



**T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA
KORONER ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞI İLE
İNFLAMATUAR BELİRTEÇ DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Arş. Gör. Dr. Ece HASTAŞ USTA

**RİZE
2021**



**T. C. SAĞLIK BAKANLIĞI
RECEP TAYYİP ERDOĞAN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA
KORONER ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞI İLE
İNFLAMATUAR BELİRTEÇ DÜZEYLERİ
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Arş. Gör. Dr. Ece HASTAŞ USTA

Doç. Dr. Hakan DUMAN

Danışman

**RİZE
2021**

**AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA KORONER
ARTER HASTALIĞI YAYGINLIĞI İLE İNFLAMATUAR BELİRTEÇ
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Doç. Dr. Hakan DUMAN danışmanlığında, Arş. Gör. Dr. Ece
HASTAŞ USTA tarafından hazırlanan bu çalışma, Enstitü Yönetim Kurulu
kararıyla oluşturulan jüri tarafından ../../... tarihinde Kardiyoloji Anabilim
Dalı'nda uzmanlık tezi olarak kabul edilmiştir.**

ONAY

Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Kardioloji Anabilim Dalı'nın 18.02.2021 tarih ve 03/2021 sayılı yazısı ile “Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı İle İnflamatuvar Belirteç Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Araştırılması” adlı tez konusunun araştırma görevlisi Dr. Ece HASTAŞ USTA tarafından çalışılması uygun görölmüştür. Seçilen konu incelenmek üzere Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakóltesi Etik Kurulu Başkanlığı'na görüşölmüş ve 08.04.2021 tarih ve 2021/67 sayılı kararı ile etik kurallara uygun görölmüştür. Çalışma Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı'na 08.04.2021 tarih 2021/67 sayılı kararı ile tez çalışması olarak kabul edilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca mesleki bilgi ve beceri edinmemde, ilgi, sabır ve yardımlarını hiçbir zaman esirgemeyen, tez çalışmamda üstün bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım çok değerli hocam, tez danışmanım Doç. Dr. Hakan DUMAN'a,

Hekimliğin tıp sanatını uygulamak olduğunu öğreten ve iyi bir klinisyen olma yolunda bana ilham kaynağı olan Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ömer ŞATIROĞLU'na, Kardiyoloji Kliniği Sorumlusu Prof. Dr. Mustafa ÇETİN'e, kliniğimizin değerli öğretim üyeleri Prof. Dr. Yüksel ÇİÇEK'e, Dr. Öğr.Üyesi Nadir EMLEK'e, Dr. Öğr.Üyesi Elif ERGÜL'e, Dr. Öğr.Üyesi A.Seyda YILMAZ'a, ebedi hayata intikal etmiş merhum Prof. Dr. Turan ERDOĞAN'a, kliniğimizden ayrılmış olan Prof. Dr. Emre DURAKOĞLUGİL'e,

Çalışma arkadaşından daha fazlası olan, kliniğimizi aile sıcaklığı ile ısıtan ve dostluklarının baki olacağına inandığım arkadaşlarım Uzm. Dr. Muhammet ERGÜL'e, Arş. Gör. Dr. Muhammed ÖZTÜRK'e, Arş. Gör. Dr. Gökhan BARUTCU'ya, Arş. Gör. Dr. Haldun KOÇ'a, Arş. Gör. Dr. M.Mürsel ÖĞÜTVEREN'e, Arş. Gör. Dr. Ayşenur ŞAHİN'e, Arş. Gör. Dr. Ahmet Yasin TUNCER'e, Arş. Gör. Dr. Ahmet ÖZSİPAHI'ye,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum kıdemlilerime ve uzmanlarıma,

Kardiyoloji Kliniğinin yoğunluğunu bazen sıcak bir bardak çay ile bazen bir dilim pasta ile ama her zaman sıcak muhabbet ve güler yüz ile unutturan, çalışma ortamımızı güzelleştiren kardiyoloji servisi, koroner yoğun bakım ünitesi, anjiyo ünitesi ve kardiyoloji polikliniği hemşire, sekreter, teknisyen ve personellerine,

Asistanlık hayatına ilk adım attığım günden beri önce kıdemlim sonra hayat arkadaşım olarak desteklerini benden hiç esirgemeyen, hayattaki en büyük şansım ve kendisi ile her zaman gurur duyduğum değerli eşim Uzm. Dr. Mustafa USTA'ya,

Kucağıımıza aldığımız ilk günden beri hayatımızı renklendiren canımız oğlumuz, oyun saatlerinden çalıp masa başına oturduğumuz günlerde bile anlayışla davrandın, umarım bundan sonra daha çok oyun oynayacağımız saatlerimiz olacak. İki yıllık hayatında iki kardiyoloji uzmanı yetiştiren minik profesör Yusuf Temel USTA'ya,

En büyük teşekkür de onlara; ekmeğini topraktan çıkararak bugünlere gelmeme vesile olan, yaşayamadıkları hayallerini çocukları yaşasın diye çabalayan annem Emine HASTAŞ'a, babam Coşkun HASTAŞ'a, birlikteyken küçük şeylerden bile mutlu olduğumuz, en stresli anlarımı güzelleştiren canım kardeşlerim Şerafettin HASTAŞ'a, Semiha HASTAŞ'a, Eda HASTAŞ'a

Teşekkür ederim.

Arş. Gör. Dr. Ece HASTAŞ USTA

RİZE 2021

ÖZET

Giriş ve Amaç: Koroner arter hastalığı (KAH) ve akut koroner sendromlar(AKS) günümüzde ülke ve dünya çapında en sık ölüm nedenlerinin başında gelmektedir. 2015 yılında KAH %15,6 oran ile dünya çapında en sık ölüm nedeni olarak saptanmıştır. Ülkemizde ise Türkiye İstatistik Kurumu verilerine göre 2018 yılında tüm ölüm vakalarının %38,4'ü dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşmiştir ve ilk sırada yer almıştır. KAH'ın en önemli mekanizması olan aterosklerozun sadece bir lipid bozukluğu sonucu oluşan bir patoloji olmadığı, aynı zamanda kronik inflamatuvar patofizyolojiye sahip olduğu çalışmalarla gösterilmiştir. Akut koroner sendromların mortalite ve morbiditelerinin yüksek olmaları nedeniyle prognozun iyi belirlenmesi ve yönetimi önemlidir. Bu nedenle hastalığın yaygınlığı ve prognozunu belirlemek, hatta tedavilerine yol göstermek için birçok skorlama sistemi geliştirilmiştir. En yaygın olarak kullanılan skorlamalar SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery) ve Gensini skorlamalarıdır. Çalışmamızda akut koroner sendromlu hastalarda inflamatuvar belirteçler ile koroner arter hastalığı yaygınlığı arasındaki ilişki incelenmiştir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışmaya prospektif olarak 15.04.2021 ile 01.10.2021 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde Myokard Enfarktüsü (MI) tanısı ile yatan ve koroner anjiyografi sonrası perikardiyal koroner girişim yapılan toplam 190 hasta dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan hastaların isim, cinsiyet ve yaş bilgileri alındı. Hastaların ek hastalıkları, komorbid durumları ve kullandıkları ilaçlar sorgulandı. Hastaların koroner anjiyografi sonrası bilgileri kayıt altına alınarak koroner arter hastalığı yaygınlıkları skorlama sistemleri ile belirlendi. Skorlama sonuçları doğrultusunda KAH yaygınlığına göre gruplandırılmalar yapıldı. Hastalarda yatış sırasında alınan kan tetkiklerinden tam kan sayımı, rutin biyokimyasal parametreler, sensitif CRP kaydedildi. Rutin diyaliz hastaları, geçirilmiş CABG öyküsü olanlar, enfeksiyon, malignite kronik inflamatuvar hastalığa sahip olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Bulgular: Çalışmaya dahil edilen 190 hastanın %16,3'ü (n=31) kadın, %83,7'si (n=159) erkektir. Hastaların ortalama yaş $61,09 \pm 11,39$ olarak bulunmuştur. Çalışmamızda SYNTAX ve Gensini skorları yüksek olan hastalarda temel inflamatuvar belirteç değerlerinin yüksek olması göze çarpmıştır. SYNTAX skoru ile sırasıyla CRP, WBC, Nötrofil sayısı, Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) ve C-reaktif protein/Albumin Oranı (CAR) arasında pozitif yönlü istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur (SYNTAX ile sırasıyla *CRP*; $p=0.013$; *wbc* $p=0.015$; *nötrofil sayısı* $p=0.004$; *NLR* $p=0.002$; *CAR*; $p=0,003$). Benzer yönde gensini skorlaması ile sırasıyla *CRP*; $p=0.006$, *WBC*; $p=0.007$, *nötrofil sayısı*; $p=0.025$, *CAR*; $p=0,001$ anlamlı olacak şekilde ilişki saptanmıştır.

Sonuç: Çalışmamızdaki hastalarda SYNTAX ve Gensini skorları kullanılarak hesaplanan koroner arter hastalığı yaygınlığı ile inflamatuvar belirteçlerden CRP, CRP/Albumin oranı (CAR), beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, Nötrofil/Lenfosit oranı (NLR) arasında istatistiksel olarak anlamlı ve pozitif ilişki saptanmıştır.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, inflamasyon, SYNTAX skoru, Gensini skoru

ABSTRACT

Introduction and Aim: Coronary artery disease (CAD) and acute coronary syndromes are among the most common causes of death in our country and the world today. Although these diseases, which arise on the basis of atherosclerosis, have multifactorial aspects such as genetic and environmental, recent studies have shown us that atherosclerosis is an inflammatory process. Because of the high mortality and morbidity rates of acute coronary syndromes, it is important to determine and manage the prognosis well. For this reason, many scoring systems have been developed to determine the extent and prognosis of the disease, and even to guide their treatment. The most commonly used scorings are syntax and gensini scoring. In our study, we aimed to determine whether there is a relationship between inflammatory markers and the prevalence of coronary artery disease determined by scoring in patients with acute coronary syndrome .

Material and Methods: A total of 190 patients with the diagnosis of acute coronary syndrome admitted to the Cardiology Coronary Intensive Care Service of Recep Tayyip Erdoğan University Faculty of Medicine for 6 months between 15.04.2021 and 01.10.2021 were included in this study. The name, gender and age information of the patients participating in the study were obtained. The patients' backgrounds were investigated for additional hypertension, diabetes mellitus, hypercholesterolemia, and coronary artery disease. In addition to these, the presence of family history in terms of cardiovascular disease, smoking and obesity were questioned. Coronary artery disease prevalence was determined by scoring systems by recording the information after coronary angiography performed during the treatment of the patients. They were grouped according to their scores. It was investigated whether there was a relationship between inflammatory marker values measured during hospitalization and scoring classifications.

Results: Of the 190 patients included in the study, 16.3% (n=31) were female and 83.7% (n=159) were male. Their ages ranged from 32 to 89 years, with a mean age of 61.09 ± 11.39 years. In our study, it was observed that the basic

inflammatory markers were higher in patients with high Syntax and Gensini scores. A statistically significant positive correlation was found between SYNTAX and CRP, WBC, Neutrophil count, Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR) and CAR, respectively (with SYNTAX, CRP; $p=0.013$; WBC $p=0.015$; neutrophil count $p=0.004$; NLR, $p=0.002$; CAR; $p=0.003$). A relationship with Gensini scoring in a similar direction was found with CRP; $p=0.006$, WBC; $p=0.007$, neutrophil count; $p=0.025$, CAR $p=0.001$ being significant.

Conclusion: A statistically significant and positive correlation was found between the calculated SYNTAX and Gensini scores and inflammation markers, which CRP, White Blood Cell (WBC), Neutrophil count, Neutrophil/Lymphocyte ratio (NLR) and CAR, respectively in the patients in our study.

Key Words: Acute coronary syndrome, inflammation, syntax score, gensini score

İÇİNDEKİLER

ÖZET	v
ABSTRACT.....	vii
İÇİNDEKİLER	ix
TABLolar DİZİNİ	xi
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	xii
SİMGELER ve KISALTMALAR	xiii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ARTER DUVARININ ANATOMİSİ	3
2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI.....	4
2.2.1.Tanım ve Epidemiyoloji.....	4
2.3. ATEROSKLEROZ	6
2.3.1. Aterosklerozun Histopatolojisi	7
2.3.2. Aterogenez Hipotezleri	10
2.3.3. Ateroskleroz Patogenezinde Rol Alan Maddeler.....	13
2.3.3.1. Adezyon Molekülleri	13
2.3.3.2. Sitokinler.....	14
2.4. AKUT KORONER SENDROM.....	15
2.4.1. AKUT KORONER SENDROMLARIN SİNİFLANDIRILMASI.....	17
2.4.1.1. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMI).....	17
2.4.1.2. ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI).....	18
2.4.1.3. Anstabil Anjina Pektoris (USAP)	19
2.4.2. TANI	20
2.4.2.1. Klinik Başvuru, Hikaye ve Risk Faktörleri.....	20

2.4.2.2. Elektrokardiyografi	26
2.4.2.3. Miyokardiyal Hasar Belirteçleri.....	27
2.4.2.4. Ekokardiyografi	28
2.4.2.5. Koroner Anjiyografi (KAG)	29
2.5. KORONER ARTER HASTALIĞININ CİDDİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ve KORONER ANJİOGRAFİ SKORLAMALARI	30
2.5.1. SYNTAX Skorlama Sistemi	30
2.5.2. Gensini Skorlama Sistemi.....	36
2.6. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ.....	39
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	43
3.1. Çalışmanın Şekli	43
3.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri	43
3.3. Örneklem ve Evren	43
3.4. İstatiksel Analiz.....	45
4. BULGULAR.....	46
5. TARTIŞMA	60
6. SONUÇ	69
7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	70
8.KAYNAKLAR	71

TABLÖLER DİZİNİ

Tablo 1: Miyokard Enfarktüsünün En Son Yapılan Evrensel Tanım	17
Tablo 2: Göğüs Ağrısı Nedenleri	21
Tablo 3: Akut Koroner Sendromların Risk Faktörleri	22
Tablo 4: Sgarbossa kriterleri	27
Tablo 5: Syntax Skorlama Sisteminde Kullanılan Lezyon Özellikleri	Hata!
Yer işareti tanımlanmamış.	
Tablo 6: Syntax Skorlama Sistemi Algoritması	36
Tablo 7: Gensini Skorlama İndeksi Hesaplaması	38
Tablo 8: hs-CRP düzeyini değiştiren nedenler	42
Tablo 9: Hastaların Yaş Bilgileri	46
Tablo 10: Hastaların Kan Basıncı, Kalp Hızı ve EF Değerleri	47
Tablo 11: Hastaların Hemogram Parametreleri	48
Tablo 12: Hastaların Biyokimyasal Parametreleri	49
Tablo 13: Hastaların İşlem Öncesi İlaç Kullanımı	50
Tablo 14: Skorlama ve Koroner Anjiyografi Sonuçları Verileri	51
Tablo 15: SYNTAX ve Gensini Skorlamaları ile İnflamatuvar Parametrelerin Korelasyon Analizi	52
Tablo 16: SYNTAX Sınıflamasına Göre Kan Basıncı, Kalp Hızı, EF, Kılıplı Sınıfı ve KAG Verilerinin Değerlendirilmesi	54
Tablo 17: SYNTAX Sınıflamasına Göre Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi	55
Tablo 18: Gensini Sınıflamasına Göre Kan Basıncı, Kalp Hızı, EF, Kılıplı Sınıfı ve KAG Verilerinin Değerlendirilmesi	57
Tablo 19: Gensini Sınıflamasına Göre Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi	58

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Arter duvarı histolojik görünümü.....	4
Şekil 2: Ateroskleroz gelişimi (41).....	7
Şekil 3: Stabil plak ve rüptüre plağın karşılaştırılması.....	9
Şekil 4: Aterom plak oluşum evreleri.....	10
Şekil 5: Oksidatif modifikasyon hipotezi	11
Şekil 6: Retansiyona Yanıt Hipotezi	12
Şekil 7: Akut Koroner Sendromların sınıflandırılması.....	15
Şekil 8: Sol baskın sistem (Posterior Desendan Arter sol koroner arterin dalıdır.).....	32
Şekil 9: Sağ baskın sistem (Posterior Desendan Arter sağ koroner arterin dalıdır.).....	32
Şekil 10: Tam tıkalı segment uzunluğunun değerlendirilmesi	34
Şekil 11: Duke Bifurkasyon Sınıflaması	34
Şekil 12: Gensini Skorum Sistemi (sol), örnek hesaplama (sağ).....	37
Şekil 13: Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	46
Şekil 14: Hastaların risk faktörleri oranları	47
Şekil 15: KAH yaygınlığına göre hastaların dağılımı	51
Şekil 16: Culprit Arter dağılımı.....	52
Şekil 17: Gensini ve CRP/Albumin Oranı korelasyon grafiği	53
Şekil 18: SYNTAX ve CRP/Albumin Oranı korelasyon grafiği.....	53

SİMGELER ve KISALTMALAR

ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC	: Amerikan Kardiyoloji Koleji
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
ALT	: Alanin aminotransferaz
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
ApoB-100	: Apolipoprotein B-100
ART	: Arterial Revascularization Therapies Study
AST	: Aspartat aminotransferaz
Ca	: Kalsiyum
CABG	: Koroner Arter By-pass Graft
CAO	: CRP/Albümin Oranı
CCS	: Kanada Kardiyovasküler Derneği
CDC	: Hastalık Kontrol Merkezi
CK	: Kreatin kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz-Miyokard İzoenzimi
CRP	: C Reaktif Protein
Cx	: Circumflex
DM	: Diabetes Mellitus
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
EF	: Ejeksiyon Fraksiyon
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
EKO	: Ekokardiyografi
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
FRISCH	: Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease
GFR	: Glomerüler Filtrasyon Hızı
HB	: Hemoglobin
HB-GF	: Heparin Bağlayan Büyüme Baktörü
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HL	: Hiperlipidemi
hs-CRP	: Yüksek Hassasiyetli CRP
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İntraselüler Adezyon molekülü -1
IFN-γ	: Interferon-γ
IL-1,IL-6	: Interlökin-1 ve Interlökin-6
İKH	: İskemik Kalp Hastalığı
İVS	: İntravasküler Ultrasonografi
K	: Potasyum
KAG	: Koroner Anjiyografi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler Hastalık
LA	: Sol Atriyum
LAD	: Sol Ön İnlen Koroner Arter
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LMCA	: Sol Ana Koroner Arter

LV	: Sol Ventrikül
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
MACCE	: Major Adverse Cardiac And Cerebrovascular Events
MCP-1	: Monosit kemoaktranprotein-1
MPV	: Ortalama Platelet Hacmi
Na	: Sodyum
NCEP-ATP III	: National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III
NLR	: Nötrofil/ Lenfosit Oranı
NO	: Nitrit Oksit
NSTEMI	: ST Segment Yükselmesi Olmayan Miyokart Enfarktüsü
Ox-LDL	: Okside LDL Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
PECAM -1	: Platelet Endotelial Selüler Adezyon Molekülü -1
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
PLT	: Trombosit Sayısı
RCA	: Sağ Koroner Arter
SYNTAX	: SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery
STEMI	: ST Segment Yükselmesi Olan Miyokart Enfarktüsü
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TG	: Trigliserid
TK	: Total Kolesterol
TNF	: Tümör Nekrozis Faktör
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
USAP	: Unstabil anjina pektoris
VCAM-1	: Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

1.GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) günümüzde ülke ve dünya çapında en sık ölüm nedenlerinin başında gelmektedir (1). Koroner arter hastalığı (KAH) genetik, çevresel faktörler gibi karmaşık ve uzun süreçlerin etkisiyle oluşan ateroskleroz ile ilişkili en sık görülen kalp hastalığıdır (2). Aterosklerozun sadece bir lipid bozukluğu sonucu oluşan bir patoloji olmadığı yıllar içinde anlaşılarak, kronik inflamatuvar patofizyolojiye sahip olduğu ispatlanmıştır (3). İnflamatuvar hücreler ve pro-inflamatuvar sitokinler, lezyonların erken ve geç evrelerinde hem de hassas plak rüptürü sonrasında oluşan trombüs aşamalarında izlenmiştir. Birçok etmen zemininde meydana gelen anti-inflamatuvar ve pro-inflamatuvar sitokinlerin arasındaki dengenin bozulması aterosklerotik sürecin başlamasına, ilerlemesine, plak instabilitesine ve bunun sonucu olarak akut koroner sendromun oluşmasına yol açar (4).

Aterosklerozis temelindeki inflamatuvar yanıtın değerlendirilmesi ve düzeyinin saptanması konusunda beyaz kan hücreleri, akut faz reaktanları, adezyon molekülleri ve sitokinler gibi birçok biyobelirteçler kullanılmıştır. Bunların en çok araştırılanı karaciğerde sentez edilen akut faz reaktanı olan C-reaktif proteindir (5). Akut koroner sendromda stres ile vücutta salınan kortizol hormonu salınımına bağlı olarak nötrofil sayısı artarken, lenfosit sayısında düşme izlenmektedir (6, 7). Akut koroner sendromun en erken bulgularından olan bu denge, yani nötrofil sayısı/lenfosit sayısı oranı (NLR), inflamasyonun şiddeti, ateroskleroz ve dolayısıyla koroner arter hastalığı yaygınlığı hakkında bize bilgi sunmaktadır (8, 9).

KAH'nın ve akut koroner sendromların altın standart tanı ve tedavi yöntemi koroner anjiyografidir. KAG esnasında hesaplanan SYNTAX skoru(SS) bizlere revaskülarizasyon aşamasında nasıl yol izlememiz gerektiğine dair fikir vermektedir (10). SS bir bilgisayar programı aracılığı ile ardışık, interaktif bir dizi soru ile hesaplanır. Koroner arter hastalığının ciddiyetini belirlemede anjiyografik olarak lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve lezyonun yerleşimi gibi özellikler kullanılarak hazırlanan SYNTAX skorum sistemi, önemli veriler sunmaktadır (10). SYNTAX skorum sisteminde her lezyon için puanlar ayrı ayrı hesaplanır

ve toplam SS tüm bu lezyon puanlarının toplanmasıyla elde edilir. SYNTAX skoru 0-22 düşük, 23-32 orta, 33 ve üzeri yüksek olarak kabul edilir (11). Buna göre özellikle diyabetik, sol ana koroner hastalığı ya da çoklu damar hastalığı olan hasta grubu perkutan koroner girişim veya koroner arter by-pass greft operasyonu açısından değerlendirilir. Yüksek SYNTAX skoru mortalite ve morbidite artışının bir öngördürücüsüdür (12).

Gensini skortlama sistemi damar darlık yüzdesi için belirlenen Gensini ciddiyet kat sayısının (darlıklar %25, %50, %75, %90, %99 ve tam tıkanıklık; Gensini puanları sırasıyla 1, 2, 4, 8, 16 ve 32) darlığın bulunduğu damar bölgesinin beslediği miyokart sahasının fonksiyonel önemine göre belirlenen katsayı ile çarpımı sonucunda elde edilir (13). Gensini skoru 0-24 arasında ise hafif koroner ateroskleroz, 24-53 arası orta, 54 ve üzeri ise şiddetli koroner ateroskleroz olarak kabul edilir (14).

Bu çalışmamızda AKS tanısı ile yatan ve PKG yapılan hastalarda koroner arter hastalığı yaygınlığı ile inflamatuvar belirteç arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

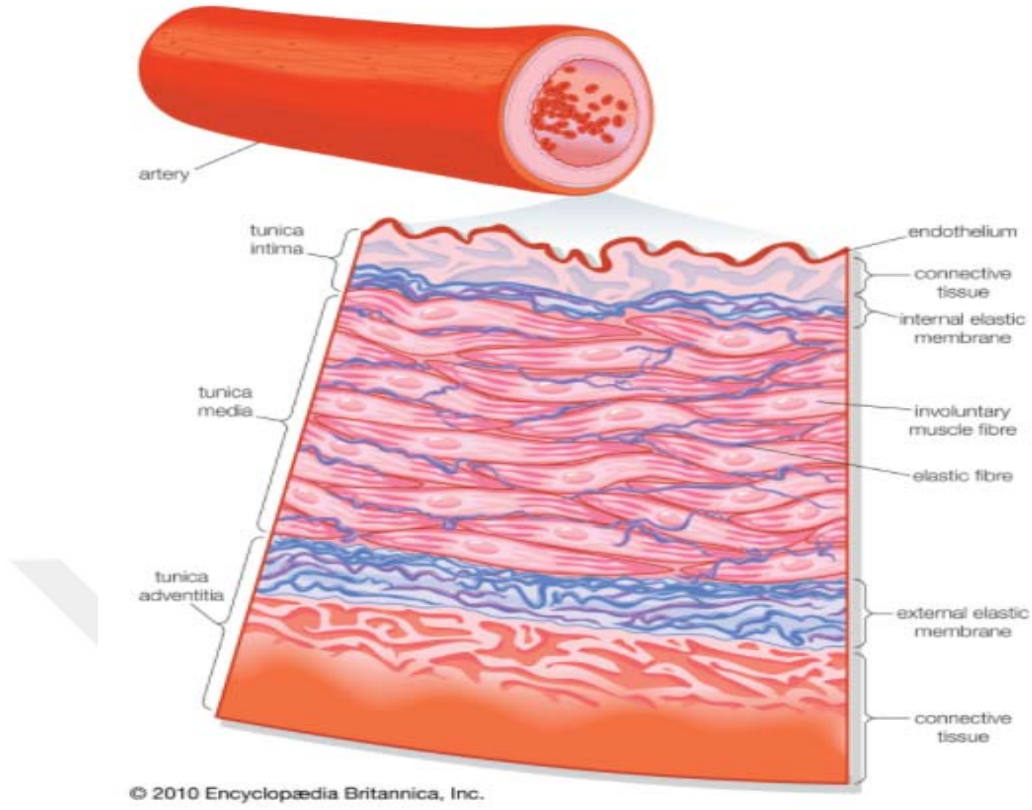
2.1. ARTER DUVARININ ANATOMİSİ

Arter duvarı histolojik olarak incelendiğinde üç tabakadan meydana gelir. Bu tabakalar sırasıyla; kan dolaşımının sağlandığı lümeniden başlamak üzere ilk bariyer kısmı oluşturan tunika intima, düz kas tabakasından oluşan tunika media ve en dışta bağ dokusunun meydana getirdiği tunika adventisyadır (15).

Tunika İntima: Tek sıra şeklinde yerleşmiş endotel tabakası, bazal membran ve primitif mezenkimal hücrelerden oluşturduğu bir bağ dokusudur. Endotel tabakası lümen içeriği ile arter çeperi arasında bariyer oluşturarak geçirgenliğin kontrolünü sağlar. Yaşlanma ile birlikte bağ doku lif artışı, proteoglikan ve mezenkimal hücrelerin birikimi başlar. Bu durum intimal kalınlaşmaya sebep olur. Bu olayın temelinde kontraktilite özelliğini kaybetmiş mezenkimal modifiye düz kas hücrelerinin olduğu düşünülmektedir. Ateroskerozun olduğu ilk kısımdır.

Tunika media: Arter duvarının en kalın tabakasıdır. Elastik lifler, glikozaminoglikanlar, kollajen ve tek tip vasküler düz kas hücrelerinden oluşur. Düz kas hücreleri kompleks, organize ve konsantrik daireler şeklinde arter lümenini çevreler. Küçük arterler ve arteriyollerde bu tabaka daha kalın olup damar direncini oluşturan ve dolayısıyla kan basıncını etkileyen ana oluşumdur. Büyük ve orta arterler tunika media tabakasından elastin maddesi bulundurması ile diğer arterlerden ayrılır. Tunika media tabakasından bulunan düz kas hücreleri damar tonusunu ve kontraktilitesini ayarlar.

Tunika adventisya: Fibroblast, mast hücreleri ve adiposit hücreleri içinde barındıran bağ dokusu stroması ile desteklenmiş, gevşek yapıdaki en dış tabakadır. Bu tabakada vasovasküler yapılar, lenf damarları, sempatik sinir uçları ve kollajen lifler bulunur (16, 17).



