönem komplikasyon riskini belirlemede CRP, IL-6 ve D-dimer değerleri yarar sağlamamaktadır. Yararlılığın saptanabilmesi için daha fazla hasta sayısı ve daha uzun takip süresi gerekmektedir.

ÖZET

AKS göğüs ağrısının hayatı tehdit eden nedenlerinden birisidir. Bu yüzden hızla tanınıp tedavi edilmesi gerekir. AKS tanısı için kullanılan geleneksel yöntemler ve biyokimyasal belirteçler bazı hastalarda yeterli olmamaktadır. Bu hastaları tanımak için kanda inflamatuvar belirteçler bakılabilir. Bu çalışmanın amacı tipik göğüs ağrısı nedeni ile acil servise başvuran hastalarda, CRP, IL-6, D-dimer'in duyarlılık ve seçiciliğini belirlemektir. İkincil amaç ise bu belirteçlerin ilk 1 aylık dönemdeki istenmeyen kardiyak olayları öngörmedeki değerliliğini saptamaktır.

Çalışma dönemi boyunca Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine travma dışı göğüs ağrısı ile başvuran hastalardan tipik göğüs ağrısı tarifleyenler çalışmaya alındı. Toplam 132 hasta değerlendirildi. Hastaların 94'ü erkek, 38'i kadındı. Hastaların yaş ortalaması 60.92 ± 10.78 olarak saptandı. Sonuç tanılarına bakıldığında, 55 hastanın AME [37'si STYME, 18'i STYOME], 60 hastanın kararsız anjina pektoris, 15 hastanın kararlı anjina pektoris, 2 hastanın nonkardiyak göğüs ağrısı tanısı tanısı aldığı tesbit edildi..

Başvuru anındaki kan D-dimer, CRP ve IL-6 değerlerinin hesaplanan pozitif prediktif değerlerinin yüksek olduğu bulundu. Değerlerin her ikisinin birden yüksek olduğu hasta grubunda AKS için pozitif prediktif değer daha yüksekti. Yapılan çalışmaya alınan hastaların 6'sının hastanede yattığı dönemde ve ilk birkaç gün içinde öldüğü saptandı. İlk 1 ay içerisinde 15 hastada (12'sinde tekrarlayan AME, 2'sinde ani ölüm ve 1'inde inme) istenmeyen kardiyovasküler olay geliştiği tespit edildi. Başvuru anında ölçülen IL-6, D-dimer ve CRP düzeyleri ile komplikasyon gelişimi arasında bir ilişki olmadığı saptandı.

Sonuç olarak, CRP, IL-6 ve D-dimer kan değerlerinin hem AKS hastalarında hem de kararlı anjina hastalarında yükseldiği ve iki grup arasında istatistiksel anlamlı bir farklılık olmadığı saptandı. Ancak bu inflamatuvar belirteçlerin pozitif prediktif değerlerinin hem tek hem de birlikte kullanıldığında troponin değerlerinden bağımsız olarak yüksek olması tanıda yardımcı olarak kullanılabilir. Yapılan çalışmada bu kardiyak belirteçlerin AKS hastalarında, prognozu ve istenmeyen kardiyak olay gelişimini tahmin etmede değerli olmadıkları saptandı.

KAYNAKLAR

1. Hollander JE. Acute coronary syndromes: unstable angina, myocardial ischemia and infarction. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide. 5th Edition, 2000. 356 – 366
2. Onat A. Şurdum- Avcı G. Şenocak M ve ark: Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. kalp hastalıkları prevelansı. Türk Kardiyol Dern Arş 1991; 19:26 – 33
3. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman L. Acute chest pain in the emergency room: identification and examination of low – risk patients. Arch Intern Med 1985;145:65 – 69
4. Solomon CG. Lee TH. Cook EF. Weisberg MC. Brand DA. Rouan GW. Goldman L. comparison of clinical presentation of acute myocardial infarction in patients older than 65 years of age to younger patients: the Multicenter Chest Pain Study experience. Am J Cardiol 1989; 63:772 – 776
5. Douglas PS, Ginsburg GS. The evaluation of chest pain in women. N Engl J Med. 1996; 334:1311 – 1315
6. Pope JH. Aufderheide TP. Ruthazer R. Woolard RH. Feldman JA. Beshansky JR et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. N Engl J Med 2000; 342:1163 – 1170
7. McCarty BD. Beshansky JR. D’Agostino RB. Sekler HP. Missed diagnosis of acute myocardial infarction in the emergency department: results from a multicenter study. Ann Emerg Med. 1993; 22(3):579 – 582
8. Farkouh ME. Smars PA. Reeder GS. Zinsmeister AR. Evans RW. Meloy TD et al. A clinical trial of a Chest-pain Observation Unit for patients with unstable angina. N Engl J Med 1998; 339:1882 – 1888
9. Goldman L. Cook EF. Brand DA. Lee TH. Rouan GW. Weisberg MC et al. A computer protocol to predict myocardial infarction in emergency department patients with chest pain. N Engl J Med 1988; 318:797 – 803

10. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. *JAMA* 2000; 284:835 – 842
11. Corti R, Fuster V, Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:7 – 14
12. Waters D, Asplund K. Ateroskleroz ve prevansiyon. İçinde: Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. baskı, 1. cilt, bölüm 1. 2003:1.1 – 16.5
13. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801 – 809
14. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parenteral history is an independent risk factor for coronary artery disease. Framingham study. *Am Heart J* 1990; 120:963 – 969
15. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105:1135 – 1143
16. Stephens NG, Parson A, Schafeld PM et al. Randomised controlled trial of vitamin E in patients with coronary heart disease: Cambridge Heart Antioxidant Study (CHAOS) *Lancet* 1996; 347:781 – 786
17. GISSI- Prevenzione Investigators. Dietary supplementation with n-3 polyunsaturated fatty acids and vitamin E after myocardial infarction: results of the GISSI- Prevenzione trial. *Lancet* 1999; 354:447 – 451
18. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994; 344:1383 – 1389
19. Sacks FM, Pfeffer MA, Maye LA et al. The effect of pravastatin on coronary events with average cholesterol levels. *N Engl J Med* 1996; 335:1001 – 1009
20. The Long-term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998; 339:1349 – 1357
21. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I. et al. For the west of Scotland Coronary Prevention Study Group. Prevention of coronary heart disease in men with

- low levels of high sensitivity lipoprotein cholesterol. *N Engl J Med* 1995; 333:1301 – 1307
22. Rauch U. Osende JJ. Chesebro JH. et al. Statins and cardiovascular diseases: the multiple effects of lipid lowering therapy by statins. *Atherosclerosis* 2000; 153:181–189
 23. Van den Hoogen PCW. Feskens EJM. Nagelkerke NJD. Menotti A. Nissinen A. Kromhout D for the Seven Countries Study Group. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. *N Engl J Med* 2000; 342:1 – 8
 24. 1999 World Health Organization – International Society of Hypertension guidelines for the management of hypertension. *J Hypertens* 1999; 17:151 – 183
 25. Glantz SA. Parmley WW. Passive smoking and heart disease: epidemiology, physiology and biochemistry. *Circulation*. 1991; 83:1 – 12
 26. Narkiewicz K. Van de Borne DJ. Hausberg M et al. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation*. 1998; 98:528 – 534
 27. Gu K, Cowie CC, Harris MI. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971 – 1993. *Diabetes Care* 1998;21:1138 – 145
 28. Lundberg V, Stegmayr B, Asplund K, Eliasson M, Huhtasaari F. Diabetes as a risk factor for myocardial infarction: population and gender perspectives. *J Intern Med*. 1997; 241:485 – 492
 29. Haffner SM, Miettinen H. Insulin resistance implications for type II diabetes mellitus and coronary heart disease. *Am J Med* 1997;103:152 – 62
 30. Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res*. 1999;84:489 – 497
 31. Wautier JL, Guillasseau PJ. Diabetes, advanced glycation end products and vascular disease. *Vasc Med* 1998; 3:131 -137
 32. Johnstone MT et al. Impaired endothelium – dependent vasodilatation in patients with insulin – dependent diabetes mellitus. *Circulation* 1993; 88:2510 – 2516

