

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**AKUT KORONER SENDROM TANISIYLA
TAKİP EDİLEN ERKEK ÇOCUK DOĞURMUŞ
KADINLARDA MİKROKİMERİZMİN ERKEN
KORONER ARTER HASTALIĞI GELİŞİMİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF.DR.NİZAMETTİN TOPRAK

Dr.ROJHAT ALTINDAĞ

DİYARBAKIR-2009

T.C
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**AKUT KORONER SENDROM TANISIYLA
TAKİP EDİLEN ERKEK ÇOCUK DOĞURMUŞ
KADINLARDA MİKROKİMERİZMİN ERKEN
KORONER ARTER HASTALIĞI GELİŞİMİ
ÜZERİNE OLAN ETKİSİ**

(UZMANLIK TEZİ)

TEZ YÖNETİCİSİ
PROF.DR.NİZAMETTİN TOPRAK

Dr.ROJHAT ALTINDAĞ

DİYARBAKIR-2009

İÇİNDEKİLER

Sayfa no

İÇİNDEKİLER.....	2
ÖNSÖZ.....	3
KISALTMALAR.....	4
GİRİŞ VE AMAÇ.....	5
GENEL BİLGİLER.....	6
MATERYAL VE METOD.....	36
İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	38
SONUÇLAR.....	38
TARTIŞMA.....	41
ÖZET.....	43
SUMMARY.....	44
KAYNAKÇA.....	45

ÖNSÖZ

“öğrenmek; farkında olmaktır”

Hekimlik kavramının ağırlığını ve bizlere yüklediği sorumluluğun büyüklüğünü ve önümüze çıkacak problemleri aşma konusunda bu farkındalığı oluşturan emeği geçmiş tüm değerli hocalarıma....

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım gerek mesleki gereksede sosyal alanda her türlü desteği esirgemeyen ve tezimin hazırlanmasında katkısı daimi olan **Sn.Prof.Dr. Nizamettin Toprak’a** teşekkür ederim.

Üniversitemizin yeniden yapılandırılması sürecinde enerjisini, tecrübesini ve birikimini sürekli kılan ve bu yoğun dönem içerisinde bile bilgisini ve ilgisini esirgemeyen bölüm başkanımız **Prof.Dr.M.Sıddık Ülgen’e** teşekkür ederim.

Kliniğin yorucu temposu içerisinde bilgisini, tecrübesini, desteğini ve de güler yüzünü eksik etmeyen mesleki karakterimin ve yeteneğimin şekillenmesinde büyük rollere sahip; **Prof.Dr.Abdülaziz Karadede, Doç.Dr.Sait Alan, Doç.Dr.Kenan İltümür, Doç.Dr.Serdar Soydu, Yrd.Doç.Dr.Ömer Alyan, Yrd.Doç.Dr.Yahya İslamoğlu, Yrd.Doç.Dr.Zuhal Atılğan, Yrd.Doç.Dr.Ebru Tekbaş, Uz.Dr.Habib Çil** ile tüm asistan arkadaşlarıma, hemşire, teknisyen ve personellere teşekkür ederim.

Tezimin hazırlanmasında yardımından dolayı Tıbbi Biyoloji Genetik Anabilim öğretim üyelerinden **Yrd.Doç.Dr.Selahattin Tekeş’e** teşekkür ederim.

Üniversitemizin ilerlemesindeki katkılarından dolayı Rektörümüz **Sn. Prof.Ayşegül Jale Saraç’a** teşekkür ve saygılarımı sunarım.

Dahiliye rotasyonlarım boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarıma ve asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Varlığımın en değerli hazinesi; canım aileme, saygılarımı ve sevgilerimi sunarım.

Rojhat ALTINDAĞ

Ekim-2009

KISALTMALAR

- AKS:** Akut Koroner Sendrom
ACE-İ: Anjiotensin Converting Enzim İnhibitörü
AHA: Amerikan kalp Cemiyeti
AST: Aspartat Aminotransferaz
CRP: C-Reaktif Protein
KAH: Koroner Arter Hastalığı
Mİ : Miyokard İnfarktüsü
ADP : Adenozin difosfat
TxA: Tromboxan A2
vWF : Von Willebrand Faktör
HDL: Yüksek Dansiteli Kolesterol
LDL : Düşük Dansiteli Kolesterol
IDL: Intermedier Dansiteli Lipoprotein
İVUS: İntra Vasküler Ultrasonografi
İRA: İnfarkt ile İlişkili Arter
CK-MB: Kreatin Kinaz MB izoformu
HLA: İnsan Lökosit Antijeni
MSCT: Multi Slice Bilgisayarlı Tomografi
PTKA: Perkütan Transluminal Koroner Anjioplasti
NCEP: National Cholesterol Education Programı
NSTE MI: ST elevasyonu olmayan myokard infarktüsü
PCI: Perkütan Koroner Girişim
PAI 1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
PDGF: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
SRY: Sex-determining Region Y
TNF: Tümör Nekrozis Faktör
Tn I,T : Troponin I,T
UAP: Unstabil Anjina Pektoris
VCAM 1: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü
VLDL: Çok Küçük Dansiteli Lipoprotein
PCR: Polimeraz Zincir Reaksiyonu
QCA: Kantitatif Koroner Anjiografi

GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz zemininde gelişen koroner arter hastalığı (KAH) gittikçe tüm dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. KAH gelişimi kompleks ve kolay öngörülemez bir hastalık olup biyokimyasal, genetik ve çevresel bir çok faktörle ilişkilidir. KAH klinik prezentasyonlarının çoğunun asemptomatik popülasyonda aniden meydana gelmesi, temel risk faktörlerinin ve bu amaçla yapılan risk skalalarının risk belirlemede sınırlılıkları bu amaçla farklı tarama testlerinin kullanımını gündeme getirmiştir. KAH riski ve ateroskleroz varlığını tahmin etmede kullanılacak yeni belirteç ve yöntemlerin klinik uygulamalara girmesi ve devam etmesi muhtemeldir, yine bu yeni göstergelerin hastalığın ve riskin erken dönemde belirlenmesine, KAH riskinin azaltılması stratejilerinde yeni ufuk olacaktır.

Kadınlarda KAH tanısının konulması biraz daha zordur çünkü; sunuları, hem semptomları hem de elektrokardiyografik anormallikler açısından daha fazla değişkenlik gösterir. Güncel bilgiler erkekler ve kadınlar arasında var olan cinsiyet farkının son yıllarda KAH tedavisinde kaybolduğunu göstermektedir. Yinede KAH risk faktörlerinin uzun dönem kontrolünde; kadınların erkeklerin arkasında kalmaya devam ettiği görülmektedir. Miyokard infarktüsünden (MI) sonra mortalite kadınlarda erkeklere daha yüksektir. Son olarak kadınlarda, daha küçük koroner arter boyutlarına ve diffüz KAH'a daha fazla eğilim göstermelerine bağlı olarak ; anjioplasti, stent yerleştirme ve koroner arter bypass cerrahisi olmak üzere KAH için yapılan mekanik girişimlerden sonra daha kötü sonuçlar alınmaktadır.

Epidemiyolojik bir perspektiften bir risk faktörü yaşamın ve popülasyonun erken dönemde ortaya çıkan bir karakteristlik özelliğidir. Gelecekte bir hastalığın gelişmesi riskin artışıyla ilişkilidir. Oluşan risk faktörü edinilmiş bir davranış (sigara içmek), bir laboratuvar ölçümü (kolesterol ve c- reaktif protein) ve kalıtsal özellik (ailevi dislipidemi) olabilir. Koroner arter hastalığının erken dönemlerde gelişmesinin bir sebebidir erkek cinsiyet faktörüdür.

Mikrokimerizm; bir bireye ait az sayıda hücre veya Deoksiribo Nükleik asitin (DNA) başka bir bireyde bulunmasıdır. Birçok çalışmada gebelikte anne ile fetüs arasında, organ nakli veya kan transfüzyonu aracılığıyla da diğer bireyler arasında hücre trafiği olduğu gösterilmiştir. Bu hücreler veya DNA, alıcı kanında veya dokularında onyıllar boyunca kalarak fizyolojik mikrokimerizm durumu oluşturmaktadır. Mikrokimerizm bir dizi farklı hastalıkta çalışılmıştır ve bu çalışmaların bazıları mikrokimerizmin hastalık patogenezinde rol sahibi olabileceğini düşündürmektedir. Bu çalışmada amaç; erkek çocuk doğurmuş kadınlarda erken dönemde ateroskleroz gelişimi üzerine mikrokimerizmin etkisini araştırmak.

GENEL BİLGİLER

• KORONER ARTER HASTALIĞI

• ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz; kronik, çok odaklı, immunoinflamatuar, fibroproliferatif ve temelde yağ birikimi nedeniyle orta büyüklükteki ve büyük arterlerde ortaya çıkan bir hastalıktır.(1) KAH iki farklı süreci içerir: Sabit ve çok az tersine çevrilebilir olan, on yıllar içinde damar lümeninin aşamalı olarak daralmasına neden olan bir süreç (ateroskleroz) ve dinamik ve potansiyel olarak geriye çevrilebilir olan ve yavaş ilerlemeye ani ve beklenmedik şekilde nokta koyarak hızlı tam veya kısmi koroner tıkanmaya yol açan süreç (tromboz veya vazospazm veya her ikisi birlikte). Böylece, belirti veren koroner lezyonlar kronik ateroskleroz ve akut trombozun karışımını değişken oranda içerir. Bu karışımın kesin yapısı hastada bilinemediği için, aterotromboz terimi sık kullanılır. Genellikle, kronik kararlı anginadan sorumlu lezyonlarda ateroskleroz baskınken AKS'den sorumlu lezyonların kritik bileşenini tromboz oluşturur.(2,3)

• ATEROSKLEROZUN HİSTOPATOLOJİSİ

Uzun süreli incelemeler sonucunda üç tip aterosklerotik plak tanımlanmıştır:

- . Yağlı çizgilenme
- . Fibröz plaklar
- . Komplike lezyonlar

Yağlı çizgilenmeler çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesinden oluşur. Lipid damlacıkları, spesifik bir temizleyici reseptör ailesi tarafından alınan, okside olmuş veya toplanmış LDL den kaynaklanan kolesterol esterlerinden oluşur. Makroskopik olarak kan akımı yönünü takip eden sarı çizgiler şeklinde görülür. (4)

Fibröz plaklarda, lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde, hemde ekstrasellüler matrix içinde bulunur. İntima, düz kas hücreleri ve ekstrasellüler matrix proteinlerinin birikmesine bağlı

olarak kalınlaşmıştır. Düz kas hücreleri ve extrasellüler matrix, subendoteliyal bölgede daha fazla miktarda bulunur ve plağın daha derin olan bölümünde, lipid ve inflamatuvar hücreleri kaplayan fibröz bir şapka oluşturur. Fibröz plaklar bir taraftan lipid ve inflamatuvar hücrelerin miktarı, diğer taraftan fibröz doku miktarı arasındaki dengeye bağlı olarak heterojen yapı gösterir.

Komplike lezyonlar; lipidler, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak, hematoma veya kanama ve trombotik depozitlerde içeren plaklardır. Komplike lezyonlar daha çok fibröz plağın yırtılması sonucunda gelişir. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak bu lezyonlara bağlıdır. Daha yaşlı kişilerde bu lezyonlar, çoğunlukla kalsiyum depozitleri içerir. Bu kalsiyum depozitlerinin pato-fizyolojik önemi belirgin değildir, ama bunlar, plakları daha kırılabilir ve gerilme stresine yanıt olarak yırtılmaya daha eğilimli hale getirir.

Koroner aterosklerotik plakların gelişimi stabil değildir, her yağlı çizgilenme ileri lezyona dönüşmez ancak bir kısmının ileri lezyonlara değiştiği gösterilmiştir. Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) damar lezyonları komitesi, lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama oluşturmuştur.(5)

Tip I lezyon: En erken lezyondur. Minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.

Tip II lezyon: Makrofoj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuştur. Bu lezyonlarda az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipid dolu düz kas hücreleri de vardır.

Tip III lezyon: Klasik patoloji tarafından, aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanan ilk safhayı yansıtır. Tip II den ayırt edici özelliği küçük extrasellüler lipid depozitlerinin varolmasıdır.

Tip IV lezyon: Bu grupta extrasellüler lipid miktarı artmış ve hücrelerden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid çekirdeği, inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Bu lezyonlar genelde yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını artırır. Bu safhada orijinal lümen hacmini korumak için arterlerde yeniden yapılanma olur. Tip IV lezyonlar genellikle klinik olarak sessiz olmasına rağmen İVUS, MR, MSCT vb ile bu lezyonların tanınması önemli olacaktır. Çünkü bunların hızla semptom oluşturan yırtılmalara yol açma durumu vardır.

Tip V lezyon: Lipid çekirdeğini kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Bu fibrozis proliferen olan ve kollojen ve proteoglikanlar gibi extrasellüler matrix proteinlerini salgılayan düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Kollojen çoğu zaman tip V lezyonların önde gelen özelliğidir. Tip V lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arterde remodeling ile

kompanzasyon gerçekleşemez sonuçta lümen daralır. Tip V lezyon Tip IV lezyona göre daha fazla fibröz doku içermelerine rağmen yırtılmaların çoğu halen bu lezyonda olmaktadır. Tip V lezyonlar genellikle lümeni istila ettiği ve laminer kan akımını bozduğu için gerilim kuvvetlerine daha fazla maruz kalır.

Tip VI lezyon: Trombotik depozitler veya kanama içeren plaklardan meydana gelir. Bu lezyonların gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır ve subendoteliyal fibröz dokuda fissürler, erozyon ve ülserasyonlar sık olarak oluşur. Akut miyokard infarktüsü ve kararsız anjina gibi klinik olaylar birkaç istisna dışında tip VI lezyonlara bağlıdır. Tip VI lezyon gelişmesi klinik semptomlar olmaksızın gerçekleşebilir. Koroner ateroskleroza olup non kardiyak nedenlere bağlı olarak ölen kişilerin otopsi incelemelerinde HT ve DM olanların %16'sında ve bu faktörleri olmayanların %8'inde yeni gelişmiş plak içi trombüs olduğu gösterilmiştir. Yırtılmış plak üzerindeki trombüsün çoğu fibrinolitik tarafından uzaklaştırılabilir ama materyalin bir kısmı plağın içine girebilir. Bu süreç anjiyografi ile görülen hızlı plak ilerleyişi vakalarının çoğundan sorumludur. Trombotik materyal yavaş yavaş düz kas hücreleri tarafından kolonize olur ve bu hücreler trombotik materyali fibröz dokuya dönüştürür. Bu iyileşme sürecinin sonucu olarak lezyon tip V morfolojisine geri döner.

Tip VII / VIII lezyonlar: Lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren, kalsiyum depozit kitleleri içeren (Tip VII lezyonlar) veya ön planda kollojenden oluşan (Tip VIII lezyonlar) ilerlemiş lezyonlardır. Bu lezyonların hastalığın son safhasını yansıttığına inanılmaktadır. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir ama lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine karşı daha duyarlı hale getirir. Tip VIII lezyonlar tip IV, tip V lezyonlara göre daha stabildir.

• ATEROSKLEROZUN PATOGENEZİ

Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) arteriyel intima'ya sağlam endotel tabakasından girer. Hiperkolesterolemide, LDL miktarı eliminasyon kapasitesini geçer ve extrasellüler bir LDL havuzu oluşur. Bu durum LDL'nin extrasellüler matrixteki proteoglikanlarla birleşmesi ile kolaylaşır. İntimal LDL enzimatik ve non enzimatik yolla oluşan serbest oksijen radikallerinin etkisi ile okside olur. Bu durum proinflamatuar lipidlerin oluşmasına neden olur. Proinflamatuar lipidler adezyon molekülü olan damar hücresi adezyon molekülü (VCAM 1) in endoteliumda ekspresyonunu uyarır, komplemanı (C) aktive eder ve kemokin salınımını

uyarır. (6) Tüm bu faktörler adezyona ve mononükleer lökositler, özellikle monositler (MC) ve T lenfositlerinin girişine neden olur. Monositler makrofajlara diferansiye olurlar. Bu süreç oluşmakta olan lezyonda, lokal makrofaj koloni stimulan faktör uyarıcı faktör sekresyonu ile başlatılır.(7) Makrofajlar okside LDL yi içeri alan ve köpük hücrelerine dönüşen temizleyici reseptörleri (ScR) çalıştırır. Okside LDL nin makrofajlar tarafından alınması, bunun parçalarının antijen spesifik T hücrelerine sunulmasına yol açar. Bu durum proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açar. Bu durum proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açan bir immun reaksiyonu başlatır. Bu sitokinler interferon gama, TNF alfa ve IL-1 dir.