Şekil 1: Arter duvarı histolojik görünümü

2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI

2.2.1.Tanım ve Epidemiyoloji

KAH, dünyada en önde gelen morbidite ve mortalite sebeplerinden biridir (18, 19). Sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde koroner arteriyel yatakta yağlı çizgilenmeler ile başlayıp, ilerleyen dönemlerde koroner kan akımında azalma ve miyokardiyal dokuda iskemiye neden olan *ateroskleroz* temelinde oluşan patolojik bir süreçtir (20). KAH, büyük oranda aterosklerotik süreçlerin sebep olduğu, sorumlu arterin kanlandığı miyokart alanda iskemi ile karakterize, ani ölüm, stabil anjina pectoris veya sessiz iskemi, unstabil anjina pectoris, akut miyokart enfarktüsü, ileti bozukluğu ve buna benzer klinik durumları içinde barındıran klinik bir tablo olarak tanımlanabilir (21). Hem ülkemizde hem de dünyada prevalansı giderek artmaktadır. Kronik bir hastalık olması sebebiyle ciddi bir

ekonomik yük iken, yaşam kalitesine olumsuz etkisinden dolayı önemli bir sosyal problemdir (22).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'nün raporuna göre, en sık karşılaşılan erişkin ölüm nedeni kardiyovasküler hastalıklardır(KVH). Bu durum ülkemiz gibi gelişmekte olan ülkelerde daha belirgin biçimde ortaya çıkmaktadır. 2012 yılında tüm dünyada bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümlerin 17,5 milyonu KVH nedeniyledir. Bu ölümlerin 7,4 milyonu iskemik kalp hastalığına, 6,7 milyonu inmeye bağlıdır (23). DSÖ, KVH bağlı ölümlerin 2030 yılında 23,4 milyon olacağını öngörmektedir (24). DSÖ verileri KAH'a bağlı ölümlerin son yirmi yılda kadınlarda % 120, erkeklerde % 137 oranında artacağını öngörmektedir. Kronik bir hastalık olan KAH sosyo-ekonomik açıdan da önemli bir sorun oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre tüm yatarak tedavi giderlerinin dörtte birini, 71,2 milyar dolarla KAH oluşturmaktadır (25, 26).

Türkiye İstatistik Kurumu'nun (TÜİK) 2019 tarihli bülteninde, 2018 yılında tüm ölüm vakalarının %38,4'ü dolaşım sistemi hastalıklarıdır. Dolaşım sistemi kaynaklı ölümlerin ise %39,7'sini iskemik kalp hastalığı oluşturmaktadır. İskemik kalp hastalığını sırası ile %22,4 ile serebrovasküler hastalıklar ve %8,3 ile hipertansif hastalıklar izlemektedir (13). Ülkemizde 1990 yılından itibaren yürütülen TEKHARF çalışmasında ülkemiz ölüm nedenleri sıralamasında KAH %42 oranı ile birinci sıradadır. Toplumumuzda koroner ölüm, 45-74 yaş grubu kıyaslanınca, Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyelerdedir. Ülkemiz nüfusu nispeten genç yapıdayken, halkımızdaki KAH mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip ülkelerdeki kadar yüksek olması, oldukça kaygı verici bir durumdur (27).

2.3. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, büyük ve orta boy arterlerin intima tabakasının kronik, inflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalığıdır. Genellikle aort, koroner, iliak, femoral, renal ve intrakranial damarları tutar. Ateroskleroz neredeyse her insanda görülen bir durumdur. Bu durum çocukluk çağında başladığı bilinmektedir (28). Aterosklerozun oluşum mekanizmaları uzun yıllardır bilim adamlarının dikkatini çekmektedir. İlk olarak 1856'da Alman patolog *Rudolph Virchow* aterosklerozun, plazma komponentlerinin arter duvarında sebep olduğu inflamatuvar bir yanıt olarak ortaya çıktığını öne sürmüştür (29). Ateroskleroz arterin intimasından başlayan plazmadaki aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen kompleks inflamatuvar ve fibroproliferatif bir yanıttır (30, 31).

Ateroskleroz, lipitten zengin köpük hücrelerinin subendotelyal birikimi ile başlayan hem akut hem de kronik ilerleyici bir süreçtir. Damarları fokal ve düzensiz şekilde tutar. Dokuların oksijenizasyonunun bozulmasıyla klinik bulgular vermeye başlar (32). İlk aşama olarak LDL gibi lipid bileşiklerinin subendotelyal dokuda tutulmasına sebep olan endotelyal hücrelerin aktivasyonu, disfonksiyonu ve yapısal değişiklikleri aterosklerozun ilk aşamasını oluştururlar.

Subendotelyal tutulan LDL, enzimatik ve enzimatik olmayan reaksiyonlar ile oluşan serbest oksijen radikallerinin etkisi ile okside olur. Oksidasyon proinflamatuvar lipidlerin oluşmasına neden olur (33). Bu lipidler adhezyon molekülü olan vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1)'in endotelyumda ekspresyonunu uyarır. VCAM-1, T-lenfositler ve monosit için bir reseptör görevi görür. VCAM-1'in bağlanması, monositlerin ve T lenfositlerin lipid birikim bölgelerinde endotelyal yüzeye yapışmasına sağlar ve monositler makrofajlara dönüşür (34, 35). Makrofaj, okside lipoproteinleri fagosit ederek kolesterolü biriktirir ve aterosklerozun prototip hücresi olan lipitten zengin köpük hücrelerine dönüşür. Köpük hücreleri oluşumu sonrası fibroblastların proliferasyonu ve migrasyonun ardından düz kas hücreleri üzerinde *fibröz plak* oluşur. Plakın fibröz başlığının hacminin artması, yani tüm plağa oranı ve kalınlığı klinik durumu belirleyen en kritik faktördür. Ateroskleroz oluşumu şekil 2'de gösterilmektedir (36-40).

Ateroskleroz Gelişimi



Şekil 2: Ateroskleroz gelişimi (41)

Plağın büyümesi lipit çekirdeğin nekrozu, plak içerisinde kalsifikasyon, kanama, yüzey erozyonu sonucunda oluşur. Plak büyümesi sonucunda fiziksel veya psikolojik stres periyotları esnasında iskemi gelişmesine neden olacak kadar arteriyel lümeni daraltır. Bu iskemi sessiz ilerleyebileceği gibi angina pectorise de neden olabilir. Makrofajlardan salınan matriks metalloproteinazların fibröz şapkaya yaptığı yıkıcı etkiye plağın yüzeyinden geçen kan akımının oluşturduğu gerilim (*shear stress*) eklendiğinde *akut plak rüptürü* görülebilir. Plak rüptürü ile akut miyokard enfarktüsü, kararsız angina, ventrikül fibrilasyonu ile gelişen ani kardiyak ölümü içeren klinik durumlar ortaya çıkabilir (41, 42).

2.3.1. Aterosklerozun Histopatolojisi

Amerikan Kalp Cemiyeti(AHA) Damar Lezyonları Komitesi, aterosklerotik lezyonların ilerleyişini histopatolojik olarak sekiz farklı sınıfa ayırmıştır (43, 44).

Tip I Lezyon: En erken aterosklerotik aşamadır. Minimal lipid birikimleri ve nadir makrofaj yani köpük hücreleri izlenir. Doğum sonrası bebeklerin neredeyse yarısında tip I lezyon vardır.

Tip II lezyon: Makrofaj köpük hücreleri daha yoğun bulunmaya başlar. Endotel üzerinde sarı, yüzeyden kabarık *yağlı çizgilenmeler* şeklinde görünürler. Bu tip lezyonlarda az sayıda T hücreleri, mast hücreleri ve lipitten zengin düz kas hücreleri bulunur. Tip II lezyonlar çocuklarda sık görülür.

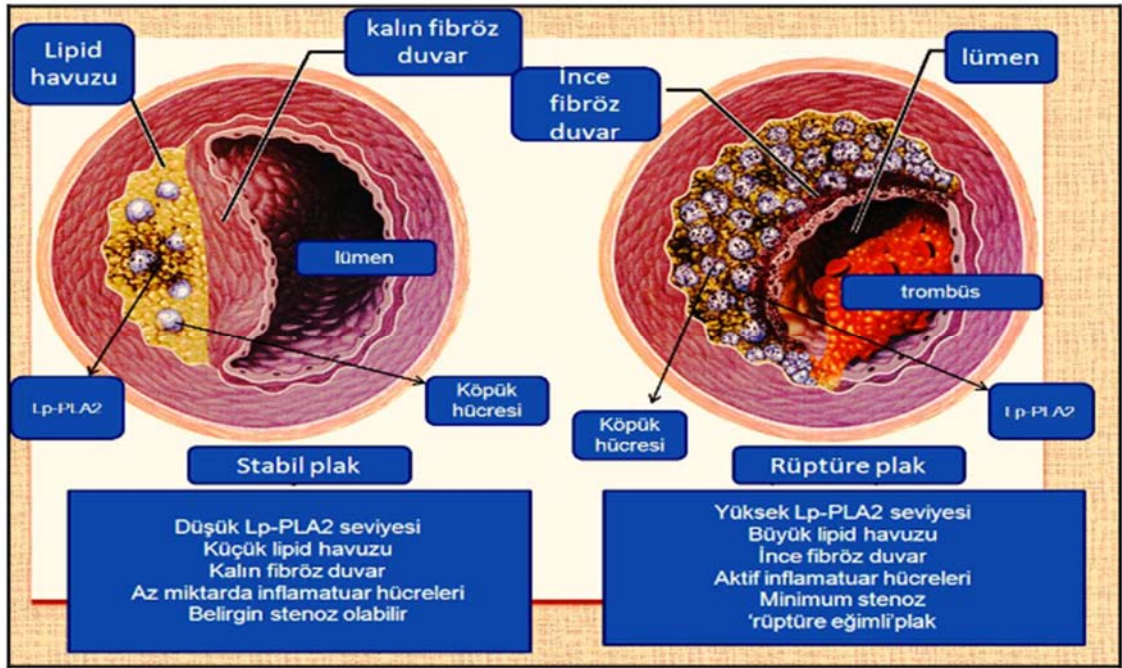
Tip III lezyon: Küçük ekstrasellüler lipid depozitleri izlenmeye başlar. Lipid depozitleri intimanın hücresel yapısını bozar ve ekstrasellüler matriks kompartmanını genişletir. Bu lezyonlar zaman içerisinde *aterom plağına* dönüşürler. Tip I-III lezyonlar klinik semptomlara sebep olmazlar.

Tip IV lezyon: Ekstrasellüler lipid miktarı artmış ve hücre içeriği zayıf kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid çekirdeği inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Normal görülen bir koroner arterin bir bölümünde tıkanıklık veya ciddi darlık geliştiği zaman yırtılmış tip IV lezyonlarda trombüs oluşumu söz konusudur. Tip IV lezyon çoğunlukla yarım ay şeklindedir ve damar duvarı kalınlığını artırır (45).

Tip V lezyon: Yoğun bağ doku depolanması vardır. Lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir başlık (*fibröz cap*) oluşur. Çekirdeği lümenenden bu fibröz cap ayırır. Bu lezyonun hacmi ciddi seviyelere ulaşması nedeniyle lümen çapı daralmaya başlar (46-48). Tip V plakların hepsinde ortak olarak fibromüsküler bir başlık bulunur. Bu başlık göreceli olarak kalın ve uniform olabilir. Lipid çekirdek plak hacminin %10-70'ini tekabül edebilir (45).

Tip VI lezyon: Çoğunlukla tip V plakların trombozu veya kanaması sonucu oluşan plaklardır.

Bu lezyonun temeli plağın rüptüre olmasıdır. Subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar gözlenir. Akut miyokart enfarktüsü ve kararsız angina gibi klinik olaylar genellikle tip VI lezyona bağlıdır (49-51).

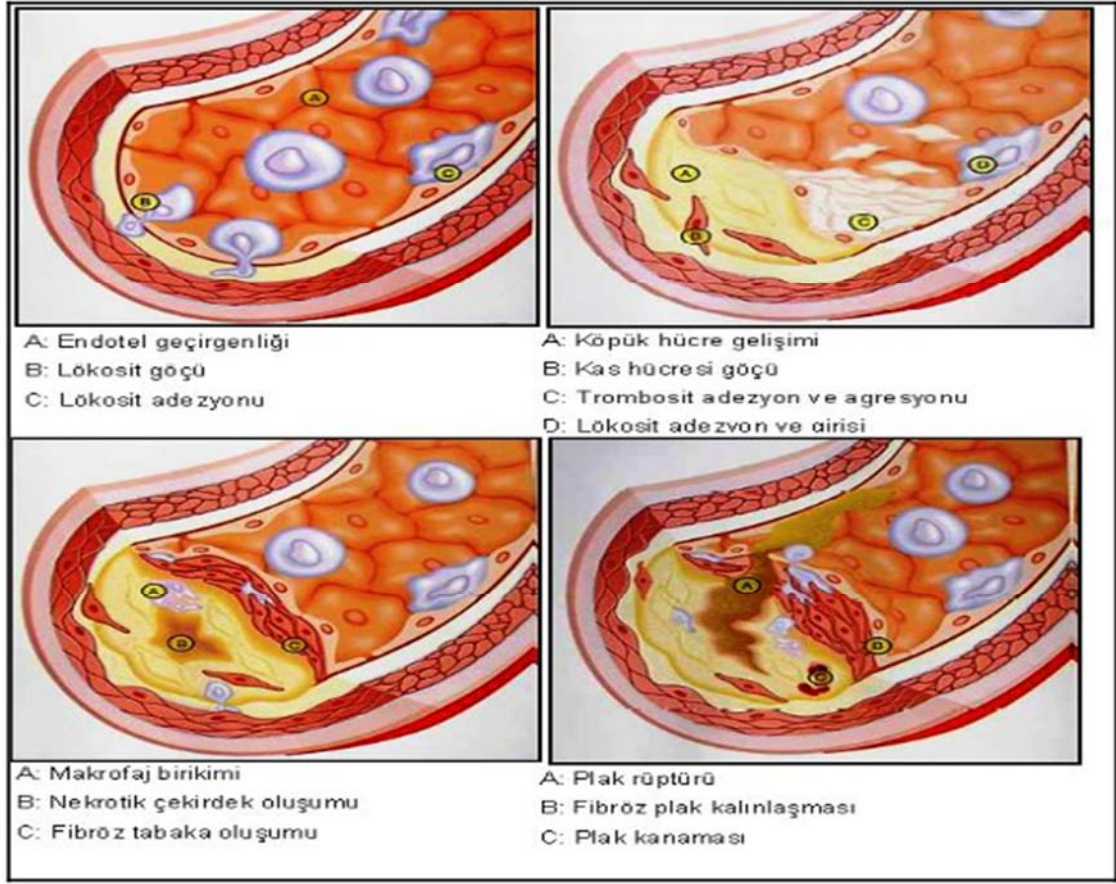


Şekil 3: Stabil plak ve rüptüre plağın karşılaştırılması

Tip VII lezyon: Bu aşamada plaklarda yoğun kalsifikasyon izlenmeye başlar.

Tip VIII lezyon: Neredeyse tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlar daha stabil seyirlidir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonların tip VIII lezyona dönüşmesi klinik açıdan büyük yarar sağlar. Statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren pek çok çalışmalar vardır (52). Bu lezyonların gelişimi histopatolojik düzeyde şekil 4'de gösterilmiştir.

Batı toplumlarında hemen herkeste plak bulunmasına rağmen herkeste iskemik kalp hastalığı (İKH) gelişmez. İKH gelişenlerde risk faktörleri ile plak sayısı ilişkilidir (45). Tip IV ve tip V plaklar çoğunlukla koroner anjiyografide saptanmayabilir. Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde media inceliyor atrofiye gider. Bu sayede plak lümenine doğru değil de içeri doğru tümsekleşmesine neden olur. Bu aşamada *İntravasküler ultrasonografi (IVUS)* gibi teknikler ancak plakların tespit edilmesinde yardımcı olabilir (52).



Şekil 4: Aterom plak oluşum evreleri

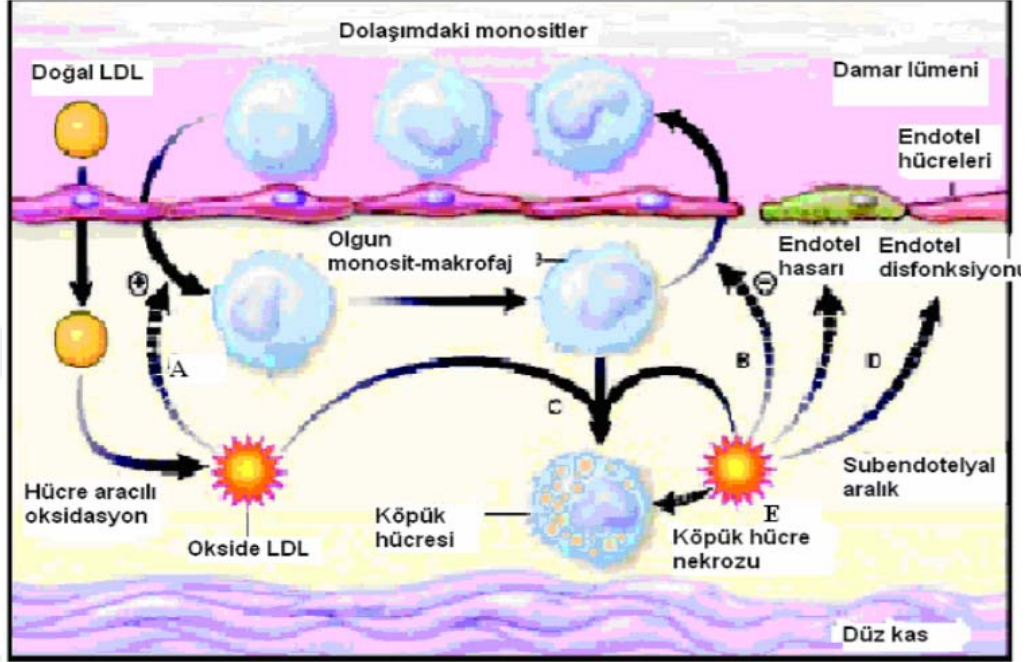
2.3.2. Aterogenez Hipotezleri

Ateroskleroz gelişimine ilişkin olayları açıklayabilmek için üç farklı hipotez ortaya atılmıştır (35). Bunlar;

- Oksidatif modifikasyon hipotezi
- Tutulmaya (retention) yanıt hipotezi
- Hasara yanıt hipotezidir.

a) Oksidatif modifikasyon hipotezi: Aterosklerozda oksidatif modifikasyon hipotezi, Goldstein ve arkadaşlarının költüre makrofajların kimyasal olarak okside (modifiye) olmuş LDL (OxLDL) varlığında lipit yüklü hücrelere dönüştüğü sonucuyla ortaya çıkmıştır (53). Okside LDL'nin in vitro düz kas hücresi ve endotel hücrelerinde monosit kemotaktik protein-1'in sentezini

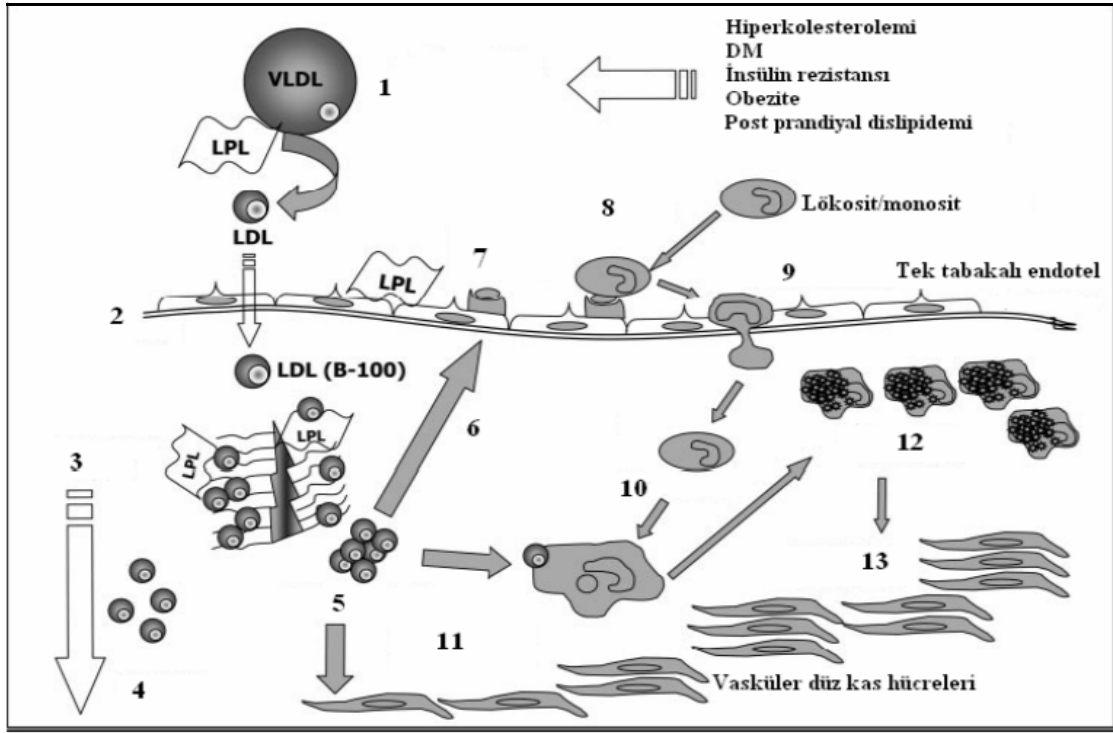
arttırdığı gösterilmiştir. OxLDL, monosit ve lenfositler için kemotaktiktir ve OxLDL'nin düz kas hücrelerinin proliferasyonunu uyardığı gösterilmiştir (35). OxLDL, köpük hücre oluşumu için makrofajlar tarafından hızla hücre içine alınır. Ayrıca, OxLDL endotelial hücreler gibi bir takım hücelere sitotoksiktir (54).



Şekil 5: Oksidatif modifikasyon hipotezi

(A: OxLDL monosit kemotaksisini uyarır. B: Monosit gidişini engeller. C: Köpük hücre oluşumuna aracılık eder. D: OxLDL endotel disfonksiyonu ve hasarına yol açar. E: OxLDL birikiminden dolayı köpük hücre nekrozu oluşur).

b) Retansiyona yanıt hipotezi: Bu hipoteze göre aterosklerozu tetikleyen olay lipoprotein retansiyonudur. Arter duvarına lipoprotein retansiyonu, ekstrasellüler matriks komponentleriyle bağlantılı gibi görünmektedir. Özellikle, apolipoprotein B-100 (Apo B-100) içeren lipoproteinlerin, damar duvarına birikiminin inflamatuvar kaskadı tetiklediği düşünülmektedir (35). Şekil 6'da retansiyona yanıt hipotezi özetlenmiştir.



Şekil 6: Retansiyona Yanıt Hipotezi

1. Lipoprotein sekresyonu ve lipoliz 2. Artere geçiş 3. Bağlanma ve tutulma 4. Dışarı sızma (efflux) 5. Birikme 6. Kemotaksis 7. Adezyon moleküllerinin ekspresyonu 8. Eklenme 9. Damar dışına atılma 10. Farklılaşma 11. Modifiye LDL'nin içeri alınması 12. Köpük hücre oluşumu 13. Vasküler düz kas hücre proliferasyonu

c) Hasara yanıt hipotezi: Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, hasara yanıt hipotezinin köşe noktasıdır (55). Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır (Şekil 7). Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Endotel disfonksiyonu sonucundan endotelin seçici geçirgen ve bariyer olma özelliği ile antitrombotik yapısı bozulur. Bunun sonucu olarak gelişen inferoproliferatif olaylar aterosklerotik plağın oluşmasına sebep olur (56). Kaybolan endotel hücrelerinin hızla yerine konması endotel hasarının en basit göstergesidir. Endotel permabilitesinin değişmesi, lökosit adezyonunun artması, vazoaaktif madde ve büyüme faktörlerinin salınması endotel disfonksiyonunu gösterir. Endotel hasarı endotel fonksiyonunu değiştirirken, önemli hücresel etkileşimlere sebep olarak aterosklerozun başlamasına yol açmaktadır (57).

Hasara yanıt hipotezinin kökeninde aşağıdaki özellikler vardır (55):

1. Endotel permeabilitesinde artış veya diğer endotel fonksiyon bozukluğu bulguları ile neticelenen genellikle hafif, fokal, kronik endotel hasarı alanları oluşması.
2. Esas olarak yüksek kolesterol içerikli LDL veya modifiye LDL ve aynı zamanda VLDL'ler olmak üzere lipoproteinlerin damar duvarı içine doğru geçişin artması.
3. Bu hasarlanma noktalarında endotel hücreleri, monosit / makrofajlar, T lenfositleri ve düz kas hücrelerini içeren bir dizi hücrel etkileşimlerin olması.
4. Ekstrasellüler matriks oluşumu ile beraber intimaadaki düz kas hücrelerinin çoğalması.

2.3.3. Ateroskleroz Patogenezinde Rol Alan Maddeler

2.3.3.1. Adezyon Molekülleri

Endotel disfonksiyonunun ortaya çıkması ile hücrelerin yüzeyinde adezyon molekülleri daha belirgin hale gelir (*up-regulasyon*). “Vasküler hücre adezyon molekülü-1”(VCAM-1) ve "intercellular adhesion molecule-1"(ICAM-1) gibi moleküller lökositlerin endotel hücresine daha kolay adezyonunu sağlar. Bunu destekler nitelikte deneysel olarak yüksek kolesterol içeren diyet ile beslenen tavşanların endotel yüzeyinde VCAM-1 düzeyinde artma olduğu gösterilmiştir (58, 59).

Normal arterlerdeki laminar akımın itme gücü aracılığı ile VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin ekspresyonunu baskılanır. Aterosklerozun çoğunlukla başladığı bölgelerde (dallanma noktaları gibi) laminar akım bozulmuştur. Buna ek olarak normal endotelial hücrelerde *nitrik oksit* salgınır. Nitrik oksit(NO) hem vazodilatasyon hem de lökosit adezyonunu engelleyen bir ajandır. Bozulan endotel yapısı NO salgınım avantajını kaybetmekle kaymayıp, monosit ve lenfositler için adezyonu artıran VCAM-1 reseptörleri gibi birçok gen ekprese olmaya başlar. Lökositler endotel duvarında, *selektin* ailesi aracılığıyla yuvarlanmaya başlarlar. Endotelde ‘*gap junction*’lar vasıtası ile ekstrasvasküler alana geçer (*diapedez*), intimaaya ilerler ve hücreler arası alana geçişini tamamlar (*transmigasyon*). Bu geçiş monosit kemotaksik protein-1(MCP-1) gibi kemotaktikler kolaylaştırır. Bunlara ek olarak Platelet Endotelial Hücreler

Adezyon Molekülleri (*PECAM-1*) ise dolaşımdaki hücrelerin damar duvarı ve dokulara ekstrasvazasyonunu sağlarlar (60, 61).

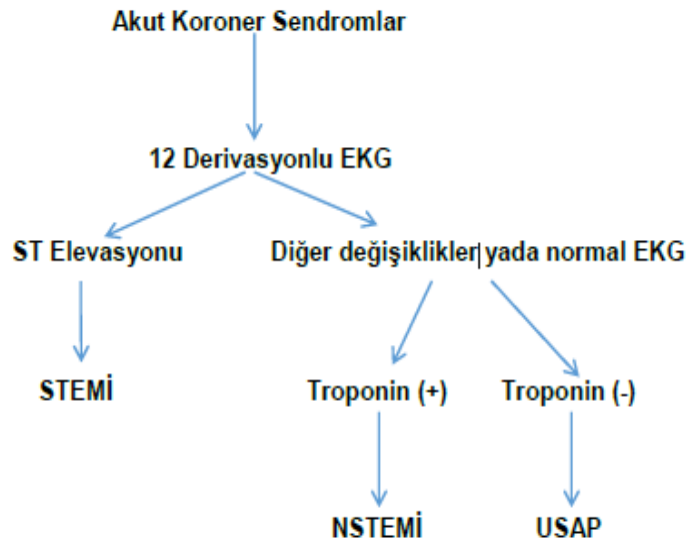
Glikoprotein yapısında olan *integrinler* hücrelerin birbirlerine ya da çevrelerindeki yapılara tutunmalarını sağlar. Ayrıca hücre dışı uyarıların hücre içindeki olayları başlatmasını sağlar. Plak rüptürü sonrası trombositlerin endotel hücrelerine ve subendotelyal yapılara tutunmasında rol oynayan glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri integrin yapısındadır (62). Selektinler tutunmak için diğer adezyon moleküllerinin aksine proteinin yapısından ziyade karbonhidrat ve glikopeptidleri tercih ederler. *E-selektin* endotel kaynaklıdır ve lökositlerin bu hücrelere tutunmasını ve subendotelyuma transmigrasyonunu sağlar. *P-selektin* (platelet kaynaklı) ateroskleroz bölgesinde lökositlerin agregasyonu ve endotel üzerinde yuvarlanmasına etki eder (63).