33. Tse WY, Kendall M. Is there a role for beta blockers in hypertensive diabetic patients? *Diabetic Med* 1994; 11:137 – 144
34. Zuanetti G, Latini R, Maggioni AP, Franzosi M, Santoro I, Tognoni G. Effect of the ACE inhibitor lisinopril on mortality in diabetic patients with acute myocardial infarction. Data from the GISSI – 3 Study. *Circulation* 1997; 96:4239 – 4245
35. Grodstein F et al. The epidemiology of coronary heart disease and estrogen replacement in postmenopausal women. *Prog Cardiovas Dis* 1995; 38:199 – 210
36. Rosenberg L et al. Myocardial infarction and cigarette smoking in women younger than 50 years of age. *JAMA* 1985; 253:2965 – 2969
37. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995; 274:1049 – 1057
38. Gupta S. Chronic infection in the etiology of atherosclerosis – focus on *Chlamydia pneumoniae*. *Atherosclerosis* 1999;100: 20 – 28
39. Kol A, Bourcier T, Lichtman AH, et al. Chlamydial and human heat shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages. *J Clin Invest.* 1999; 103:571 – 577
40. Ferrari M, Werner GS, Richartz BM, Oehme A, Straube E, Figulla HR. Lack of association between *Chlamydia Pneumoniae* serology and endothelial dysfunction of coronary arteries. *Cardiovasc Ultrasound.* 2005 Apr 27;3(1):12
41. Cummins OR (ed) *The Acute Coronary Syndromes Part 1: Guidelines For Management Of Patients With Possible Or Probable Acute Myocardial Infarction.* In: *ACLS: Principles and Practice*, 2003. American Heart Association; 377 – 435
42. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657 – 671
43. Van der Wal A, Becker A, van der Loos C, Das P. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an

- inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994; 89:36 – 44
44. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126 – 2146
 45. Shah PK. Role of inflammation and metalloproteinases in plaque disruption and thrombosis. *Vasc Med*. 1998; 3:199 – 206
 46. Fosang AJ, Smith PJ. To clot or not. *Nature* 2001;413:475 – 476
 47. Saigo M, Hsue PY, Waters DD. Role of thrombotic and fibrinolytic factors in acute coronary syndromes. *Progress in Cardiovasc Diseases* 2004; 46:524 – 538
 48. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation* 1996;94:2013 – 2020
 49. Shah PK, Falk E. İskemik Kalp Hastalığı. İçinde: Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. baskı, 1. cilt, bölüm 2. 2003:1.1 – 22.1
 50. Braunwald E. Unstable angina a classification. *Circulation* 1989; 80:410 – 414
 51. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI. *JAMA* 2000; 284:835 – 842
 52. Randomized trial of IV streptokinase, oral aspirin, both or neither among 17187 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-II. *J Am Coll Cardiol* 1988; 296:320 – 331
 53. Wallentin L. Low molecular weight heparins: a valuable tool in the treatment of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 1996; 17:1470 – 1476
 54. CAPRIE Steering Committee. A randomized, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996; 348:1329 – 1339
 55. CAPTURE Investigators. Randomised placebo controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE study. *Lancet* 1997; 349: 1429 – 1435

56. Spielberg C, Falkenhahn D, Willich SN, Wegscheider K, Voller H. Circadian day of week, and seasonal variability in myocardial infarction: comparison between working and retired patients. *Am Heart J.* 1996; 132:579 – 585
57. Green GB, Hill PM. Approach To Chest Pain And Possible Myocardial Ischemia. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). *Emergency Medicine. A Comprehensive Study Guide.* 5th Edition, 2000. 341 – 352
58. Uçak D. *Elektrokardiyografi. Ekleme yapılmış 4.Baskı İstanbul: 1997*
59. Sabatine MS, Antman EM. The thrombolysis in myocardial infarction risk score in unstable angina/non – ST – segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:89S – 95S
60. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99:1671 – 1677
61. Ferranti SD, Rifai N. C – reactive protein and cardiovascular disease: a review of risk prediction and interventions. *Clin. Chim. Acta* 2002; 317:1 – 15
62. Hirschfield GM, Pepys MB. C – reactive protein and cardiovascular disease: new insights from an old molecule. *Q J Med* 2003; 96:793 – 807
63. Rifai N. Tracy RP. Ridker PM. Clinical efficacy of an automated high-sensitivity C – reactive protein assay. *Clin. Chem.* 1999; 45:2136 – 2141
64. Fichtlscherer S. Heeschen C. Zeiher AM. Inflammatory markers and coronary artery disease. *Current Opinion in Pharmacology* 2004; 4:1–8
65. De Beer F. Soutar A. Baltz M. Trayner I. Feinstein A. Pepys M. Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein. *J Exp Med* 1982; 156:230 – 242
66. Zwaka TP. Hombach V. Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation.* 2001; 103:1194 – 1197
67. Bhakdi S. Torzewski M. Klouche M. et al. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999; 19:2348 – 2354
68. Cermak J. Key NS. Bach RR. Balla J. Jakob HS. Vercellotti GM. C-reactive protein induces human peripheral blood monocytes to synthesize tissue factor. *Blood* 1993; 82:513 – 520

