



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ



KARARLI KORONER ARTER HASTALARINDA KARDİYAK
YENİDEN
ŞEKİLLENME İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN
ARAŞTIRILMASI

Murat ÇAKIR

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Eftal Murat BAKIRCI

ERZİNCAN
2023

TÜRKİYE CUMHURİYETİ
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARARLI KORONER ARTER HASTALARINDA KARDİYAK YENİDEN
ŞEKİLLENME İLE İLİŞKİLİ PARAMETRELERİN ARAŞTIRILMASI

Murat ÇAKIR

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof.Dr.Eftal Murat BAKIRCI

ERZİNCAN
2023

Erzincan Binali Yildirim Üniversitesi
Tip Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Tıpta Uzmanlık eğitimi çerçevesinde yürütülmüş olan

“Kararlı Koroner Arter Hastalarında Kardiyak Yeniden Şekillenme ile İlişkili Parametrelerin Araştırılması” başlıklı tıpta uzmanlık tezi Prof.Dr.Eftal Murat BAKIRCI danışmanlığında Arş.Gör.Dr.Murat ÇAKIR tarafından hazırlanmış ve aşağıdaki jüri üyeleri tarafından yapılan tez savunmasında başarılı bulunarak **Tıpta Uzmanlık Tezi** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 04/04/2023

Prof.Dr.Mutlu BÜYÜKLÜ
Erzincan Binali Yildirim Üniversitesi
Tip Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı
Jüri Başkanı

Prof.Dr.Eftal Murat BAKIRCI
Erzincan Binali Yildirim Üniversitesi
Tip Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

Prof.Dr.Hüsnü DEĞİRMENÇİ
Erzincan Binali Yildirim Üniversitesi
Tip Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

ETİK BEYAN

Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi

Tıp Fakültesi Dekanlığı'na,

Tıpta Uzmanlık Tezi olarak hazırlayıp sunduğum “Kararlı Koroner Arter Hastalarında Kardiyak Yeniden Şekillenme ile İlişkili Parametrelerin Araştırılması” başlıklı tez; bilimsel ahlak ve değerlere uygun olarak tarafımdan yazılmıştır. Tezimin fikir/hipotezi tümüyle tez danışmanım ve bana aittir. Tezde yer alan araştırma tarafımda yapılmış olup, tüm cümleler, yorumlar bana aittir (Ek 1).

Bu tez çalışmasıyla ilgili tüm süreçler Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından, 02/03/2021 tarihinde 01/01 numaralı kararla onaylanmıştır.

Yukarıda belirtilen hususların doğruluğunu beyan ederim.

Öğrencinin Adı Soyadı: Arş.Gör.Murat ÇAKIR

Tarih:

İmza:

TEŞEKKÜR

Tıpta uzmanlık eğitim süresi boyunca mesleki bilgi, beceri ve klinik deneyimlerini hiç bir zaman benden esirgemeyen, eğitim ve öğretim konusunda her an sabırlı, anlayışlı, ilgili yaklaşımları ile tez yazma süresince bilgi ve deneyimlerinden yoğun bir şekilde istifade ettiğim tez danışmanım *Prof.Dr.Eftal Murat BAKIRCI* başta olmak üzere tüm saygıdeğer hocalarıma;

Eğitim ve öğretim hayatımın başından beri bu günlere gelmemde çok büyük emeği olan hayatlarını çocuklarının eğitimi ve mutluluğuna adanmış, sevgi ve dualarını her zaman arkamda hissettiğim çok değerli annem ve babama;

Asistanlık hayatımın başından beri yanımda olup yaşadığım stresli ve uykusuz günlerde sabrını, sevgisini ve desteğini benden hiç bir zaman esirgemeyen kendisi ile her zaman gurur duyduğum çok kıymetli ve değerli eşim *Dr.Huriye Kardelen GÜNEY ÇAKIR*'a ve tez yazma süresince gülüşü ile hayatıma neşe katıp bütün yorgunluğumu üzerimden atmamı sağlayan canım kızıma;

Sonsuz teşekkürlerimi, sevgilerimi ve saygılarımı sunarım.