2.3.3.2. Sitokinler

Sitokinler aterosklerozun başlamasından, adezyon moleküllerindeki artışa, aterom plağının komplike olmasına kadar bir çok aşamada önemli yer tutar. IL-6, ana prokoagülan sitokindir. Fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü tip1 ve CRP düzeylerini artırır. IL-1, TNF- α gibi sitokinler ve CRP, adezyon moleküllerinin salınımını arttırdığı gibi lökosit agregasyonunu ve LDL'ye bağlanmasına neden olarak trombojeniteyi artırır. CRP monositleri uyarak koagülasyonda rol oynayan doku faktörü salınımına neden olur. İnterlökin-1 β (*IL-1 β*) ve TNF- α gibi sitokinler endotel hücresinde VCAM-1 geninin transkripsiyonuna neden olur. Aterom plağında bulunduğu gösterilen bir başka sitokin olan MCP-1, daha çok sayıdaki monositi plak bölgesine çeker (31, 64-66). Lezyondaki T lenfositlerin salgıladığı interferon- γ 'nın (*IFN- γ*) düz kas hücrelerinin apoptozisine neden olarak plağın daha da komplike olmasına yol açtığı düşünülmektedir (66, 67). İnterlökin-1 β ve TNF- α makrofajları aktive ederek *metalloproteinaz* salgılamalarını uyarırlar. Bu durum ise akut koroner sendromun belki de en önemli basamağıdır (68, 69). Ayrıca sitokinlerin en önemli etkilerinden bir diğeri ise akut koroner sendromların prognozunu belirlemede giderek önemi artan akut faz reaktanlarının yapımını uyarmalarıdır (70).

2.4. AKUT KORONER SENDROM

Akut koroner sendrom (AKS), miyokardiyal perfüzyonun bozulması veya rölatif olarak miyokardiyal perfüzyonun azalması sonucunda oluşan miyokardiyal iskemi ya da enfarktüs oluşturan, hayatı tehdit eden durumlardır. Bu klinik tanımlama ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) ve ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ve unstabil anjina pectoris (USAP) olmak üzere üç şekilde karşımıza çıkar (Şekil-8) (71, 72). Hastanın başvuru anındaki EKG'sindeki ST segmentine göre; ST segment elevasyonu olan ve olmayan türü ayrılırken; ST segment elevasyonu olmayan AKS'lar; yani NSTEMİ ve USAP ayrımı ancak kardiyak enzimler düzeylerine bakılmalıdır. Kardiyak enzimlerde anlamlı yükselme olması NSTEMİ, yükselme olmaması ise USAP tanısı koydurur (73). STEMI'de hastane öncesi ve hastane içi mortalite oranları yüksek iken NSTEMİ ve USAP durumlarında tekrarlayan infarktüs ve anjina oranları daha yüksektir (74-77).



Şekil 7 Akut Koroner Sendromların sınıflandırılması

AKS hastalarında tipik başvuru semptomları; retrosternal yerleşimli sol kola, boyuna veya çeneye yayılan ve aralıklı veya sürekli olabilen bası hissiyle karakterize göğüs ağrısıdır. Bu şikâyetlere dispne, karın ağrısı, bulantı, kusma, senkop gibi semptomlar eşlik edebilir. Bunlara ek olarak epigastrik ağrı, dispepsi, batıcı ağrı, yan ağrısı gibi atipik şikâyetler de görülebilir. Bu tarzda semptomlar özellikler yaşlılarda, kadınlarda, diyabetik hastalarda, kronik böbrek yetersizliği veya demans gibi hastalıklara sahip olanlarda daha sık görülür. Akut miyokart infarktüs (AMI) şüphesi olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin; tercihen troponinin yükselmesi veya düşmesine (99.persentilin en az 1 birim üzerinde), ek olarak iskemik semptomlar, elektrokardiyografi (EKG) takibinde patolojik Q dalgalarının ortaya çıkması, EKG’de yeni gelişen iskemi düşündüren ST segment değişikliği, görüntüleme yöntemleri ile miyokardiyal dokunun kaybı ve duvar hareket kusuru gibi bulguların en az birinin olması tanı koydurucudur (75, 78, 79).

2.4.1. AKUT KORONER SENDROMLARIN SINIFLANDIRILMASI

2.4.1.1. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

DSÖ, Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Amerikan Kardiyoloji Birliği (AHA) tarafından ortak MI tanımı yapılmıştır (Tablo 1) (80).

Tablo 1: Miyokard Enfarktüsünün En Son Yapılan Evrensel Tanım

Kardiyak biyobelirteçlerde (tercihen troponin), en az bir değerde üst referans sınırını aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması:

- İskemi belirtileri
- Yeni veya tahminen yeni anlamlı ST-T değişiklikleri veya yeni Sol Dal Bloğu
- EKG’de patolojik Q dalgalarının gelişmesi
- Yeni oluşmuş miyokard hasarının görüntülenmesi veya yeni oluşmuş duvar hareket bozukluğu
- Anjiyografi ya da otopsi ile intrakoronar trombüsün tespiti

Kardiyak biyobelirteçler için kan alınamadan ya da kardiyak biyobelirteçler yükselmeden gerçekleşen, miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni sol dal bloğunun eşlik ettiği kardiyak ölüm

Miyokart iskemisi ile birlikte kardiyak biyobelirteçlerde, en az bir değerin üst referans sınırını aşacak şekilde, yükselme ve/veya düşme olması durumunda, koroner anjiyografi veya otopside tespit edilen MI ilişkili stent trombozu

STEMI temel olarak tipik karakterde göğüs ağrısıyla birlikte EKG’de sol dal bloğu (LBBB) veya sol ventrikül hipertrofisi olmaksızın ardışık 2 derivasyonda (*V2 ve V3 hariç 1mm, V2 ve V3 için 40 yaş ve üzeri erkeklerde 2mm, 40 yaşın altında erkeklerde 2,5mm, kadınlarda 1,5mm ve üzeri*) ST elevasyonu görülmesi olarak tanımlanır. Bunların dışında yeni gelişmiş sol dal

bloğu varlığı ST segment elevasyonlu akut koroner sendrom eşdeğeri kabul edilmektedir (75).

Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) 2017 kılavuzunda acil revaskülarizasyon gerektiren STEMI tanısı, sadece tipik ST elevasyonu veya yeni gelişen LBBB ile sınırlı olmaktan çıkarılmıştır. Koroner oklüzyon ve iskeminin her zaman ST elevasyonu ile birlikte görülemeyeceği göz önüne alındığında, tipik belirtilerin eşlik ettiği sol veya sağ dal bloğu (yeni veya eski), hiperakut T dalgaları, ventriküler kalp pili varlığındaki değişiklikler anterior duvarda izole ST depresyonu, ST depresyonuna eşlik eden aVR'de ST elevasyonu gibi karakteristik olmayan EKG bulgularına sahip hastalarda da acil revaskülarizasyonun gerekliliği kılavuzda vurgulanmıştır (81, 82).

STEMI'de çoğunlukla koroner arterde tam oklüzyon sonucu, kollateral dolaşım var olsa bile yetersiz kaldığı, tam tıkanan damarın sulama alanında nekroz gelişmektedir. AMI'dan sonrası hayatta kalan hastaların yeni bir infarktüs geçirme riski, normal kişilerden sekiz kat daha fazladır ve %50'den fazlası reinfarktüs nedeniyle kaybedilmektedir (83). STEMI'de temel tedavi yaklaşımı, tanı sonrası antiplatelet ve antikoagülan tedavilerin hızlıca başlanması ve ivedilikle primer anjiyoplasti ya da fibrinolitik tedavi ile hızlı, tam ve sürekli reperfüzyonun sağlanmasıdır (81, 84).

2.4.1.2. ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)

Göğüste yanma, ağrı, baskı, sıkışma tarzında anjinal semptomlarla başvuran hastada EKG'de ST segment elevasyonu olmaksızın kardiyak enzim yükselmesiyle karakterizedir. NSTEMI miyokard iskemisinin olduğu ancak tıkanıklığın geçici ya da kısmi olmasına bağlı miyokard hasarının ve nekrozunun sınırlı kaldığı bir durumdur (35). EKG'de ST segment çökmesi, spesifik olmayan ST segment değişiklikleri veya normal EKG bulguları dahi görülebilir. NSTEMI başta troponin olmak üzere kardiyak biyobelirteçlerin yükselmesi ile USAP'tan ayırt edildiğinden AKS ile gelen hastalarda mutlaka seri biyobelirteç ölçümleri yapılmalıdır (85, 86).

NSTEMI tanısı konan hastalarda medikal tedaviye rağmen tekrarlayan iskemik olay görülme riski %35-50, ilk 30 gün içerisinde mortalite veya reinfarktüs gelişmesi riski ise yaklaşık %10'dur(85, 87).

2.4.1.3. Anstabil Anjina Pektoris (USAP)

Anstabil anjina pektoris tanısı genellikle hastanın başvuru sırasındaki klinik semptomları ile konur. Stabil anjina göğüs veya kolda derin, lokalize edilemeyen fiziksel egzersiz veya duygusal stres ile başlayan, 5-15 dakika süren ve istirahatle veya nitrogliserin ile hafifleyen sıkıntı hissi ile karakterizedir (88, 89).

Hastaların aşağıdaki özelliklerden en az birini tarif etmesi durumunda USAP tanısı akla gelmelidir;

- İstirahat halinde olan (veya minimal egzersiz sonrası) ve nitrogliserin verilmez ise sıklıkla 20 dakikadan uzun süren,
- Yeni başlangıçlı (son bir ay içinde) şiddetli ve künt ağrı olarak tanımlanan
- Daha şiddetli, uzamış, öncekilerden daha sık görülen göğüs ağrısı (89).

NSTEMI/USAP tek bir nedene bağlı bir hastalık olmaktan ziyade klinik bir sendrom olması nedeniyle etiyolojisinin belirlenmesi önemlidir. NSTEMI/USAP gelişimine yol açan beş patofizyolojik yol vardır:

- 1- Plak rüptürü veya erozyonu üzerine oturan tam tıkaçıcı olmayan trombüs (*en sık*)
- 2- Dinamik obstürüksiyon (*koroner spazm*)
- 3- İlerleyici mekanik daralma
- 4- İnflamasyon ve/veya enfeksiyon
- 5- Sekonder anstabil angina (*artmış miyokard oksijen kullanımı ya da azalmış sunumla ilişkilidir*) (90).

2.4.2. TANI

2.4.2.1. Klinik Başvuru, Hikaye ve Risk Faktörleri

Göğüs ağrısı şikayeti acil servis başvurularının önemli bir kısmını oluşturmaktadır. Acil serviste sorumlu hekimleri yaşamı tehdit eden göğüs ağrısı nedenlerini hızla tanıma ve tedavisine odaklanmalıdırlar. Her ne kadar bu bilinen ve üzerinde sıklıkla durulan ciddi bir durum olsa da acil servislerde %2-5 oranında akut koroner sendrom vakasının tanısı atlanmaktadır (91).

Tıbbi terminoloji olarak göğüs ağrısı; toraks sınırlarında içerisinde, hastaların tarif ettiği rahatsızlık hissi olarak tanımlanır. Bu sınır üstte suprasternal çentik, altta ksifoid, önde göğüs kafesi duvarı ve bilateral orta aksiller bölge arasında kalan alanı ifade eder (92).

Ağrının başlangıç şekli, süresi, yayılımı, ağrı başlarken hastanın mevcut durumu ve eşlik eden diğer semptomlar, ağrıyı arttıran ya da hafifleten faktörler anemnezde iyi sorgulanmalıdır. Hastanın sahip olduğu risk faktörleri ile klinik öyküsünden edinilen bütün bilgiler birleştirilerek tanı sağlıklı bir şekilde konulmaya çalışılmalıdır (93-95). Çeşitli göğüs ağrısı nedenleri tablo2’de gösterilmiştir (96-101).

Tablo 2: Göğüs Ağrısı Nedenleri

a.Kardiyak Nedenler	b.Nonkardiyak Nedenler
1.Yapısal kalp hastalıkları Sol ventrikül çıkış yolu darlıkları, Hipertrofik kardiyomiyopati, Valvüler ve subvalvüler aort darlıkları, Mitral valv prolapsusu, Kardiyomiyopatiler, Koroner arter anomalileri, Sinüs Valsalva anevrizma rüptürleri, Aort kökü diseksiyonu, Valvüler pulmoner darlık	1.Göğüs duvarı lezyonları Cilt lezyonları, Kas lezyonları, Kostokondritler, Kayan kosta sendromu, Hipersensitif kosta sendromu, Travmalar, Prekordial "catch" sendromu, Meme dokusuna ait nedenler, Vertebral nedenler, Tümörler, Jüvenil romatoid artrit, Trişinozis.
2.Edinsel hastalıklar Miyoperikarditler, Romatizmal miyoperikarditler, Otoimmün perikarditler, Koroner arterit, Enflamasyon, Tümörler, Pulmoner emboliler, Kokain kullanımı,	2.Solunum sistemi lezyonları Plörezi, Pnömotoraks, Pnömomediastinum, Trakeit, Bronşit, Pnömoni Astım vb. hastalıklar, Diafram irritasyonları, Orak hücreli anemi.
3.Ritm bozuklukları Supraventriküler taşikardiler, Ventriküler taşikardiler, Ventriküler ektopi.	3.Gastrointestinal sistem lezyonları Özofajit, Spazm, Reflü, Akalazya, Hiatus hernisi, Ülser vb hastalıklar Yabancı cisimler, Splenik fleksura sendromu.
	4.Psikojenik nedenler Hiperventilasyon, Konversiyon, Somatizasyon, Depresyon ve Anksiyete.
	5.Nörolojik sistem lezyonları Radiküler sendrom, Kafa içi basınç artması.

Akut Koroner Sendrom Risk Faktörleri

Yapılan çalışmalar sonucunda kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde birçok risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Bir kişide risk faktörleri ne kadar fazla bulunuyorsa KAH'nın insidansı bir o kadar artmaktadır. Bunlar değiştirilebilir risk faktörleri ve değiştirilemeyen risk faktörleri olarak sınıflandırılır (Tablo-3) (31, 102, 103).

Tablo 3: Akut Koroner Sendromların Risk Faktörleri

Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
• İleri Yaş • Cinsiyet (ERKEK) • Aile Öyküsü	• Sigara • Hipertaniyon • Diabetes Mellitus • Hiperlipidemi*** • Depresyon • Stres • Obezite • Sedanter Yaşam • Oral Kontraseptifler • Artmış Fibrinojen Ve Lökosit Sayısı

*** (Total kolesterol > 200 mg/dl, LDL-kolesterol >130mg/dl, düşük HDL-kolesterol <35 mg/dl)

a.Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Amerikan Kalp Birliği Kılavuzu ve Avrupa Kardiyoloji Derneği KAH Kılavuzu'nda erkeklerde 45 yaş ve üstü, kadınlarda 55 yaş ve üstü bireylerin risk altında olduğu kabul edilmektedir (104). STEMI/NSTEMI tanılarının mortalite oranlarına bakıldığında %80'inin 65 yaş üzerinde olduğu saptanmıştır. Erkek cinsiyeti birçok çalışmada temel risk faktörlerinden biridir. AKS, erkeklerde %60 oranında daha sık görülmektedir. Kadınları erkeklere oran ile düşük HDL düzeyi ve DM varlığı gibi riskler daha çok etkilemektedir.

Menopoz sonrasındaki kadınlarda, östrojen azalmasına bağılı olarak LDL-K düzeyinin hızla artar. Buna paralel olarak kadınlarda KAH sıklığı aynı yaştaki erkeklerin oranlarına hızla yaklaşır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda, gelişmiş ülkelerde gözlenen kardiyovasküler hastalık mortalitesindeki azalmanın, erkeklerde kadınlardan daha fazla olduğı; ileri yaşlarda ise kadınların hastalık insidansında belirgin artış gözleendiğı tespit edilmiştir (105, 106). Kadın bireylerin KAH'ın her evresinde morbidite ve mortalite seviyesileri erkeklere oranla hep daha yüksek saptanmıştır (107). Ailede, 1. derece akrabalarda erkeklerde 55 yaş altında, kadınlarda ise 65 yaşın altında KAH tanılı bireyin bulunması majör risk faktörü olarak kabul edilmektedir (108).

b.Değıştirilebilir Risk Faktörleri

Sigara, KAH başta olmak üzere birçok hastalıkların önüne geçilebilir, bağımsız ve en önemli risk faktörlerden biridir (109). Sigara kullanan bireyler ile kullanmayanlar arasında yapılan araştırmalara göre; günde en az 20 tane sigara içen kadınlarda 6, erkeklerde ise 3 kat daha fazla AMI gerçekleştiğı belirlenmiştir (110). Eğer diabetes mellitus(DM), Hipertansiyon (HT), hiperkolesterolemi(HL) gibi hastalıklara ek sigara gibi ciddi risk faktörü eklenir ise koroner arter hastalığındaki mortalite ve morbiditeyi kat ve kat artmaktadır (111, 112). Sigara içen kadınlar aynı zamanda oral kontraseptif de kullanıyorsa sinerjistik etkiden kaynaklı KAH riskinin katlanarak artar (109). Pasif sigara duman maruziyeti dahi endotel disfonksiyonu neden olur ve KAH riskini artırır (113). Bunların tam tersine sigara alışkanlığı terk eden bireyler incelendiğinde; KAH'a bağılı olan mortalite ve morbidite oranının ciddi azalmalar görülmüştür. Sigara içen bireyler, sigarayı bıraktıktan ancak 10 yıl sonra sigara içmeyen bireylerle benzer risk düzeyine inmektedirler (114).

Obezite günümüzün en önemli sağık problemlerinden biri haline gelmiştir. Amerika'daki araştırmalara göre obezite son 20 yılda %10 artış göstermiştir (115). Vücut kitle indeksinin (VKİ) ≥ 30 kg/m² olması obezite olarak tanımlanmaktadır (116). Obezitenin KAH'ı tetiklediğini gösteren birçok çalışma

yayınlanmıştır. Bölgesel yağ dokusu varlığının kardiyovasküler hastalıkların riskini belirlemede daha önemli olduğu saptanmıştır (117, 118).

Bel çevresi veya bel kalça oranı, abdominal obezitenin belirlenmesinde kullanılmaktadır. KAH'ın ilerleme riski, yüksek bel çevresi ve bel kalça oranıyla ilişkili gösterilmiştir. Yani obezitenin varlığı, özellikle de abdominal obezitenin doğrudan KAH ve kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğu düşünülmektedir (116-119).

Türk Kardiyoloji Derneği'nin Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Kılavuzunda *“ruhi depresyon, kaygı durumu, düşmanlık duygusu ve sosyal yalnızlık gibi psikososyal etkenler sigara içme gibi riskli davranışlara eşlik etmesi yanında sempatik sinir sistemini aktive etmeyi de içeren doğrudan fizyopatolojik mekanizmalar yoluyla koroner kalp hastalığı riskini arttıırırlar”* ifadesi yer almaktadır. KAH gelişimi ve ilerlemesinde psikososyal faktörlerin ne kadar etkili olduğu vurgulanmıştır (120).

Kan basıncı yüksekliği, cinsiyetten bağımsız olarak tüm bireylerde koroner arter hastalığının majör risklerden biri olarak kabul edilmektedir (121, 122). Hem sistolik hem de diyastolik kan basıncındaki izole artışlar dahi koroner arter hastalıkları için ayrı ayrı risk faktörüdür. Kan basıncındaki süregelen yükseklik endotel hasarına zemin hazırlar ve aterosklerozun başlaması ve hızlanmasını tetiklemektedir (123, 124).

Diyabetes mellitus(DM) varlığı, koroner arter hastalığının varlığına eş değer kabul edilecek kadar ciddi bir risk faktörüdür (125). DM, kardiyovasküler hastalıkları 8 kata kadar arttırırken, son zamanlarda yapılan çalışmalara göre, diyabetik hastaların %75-80'inin KAH kaynaklı öldüğü saptanmıştır. Ayrıca insülin direncinin var olması kardiyovasküler hastalık açısından önemli risk faktörlerinden biridir. İnsülin direnci; düşük HDL, hipertrigliseridemi, glikoz intoleransı, santral obezite ve hipertansiyon (HT) gibi durumlara eşlik etmesi halinde ek risk faktörü olarak tanımlanır. National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) kılavuzuna göre belirtilen kriterlerden üçünün olması *metabolik sendrom* olarak tanımlanmaktadır. Kuopio'nun yaptığı çalışmada, metabolik sendromlu bireylerde kardiyovasküler

hastalıklar ve tüm diğer nedenlere bağlı mortalitede artış olduğu gözlemlenmiştir (126, 127).

Günümüzde, serum kolesterol yüksekliği ile aterosklerozis oluşumu arasında güçlü bir ilişki olduğu saptanmıştır. Koroner arter hastalıklarının çoğunda lipidlerin etkisi yüksektir. Low Density Lipoprotein (LDL) yüksekliği, High Density Lipoprotein (HDL) düşüklüğü, hipertrigliseridemi, Lip (a) yüksekliği, artmış total kolesterol / HDL oranı, Non-HDL yüksekliği, Apo A1 düşüklüğü, Apo B yüksekliği, küçük dens LDL (LDL fenotip B) partikülleri AKS riskini artırmaktadır (124, 128, 129). LDL seviyesinin normal seviyelerde tutulması KAH riskini azaltmakla kaymayıp, KAH gelişen hastalarda LDL'nin kontrol altına alınması mortalite ve morbiditeyi anlamlı olarak düşürdüğü ortaya konmuştur (130).

Yukarıdaki majör ve bağımsız risk faktörlerinin yanı sıra yeni tanımlananmış risk faktörleri de bireyin KAH riskini artırır. Bu etkenler arasında aterojenik diyet, subklinik aterosklerotik hastalık, lipoprotein A yüksekliği, hiperhomosisteinemi, protrombotik ve proinflamatuvar risk faktörler örnek olarak gösterilebilir. Bu faktörler şimdilik risk kategorisini belirlemekte kullanılmamaktadır fakat minör risk faktörleri olarak kabul edilmektedir. Kişiden kişiye bu faktörler göz önünde tutularak tedavilerin bireyselleştirilmesi önerilmektedir (131).

Fizik Muayene

AKS hastalarında fizik muayene genellikle normaldir ve patolojik bulgu saptanmaz. Tanının konması veya dışlanması için spesifik bir muayene bulgusu yoktur. Hastalarda herhangi bir bulgu olmayabileceği gibi soluk, siyanotik ve solunum sıkıntısı semptomlara eklenebilir. Hayatı tehdit eden durumlarda (*pulmonertromboemboli, aort diseksiyonu, perikardit, kapak hastalıkları, pnömotoraks vb.*) görülen göğüs ağrısının tespit edilip ayrımının yapılması için fizik muayene oldukça önemlidir (132).

Akut koroner sendromda klinik ile uyumlu olarak vital bulgularda hipertansiyon, hipotansiyon, taşikardi ya da bradikardi gibi değişiklikler görülebilir. Örneğin bradikardi inferior MI'da daha sık görülürken, anterior MI'da

kötü prognoz göstergesi olan ritm bozuklukları ya da kalp bloğu gibi ciddi bulgular görülebilir. Kan basıncı normal, yükselmiş veya azalmış olabilir. Çok yüksek kan basıncı değerleri ise kötü prognoz göstergesidir (132, 133).

Oskültasyonda, ventriküler fonksiyondaki etkilenmeye bağlı olarak S3 S4 gibi ek sesler duyulabilir. S3 AMI'lı hastaların %15-20'sinde mevcuttur. Miyokardiyal enfarktüse bağlı korda tendinea rüptürüne nedeniyle mitral yetmezlik gelişebilir. Bu durum fizik muayenede yeni gelişen sistolik üfürüm olarak karşımıza çıkar. Taşikardi, hipotansiyon ve kalp yetmezliği bulguları (*akciğerlerde raller, juguler venöz dolgunluk, periferik ödem, kardiyak üfürümler*) kötü prognozla ilişkilidir. Göğüs duvarında palpasyon ile oluşan veya artan ağrılar genellikle kas-iskelet sistemine bağlı patolojileri düşündürse de akut koroner sendrom tanısını dışlamaz. Çünkü AMI hastalarının yaklaşık %15'inde de göğüs duvarında palpasyonla ağrı varlığından bahsedilmiştir (82, 134).

2.4.2.2. Elektrokardiyografi

Acil servise göğüs ağrısı veya eşdeğeri semptomlarla başvuran hastalarda 10 dakika içerisinde 12 derivasyonlu EKG'si istenmeli ve yorumlanmalıdır. Hatta son kılavuzlar ışığında önerilen mümkünse hastane öncesi EKG'nin değerlendirilmesidir. Bu sayede reperfüzyon (*anjio veya fibrinolitik*) tedavisi alacak hastaların tedaviye başlanma süreleri 10 ila 60 dakikaya kadar kısabilir. Bu durum tedavi başarısını ve sağ kalım sayılarında artmayı doğrudan etkiler (86, 135).

Miyokart infarktüsünün ilk aşamasında hiperakut T dalgaları saptanabilir veya ilk çekilen EKG tamamen normal de olabilir. EKG çekilen kişinin semptomlarının ilerlediği zaman EKG çekimi yinelenmeli ve EKG kayıtları önceki veriler ile karşılaştırılmalıdır. İlk EKG'si normal, muhtemel akut koroner sendrom şüphesi olan hastalarda 15-30 dakika aralıklarla EKG tekrarlanmalıdır. Çekilen seri EKG'ler AKS tanısında EKG'nin duyarlılığını anlamlı olarak artırmaktadır (133).

Yapılan çalışmalar EKG'si normal olup acil servisten taburcu edilen hastaların %5'inin daha sonra AMI veya USAP tanısı aldığı gösterilmiştir. Yani EKG'nin tamamen normal olması akut koroner sendrom tanısını dışlamaz. AMI

hastalarında ilk alınan EKG'nin hastaların %45'inde tanısal olmadığı saptanmıştır (136, 137).

İskemik EKG bulguları olan ya da yeni tespit edilen sol dal bloğu, T dalga inversiyonu gibi EKG değişiklikleri olan hastalar vakit kaybetmeden hızlıca tedavi ve gözlem altına alınmalıdır. STEMI için ardışık iki veya daha fazla derivasyonda en az 1 mm ST segment elevasyonunun veya yeni başlangıçlı LBBB bulunması gerekmektedir. Önceden mevcut sol dal bloğu olan hastalarda infarkt tanısı koymak için üç kriter kullanılmaktadır (Sgarbossa kriterleri) :

Tablo 4: Sgarbossa kriterleri

1 mm veya daha fazla ve QRS ile konkordans ST elevasyonu	5 puan
V1 V2 V3 derivasyonlarda 1 mm ya da daha fazla ST-segment çökmesi	3 puan
En az 5mm ve QRS ile diskordans ST elevasyonu	2 puan

Toplamda ≥ 3 puan miyokard infarktüsü tanısı koymak için %90 özgüllüğe sahiptir.

ST segment depresyonları ve T dalgası değişiklikleri NSTME/USAP tanılarının EKG göstergeleri olabilir (138-140).

2.4.2.3. Miyokardiyal Hasar Belirteçleri

Nekroza uğrayan hasarlanmış miyositlerden dolaşıma çeşitli enzimler salınır. Kardiyak iskemi düşündüren bulgular ile acil servise başvuran hastalarda kardiyak biyobelirteçler ilk değerlendirmede mutlaka yer almalıdır. Bu enzimler sırasıyla kreatin kinaz (CK) ve CK'nın miyokardiyal band izoenzimi (CK-MB), kardiyak troponinler (cTn), miyogloblin, aspartat aminotransferaz (AST) ve laktat dehidrogenaz (LDH) olarak sayılabilir. Miyositlere olan özgüllükleri ve klinik pratiklikleri nedeniyle zaman içerisinde CK-MB ve troponinlerin kullanımı giderek yaygınlaşmıştır. Hatta Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (AHA) güncel kılavuzlarında ise CK-MB'nin dahi AKS tanısı için yeterli olmadığını belirtilerek kardiyak troponinlerin kullanımına vurgu yapılmıştır (86, 141, 142).