69. Pasceri V. Willerson JT. Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000; 102:2165 – 2168
70. Devaraj S. Xu DY. Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. 2003; 107: 398 – 404
71. Torzewski M. Rist C. Mortensen RF. Zwaka TP. Bienek M. Waltenbenger J et al. C-reactive protein in the arterial intima: role of C-reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000; 20:2094 – 2099
72. Torzewski J. Torzewski M. Bowyer DE. Frohlich M. Koenig W. Waltenbenger J et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998; 18:1386 – 1392
73. Verma S. Wang CH. Li SH. Dumont AS. Fedak PW. Badiwala MV. Dhillon B. Weisel RD. Li RK. Mickle DA et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*. 2002; 106:913 – 919
74. Hingorani AD. Cross J. Kharbanda RK. Mullen MJ. Bhagat K. Taylor M. Donald AE. Palacios M. Griffin GE. Deanfield JE et al. Acute systemic inflammation impairs endothelium-dependent dilatation in humans. *Circulation*. 2000; 102:994 – 999
75. Ridker PM. Rifai N. Pfeffer MA. Et al. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999; 100:230 – 235
76. Albert MA. Danielson E. Rifai N. Et al. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels. The Pravastatin Inflammation/CRP Evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. *JAMA*. 2001; 286:64 – 70
77. Downs JR. Clearfield M. Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels:

- results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA. 1998; 279:1615 – 1622
78. Li JJ. Fang CH. C-reactive protein is not only an inflammatory marker but also a direct cause of cardiovascular diseases. Medical Hypotheses. 2004; 64:499 – 506
 79. Papanicolaou D. Wilder RL. Manolagas SC. Chrousos GP. The pathophysiologic roles of interleukin-6 in human disease. Ann Internal Med. 1998; 128(2):127 – 137
 80. Alesci S. Martinez PE. Kelkar S. Ilias I. Ronsaville DS. Listwak SJ et al. Major depression is associated with significant diurnal elevations in plasma interleukin-6 levels, a shift of its circadian rhythm, and loss of physiological complexity in its secretion: clinical implications. J Clin Endocrinol Metab. 2005; 90(5):2522 – 2530
 81. Schieffer B. Schieffer E. Hilfiker-Kleiner D et al. Expression of angiotensin II and interleukin-6 in human coronary atherosclerotic plaques: potential implications for inflammation and plaque instability. Circulation. 2000; 101:1372 – 1378
 82. Lindmark E. Diderholm E. Wallentin L. Siegbahn A. Relationship between interleukin-6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. JAMA 2001; 286:2107 – 2113
 83. Mohamed-Ali V. Goodrick S. Rawesh A. Katz DR. Miles JM. Yudkin JS et al. Subcutaneous adipose tissue releases interleukin-6, but not tumor necrosis factor-alpha, in vivo. J Clin Endocrinol. Metab 1997; 82:4196 – 4200
 84. Hoffmeister A. Rothenbacher D. Kunze M. Brenner H. Koenig W. Prognostic value of inflammatory markers alone and in combination with blood lipids in patients with stable coronary artery disease. Eur J of Int Med. 2005; 16:47 – 52
 85. Wakai A. Gleeson A. Winter D. Role of fibrin D-dimer testing in emergency medicine. Emerg Med J 2003; 20:319 – 325