Dr.Murat ÇAKIR

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ETİK BEYAN	iii
TEŞEKKÜR	iv
İÇİNDEKİLER.....	v
SİMGELER VE KISALTMALAR	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ.....	ix
TABLolar DİZİNİ.....	x
1. TÜRKÇE ÖZET	1
2. ABSTRACT	2
3. GİRİŞ VE AMAÇ	3
4. GENEL BİLGİLER.....	4
4.1. Aterosklerozis ve enflamasyon	4
4.2 Aterosklerozda rol oynayan hücreler	7
4.2.1 Vasküler endotel hücreleri ve düz kas hücreleri	8
4.2.2 Fibroblastlar ve trombositler	8
4.2.3 Bağışıklık hücreleri (monosit/makrofaj, lenfositler).....	9
4.2.4 Nötrofiller ve mast hücreleri	10
4.3 Aterosklerozun histopatolojisi	11
4.3.1 Erken yağlı çizgilenme (Fatty streak)	11
4.3.2 Erken Fibro Aterom Aşaması.....	12
4.3.3 İlerleyen Aterom: İnce Kapaklı Fibroaterom ve Ruptürü	12
4.3.4 Koroner arter lezyonlarının tipi.....	13
4.4 Arter duvarının gelişimi ve anatomisi	15
4.4.1 Tunika intima	16
4.4.2 Tunika media.....	16
4.4.3 Tunika adventisya	16
4.5 Kardiyak yeniden şekillenme ile enflamasyon arasındaki ilişki.....	16
4.6 Koroner arter hastalığı	18
4.6.1 Koroner arter hastalığının risk faktörleri.....	18
4.6.2 Kardiyovasküler riskin belirlenmesi ve yardımcı skorlamalar	21
4.6.3 Koroner arter hastalığı epidemiyolojisi.....	25
4.6.4 Koroner Arter Hastalığı Etiyolojisi ve Miyokard iskemisi	25
4.7 Akut koroner sendromlar	26
4.7.1 St segment elevasyonlu miyokard enfarktüs (STEMI)	27

4.7.2 St segment elevasyonsuz miyokard enfarktüs (Non-STEMI).....	30
4.7.3 Unstabil anjina pektoris (USAP).....	31
4.7.4 Kararlı koroner arter hastalığı (Stabil anjina pektoris).....	32
5. GEREÇ ve YÖNTEM	52
5.1 Hasta popülasyonu ve çalışma protokolü	52
5.2 Transtorasik ekokardiyografik ölçümler ve Speckle tracking inceleme.....	53
5.3 Koroner anjiyografi.....	56
5.4 İstatistiksel analiz.....	56
6. BULGULAR	58
7. TARTIŞMA.....	67
8. SONUÇ ve ÖNERİLER.....	74
9. KAYNAKLAR.....	75
10. EKLER	93

SİMGELER VE KISALTMALAR

2D/3D EKO	: İki ve Üç Boyutlu Ekokardiyografi
ε	: Strain
ε'	: Strain Hızı
A	: Mitral Akım Geç Diyastolik Velosite
ACC/AHA	: Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Derneği
AF	: Atriyal fibrilasyon
AHA	: American Heart Association
AKS	: Akut Koroner Sendrom
Am	: Mitral Lateral Anulus Geç Pik Diyastolik Velosite
ASKVH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalıklar
BT	: Bilgisayarlı Tomografi
c-Tn	: Kardiyak troponin
CABG	: Koroner Arter By-pass Greft
CCS	: Kanada Kardiyovasküler Derneği
CWD	: Continuous Wave Doppler
DDG	: Doku Doppler Görüntüleme
DM	: Diabetes Mellitus
DT	: Deselerasyon Zamanı
E	: Mitral Akım Erken Diyastolik Velosite
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
Em	: Mitral Lateral Anulus Erken Pik Diyastolik Velosite
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Derneği
EYK	: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı
HDL-C	: Düşük Seviyelerde Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
IVCT	: İzovolümik Kontraksiyon Zamanı
IVRT	: İzovolumetrik Relaksasyon Süresi
IVUS	: Intravasküler ultrasonografi
İATT	: İkili antitrombosit tedavi