Miyokardiyal enfarktüsün ve miyokard hasarı tespitinde kardiyak troponin I ve T (cTnI ve cTnT) veya bunların yüksek sensitif (hs-cTn) kitleri kullanılmaktadır. Kardiyak troponin değerlerinden en az birinin referans üst sınırının 99. persantilinden daha yüksek olması durumunda miyokardiyal

hasardan bahsedilir. Troponin yüksekliğiyle birlikte aşağıdaki beş bulgudan en az birinin bulunması durumunda AMI terimi kullanılır:

- Miyokardiyal iskemi semptomları,
- Yeni iskemik EKG değişiklikleri,
- Patolojik Q dalga oluşumları,
- Miyokard kaybının veya yeni oluşan bölgesel duvar hareket kusurunun görüntüleme ile gösterilmesi;
- Koroner trombüsün anjiyografi veya otopsi ile gösterilmesi (143).

Kardiyak troponin değerleri akut iskemiye ek olarak miyokardit, KBY, dekompanse KKY, pulmoner emboli, kardiyoinvaziv girişimler, sepsis gibi çeşitli nedenlerden ötürü de yüksek olabilir. Hastanın takipleri sırasında troponin değerlerinin yükseliş veya düşüş eğiliminde olması miyokardiyal hasarı ön planda aklımıza getirirken, sabit seyretmesi daha çok kronik süreçleri düşündürmelidir. MI tanısı, hastalarda ilk bakılan troponin değerinin yüksek olması ve bu değer ≥ 20 artış veya düşüşün izlenmesi ile konur. Bu nedenle AKS şüphesi durumunda başvuru anında ve 3-6 saat sonra tekrar troponin bakılmalıdır. Troponin pik değerlerine 18-24 saat aralığında ulaşır. Yüksek riskli hastalarda veya acil servis takibinde tekrarlayan anjinal atakları olan hastalarda gerekirse 6 saatten daha uzun takipler yapılmalıdır (75, 142, 144-147).

2.4.2.4. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi (EKO) ile kolay, pratik ve direkt olarak ölçülebilen sol ventrikül sistolik fonksiyonları AKS tanısı alan hastalarda bizlere önemli prognostik bilgiler sağlar. İskemi sırasında ventrikül duvarlarında lokalize hipokinezi ya da akinezi varlığı reversible olabilir. İskeminin düzeltilmesi ile ventrikülde tamamen normal duvar hareketleri dahi saptanabilir. Ayrıca aort darlığı, aort diseksiyonu, pulmoner emboli, perikardit ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi durumların ayırıcı tanısında önemli bir yer tutar. Bu nedenle acil servislerde ekokardiyografinin var olması ve AKS şüpheli hastalarda rutin olarak kullanılması önerilmektedir. Kardiyojenik şok, hemodinamik instabilite

veya mekanik komplikasyon şüphesi olan STEMI hastalarında dahi koroner anjiyografiyi geciktirmemek şartıyla acil ekokardiyografi yapılmalıdır. AKS'nin komplikasyonları olan kardiyak rüptür, kardiyak tamponad, ventriküler anevrizma, ventriküler septal rüptür, papiller kas rüptürü ve sağ ventriküler enfaktüs gibi nadir durumların tespit edilmesinde ekokardiyografi önemlidir (82, 86, 134).

2.4.2.5. Koroner Anjiyografi (KAG)

KAG kontrast madde kullanılarak koroner arter lümeni içerisindeki hasarı veya tıkanıklığı gösteren ve aynı zamanda tedavi edici bir yöntemdir. Perkütan koroner girişimler (PKG), fibrinolitik tedaviye kıyaslandığında kardiyovasküler komplikasyonları daha düşüktür. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Amerikan Kalp Derneği (AHA/ACC) hastayla ilk temastan balon süresine kadar geçen sürenin 90 – 120 dakikadan daha kısa olması durumunda ilk tercih edilen tedavi yönteminin KAG olmasını önermektedir (132, 148-150).

2.5. KORONER ARTER HASTALIĞININ CİDDİYETİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ ve KORONER ANJİOGRAFİ SKORLAMALARI

Koronar anjiyografik görüntüleme ile koroner arterlerdeki stenozların ciddiyeti, yeri, morfolojisi, distaldeki damarların durumu, koroner kan akım indeksi ve meydana gelmiş kollateral damarlar gibi birçok konuda bilgi edinilmektedir (151, 152).

Koronar aterosklerozun görüntülenmesi ve değerlendirilmesinde 4 parametre incelenir. Bunlar yaygınlık, ağırlık, lezyon oluşumu ve komplikasyondur. Fizyolojik olarak anlamlı lezyonu doğru bir biçimde incelemek ve bütün boyutlarıyla (*mutlak minimal kesit, çap daralması ve minimal lüminal darlık alanı*) değerlendirmek gerekir. Lezyonun giriş ve çıkış açıları lezyonun direncine etki eder. Koroner akım rezervi oluşmasında lezyon uzunluğunun tüm parametreleri, mutlak çap, daralma yüzdesi, darlığın fonksiyonel ağırlık derecesinin doğru değerlendirilmesi gereklidir. Hemodinamik açıdan anlamlı stenozların ciddiyetini belirlenmesi, ancak koroner arterin anjiyografik olarak görüntülenmesiyle sağlanabilir. Komşu normal segmente göre darlık derecesi damar çapındaki azalma gözle değerlendirilir ve darlık yüzdesi saptanır. Stenoz yoğun, sert, yarı sert, yumuşak, kalsifik özelliklere sahip olabilir. Lezyon komplikasyonları ise ülserasyon, hemorajik plak, fragmentasyon veya tromboz olabilir (153).

2.5.1. SYNTAX Skorlama Sistemi

SYNTAX skoru koroner arter hastalığının anatomik ciddiyetini derecelendirmek için kullanılan bir skorlama sistemidir. SYNTAX skoru bilgisayar programı aracılığı ile ardışık, interaktif bir dizi soruların cevaplanması ile hesaplanır. Sorular iki gruba ayrılır, ilk üç soruda koroner anatominin baskınlığı, lezyonların sayısı ve lezyonların bulunduğu damar segmentini kapsamaktadır. SYNTAX skorunun PKG ile tedavi edilen hastalarda başlıca istenmeyen kardiyak ve serebrovasküler olayların (MACCE) bağımsız bir tahmin yöntemi olduğu saptanmıştır. Bu skorlama sistemi, üç damar ve/veya sol ana koroner arterde (LMCA) anlamlı lezyonu olan hastalarda en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacıyla planlanan ‘SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery’ (SYNTAX) isimli çalışma için hazırlanmıştır. SYNTAX

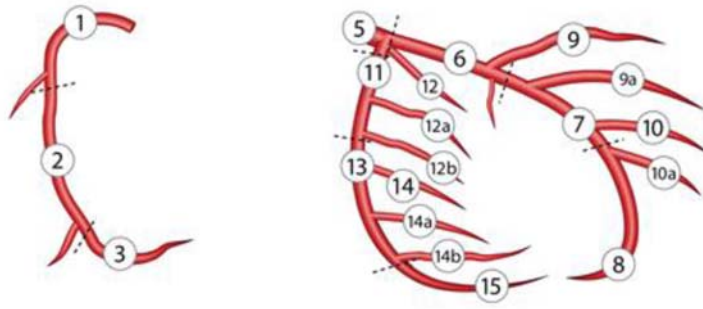
skorunun önemli bir özelliği lezyon temelli olmasıdır. Her lezyon için ayrı skor hesaplanır (10, 28, 154-156).

Çoklu damar hastalığına sahip hastalarda en iyi revaskülarizasyon stratejisi saptanmasında ve tedavi planında cerrahlar ile kardiyologlar arasında tam anlamıyla fikir birliği bulunmamaktadır. Çoklu damar hastalarında perkütan koroner girişim(PKG) ile koroner arter by-pass greft(CABG) kıyaslayan birçok geniş kapsamlı randomize çalışma bulunmaktadır. Önceki çalışmalarda, çoklu damar lezyonları balon anjiyoplasti ile yapılmaktayken, sonraki çalışmalarda çıplak metal stentler kullanılmış ve bunlarla CABG kıyaslanmıştır. Bu iki grup arasında mortalite ve ölümcül olmayan MI açısından belirgin fark bulunmazken, PKG yapılan grupta restenoz ile bağlantılı tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacı daha yüksek saptanmıştır (157-160). Son zamanlarda ilaç kaplı stentlerle (DES) kıyaslama çalışmaları yapılmış, restenozda ve tekrarlayan revaskülarizasyon ihtiyacında anlamlı derecede azalma saptanmış ve etkinliği ispatlanmıştır (161, 162).

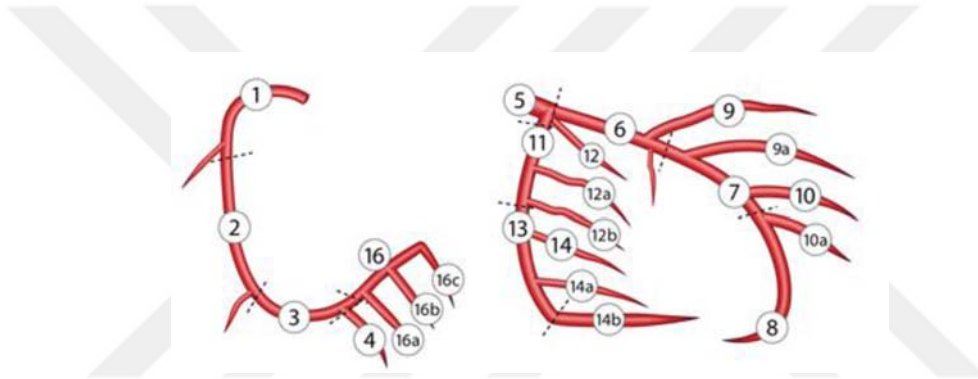
SYNTAX skoru altı temel kriter baz alınarak oluşturulmuştur (155);

1. ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi
2. “Arterial Revascularization Therapies Study” (ARTS) çalışması için düzenlenen AHA koroner damar segment sınıflama sistemi
3. Bifurkasyon lezyonları için Duke ve ICPS sınıflama sistemi
4. Tam tıkanıklık sınıflama sistemi
5. Leaman skoru
6. Uzman görüşleri

Koroner damar segmentlerinin sınıflaması: Koroner damar segmentleri ARTS I ile ARTS II çalışmaları için AHA tarafından yeniden düzenlenen şekliyle belirtilmiştir (163-166). Koroner arter yatağı bu sistem yoluyla on altı segmente bölünmüş ve SYNTAX skora sisteme eklenmiştir.



Şekil 8: Sol baskın sistem (Posterior Desendan Arter sol koroner arterin dalıdır.)



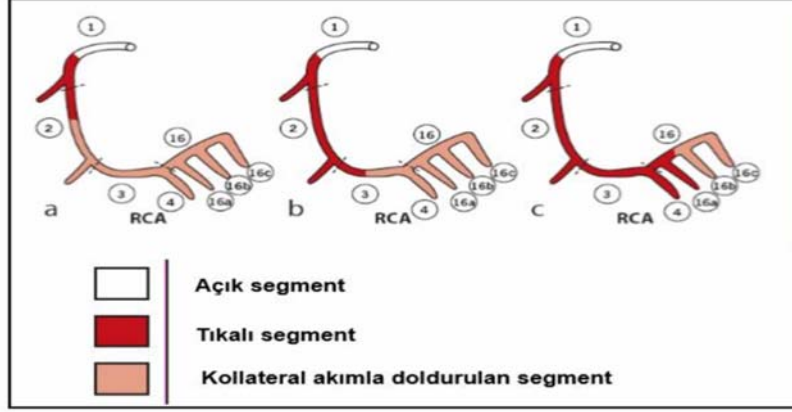
Şekil 9 :Sağ baskın sistem (Posterior Desendan Arter sağ koroner arterin dalıdır.)

ACC/AHA lezyon sınıflama sistemi: Bu lezyon sınıflama sistemi lezyona ait olan uzunluk, egzantriste, açılanma, kalsifikasyon, yan dal tutulumu, pıhtı varlığı ve darlığın ciddiyeti gibi parametreler kullanılarak oluşturulmuştur. Lezyonlar Tip A (yüksek başarı ve düşük risk), Tip B (orta düzeyde başarı ve risk) ve Tip C (düşük başarı ve yüksek risk) olarak sınıflandırılmıştır. SYNTAX skoru sistemi bireysel bu parametrelerin çoğunluğu içerecek şekilde hazırlanmıştır (167-171).

Tablo 5: SYNTAX Skorlama Sisteminde Kullanılan Lezyon Özellikleri

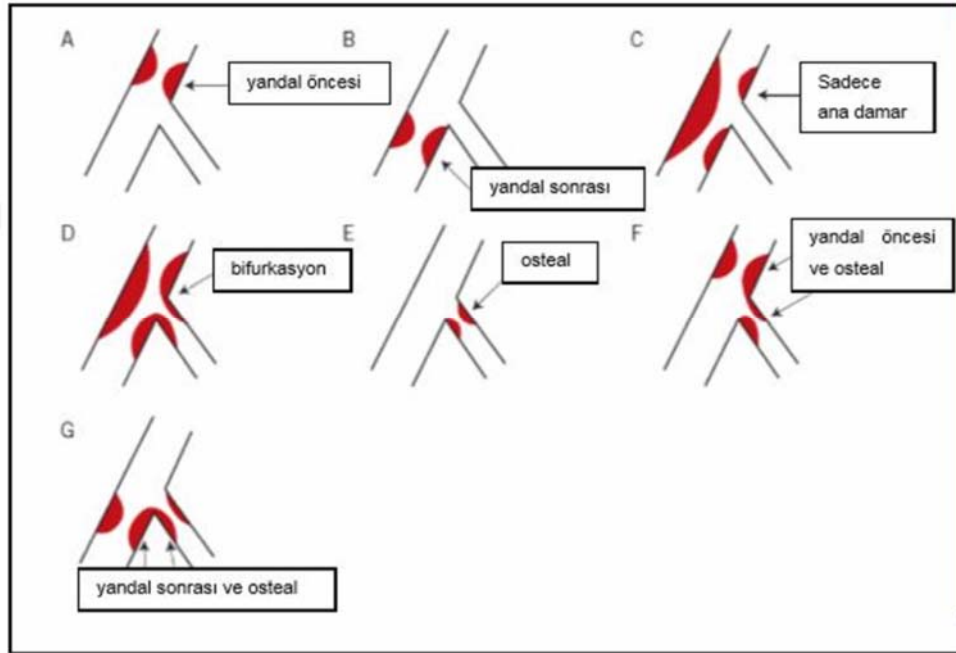
ÖZELLİKLER	SKORLAMA
1- Çaptaki daralma	
• Tam tıkanma	X5
• Kritik lezyon	X2
2- Tam tıkanma (total oklüzyon)	
• Süre >3 ay veya bilinmiyor	+1
• Kör sonlanma	+1
• Köprüleşme	+1
• Tam tıkanma sonrası görülen ilk segment	+1
• Yan dal	+1/Görünmeyen her segment için
3-Trifürkasyon	
• 1 hastalıklı segment	+3
• 2 hastalıklı segment	+4
• 3 hastalıklı segment	+5
• 4 hastalıklı segment	+6
4- Bifürkasyon	
• Tip A,B,C	+1
• Tip D,E,F,G	+2
• Açılanma <70	+1
5- Aorta osteal darlık	+1
6- Ciddi kıvrımlı damar yapısı	+2
7- Lezyon uzunluğu >20 mm	+1
8- Ciddi kalsifikasyon	+2
9- Trombüs varlığı	+1
10- Yaygın hastalık/küçük damarlar	+1/Her segment için

Tam tıkanma sınıflama sistemi: Lezyon distalinde akım gözlenmediğinde lezyon tam tıkanma olarak nitelendirilir. Bununla birlikte tıkanmanın olduğu bölgenin distalindeki segmentler köprüleşme, aynı taraflı veya karşı taraflı kollateral damarlar ile beslenebilir. Tam tıkanmayı tanımlayan; tıkanıklığın süresi (> 3 ay), kör sonlanma, tıkanıklık bölgesinde yan dal olması ve bu yan dalın genişliği, köprüleşme, kollaterallerin varlığı ve tıkanıklığın uzunluğu gibi parametreler SYNTAX skorlamasında kullanılmaktadır (167, 172, 173).



Şekil 10: Tam tıkalı segment uzunluğunun değerlendirilmesi

Duke ve ICPS Bifurkasyon Sınıflama Sistemi: Ana damar ve yan dalın (>1.5mm) birleşim noktasına bifurkasyon denmektedir. Sadece 5/6/11, 6/7/9, 7/8/10, 11/13/12a, 13/14/14a, 3/4/16 ve 13/14/15 numaralı segmentlerin oluşturduğu birleşim noktaları bifurkasyon olarak kabul edilmektedir. Bifurkasyon lezyon sınıflandırması Şekil 12’de gösterilmiştir (6, 10, 174).



Şekil 11: Duke Bifurkasyon Sınıflaması

Trifurkasyon sınıflama sistemi: Bir ana damar ve iki yan dalın (>1.5mm) oluşturduğu üç damarın birleşim yeri trifurkasyon olarak adlandırılmaktadır. Bir trifurkasyon lezyonunda bir, iki, üç ya da dört damarda da lezyon olabilir. Bu

durumun en sık görüldüğü lezyon LMCA, LAD, CX ve intermedier arterler tarafından oluşturulur. Sadece 3/4/16/16a, 5/6/11/12, 11/12a/12b/13, 6/7/9/9a ve 7/8/10/10a numaralı segmentlerin oluşturduğu birleşim noktaları trifurkasyon olarak kabul edilmektedir (10).

Aorto-osteal lezyonlar: Eğer lezyon koroner damarın aorttan köken aldığı noktada ise aorto-osteal lezyon olarak adlandırılmaktadır. Normal şartlar altında sadece 1 ve 5. segmentlerde gözlenir. Ancak LMCA'nın olmadığı hastalarda 6 ve 11. segmentlerde de aorto-osteal lezyon bulunabilir (10).

Yaygın hastalık/küçük damarlar: Damar segmentinin distalinde hastalık bulunmasından bağımsız olarak, lezyonun distal kısmındaki segment uzunluğunun %75'inden fazlası 2 mm altında ise yaygın hastalık olarak kabul edilir. Bu durum cerrahi revaskülarizasyon tekniğini zorlaştırmaktadır (10).

SYNTAX skarlama algoritmi: SYNTAX skoru, bilgisayar programı aracılığıyla hesaplanan, ardışık ve interaktif bir dizi sorulardan oluşan, 12 adet ana sorudan meydana gelen algoritmik bir skarlama sistemidir (175, 176). İlk üç soru, baskın damar sistemini, toplam lezyon sayısını ve lezyon başına düşen toplam segment sayısını sorgulamaktadır. Son dokuz soru ise lezyon özelliklerini sorgulamaktadır ve her lezyon için bu sorular tekrarlanmaktadır.

Tablo 6: Syntax Skorlama Sistemi Algoritması

1) Baskın damar sistemi
2) Lezyon sayısı
3) Lezyon başına düşen segment sayısı
4) Tam tıkanma (total oklüzyon) • Etkilenen segment sayısı • Süre (>3 ay veya bilinmiyor) • Kör sonlanma • Köprüleşme • Tam tıkanma sonrası görülen ilk segment (antegrad veya retrograd) • Yan dal tutulumunun varlığı
5) Trifurkasyon • Hasta segment sayısı
6) Bifurkasyon • Tipi • Ana damar ve yan dal arasındaki açılanma <70
7) Aorta osteal darlık
8) Ciddi kıvrımlı damar yapısı
9) Lezyon uzunluğu >20 mm
10) Ciddi kalsifikasyon
11) Trombüs varlığı
12) Yaygın hastalık/küçük damarlar • etkilenen segment sayısı

SYNTAX skorlama sisteminde her lezyon için puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve toplam SYNTAX skoru tüm bu lezyon puanlarının toplanmasıyla elde edilir. SYNTAX skoru 0-22 düşük, 23-32 orta, 33 ve üzeri yüksek olarak kabul edilir (10, 175, 177, 178). SYNTAX skoru bize koroner lezyonların revaskülarizasyonunda PKG veya CABG seçiminde karar vermede kanıta dayalı bir veri sunmayı amaçlar ve lezyon kompleksliği hakkında bilgi verir. Bu da hastanın morbidite ve mortalitesi açısından oldukça önemlidir (10, 79, 176, 178-180).

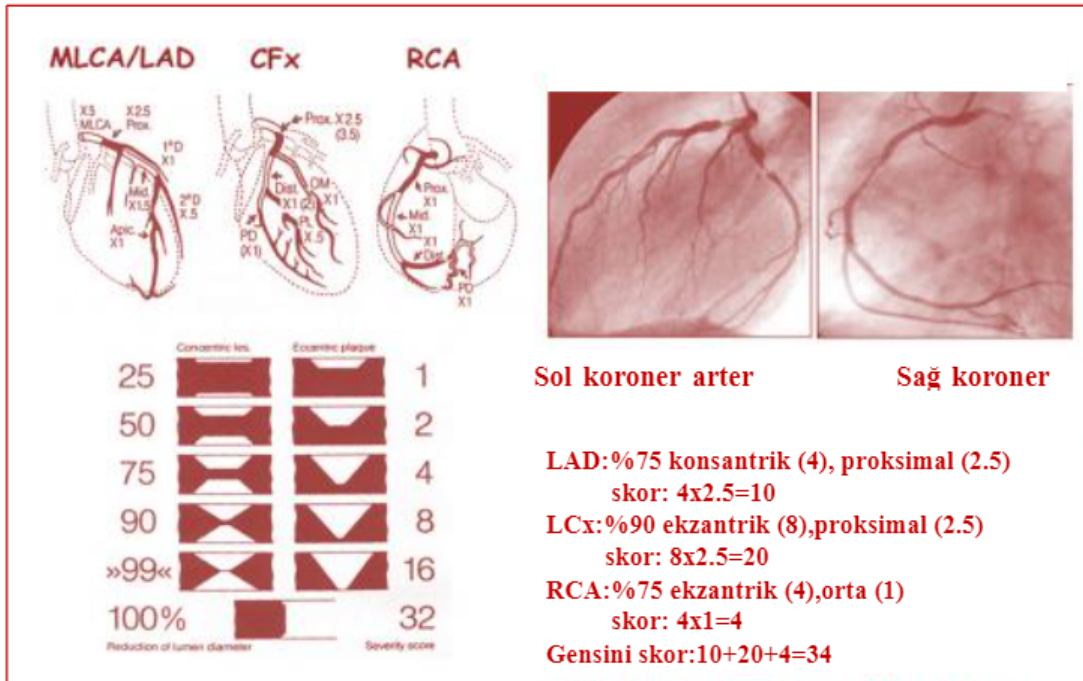
2.5.2. Gensini Skorlama Sistemi

Skorlama sistemleri, KAH yaygınlığının değerlendirilmesi ve hasta gruplarının en iyi şekilde sınıflandırılmasına olanak sağlar. Tarihteki ilk anjiyografik görüntülemeye göre lezyonlar kategorize edilmiştir. Bu sınıflandırmada, lezyonlar $\geq 50\%$ veya $\geq 70\%$ olacak biçimde, hastalar tek damar,

iki damar, üç damar ve sol ana koroner damar hastalığı, olarak sınıflandırılmıştır (13, 181).

Ancak bu ilk sınıflandırma, yetersiz kalmış ve daha karmaşık skorelama sistemlerinin doğmasına sebep olmuştur. Çoğu anjiyografik çalışmada puanlama, major koroner arterlerin proksimal lezyonları baz alınarak oluşturulmuştur. Dolayısıyla yalnızca her bir major koroner arter veya segmentte maksimum darlığa göre oluşturulan koroner arter sınıflandırılması ateroskleroz ciddiyetinin değerlendirilmesinde tam anlamıyla yeterli olamamıştır.

Gensini tarafından 1983 yılında geliştirilen sınıflandırma, lezyonun ciddiyetini, birden fazla lezyonun kümülatif etkisini ve lezyonun lokalizasyonunu dikkate almaktadır (13). Bu sistemde lezyonların anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %26-50 arası darlık için 2 puan, %51-75 arası darlık için 4 puan, %76-90 arası darlık için 8 puan, %91-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verilir (13). Daha sonra her bir segment ve her bir ana koroner arter için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır. Sonuçlar toplanarak skor elde edilir (182).



Şekil 12: Gensini Skorelama Sistemi (sol), örnek hesaplama (sağ)

Tablo 7: Gensini Skorlama İndeksi Hesaplaması

		Skor	Çarpım Faktörü
Lümen Darlığı	<%25	1	
	%26-50	2	
	%51-75	4	
	%76-90	8	
	%91-99	16	
	%100	32	
Sol ana koroner arter (LMCA)			5
Sol ön inen arter (LAD)	proksimal		2,5
	orta		1,5
	distal		1
Birinci diyagonal			1
İkinci diyagonal			0,5
Sirkumflex arter (Cx)	proksimal		2,5 (3,5)**
	orta		1 (2)**
	distal		1 (2)**
Obtus marginalis			1
Posterolateral			0,5
Sağ koroner arter (RCA)	proksimal		1
	orta		1
	distal		1
Arka inen arter (PDA)			1

**Sirkumflex arter dominant ise parantez içindeki rakamlar kullanılmalı

2.6. İNFLAMASYON BELİRTEÇLERİ

Günümüze kadar yapılan bir çok çalışma ile aterosklerozun yalnızca bir lipid bozukluğu değil aynı zamanda kronik inflamatuvar bir hastalık olduğu kabul görmektedir (3). İnflamatuvar hücreler ve proinflamatuvar sitokinler, hem erken ve gelişmiş lezyonlarda hem de plağın rüptüre olmasının ardından trombüs oluşumu aşamasında tespit edilmişlerdir. Buna ek olarak antiinflamatuvar sitokinler, proinflamatuvar sitokinlerin artışına uyum göstermez. Bu nedenle antiinflamatuvar ve proinflamatuvar sitokinlerin dengesizliği aterosklerozun ilerlemesine, plak instabilitesine ve bunları takiben akut koroner sendrom başlangıcına yol açar (4).

İnflamasyonun en temel hücresi olan beyaz küre sayısı ve onun alt tipleri kardiyovasküler hastalıklarda istenmeyen olaylardan sorumlu tutulmakta ve inflamatuvar durumun bir belirteci olarak gösterilmektedir (5). Akut koroner sendromda nötrofil düzeylerindeki artışın, miyokart hasarının yaygınlığı ve kısa dönem prognozu ile ilişkili olduğu daha önceki çalışmalarda ispatlanmıştır (6). Akut koroner sendromdaki nötrofil artışının yanı sıra akut strese bağlı görülen lenfopeni varlığı da immün sistemdeki akut değişiklikleri yansıtan bir durumdur. Lenfopeninin stres ile ilişkili kortizol salınımına sekonder meydana geldiği ve akut koroner sendrom sonrası erken bulgulardan biri olduğu da önceki çalışmalarda gösterilmiştir (7). Son yıllarda, hem inflamasyondaki akut durumu yansıtan nötrofil yüksekliğini hem de akut fizyolojik stres sonrası oluşan lenfopeniyi yansıtan bir indeks kullanılmaya başlanmıştır. Nötrofil ve lenfositin oranı ile elde edilen bu indeks çalışmalarda diğer inflamatuvar belirteçler ile birlikte kullanılmış ve inflamasyonun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir (8).

Nötrofil/lenfosit (NLR) oranının koroner arterlerdeki aterosklerozun ilerleyişi ile ilişkili olduğu ve akut miyokart enfarktüsünde hastane içi istenmeyen olayların ve primer perkütan girişim sonrası başarısız reperfüzyonun CRP ile birlikte bağımsız birer öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir (183, 184). ST yükselmeli miyokart enfarktüslü hastaların 4 yıl süre ile izlenmesinde N/L oranının uzun dönemde istenmeyen kardiyovasküler olay riskinde %23'lük bir artışa neden olduğu bildirilmiştir (185).

CRP; IL-6 ve TNF- α gibi sitokinlerin etkisiyle daha çok karaciğerde hepatositler tarafından üretilen bir akut faz proteinidir (186, 187). Dolaşımdaki yarı ömrü yaklaşık 19 saattir, sirkadiyen değişiklikler göstermez ve plazma konsantrasyonundan etkilenmez (188). İlk kez 1930 yılında tanımlanmış olan CRP akut inflamasyondan 6 saat sonra salınımı başlar, serum tepe düzeyine yaklaşık 50 saate ulaşır (189-191).