Yağlı çizgilenmeden aterosklerotik plağa ilerleyiş:

Yağlı çizgilenmenin klinik önemi yoktur. Ancak bazı yağlı çizgilenmeler gerçek aterosklerotik, fibrin ve yağ içeren plaklara dönüşürler.(8) Bu durum karakteristik olarak hemodinamik zorlanma bölgelerinde oluşur. Düz kas hücreleri subendotelial aralığa göç ederler, bölünürler ve extrasellüler matrixi sentezlerler. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini, endotelial yüzeyden ayıran, fibröz bir şapka oluşur. (9)

Plakların fokal lokalizasyonu ışığında, arter duvarındaki lokal faktörlerin, düz kas hücrelerini aktive etmesi olasıdır. Büyüme faktörleri üzerinde durulmuştur. Temel fibroblast büyüme faktörü ve PDGF nin, invivo olarak pasif arteriyel düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyurabildiğini göstermiştir.

Bu nedenle yağlı çizgilenmeden fibröz plağa dönüşüm ile ilgili akla yatkın senaryo hemodinamik stresin ve /veya enflamatuvar aktivasyonun trombositler ve /veya makrofajlardan PDGF salınımına neden olmasıdır. Bu durum düz kas hücrelerinin göç etmesini, bölünmesini ve fibröz şapkayı oluşturmasını uyarır. Lipid çekirdek fiziksel olarak endotelial yüzeyden ayrılmıştır ve plak stabilize olmuştur. Bunun sonucu lümenin daralmasıdır.

Aterosklerotik süreçte primer olarak intimada lokalize olmasına rağmen arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Media tabakasında düz kas hücre göçüne bağlı atrofi ve sonuç olarak arter dilatasyonu olur. Son dönemden önce bile medya tabakasında remodeling oluşur ve plakla uyum sağlamak için damar genişler ve böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Sonuç olarak, arter, ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen, anjiyografik değerlendirmede oldukça normal görünebilir.

•KORONER ARTER HASTALIĞINDA PLAK AKTİVASYONU VE KLİNİK SENDROMLARIN OLUŞUMU

Lümen hacminin ilerleyici olarak azalması efor anjinası ve intermitan kladikasyo gibi klinik semptomlara yol açabilir. Akut klinik komplikasyonların gelişmesi genellikle ek bir patogenetik olayın gerçekleşmesini (plak üzerinde trombüs oluşumu) gerektirir. Bu durum oluştuğunda akut miyokard infarktüsü, geçici serebral iskemik ataklar, beyin infarktı, akut iskemik gangren gibi plak trombozuna bağlıdır.

Araştırmalar akut iskeminin başlamasında trombozun rolünü ortaya koymuştur. AKS bulunan hastalarda radyoaktif fibrin enjeksiyonu taze koroner trombuslara inkorporasyonu göstermiştir ve koroner arterlerin histopatolojik incelenmesi suçlu lezyonlar üzerinde mural trombüslerin saptanmasına olanak sağlamıştır. Bu lezyonların %80 ninde endoteliumdan plağa geçen küçük fissürler bulunmaktayken buna karşın %20 sinde endotelial deskuamasyon vardır.(10,11)

Damar yüzeyinde oluşan defektler, fissürler protrombotik subendotelial yüzeye maruz kalınmasına yol açar ve hızlı bir şekilde trombozla sonuçlanır. Yırtılma bölgesi civarında bol miktarda aktive makrofaj, T hücreleri ve mast hücrelerinin bulunduğu gözlemlenmesi bu fissürlerin oluşmasında inflamasyonun rolü olduğuna işaret eder. Bu hipoteze göre: plağın enflamatuvar hücreleri; proinflamatuvar lipidler, sitokinler, antijenler veya mikroorganizmalar tarafından aktive edilir. Ortaya çıkan inflamatuvar aktivasyon, makrofaj aktivasyonu ile sonuçlanır. Bunun bir parçası olarak makrofajlar fibröz şapkanın kollojenini sindiren enzimler olan matrix metaloproteinazları salgılar. İnflamatuvar bölgede bulunan proinflamatuvar sitokinler kollojen ekspresyonunu baskılayarak kollojen liflerinin yeniden kurulmasını önler. Bu da ortaya çıkan protrombotik ortam ile akut iskemik olayların gelişimini sağlar.

• ATEROGENEZİ ETKİLEYEN FAKTÖRLER

Bireyin proaterojen faktörlere cevabını ve damar duvarının aterojen uyarıya yatkınlığını sıklıkla genetik yapı belirler. Ancak çevresel faktörler hastalığın ilerleme hızını (plak oluşması) etkileyerek KAH gelişip gelişmeyeceğini belirler. Aterosklerozun neden olduğu klinik olaylar için yüksek serum total kolesterol ve LDL, düşük serum HDL kolesterol, sigara, yüksek kan basıncı, diyabetes mellitus ve ileri yaşı içeren bazı bağımsız risk faktörleri tanımlanmıştır.(12) Tedavi edilmediği takdirde bu majör risk faktörlerinden herhangi biri klinik hastalığa yol açabilir.

• HİPERTANSİYON (HT):

Sistemik arteriyel hipertansiyon patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte KAH için bağımsız majör bir risk faktörüdür. (13) HT ateroskleroza doğrudan kan basıncının artmasıyla hızlandırdığı genel kabul edilen görüştür. Ancak bölgesel renin anjiyotensin sistemleri ile üretilen anjiyotensin II gibi eşlik eden hormonal değişikliklerinde rolü olabileceği ileri sürülmüştür. Kan basıncı ne kadar yüksekse postmortem aorta, koroner ve serebral arterlerde ateroskleroz o kadar şiddetlidir. Bu durumun oluşturacağı olası mekanizmalar hipertansiyonun endotel hücrelerinde oluşturacağı hasar, lipidlerin subintimaya girişinin aktivasyonunun ve yerleştirilmesinin artırılması ile subintimal düz kas hücre proliferasyonunun stümüasyonu olarak görülmüştür. Framingham çalışmasına göre KAH öngörmede nabız basıncı sistolik ve diastolik basınçtan daha değerlidir. Normal basınçtan daha yükseğine maruz kalmadıkları takdirde venlerde ateroskleroz gelişmez, pulmoner HT sözkonusu değilse pulmoner arterlerde hiç bir zaman ateroskleroz oluşmaz, düşük basınçlı pulmoner turunkustan köken alan koroner arter anomalilerinde yüksek basınçlı aorttan köken alanlara göre çok daha az ateroskleroz gelişir.(14–15)

• DİYABETES MELLİTUS (DM)

KAH diabetik hastaların yaklaşık dörtte üçünün ölüm nedenidir. KAH oluşumunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir.(16) Total kolesterol düzeyi 4 mmol olduğu toplumlarda diyabeti olanlarda bile aterosklerotik olaylar seyrek.(13) DM koroner arter hastalığı riskini kadınlarda 7, erkeklerde 2–3 kat artırır.(17) Tip I DM de kötü glisemik kontrol karakteristik olarak hipertrigliseridemi ve düşük HDL ile bağlantılı iken ; tip II DM de insülin direnci , göreceli insülin yetersizliği ve obezite sonucunda hipertrigliseridemi, yüksek serum LDL ve lipoprotein (a) değerleriyle bağlantılıdır.

Hipergliseminin yanı sıra diyabetik olmayan sınırlardaki glikoz düzeyleride aterosklerozla ilgili hastalıkların artmasıyla ilişkilidir. (18,19) Koroner arterlerin diyabette daha yaygın etkilendiği ve hastalığın daha distale uzanabileceğine dair hem patolojik hemde anjiyografik deliller bulunmaktadır. (20) DM de trombosit agregasyonu ve adezyonu artar, fibrinojen düzeyi ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI–1) düzeyleri yükselir.(21) Endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve diyabetik hastalarda koroner trombozdan plak rüptüründen

ziyade endotel erozyonu sorumlu gibi görünmektedir.(22) Endotel disfonksiyonu öyle görünmektedir ki; nitrit oksite ulaşımı azaltan proinflamatuvar nükleer transkripsiyon faktörü NF-k-B yi aktive eden ilerlemiş glikasyon son ürünün inflamatuvar bir sonucudur.

• DİSLİPİDEMİ:

Yüksek serum total ve LDL kolesterol ile düşük serum HDL kolesterol KAH için bağımsız majör risk faktörleridir.(12) Total ve LDL kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse aterosklerotik olay görülme riski o kadar yüksektir. Ateroskleroz LDL, IDL, VLDL gibi düşük yoğunluklu lipoproteinlerin intimaya girmesi, birikmesi ve modifiye edilmesi ile oluşur. HDL damar duvarından kolesterolün uzaklaşmasını sağlayarak koruyucu etki gösterir. Ama öyle görülmektedir ki tek başına ölçülen total kolesterol konsantrasyonu veya LDL ve HDL kolesterol fraksiyonlarından çok arteriyel duvar ile temas eden ve duvara giren dolaşımdaki aterojenik partiküllerle sayısı ile daha doğrudan bağlantılıdır.

• SİGARA:

Sigara hem yüksek riskli (23) hem de düşük riskli (24) toplumlarda aterosklerozla ilişkili klinik olaylarda majör ve değiştirilebilen tek risk faktörüdür. Sigara içme patogenetik olarak kolesterole bağlı bir risk faktörüdür ve diğer risk faktörleriyle sinerjistik yönde etki ederek KAH riskini arttırır. Sigaranın aterojen değil trombojen olduğu lehine güçlü kanıtlar vardır. Bu nedenle sigaranın stabil anjina için değil miyokard infarktüsü için güçlü bir predüktör olduğu düşünülmektedir.(15)

• CİNSİYET:

Her iki cinsten majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşı KAH erkeklerde kadınlardan 10–15 yaş erken başlar. Premenapozal dönemde östrojen koruyucu faktör olabilir. Menapozla birlikte kadında LDL düzeyi yükselmeye başlar, HDL de artma durur veya biraz düşer.(26) 60 yaş sonrası erkek ve kadında ölümün önde gelen nedeni KAH olmaktadır.

- **YAŞ:**

Yaş KAH için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür. 65 yaşına kadar cinsiyet ve etnik farklılıklardan bağımsız şekilde, ateroskleroz oluşumu yaşla giderek artar.(27) Ateroskleroz ve stabil anjının 65 yaşından sonra daha az belirgin artmasına karşı yeni gelişen kalp krizlerinin çoğu özellikle kadınlarda olmak üzere 65 yaşından sonra görülür .(28) KAH mortalitesi yaşla birlikte artar. Yine yaşla birlikte arter sertleşmesiyle artan nabız ve sistolik kan basıncı miyokard infarktüsü ve koroner ölümü öngören güçlü parametrelerdir.(29)

- **DİĞER RİSK FAKTÖRLER**

- **Lipoprotein a [Lp(a)] :**

Lipoprotein (a) apo B-100 parçası, uzunluğu değişen dizimi plazmojen ile homolog bir protein olan apo (a)ya bir disülfid bağıyla bağlı bir LDL parçasıdır. Yüksek plazma lipoprotein (a) düzeyi KAH için yüksek riskli bireyleri tanımlar ve büyük oranda çevresel faktörlerden etkilenmez genç yaşta görülen KAH ile ilişkilidir. Daha yakın zamandaki veriler lipoprotein (a) nın doku faktör yolu inhibitörlerine bağlanıp inaktive ettiğini, lipoprotein ve trombozla bağlantı kurarak plazmojen aktivatör inhibitör düzeyini artırabileceğini göstermiştir.(30,31) Serum Lp (a) düzeylerinin koroner angiografideki lezyonların varlığı, ciddiyeti ve skoru, miyokard infarktüsü oluşumu ve rekürrensi ile kardiyak ölümle koreleli olduğu saptanmıştır.

- **C- Reaktif Protein (hs-CRP) :**

Yüksek sensitivite CRP, insanlarda inflamasyonun sistemik bir belirtecidir. Karaciğerde üretilmesine rağmen aterosklerotik plakta ve insan endotelinde üretilir üretimi makrofajların, interlekin-1 ve interlekin-6 nın varlığıyla artar. hs-CRP koroner olaylar riskinin bağımsız bir belirtecidir.(32,33,34) hs-CRP plak yükünden daha çok plak inflamasyonu ile ilişkili olup plak unstabilitesini yansıtabilir. Bilinen KAH'ı olan hastalarda gelecekte olacak olan miyokard infarktüsü, ölüm ve perkutan koroner anjioplasti ile stent yerleştirilmesini takiben stent restenozu ön görebilir.

• HOMOSİSTEİN :

Homosistein esansiyel bir aminoasit olan metionin metabolizması sırasında oluşan, sülfür içeren bir aminoasit ara maddesidir. Yüksek homosistein plazma düzeyleri aterosklerotik sürece katkıda bulunabilir. Bu etkiden sorumlu mekanizmalar endotel disfonksiyonu, LDL kolesterolün hızlı oksidasyonu, endotelden türeyen akıma bağlı gevşetici faktörün bozulması ve ardından arter vazodilatasyonun azalması, trombosit aktivasyonu, monosit kemoatraktan proteinin (MCP-1) ve proinflamatuvar yanıtı yol açan interlökin-8 miktarını artırması ve oksidatif stres bu mekanizmalar içindedir.(35,36)

• FİBRİNOJEN :

Fibrinojen koagülasyon yolağının önemli bir kısmı, plazma viskozitesini oluşturan temel madde ve akut faz reaktanıdır. Birçok araştırmada yüksek plazma konsantrasyonunun sürekli artmış kardiyovasküler risk ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir.(37,38)

• KADINLARDA KORONER ARTER HASTALIĞI

Kardiyovasküler hastalık kadınlarda görülen ölümlerin en başta gelen nedenidir. 55 yaşın üstündeki insanlarda koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, inme ve hipertansiyon dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar prevalansı kadınlarda erkeklerinkinden daha yüksektir. Bir diğer önemli nokta ise, kadınları erkeklere göre daha fazla etkileyen obezite ve diyabet gibi kalp hastalılığı riskini artıran etmenlerin artan prevalansı gelecekte kadınlardaki kalp hastalığı prevalansını daha da erken yaşlara indirgeyecektir. Son 20 yılda erkeklerdeki kardiyovasküler hastalığa bağlı mortalite oranı azalırken bu oran kadınlarlarda göreceli olarak değişmemiş yada artma eğilimindedir . Ayrıca hormon replasman tedavisi, menapoz durumu, oral kontraseptifler ve hamilelikle bağlantılı kalp hastalığı dahil olmak üzere sadece kadınlar için geçerli durumlar vardır. Kadınlarda kalp hastalıklarının önemine ait kanıtlara rağmen bu konu daha az şiddetle araştırılmakta ve karşılaştırılabilir sunu ve hastalıkta, erkeklerdeki kadar agresif bir şekilde tedavi edilmemektedir. Miyokard infarktüsü halen kadınlarda, erkeklere göre daha büyük bir oranda klinik olarak teşhisi yanlış olarak değerlendirilmektedir. Klinik sununun daha geç ve semptomlarının tipik olma durumun düşüklüğü nedeniyle kadınlarda

kalp hastalığı tanısı gözden kaçmakta ve tedavideki gecikmelere yol açıp acil perkütan girişim veya fibrinolitik tedavi gibi belirli bir zaman diliminde yapılması gereken tedavileri engelleyebilir.(39)

Erkekler ile kıyaslandığında kalp hastalığı olan kadınlarda görülen vasküler anormallikler arasında;

- a- azalmış epikardiyal ve mikrovasküler boyut
- b- daha yüksek düzeyde fibrozisi düşündüren artmış arteryel katılık ve remodellingin azalması
- c- daha diffüz aterosklerotik süreç
- d- daha fazla endotel disfonksiyonu

gösterilmektedir.