86. Derhaschnig U. Laggner AN. Röggl M. Hirschl MM. Kapiotis S. Marsik C et al. Evaluation of coagulation markers for early diagnosis of acute coronary syndromes in the emergency room. *Clin Chem* 2002; 48:1924 – 1930
87. Bayes-Genis A. Mateo J. Santalo M. Oliver A. Guindo J. Badimon L. et al. D-dimer is an early diagnostic marker of coronary ischemia in patients with chest pain. *Am Heart J*. 2000; 140: 379 – 384
88. Oldgren J. Linder R. Grip L. Siegbahn A. Wallentin L. coagulation activity and clinical outcome in unstable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001; 21:1059 – 1064
89. Galvani M. Ferini D. Ottani F. Eisenberg PR. Early risk stratification of unstable angina/non-Q myocardial infarction: biochemical markers of coronary thrombosis. 1999; 68:55 – 61
90. Auer J. Berent R. Lassnig E. Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J*. 2002 Nov; 43(6):607 – 619
91. Haverkate F. Thompson SG. Pyke SDM. Gallimore JR. Pepys MB. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349:462 – 466
92. Zebrack J. Anderson L. Maycock CA. Horne BD. Bair TL. Muhlestein JB. Intermountain Heart Collaborative (IHC) Study Group. Usefulness of high-sensitivity C-reactive protein in predicting long-term risk of death and myocardial infarction in patients with unstable or stable angina pectoris or acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2002; 89:145 – 149
93. Liuzzo G. Biasucci LM. Gallimore R. Grillo RL. Rebuffi AG. Pepys MB et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331: 417 – 424
94. Ikeda U. Ohkawa F. Seino Y. Yamamoto K. Hidaka Y. Kasahara T. Et al. Serum interleukin-6 levels become elevated in acute myocardial infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 1992; 24(6):579 – 584
95. Miyao Y. Yasue H. Ogawa H. Misumi I. Masuda T. Sakamoto T et al. Elevated interleukin-6 levels in patients with acute myocardial infarction. *Am Heart J*. 1993; 126(6):1299 – 1304

96. Neuman FJ. Ott I. Gawaz M. Richardt G. Holzapfel H. Jochum M et al. Cardiac release of cytokines and inflammatory responses in acute myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92:748 – 755
97. Biasucci LM. Vitelli A. Liuzzo G. Altamura S. Caligiuri G. Monaco C et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation* 1996; 94:874 – 877
98. Ridker PM. Rifai N. Stampfer MJ. Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 2000; 101: 1767
99. Kruskal JB. Commerford PJ. Franks JJ. Kirsch RE. Fibrin and fibrinogen-related antigens in patients with stable and unstable coronary artery disease. *N Engl J Med.* 1987; 317(22):1361 – 1365
100. Ridker PM. Hennekens CH. Cerskus A. Stampfer MH. Plasma concentration of cross-linked fibrin degradation products (D-dimer) and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation* 1994; 90:2236 – 2240
101. Moss AJ. Goldstein RE. Marder VJ. Sparks CE. Oakes D. Greenberg H et al. Thrombogenic factors and recurrent coronary events. *Circulation* 1999; 99:2517 – 2522
102. Menown IBA. Mathew TP. Gracey HM. Nesbitt GS. Murray P. Young IS et al. Prediction of recurrent events by D-dimer and inflammatory markers in patients with normal cardiac troponin I (PREDICT) study. *Am Heart J* 2003; 986 – 992
103. Morrow DA. Rifai N. Antman EM et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in myocardial infarction. J Am Coll Cardiol* 1998; 31:1460 – 1465
104. Heeschen C. Hamm CW. Bruemmer J. Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 35:1535 – 1542