C reaktif protein konsantrasyonları etnik kökene ve alttan yatan patolojiye göre değişiklik göstermektedir. Örneğin sağlıklı Asyalı ve Hintli toplumlarda, Avrupalı beyaz ırka kıyas ile daha yüksek bulunmaktadır. Ayrıca abdominal obezite ve insülin direnci ile de ilişkisi gösterilmiştir (192).

CRP'nin aterosklerozda direkt etkisini araştırmak için yapılan bir çalışmada 7 sağlıklı kişiden rekombinant insan CRP'si infüze edilerek çok yüksek serum CRP düzeyleri elde edilmiştir (23,9 mg/l) (193). Bu kişilerde CRP infüzyonu, inflamasyon belirteçlerinde (IL-6, IL-8, serum amiloid A) ve koagülasyonda (vWF antijen, protrombin F1-2, D-dimer, PAI-1) önemli artışlara neden olmuştur (194).

CRP ölçümünün, akut miyokard infarktüsü (AMI) hastalarında prognoz belirleyici rolünü savunan ilk hipotez 1940'lı yıllarda ortaya atılmıştır. Bu hipotezin en büyük dayanağı, iskemiyle ilgili akut faz yanıtının bir parçası olarak CRP düzeylerindeki artışın tespit edilmesidir. Çok daha yakın dönemde ise yüksek sensitif ölçüm yöntemlerinin kullanıma girmesi ile düşük normal düzeydeki CRP 'nin dahi akut koroner sendromlarda prediktif değere sahip olduğu sonucuna varılmıştır (195). Bu nedenlerden dolayı, CRP kardiyovasküler riskin belirlenmesinde ek yarar sağlayan bir belirteç olarak önem kazanmıştır. Orta yaş ve ileri yaş gruplarının dahil edildiği prospektif epidemiyolojik çalışmalarda ilk miyokard infarktüsü ya da ilk inme sonrası sonlanım noktaları ile yakın ilişkili olup: semptomatik periferik arter hastalığının gelişiminde de anlamlı bulunmuştur (196, 197).

Danesh ve arkadaşları (198) tarafından 2557 hastanın 8 yıl boyunca izlendiği 14 çalışmanın meta analizleri sonucunda; bazal CRP seviyeleri en yüksek grupta yer alan bireyler, diğer risk faktörleri için düzeltme yapıldıktan sonra dahi gelecekteki vasküler olaylar için iki kat riskli bulunmuşlardır. Bunların

sonucu olarak CRP; klasik risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörüdür. Artan CRP miyokardiyal nekrozla ilişkili değildir. Ama Unstabil Angina (USAP) ve MI'lı hastalarda kötü prognoz için prediktif değere sahiptir (199-201).

High-Sensitivity C-Reactive Protein(hs-CRP)

CRP'nin ölçümünde kullanılan semikantitatif ölçüm yöntemleri çok hassas değildir ve 3mg/L altındaki değerleri negatif olarak değerlendirilir. Oysa sağlıklı bireylerin %90'ında CRP değerleri 3 mg/L'nin altındadır. Kardiyovasküler hastalıkların teşhisinde ve riskin belirlenmesinde CRP'nin kullanılabilmesi için daha hassas ölçüme gerek vardır ve kardiyovasküler risk ile CRP arasındaki ilişkiyi <10 mg/L arasındaki değerlerde tanımlamışlardır (194, 202-204). Bu amaçla çoğu CRP karşıtı antikorların latex işaretlenmesi yöntemi ile 0,15 mg/L düzeyine kadar inen hassasiyetle ölçüm yapabilen, yüksek duyarlıklı CRP (high sensitivity CRP) için ölçüm metodları geliştirilmiştir (205).

Global risk belirlemede günümüzde kullanımda olan stratejide serum testi olarak lipid ölçümlerine başvurulmaktadır. HsCRP ise kardiyovasküler riskin belirlenmesinde geleneksel yaklaşımı güçlendiren bir belirleyici olarak yerini almaktadır. Haverkate F. ve arkadaşları iki yıl boyunca izledikleri 2121 anjina semptomu olan hastalarda yapılan kohort çalışmasında CRP seviyesi 3,6 mg/L'nin üzerinde olduğu zaman koroner olay riskinin iki kat yükseldiğini tespit etmişlerdir (206). Biasucci ve ark. kararsız anginalı ve troponin (-) hastada yaptıkları çalışmada bir yılda CRP'nin prognostik rolünü göstermişlerdir (207). FRISCH (Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease) çalışmasında ise 900'den fazla akut koroner sendromlu hastanın 5 ay-48 ay arası takiplerinde CRP >10 mg/L olan hastalarda anlamlı olarak mortalitenin artmış olduğunu saptamışlardır (208, 209). Klinik çalışmalar sonrası hastane içi kısa dönem riski de öngörebileceği ortaya konmuştur. HsCRP, akut koroner sendromlarda hastane içi prognozu ve tekrarlayan akut miyokard infarktüsünü troponinden bağımsız olarak öngörmektedir (210-214).

CDC(Hastalık Kontrol Merkezi)/AHA paneli kardiyovasküler riski tahmin etmek için hsCRP düzeylerini belirlemiştir (194).

< 1 mg/dl düşük kardiyovasküler risk

1-3 mg/dl orta

>3 mg/dl yüksek

CDC /AHA, >10 mg/L üzerindeki değerlerde infeksiyon ve inflamasyonun diğer nedenlerini (RA, SLE,endokardit vb.) araştırmayı önermektedir.

Tablo 8: hs-CRP düzeyini değiştiren nedenler

Hs-CRP düzeyini arttıran nedenler	Hs-CRP düzeyini azaltan nedenler
Hipertansiyon	İlımlı alkol kullanımı
Obezite	Kilo kaybı
Sigara kullanımı	Statin
Metabolik sendrom	Fibrat
Hiperglisemi	Niasin
HDL düşüklüğü	Aspirin
Trigliserid yüksekliği	ACE inhibitörleri
Östrojen ve progesteron	Tiaglitazonlar
Kronik enfeksiyon	

Bütün bu bilgiler ışığında özet olarak pek çok çalışma kardiyovasküler olay riskinin CRP düzeyi yüksek olanlarda 2-4 kat daha fazla olduğunu desteklemekte (215, 216) ve bu düzeyin kardiyovasküler olayları öngörmeye LDL kolesterolden daha güçlü bir belirleyici olduğu da kabul edilmektedir (215). Sağlıklı kadın ve erkeklerde yapılan çalışmalar, hsCRP'nin gelecekteki kardiyovasküler risk için güçlü ve bağımsız bir risk belirleyicisi olduğunu göstermiştir (205, 217-219).

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Çalışmanın Şekli

Yapmış olduğumuz bu çalışma prospektif, kesitsel nitelikte bir çalışmadır.

3.2. Çalışmanın Yapıldığı Yer ve Özellikleri

Bu çalışma için 15.04.2021 ile 01.10.2021 tarihleri arasında Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği Koroner Yoğun Bakım Ünitesine STEMI (ST Elevasyonlu Myokard Enfarktüsü) ve NSTEMI (non-ST Elevasyonlu Myokard Enfarktüsü) tanıları ile yatan 220 hasta değerlendirildi. 30 hasta kronik diyaliz hastası (n=6), geçirilmiş CABG öyküsü (n=17), enfeksiyon (n=3), malignite (n=2) kronik inflamatuvar hastalık (n=2) nedeni ile çalışmaya dahil edilmedi. Çalışmaya PKG ile tedavi edilen toplam 190 hasta dahil edilmiştir. Çalışma Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi girişimsel olmayan klinik araştırmalar etik kurulunun 08.04.2021 tarihinde 2021/67 no'lu onayı ile gerçekleştirildi. Çalışmaya katılan tüm hastalar bilgilendirilerek hastalardan yazılı aydınlatılmış onamları alındı. Çalışma protokolü Helsinki Bildirgesi'ne uyumlu idi.

3.3. Örneklem ve Evren

Çalışmaya, çalışmaya dahil olmayı kabul eden ve onam veren STEMI ve NSTEMI tanıları ile Koroner Yoğun Bakım Ünitesine yatırılan 20 yaş ve üstü, dışlanma kriterlerini karşılayan hastalar dışında tüm hastalar dahil edilmiştir. 20 yaş altı, oryantasyon ve kooperasyonu olmayan, demans vb. kognitif işlev bozukluğu olan, bilgilendirilmiş onam formunu rıza gösterip onaylamayan hastalar, gebelik durumu, malignite öyküsü varlığı , geçirilmiş by-pass greft öyküsü olanlar, aktif enfeksiyon tablosu olan hastalar, çoklu travma öyküsü olan, ileri derece böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar ve serebrovasküler olay veya derin ven trombozu gibi yakın dönemli tromboembolik hastalık öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya katılan hastaların isim, cinsiyet ve yaş bilgileri alındı. Hastaların özgeçmişleri sorgulanarak ek hipertansiyon, diyabet mellitus, hiperkolesterolemi, koroner arter hastalığı varlıkları sorgulandı. Bunlara ek olarak hastaların kardiyovasküler hastalık yönüyle aile öyküsü varlığı, sigara içme veya terk etme durumları ve obezite varlığı sorgulandı. Bu bilgiler hastalar ile yüz yüze görüşülerek edinilmiştir.

Çalışmaya Avrupa Kalp Cemiyeti 4. Evrensel Myokard Enfarktüsü Tanımı kılavuzuna göre kardiyak troponin değerlerinden en az birinin referans üst sınırının 99. persantilinden daha yüksek olduğu ve aşağıdaki beş bulgudan en az birinin bulunduğu hastalar alındı.

- Miyokardiyal iskemi semptomları,
- Yeni iskemik EKG değişiklikleri,
- Patolojik Q dalga oluşumları,
- Miyokard kaybının veya yeni oluşan bölgesel duvar hareket kusurunun görüntüleme ile gösterilmesi;
- Koroner trombüsün anjiyografi veya otopsi ile gösterilmesi (220).

Başvuru EKG'sinde ST yükselmesi ile beraber klinik veya laboratuvar bulguları ile desteklenen hastalar STEMI, başvuru EKG'sinde ST yükselmesi olmayan fakat takiplerinde biyokimyasal belirleyicilerde yükselme görülen hastalar NSTEMİ olarak kabul edildi. Birinci derece yakınlarında KAH varlığı olması aile öyküsü varlığı durumu olarak kabul edildi. Antihipertansif ilaç kullanması veya takiplerinde sistolik kan basıncının 140 mmHg'dan, diastolik kan basıncının 90 mmHg'dan yüksekliğinin var olması durumunda hastalar hipertansif hasta olarak kabul edildi. Sigara içiciliği için; aktif sigara içiciliği ve bir yıl öncesine kadar sigara kullanılmış olması dikkate alınırken, sigaranın terk edilmesi durumu ise uzun süreli sigara içmesi ve sigarayı son 20 yıl içerisinde terk etmiş olması olarak belirlendi. Diabetes Mellitus tanısı için, önceden konulmuş tanısının olması veya tanı almamış olsa dahi laboratuvar değerlerinde HbA1c $\geq$ %6.5 veya açlık plazma glukozu (PG) $\geq$ 126 mg/dl olması tanı kriteri olarak kabul edildi. Hiperlipidemi tanı varlığı hekim tarafından tedavisi başlanmış olması ya da

tetkiklerinde LDL>130 mg/dl veya total kolesterol>200 mg/dl saptanması durumlarında kabul edildi.

3.4. İstatiksel Analiz

İstatistiksel analizler için SPSS 24.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metotların (Ortalama, Standart Sapma, Medyan, Frekans, Oran, Minimum, Maksimum) kullanılmıştır. Niceliksel verilerin normal dağılım gösteren iki grup karşılaştırmalarında Independent Samples t testi, 3 ve üzeri grup karşılaştırmalarında ise One-Way Anova testi kullanıldı. Niceliksel verilerin normal dağılım göstermeyen iki grup karşılaştırmalarında Mann Whitney U testi, 3 ve üzeri grup karşılaştırmalarında ise Kruskal Wallis testi kullanıldı. Ölçümlerin birbirleri arasındaki ilişkiyi belirlemede normal dağılım gösteren ölçümlerde Pearson Correlation analizi, normal dağılım göstermeyen ölçümlerde Spearman's Correlation analizi kullanıldı. Anlamlılık $p<0,05$ düzeylerinde değerlendirildi.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 15.04.2021 ile 01.10.2021 tarihleri arasında 6 ay süresince Recep Tayyip Erdoğan Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Koroner Yoğun Bakım Ünitesine STEMI ve NSTEMI tanıları ile yatıp PKG yapılmış toplam 190 hasta dahil edilmiştir. Hastaların bazı demografik ve klinik özellikleri Tablo 9’da verilmiştir.

Hastaların %16,3’ü (n=31) kadın, %83,7’si (n=159) erkektir. Yaşları 32 ile 89 arasında değişmekte olup, ortalama yaş $61,09 \pm 11,39$ olarak bulunmuştur. Hastaların %31,6’sında (n=60) diyabet, %49,5’inde (n=94) hipertansiyon, %22,1’inde (n=42) KAH tanısı, %37,9’unda (n=72) aile öyküsü varlığı bulunmaktadır. Hastaların %46,8’i (n=89) sigara kullanmıyor iken, %44,2’si (n=84) kullanıyor, %9,0’u (n=17) sigarayı bırakmıştır.

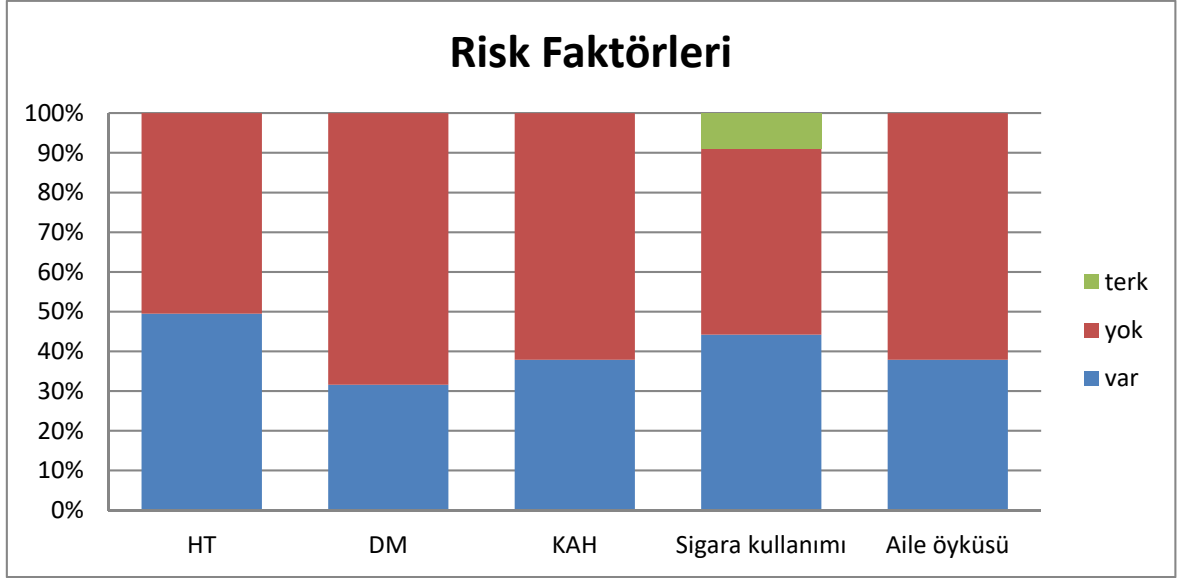
Tablo 9: Hastaların Yaş Bilgileri

	Mean $\pm$ SD	Medyan (Min-Max)
Yaş	61,09 $\pm$ 11,39	60 (32-89)

Mean : ortalama, SD: standart sapma, Min: minimum değer, Max: maksimum değer



Şekil 13: Hastaların cinsiyete göre dağılımı



Şekil 14: Hastaların risk faktörleri oranları

Hastaların vital bulguları ve ejeksiyon fraksiyon değerleri (EF) tablo 10’da verilmiştir. Çalışmamızda 190 AKS tanılı hastaların ortalama EF değerleri $48,86 \pm 9,48$ iken, en düşük EF değeri %20 ve en yüksek EF değeri %65 olarak izlenmiştir.

Tablo 10: Hastaların Kan Basıncı, Kalp Hızı ve EF Değerleri

	Mean $\pm$ SD	Medyan (Min-Max)
<i>Diyastolik Kan Basıncı</i>	79,92 $\pm$ 13,27	80 (50-150)
<i>Sistolik Kan Basıncı</i>	138,34 $\pm$ 23,11	130 (80-220)
<i>EF</i>	48,86 $\pm$ 9,48	50 (20-65)
<i>Kalp hızı</i>	77,81 $\pm$ 15,9	75 (45-180)

EF: Ejeksiyon fraksiyon değeri

Çalışmamıza dahil edilen hastaların temel hemogram değerleri ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11: Hastaların Hemogram Parametreleri

	Mean±SD	Medyan (Min-Max)
HB	14,57±1,75	14,8 (8,9-18,4)
PLT	232,21±70,93	234,5 (65-632)
WBC	10,03±3,11	9,21 (4,7-24,2)
Nötrofil	6,93±3,12	6,21 (1,34-21,54)
Monosit	0,58±0,22	0,54 (0,13-1,39)
Lenfosit	2,42±1,79	2,2 (0,63-22,9)
MPV	9,58±1,09	9,5 (7,4-12,8)
NLR	3,86±3,06	2,94 (0,25-20)

HB: Hemoglobin, PLT: Trombosit (platelet) sayısı WBC: Beyaz kan hücresi, MPV: Ortalama trombosit hacmi, NLR: Nötrofil/Lenfosit Oranı

Çalışmamıza dahil edilen hastaların temel biyokimyasal parametreleri tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12: Hastaların Biyokimyasal Parametreleri

	Mean±SD	Medyan (Min-Max)
Glukoz	164,03±90,21	131 (73-753)
Üre	38,32±13,23	36 (18-110)
Kreatinin	0,94±0,23	0,91 (0,51-1,98)
GFR	84,15±19,51	87 (34-122)
Na	137,36±3,77	137 (125-165)
K	4,21±0,45	4,2 (2,8-5,7)
AST	57,42±61,27	32 (12-460)
ALT	31,72±21,27	26 (6-168)
CRP	8,83±15,64	5,3 (0,5-141)
HsCRP	10,93±14,43	6,63 (0,17-127)
Protein	70,83±5,44	71 (55-91)
Albumin	41,37±4,45	42 (3-50)
Protein/Albumin Oranı	1,71±0,15	1,69 (1,2-2,6)
CAR	21,8±42,33	12 (1,02-391)
Fibrinojen	351,8±80,03	342 (194-613)
Başlangıç CKMB	34,23±59,85	8,45 (0,7-300)
Başlangıç TROP	5067,12±11445,32	412,25 (3,2-50000)
Total Kolesterol	216,57±48,43	211,5 (95-360)
TG	174,15±146,32	133,5 (38-1330)
LDL	140,41±39,62	140 (17-241)
HDL	44,5±8,74	43 (25,9-72)
VLDL	34,83±29,2	26,7 (5-266)
LDL/HDL Oranı	3,2±0,88	3,27 (0,34-6,38)
nonHDL	172,07±44,80	169,5 (64-323)
Non HDL/TK oranı	0,78±0,046	0,79 (0,65-0,90)
Non HDL/HDL	3,94±1,08	3,86 (1,87-8,73)

GFR: glomerüler filtrasyon hızı, NA: sodyum değeri, K: Potasyum değeri, AST: Aspartat aminotransferaz, ALT: Alanin aminotransferaz, CRP: C-reaktif protein, HsCRP: High-sensitif C-reaktif protein, CAR: CRP/Albumin oranı, CK-MB: Kalp Tipi Kreatin Kinaz, TROP: Troponin, TG: Trigliserid, LDL: Düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: Yüksek yoğunluklu lipoprotein, VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

Hastaların işlem öncesi %22,8'i(n:43) asetilsalisilik asit, %9'u(n:17) P2Y12 inhibitörü, %14,3'ü kalsiyum kanal blokörü, %24,3'ü(n:46) β -bloker, %32,8'i(n:60) ACEİ veya ARB grubu ilaç ve %16,9'u(n:32) statin grubu ilaçlar kullandığı tespit edildi. Sıralı tam liste tablo-13'de verilmiştir.

Tablo 13: Hastaların İşlem Öncesi İlaç Kullanımı

	n	%
ASA	44	23,15
P2Y12i	18	9,47
CaKB	28	14,73
B-Bloker	47	24,73
ACEİ/ARB	61	32,1
Statin	33	17,36

ASA: Asetilsalisilik Asit, P2Y12i: P2y12 reseptör(ADP) inhibitörleri, CaKB: Kalsiyum kanal blokörü, ACEİ/ARB: Anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü/Anjiotensin reseptör blokörü

Hastaların %42,1'i (n:80) primer işleme alınırken, %57,9'una (n:110) elektif işlem yapılmıştır. KAG sonrası culprit lezyon %35,8 oranında LAD saptanmışken yalnızca 1 hastada stent trombozu durumu gözlenmiştir. Seçilen stent çaplarının %80'i (n:152) 3 mm ve altında iken , %20'sinde (n: 38) 3 mm üzeri çaplı stentler kullanılmıştır. 160 hastada DES türü stent tercihi yapılırken (%84,2), 24 hastada BMS stent türü tercih edilmiştir. Görüntüleme esnasında trombüs yükü fazla olan(sınıf 4-5) hasta oranı %55.3 (n:105) iken, hastaların sadece %20'inde (n:38) tirofiban kullanılmıştır. Çoğu hastada çoklu damar tutulumu gözlenmiş olsa da (%58,4, n:111) ağır kalsifikasyon %20 (n:38) hastada gözlenmiştir. Tüm bu bilgiler ayrıntılı şekilde Tablo 14'de özetlenmiştir.

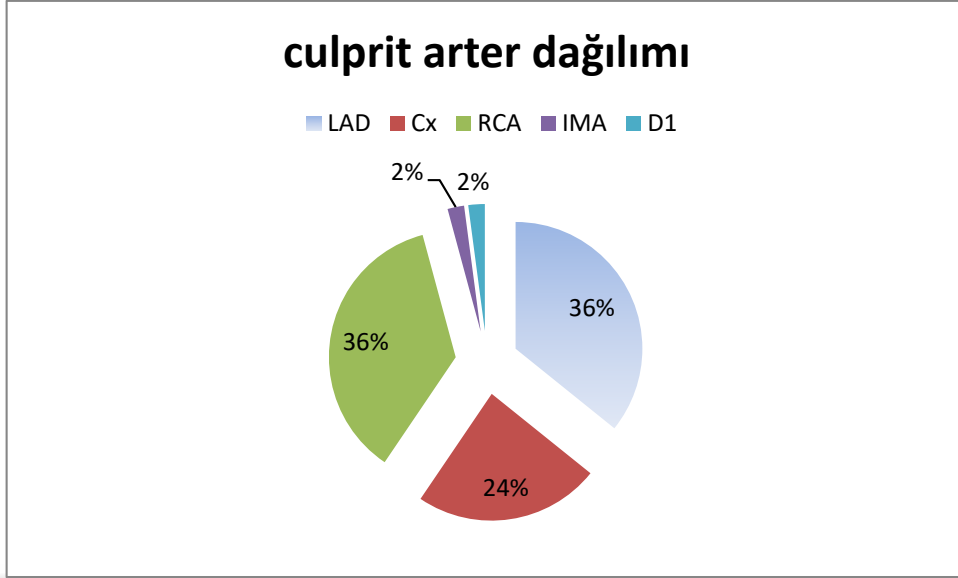
Tablo 14: Skorlama ve Koroner Anjigrafi Sonuçları Verileri

	Özellik	n	%
İşlem şekli Culprit Arter	Primer Stent	80	42,1
	LAD	68	35,8
	Cx	45	23,7
	RCA	69	36,3
	IMA	4	2,1
	D1	4	2,1
Stent Trombozu Max Stent Çapı	Var	1	0,5
	≤3	152	80,0
	>3	38	20,0
Stent Tipi	DES	160	84,2
	BMS	24	12,6
	DES+BMS	6	3,2
Tirofiban	Aldı	38	20,0
Multivessel	Evet	111	58,4
Kalsifikasyon	Var	38	20,0
Trombüs Yüğü Sınıfı	≤3	85	44,7
	≥4	105	55,3
Gensini	0-24	55	29,0
	25-53	93	49,0
	>54	42	22,1
	SYNTAX		
	≤22	162	85,3
	>22	28	14,7

LAD: sol ön inen arter ,CX: circumflex,RCA:Sağ koroner arter, IMA:İntermedier arter,
D1:1.Diagonal dal, DES: Drug eluting stent, BMS:Bare metal stent



Şekil 15: KAH yaygınlığına göre hastaların dağılımı

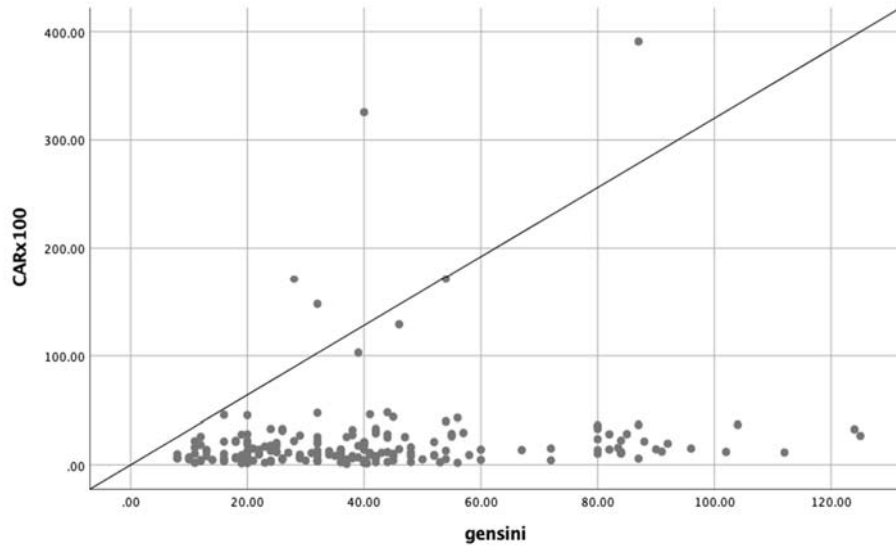


Şekil 16: Culprit Arter dağılımı

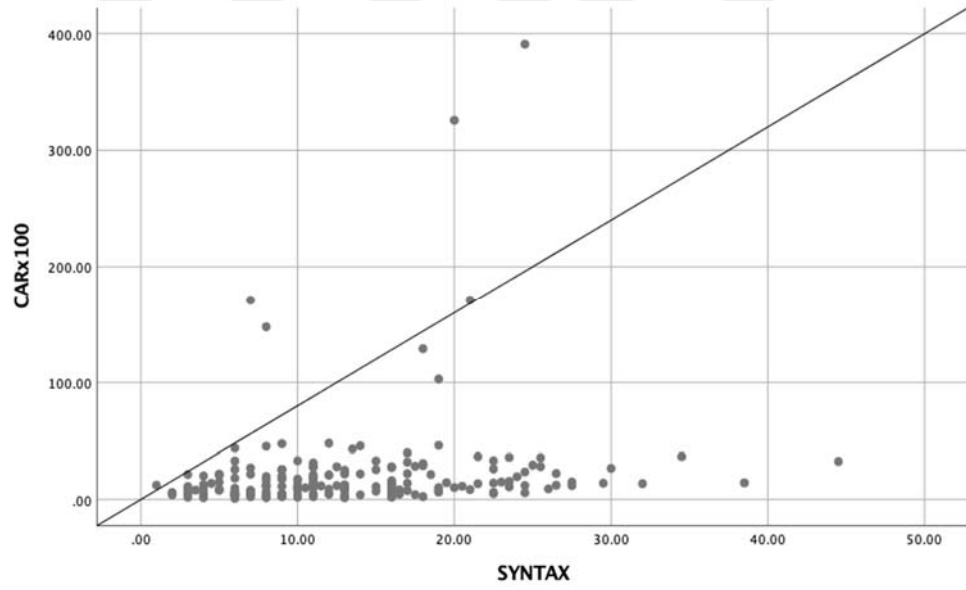
Tablo 15: SYNTAX ve Gensini Skorlamaları ile İnflamatuar Parametrelerin Korelasyon Analizi

		SYNTAX	Gensini
CRP	R	0,278**	0,193**
	P	0,000	0,007
hsCRP	R	0,119	0,086
	P	0,101	0,236
CAR	R	0,316**	0,226**
	P	0,000	0,002
Fibrinojen	R	0,061	0,084
	P	0,404	0,248
WBC	R	0,200**	0,224**
	P	0,006	0,002
Nötrofil	R	0,189**	0,210**
	P	0,009	0,004
NLR	R	0,176*	0,194**
	P	0,015	0,007

SYNTAX ve Gensini skorları kullanılarak yapılan korelasyon analizinde; SYNTAX ve Gensini skorları ile CRP, CAR, WBC, Nötrofil ve NLR değerleri arasındaki ilişki anlamlı bulunmuştur ($p < 0,050$).