Cinsiyet hormonları, endotel ve düz kas hücreleri aracılığıyla vasküler reaktiviteyi etkiler. Bu hormonal etki süreci nitrit oksit sentezi, L-tipi voltaja bağımlı kalsiyum; aktive kalsiyum kanallarını ve vasküler rejenerasyonu etkiler. Endotel disfonksiyonu ayrıca koroner arter spazmıyla sonuçlanabilir. Endotel disfonksiyonu olan hastalarda kardiyak mortalite riski artmış olup bu hastaların tedavisinin agresif bir şekilde yapılması gerekir.(39)

KAH açısından lipid profili karşılaştırıldığında; erkeklerde hastalığın şiddeti total kolesterol, LDL kolesterol ve apolipoprotein B yüksekliğiyle ilişkiliyken kadınlarda, artmış VLDL - IDL - LDL kolesterol, artmış trigliserid ve apolipoprotein A-1 düzeyinin düşük olmasıdır.(40)

Oral kontraseptif ve sigara birlikteliği artmış KAH riskiyle beraber olup bunu tetikleyen mekanizma sigaraya bağlı meydana gelen direk arteryel hasarın sonrasında östrojenin bu hasarlı duvar yapısında trombozisi tetiklenmesinden oluşur.(41)

Obezite ve insülin rezistansı karşımıza çıkan metabolik sendrom kadınlarda meydana gelen prematür KAH'ın en önde gelen durumlardan biridir.(42) bu durumun tetiklediği mekanizma ise ; artmış faktör VII, PAI-1, CRP ve serum amiloid A seviyesi sonrasında meydana gelen disfonksiyonel inflamatuvar HDL kolesterolüdür.(43)

• KORONER ARTER HASTALIĞININ KLİNİK PREZENTASYONLARI

• KRONİK STABİL ANJİNA PEKTORİS (SAP)

Kronik stabil anjina pectoris terimi, fiziksel veya emosyonel stres ile birlikte göğüs ve çevresindeki bölgelerde myokard iskemisine bağlı olarak basınç veya boğulma hissi varlığı ve bu semptomların istirahat veya sublingual nitrogliserin ile hemen düzelmesiyle karakterize klinik tanımlamadır.(44,45) Myokardial oksijen gereksinimi ve desteği arasındaki meydana gelmiş bir dengesizlik miyokardial iskemi ve anjinal ağrıdan sorumludur.(46) Kronik stabil anjinası olan hastalara bakıldığında çoğunda, gereksinimin arttığı dönemlerde, miyokardiyal kan akımının azaldığı ve bundan sorumlu olan lezyon, bir veya birden fazla koroner arterde ciddi (damar lümenini >%70 inden fazlasında daralması) aterosklerotik tıkanıklıktır.(44,47) Kronik stabil anjinası olan hastalarda otopside, epikardiyal arterin birinde veya birden fazlasında ciddi aterosklerotik daralma bulunur. Bu ciddi lezyonlar, genellikle plak rüptürüne eğilimli olmayan karmaşık aterosklerotik materyelden oluşur.(48) Stabil anjinası olan hastalarda ateroskleroza bağlı daralma dışında aterosklerozun neden olduğu endotel disfonksiyonu da miyokardiyal iskemide rol oynamaktadır.(49) Bu durum egzersiz ve emosyonel stres esnasında epikardiyal stenotik aterosklerotik plağın paradoksal vazokonstriksiyonundan ve iskemik miyokarda giden kan akımının daha da azalmasına neden olmaktadır.

Tanı –tedavi:

Birçok ayrıntılı tanı tekniği bulunmasına karşın ayrıntılı anamnez tanıda çok önemlidir. Göğüs ağrısının karakteri ağrıyı presipite edici ve rahatlatıcı faktörler dikkatlice ele alınmalıdır.. Bunun dışında non invaziv stres testlerinden olan; egzersiz EKG stres testi(50), myokard perfüzyon sintigrafi (51,52), stres EKO (53) dan faydalanılır. İnvaziv olmayan testleri yapamayan veya non invaziv test sonuçları iskemi yönünden pozitif saptanan veya tanı koyduramayan durumlarda tanıyı kesinleştirmek için koroner anjiyografi gerekebilir.(54)

Kronik stabil anjinal hastalarda tedavi hedefleri:

- Anjinal semptomların şiddetini ve süresini azaltmak ve egzersiz süresini (fonksiyonel kapasite) artırmak
- Eşlik eden risk faktörlerinin tedavi etmek
- Akut koroner sendrom gelişim insidansını azaltmaktır.

Bu amaçlara ulaşmak için anti-iskemik ajanlar, anti-agregan ajanlar, lipid düşürücü ajanlar, anti-hipertansif ajanlar ve çeşitli revaskülarizasyon(koroner anjioplasti, koroner bypass) stratejileri uygulanmaktadır.(54)

• AKUT KORONER SENDROMLAR (AKS)

Akut koroner sendrom, bir koroner arterin kan akımında, arterin beslediği miyokard bölgesinde iskemiye yol açan ani bozulmaya bağlı tüm olayları içerir. Bu nedenle akut koroner sendrom akut miyokard infarktüsü, anstabil anjina pektoris ve hatta ani miyokard infarktüsüne bağlı bir aritmiye bağlı ani ölümü içerir. Çoğunlukla Q dalgası miyokard infarktüsüne dönüşen ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, çoğunlukla bir koroner arterde kolleteral ile kompanze olamayan ve tıkalı arterin beslediği bölgede transmural miyokard infarktüsüne yol açan persistan total oklüzyon ile açıklanır. Çoğunlukla non Q dalgası miyokard enfarktüsüne dönüşen non ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü ve minör miyokard hasarı ile birlikte veya tek başına unstabil anjina; en sık olarak, koroner kan akımında ciddi azalmaya veya geçici kesintiye yol açan trombotik bir stenoza bağlıdır.

• KARARSIZ ANJİNA PEKTORİS / NON-STE MI

Ateroskleroz kronik ve inflamatuvar bir süreçtir.(55) Olgun aterosklerotik plakta iki temel öge tanımlanabilir: bunlar yumuşak lipidden zengin kor ve sert kollojenden oluşan sklerotik doku fibröz şapkadır.(56) Plakta iki türlü koroner trombozu uyarır. Bunlar fibröz şapkanın mekanik olarak rüptürü veya plağı kaplayan endotelyumun yüzeyel erozyonu ile olur. Aterosklerotik plağın rüptürü sonrası kan elemanları ile temas eden lipid içeriği ile birlikte koagülasyon kaskadı aktive olur. Oluşan trombusa bağlı olarak hızlı bir şekilde koroner kan akımı azalmaya başlar. Hastalığın akut fazında suçlu lezyon ise; yeni oluşmuş plak fissürü ve taze koroner trombüsüdür.

Bu hasta grubu genellikle yaşıldır ve çoğunlukla daha eski stenotik lezyonlar ve oklüzyonların sonucu olarak daha önceden oluşmuş kollateral damarları vardır. Bu nedenle %75 in de ciddi koroner stenoz gözlenen hastalarda otopside non transmural ve sub endokardiyal miyokard hasarı gözlenir. ST elevasyonlu Q dalgalı MI de genelde kollateral dolaşım yetersiz olduğundan transmural miyokard hasarı görülür.(57)

Klinik:

Anamnez tanı koymada son derece değerlidir. Çoğunlukla kliniği son iki ay içinde gelişen, fiziksel aktiviteyi kısıtlayan anjina veya daha önceden var olan stabil anjinal ağrının süre ve şiddetinin artması olarak ve genellikle istirahatde devam eden göğüs ağrısı olarak yansır.

Tanı:

Elektrokardiografide anjinal semptomlarla birlikte ST, T dalga değişiklikleri görülmesi tanıyı güçlü bir şekilde destekler. Elektrokardiografi hem tanısal hemde prognostik bilgiler verir.

Non ST elevasyonlu MI 'ın UAP dan ayırt edilmesi miyokard hasarının biyomarkırlarının ölçülmesi ile miyokard nekrozunu gösterme kabiliyetine bağlıdır. Semptom başlancında 4–6 saat sonra yükselen CK-MB, Tn I,TnT değerleri anjina ve EKG ile birlikte ise tanıda altın standart olarak değerlendirilir. Böylece Non ST elevasyonlu MI UAP tan ayırt edilmesi de sağlanabilir.

Ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilip duvar hareketleri değerlendirilerek iskemi lehine bulgular elde edilebilir. Ancak duvar hareket bozukluğunun ne varlığı ne de yokluğu diagnostik değildir.

Koroner anjiyografi diagnostik ve prognostik bilgiler verir. Koroner anjiyografi kararsız koroner sendromlarda stabil anjinalı hastalara göre daha az prognostik bilgi verir. Kararsız koroner sendromlarda prognozu değerlendirmede kardiyak markır yükselmesi, yaş vb. klinik bulgular daha değerli bilgiler verir. Koroner anjiyografide karmaşık plak morfolojisi ve koroner arter trombüsleri anstabil anjinası olanlarda stabil anjinası olanlara göre daha fazla görülür. Koroner anjiyografi medikal tedavi ile stabilleşmeyen veya klinik başvuru esnasında yüksek risk kriterleri taşıyan hastalarda perkütan koroner girişim amacıyla uygulanır.

Tedavi

Tedavinin temel hedefleri, semptomları azaltmak, yaşamı uzatmak, miyokard hasarını azaltmak ve tekrarını önlemektir. Bu amaçla genellikle anti iskemik ilaçlar, trombosit inhibitörleri ve anti koagülanlar ve gerektiğinde PCI veya CABG gerçekleştirilir. (58)

- Ağrının giderilmesi (opioidler, oksijen, nitrat)
- Antiiskemik tedavi: Beta blokerler, nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, PCI
- Tromboz tedavisi: aspirin, tienopiridin, heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin, GP II b-IIIa antagonistleri
- Kalp yetmezliğinde: diüretükler, nitratlar, ACE-I

• ST ELEVASYONLU AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

TANI

Akut miyokard infarktüsü tanısı ACC ve AHA nın aşağıda tarif edilmiş kriterlere göre konulmaktadır.(62)

Bunlar;

- 1) Biyokimyasal belirteçlerin (troponin) yükselişi ve dereceli düşüşü veya daha hızlı yükselişi ve düşüşü (CKMB) ve ek olarak aşağıdakilerden en az biri
 - a) İskemik semptomlar
 - b) EKG de patolojik Q dalgasının bulunması
 - c) İskemi düşündüren EKG değişikliği (ST segment elevasyonu veya depresyonu)
 - d) Koroner arter girişimi olanlar (koroner anjiyoplasti)
- 2) Akut miyokard enfarktüsünün patolojik bulguları

• MİYOKARD İNFARKTÜSÜ KLİNİK SINIFLAMASI

Tip 1

Spontan MI- plak erozyonu, rüptürü, fissürü, disseksiyonu gibi primer koroner olaya bağlı Mİ

Tip 2

Myokard oksijen sunu ve gereksinimindeki dengesizliğe bağlı meydana Mİ. Koroner arter spazmı, koroner emboli, anemi, aritmi, hipo-hipertansiyon gibi.

Tip 3

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

Tip 4a

PKG ile ilişkili Mİ

Tip 4b

Stent trombozu ile ilişkili Mİ. Akut veya otopside teyit edilmiş

Tip 5

CABG ile ilişkili Mİ

Mİ'li hastaların %70-80 kadarında iskemik göğüs ağrısı vardır. ST segment yüksekliği ve Q dalgaları Mİ'nin yüksek dereceli göstergesi olmakla beraber %50 hastada tipik EKG değişikliği bulunmaz.(63,64)

Geçmişte akut Mİ Q dalgalı ve Q dalgasız olarak sınıflandırılmıştır.Q dalgaların varlığı transmural Mİ'yi düşündürmektedir.Fakat patolojik çalışmalarda saptanmıştır ki Q dalgasız Mİ arasında transmural olan Mİ de vardır.Yeni çalışmalar Q dalgalı ve Q dalgasız Mİ arasında sonuç farklılığı olmadığını göstermiştir.Bugün artık Mİ'nin EKG bulgularına göre ST segment yüksekliği gösteren ve ST segment yüksekliği göstermeyen Mİ terimlerinin kullanımı söz konusudur.(65,68)

Akut Mİ uzun süreli iskeminin yarattığı miyokardiyal nekroz ile oluşur. Histopatolojik çalışmalar lipid yüklü koroner plağın rüptürünün akut koroner trombozu başlatabileceği gösterilmiştir.(59) Koroner arterde tam tıkanma gereklidir.(62) 1970 lerdeki anjiyografik

gözlemler, pek çok transmural miyokard infarktüsü vakasının major bir epikardiyal koroner arterde total oklüzyon nedeniyle olduğu gösterildi.(60) Sıklıkla koroner arter hastalığı zemininde gelişmektedir. Bunun yanısıra koroner hastalığı olmadan uzun süreli ve ciddi koroner arter spazmı da nadiren Mİ'ye yol açabilir. Kokain kullanımı, ergot alkaloidleriyle tedavi veya ciddi emosyonel stres spazma neden olabilir. Spontan koroner arter diseksiyonları, serum hastalığı ve değişik alerjik durumlar, derin hipoksemi, orak hücre krizi, karbon monoksit zehirlenmesi ve kazanılmış hiperkoagülabilité nadir de olsa Mİ oluşturabilir.

Mİ sıklıkla sabahın erken saatlerinde görülmektedir.(69) Vasküler tonus, katekolaminler, koagülabilité, trombolize dirençteki sirkadiyen değişiklikler ve artan fizik aktivite bunda etkindir.(61,70,71)

Aterosklerotik lezyonun gelişimi, plak yırtılması ve sonuçta aterosklerozun progresyonu kronik inflamatuvar bir olaydır. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet, sigara içme, obezite, ileri yaş, fiziksel inaktivite gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri inflamatuvar hücrelerin arter duvarına girişini ve aktivasyonlarını değişik mekanizmalarla stimüle ederler. Daha sonra makrofajlara dönüşen monositler ile lenfositler arteriyel subendotelyuma giren başlıca inflamatuvar hücrelerdir.Bu hücreler damar duvarında hasarı başlatan ve artıran sitokin ve büyüme faktörler için zengin birer kaynak durumundadırlar.(85) Devam eden inflamatuvar olayın yarattığı kompleks aterosklerotik plaklar Mİ için substrat olmaktadır. Bunlar büyük lipid havuzlar içeren,ince fibröz başlıklı,artan makrofaj infiltrasyonu gösteren,düz kas hücre içeriğinin azaldığı duyarlı plaklardır. Koroner anjiyografinin duyarlı plakları saptamadaki yetersizliği nedeniyle intravasküler ultrason,termografi,ultrafast komputer tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme gibi yöntemler geliştirilmiştir.(72) İnflamasyonun serum markerlarında (C-reaktif ,serum-amiloid A, interlökin-6, fibrinojen, homosistein, lipoprotein (a), pregnancy-associated plazma protein A) görülen yükselme ile akut koroner sendrom riski arasında pozitif bir korelasyondan söz edilmektedir.(85) Koroner arter hastalığının bir de genetik komponenti vardır. İnflamatuvar olayların genetik regülasyonundaki değişiklikler benzer özelliklere sahip bireylerde gözlenen farklı klinik tabloları açıklayabilir. Sınırlı verilere göre tümör nekroz faktör, transforming büyüme faktörü, interlökin-1, CD-14 ve adezyon proteinlerinin gen polimorfizmleri ile koroner hastalık riski arasında ilişki bulunmaktadır.(73)

Intrakoroner trombüs oluşumu için plak erozyonu veya rüptürü gereklidir.(74,75) Fibröz başlık sıklıkla normal damar sınırında yırtılmaktadır, muhtemelen bu noktada stres artışı söz konusu olmaktadır. Stenoza bağlı shear stres artışı, kalp kontraksiyonu sırasında tekrarlanan osilatuvlar stres, dolaşımdaki katekolaminlere bağlı koroner tonus değişiklikleri rüptürde rol

oynayabilir. Rüptüre duyarlı plaklarda bulunan makrofajlar fibröz başlığı zayıflatan litik enzimler salgırlar.(76) Monositler kemotaktik protein-1 gibi proteazları ve fibröz başlığı kimyasal olarak parçalayan kollejenaz, stromelizin, elastaz gibi matriks metalloproteinazları oluşturmaları nedeniyle plak rüptürünü tetiklerler. M   sıkı koroner lezyonlardan ziyade hafif-orta dereceli darlık yaratan plaklar üzerinde gelişmektedir, bu nedenle distal kollateral gelişimi zayıftır.(77) Rüptür oluştuğuunda açığa çıkan kollajen ve lipid içerikli matrikse trombositler yapışır ve trombotik kaskad başlar. Arteriyal hasar sırasında açığa çıkan doku faktörü doğrudan ekstremsk koagülasyon zincirini aktive eder ve fibrin oluşumunu tetikler.(78) Doku tipi plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitör gibi trombotik markırlar ile koroner olaylar arasında ilişki bulunmaktadır. Damarı tam olarak tıkayan trombüs oluşursa ve ilgili miyokardın zengin kollateralleri yoksa hastada akut ST segment yüksekliği olan M   gelişir. Trombüs tıkayıcı değilse kararsız anjina veya ST segment yüksekliği görülmeyen M   oluşur.