İVS	: İnterventriküler Septum Kalınlığı
KAG	: Koroner Anjiyografi
KKAH	: Kararlı Koroner Arter Hastalığı
LA	: Sol Atriyum
LAD	: Sol Ön İnen Koroner Arter
LARS	: Sol Atriyal Rezarvuar Strain
LAVİ	: Sol Atriyum Volüm İndeksi
LDL	: Düşük Yoğunluktaki Lipoprotein
LMCA	: Sol Ana Koroner Arter
LV	: Sol Ventrikül
LV-GLS	: Sol Ventrikül Global Longitudinal Strain
LVDSC	: Sol Ventrikül Diyastol Sonu Çapı
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
LVH	: Sol Ventrikül Hipertrofisi
LVSSÇ	: Sol Ventrikül Sistol Sonu Çapı
MI	: Miyokard enfarktüs
NLO	: Nötrofil sayısı/Lenfosit sayısı Oranı
NSTEMI	: ST Yükselmez Miyokard Enfarktüsü
p-PKG	: Primer Perkütan Koroner Girişi
PD	: Posterior Duvar Kalınlığı
PWD	: Pulsed Wave Doppler
RCA	: Sağ Koroner Arter
SPAB	: Sistolik Pulmoner Arter Basıncı
STEMI	: ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü
TACT	: Total atriyal ileti zamanı
TB	: Total bilirubin
TG	: Trigliserit
USAP	: Unstabil anjina pectoris
VKİ	: Vücut Kitle İndeksi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No:

Şekil 1.	Ateroskleroz gelişimini engellemek için ön görülen anti-enflamatuvar tedaviler.	6
Şekil 2.	Ateroskleroz gelişiminde enflamatuvar sitokinlerin dengesi.	7
Şekil 3.	Köpük hücresi oluşumu.	9
Şekil 4.	Ateroskleroz gelişimde enflamatuvar yanıtlara genel bakış	11
Şekil 5.	Aterosklerotik plak progresyonu.	12
Şekil 6.	Arter duvar yapısı ve katmanları.	15
Şekil 7.	Score cetvelinde risk faktörleri	23
Şekil 8.	Avrupa Kardiyoloji Derneği Dislipidemi Klavuzu risk kategorileri.	24
Şekil 9.	Avrupa kardiyoloji derneğinin anjinal sınıflandırma kriterleri.	33
Şekil 10.	Doku doppler görüntü.	40
Şekil 11.	Ekokardiyografik olarak E ve A dalga değişimi	40
Şekil 12.	Diyastolik işlev bozukluğunun algoritması.	41
Şekil 13.	Miyokard dokusunun deformasyonu ve straini.	43
Şekil 14.	Miyokardın üç düzlemdeki deformasyonu	44
Şekil 15.	LV-GLS ve LV strain rate.	46
Şekil 16.	Sol atriyumun strain	48
Şekil 17.	Sistol sonu, erken ve geç diyastolde sol atriyum strain parametreleri	49
Şekil 18.	TACT ölçümü	50
Şekil 19.	LV-GLS'in ve LARS'ın ölçümleri	54
Şekil 20.	Sol atriyum alanlarının belirlenmesi ile en uzun sol atriyum uzunluğu.	56
Şekil 21.	LARS Median ile Total Bilirubin arasındaki ilişki.	58
Şekil 22.	LV-GLS ile LARS Median arasındaki ilişki.	59
Şekil 23.	LAVI ile LARS Median arasındaki ilişki.	59
Şekil 24.	LARS ile Total bilirubin arasındaki korelasyon.	62
Şekil 25.	LARS ile LV-GLS arasındaki korelasyon	62
Şekil 26.	LARS ile LAVI arasındaki korelasyon şekli.	62
Şekil 27.	İnframedian LARS ile LAVI'nin ROC analizi	64
Şekil 28.	İnframedian LARS ile LV-GLS'nin ROC analizi	65
Şekil 29.	İnframedian LARS ile Total bilirubin arasındaki ROC analizi	65
Şekil 30.	İnframedian LARS ile LV-GLS, LAVI ve total bilirubin ROC analizi.	66
Şekil 31.	LARS'ı öngörmede LV-GLS, LAVI ve total bilirubin arasındaki ilişki	66