Şekil 17: Gensini ve CRP/Albumin Oranı korelasyon grafiği



Şekil 18: SYNTAX ve CRP/Albumin Oranı korelasyon grafiği

Tablo 16: SYNTAX Sınıflamasına Göre Kan Basıncı, Kalp Hızı, EF, Kılıp Sınıfı ve KAG Verilerinin Değerlendirilmesi

SYNTAX Sınıflaması			
	≤ 22 (n=162)	> 22 (n=28)	P
<i>Diyastolik Kan Basıncı</i>	79,87±13,95	80,18±8,48	0,910
<i>Sistolik Kan Basıncı</i>	138,65±24,01	136,57±17,23	0,662
<i>EF</i>	50,59±8,53	38,86±8,6	0,001**
<i>Kalp Hızı</i>	77,39±16,06	80,25±14,96	0,381
<i>KILLIP</i>	1,08±0,43	1,04±0,19	0,950
<i>Lezyon Uzunluğu</i>	29,64±14,65	38,71±21,38	0,006**
<i>Stent Sayısı</i>	1,2±0,47	1,54±0,88	0,003**
<i>Trombüs Yüğü</i>	2,52±1,95	4,29±0,98	0,001**

SYNTAX Sınıflamasına göre Diyastolik Kan Basıncı, Sistolik Kan Basıncı, Kalp Hızı, Kılıp Sınıflaması, Başvuru Glukoz düzeyi, Üre, Kreatinin, GFR, K, ALT, hsCRP, Albümin, Protein/Albümin Oranı, Fibrinojen, HB, PLT, Monosit, Lenfosit, MPV, Total Kolesterol, LDL, VLDL ve LDL/HDL Oran ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

SYNTAX Sınıflamasına göre EF ölçümleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$). SYNTAX skoru düşük olan hastalarda ($n \leq 22$) EF değerleri daha yüksek saptanmıştır.

SYNTAX sınıflaması ile Lezyon Uzunluğu ve stent sayısı arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmektedir (sırayla $p=0,006$, $p=0,003$). Yüksek SYNTAX Skoruna sahip hastalarda lezyon uzunluğu ve stent sayısı değerleri daha yüksek saptanmıştır.

SYNTAX skoru parametrelerinden biri olan Trombüs Yüğü ile SYNTAX skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,001$). Trombüs yüğü SYNTAX Skoru yüksek olanlarda daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 17: SYNTAX Sınıflamasına Göre Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	SYNTAX Sınıflaması		<i>P</i>
	≤22 (n=162)	>22 (n=28)	
<i>Başvuru Glukoz</i>	129 (73-753)	154 (97-347)	0,059
<i>Üre</i>	37,86±13,32	41±12,55	0,246
<i>Kreatinin</i>	0,94±0,22	0,98±0,27	0,388
<i>GFR</i>	84,85±19,32	80,14±20,51	0,240
<i>Na</i>	137 (125-65)	136 (128-141)	0,014*
<i>K</i>	4,21±0,43	4,21±0,58	0,971
<i>AST</i>	31 (12-338)	57 (16-460)	0,011*
<i>ALT</i>	31,17±20,36	34,89±26,1	0,453
<i>CRP</i>	4,95 (0,5-114)	6,77 (2-141)	0,013*
<i>hsCRP</i>	6,63 (0,17-127)	6,88 (1,55-20)	0,705
<i>Protein</i>	71,23±5,47	68,54±4,73	0,015*
<i>Albümin</i>	42 (3-50)	41 (34-45)	0,058
<i>Protein/Albümin Oranı</i>	1,71±0,16	1,7±0,11	0,770
<i>CARx100</i>	11 (1,02-325,7)	15,31 (5,12-391)	0,003**
<i>Fibrinojen</i>	349,06±79,68	367,68±81,62	0,257
<i>HB</i>	14,57±1,79	14,59±1,49	0,942
<i>PLT</i>	232,24±64,89	232±100,51	0,987
<i>WBC</i>	9,8±2,99	11,35±3,5	0,015*
<i>Nötrofil</i>	6,66±2,93	8,47±3,75	0,004**
<i>Monosit</i>	0,58±0,22	0,54±0,2	0,350
<i>Lenfosit</i>	2,24 (0,83-22,9)	1,88 (0,63-6,76)	0,190
<i>MPV</i>	9,59±1,1	9,53±1,09	0,769
<i>NLR</i>	3,59±2,77	5,47±4,11	0,002**
<i>Başvuru CKMB</i>	29,29±51,69	62,84±90,24	0,006**
<i>Başvuru TROP</i>	4029,1±9806,8	11072,81±17309,56	0,002**
<i>Total Kolesterol</i>	214,4±46,15	229,14±59,38	0,220
<i>TG</i>	139 (46-860)	118 (38-1330)	0,040*
<i>LDL</i>	139,04±38,63	148,32±44,92	0,253
<i>HDL</i>	43,85±8,4	48,23±9,84	0,014*
<i>VLDL</i>	27 (5-172)	24 (8,4-266)	0,360
<i>LDL/HDL</i>	3,22±0,85	3,13±1,05	0,652
<i>Non-HDL</i>	170,55±42,20	180,91±57,81	0,260
<i>Non-HDL/TK</i>	0,79±0,04	0,78±0,06	0,209
<i>nonHDL/HDL</i>	3,96±0,98	3,89±1,59	0,766

SYNTAX Sınıflamasına ile Na ölçümleri arasındaki ilişki değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır.($p=0,014$). SYNTAX Skoru düşük olanlarda Na değeri daha yüksek bulunmuştur.

SYNTAX Sınıflamasına göre değerlendirilen AST ölçümleri skor yüksekliği ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,011$). SYNTAX Skoru yüksek olanlarda AST daha yüksek bulunmuştur.

CRP ve CARx100 değerleri, SYNTAX skoru yüksek olanlarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanmıştır ($p=0,013$, $p=0,003$).

Protein ölçümleri, SYNTAX skoru yüksek olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken ($p=0,015$), albümin ve protein/albümin oranı arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır ($p>0,5$)

SYNTAX Sınıflamasına göre WBC ölçümleri, nötrofil ölçümleri ve NLRölçümleri değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,015$, $p=0,004$, $p=0,002$). SYNTAX Sınıflaması yüksek olanlarda bu değerler daha yüksek bulunmuştur.

Başvuru CKMB ölçümleri ve başvuru troponin ölçümleri SYNTAX Sınıflamasına göre değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,006$, $p=0,002$). SYNTAX Sınıflaması yüksek olanlarda bu değerler daha yüksek bulunmuştur.

SYNTAX Sınıflamasına göre TG ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı yüksek saptanırken ($p=0,040$), total kolesterol, HDL, LDL, non-HDL, LDL/HDL oranı, non-HDL/TK oranı, non-HDL/HDL oranı anlamsız saptanmıştır ($p>0,5$).

Tablo 18: Gensini Sınıflamasına Göre Kan Basıncı, Kalp Hızı, EF, Kılıp Sınıfı ve KAG Verilerinin Değerlendirilmesi

	Gensini Sınıflaması			<i>P</i>
	0-24	25-53	>54	
<i>Diyastolik Kan Basıncı</i>	77,71±11,71	79,78±13,4	83,1±14,51	0,849
<i>Sistolik Kan Basıncı</i>	136,58±23,8	136,83±22,8	144±22,25	0,199
<i>EF</i>	53,82±7,82	49,06±8,44	41,9±9,57	0,001**
<i>Kalp Hızı</i>	77,07±13,88	76,86±17,81	80,88±13,69	0,367
<i>KILLIP</i>	1,07±0,38	1,1±0,49	1,02±0,15	0,009**
<i>Lezyon Uzunluğu</i>	25,6±9,94	32,44±17,24	34,79±18,34	0,010*
<i>Stent Sayısı</i>	1,11±0,31	1,27±0,55	1,38±0,76	0,052
<i>Trombüs yükü</i>	1,35±1,62	2,92±1,88	4,33±0,87	0,001**

Gensini Sınıflamasına göre Diyastolik Kan Basıncı, Sistolik Kan Basıncı, Kalp Hızı, Stent Sayısı, Başvuru Glukoz, Üre, Kreatinin, GFR, NA, K, ALT, hsCRP, Protein, Albümin, Protein/Albümin Oranı, Fibrinojen, HB, PLT, Monosit, Lenfosit, MPV, NLR, Total Kolesterol, LDL, HDL, VLDL, non-HDL, LDL/HDL Oranı, LDL/HDL oranı, non-HDL/TK oranı, non-HDL/HDL oranı ölçümleri istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermemektedir ($p>0,05$).

Yapılan ikili karşılaştırmalara göre Gensini sınıfı yüksek (>54) olanların EF ölçümü; düşük (0-24) ve orta (25-53) olanlardan düşük bulunmuştur ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,001$).

Gensini sınıfı yüksek olanların Kılıp ölçümü, düşük ve orta olanlardan düşük bulunmuştur ve bu değerler istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,009$).

Gensini Sınıflamasına göre Lezyon uzunluğu değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmıştır ($p=0,010$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre Gensini sınıfı yüksek olan kişilerde lezyon uzunluğu daha yüksek bulunmuştur.

Tablo 19: Gensini Sınıflamasına Göre Laboratuvar Sonuçlarının Değerlendirilmesi

	Gensini Sınıflaması			<i>P</i>
	0-24	25-53	>54	
<i>Başvuru</i>	126 (89-361)	129 (73-153)	154 (96-347)	0,061
<i>Glukoz</i>				
<i>Üre</i>	39,47±14,05	37,36±13,36	38,93±11,9	0,610
<i>Kreatinin</i>	0,94±0,19	0,93±0,23	0,98±0,27	0,507
<i>GFR</i>	82,2±18,25	86,17±19,83	82,24±20,41	0,379
<i>Na</i>	138 (128-165)	137 (125-147)	137 (128-141)	0,118
<i>K</i>	4,26±0,52	4,19±0,4	4,18±0,48	0,566
<i>AST</i>	30 (13-222)	32 (12-338)	42 (16-460)	0,025*
<i>ALT</i>	22 (9-77)	27 (6-168)	27 (9-140)	0,332
<i>CRP</i>	4,4 (0,6-18,6)	4,8 (0,5-114)	6,77 (0,9-141)	0,006**
<i>hsCRP</i>	6,07 (0,17-38,6)	6,13 (0,2-127)	7,97 (0,35-81)	0,248
<i>Protein</i>	71,33±5,47	70,66±5,64	70,57±5,02	0,726
<i>Albumin</i>	42 (35-50)	41 (3-49)	42 (34-48)	0,258
<i>Protein/Albumin Oranı</i>	1,69±0,15	1,71±0,17	1,71±0,11	0,665
<i>CARx100</i>	10 (1,6-45,71)	11,06 (1,02-325,71)	15,31 (1,95-391)	0,001**
<i>Fibrinojen</i>	348,8±76,66	344,69±80,1	371,48±82,6	0,188
<i>HB</i>	14,37±1,93	14,58±1,77	14,8±1,44	0,490
<i>PLT</i>	229,29±80,5	233,88±55,07	232,31±88,4	0,931
<i>WBC</i>	9,18±2,97	10±3,03	11,19±3,19	0,007**
<i>Nötrofil</i>	6,2±3,12	6,91±2,88	7,93±3,41	0,025**
<i>Monosit</i>	0,52±0,17	0,59±0,21	0,62±0,26	0,072
<i>Lenfosit</i>	2,28 (0,85-22,9)	2,14 (0,83-6,76)	2,21 (0,63-4,9)	0,913
<i>MPV</i>	9,58±1,23	9,56±1,06	9,66±0,99	0,883
<i>NLR</i>	3,51±3,34	3,7±2,49	4,68±3,7	0,138
<i>Başvuru CKMB</i>	11,25±22,88	37,56±61,18	56,96±78,48	0,001**
<i>Başvuru TROP</i>	1194,07±3624,6	5718,29±12006,58	8697,09±15116,05	0,004**
<i>TKolesterol</i>	210,89±49,57	220,56±44,02	215,19±56,07	0,494
<i>TG</i>	142 (50-860)	141 (46-532)	118 (38-1330)	0,040*
<i>LDL</i>	136±39,24	143,88±38,51	138,48±42,71	0,476
<i>HDL</i>	43,69±8,36	44,37±8,73	45,82±9,29	0,786
<i>VLDL</i>	27 (10-172)	28 (5-106)	24 (8,4-266)	0,240
<i>LDL/HDL</i>	3,14±0,81	3,3±0,85	3,09±1,02	0,360
<i>Non HDL</i>	167,2±45,48	176,19±45,48	169,37±54,1	0,454
<i>Non HDL/TK oranı</i>	0,79±0,05	0,79±0,04	0,78±0,06	0,100
<i>Non HDL/HDL oranı</i>	3,88±1,03	4,52±0,92	3,81±1,43	0,442

Gensini Sınıflamasına göre Trombüs yükü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre Gensini sınıfı düşük olanlarda saptanan Trombüs yükü, Gensini Skoru orta ve yüksek olanlara göre daha düşük bulunmuştur. Orta ve yüksek Gensini Skorlu hastalar kendi aralarında kıyaslandığında; orta skordaki hastaların trombüs yükü yüksek skorlu hastalara göre daha düşük saptanmıştır.

Gensini Skoru düşük olan gruptaki AST ölçümleri orta ve yüksek skorlu gruplardaki ölçümler ile karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı farklılık görülmüştür ($p=0,025$). Skoru düşük olan grubun AST ölçümü diğer gruplardaki ölçümlere göre daha düşük bulunmuştur.

Gensini Sınıflamasına göre CRP ve CARx100 ölçümü istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir (sırasıyla $p=0,006$, $p=0,001$). Yapılan ikili karşılaştırmalara göre Gensini sınıfı düşük olanların CRP ve CARx100 ölçümleri, Gensini Skoru orta ve yüksek olan gruplardan düşük bulunmuştur.

WBC ölçümü ve nötrofil ölçümü Gensini sınıflamasına göre değerlendirildiğinde; skoru düşük olan gruptaki değerler, orta ve yüksek olan gruptakilerin değerlerine göre düşük saptanmıştır ve bu istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0,007$, $p=0,025$).

Gensini Sınıflamasına göre başvuru CKMB ve başvuru troponin değerleri kıyaslandığında skoru düşük olanların değerleri skoru orta ve yüksek olanlara göre daha düşük saptanmış olup bu bulgular istatistiksel olarak da anlamlı kabul edilmiştir($p=0,025$, $p=0,004$)

TG ölçümleri Gensini skoru düşük olanlarda diğer gruplara göre daha düşük saptanmıştır ($p=0,040$); fakat total kolesterol, HDL, LDL, non-HDL, LDL/HDL oranı, non-HDL/TK oranı, non-HDL/HDL oranı anlamsız saptanmıştır ($p>0,5$).

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmada koroner arter hastalığı şiddeti ile beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, NLR değeri, CRP ve CAR değeri arasında anlamlı ilişki bulduk. Çalışmamızda bu değerler arasından koroner ateroskleroz şiddetiyle ilişkisi en anlamlı olan CAR değeri saptanmıştır. CAR, daha önce yapılan çalışmalarda da koroner aterosklerozun ve yüksek trombüs yükünün öngördürücüsü olarak belirlenmiş ve mortalite, istenmeyen kardiyak olaylar ile alakalı bulunmuştur.

Yüksek SYNTAX ve Gensini skoru, artmış koroner aterosklerotik yükün göstergesidir. Koroner ateroskleroz yüksekliği, istenmeyen kardiyovasküler olaylar ve kötü sonlanım ile alakalıdır (221). SYNTAX skoru, geniş bir hasta yelpazesinde kısa ve uzun vadeli morbidite ve mortalitenin ve olumsuz kardiyovasküler sonuçların bağımsız bir öngörücüsüdür (222). Biz de çalışmamızda bu bilgiler doğrultusunda ve daha önceki çalışmalar ile paralel olarak, CAR ölçümü ile koroner ateroskleroz yükünü, dolaylı olarak risk sınıflamasını, olumsuz kardiyovasküler sonuçları ve hatta mortaliteyi erken dönemde tahmin edebileceğimizi savunmaktayız.

Kardiyovasküler hastalıklara genetik ve çevresel faktörler sebep olmaktadır ve hastalığın insidansı yaşla birlikte artmaktadır (223). Koroner Arter Hastalıkları günümüzde dünyanın en önde gelen ölüm nedenlerindendir ve uzun yıllar boyunca böyle olması beklenmektedir. DSÖ verilerine göre KAH'a bağlı ölümlerin son yirmi yılda kadınlarda % 120, erkeklerde % 137 oranında artacağı öngörülmektedir ve 2030 yılında bu değerin 20 milyonu aşması beklenmektedir.

TEKHARF 2012 verilerine göre ülkemizde yılda yaklaşık 420.000 koroner olay meydana gelmektedir, bunların 120.000'i KAH varlığı bilinen hastalarda akut olayın tekrarı, 180.000'i yeni AKS, 120.000'i sessiz olay ve yeni kronik KAH şeklinde belirtilmiştir. Bu çalışmada bölgelere göre ölüm oranı dağılımı yapıldığında; Karadeniz bölgesi erkekte bin kişi yılında %22,2 kadında %13,3 oranları ile ülkemizde 3. sırada yer almaktadır.

Kruk ve arkadaşlarının yaptığı AKS ile ilgili çalışmasında ortalama yaş $60,5 \pm 11,8$, gruptaki erkek oranı %71,7 idi (224). Bizim çalışmamızda yer alan hastaların yaş ortalaması $61,09 \pm 11,39$ olup, %83,7'si erkek ve %16,3'ü kadındır,

literatür ile benzer şekilde yaş ve erkek cinsiyet KAH oluşumunda önemli risk faktörleri olarak bulunmuştur.

Çalışmamızda erkek hastaların yaş ortalaması $59,51 \pm 10,56$ iken, kadın hastaların yaş ortalaması $69,23 \pm 12,28$ bulunmuştur. Literatürler ile uyumlu olacak şekilde erkek hastaların yaş ortalaması anlamlı bir şekilde kadınlardan daha düşük bulunmuştur. Yapılan araştırmalar göstermiştir ki, AKS kadınlarda erkeklere oranla ortalama 5-10 yıl daha geç gelişir ve semptomlar daha geç ortaya çıkar(72, 225, 226).

Amerikan Kalp Birliği Kılavuzu ve Avrupa Kardiyoloji Derneği KAH Kılavuzu'nda erkeklerde 45 yaş ve üstü, kadınlarda 55 yaş ve üstü bireylerin risk altında olduğu kabul edilmektedir (106).

Kan basıncı yüksekliği, cinsiyetten bağımsız olarak tüm bireylerde koroner arter hastalığının majör risklerden biri olarak kabul edilmektedir (123, 124). Kan basıncındaki süregelen yükseklik endotel hasarına zemin hazırlar ve aterosklerozun başlaması ve hızlanmasını tetiklemektedir (125,126). DM, kardiyovasküler hastalıkları 8 kata kadar artırırken, son zamanlarda yapılan çalışmalara göre, diyabetik hastaların %75-80'inin KAH kaynaklı öldüğü saptanmıştır. Çalışmamızdaki hastaların %49,5'inde hipertansiyon, %31,6'sında diyabetes mellitus, %22,1'inde KAH, %37,9'unda aile öyküsü varlığı saptandı.

Sigara, KAH başta olmak üzere önüne geçilebilen birçok hastalığın bağımsız ve en önemli risk faktörlerden biridir (111). Sigara kullanan bireyler ile kullanmayanlar arasında yapılan araştırmalara göre; günde en az 20 tane sigara içen kadınlarda 6, erkeklerde ise 3 kat daha fazla AMI gerçekleştiği belirlenmiştir (112). Eğer diabetes mellitus (DM), Hipertansiyon (HT), hiperkolesterolemi (HL) gibi hastalıklara ek sigara gibi ciddi risk faktörü eklenir ise koroner arter hastalığındaki mortalite ve morbiditeyi kat ve kat artmaktadır (113, 114). Yapılan çalışmalarda sigara kullanımı ile AKS arasındaki ilişki değerlendirildiğinde AKS tanısı alanlarda bu oran %39,2 olarak verilmiştir (227). Çalışmamızda hastaların %44,2'si sigara kullanıyor iken , %9,0'u sigarayı terk etmiş olarak saptanmıştır. Birçok çalışma ve kılavuzlarda olduğu gibi bizim

araştırmamızda da hipertansiyon, diabetes mellitus ve sigara içiciliği yaygın risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır.

Beyaz küre sayısı, nötrofil, lenfosit sayısı ve nötrofil/lenfosit oranı (NLR) sistemik inflamasyonun birer göstergesidirler. Klinik çalışmalar nötrofillerin anjina atakları sırasında ve akut koroner sendromlarda aktive olduğunu göstermiştir (228, 229). İnflamatuvar yanıt sırasında, nötrofil sayısında artış olurken buna rölâtif lenfopeni eşlik eder. Akut miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda gözlenen rölâtif lenfopeninin artmış endojen kortizol nedeniyle ortaya çıkan bir stres yanıtı olduğu kabul edilmiş ve akut miyokart enfarktüsünde erken bir belirteç olarak gösterilmiştir. Bu nedenle NLR'nun inflamatuvar durumun iyi bir göstergesi olduğu tespit edilmiştir (228, 230-234).

Kalay ve arkadaşları 2012 yılındaki çalışmasında hem kararlı KAH hem de akut koroner sendromu olan hastalardaki yüksek NLR değerinin koroner ateroskleroz ilerlemesinin bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu göstermiştir (183). Cho ve arkadaşlarının 2011'de yaptığı çalışmada NLR değerinin perkütan koroner girişim geçiren ST yükselmeli miyokart enfarktüslü hastalarda, erken dönem risk sınıflamasında önemli bir parametre olduğunu bildirmiştir (235). Azab ve arkadaşları NSTEMI hastalarında NLR ile CABG oranları arasında yüksek ilişki saptamışlardır (236, 237). Bu çalışmalar da NLR ile KAH şiddeti arasındaki ilişkiyi desteklemektedir. Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalarla benzer şekilde SYNTAX skoru yüksek olan grupta NLR değeri, düşük olan gruba göre daha yüksek saptanmıştır.

Tam kan sayımı, Acil Servise başvuruda rutin alınan, kolay ulaşılabilen diğer tetkiklere göre erken sonuçlanan bir tetkiktir. Bu tahlil ile hastaların beyaz küre sayısı, nötrofil sayısı, lenfosit sayısı ve koroner aterosklerozun daha güçlü öngördürücüsü olan NLR'e erken dönemde ulaşabiliriz. Böylece özellikle acil PKG gerektiren akut koroner sendromlu hastalarda koroner arter hastalığı şiddetini ve istenmeyen olayları tahmin edebilir ve erken dönemde tahmini risk sınıflaması yapabiliriz.

Koroner arter hastalığı yaygınlığı ile ilgili en yoğun ilişkili kanıtlar CRP ve hs-CRP ile bulunmuştur. Bu belirteçler akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda gelişebilecek kardiyak olayları belirlemede ve prognozu hakkında bilgi

vermektedir. Ayrıca troponin yüksekliğinden bağımsız olarak akut inflamatuvar yanıt olarak plak rüptürünün bir belirleyicisi olduğu düşünülmektedir (237-239).

CRP spesifik olarak serumdaki LDL'ye ve aterom plağındaki okside LDL'ye bağlanarak komplemanı aktive eder (240). Kompleman aktivasyonu ile hem inflamatuvar etki oluşur, hem de ateroskleroz oluşumunda rol oynuyor (241). Zwaka ve arkadaşları 2001 yılında yaptığı çalışmada myokard enfarktüs geçiren hastalarda serum CRP seviyesinde belirgin yükselme görüldüğünü ve bu yükselmenin infarktın büyüklüğü ile orantılı olduğu saptamıştır (240).

Karadeniz ve arkadaşları çok değişkenli lojistik regresyon analizinde, yüksek SYNTAX skorunun en güçlü öngörücülerinin, yüksek serum CRP değeri, çok damar hastalığı, LVEF ve troponin seviyeleri olduğunu gösterdi (242). Suzuki ve arkadaşları, serum CRP seviyeleri ile koroner plak alanı arasındaki pozitif korelasyonun, KAH şiddeti ile alakalı olduğunu öne sürmüştür (243). Bizim çalışmamızda da diğer çalışmalara benzer şekilde CRP seviyeleri, SYNTAX ve Gensini skorlarına göre koroner arter hastalığı yaygın olan gruplarda anlamlı olarak yüksek saptanmıştır.

Artan inflamasyon, negatif akut faz reaktanı olarak da bilinen albüminin azalmış sentezi ve artan katabolizması ile ilişkilendirilmiştir (244). Ek olarak albümin düzeyinin azalması, bir dizi kardiyovasküler hastalıkta artmış morbidite ve mortalite riski ile ilişkili saptanmıştır (245-247). Hipoalbüminemi, artan kan viskozitesi, trombosit agregasyonu ve trombosit kaynaklı koroner arter daralması yoluyla bozulmuş endotelial fonksiyon ile ilişkilidir (248, 249). Oduncu ve arkadaşları, albüminin STEMI'da prognostik faydasını araştırdı ve hipoalbümineminin uzun vadeli mortalite ve ileri kalp yetmezliği gelişiminin bağımsız bir öngörücüsü olduğunu buldu (250). Kurtul ve arkadaşları, azalmış albümin düzeyinin, akut koroner sendromlu hastalarda yüksek SYNTAX skoru ve hastane içi mortalitenin bağımsız bir öngördürücüsü olduğunu göstermişlerdir (251).

İlk olarak Fairclough ve arkadaşları tarafından tanıtılan CAR'ın, akut tıbbi durumlar nedeniyle hastaneye başvuran hastalarda kötü prognozu öngörmede CRP ve albümin düzeylerinden daha iyi prognostik doğruluğa sahip olduğuna inanılmaktadır (252). Çağdaş ve arkadaşları azalan albümin seviyesi, artan CRP

seviyesi ve yüksek CAR ile yansıtılan inflamatuvar durumun, SYNTAX Skoru kullanılarak belirlenen şiddetli KAH ile yakından ilişkili olduğunu, CAR'ın yüksek SYNTAX Skorunun bağımsız bir öngörücüsü olduğunu ve CAR'ın öngörü doğruluğunun CRP ve albümin seviyesinden daha iyi olduğunu buldular (253).

CAR, aynı zamanda AKS'li hastalarda yüksek trombüs yükünü tahmin etme potansiyeline sahiptir, ancak klinik uygulanabilirliği henüz kanıtlanmamıştır. Duman ve arkadaşları yaptığı çalışmada yüksek CAR seviyesi ile trombüs yükünü ilişkili bulmuş ve CAR kullanarak, yüksek intrakoronar trombüs yükü için yüksek riskli hastaları tespit ederek buna göre tedavinin şekillenebileceğini öne sürmüşlerdir (254). Biz bu çalışmada başvuru sırasındaki yüksek CAR ile SYNTAX Skoru ve Gensini Skoru aracılığıyla belirlenen koroner aterosklerozun şiddetini ilişkili bulduk. Bu sayede basit bir ölçüm ile erken dönemde aterosklerozun şiddetini ölçebilir, erken risk sınıflaması yapabilir ve istenmeyen olayları erken dönemde engellemek için tedavimizi şekillendirebiliriz.

Hs-CRP'nin endotelial progenitor hücreleri bozduğu, fibrinolizi bozduğu, monositlerde kollajen yıkımını arttırdığı ve kompleman sistemini aktive ettiği gösterilmiştir (255). Ayrıca hs-CRP, makrofajlar tarafından LDL-C'nin alınmasında, aterosklerozun başlaması ve ilerlemesi için en önemli aşama olan köpük hücrelerine dönüştürülmesinde rol oynayabilir(256, 257).