Arter duvarında integrasyon kaybı ve trombosit trombüsü infarktla ilişkili arter (  RA) de akımı durdurarak miyokardda iskemi ve hasara neden olur. Nekroz dalgasının y  n   subendokarddan subepikarda doğru yayılır.(79) Nekrozun yaygınlığı kollateral akımın fonksiyonuna, miyokard iskemisinin süresine ve yaygınlığına göre değişir.

Koroner arteri tıkayan trombüs beyaz (trombositlerden zengin) ve kırmızı (fibrin ve eritrositlerden zengin) pıhtıların bir karışımıdır. Bazı hastalarda trombositlerin rolü daha fazladır, bazılarında ise arteriyel injuri yerinde fibrinden zengin trombüs ön plandadır. Trombüs nedeniyle   RA'da kan akımının engellenmesi, tıkanan yerin proksimalinde kırmızı trombüsün birikimine yol a  r.(80)

Akut miyokard infarktüsünün klasik ağrısı baskı tarzında retrosternaldir ve boyuna, omuzlara, kollara, sırtta ya da epigastriyuma yayılabilir. Seyrek olarak retrosternal ağrı olmadan tek başına yayılma yerlerinden birine yerleşmiş olabilir. Sebepsiz şiddetli alt çene ağrırlarında, omuz ve kol veya karın üst kadran ağrırlarında, şiddetli sırtta vuran ağrırlarda veya devamlı hıçkırığı olanlarda, dispnesi olanlarda ya da şokla acil servise başvuran hastalarda sebeplerin ayırıcı tanısında ilk akla gelmesi gereken tanıların başında miyokard infarktüsü gelmelidir. Bulantı ve kusma olabilir. Yoğun terlemede sık görülen bir bulgudur. Bu hastalarda önce EKG ve fizik inceleme sonra ayrıntılı bir anamnez ve diğer tetkikler yapılmalıdır.

Ağrının şiddeti bakımından angina pektoristen ayrılır. Ağrı çok şiddetli olup, genellikle hastalar tarafından dayanılmaz olarak tanımlanan karakterdedir. S  resi uzun olup sıklıkla 20 dakikanın üstündedir. Saatlerce sürebilir. Ağrı bazen ezici ya da sıkıştırıcı nitelikte olup

bazende göğüste baskı ya da ağır yük varmış duygusu biçiminde olabilir. Ağrı dilaltı nitrata cevap vermez. İleri yaştaki hastalarda tipik göğüs ağrısı olmayabilir, dispne, terleme, senkop ve konfüzyon dikkat çekici semptomlar olarak karşımıza çıkabilir. Ritim bozuklukları da sıklıkla izlenebilmektedir.

Aort diseksiyonu, perikardit, özofajit, miyokardit, pnömoni, kolesistit ve pankreatit ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır. Bunlardan en önemlisi aort diseksiyonudur, bu durumda trombolitik tedavi uygulanması kontrendikedir.

Hastalar stres içinde ve soluktur. Nabız genellikle düzenlidir, bazen aritmik olabilir. Bradikardi veya taşikardinin varlığı Mİ lokalizasyonun belirlenmesi, iletim sistemine etki, vagal tonus ve risk altındaki miyokardın yaygınlığı konularında bilgi verebilir. Kan basıncı ağrıya cevap olarak yükselebilir. Sağ ventrikül Mİ, dehidratasyon, veya yaklaşan kalp yetersizliği nedeniyle hipotansiyon meydana gelebilir.(81)

Boyun ven dolgunluğu, apikal vurunun yeri ve karakterinde değişim, ek kalp sesleri, üfürümler ve perikardiyal frotman araştırılmalıdır. Solunum sesleri değerlendirilmelidir. Akciğerlerde duyulan yaş raller ve bunların yaygınlığı sol ventrikül fonksiyonlarının önemli ölçüde bozulduğunu ve prognozun olumsuzluğu hakkında bilgiler verir. Ekstremiteler ve periferik nabızların muayenesi önemlidir. Muayenenin normal olması Mİ'nin küçük olduğunu veya yaygın miyokard hasarının henüz olmadığını gösterir.

İskemik tipte göğüs ağrısı ile başvuran hastada ilk yapılacak işlem 12 derivasyonlu EKG kaydının alınmasıdır. Akut miyokard infarktüsülü hastaların yaklaşık %50'sinde ilk EKG tanı koydurucu özellikler taşır. Hastaların %10'nunda ise ilk EKG normal olabilir. Ancak peş peşe çekilecek EKG örneklerinin tanı koydurucu duyarlılığının artabileceği unutulmamalıdır. Eski bir EKG'nin varlığı tanıda her zaman yardımcıdır. Sol ön inen dal (LAD-Left Anterior Descending) en önemli koroner arterdir. Ventrikülün anterior, lateral, septal, sıklıkla inferoapikal segmentlerini besler. İskeminin yaygınlığı ve prognoz LAD'deki okluzyonun yerine bağlıdır.(82) Proksimal LAD lezyonu yüksek mortalite riski taşır ve 1. septal öncesinde okluzyon vardır. Tüm prekordiyal derivasyonlarda, D1-aVL'de elevasyon vardır. Okluzyonun proksimal yerleşimi septal beslenmenin kaybına bağlı olarak His-Purkinje iletim dokusunun perfüzyonunda bozulma ile ilişkilidir ve buna sıklıkla dal bloğu, sol anterior hemiblok eşlik eder. 1. septalin distalindeki LAD okluzyonu Anterior Mİ'dir. EKG bulguları proksimal lezyonla benzer olsada, ileti bozukluğu genelde olmaz. LAD segment distal bölgesi daha az görülen distal LAD infarktüsüdür. V1-V4 arası derivasyonlar etkilenir. Nispeten küçük iki tipteki infarkt, daha az önemli alanların etkilenmesine bağlı ortaya çıkar. Bunlar sadece D1, aVL, V5, V6'da görülen LAD diagonal dal 'lateral Mİ', ayrıca distal LAD bölgesi Mİ içinde

de sınıflandırılır ve DII, DIII, aVF’de ST elevasyonunu görüldüğü küçük inferior Mİ’dir. Sağ koroner arter (RCA), sinüs düğümü(%55), sağ ventrikül, AV düğümü, posteromediyal papiller adale, sol ventrikülün inferioru, posterior ve lateral segmentleri besleyebilir. Orta dereceli yada büyük inferior Mİ’si olan hastalar heterojen, inferior, posterior, lateral, ve sağ ventrikül miyokard tutulumu yelpazesi içinde ortaya çıkan anahtar bir alt gruptur. Tutulan EKG derivasyonları DII, DIII, aVF, V5, V6, V1, V3R, V4R’dır. İleti bozuklukları ve bradiaritmiler genellikle beningdir. Atropine sıklıkla cevap verir.

Gerçek posterior infarktüsün tanısı nadiren konur. V1-V4’te ST çökmesi bulguları mevcutsa, S dalgalarından büyük bir R’in bulunması durumunda, EKG posterior Mİ açısından oldukça destekleyicidir. ST çökmesi ayna kuralını takip eder çünkü trasenin yansıması konvansiyonel ST elevasyonu paternine uyacağı için diğer Mİ yerleşimleri beklenebilir.

Tanımlanan tüm paternler tanının doğrulanması için önemli olan karşılıklı EKG değişiklikleri ile ilişkilidir. Örneğin inferior Mİ olan bir hastada D1, aVL ya da V1-V4’de ST çökmesi görülür ve bu ikinci bulgunun prognostik önemi uzun yıllardan beri tartışılmıştır. Karşıt değişikliklerin büyüklüğü genellikle primer güncel hasara benzerdir. Eğer 5 mm’lik bir ST elevasyonu varsa kontrlateral karşıt EKG değişiklikleri daha belirgindir. Bu bulgu tanının doğrulanması için yararlıdır. Bununla beraber birçok seride karşıt ST segment çökmesinin fonksiyonunun büyüklüğü ve şiddeti gibi advers sonuçların riskinde artış görülmüştür.(83)

Fibrinolitik tedavi verildikten sonra doku seviyesinde reperfüzyonun olup olmadığını tespit etmek için altmış ila doksan dakika sonra EKG’nin tekrarlanması hayati önem taşır. Katetere dayalı reperfüzyondan sonrada EKG’nin tekrarlanması önemlidir çünkü hastaların yaklaşık olarak %20-30’unda ST segment düzelmesi görülmez, ve bunların prognozu iyi değildir.(84)

Miyokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküller kardiyak interstisyuma diffüze olurlar. İnfarktüs bölgesinden de, mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler.(86) Bunlara “serum kardiyak belirteçleri” denir. Hasarlı miyositlerden dolaşıma salınan başlıca proteinler miyogloblin,CK ve CK-MB, troponinler (I ve T), aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrogenazdır.(87) Kardiyak spesifik troponin T ve I akut Mİ de yeni markerlar olarak kullanıma girmiştir.

Troponinler aktin-miyosin arasındaki interaksyonu regüle ederler. Kardiyak orjin spesifitesi yüksektir. Kardiyak troponinler, miyosit hücresi içinde iki havuzda bulunurlar. Bunlardan birincisi, sitozolde serbest olarak bulundukları havuzdur ve miyokard hasarını izleyen dönemde bu havuzda bulunan troponinler plazmaya salıverilir. Bu birinci havuz total troponinlerin % 3-5 kadarını bulundurur ve miktar olarak az olduğu için erken dönemde

plazmaya geçen miktar da azdır. Buna karşılık kontraktıl yapıya yapışık durumda bulunan ikinci havuz, çok daha fazla miktarda troponin bulundurur ve bu troponini çok daha yavaş olarak plazmaya bırakır. Bu ikinci havuz nedeniyle, kardiyak hasar oluşmasından sonra troponin düzeyleri uzun süre yüksek kalır.(88) İki izoform olan troponin T ve I iskeminin 3-12. saatlerinde yükselmeye başlar. 12-24.saatlerde pik yapar. Troponin T 8-21 gün, troponin I 7-14 gün yüksek kalabilir. Yüksek seviyeler patolojik olarak saptanan miyokard nekrozu ile korelasyon gösterir.(89,91)

CK-MB miyokardda yüksek konsantrasyonda bulunur, bunun yanı sıra iskelet kası, dil, ince barsak ve diyaframda küçük miktarlarda bulunmaktadır. Miyokarddaki CK'nın yüzde 15'i CK-MB formundadır, bu da akut Mİ tanısındaki hassaslık ve özgüllüğe sebep olur. Mİ'nin başlamasından sonra 3 saat içinde serumda görülmeye başlar, 12-24 saatte pik yapar ve aktivite süresi 1-3 gündür.(87) Reperfüzyon olan hastalarda hızla serum seviyesi artar ve hızla dolaşımdan temizlenir.

CK-MB Mİ tanısında yaygın olarak kullanılmakla beraber ideal bir marker değildir.(92,94) Miyokard dokusunda CK-MB farklı isoformlar halinde bulunur. Akut miyokard enfarktüsünün ilk 6 saatinde yapılan CK-MB altgrup analizi CK-MB'nin hem aktivitesinden hem de kütle ölçümünden daha yüksek oranda duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (95). CK-MB2 miyokard dokusunda yer alırken, CK-MB1 plazmada bulunur. CK-MB2 >1 U/L olması ve CK-MB2 / CK-MB1 oranının 1,5' dan büyük olması miyokard infarktüsü lehine önemli bir bulgudur.(96)

Myoglobin düşük molekül ağırlıklı hem proteindir, kalp ve iskelet kasında bulunur. İnfarktüs bölgesinden CK-MB'e göre daha hızlı salınır ancak renal klirensi yüksektir. Mİ sonrası 2 saatte yükselme olabilmektedir ancak kalbe spesifik olmadığı için CK-MB ve kardiyak troponinlerle kontrolü gerekmektedir.(97,98)

Ekokardiyografi ile Mİ tanısı konmaz, ancak semptomlar, EKG ve enzim anormallikleri ile beraber tanıda faydalıdır.Segmenter duvar hareket bozuklukları yanı sıra kontrlateral duvarlarda hiperkinezi olur.İnferior Mİ olanlarda sağ ventrikülün dilatasyon ve hipokinezi yönünden incelenmesi sağ ventrikül Mİ açısından EKG' ye göre daha önemli ve duyarlıdır.(99)

EKG'nin yorumlanamadığı hallerde veya atipik semptomları olanlarda anjiyografinin tanısal değeri vardır. İRA'nın akut tıkanma bulguları; karakteristik trombüs görüntüsü, tıkanma yerinde cut-off bulgusu ve sol ventrikülografide segmenter duvar hareket bozukluğudur. Yaygın EKG değişikliğinin olduğu miyokarditlerde, önceden Mİ veya baypas

geçirenlerde tanısal yararı vardır. Primer anjiyoplasti düşünülen hastalarda da anjiyografi gerekli olmaktadır.(81)

Tedavi:

Akut miyokard enfarktüsü şüphesi taşıyan hastada ani koroner ölüm riski yüksek olduğu için acil önlemler alınmalı ve erken tedavi planlanmalıdır.(100)

- Primer önlemler: Hasta monitörize edilmeli, koroner yoğun bakım ünitesine alınmalı ağrı ve anksiyetenin rahatlatılması, oksijen desteği sağlanmalı
- Hastada revaskülarizasyon kararı verilip:
 - Primer PCI planlanmalı
 - Primer PCI imkanı yoksa veya hasta uygun değil ise trombolitik tedavi (streptokinaz, tpa, tenekteplaz, reteplaz vb.) başlanmalıdır.
 - Revaskülarizasyon stratejisine göre antikoagülan tedavi (heparin infüzyonu, DMAH)
 - Antiiskemik tedavi (beta bloker, nitrat) hastanın kliniği göz önüne alınarak başlanmalı
 - Anti trombositler tedavi (aspirin, tienopiridin, GP II b-IIIa antagonistleri)

Akut dönem sonrası hastalar risk faktörleri yönünden tedavi edilip egzersiz, diyet, medikal tedavi ve rehabilitasyon programlarına alınır.

• KORONER ARTER HASTALIĞI TANISINDA KORONER ANJİOGRAFİ

Koroner arteriyografi halen koroner arter hastalığı tanısında kullanılan metodların karşılaştırıldığı bir standarttır. Hastalardaki koroner anatomiye belirlemede öncelikli metoddur.