105. Lindahl B. Toss H. Siegbahn A. Venge P. Wallentin L. markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC study group. N Eng J Med. 2000; 343: 1139 – 1147
106. Mueller C. Buettner HJ. Hodgson JM et al. Inflammation and long term mortality after non-ST-elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. Circulation 2002; 105:1412 – 1415
107. Speidl WS. Graf S. Hornykewycz S. Nikfardjam M. Niessner A. Zorn G et al. High-sensitivity C-reactive protein in the prediction of coronary events in patients with premature coronary artery disease. Am Heart J. 2002; 144(3):449 – 455
108. Benamer H. Steg PG. Benessiano J. Vicaud E. Gaultier CJ. Boccara A et al. Comparison of the prognostic value of C-Reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 1998; 82:845 – 850
109. Montalescot G. Philippe F. Ankri A. Vicaud E. Bearez E. Poulard J.E et al. Early increase of von willebrand factor predicts adverse outcome in unstable coronary artery disease: Beneficial effects of enoxaparin. Circulation 1998; 98:294 – 299
110. Oltrona L. Ardissino D. Merlini AP. Spinola A. Chiodo F. Pezzano A. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. Am J Cardiol. 1997; 80:1002–1006
111. Biasucci LM. Liuzzo G. Fantuzzi G. Caligiuri G. Rebuzzi AG. Ginnetti F et al. Increasing levels of interleukin(IL)-1Ra and IL-6 during the first 2 days of hospitalization in unstable angina are associated with increased risk of in-hospital coronary events. Circulation 1999; 99:2079 – 2084
112. Ikeda U. Shimada K. Interleukin-6 and acute coronary syndrome. Clin Cardiol. 2001; 24(11):701 – 704
113. Cesari M. Penninx BW. Newman AB. Kritchevsky SB. Nicklas BJ. Sutton-Tyrrell K et al. Inflammatory markers and onset of cardiovascular events: results from the Health ABC study. Circulation 2003; 108:2317 – 2322

114. Harris TB. Ferruci L. Tracy RP. Corti MC. Wacholder S. Ettinger Jr WH et al. Associations of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in the elderly. *Am J Med.* 1999; 106:506 – 512
115. Ottani F. Galvani M. Prognostic role of hemostatic markers in acute coronary syndromes patients. *Clinica Chimica Acta* 2001; 311:33 – 39
116. Lowe GDO. Yarnell JWG. Rumley A. Bainton D. Sweetnam PM. C-reactive protein, fibrin D-dimer and incident ischemic heart disease in the speedwell study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001; 21:603
117. Harb TS. Zareba W. Moss AJ. Ridker PM. Rifai N. Marder VJ. Et al. Association between inflammatory markers, hemostatic and lipid factors in postinfarction patients. The THROMBO investigators. *Am J Cardiol.* 2003; 91:1120 – 1123
118. Blake GJ. Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41:37 – 42
119. Pearson TA. Mensah GA. Alexander RW. Anderson JL. Cannon III RO. Criqui M. et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107:499 – 511

EK-1

Akut Koroner Sendrom Tanısında Yüksek Duyarlılıklı CRP, D-Dimer ve IL-6'nın Duyarlılık ve Seçiciliği

Çalışma formu

Hasta Adı-soyadı:	Yaş:	Cinsiyet:
Dosya/Protokol numarası:		
Acil servise geliş tarihi:	Telefon ev:	
Acil servise geliş saati:	Telefon cep:	

Ağrının başlangıç saati ve süresi:

Ağrı özelliği (Tablo 1'e bakınız):

- ☐ Tipik göğüs ağrısı (anjina)  Çalışmaya Alınacak hastalar, devam ediniz.
- ☐ Atipik göğüs ağrısı  Çalışma formunu acil servisteki kutusuna koyunuz.

Çalışmadan Dışlama Kriterleri (Lütfen dışlama kriterlerini aşağıda işaretleyiniz)

- ☐ Çalışmaya katılmayı reddetme
- ☐ 18 yaşın altında olan hastalar
- ☐ Gebe olan hastalar
- ☐ Malignensi olan hastalar
- ☐ 38°C ve üzeri ateş veya bilinen aktif enfeksiyonu olan hastalar
- ☐ Bilinen DVT ve tromboembolik hastalığı olanlar
- ☐ Çoklu organ travması bulunan hastalar
- ☐ Böbrek hastalığı olanlar (Akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği)
- ☐ Karaciğer hastalığı olanlar (Akut karaciğer zedelenmesi, kronik karaciğer rahatsızlıkları)

Tablo 1. Göğüs ağrısının

Tipik anjina özellikleri

- ❖ Baskı tarzında, sıkıştırıcı yada nefes darlığı şeklinde göğüs ağrısı yada sıkıntı hissi
- ❖ Göğüs ön duvarında, iyi lokalize edilemeyen sırta, boyna, kola ve epigastrik bölgeye yayılan ağrı
- ❖ Ağrının fizik egzersiz ve stresle ortaya çıkıp istirahatle veya nitrogliserin ile geçmesi
- ❖ Ağrı ile birlikte terleme, bulantı-kusma, senkop
- ❖ Hastanın (varsa) önceki dokümanate KAH semptomlarına benzer semptomlar