Hs-CRP ve stabil olmayan Koroner Arter Hastalığı arasındaki ilişki birçok çalışmada gösterilmiştir. ULSAM çalışmasında hs-CRP'nin majör fatal kardiyovasküler olaylar ve total mortalitenin bağımsız öngördürücüsü olduğu gösterildi (258). Assadpour Piranfar ve arkadaşları Gensini skorunu kullanarak hesapladığı koroner ateroskleroz şiddeti ile hs-CRP arasında ilişki bulmuştur (259). Hs-CRP sadece koroner inflamatuvar yükün değil aynı zamanda sistemik inflamatuvar yükün de bir göstergesi olarak kabul edilir ve bu nedenle birçok kardiyovasküler risk faktörü ile alakalı olduğu düşünülmektedir. Hs-CRP sayesinde hastanın toplam risk profilini görebilir ve kardiyovasküler istenmeyen olayları öngörebiliriz. Çalışmamızda hs-CRP ile koroner arter hastalığı şiddeti arasında anlamlı ilişki çıkmamıştır, bunun sebebinin hs-CRP'nin revaskularizasyon sonrası alınması ile ve alınma zamanındaki farklılıklar ile alakalı olduğunu düşünmekteyiz ($p>0,05$).

Akut koroner sendromların tanısında ve takibinde bize yol gösteren, prognoz ve mortalite belirteci olan CK-MB ve troponin gibi belirteçler ile koroner arter hastalığının yaygınlığını gösterdiğine dair birçok çalışma yapılmıştır (260-262).

Ndrepepa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hastalar koroner arter hastalığı olmayanlar (< %25 koroner arter lümen darlığı), tek damar hastalığı, iki damar hastalığı ve üç damar hastalığına sahip olanlar olarak sınıflandırıldı. Hs-Tn değeri, koroner arter hastalığı şiddeti ile orantılı olarak arttı (263). Laufer ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada BT plak yükü ile hs-Tn arasındaki ilişki araştırılmıştır. Hs-Tn değerleri ile plak yükü arasında progresif artış izlendi (264).

Önceki yayınlar ile korele olarak bizim çalışmamızda da hem SYNTAX hem de Gensini skoru yüksek olan hastalarda, hastane başvurusu esnasında bakılan CK-MB ve troponin değerleri anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur.

AKS'lerde rutin tanı ve takipte önemi azalsa da, tarihsel öneme sahip olan AST enzimi ile ilgili birçok çalışma yapılmıştır (265). Yaptığımız araştırmada skorlama riskleri yüksek olan gruplarda AST değerleri anlamlı olacak şekilde yüksek bulunmuştur.

Yüksek LDL KAH'ın bağımsız risk faktörüdür fakat tek başına LDL-C düzeyi, gerçek kardiyovasküler riski veya aterosklerozun ciddiyetini küçümseyebilir ve KAH'ın prognozunu daha iyi tahmin edebilir. Okside LDL (ox-LDL), köpük hücrelerinin bileşenidir ve ateroskleroz arter duvarlarındaki stabil olmayan plakla ilişkilendirilmiştir, genellikle ASCVD'nin gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır (266). Aterojenik lipoproteinlerin [LDL, VLDL, IDL) ve Lp(a)] her partikülü bir apolipoprotein B (apoB) molekülü taşır, bu nedenle plazma apoB konsantrasyonları toplam aterojenik partikül sayısını yansıtabilir. Non-HDL düzeyi, total kolesterol değerinden koruyucu olan HDL-C'in çıkarılması ile bulunur ve koroner aterosklerozun şiddetini, riskini, ciddiyetini doğru bir şekilde değerlendirebilir (267). Yakın zamanda özellikle hipertrigliseridemi veya kardiyometabolik anormallikleri olan hastalarda non-HDL-C, tedavinin birincil hedefi olarak ve önerilmiştir (268).

Zhao ve arkadaşları anjina benzeri göğüs ağrısı olan ve tedavi edilmemiş bireylerde altı farklı LDL ile ilişkili parametre kullanarak KAH şiddetinin tahmin

değerlerini incelemeyi amaçladılar ve bekledikleri gibi veriler, KAH hastalarının, KAH olmayanlara kıyasla çok daha yüksek ox-LDL, sd-LDL, apoB, non-HDL-C, LDL-C ve Lp(a) seviyelerine sahip olduğunu gösterdi ve bunların hepsi KAH şiddeti arttıkça yükseldi (269).

Non HDL-C/TC oranı, non-HDL-C'e kıyasla, bazal lipid düzeyini daha iyi yansıtabilir ve koroner arter lezyonlarının şiddeti ve klinik sonuçlarla olan ilişkiyi inceleyebilir. Huang ve arkadaşları bu bilgiler doğrultusunda 493 hastayı içeren bir çalışma yaptı. Hastaları KAH olan (n=372) ve KAH olmayan (koroner obstrüksiyon <%50) (n=121) kişiler olarak gruplandırdı. KAH olan kişileri Gensini skoruna göre düşük, orta ve yüksek hastalık şiddetine göre gruplandırdı. Non-HDL-C düzeyi obstruktif hastalık sahibi olanlarda olmayanlara göre anlamlı olarak artmıştı, aynı zamanda non-HDL-C/TC oranı da anlamlı olarak yüksek saptanmıştı. Huang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada KAH olan ve statin kullanan grupta non-HDL-C/TC değeri Gensini skoru ile anlamlı bulunmuşken non-HDL-C değeri anlamsız bulunmuştur (267). Çalışmamızda non-HDL-C değeri ile Gensini ve SYNTAX skorları arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Statinler LDL, TC ve non-HDL-C değerini düşürür; fakat non-HDL-C/TC değeri statinlerden daha az etkilenmektedir. Bizim çalışmamızdaki hastaların %17,3'u (n=33) statin kullanmaktadır ve statin kullanan hastalar gruplara göre homojen dağılmamaktadır, biz bu yüzden KAH yaygınlığı ile non-HDL-C değeri arasında ilişki bulunamadığını düşünmekteyiz.

Aterojenik ve koruyucu lipoproteinler arasındaki dengeyi gösteren LDL/HDL-C oranı, her bir lipid parametresinden daha güçlü bir kardiyovasküler hastalık risk belirleyicisi olarak kabul edilmektedir (270, 271); fakat non-HDL-C, LDL-C'e göre aterosklerozun daha güçlü öngördürücüsüdür, bu bilgiler doğrultusunda non-HDL-C/HDL-C oranı, LDL/HDL'e göre aterojenik ve koruyucu lipoproteinler arasındaki dengenin daha güçlü göstergesi olduğu düşünülmüştür. Bazı bulgular, non-HDL-C/HDL-C oranının apolipoprotein B/apolipoprotein A1'den daha iyi bir indeks olduğunu ve insülin direnci, metabolik sendrom ve KAH gibi lipidle ilgili hastalıkları tanımlamak için geleneksel tek lipid parametresi olduğunu göstermiştir (272, 273).

Yang ve arkadaşları 2011 yılında koroner anjiyografi yapılan 207 hastada LDL-C/HDL-C oranının koroner arter darlığının şiddeti ile ilişkisini araştırmıştır. Yang ve arkadaşları KAG sonrası hastaları; kontrol (n:34), Gensini skoru 0-30 (n=84), Gensini skoru 31-90 (n=66), Gensini Skoru >90 (n=23) olarak gruplandırdı. Çalışmanın sonucunda hastaların LDL-C/HDL-C oranları ateroskleroz şiddeti ile anlamlı şekilde korele olduğunu bildirmiştir (274). Bizim çalışmamızda aterojenik ve koruyucu proteinler arasındaki oranı yansıtan bu iki değer de koroner ateroskleroz şiddeti ile anlamsız saptanmıştır. Yang ve arkadaşları statin kullanan hastaları çalışmalarına dahil etmemiştir fakat bizim çalışmamızda böyle bir dışlama kriteri yoktu. Çalışmamızdaki hastaların %37,3 ü (n=33) statin kullanmaktadır, statinler LDL-C'yi azaltırken, HDL-C'yi arttırmaktadır, LDL-C/HDL-C, non-HDL-C/HDL-C değerini azaltmaktadır. Statin bu değerleri değiştirdiği için çalışmamızın sonuçlarını etkilediğini düşünmekteyiz.

Yüksek plazma TG değerleri artmış KAH riski ile alakalıdır; fakat apolipoprotein değerini öngören non-HDL-C değerinin gündeme gelmesinden sonra bu ilişki değerini yitirmiştir (275). SdLDL partikülleri ile birlikte yüksek bir plazma trigliserit konsantrasyonunun erken KAH ile ilişkili olduğu öne sürülmüştür, aterojenik LDL partikülleri VLDL'den kaynaklanmaktadır (276, 277) Mendel randomize çalışmaları plazma TG'leri ile KAH riski arasındaki ilişkinin nedensel olabileceğini düşündürmektedir; bununla birlikte, TG'lerle ilişkili hemen hemen tüm varyantlar aynı zamanda HDL-C, LDL-C veya Lp(a) ile ilişkili olduğundan, riskin TG içeriğinin kendisinden ziyade ApoB içeren partiküllerin dolaşımdaki konsantrasyonu tarafından belirlendiğinden bu kanıt dikkatle yorumlanmalıdır (269).

Koroner arter hastalığına bağlı ölümler ve istenmeyen kardiyovasküler olaylar arttıkça aterosklerozun patofizyolojisi daha çok araştırılmıştır bu bilgiler doğrultusunda lipidler ve inflamasyon belirteçleri ile daha çok çalışmalar yapılmıştır. Çalışmalar doğrultusunda LDL'nin tek başına yeterli olmadığı saptanmış ve tüm aterojenik lipidlerin koroner ateroskleroz şiddeti ile daha anlamlı olduğu bulunmuştur. Bizim çalışmamızda hastaların %13,7 si statin aldığı için bu parametreler etkilenmiş ve sonuçlar muhtemelen buna bağlı olarak anlamsız çıkmıştır. Ayrıca çalışmamıza almış olduğumuz hasta sayısının kısıtlı

olması ve koroner arter hastalığı şiddeti yüksek olan hastaların invaziv tedavisinin PKG'den öte cerrahi yönde olması, bu hastaları çalışmamıza dahil edememize sebep oldu. Bu sebepten dolayı çalışmamıza aldığımız hastaların dağılımı dengeli olmamıştır, bunun da çalışmamızdaki değerler ile hastalık şiddetinin arasındaki ilişkiyi etkilediğini düşünmekteyiz. Lipid parametrelerinin değerlendirilmesi sayesinde akut koroner sendrom tanısı ile başvuran hastaların ilk başvurusu anında koroner ateroskleroz yükünü erken dönemde tahmin etmenin yanısıra hastaların takipleri esnasında bu değerler bulgusunda koroner aterosklerozun şiddetini ve ilerleyişini değerlendirerek hastaların tedavisini şekillendirebiliriz.



6. SONUÇ

Çalışmamızda koroner arter hastalığı patofizyolojisinde önemli rolü olan inflamasyon göstergelerinin koroner arter hastalığının yaygınlığı ile ilişkili olduğu saptandı. Günlük pratiğimizde sıklıkla kullandığımız bu inflamatuvar belirteçlerin değerlendirilmesi hem pratik hem de ucuz bir yöntemdir. Erken dönemde kolaylıkla elde ettiğimiz bu değerler sayesinde koroner arter hastalığı şiddetini öngörebilir, erken risk sınıflaması yapıp tedavimizi şekillendirebiliriz. Bu belirteçler koroner arter hastalığı şiddeti ile doğrudan veya dolaylı olarak ilişkili bulunsalar dahi, SYNTAX ve Gensini gibi kompleks skorlama sistemlerinin yerini alabilmesi konusunda randomize, çok merkezli, geniş katılımlı ve prospektif çalışmalara ihtiyaç vardır.

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışmamızın görece az sayıda hasta ile yapılmış bir çalışma olması, koroner arter hastalığının doğası gereği cinsiyet dağılımının eşit olmaması ve daha önce bu konuya ilişkin yeterli sayıda referans çalışma olmaması çalışmamızın başlıca kısıtlılıklarıdır. Ayrıca çalışmamızda yüksek skarlama puanına sahip hastaların sayısının, tedavisi operasyon olarak şekillenmesi nedeniyle, düşük en önemli kısıtlayıcı sebep olarak gösterilebilir.



8.KAYNAKLAR

1. Gotto Jr AMJTAjoc. Role of C-reactive protein in coronary risk reduction: focus on primary prevention. 2007;99(5):718-25.
2. Ukwatta E, Yuan J, Qiu W, Wu KC, Trayanova N, Vadakkumpadan F, editors. Myocardial infarct segmentation and reconstruction from 2D late-gadolinium enhanced magnetic resonance images. International Conference on Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention; 2014: Springer.
3. Ross RJNEjom. Atherosclerosis—an inflammatory disease. 1999;340(2):115-26.
4. Tedgui A, Mallat ZJPr. Cytokines in atherosclerosis: pathogenic and regulatory pathways. 2006;86(2):515-81.
5. Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau J, Gore JM, Goldberg RJJAJoC. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. 1996;78(8):945-8.
6. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson CMJTAjoc. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. 2004;93(5):532-6.
7. Thomson SP, Gibbons RJ, Smars PA, Suman VJ, Pierre RV, Santrach PJ, et al. Incremental value of the leukocyte differential and the rapid creatine kinase-MB isoenzyme for the early diagnosis of myocardial infarction. 1995;122(5):335-41.
8. Gibson PH, Cuthbertson BH, Croal BL, Rae D, El-Shafei H, Gibson G, et al. Usefulness of neutrophil/lymphocyte ratio as predictor of new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. 2010;105(2):186-91.
9. Libby P, Ridker PMJTAjom. Inflammation and atherosclerosis: role of C-reactive protein in risk assessment. 2004;116(6):9-16.
10. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, et al. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. 2005;1(2):219-27.
11. Windecker S, Neumann F-J, Jüni P, Sousa-Uva M, Falk VJEhj. Considerations for the choice between coronary artery bypass grafting and percutaneous coronary intervention as revascularization strategies in major categories of patients with stable multivessel coronary artery disease: an accompanying article of the task force of the 2018 ESC/EACTS guidelines on myocardial revascularization. 2019;40(2):204-12.
12. Rencuzogullari I, Çağdaş M, Karakoyun S, Yesin M, Gürsoy MO, Artaç İ, et al. Propensity score matching analysis of the impact of Syntax score and Syntax score II on new onset atrial fibrillation development in patients with ST segment elevation myocardial infarction. 2018;23(2):e12504.
13. Gensini GGJAJc. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. 1983;51:606.
14. Sinning C, Lillpopp L, Appelbaum S, Ojeda F, Zeller T, Schnabel R, et al. Angiographic score assessment improves cardiovascular risk prediction: the clinical value of SYNTAX and Gensini application. 2013;102(7):495-503.
15. Classen M, Hellwig H, Rösch WJE. Anatomy of the pancreatic duct A duodenoscopic-radiological study. 1973;5(01):14-7.

16. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MWJPr. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. 1990;70(4):1177-209.
17. Tabas I, Tall A, Accili DJCr. The impact of macrophage insulin resistance on advanced atherosclerotic plaque progression. 2010;106(1):58-67.
18. Maseri A, Andreotti FJEhj. Targeting new thrombolytic regimens at specific patient groups: implications for research and cost-containment. 1997;18(suppl F):28-35.
19. Sun ZJCd, therapy. Evidence for myocardial CT perfusion imaging in the diagnosis of hemodynamically significant coronary artery disease. 2015;5(1):58.
20. Murray CJ, Lopez ADJTL. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. 1997;349(9063):1436-42.
21. Maseri A. Ischemic heart disease: a rational basis for clinical practise and clinical research: Churchill livingstone; 1995.
22. Özkan AAJTKDA. Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloji. 2013;41(1):1-3.
23. Dülek H, Vural ZT, Gönenç IJe-I-XC. Kardiyovasküler hastalıklarda risk faktörleri. 2018;9(2):53-8.
24. Kirac D, Erdem A, Gezmiş H, Yeşilçimen K, Altunok EÇ, Isbir TJC, et al. Effects of VDBP and VDR Mutations and Other Factors to the Development of Stent Thrombosis in Coronary Artery Disease Patients. 2018;8(1):1-8.
25. Organization WH. The atlas of heart disease and stroke. 2004.
26. Members WG, Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, et al. Heart disease and stroke statistics—2012 update: a report from the American Heart Association. 2012;125(1):e2-e220.
27. Yılmazel G, Ahcioğlu AJTHLJ. Halk Sağlığı Gözüyle Koroner Arter Hastalığı ve Sağlık Okuryazarlığı. 2021;2(2):10-7.
28. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, Deutsch R, D'Armiento FP, Palinski WJTL. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. 1999;354(9186):1234-41.
29. CİCİOĞLU İ, KARADAĞ A, BALİN M, YAVUZKIR MJFSBD. Aerobik Egzersiz Programının Koroner Kalp Hastalarının Kardiyak Fonksiyonları Üzerine Etkisi. 2007;21(3):117-24.
30. Çoban N, Geyik FG, Yıldırım Ö, Ünaltuna NEJTKDA. Investigating the role of ceramide metabolism-associated CERS5 (LASS5) gene in atherosclerosis pathogenesis in endothelial cells. 2017;45:118-25.
31. Hansson GK, Nilsson JJCseUESL. Pathogenesis of atherosclerosis. 2001;1:1.
32. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri HJJjopm. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. 2014;5(8):927.
33. Leitinger NJCoil. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. 2003;14(5):421-30.
34. Hansson GJKJNEJoM. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. 2005;352(16):1685-95.
35. Stocker R, Keaney Jr JFJPr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. 2004;84(4):1381-478.

36. Bäck M, Weber C, Lutgens EJJoim. Regulation of atherosclerotic plaque inflammation. 2015;278(5):462-82.
37. Kwak BR, Bäck M, Bochaton-Piallat M-L, Caligiuri G, Daemen MJ, Davies PF, et al. Biomechanical factors in atherosclerosis: mechanisms and clinical implications. 2014;35(43):3013-20.
38. Cybulsky MI, Gimbrone MAJS. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. 1991;251(4995):788-91.
39. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EMJJotACoC. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of “dilated” versus “obstructive” coronary atherosclerosis. 2001;38(2):297-306.
40. Subbotin VMJTB, Modelling M. Neovascularization of coronary tunica intima (DIT) is the cause of coronary atherosclerosis. Lipoproteins invade coronary intima via neovascularization from adventitial vasa vasorum, but not from the arterial lumen: a hypothesis. 2012;9(1):1-22.
41. Hung OY, Brown AJ, Ahn SG, Veneziani A, Giddens DP, Samady HJlcc. Association of Wall Shear Stress with Coronary Plaque Progression and Transformation. 2015;4(4):491-502.
42. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, Newell JB, Fuster V, Fallon JTJC. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. 1994;90(2):775-8.
43. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull Jr W, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. 1995;92(5):1355-74.
44. Sary HJA, disease ca. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. 1996:463-74.
45. Choudhury RP, Fuster V, Badimon JJ, Fisher EA, Fayad ZAJA, Thrombosis, Biology V. MRI and characterization of atherosclerotic plaque: emerging applications and molecular imaging. 2002;22(7):1065-74.
46. Neureiter D, Heuschmann P, Stintzing S, Kolominsky-Rabas P, Barbera L, Jung A, et al. Detection of Chlamydia pneumoniae but not of Helicobacter pylori in symptomatic atherosclerotic carotids associated with enhanced serum antibodies, inflammation and apoptosis rate. 2003;168(1):153-62.
47. Ezzahiri R, Stassen F, Kurvers H, Van Pul M, Kitslaar P, Bruggeman CJEJoV, et al. Chlamydia pneumoniae infection induces an unstable atherosclerotic plaque phenotype in LDL-receptor, ApoE double knockout mice. 2003;26(1):88-95.
48. Sessa R, Di Pietro M, Schiavoni G, Santino I, Benedetti-Valentini F, Perna R, et al. Chlamydia pneumoniae DNA in patients with symptomatic carotid atherosclerotic disease. 2003;37(5):1027-31.
49. Bradham WS, Moe G, Wendt KA, Scott AA, König A, Romanova M, et al. TNF- α and myocardial matrix metalloproteinases in heart failure: relationship to LV remodeling. 2002;282(4):H1288-H95.
50. ZARINS CK. 1968-69 Surgical University of Michigan Internship Hospital, Ann Arbor, MI 1969-73 General Surgical University of Michigan Residency Hospital, Ann Arbor, MI 1971-72 Surgical Research Johns Hopkins Hospital.

51. Lusby RJ, Ferrell LD, Ehrenfeld W, Stoney R, Wylie EJJ AoS. Carotid plaque hemorrhage: its role in production of cerebral ischemia. 1982;117(11):1479-88.
52. Eliska O, Eliskova M, Miller AJL. The absence of lymphatics in normal and atherosclerotic coronary arteries in man: a morphologic study. 2006;39(2):76-83.
53. Frei BJPotsfeb, medicine. On the role of vitamin C and other antioxidants in atherogenesis and vascular dysfunction. 1999;222(3):196-204.
54. Steinberg DJA. A critical look at the evidence for the oxidation of LDL in atherogenesis. 1997;131:S5-S7.
55. Pathology B, Kumar C, Türkcesi RJŞT. Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. 2000:283-9.
56. Kültürsay HJAM. Koroner kalp hastalığı primer ve sekonder korunma. 2001;4(29):113-90.
57. İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar G, Ünal SJGK, Ankara. İç Hastalıkları, 2. baskı. 2003:1791-95.
58. Libby PJTL. Atheroma: more than mush. 1996;348:S4-S7.
59. Celermajer DSJJotACoC. Endothelial dysfunction: does it matter? Is it reversible? 1997;30(2):325-33.
60. Ley K, Laudanna C, Cybulsky MI, Nourshargh SJNRI. Getting to the site of inflammation: the leukocyte adhesion cascade updated. 2007;7(9):678-89.
61. Riou S, Mees B, Esposito B, Merval R, Vilar J, Stengel D, et al. High pressure promotes monocyte adhesion to the vascular wall. 2007;100(8):1226-33.
62. Hynes ROJC. Integrins: versatility, modulation, and signaling in cell adhesion. 1992;69(1):11-25.
63. Hillis GS, Flapan ADJH. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. 1998;79(5):429-31.
64. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross RJA, thrombosis, biology v. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. 1998;18(5):842-51.
65. Libby P, Theroux PJC. Pathophysiology of coronary artery disease. 2005;111(25):3481-8.
66. Libby PJC. Molecular bases of the acute coronary syndromes. 1995;91(11):2844-50.
67. Falk E, Shah PK, Fuster VJC. Coronary plaque disruption. 1995;92(3):657-71.
68. Ross RJNEjom. The pathogenesis of atherosclerosis—an update. 1986;314(8):488-500.
69. Schwenke DC, Carew TEJAAOJotAHA, Inc. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. 1989;9(6):908-18.
70. Koenig WJEhjs. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. 1999;1(T):T19-T26.
71. Alpert J, Thygesen K, Antman E, Bassand JJJotACoC. Erratum: Myocardial infarction redefined-A consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction (Journal of the American College of Cardiology (2000) 36 (959-969)). 2001;37(3).

72. Leylek HE. Acil servise başvuran göğüs ağrılı hastalarda akut koroner sendrom tanısında ve mortalite tahmininde değiştirilebilir risk faktörleri ile dolaşımdaki kan hücre tiplerinin korelasyonunun değerlendirilmesi. 2018.
73. LEYLEK HE, DURAK VA, KOKSAL OJAJoEM. Relationship Between Modifiable Risk Factors and Blood Cell Types in Acute Coronary Syndrome and Estimation of Mortality in Emergency Department.3(4):111-6.
74. Goldman L, Schafer AI. Goldman's cecil medicine E-book: Elsevier Health Sciences; 2011.
75. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). 2019;40(3):237-69.
76. Kurz M, Mattu A, Brady WJMRsEMC, Practice C. Acute coronary syndrome. 2014:997-1033.
77. Giugliano RP, Braunwald E, Zipes D, Libby P, Bonow RJBsHDAToCMteP, PA: Elsevier. Non-ST elevation acute coronary syndromes. 2019.
78. Hollander JE, Than M, Mueller CJC. State-of-the-art evaluation of emergency department patients presenting with potential acute coronary syndromes. 2016;134(7):547-64.
79. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. 2002;90(3):248-53.
80. Miščikas L, Bučnius M, Lapinskas TJMmMsKVLsmte, , vol. 8, no. 16, May 18. The Role of cardiac magnetic resonance: European society of cardiology guidelines review. 2020.
81. Zhu Y, Xing W, Wang H, Song J, Sun Z, Li XJID. Characteristics of patients with ST-segment elevated myocardial infarction (STEMI) at the initial stage of the COVID-19 pandemic: a systematic review and meta-analysis. 2021;53(11):865-75.
82. Yıldırım AJTKDA. Avrupa Kardiyoloji Derneği akut ST yükselmeli miyokart enfarktüsü kılavuzu neler getirdi? 2013;41(4):271-4.
83. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. 2000;284(7):835-42.
84. Levine GN, Bates ER, Blankenship JC, Bailey SR, Bittl JA, Cercek B, et al. 2015 ACC/AHA/SCAI focused update on primary percutaneous coronary intervention for patients with ST-elevation myocardial infarction: an update of the 2011 ACCF/AHA/SCAI guideline for percutaneous coronary intervention and the 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction. 2016;67(10):1235-50.
85. Members ATF, Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2011;32(23):2999-3054.
86. Nikolaou NI, Arntz H-R, Bellou A, Beygui F, Bossaert LL, Cariou A, et al. European resuscitation council guidelines for resuscitation 2015 section 8. Initial management of acute coronary syndromes. 2015;95:264-77.

87. Mehta S, Kleiman N. Stable angina. *Essential Cardiology*: Springer; 2013. p. 419-38.
88. Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, Sloan S, Murphy SA, Morrow DAJAhj. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PROTECT-TIMI 30 Trial. 2009;158(3):386-91.
89. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction—summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). 2002;40(7):1366-74.
90. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Unstable angina*: Springer; 1990. p. 103-11.
91. Bastarrika G, Thilo C, Headden GF, Zwerner PL, Costello P, Schoepf UJJAJoR. Cardiac CT in the assessment of acute chest pain in the emergency department. 2009;193(2):397-409.
92. Tintinalli JE, Stapczynski JS, Ma OJ, Cline D, Meckler GD, Yealy DM. Tintinalli's emergency medicine: a comprehensive study guide: McGraw-Hill Education New York; 2016.
93. Considine PT, Filler L, Akhter M. Headache: When to Image, When to Tap. *Neurologic Emergencies*: Springer; 2018. p. 143-73.
94. Tintinalli JE, Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler G. Tintinalli's Emergency Medicine Manual 7th Edition: McGraw Hill Professional; 2012.
95. Klompas MJJ. Does this patient have an acute thoracic aortic dissection? 2002;287(17):2262-72.
96. Goodacre S, Locker T, Morris F, Campbell SJAEM. How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain? 2002;9(3):203-8.
97. Lee TH, Cook EF, Weisberg M, Sargent RK, Wilson C, Goldman LJAoIM. Acute chest pain in the emergency room: identification and examination of low-risk patients. 1985;145(1):65-9.
98. Kline JA, Wells PSJAoem. Methodology for a rapid protocol to rule out pulmonary embolism in the emergency department. 2003;42(2):266-75.
99. KILAVUZLARI E. Isırcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları. 2011.
100. Lee TH, Rouan GW, Weisberg MC, Brand DA, Acampora D, Stasiulewicz C, et al. Clinical characteristics and natural history of patients with acute myocardial infarction sent home from the emergency room. 1987;60(4):219-24.
101. Tough JJNs. Assessment and treatment of chest pain. 2004;18(37):45-56.
102. Koylan NJTKDA. Koroner arter hastalığı epidemiyolojisi lipid düşürücü tedavi ile ilgili büyük klinik çalışmalar. 2000;13:9-20.
103. De Lemos JA, Drazner MH, Omland T, Ayers CR, Khera A, Rohatgi A, et al. Association of troponin T detected with a highly sensitive assay and cardiac structure and mortality risk in the general population. 2010;304(22):2503-12.
104. Kültürsay HJTKDA. Kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemleri. 2011;39:6-13.