İşlem tekniği:

Sones tarafından 1948 de selektif koroner arteriyografinin güvenli ve güvenilir bir metodunu geliştirmesi ile koroner arteriyografinin modern çağını açtı. (101) 1953 te Seldinger ve daha sonra 1967 yılında amplatz, judkins tarafından geliştirilen modifiye edilmiş kateterler ile işlem kolaylığı, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği artmıştır. (102,103) Judkins tekniğinde femoral artere inguinal ligament altından ponksiyon sonrası yerleştirilen kılıf sonrası klavuz tel üzerinden sağ ve sol koronerler için geliştirilmiş özel kateterlerle bu koroner arterlere opak

madde injeksiyonu ile koroner damar traseleri değerlendirilir. Opak madde injeksiyonu manuel olarak 2–4 ml /sn hızla sağ koronere 2–6 ml ve sol koroner artere 7–10 ml opak enjekte edilerek değerlendirilir. Ayrıca sol ventrikülografi için geliştirilmiş pigtail ile sol ventrikülografi yapılarak sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilir. Bu işlemi güvenli, güvenilir ve tekrarlanabilir bir şekilde gerçekleştirmek için bazı uygulama ve yorumlama prensipte uymak gerekir.(104)

Film kayıtları tüm koroner arterler uzunlukları boyunca görülebilecek ve lezyonlar saptanabilecek şekilde birkaç farklı açıdan yapılmaktadır. Ön-arka, sağ ön oblik, sol ön oblik, kranial, kaudal ve bu açıların kombinasyonu ile istenen koroner arter ve segmenti dikkatlice değerlendirilir.

Klinik kullanımı:

Koroner arteriografi koroner arterleri ve buradaki darlıkların yerini, ciddiyetini ve şeklini anatomik olarak belirlemenin yanı sıra, distal damarların özelliklerini ve koroner akım indeksini, kolleteral damarları ve fonksiyonel önemini gösterir.(105) Koroner anjiyografi ile sadece koroner arter hastalığının tanınması değil tedavi stratejisi açısından da değerlendirilir. Lezyon tanımlanırken major ve minör yan dallarla ilişkisi tanımlanmalı, trombüs varlığı ve o bölgedeki kalsifikasyon değerlendirilmelidir. Yine stenotik lezyonların distali ve kolleteral dolaşımı cerrahi revaskülarizasyon için önemli bilgiler vermektedir. İntrakoroner trombüsler görülebilir, ancak anjioskopik çalışmalar koroner arteriyografinin trombüs saptanması için duyarsız bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Ek olarak koroner arteriyografi ile koroner spazm provakasyonlar ile kesinleştirilebilir.(106,107)

Koroner darlıkların değerlendirilmesi:

Koroner anjiografinin görsel incelenmesi geleneksel olarak koroner arter darlıklarının ciddiyetini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır.(108,109) Ölçü için diyastol sonu en ciddi darlığı gösteren kare kullanılır. Kesitsel alandaki azalma fizyolojik önem taşıırken çap darlığı AHA'nın koroner arter darlıklarını derecelendirirken çap metodu kullanılması önerisi ile uyumludur.(110) Koroner arter lümeni sirküler ve egzantrik olduğundan lezyon alanın stenoza çaptan daha fazladır. Çapta %50 daralma

Görsel değerlendirme ile normal koroner arterler ve ciddi darlıklar kolayca değerlendirilken, orta düzeydeki darlıkların değerlendirilmesinde güçlükler ve farklılıklar yaşanmaktadır. Görsel değerlendirilmenin bir kısıtlılığı lezyonun bulunduğu bölgedeki

daralma normal damar çapı ile kıyaslanarak belirtiliyor. Darlığın karşılaştırıldığı segmentte tübüler daralma varlığında darlığın derecesi daha az değerlendirilebilir.(111,112) Yine proksimal segmentlerin daha geniş çaplı olmasında darlığı değerlendirmeyi güçleştirebilir. Bu değerlendirme güçlükleri uzmanlar arasında darlıkların farklı değerlendirilmesine neden olmaktadır. Birden fazla kişi tarafından değerlendirme sonuçları iyileştirmektedir. Kantitatif koroner anjiyografi (QCA) olarak bilinen koroner görüntülerle dijitalize edilebilen, sınırları, çapları ve yatay kesit alanları hesaplanabilir bir yöntemle darlık derecesi belirlenir.(113) QCA fazla zaman alması ve donanım gerektirmesi nedeniyle çalışmalarda kullanılmasına rağmen klinik pratikte görsel değerlendirmenin yerini tam alamamıştır. Yine ölçüm yapılacak karenin ve hangi segmentin seçileceğine karar vermek bu yeni yönteminde subjektif yönleridir.

Komplikasyonlar:

Her invaziv işlemde olduğu gibi koroner arteriyografi ile uygulanan hastalar içinde sınırlı riskler söz konusudur. Riskin büyüklüğü anjiyografiyi yapan uzmanın becerisi, klinik semptomların stabilitesi ve koroner hastalığın yaygınlığı ile ilişkilidir.

En önemli komplikasyonlar inme, myokard enfarktüsü ve ölümdür. Koroner arteriyografi mortalite oranı %0,007 ile %0,1 arasında değişmektedir. Yine bu oranlar tek damar hastalığında %0,05, iki damar hastalığında %0,07, üç damar hastalığında %0,12 ve sol ana koroner darlıklarında %0,8 olarak saptanmıştır.(114,115)

Diğer önemli komplikasyonlar ise vasküler tromboz, emboli, kanama, enfeksiyon, kontrast madde nefropatisi, ilaçlara veya kontrast maddeye karşı meydana gelen alerjik reaksiyonlardır.

• KİMERİZM ve KİMERİZM TANI YÖNTEMLERİ

Kimerizm sözcüğü, Yunan Mitolojisi'nde yer alan ve Lycia'da terör estiren ağzından ateş saçan, aslan başlı, keçi gövdeli iblis kuyruklu "Chimera" (kimera) adında bir canavardan köken almaktadır.(116) Kimera, tıp literatüründe ilk olarak 1951 yılında Anderson tarafından, iki farklı zigot serisinden köken alan bir organizmayı tanımlamak için kullanılırken; transplantasyon alanında ilk olarak 1956 yılında Ford tarafından, kimeraların tahmin edilen orijinlerini tanımlamak için kullanılmıştır.(117,118)

Kimerizm, genetik olarak farklı olan iki hücre serisinin aynı organizmada bulunması durumunu tanımlar, doğuştan veya kazanılmış olabilir; tek ya da birden fazla hücre-organ sisteminde gözlenebilir. Ortaya çıkan kimeraların çoğu tamamlanmış ya da tamamlanmamış gebelikler gibi doğal nedenlere bağlı görülsede günümüzde uygulanan transfüzyon, kök hücre

nakli, solid organ nakilleri, in vitro fertilizasyon gibi tedavi seçenekleri geçici yada kalıcı kimeraların oluşmasına sebep olabilir.(118,119)

Kimerizm, doğal ya da kazanılmış olabilir.(Tablo.1-142) Doğal kimerizm, gebeliklere bağlı olarak ortaya çıkar ve oluşum mekanizmasına göre sadece kan hücrelerinde veya diğer organlarda görülebilir. İkiz gebeliklerde plasental damar anastomozlarına bağlı görülen fetüsler arasındaki kan dolaşımı ve buna eşlik eden hematopietik kök hücrelerin (HKH) hareketi sebebiyle ortaya çıkan kimerizm de olay, kan hücreleriyle sınırlıdır. HKH'ler anne ile fetüs arasında iki yönlü hareket edebilir ve gittikleri organizmada yıllarca varlıklarını sürdürebilirler. Nadir görülen tetragametik kimerizm de ise 2 ovum ve 2 sperm hücresinin kaynaşması sonucu oluşan kimerik hücreler sadece kanda değil, çeşitli organlarda da tespit edilirler.(118,119) Tetragametik olmayan gebelik durumlarında tespit edilen kimerik hücre oranı genellikle %1'in altında olup, mikrokimerizm olarak tanımlanmaktadır ve yeterince duyarlı olmayan yöntemlerle tanınmaları çok zordur.(120) Edinsel kimerizm, HKH nakli, solid organ nakilleri, kan transfüzyonlarına bağlı olarak kan hücrelerinin veya endotel, epitel öncü hücrelerinin taşınması ile ortaya çıkabilir. Bu durum geçici olabileceği gibi, taşınan kök hücrelerin alıcıda yaşamlarını sürdürebilmesi durumun da kalıcı olarak da gözlenebilir.

TABLO-1: Kimerizm Tipleri

HKH naklinden sonra görülebilen kimerizm tipleri
• Tam kimerizm (TK): Verici tipi. • Karma (mixed) kimerizm (KK): İncelenen örnekte verici yanı sıra konakçı kökenli hücrelerin bulunmasıdır. "En az %5-10 verici hücresinin bulunması" olarak tanımlansa da duyarlı bir yöntemle çok düşük oranlarda konakçı kaynaklı hücre saptanması da "karma kimerizm" olarak değerlendirilmelidir. • Azalan KK: Genellikle HKHN takip eden günlerde görülen bu durumda, yapılan ardışık ölçümlerde konakçı hücrelerin oranı giderek azalırken, verici tipi hücreler artmaktadır. • Artan KK: Ardışık ölçümlerde konakçı hücreleri artarken, verici tipi hücrelerin oranı azalmaktadır. • Sabit (stabil) KK (sKK): Ardışık ölçümlerde konakçı hücrelerinin ve donör tipi hücrelerin oranının belirgin değişkenlik göstermeyip sabit dengeli kalması. durumudur (örneğin; SCID, malign olmayan hastalık). • Otolog geri dönüşüm "otolog recovery": Sadece alıcı tipi hücre saptanması durumu.
Mikrokimerizm: %0.1-0.3 oranında verici tipi hücrenin bulunması
• Fetal mikrokimerizm • Kan transfüzyonlarından sonra • Solid organ nakillerini takiben

SCID: "Severe Combined Immune Deficiency".

Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 2009;2(1)

Kimerizmin değerlendirilmesinde farklı yöntemler kullanılmaktadır (Tablo.2-142). Amaç alıcı ve verici polimorfik genetik farklılıklarının veya bunların ürünlerinin alıcıda saptanma derecesini belirlemektir. Bu amaçla en çok kullanılan parametreleri eritrosit antijenleri, cinsiyet ve genetik yapı oluşturur.

TABLO-2: Kimerizm ölçümünde kullanılan yöntemler

Teknik	Olumlu yönleri	Olumsuz yönleri	Duyarlılık (%)	Kullanılabilirlik özelliği
RFLP	Bilgilendirme oranı yüksek	Zaman alıcı, zor	5-10	İyi
Sitogenetik çalışmalar		Zaman alıcı	5-10	Az
Eritrosit antijenleri	Basit, güvenilir	Eritrositlerle sınırlı, yeterince dinamik değil	1-5	İyi
Eritrositlerde genotipleme (kan grubu, β -globin...)	mRNA kullanımı ile güncel bilgi sağlar	DNA kullanılırsa yeterince dinamik değil	Değişken	İyi
FCM ile yapılan ölçümler	Basit güvenilir	HLA uyumsuzluğu varsa uygulanabilir mevcut antikorlar ile sınırlı	0.1	İyi
HLA			0.1	
Kan grubu, Hb				
X/Y FISH	Hücre sayısı artırılarak duyarlılık artırılabilir	Cinsiyet farkı varsa uygulanabilir	0.1-1	Az
Floresan bazlı STR-PCR	Hızlı, güvenilir, otomasyon mümkün, mitokondrial DNA ile duyarlılık artırılabilir	Duyarlılık orta düzeyde	1-5	İyi
STR-PCR (hücre alt gruplarında)	Duyarlılığı yüksek	Zor, pahalı	0.1-0.001	İyi
RT-PCR	Hızlı, duyarlılık yüksek	SNP ile yalancı pozitiflikler sık Y krom ile duyarlılık çok iyi İndel'ler umut veriyor	0.001-0.0001	Orta-iyi (giderek artıyor)

RFLP: "Restriction Fragment Length Polymorphism", HLA: "Human Leukocyte Antigen", Hb: Hemoglobin, FISH: "Fluorescent In-situ Hybridisation", STR: "Short Tandem Repeats", PCR: "Polymerase Chain Reaction". RT-PCR: "Real Time PCR".

Türkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 2009;2(1)

A-) ERİTROSİT ANTİJENLERİ

Eritrosit antijenlerinin major histokompatibilite antijenleri olmaması nedeni ile HKHT öncesinde kan grubunun uygunluğu aranmamakla birlikte bu durum dikkatle değerlendirilmeyi gerektiren bir kriterdir (121). HKHT sonrası alıcı kan grubunun verici kan grubuna dönüşümünü saptamaya dayalı bu teknik basit,duyarlı ve hızlı sonuçlanması

nedenleri ile sık kullanılır. Agglutinasyon teknikleri yanında günümüzde kullanılan akım sitometrisi ile etkinliği daha da arttırılmıştır.

B-) SİTOGENETİK İNCELEME

Alıcı ve vericide bulunan hücre farklılığını saptama esasına dayanır. Bu amaçla bölünmekte olan hücreler kullanılır. Lösemi gibi hematolojik hastalıklarda malign hücreler kaynaklandığı hücrenin genetik yapısında değişikliğe neden olurken bu farklılığın devamının derecesi kimerizm yorumunda yardımcı olur. Kronik myeloid lösemi (KML) Philadelphia kromozomu nedeni ile sitogenetik incelemenin kullanılmasına en güzel örnektir. Az sayıda ve sadece bölünmekte olan hücrelerin kullanılması gerekliliği testin olumsuz özellikleri arasında yer alır.

C-) FLORESCENT IN SITU HYBRIDIZATION (FISH)

Alıcı ve verici arasında cinsiyet farklılığının olması durumunda cinsiyet spesifik problemlerin kullanıldığı oldukça basit ve kantitatif bir tekniktir. Klasik sitogenetik inceleme laboratuvar tekniğine dayalı, zaman alıcı ve analiz edilen hücre yeterliliğine dayanırken FISH ile çok sayıda metafaz daha hızlı ve daha duyarlı bir şekilde incelenerek sonuçlandırılabilir. Periferik kan veya kemik iliğinden alınan örneklerle Y spesifik problemler kullanılabilirken günümüzde dual-color denilen X ve Y kromozomlarına yönelik problemler de kullanılabilmektedir. (122-124)

D-) RESTRICTION FRAGMENT LENGTH POLYMORPHISM (RFLP)

Transplantasyon sonrası alıcının devam eden hematopoezisi saptamak amacı ile yaygın kullanımı olan bir yöntemdir. Alıcı ile vericide bulunan restriction enzimlerin saptanıp saptanmaması prensibine dayanmaktadır.

E-) SHORT TANDEM REPEATS (STR) VE VARIABLE NUMBER OF TANDEM REPEATS (VNTR)

Microsatellit (STR) ve minisatellit (VNTR) genotip incelemeleri günümüzde transplantasyon sonrası kimerizm değerlendirmesinde en çok güvenilen yöntemlerdir. İnsan genomunda belirli DNA blokları peşpeşe tekrarlanma özelliği gösterirler ve bu blokların tekrarlanma sayıları bireysel farklılık gösterir. STR ve VNTR incelemelerinde bu tekrarlayan DNA blokları değerlendirilir.

F-) Y-KROMOZOM BELİRLEYİCİLERİ

PCR tekniğine dayalı cinsiyet spesifik gen zincirlerinin (STR) kullanıldığı duyarlı bir yöntemdir. Alıcının erkek, vericinin kadın olması durumunda alıcı hematopoezisinin derecesini yansıtmada kullanılabilen duyarlı bir tekniktir.

G-) X-KROMOZOM BELİRLEYİCİLERİ

PCR tekniğine dayalı cinsiyet spesifik gen zincirlerinin (STR) kullanıldığı duyarlı bir yöntemdir. Alıcının erkek, vericinin kadın olması durumunda alıcı hematopoezisinin derecesini yansıtmada kullanılabilen duyarlı bir tekniktir.

H-) X VE Y KROMOZOM BAZLI AMELOGENİN BELİRLEYİCİSİ

Alıcı-verici arasında cinsiyet farklılığı olduğunda kullanılabilen bir yöntemdir. Amelogenin, X kromozomunda 212 bp, Y-kromozomunda ise 218 bp uzunluğunda spesifik bir belirleyicidir. X ve Y kromozomlarının ayırt edilmesinde kullanılan bu farklılık çok az miktardaki alıcı hematopoezisinin devamının saptanmasında yol göstericidir.

I-) REAL-TİME KANTİTATİF PCR

Miks kimerizmin saptanmasında en son kullanıma geçen ve en duyarlı yöntemlerden biri olup kantitatif PCR tekniğine dayanır.