Atipik anjina özellikleri

- ❖ Plöretik tip göğüs ağrısı (bıçak saplanır tarzda, batıcı, inspirasyonla artan, pozisyonel ağrı)
- ❖ Orta ve alt abdomene yerleşen ağrı
- ❖ Göğüs ön duvarı palpasyonu ile ağrının artması
- ❖ Birkaç saniye yada saatlerce süren göğüs ağrısı
- ❖ Göğüs ön duvarında tek nokta ile lokalize edilebilen ağrı

Çalışmaya alınan hastalar için doldurulacaktır NO:

Hastanın Bilinen Hastalıkları:

☐ DM ☐ HT ☐ KAH ☐ Ailede KAH ☐ Sigara ☐ Diğer (...)

Acil servise geliş EKG'si:

- ☐ Normal EKG
- ☐ ST segment yüksekliği var (.....)
- ☐ Diğer iskemik değişiklikler (.....)
- ☐ Ritim (.....)
- ☐ Tanı (.....)

Hastanın Acil Servis Çıkış Tanısı (Tablo 2):

- ☐ ST yüksekliği olan MI
- ☐ ST yüksekliği olmayan MI
- ☐ Anstabil anjina pektoris
- ☐ Stabil anjina pektoris
- ☐ Nonkardiyak göğüs ağrısı

ÇALIŞMAYA ALINAN HASTALAR İÇİN=

1. Çalışmaya alınan tüm tipik göğüs ağrılı hastaların EKG'si çekilecektir.
2. Hastalardan biyokimya ve mavi kapaklı PT tüpüne kan alınacaktır.
3. Alınan kanlar, 3000 devirde 5 dak santrifüj edildikten sonra ayrılan serum epandof tüplerine alınıp, üzerine formdaki hasta no yazılarak asistan odasındaki buzdolabının üst dondurucu bölümüne konulacaktır.
4. Formda hastanın ağrısının başlangıç saatinin yazılması ve acilden çıkış tanısının işaretlenmesinin unutulmaması rica olunur.
5. İlgi ve destekleriniz için teşekkürler.
6. Herhangi bir problemde 0532 404 20 14 nolu telefondan bana ulaşabilirsiniz.

Dr. ÖZLEM ERKEN YİĞİT

Tablo 2: Akut Koroner Sendrom Tanımı

- 1. ST segment yüksekliği olan miyokard enfarktüsü (WHO kriterleri):**
 - a. 20 dakikadan uzun süreli retrosternal, sıkıştırıcı/baskı tarzında göğüs ağrısı
 - b. En az ardışık 2 derivasyonda ≥ 1 mm tipik ST segment yüksekliği (V1-V3 göğüs derivasyonları için ≥ 2 mm) bulunması
- 2. ST segment yüksekliği olmayan miyokard enfarktüsü (WHO kriterleri):**
 - a. Braunwald kriterlerine göre anstabil anjina pektoris tanısı alan
 - b. ST segment yüksekliği olmayan (normal ya da tipik ST segment yüksekliği olmayan) tüm anormal EKG'ler
 - c. Kardiyak belirteçlerin yüksek olması
- 3. Anstabil anjina pektoris (Braunwald Kriterleri):**
 - a. İstirahatte gelen 20 dakikadan uzun süreli tipik karakterli göğüs ağrısı
 - b. Kreşendo (artan) karakterde olması
 - c. Yeni başlangıçlı olması (son 2 ay içinde)
- 4. Stabil anjina pektoris**
 - a. WHO kriterlerine göre AMI tanısı konamayan
 - b. Braunwald Kriterlerine göre anstabil anjina pektoris tanısı konamayan
 - c. Eforla gelen ve dinlenmekle ya da nitrat alımı ile geçen restrosternal, sıkıştırıcı/baskı tarzında tipik göğüs ağrısı
 - d. İskemik kalp hastalığı olan bireyler
- 5. Nonkardiyak göğüs ağrısı**
 - a. Yukarıdaki kriterlerin hiçbirine uymayan hastalar

Şekil 3.1: İş Akış Şeması