105. Stramba-Badiale M, Fox KM, Priori SG, Collins P, Daly C, Graham I, et al. Cardiovascular diseases in women: a statement from the policy conference of the European Society of Cardiology. 2006;27(8):994-1005.
106. Mosca L, Appel LJ, Benjamin EJ, Berra K, Chandra-Strobos N, Fabunmi RP, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. 2004;109(5):672-93.
107. Jacobs AK, Kelsey SF, Brooks MM, Faxon DP, Chaitman BR, Bittner V, et al. Better outcome for women compared with men undergoing coronary revascularization: a report from the bypass angioplasty revascularization investigation (BARI). 1998;98(13):1279-85.
108. Ceylan Y, Kaya Y, Tuncer MJVT. Akut koroner sendrom kliniği ile başvuran hastalarda koroner arter hastalığı risk faktörleri. 2011;18(3):147-54.
109. Baker F, Ainsworth SR, Dye JT, Crammer C, Thun MJ, Hoffmann D, et al. Health risks associated with cigar smoking. 2000;284(6):735-40.
110. Muhlestein JBJTAjoc. Post-hospitalization management of high-risk coronary patients. 2000;85(5):13-20.
111. Al-Delaimy WK, Manson JE, Solomon CG, Kawachi I, Stampfer MJ, Willett WC, et al. Smoking and risk of coronary heart disease among women with type 2 diabetes mellitus. 2002;162(3):273-9.
112. Orleans CT, Slade J, Slade JD. Nicotine addiction: principles and management: Oxford University Press on Demand; 1993.
113. Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, Tokai K, Muro T, Yoshiyama M, et al. Acute effects of passive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. 2001;286(4):436-41.
114. Critchley JA, Capewell SJJ. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. 2003;290(1):86-97.
115. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. 2006;113(6):898-918.
116. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, Dietz WH, Vinicor F, Bales VS, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. 2003;289(1):76-9.
117. Eckel RHJC. Obesity and heart disease: a statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. 1997;96(9):3248-50.
118. Despres J-P, Moorjani S, Lupien PJ, Tremblay A, Nadeau A, Bouchard CJAAOJotAHA, Inc. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. 1990;10(4):497-511.
119. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong C-P, et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. 2000;160(14):2117-28.
120. Rozanski A, Blumenthal JA, Kaplan JJC. Impact of psychological factors on the pathogenesis of cardiovascular disease and implications for therapy. 1999;99(16):2192-217.

121. LaBresh KA, Owen P, Alteri C, Reilly S, Albright PS, Hordes AR, et al. Secondary prevention in a cardiology group practice and hospital setting after a heart-care initiative. 2000;85(3):23-9.
122. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel J-P, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. 2000;355(9207):865-72.
123. Miyamae M, Diamond I, Weiner MW, Camacho SA, Figueredo VMJPotNAoS. Regular alcohol consumption mimics cardiac preconditioning by protecting against ischemia-reperfusion injury. 1997;94(7):3235-9.
124. POSTA DR. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ VE STABİL ANGINA PEKTÖRLÜ OLGULARDA ADİPONEKTİN DÜZEYLERİ VE DİĞER RİSK FAKTÖRLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ.
125. Gu K, Cowie CC, Harris MIJDC. Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the US population, 1971–1993. 1998;21(7):1138-45.
126. Lakka H-M, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. 2002;288(21):2709-16.
127. Rissanen T, Voutilainen S, Nyyssönen K, Lakka TA, Salonen JTJC. Fish oil-derived fatty acids, docosahexaenoic acid and docosapentaenoic acid, and the risk of acute coronary events: the Kuopio ischaemic heart disease risk factor study. 2000;102(22):2677-9.
128. Wajchenberg BLJEr. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. 2000;21(6):697-738.
129. Carr MC, Brunzell JDJTjoce, metabolism. Abdominal obesity and dyslipidemia in the metabolic syndrome: importance of type 2 diabetes and familial combined hyperlipidemia in coronary artery disease risk. 2004;89(6):2601-7.
130. Paoletti R, Fahmy M, Mahla G, Mizan J, Southworth HJJocr. Rosuvastatin demonstrates greater reduction of low-density lipoprotein cholesterol compared with pravastatin and simvastatin in hypercholesterolaemic patients: a randomized, double-blind study. 2001;8(6):383-90.
131. Hansson GK, Robertson A-KL, Söderberg-Nauclér CJARPM. Inflammation and atherosclerosis. 2006;1:297-329.
132. Collins SP, Levy PD, Martindale JL, Dunlap ME, Storrow AB, Pang PS, et al. Clinical and research considerations for patients with hypertensive acute heart failure: a consensus statement from the Society of Academic Emergency Medicine and the Heart Failure Society of America Acute Heart Failure Working Group. 2016;22(8):618-27.
133. Karaoğlu U. NSTEMI hastalarında prognozun değerlendirilmesinde hematolojik parametreler ile TIMI risk skoru arasındaki ilişkinin incelenmesi. 2019.
134. Wang C, Zhao G, Wang X, Nie SJBri. Effect of potent P2Y12 inhibitors on ventricular arrhythmias and cardiac dysfunction in coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. 2018;2018.
135. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack Jr CV, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram > 10

minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). 2006;97(4):437-42.

136. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FBJAoem. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. 1998;31(1):3-11.

137. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman LJTAjoc. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). 1989;64(18):1087-92.

138. Guidelines ACoCAHATFoP, Society DiCWtCC, Physicians EbtAAoF, Evidence WGtRN, Update the ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction WoBotWC, Antman EM, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction. 2008;51(2):210-47.

139. Pollack Jr CV, Antman EM, Hollander JEJ Aoem. 2007 focused update to the ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-segment elevation myocardial infarction: implications for emergency department practice. 2008;52(4):344-55. e1.

140. Bertrand M, Simoons M, Fox K, Wallentin L, Hamm C, de Feyter P, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. 2002.

141. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes Jr RJCc. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. 1999;45(7):1104-21.

142. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014;64(24):e139-e228.

143. YILMAZ E, Meriç MJTKDTBD. Anjiyokardiyografi. 2005;1(42):1.

144. Welborn R, Mohr NMJTAjoem. Heart rate variability in the risk stratification of emergency department patients with chest pain. 2019;37(2):363-5.

145. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey Jr DE, Ganiats TG, Holmes Jr DR, et al. 2014 AHA/ACC guideline for the management of patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2014;130(25):2354-94.

146. Ertan C, Cete Y, Kilicaslan I, Goksu E, Kanalicı HJHKJoEM. The prognostic values of the admission electrocardiography, myocardial injury markers and physical examination in patients with acute myocardial infarction. 2011;18(5):294-9.

147. Toy EC, Simpson EP, Tintner R, Pleitez M, Rosenfield D. Case Files: McGraw-Hill Professional Publishing; 2007.

148. Oral O. Anjiyokardiyografi yapılan çocuklarda sineürografilerde saptanan sessiz üriner sistem anomalilerinin sıklığı. 2016.

149. von Knobelsdorff-Brenkenhoff F, Schulz-Menger JJJoCMR. Role of cardiovascular magnetic resonance in the guidelines of the European Society of Cardiology. 2015;18(1):1-18.
150. O'gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, Casey DE, Chung MK, De Lemos JA, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. 2013;61(4):e78-e140.
151. Kramer JR, Matsuda Y, Mulligan JC, Aronow M, Proudfit WLJC. Progression of coronary atherosclerosis. 1981;63(3):519-26.
152. Moise A, Lespérance J, Thérioux P, Taeymans Y, Goulet C, Bourassa MGJTAjoc. Clinical and angiographic predictors of new total coronary occlusion in coronary artery disease: analysis of 313 nonoperated patients. 1984;54(10):1176-81.
153. Loop FD. Progression of coronary atherosclerosis. Mass Medical Soc; 1984.
154. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. 2009;360(10):961-72.
155. Circulation AHAGCJ. Coronary artery disease reporting system. 1975;51:31-3.
156. Tamminen M, Mottino G, Qiao J, Breslow J, Frank JSJA, thrombosis,, biology v. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice. 1999;19(4):847-53.
157. Hoffman SN, TenBrook JA, Wolf MP, Wong JB, Pauker SG, Salem DNJJotACoC. A meta-analysis of randomized controlled trials comparing coronary artery bypass graft with percutaneous transluminal coronary angioplasty: one-to eight-year outcomes. 2003;41(8):1293-304.
158. Serruys PW, Unger F, Sousa JE, Jatene A, Bonnier HJ, Schönberger JP, et al. Comparison of coronary-artery bypass surgery and stenting for the treatment of multivessel disease. 2001;344(15):1117-24.
159. Pocock SJ, Henderson RA, Rickards AF, Hampton JR, King SB, Hamm CW, et al. Meta-analysis of randomised trials comparing coronary angioplasty with bypass surgery. 1995;346(8984):1184-9.
160. Hueb W, Soares PR, Gersh BJ, César LA, Luz PL, Puig LB, et al. The medicine, angioplasty, or surgery study (MASS-II): a randomized, controlled clinical trial of three therapeutic strategies for multivessel coronary artery disease: one-year results. 2004;43(10):1743-51.
161. Colombo A, Drzewiecki J, Banning A, Grube E, Hauptmann K, Silber S, et al. Randomized study to assess the effectiveness of slow-and moderate-release polymer-based paclitaxel-eluting stents for coronary artery lesions. 2003;108(7):788-94.
162. Moses JW, Leon MB, Popma JJ, Fitzgerald PJ, Holmes DR, O'Shaughnessy C, et al. Sirolimus-eluting stents versus standard stents in patients with stenosis in a native coronary artery. 2003;349(14):1315-23.
163. Parish S, Collins R, Peto R, Youngman L, Barton J, Jayne K, et al. Cigarette smoking, tar yields, and non-fatal myocardial infarction: 14000 cases and 32000 controls in the United Kingdom. 1995;311(7003):471-7.

164. Eletriby A, Gomaa Y, Elmashhady Y. CORONARY CALCIUM SCORE AS AN INDEPENDENT PREDICTOR OF ADVERSE EVENTS ON PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTION OUTCOME.
165. Williams KJ, Tabas IJCoil. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. 1998;9(5):471-4.
166. Serruys P, Unger F, Van Hout B, van den Brand M, van Herwerden L, Van Es G, et al., editors. The ARTS study (Arterial Revascularization Therapies Study). Seminars in interventional cardiology: SIIC; 1999.
167. Hamburger JN, Serruys PW, Scabra-Gomes R, Simon R, Koolen JJ, Fleck E, et al. Recanalization of total coronary occlusions using a laser guidewire (the European TOTAL Surveillance Study). 1997;80(11):1419-23.
168. Ijsselmuiden AJ, Ezechiels J, Westendorp IC, Tijssen JG, Kiemeneij F, Slagboom T, et al. Complete versus culprit vessel percutaneous coronary intervention in multivessel disease: a randomized comparison. 2004;148(3):467-74.
169. Gunnar RM, Kennedy JW, III SBK, Loop FD, Peterson KL, Winters Jr WL, et al. Guidelines for percutaneous transluminal coronary angioplasty. 1988;78(2).
170. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and European Atherosclerosis Society (EAS). 2020;41(1):111-88.
171. Brener SJ, Alapati V, Chan D, Da-Wariboko A, Kaid Y, Latyshev Y, et al. The SYNTAX II score predicts mortality at 4 years in patients undergoing percutaneous coronary intervention. 2018;30(8):290-4.
172. BAĞCI A, Aksoy F, Oskay T, IŞIK İB, TÜRKER Y, OKUDAN YE, et al. Akut miyokard infarktüsünde yeni gelişen atriyal fibrilasyon ile SYNTAX skoru arasındaki ilişki. 2018;9(3):7-14.
173. Crenshaw BS, Granger CB, Birnbaum Y, Pieper KS, Morris DC, Kleiman NS, et al. Risk factors, angiographic patterns, and outcomes in patients with ventricular septal defect complicating acute myocardial infarction. 2000;101(1):27-32.
174. Lefèvre T, Louvard Y, Morice MC, Dumas P, Loubeyre C, Benslimane A, et al. Stenting of bifurcation lesions: classification, treatments, and results. 2000;49(3):274-83.
175. Neumann FJ, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, et al. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. 2018;76(12):1585-664.
176. BAĞCI AJSDÜSBD. Koroner arter hastalığında SYNTAX skorunun yeri.9(4):44-50.
177. Collet C, Onuma Y, Sonck J, Asano T, Vandeloo B, Kornowski R, et al. Diagnostic performance of angiography-derived fractional flow reserve: a systematic review and Bayesian meta-analysis. 2018;39(35):3314-21.
178. Head SJ, Holmes DR, Mack MJ, Serruys PW, Mohr FW, Morice M-C, et al. Risk profile and 3-year outcomes from the SYNTAX percutaneous coronary intervention and coronary artery bypass grafting nested registries. 2012;5(6):618-25.

179. Farooq V, Serruys PW, Bourantas CV, Zhang Y, Muramatsu T, Feldman T, et al. Quantification of incomplete revascularization and its association with five-year mortality in the synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) trial validation of the residual SYNTAX score. 2013;128(2):141-51.
180. Xiong Z, Zhu C, Zheng Z, Wang M, Wu Z, Chen L, et al. Relationship between arterial stiffness assessed by brachial-ankle pulse wave velocity and coronary artery disease severity assessed by the SYNTAX score. 2012;13326.
181. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, et al. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). 1983;71(6):1854-66.
182. Al-Daydamony MM, Mustafa TMJTEHJ. The relation between coronary artery disease severity and fragmented QRS complex in patients with left bundle branch block. 2017;69(2):119-26.
183. Kalay N, Dogdu O, Koc F, Yarlioglues M, Ardic I, Akpek M, et al. Hematologic parameters and angiographic progression of coronary atherosclerosis. 2012;63(3):213-7.
184. Akpek M, Kaya MG, Lam YY, Sahin O, Elcik D, Celik T, et al. Relation of neutrophil/lymphocyte ratio to coronary flow to in-hospital major adverse cardiac events in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. 2012;110(5):621-7.
185. Kaya MG, Akpek M, Lam YY, Yarlioglues M, Celik T, Gunebakmaz O, et al. Prognostic value of neutrophil/lymphocyte ratio in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention: a prospective, multicenter study. 2013;168(2):1154-9.
186. Kushner IJAotNYAoS. The phenomenon of the acute phase response. 1982;389(1):39-48.
187. Pepys MB, Hirschfield GMJTJoci. C-reactive protein: a critical update. 2003;111(12):1805-12.
188. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Price N, Dinges DF, Mullington JMJCc. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. 2001;47(3):426-30.
189. Morrone G, Ciliberto G, Oliviero S, Arcone R, Dente L, Content J, et al. Recombinant interleukin 6 regulates the transcriptional activation of a set of human acute phase genes. 1988;263(25):12554-8.
190. Kushner I, Broder ML, Karp DJTJoci. Control of the acute phase response: serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. 1978;61(2):235-42.
191. Sacks BJAETfocc, Sacks D. Carbohydrates in BURTIS, C. 2005:427-62.
192. Chambers JC, Eda S, Bassett P, Karim Y, Thompson SG, Gallimore JR, et al. C-reactive protein, insulin resistance, central obesity, and coronary heart disease risk in Indian Asians from the United Kingdom compared with European whites. 2001;104(2):145-50.
193. Bisoendial RJ, Kastelein JJ, Levels JH, Zwaginga JJ, Van Den Bogaard B, Reitsma PH, et al. Activation of inflammation and coagulation after infusion of C-reactive protein in humans. 2005;96(7):714-6.
194. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon III RO, Criqui M, et al. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application

to clinical and public health practice: a statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. 2003;107(3):499-511.

195. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. 1994;331(7):417-24.

196. Danesh J, Muir J, Wong Y, Ward M, Gallimore J, Pepys MB. Risk factors for coronary heart disease and acute-phase proteins. A population-based study. 1999;20(13):954-9.

197. Ridker PM, Lüscher TF. Anti-inflammatory therapies for cardiovascular disease. 2014;35(27):1782-91.

198. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. 2000;321(7255):199-204.

199. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in "active" coronary artery disease. 1990;65(3):168-72.

200. Crea F, Liuzzo G. Pathogenesis of acute coronary syndromes. 2013;61(1):1-11.

201. Ridker PM. From C-reactive protein to interleukin-6 to interleukin-1: moving upstream to identify novel targets for atheroprotection. 2016;118(1):145-56.

202. Yaman JJ. Emerging families of biomarkers for coronary artery disease: inflammatory mediators. 2013;9:435.

203. Wu AH. Early detection of acute coronary syndromes and risk stratification by multimarker analysis. 2007.

204. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein, inflammation, and cardiovascular risk: from concept to clinical practice to clinical benefit. 2004;148(1):S19-S26.

205. Rifai N, Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: a novel and promising marker of coronary heart disease. 2001;47(3):403-11.

206. Lefrandt J. The levels of hs-CRP in patients with coronary heart disease. 2004;13(2):102-6.

207. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, Caligiuri G, Rebuzzi AG, Buffon A, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. 1999;99(7):855-60.

208. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. 2000;343(16):1139-47.

209. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L, Group f. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. 1997;96(12):4204-10.

210. Oltrona L, Ardissino D, Merlini PA, Spinola A, Chiodo F, Pezzano A. C-reactive protein elevation and early outcome in patients with unstable angina pectoris. 1997;80(8):1002-6.

211. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. 1998;31(7):1460-5.

212. Ferreirós ER, Boissonnet CP, Pizarro R, Merletti PFGa, Corrado G, Cagide A, et al. Independent prognostic value of elevated C-reactive protein in unstable angina. 1999;100(19):1958-63.
213. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, et al. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. 1998;82(6):715-9.
214. Benamer H, Steg PG, Benessiano J, Vicaud E, Gaultier CJ, Boccara A, et al. Comparison of the prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina pectoris. 1998;82(7):845-50.
215. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NRJNEjom. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. 2002;347(20):1557-65.
216. Haverkate E, Thompson SG, Pyke SD, Gallimore JR, Group MBPJTL. Production of C-reactive protein and risk of coronary events in stable and unstable angina. 1997;349(9050):462-6.
217. Bassuk SS, Rifai N, Ridker PMJCPic. High-sensitivity C-reactive protein: clinical importance. 2004;29(8):439-93.
218. Roberts WL, Moulton L, Law TC, Farrow G, Cooper-Anderson M, Savory J, et al. Evaluation of nine automated high-sensitivity C-reactive protein methods: implications for clinical and epidemiological applications. Part 2. 2001;47(3):418-25.
219. Ridker PMJC. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. 2003;107(3):363-9.
220. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). 2018;72(18):2231-64.
221. Caixeta A, G  n  reux P, Palmerini T, Lansky AJ, Mehran R, Dangas GD, et al. Prognostic utility of the SYNTAX score in patients with single versus multivessel disease undergoing percutaneous coronary intervention (from the Acute Catheterization and Urgent Intervention Triage StrategY [ACUITY] trial). 2014;113(2):203-10.
222. Garg S, Sarno G, Garcia-Garcia HM, Girasis C, Wykrzykowska J, Dawkins KD, et al. A new tool for the risk stratification of patients with complex coronary artery disease: the Clinical SYNTAX Score. 2010;3(4):317-26.
223. Kannel WB, Abbott RDJNEJoM. Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction: an update on the Framingham study. 1984;311(18):1144-7.
224. Demir K, Avci A, Altunkeser BB, Yilmaz A, Keles F, Ersecgin AJBcd. The relation between neutrophil-to-lymphocyte ratio and coronary chronic total occlusions. 2014;14(1):1-6.
225. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. Q 2013 ESC kararlı koroner arter hastalığı yönetimi kılavuzu: Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kararlı koroner arter hastalığı yönetimi görev grubu. 2014;4:73-134.
226.   zen M, Serinken M, YILMAZ A,   zen   JTJoEM. Acil Servise Başvuran Akut Koroner Sendrom Tanılı Hastaların Sosyodemografik ve Klinik   zellikleri. 2012;12(3).

227. Demirtas AO, Karabag T, Demirtas DJJocmr. Ischemic modified albumin predicts critical coronary artery disease in unstable angina pectoris and non-ST-elevation myocardial infarction. 2018;10(7):570.
228. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. 1996;335(18):1342-9.
229. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, Jørgensen P, Peheim E, Ljungdahl L, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. 1992;327(3):146-50.
230. Martyn C, Barker D, Osmond CJTL. Mothers' pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. 1996;348(9037):1264-8.
231. Yusuf S, Hawken S, Ôunpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. 2004;364(9438):937-52.
232. Falk EJC. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. 1985;71(4):699-708.
233. Davies MJ, Thomas A, Knapman P, Hangartner JJC. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. 1986;73(3):418-27.
234. Lindahl B, Venge P, Wallentin LJC. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. 1996;93(9):1651-7.
235. Cho KH, Jeong MH, Ahmed K, Hachinohe D, Choi HS, Chang SY, et al. Value of early risk stratification using hemoglobin level and neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients with ST-elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. 2011;107(6):849-56.
236. Bekler A, Erbag G, Sen H, Gazi E, Ozcan SJPjoms. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio for left ventricular systolic dysfunction in patients with non ST-elevated acute coronary syndrome. 2015;31(1):159.
237. Munir TA, Afzal MNJJTJotPMA. Assessment of differential leukocyte count in patients with acute coronary syndrome. 2010;60(7):548.
238. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks F, Braunwald EJC. Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. 1999;100(3):230-5.
239. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM, Investigators P, Jama PIJ. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: the pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): a randomized trial and cohort study. 2001;286(1):64-70.
240. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski JJC. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. 2001;103(9):1194-7.
241. Ikeda U, Takahashi M, Shimada KJJocp. C-reactive protein directly inhibits nitric oxide production by cytokine-stimulated vascular smooth muscle cells. 2003;42(5):607-11.

242. Karadeniz M, Duran M, Akyel A, Yarlioglu M, Öcek AH, Çelik İE, et al. High sensitive CRP level is associated with intermediate and high syntax score in patients with acute coronary syndrome. 2015;14-299.
243. Suzuki M, Saito M, Nagai T, Saeki H, Kazatani YJA. Systemic versus coronary levels of inflammation in acute coronary syndromes. 2006;57(4):459-63.
244. Don BR, Kaysen G, editors. Poor nutritional status and inflammation: serum albumin: relationship to inflammation and nutrition. Seminars in dialysis; 2004: Wiley Online Library.
245. Schalk BW, Visser M, Bremmer M, Penninx B, Bouter L, Deeg DJA. Change of serum albumin and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: Longitudinal Aging Study Amsterdam. 2006;164(10):969-77.
246. Horwich TB, Kalantar-Zadeh K, MacLellan RW, Fonarow GCJA. Albumin levels predict survival in patients with systolic heart failure. 2008;155(5):883-9.
247. Murat SN, Kurtul A, Yarlioglu MJA. Impact of serum albumin levels on contrast-induced acute kidney injury in patients with acute coronary syndromes treated with percutaneous coronary intervention. 2015;66(8):732-7.
248. Mikhailidis D, Ganotakis EJP. Plasma albumin and platelet function: relevance to atherogenesis and thrombosis. 1996;7(3):125-37.
249. Joles JA, Willekes-Koolschijn N, Koomans HAJKi. Hypoalbuminemia causes high blood viscosity by increasing red cell lysophosphatidylcholine. 1997;52(3):761-70.
250. Oduncu V, Erkol A, Karabay CY, Kurt M, Akgün T, Bulut M, et al. The prognostic value of serum albumin levels on admission in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention. 2013;24(2):88-94.
251. Kurtul A, Ocek AH, Murat SN, Yarlioglu M, Demircelik MB, Duran M, et al. Serum albumin levels on admission are associated with angiographic no-reflow after primary percutaneous coronary intervention in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. 2015;66(3):278-85.
252. Fairclough E, Cairns E, Hamilton J, Kelly CJCm. Evaluation of a modified early warning system for acute medical admissions and comparison with C-reactive protein/albumin ratio as a predictor of patient outcome. 2009;9(1):30.
253. Çağdaş M, Rencüzoğulları I, Karakoyun S, Karabağ Y, Yesin M, Artaç I, et al. Assessment of relationship between C-reactive protein to albumin ratio and coronary artery disease severity in patients with acute coronary syndrome. 2019;70(4):361-8.
254. Duman H, Çinier G, Bakırcı EM, Duman H, Şimşek Z, Hamur H, et al. Relationship between C-reactive protein to albumin ratio and thrombus burden in patients with acute coronary syndrome. 2019;25:1076029618824418.
255. Bisoendial RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. 2010;31(17):2087-91.
256. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SKJH. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis? 2004;44(1):6-11.
257. Devaraj S, Singh U, Jialal IJCC. The evolving role of C-reactive protein in atherothrombosis. 2009;55(2):229-38.

258. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. 2008;358(20):2107-16.
259. Piranfar MAJlcrj. The correlation between high-sensitivity C-reactive protein (HSCRP) serum levels and severity of coronary atherosclerosis. 2014;8(1):6.
260. Bhatt HA, Sanghani DR, Lee D, Julliard KN, Fernaine GAJIJoA. Predictors of peak troponin level in acute coronary syndromes: prior aspirin use and SYNTAX score. 2016;25(01):054-63.
261. Farooq V, Serruys PW, Vranckx P, Bourantas CV, Girasis C, Holmes DR, et al. Incidence, correlates, and significance of abnormal cardiac enzyme rises in patients treated with surgical or percutaneous based revascularisation: a substudy from the Synergy between Percutaneous Coronary Interventions with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) Trial. 2013;168(6):5287-92.
262. Samman Tahhan A, Sandesara P, Hayek SS, Hammadah M, Alkhoder A, Kelli HM, et al. High-sensitivity troponin i levels and coronary artery disease severity, progression, and long-term outcomes. 2018;7(5):e007914.
263. Ndrepepa G, Braun S, Schulz S, Mehilli J, Schömig A, Kastrati AJTAjoc. High-sensitivity troponin T level and angiographic severity of coronary artery disease. 2011;108(5):639-43.
264. Laufer EM, Mingels AM, Winkens MH, Joosen IA, Schellings MW, Leiner T, et al. The extent of coronary atherosclerosis is associated with increasing circulating levels of high sensitive cardiac troponin T. 2010;30(6):1269-75.
265. Danese E, Montagnana MJAotm. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. 2016;4(10).
266. Steinberg DJNEjM. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. 1989;320:915-24.
267. Huang A, Qi X, Wei L, Zhang M, Zhou SJCr, practice. Non-HDL-c/TC: a novel lipid-related marker in the assessment of severity of coronary artery lesions and cardiovascular outcomes. 2019;2019.
268. Grundy SM, Arai H, Barter P, Bersot TP, Betteridge DJ, Carmena R, et al. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia-full report. 2014;8(1):29-60.
269. Zhao X, Sun D, Xu R-X, Guo Y-L, Zhu C-G, Wu N-Q, et al. Low-density lipoprotein-associated variables and the severity of coronary artery disease: an untreated Chinese cohort study. 2018;23(7):647-53.
270. Manninen V, Tenkanen L, Koskinen P, Huttunen J, Mänttari M, Heinonen O, et al. Joint effects of serum triglyceride and LDL cholesterol and HDL cholesterol concentrations on coronary heart disease risk in the Helsinki Heart Study. Implications for treatment. 1992;85(1):37-45.
271. Packard CJ, Ford I, Robertson M, Shepherd J, Blauw GJ, Murphy MB, et al. Plasma lipoproteins and apolipoproteins as predictors of cardiovascular risk and treatment benefit in the PROspective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk (PROSPER). 2005;112(20):3058-65.
272. Kim SW, Jee JH, Kim HJ, Jin S-M, Suh S, Bae JC, et al. Non-HDL-cholesterol/HDL-cholesterol is a better predictor of metabolic syndrome and insulin resistance than apolipoprotein B/apolipoprotein A1. 2013;168(3):2678-83.

273. Zhu L, Lu Z, Zhu L, Ouyang X, Yang Y, He W, et al. Lipoprotein ratios are better than conventional lipid parameters in predicting coronary heart disease in Chinese Han people. 2015;73(10):931-8.
274. Yang D, Liu X, Xiang MJHBP, Prevention C. The correlation between lipids ratio and degree of coronary artery stenosis. 2011;18(2):53-6.
275. Used RJJ. Lipid-related markers and cardiovascular disease prediction. 2012;307(2499):506.
276. Coresh J, Kwiterovich Jr P, Smith H, Bachorik PJJolr. Association of plasma triglyceride concentration and LDL particle diameter, density, and chemical composition with premature coronary artery disease in men and women. 1993;34(10):1687-97.
277. Teng B, Sniderman A, Soutar A, Thompson GJTJoci. Metabolic basis of hyperapobetalipoproteinemia. Turnover of apolipoprotein B in low density lipoprotein and its precursors and subfractions compared with normal and familial hypercholesterolemia. 1986;77(3):663-72.