• MİKROKİMERİZM

Mikrokimerizm, bir bireye ait az sayıda hücre yada DNA'nın başka bir bireyde varlığını saptanması olarak tanımlanır. Yani genetik olarak birbirinden farklı olan ve farklı kaynaktan gelen iki hücre topluluklarının aynı birey ve organda bulunması halidir. Mikrokimerizmin en sık kaynağı gebeliktir.(130) Gebelik esnasında, fetüse ait DNA ya da hücreler, anne dolaşımına geçmektedirler ve sıklıkla yıllar sonrasında bile annenin kan dolaşımında ya da

dokularında varlıklarını devam ettirmektedirler (125,126). Anne kanında nispeten az miktarda fetüse ait hücre bulunmaktadır. En sık tespit edilen değer, anne kanının mililitresine 1 hücre düştüğü yönündedir (127). Anneye ait hücreler de, fetüs dolaşımında tespit edilebilmektedir (128). İnsanlarda bu karşılıklı hücre geçişi, gebeliğin 4. haftası gibi erken bir dönemde, erkek DNA'sına bakılarak tespit edilebilmektedir (129). Anne kanında, fetüse ait hücrelerin çok geniş bir yelpazesi tespit edilmiştir; bunlar trofoblastları, CD34+ ve CD34+ CD38+ hücreleri, hematopoetik öncül hücreleri, mezenkimal kök hücreleri, çekirdekli eritroblastları, T ve B lenfositleri, monositleri ve doğal öldürücü hücreleri içermektedir. (126,130).

Fetüse ait lökositlerin anne kanındaki varlığının 3 ana kanıtı vardır:

- a) Gebe kadın tarafından fetüse ait olmayan HLA antikorlarının geliştirilmesi,
- b) XY metafazlarının ya da Y kromatininin direkt saptanması,
- c) Fetüse ait lökositlerin flow sitometri ile izole edilmesi(131)

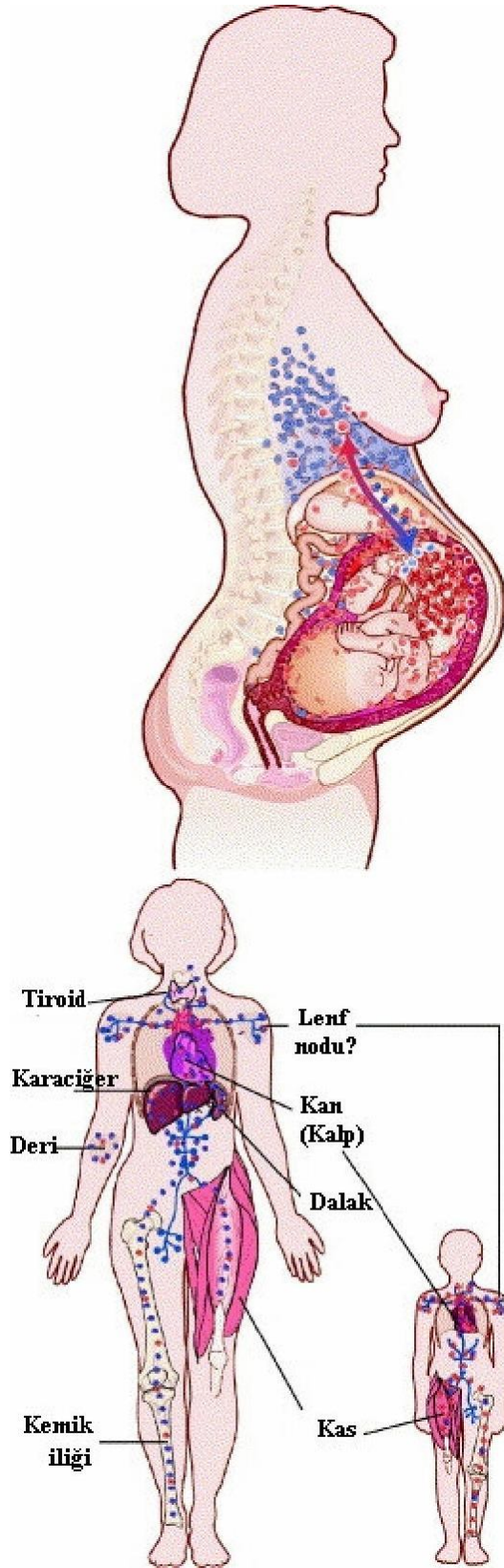
Bir önceki gebelikten kalan fetüse ait hücreler, anneye ait dolaşımda varlığını devam ettirebilir ve bu da tanısal yanlışlıklara neden olabilir. Bu durum, özellikle kromozomal anomalili bir canlı doğum ya da daha sık olarak kendiliğinden olan düşük sonrasında, anöploid hücreler anne dolaşımında varlıklarını sürdürmeye devam ederlerse oldukça büyük sorun yaratır. Bununla birlikte, fetüse ait hücreler doğumdan çok yakın bir zaman sonra dolaşımdan hızla kaybolurlar.(127) Hamilelikten 1 hafta sonra, erkek doğuran 28 kadından 26'sında XFY ve SRY zincirleri görülürken; 4 hafta sonra ise 23 kadından sadece 2'sinde gözlendi.(132) Diğer araştırmacılar da, Elias ve ark da dahil, benzer sonuçlarla karşılaştılar.(133) Ancak Bianchi ve ark, fetüse ait hücrelerin doğumdan sonra oldukça uzun bir süre devam edebileceğini rapor ettiler.(134) Erkek bebek doğumunun ardından 1-5 yıl boyunca anne kanında erkek lenfositlerinin varlığını sürdürdüğü ispatlandı.(135,136) Bianchi ve ark, flow sitometri kullanarak annede doğum sonrası 27 yıl kadar uzun bir süre fetüse ait hücrelerin varlığını devam ettirebileceğini gösterdiler.(134) Bu hücreler, çekirdekli eritrosit olmayıp, lenfoid ya da miyeloid progenitörlerdi.

Nelson, fetüse ait hücre mikrokimerizminin otoimmün hastalıklarda rol oynadığı hipotezini öne sürdü.(137) Bilindiği gibi, otoimmün hastalıkların sıklığı kadınlarda çocuk sahibi olma dönemlerinin ardından artmaktadır Sklerodermalı kadınların periferik kanında, sağlıklı kız kardeşleriyle ve normal kontrol gruplarıyla karşılaştırıldığında, belirgin olarak artmış miktarda erkek fetüse ait DNA bulunmuştur.(138) Böylece, doğumun ya da kendiliğinden bir düşüğün sonucu olan fetüse ait hücre mikrokimerizmi, sklerodermanın

etiyojisinde rol oynayabilir Artlett ve ark, sklerodermalı kadınların deri biyopsilerinde erkek lenfositlerini gösterdiler ve etkilenmiş annelerin başka farklı organlarında da erkek hücrelerini saptadılar.(139,140)

Y kromozomunda bulunan SRY, XRCC genleri için RQ-PCR tekniği uygulanarak cinsiyet farkı olan bireylerde kimerizm %0.01-0.001 duyarlılıkla tespit edilebilir.(141) Gebeliklere bağlı oluşan mikrokimerizm durumlarının tespitinde anne genomunda bulunmayan bir işaretin seçilmesi testin duyarlılığını artırır. Erkek çocuk gebeliklerin den sonra SRY geninin, RhD negatif bir anne de ise RhD geninin aranması ile gebelikten 40 yıl sonra bile fetal kaynaklı genlerin tespit edilmesi mümkün olmaktadır.(119) Fetal DNA, gebeliğin ilk 3 ayında %0.4-2.33 oranlarında saptanırken; bu düzey, son 3 ayda %10 düzeylerine çıkabilmekte ve gebeliğin sonlanması ile genellikle kaybolmaktadır. Erkek çocuk gebeliği geçirmiş kadınların %30'unda mikrokimerizmin yıllarca devamettiği gösterilmiştir.(119) Benzer şekilde kordon kanı örneklerinde de anne kaynaklı DNA' nın tespit edilmiş olması, kordon kanının aslında saf bir hücre kaynağı olmadığını göstermektedir.(119)

Fetüse ve anneye ait mikrokimerizm, gebeliğin polimorfik erüpsiyonları, pre-eklamps, servikal kanser ve otoimmün olmayan tiroid hasta hastalıkları gibi otoimmün olmayan hastalıklarla da ilişkili bulunmuştur. Ek olarak, gebeliğin meme kanseri üzerindeki koruyucu etkisi, mikrokimerizmin maligniteyi önlemede yararlı bir rolü olabileceği fikrini ortaya çıkarmıştır. Gebelik süresince, sıklıkla iki taraflı geçen hücrelerin, yeni konaklarında ancak belli şartlar altında yerleşip, yayılabileceği ve çeşitli dokularla ilişkiye girmek üzere göç edebileceği hipotezi birçok araştırmacı tarafından kabul edilir hale gelmiştir. Mikrokimerik hücrelerin devamlılığını, farklılaşmasını ve son kaderini belirlemek üzere, genetik, çevresel ve tanımlanamamış başka birçok faktör bir araya gelmektedir.(Şekil 1) Bu kimerik hücrelerin, otoimmünitede, enfeksiyonlara ve çevresel toksinlere dirençte, kanser sürvelansında ve doku tamirinde önemli bir role sahip olduğu düşünülmektedir.



Gebelik ve doğum esnasında
mikrokimerik hücre göçünün
muhtemel belirleyicileri

- Genetik faktörler
- Çevresel etkiler
 - * Toksinler
 - * İlaçlar
 - * Enfeksiyonlar
- İmmün süpresyon
- Travma
- Hastalıklar
 - * Pre-eklampsi
 - * Diğerleri

Mikrokimerik hücre devamlılığı
farklılaşması ve yayılmasının
muhtemel belirleyicileri

- Genetik faktörler
- Çevresel etkenler
 - * Toksik kimyasallar
 - * İlaçlar
 - * Enfeksiyonlar
- İmmün süpresyon
- Hastalıklar

Şekil 1. Hastalık ve sağlıkta mikrokimerizmi etkileyen faktörler (Şekil, "Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. Autoimmun Rev 2004; 3(6):454-63" makalesinden modifiye edilmiştir.)

MATERYAL VE METOD

HASTALAR

Bu çalışmaya, Aralık 2008- Eylül 2009 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği yoğun bakım ünitesine Akut Koroner Sendrom tanısı nedeni ile yatırılarak takip edilmiş toplam 31 hasta alındı. Bu hastalar; Mİ için kadınlarda risk faktörü olarak belirtilen 55 yaşın altında ve erkek çocuk doğurmuş hastalardan oluşmaktaydı. Akut Koroner Sendrom tanısı biyokimyasal belirteçlerle doğrulandı.

i. Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Akut Koroner Sendrom tanısıyla Dicle Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği'ne yatırılarak takip edilen ve sonrasında yapılan angiografi ile koroner arter hastalığı saptanan kadın hastalar,
2. Çalışma protokolünü kabul edenler,

ii. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. İskemik Kardiomyopati hastalar
2. Nullipar kadınlar
3. Erkek çocuk doğurmamış kadınlar
4. Angiografiyi kabul etmeyen hastalar
5. Hastalar co-morbiditenin olması (Kanser, ciddi akciğer ve karaciğer hastalığı vb.)
6. KAH için kadınlarda risk faktörü olarak kabul edilen 55 yaş üstü kadınlar

Kan alınma Tekniği

Kan örnekleri, Akut Koroner Sendrom tanısıyla koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan tüm hastalardan alındı. Genetik analiz için, alınan kan örnekleri tam kan túbünde genetik laboratuvarına gönderildi. Ayrıca LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, troponin, Hb, ve Htc ölçümleri için kan örnekleri alındı.

Çalışmaya .D.Ü. Tıp Fakóltesi Araştırma hastanesi Kardiyoloji Kliniđine Akut Koroner Sendrom nedeni ile başvuran, kardiyak enzim yükselişı biyokimyasal belirteçlerle saptanan sonrasında koroner angiografisi yapılan toplam 31 hasta alınmıştır. Örneklerin SRY gen analizi Polimeraz Zincir Reaksiyonu (Polymerase Chain Reaction) PCR tekniği ile çalışıldı. SRY gen bölgesinin varlığının tespiti için kullandığımız primer dizileri SRY F 5'-GAATATTCCCGCTCTCCGGAG-3', SRY R 5'-ACCTGTTGTCCAGTTGCACT-3' şeklindedir. Genomik DNA standart metodla ekstarkte edildi. İzole edilen DNA örneklerinden SRY gen bölgesinin çoğaltılması için 50 mikrolitre hacminde PCR karışımı hazırlandı. Karışım her bir örnek için 5 µl 10X taq polimeraz tamponu, 2 mM'lık 5 µl dNTP karışımı, 25 mM'lık 3 µl MgCl₂, 5 µl her bir primer çifti, 0.2 µl Tağ polimeraz enzimi ve 31.8 µl ddH₂O içerecek şekilde hazırlandı. Karışıma daha sonra 2 µl (100–150 ng) DNA eklendi. Buharlaşmanın önlenmesi için her bir PCR karışımının üzerine 30µl mineral yağ damlatılarak Techne Cyclogene Thermal Cycler'da PCR amplifikasyonu gerçekleştirildi. PCR koşulları, 2 dk 94°C' de 1 döngü daha sonra 94 °C de 30 saniye, 57 °C de 30 saniye, 72 °C de 1 dakika olmak üzere 35 döngü şeklinde gerçekleştirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Veriler, ortalama $\pm$ standart sapma, toplam ve yüzde olarak belirtildi. Erken koroner arter hastalığı risk faktörleri ve anjiyografik sonuçlarını değerlendirmek için kalitatif veriler nonparametrik testlerden chi-square testi ve kantitatif veriler parametrik testlerden tek yönlü varyans analizi (ANOVA) ile değerlendirildi. İstatistiksel analiz için SPSS 16.0 istatistik programı kullanıldı. 0,05'ten küçük p değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

Hastaların Demografik ve Klinik Özellikleri

DM	
Yok	18(58,1)
Var	13(41,9)
HT	
Yok	14(45,2)
Var	17(54,8)
Dislipidemi	
Yok	22(71)
Var	9(29)
Sigara	
Yok	26(83,9)
Var	5(16,1)
Aile Anemnezi	
Yok	26(83,9)
Var	5(16,1)
Koroner Angiografi Sonucu	
PTCA	18(58,1)
Cerrahi	9(29)
Medikal	4(12,9)
Toplam	31

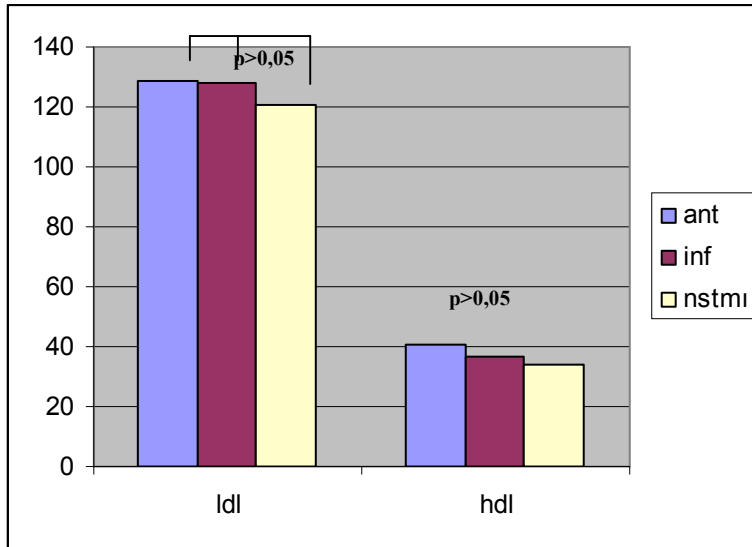
DM: Diabetes Mellitus, HT: Hipertansiyon (Tablo-3)

	N	Minimum	Maksimum	ortalama	p
YAŞ	31	29,00	54,00	47,9032	A.D
LDL	31	47,00	234,00	126,4194	A.D
HDL	31	20,00	64,00	37,8710	A.D
SEÇDGS	31	1,00	20,00	12,1	A.D

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

A.D: Anlamlı değil SEÇDGS: Son Erkek Çocuk Doğumdan Sonra Geçen Süre (Tablo-4)

Hastaların yaşları baz alındığında LDL ve HDL değerleri arasında istatistiksel bir farklılık yoktu. ($p>0.05$)



Ant: Anterior miyokard infarktüsü

LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

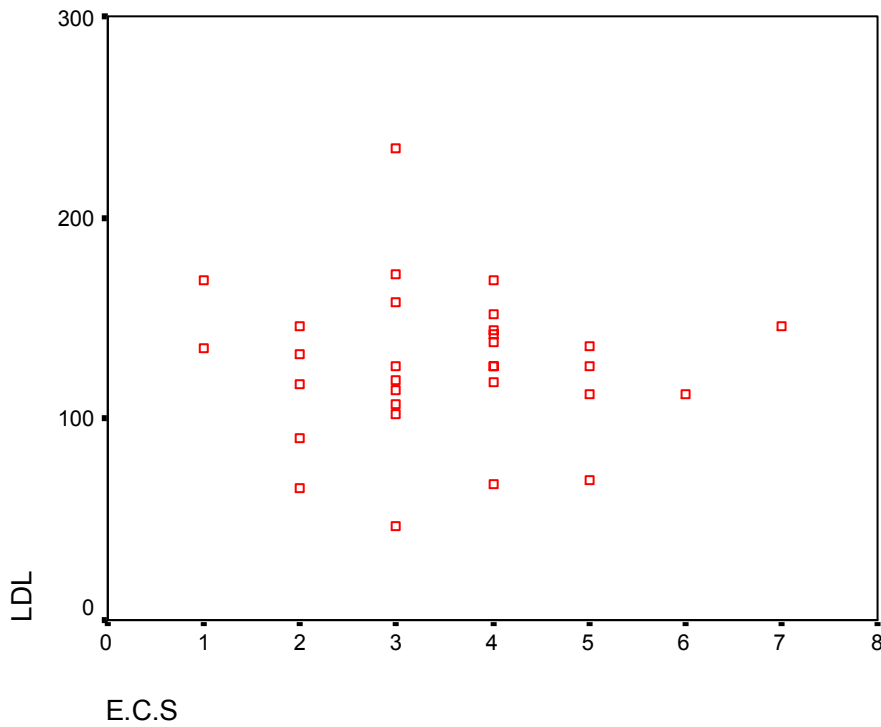
İnf: İnferiyor miyokard infarktüsü

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

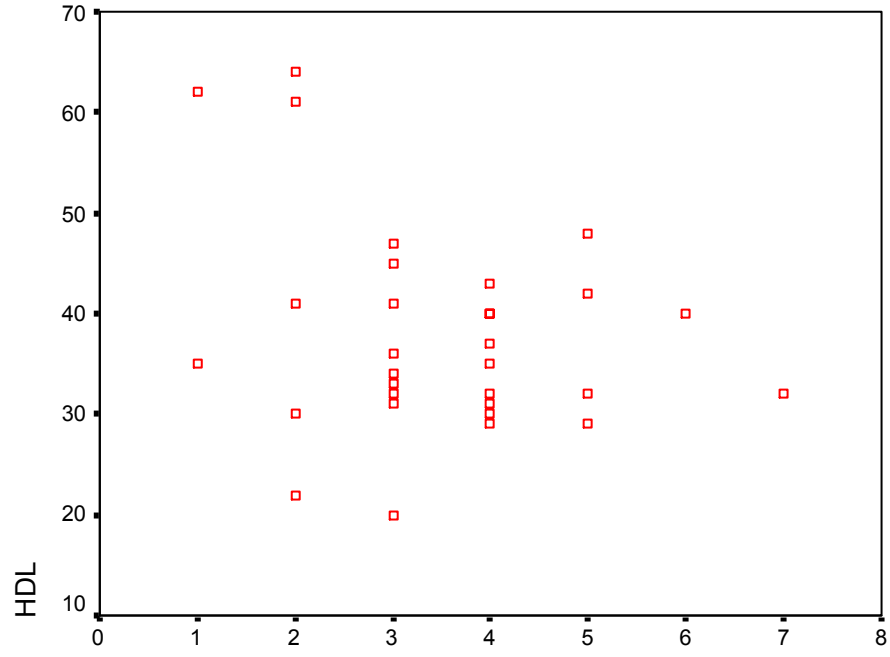
NST MI: ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü

(Tablo- 5)

Myokard infarktüsü lokalizasyonlarıyla LDL ve HDL değerleri arasında istatistiksel anlamlılık mevcut değildi. ($p>0.05$)



grafik-1



E.C.S

grafik-2

E.C.S: Erkek çocuk sayısı

Doğurulmuş erkek çocuk sayısı ile hastaların LDL ve HDL düzeyleri arasında istatistiksel bir anlamlılık yoktu.($p>0.05$)

TARTIŞMA

Ateroskleroz; kronik, çok odaklı, immunoinflamatuar, fibroproliferatif ve temelde yağ birikimi nedeniyle orta büyüklükteki ve büyük arterlerde ortaya çıkan bir hastalıktır.(1) Aterojenik ve trombojenik risk faktörleri örneğin hiperkolesterolemi, HT, DM, infeksiyonlar ve sigara koroner arter hastalığının gelişmesinde önemli rol oynarlar. Genetik faktörlerin koroner arter hastalığının gelişimindeki rolü belirsizdir ve daha çok genç hastalarda oluşan Mİ ile ilişkilendirilir.

Mikrokimerizm, bir bireye ait az sayıda hücre yada DNA'nın başka bir bireyde varlığını saptanmasının tanımıdır. Yani genetik olarak birbirinden farklı olan ve farklı kaynaktan gelen iki hücre topluluklarının aynı birey ve organda bulunması halidir. Mikrokimerizmin en sık kaynağı gebeliktir.(130) Gebelik esnasında, fetüse ait DNA ya da hücreler, anne dolaşımına geçmektedirler ve sıklıkla yıllar sonrasında bile annenin kan dolaşımında ya da dokularında varlıklarını devam ettirmektedirler.(125,126) Bununla birlikte, fetüse ait hücreler doğumdan çok yakın bir zaman sonra dolaşımdan hızla kaybolurlar.(127) Hamilelikten 1 hafta sonra, erkek doğuran 28 kadından 26'sında XFY ve SRY zincirleri görülürken; 4 hafta sonra ise 23 kadından sadece 2'sinde gözlendi.(132) Diğer araştırmacılar da, Elias ve ark da dahil, benzer sonuçlarla karşılaştılar.(133) Ancak Bianchi ve ark, fetüse ait hücrelerin doğumdan sonra oldukça uzun bir süre devam edebileceğini rapor ettiler.(134) Erkek bebek doğumunun ardından 1-5 yıl boyunca anne kanında erkek lenfositlerinin varlığını sürdürdüğü ispatlandı.(135,136) Bianchi ve ark, flow sitometri kullanarak annede doğum sonrası 27 yıl kadar uzun bir süre fetüse ait hücrelerin varlığını devam ettirebileceğini gösterdiler.(134)

Otoimmün hastalıkların, kadınlar arasında daha yaygın olması ve sıklıkla üretkenlik yıllarını takiben insidanslarında artış görülmesi; fetüsten anneye geçen hücrelerin oluşturduğu mikrokimerik durumun, bu hastalıkların patogeneğinde rol oynayabileceğini düşündürmüştür. Son 7-8 yıl içinde, Skleroderma, Juvenil İdiyopatik İnflamatuar Miyopatiler (JIIM), Graves hastalığı, Hashimoto tiroiditi, Sjögren Sendromu, Primer Biliyer Siroz ve Sistemik lupus eritematozus (SLE) gibi birçok hastalık üzerinde yapılan çalışmalar, bu hipotezi doğrulamıştır. Lambert ve ark, erkek çocuk doğurmuş sklerodermalı kadınları periferik kan mononükleer hücreleri, plazmalarında ve T lenfositlerinde erkek fetüse ait Y kromozomunu

PCR ile saptayıp, erkek genom hücre sayısı yönünden normal kontrol grubu hastalarla karşılaştırmışlardır. Erkek genom sayısını, sklerodermalı kadınların özellikle periferik kan mononükleer hücrelerinde kontrol grubuna göre belirgin olarak yüksek bulmuşlardır.(143,145)

Bu çalışmaya koroner arter hastalığının immunoinflamatuar mekanizmasının; kadın hastalarda erken yaşta meydana gelmesinin diğer risk faktörlerinden bağımsız mikrokimerizm etkisiyle oluşumu ya da bu faktörlerin mikrokimerizmle arasındaki ilişki varlığını araştırmak için tasarlandı. Hastaların son erkek çocuk doğumdan geçen süre ortalama olarak 12 ± 4.2 yıl idi. Bu çalışmada, erkek çocuk doğurmuş 55 yaş altı kadın hastalarda mikrokimerizm varlığıyla ilişkili olarak Y kromozomu SRY gen bölgesinin varlığı oluşmadığı tespit edildi dolayısıyla; mikrokimerizm ile erken koroner arter hastalığı gelişimi arasında bir ilişki saptanmadı.

Bu çalışmanın sonuçları değerlendirildiğinde erkek çocuk doğurmuş kadınlarda mikrokimerizmin kadınlarda erken dönemde meydana gelen (55 yaş altı) Koroner Arter Hastalığı immunoinflamatuar mekanizması üzerine rolünü tanımlamak için daha büyük çalışmalara ve hasta popülasyonuna ihtiyaç vardır.

SONUÇ

Akut Koroner Sendrom tanısıyla takip edilen ve koroner anjiyografik olarak koroner arter hastalığı saptanan 55 yaş altı erkek çocuk doğurmuş hastalarda mikrokimerizmin erken koroner arter hastalığı gelişimi üzerine etkisini araştırmak ve tanımlamak için bu çalışma planlandı.

Çalışma kriterine uyan AKS tanısı ile takip edilen STEMI ve NSTEMI olarak gruplandırılan 31 hasta çalışmaya alındı. Koroner angiografileri yapılarak angiografik olarak koroner arterlerinde darlık saptanan hastalar PCR tekniğiyle Y kromozomu SRY zinciri aranarak mikrokimerizmin varlığı araştırıldı. Çalışmaya alınan hiçbir hastada Y kromozomu SRY zinciri saptanmadı.

Sonuç olarak AKS tanısı ile takip edilen 55 yaş altındaki erkek çocuk doğurmuş hastalarda mikrokimerik etkinin erken koroner arter hastalığının immunoinflamatuvar rolü üzerine etkisi saptanmadı.

SUMMARY

This study is planned to search and to define the early growth of coronary artery disease due to microchimerism with the persons under age 55, who gave birth a boy and followed for Acute Coronary Syndrome.

Total 31 persons with Acute Coronary Syndrome were enrolled this study. Patients were included both STEMI and NSTEMI. Coronary artery disease were determined by the way of coronary angiography. These persons who were determined coronary artery disease were searched for Y chromosome of SRY chain by PCR technique in order to find the existence of microchimerism. None of these persons were determined Y chromosome of SRY chain.

As a conclusion; the persons under age 55 who gave birth a boy and followed for Acute Coronary Syndrome, microchimerism does not have any effect on the mechanism of immunoinflamatuary of early growth of coronary artery disease.

. KAYNAKLAR

1. Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333–366.
2. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart. 2000;83:361–366.
3. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary Syndromes. Circulation. 2001;104:365–372.
4. Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, Witztum JL. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation-specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum Arterioscler Thromb. 1994 Apr;14(4):605–16
5. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association Circulation. 1995 Sep 1;92(5):1355–74
6. Reckless J, Rubin EM, Verstuyft JB, Metcalfe JC, Grainger DJ. Monocyte chemoattractant protein-1 but not tumor necrosis factor-alpha is correlated with monocyte infiltration in mouse lipid lesions Circulation. 1999 May 4;99(17):2310–6
7. Witztum JL, Palinski W Are immunological mechanisms relevant for the development of atherosclerosis? Clin Immunol. 1999 Feb;90(2):153–6
8. Yokota T, Hansson GK Immunological mechanisms in atherosclerosis. J Intern Med. 1995 Dec;238(6):479–89
9. Gimbrone MA Jr, Nagel T, Topper JN Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology J Clin Invest. 1997 Dec 1;100(11 Suppl):S61–5
10. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death N Engl J Med. 1984 May 3;310(18):1137–40
11. Davies MJ, Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis Circulation. 1996 Oct 15;94(8):2013–20
12. Grundey SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S Jr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for

healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. Circulation. 1999 Sep 28;100(13):1481–92

13. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. 1: Am Heart J. 1995 Sep;130(3 Pt 1):580–600

14. Roberts WC. Frequency of systemic hypertension in various cardiovascular diseases Am J Cardiol. 1987 Sep 18;60(9):1E-8E.

15. Falk E Cardiac causes of death in hypertension. Scand J Clin Lab Invest Suppl. 1989;196:33–41

16. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RW, Assman G Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. Eur Heart J. 1990 May;11(5):462–71.

17. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, Pasternak R, Pearson TA, Redberg RF, Smith SC Jr, Winston M, Zinberg S. AHA/ACC scientific statement: consensus panel statement. Guide to preventive cardiology for women. American Heart Association/American College of Cardiology. J Am Coll Cardiol. 1999 May;33(6):1751–5.

18. Gerstein HC, Yusuf S. Dysglycaemia and risk of cardiovascular disease Lancet. 1996 Apr 6;347(9006):949–50

19. Laakso M Hyperglycemia and cardiovascular disease in type 2 diabetes. Diabetes. 1999 May;48(5):937–42

20. American Diabetes association. Consensus development conference on the diagnosis of coronary heart diseases in people with diabetes:10–11 february 1998,Diabetes Care 1998;1551–1559

21. Marso SP, Mak KH, Topol EJ Diabetes mellitus: biological determinants of atherosclerosis and restenosis. Semin Interv Cardiol. 1999 Sep;4(3):129–43.

22. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. N Engl J Med. 1997 May 1;336(18):1312–4.

23. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force on Risk Reduction. Circulation. 1997 Nov 4;96(9):3243–7

24. Jee SH, Suh I, Kim IS, Appel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: the Korea Medical Insurance Corporation Study. JAMA. 1999 Dec 8;282(22):2149–55

25. Böttcher M, Falk E Pathology of the coronary arteries in smokers and non-smokers. J Cardiovasc Risk. 1999 Oct;6(5):299–302.

26. Walsh BW, Schiff I, Rosner B, Greenberg L, Ravnikar V, Sacks FM Effects of postmenopausal estrogen replacement on the concentrations and metabolism of plasma lipoproteins. N Engl J Med. 1991 Oct 24;325(17):1196–204
27. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study N Engl J Med. 1998 Jun 4;338(23):1650–6.
28. Denke MA, Grundy SM Hypercholesterolemia in elderly persons: resolving the treatment dilemma. Ann Intern Med. 1990 May 15;112(10):780–92.
29. Rasheed Q, Nair R, Sheehan H, Hodgson JM Correlation of intracoronary ultrasound plaque characteristics in atherosclerotic coronary artery disease patients with clinical variables Am J Cardiol. 1994 Apr 15;73(11):753–8.
30. Caplisse NM, Panetta G, Peterson PE. Lipoprotein (a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor. A novel link between lipoproteins and thrombosis. Blood. 2001;98:2980
31. Buechler C, Ullrich H, Ritter M. Lipoprotein (a) up regulates the expression of the plasminogen activator inhibitor 2 in human blood monocytes. Blood. 2001;97:981
32. Ridker PM, Rifai N, Rose L. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. N Eng J Med 2002;347:1557
33. Pradhan AD, Mason JE, Rossouw JE. Inflammatory biomarkers, hormone replacement therapy and incident coronary heart disease prospective analysis from the Women's Health Initiative Observational study. JAMA. 2002;288:980
34. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis. A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a) and standard cholesterol screening as predictors of the peripheral arterial disease. JAMA. 2001;285:2481
35. Weh GN, Loscalzo J. Homocysteine and atherothrombosis. N Eng J Med. 1998;338:1042
36. Werstuck GH, Lentz SR, Dayal S. Homocysteine induced endoplasmic reticulum stress causes dysregulation of the cholesterol and triglyceride biosynthetic pathways. J Clin Invest. 2001;107:1261
37. Folsom AR, Rosamond WD, Shahar E. Prospective study of markers of hemostatic function with risk of ischemic stroke. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study investigators. Circulation. 1999;100:736
38. Ma J, Hennekes CH, Ridker PM, Stampfer MJ. A prospective study fibrinogen and risk myocardial infarction in the physicians health study. J Am Coll Cardiol. 1999;33:1347
39. Joseph G. Murphy, Margeret A. Lloyd. Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook.

40. Reardon MF, Netsel PJ, Craig IH. Lipoprotein predictors of the severity of coronary artery disease in men women. Circulation. 1985,71:881-888
41. Spain D, Olver M. Connering the pathology of acut coronary heart disease in youg women. Churchill Livingstone. 1978:61-70
42. Reaven Gm. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease diabetes. 1988,37:1595-1607
43. Tannock LR, O'Brien KD, Knopp RH. Cholesterol feding increases c-reactive protein and serum amyloid A levels in lean in insulin sentitive subjects. Circulation. 2005,111:3058-3062
44. Thadani U. Medical therapy of stable angina pectoris. Medical therapy of stable angina pectoris.
45. Thadani U, Chohan A. Chronic stable angina pectoris. Strategies for effective drug therapy. Postgrad Med. 1995 Dec;98(6):175–6, 179–83
46. Braundwald E, Sobel B. Coronary blood flow and myokardial iskemia. In Braundwald E, ed. heart diseas a textbook of cardiovasküler medicine, 1988:1191–221
47. Asirvatham S, Sebastian C, Thadani U. Choosing the most appropriate treatment for stable angina. Safety considerations Drug Saf. 1998 Jul;19(1):23–44
48. Thadani U. Treatment of stable angina Curr Opin Cardiol. 1999 Jul;14(4):349–58
49. Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. Circulation. 1989 Feb;79(2):287–91
50. Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). Circulation. 1997 Jul 1;96(1):345–54.
51. Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on Radionuclide Imaging)--developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology J Nucl Cardiol. 1995 Mar-Apr;2(2 Pt 1):172–92.
52. Verani MS. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging Curr Probl Cardiol. 1993 Aug;18(8):481–525.
53. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT,

- Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO; ACC; AHA; ASE. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). J Am Soc Echocardiogr. 2003 Oct;16(10):1091–110
54. Fraker TD Jr, Fihn SD; 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee; American College of Cardiology; American Heart Association, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Williams SV et al. J Am Coll Cardiol. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. 2007 Dec 4;50(23):2264–74
55. Ross R Atherosclerosis is an inflammatory disease Am Heart J. 1999 Nov;138(5 Pt 2):S419–20
56. Davies MJ Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. Circulation. 1996 Oct 15;94(8):2013–20
57. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP, Hinnen ML. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction N Engl J Med. 1986 Aug 14;315(7):417–23
58. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. 2007 Jul;28(13):1598–660
59. Davies MJ, Thomas AC. thrombosis and acute coronary arter lesions in sudden cardiac ischemic death. N England J Med 1984;310:1137–40
60. DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction N Engl J Med. 1980 Oct 16;303(16):
61. Andreotti F, Kluft C Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. Chronobiol Int. 1991;8(5):336–51

62. Antman E et al. Myocardial infarction redefined A consensus document of the joint European Society of Cardiology /American of cardiology comitte for the redefinition of myocardial infarction.
63. Goldberg R,Gore J,Alpert J,et al. Incidence and case fatality rates of acute myocardial infarction(1975-1984):the Worcester Heart Attack Study. Am Heart J.1988;115:761-767.
64. Gilbert W,Lewis L,Erb R,et al. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and nondiagnostic ECGs:serial CKMB sampling in the emergency department. Ann Emerg Med.1990;19:1359-1366.
65. Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease:report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical. Circulation .1979;56:607-9.
66. Phibbs B,Marcus F,Marriott HJ,et al. Q wave versus non-Qwave myocardial infarction:a meaningless distinction. J Am Coll Cardiol 1999;33:576-82.
67. Goodman SG,Langer A,Ross AM,et al. Non-Q wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy:angiographic and prognostic insights from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries-I angiographic substudy,GUSTO-1 angiographic investigations. Circulation. 1998;97:444-50.
68. Zaacks SM,Liebson PR,Calvin JE,et al.Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction:does the clinical diagnosis have therapeutic implications? J Am Coll Cardiol 1999;33:107-18.
69. Willich SN,Linderer T,Wegscheider K,et al.Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study:absence with prior beta-adrenergic blockade;ISAM study group. Circulation . 1989;80:853-8.
70. Kono T,Morita H,Nishina T,et al. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. J Am Coll Cardiol. 1996;27:774-8.
71. Maemure K,Layne MD,Watanabe M,et al. Molecular mechanisms of morning onset of myocardial infarction. Ann N Y Acad Sci . 2001;947:398-402.
72. Fayad ZA,Fuester V. Clinical imaging of the high risk or vulnerable atherosclerotic plaque. Circ Res .2001;89:305-16.
73. Andreotti F,Porto I,Crea F,Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease:review of population association studies. Heart. 2002;87:107-112.
74. Richardson PD. Biomechanics of plaque rupture:progress,problems and new frontiers. Ann Biomed Eng 2002;30:524-36.

75. Ross R. Mechanisms of disease atherosclerosis-an inflammatory disease.N Engl J Med 1999;340:115-26.
76. Moreno PR,Falk E,Palacios IF et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes implications for plaque rupture. Circulation 1994;90:775-8.
77. Ambrose JA,Hjemdahl-Monsen CE et al. Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q wave acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1988;61:244-7.
78. Moreno PR,Bernardi VH,Lopez Cuellar J,et al. Macrophages,smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina:Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. Circulation 1996;94:3090-3097.
79. Reimer KA,Jennings RB. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. Lab invest 1979;40:633-644.
80. Falk E,Shah PK,Fuster V. Coronary plaque disruption. Circulation 1995;92:657-671.
81. Topol EJ, Van de Vert FJ. Acute myocardial infarction:Early diagnosis and management. In:Topol EJ,ed.Textbook of Cardiovascular Medicine.Philadelphia:Lippincott-Williams&Wilkins 2002;385-419.
82. Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction:Potential mechanism and early predictors. Circulation 1993; 87:755-763.
83. Peterson ED, Hthaway WR, Zabel KM, et al. Prognostic significance of precordial ST segment depression during inferior myocardial infarction in the thrombolytic era: result in 16,521 patient. J Am Coll Cardiol 1996; 28:305-312.
84. Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, et al. Determinant and prognostik implications of persistent ST segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular injury on clinical outcome. Circulation 1999; 99:1972-1977.
85. Reeder GS,Gersh BJ. Modern management of a acute myocardial infarction.Curr Probl Cardiol 2000;25:677-782.
86. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation 1991; 83: 1107-9.
87. Wu AH,Apple FS,Gibler WB,et al.National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice:recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. Clin Chem 1999;45:1104-21.
88. Saffe AS, Davidenka J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction in Cardiology, ed; Crawford MH, Dimarco JP, Mosby, London; 2001: 137-38.

89. Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC 2 invasive randomized trial; FRISC 2 investigators, fast revascularisation during instability in coronary artery disease. Lancet 2000;356:9-16.
90. Adams JE III, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. N Engl J Med 1994;330:670-4.
91. Galvani M, Ottani F, Ferini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. Circulation 1997;95:2053-9.
92. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. Circulation 1991;83:1107-1109.
93. Adams J, Abendschein D, Jaffe A. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s? Circulation 1993;88:750-763.
94. Roberts R, Kleinman N. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a "new diagnostic mind-set." Circulation 1994;89:872-881.
95. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. N Eng J Med 2000;342:1187-1195.
96. Ahcar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of Acute Coronary Syndrome: American Academy of Family Physicians 2005;72:119-26.
97. Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, et al. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. Br Heart J 1990;63:335-338.
98. Zabel M, Hohnloser SH, Koster W, et al. Analysis of creatine kinase, CKMB, myoglobin and troponin T time activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. Circulation 1993;87:1542-1550.
99. Bairey CN, Shah PK, Lew AS, Hulse S. Electrocardiographic differentiation of occlusion of the left circumflex versus the right coronary artery as a cause of inferior acute myocardial infarction. Am J Cardiol 1987;60:456-459.
100. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation. 2004 Aug 31;110(9):282-292

101. Sones FMjr, Shirey EK. Cine coronary arteriography. Mod Concepts Cardiovasc Dis. 1962 Jul;31:735–8
102. Amplatz K, Formanek G, Stanger P, Wilson W Mechanics of selective coronary artery catheterization via femoral approach. Radiology. 1967 Dec;89(6):1040–7
103. Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. Radiology. 1967 Nov;89(5):815–24
104. Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. J Am Coll Cardiol. 1999 May;33(6):1756–824
105. Wilkins DT, Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R Coronary collateral circulation N Engl J Med. 1971 Aug 5;285(6):352–3.
106. Heupler FA Jr. Syndrome of symptomatic coronary arterial spasm with nearly normal coronary arteriograms Am J Cardiol. 1980 Apr;45(4):873–81.
107. Waters DD, Szlachcic J, Bonan R, Miller DD, Dauwe F, Theroux P Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease Circulation. 1983 Feb;67(2):310–5
108. Kemp HG, Evans H, Elliott WC, Gorlin R Diagnostic accuracy of selective coronary cinearteriography Circulation. 1967 Oct;36(4):526–33
109. Detre KM, Wright E, Murphy ML, Takaro T. Observer agreement in evaluating coronary angiograms. Circulation. 1975 Dec;52(6):979–86
110. Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association Circulation. 1975 ;51(4 Suppl):5–40.
111. Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings Ann Intern Med. 1979 Sep;91(3):350–6
112. Roberts CS, Roberts WC. Cross-sectional area of the proximal portions of the three major epicardial coronary arteries in 98 necropsy patients with different coronary events. Relationship to heart weight, age and sex. Circulation. 1980 Nov;62(5):953–9

113. Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT. Quantitative coronary arteriography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance, and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation Circulation. 1977 Feb;55(2):329–37
114. Davis K, Kennedy JW, Kemp HG Jr, Judkins MP, Gosselin AJ, Killip T Complications of coronary arteriography from the Collaborative Study of Coronary Artery Surgery (CASS)
115. Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, Krone R, Pichard AD, Vetrovec GW, Noto TJ. Coronary arteriography 1984–1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications Cathet Cardiovasc Diagn. 1989 May;17(1):5–10
116. Rose HJ. A Hand book of Greek Mythology. Rout ledge: London and New york, 1989
117. Bader P, Niet hammer D, Willasch A, Kreyenberg H, Klingebiel T. How and when should we monitor chimerism after allogeneic stem cell transplantation? Bone Marrow Transplant 2005;35(2):107-19.
118. Drexler C, Wagner T. Blood group chimerism. Curr Opin Hematol 2006;13(6):484-9.
119. Bluth MH, Reid ME, Manny N. Chimerism in the immunohematology laboratory in the molecular biology era. Transfus Med Rev 2007;21(2):134-46.
120. Antin JH, Childs R, Filipovich AH, Giralt S, Mackinnon S, Spitzer T, et al. Establish ment of complete and mixed donor chimerism after allogeneic lymphohematopoietic transplantation: recommendations from a work shop at the 2001 Tandem Meetings of the International Bone Marrow Transplant Registry and the American Society of Blood and Marrow Transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2001;7(9):473-85.
121. Rowley SD. Hematopoietic stem cell transplantation between red cell incompatible donor-recipient pairs. Bone Marrow Transplant; 28: 315-321, 2001.
122. Najfeld V, Burnett W, Vlachos A et al. Interphase FISH analysis of sex-mismatched BMT utilizing dual color XY probes. Bone Marrow Transplant; 19: 829-834, 1997.
123. Lawler SD, Baker MC, Haris H, et al. Cytogenetic studies on recipients of allogeneic bone marrow using sex chromosomes as markers of cellular origin. Br J Haematol; 56:431-443,1984.
124. Durnam DM, Anders KR, Fisher L, et al. Analysis of the origin of bone marrow cells in bone marrow transplant recipients using a Y-Chromosome-specific in situ hybridization assay. Blood; 74(6):2220-2226,1989.
125. Bianchi DW, Zickwolf GK, Weil GJ, Sylvester S, DeMaria MA. Male fetal progenitor cells persist in maternal blood for as long as 27 years postpartum. Proc Natl Acad Sci USA. 1996; 93(2):705-8.

126. Aractingi S, Uzan S, Dausset J, Carosella ED. Microchimerism in human diseases. Immunol Today. 2000; 21(3):116-8.
127. Shulman LP. Fetal cells in maternal blood. Curr Womens Health Rep. 2003; 3(1):47-54.
128. Srivatsa B, Srivatsa S, Johnson KL, Bianchi DW. Maternal cell microchimerism in newborn tissues. J Pediatr. 2003; 142(1):31-5.
129. Thomas MR, Williamson R, Craft I, Yazdani N, Rodeck CH. Y chromosome sequence DNA amplified from peripheral blood of women in early pregnancy. Lancet. 1994; 343:413–4.
130. Sarkar K, Miller FW. Possible roles and determinants of microchimerism in autoimmune and other disorders. Autoimmun Rev. 2004; 3(6):454-63.
131. Sargent IL, Choo YS, Redman CW. Isolating and analyzing fetal leukocytes in maternal blood. Ann N Y Acad Sci 1994;731:147-53
132. Hsieh TT, Pao CC, Hor JJ, Kao SM. Presence of fetal cells in maternal circulation after delivery. Hum Genet 1993;92:204-5
133. Elias S, Lewis DE, Simpson JL. Isolation of fetal nucleated red blood cells from maternal blood: Persistence of cells from prior pregnancy is unlikely to lead to false positive results. J Soc Gynecol Invest 1996;3:359
134. Bianchi DW, Flint AF, Pizzimenti MF, Knoll JH, Latt SA. Isolation of fetal DNA from nucleated erythrocytes in maternal blood. Proc Natl Acad Sci USA 1990;87:3279-83
135. Schroder J, Tiilikainen A, De la Chapelle A Fetal leukocytes in the maternal circulation after delivery. I Cytological aspects Transplantation 1974;17:346-54
136. Ciaranfi A, Curchod A, Odartchenko N Post-partum survival of fetal lymphocytes in the maternal blood. Schweiz Med Wochenschr 1977;107:134-8
137. Nelson JL. Maternal-fetal immunology and autoimmune disease: Is some autoimmune disease auto-alloimmune or allo-autoimmune? Arthritis Rheum 1996;39:191-4
138. Nelson JL, Furst DE, Maloney S, et al. Microchimerism and HLA-compatible relationships of pregnancy in scleroderma. Lancet 1998;351:559-62
139. Artlett CM, Smith JB, Jimenez SA . Identification of fetal DNA and cells in skin lesions from women with systemic sclerosis. N Eng J Med. 1998;338:1186-91
140. Bianchi DW, Simpson JL, Jackson LG, et al. Fetal cells in maternal blood: NIFTY clinical trial interim analysis DM-STAT NICHD fetal cell study (NIFTY) group. Prenat Diagn 1999;19:994-5
141. Koldehoff M, Steckel NK, Hlinka M, Belen DW, Elmaagacli AH. Quantitative analysis of chimerism after allogeneic stem cell transplantation by real time polymerase chain reaction

with single nucleotide polymorphisms, Standard tandem repeats, and Y-chromosome specific sequences. Am J Hematol 2006;81(10):735-46.

142. Turkiye Klinikleri J Hem Onc-Special Topics 2009;2(1)

143. Lambert NC, Evans PC, Hashizumi TL, et al. Cutting edge: Persistent fetal microchimerism in T lymphocytes is associated with HLA-DQA1*0501: Implications in autoimmunity. J Immunol 2000;164:5545-8.

144. Lambert NC, Stevens AM, Tylee TS, Erickson TD, Furst DE, Nelson JL. From the simple detection of microchimerism in patients with autoimmune diseases to its implication in pathogenesis. Ann N Y Acad Sci 2001;945:164-71.

145. Lambert NC, Lo YM, Erickson TD, et al. Male microchimerism in healthy women and women with scleroderma: Cells or circulating DNA? A quantitative answer. Blood 2002;100:2845-51.