TABLÖLER DİZİNİ

Sayfa No:

Tablo 1.	Aterosklerotik koroner arter hastalığının risk faktörleri.....	19
Tablo 2.	Framingham skorlamasına göre hasta popülasyonundaki risk.....	22
Tablo 3.	Miyokard iskemisine neden olan durumları	26
Tablo 4.	Akut koroner sendromlar.....	27
Tablo 5.	EKG elde edilen verilere göre STEMI’de arterler lokalizasyonu	29
Tablo 6.	Troponin pozitifliği yapan kardiyak ve non-kardiyak nedenler.	31
Tablo 7.	Braunwald Evrensel Sınıflaması.	32
Tablo 8.	Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti iskemik ciddiyetin sınıflandırılması.....	34
Tablo 9.	Çalışma popülasyonunun klinik ve laboratuvar özellikleri	60
Tablo 10.	Çalışma popülasyonunun transtorasik ekokardiyografik özellikleri	61
Tablo 11.	Çalışma verilerimizin korelasyon analizi	63
Tablo 12.	Çalışmamızdaki verilerin lojistik regresyon analizi	63
Tablo 13.	Çalışmamızdaki ROC analizinin istatistiksel verileri.....	64

1. TÜRKÇE ÖZET

Giriş ve Amaç: Endotel disfonksiyonu, oksidatif stress ve artmış inflamatuvar aktivitenin hem koroner arter hastalığı hem de kardiyak yeniden şekillenmenin patofizyolojisinde rol oynadığı iyi bilinmektedir. Kararlı koroner arter hastalarında kardiyak yeniden şekillenme ile ilişkili değişkenlerin belirlenmesi birincil korunmada ve tıbbi tedavi başlama gerekliliği konusunda karar vermede yardımcı bilgiler sağlayabilir. Biz bu çalışmada kararlı koroner arter hastalarında kardiyak yeniden şekillenme ile ilişkili olabilecek hematolojik, biyokimyasal ve ekokardiyografik parametreleri araştırmayı amaçladık.

Gereç ve Yöntem: Çalışmamıza, Nisan 2021-Kasım 2021 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma hastanesi Kardiyoloji Anabilim dalı polikliniğine anjinal semptomlar ile başvuran hastalar dahil edildi. Kararlı koroner arter hastalığı tanısı almış olan hastalar arasından 129 hasta, dahil edilme ve dışlama kriterlerine riayet edilerek örneklem evreni oluşturuldu. Hastaların ayrıntılı anamnezleri alınıp fizik muayeneleri yapıldıktan sonra rutin hematolojik ve biyokimyasal parametleri kayıt edildi. Hastaların ekokardiyografik parametreleri Philips Epiq 7C cihazı ile X5-1 (1-5 MHz) probu kullanılarak elde edildi. Hastalar LARS'ın median değerine göre gruplandırıldı.

Bulgular: Supramedian LARS grubu ile kıyaslandığında, inframedian LARS grubunda anlamlı bir şekilde yaşın daha yüksek, total bilirubin değerinin daha düşük, LV-GLS'nin daha düşük, LAVI'nin daha yüksek ve TACT'ın daha uzun olduğu tespit edilmiştir. Yapılan korelasyon analizinde LARS'ın anlamlı bir şekilde yaş, LAVI ve TACT ile negatif, total bilirubin ve LV-GLS ile pozitif korele olduğu izlenmiştir. Lojistik regresyon analizinde ise total bilirubin, LAVI ve LV-GLS'nin, LARS'ın bağımsız prediktörleri olduğu saptanmıştır.

Sonuç: Yaptığımız çalışmada kararlı koroner arter hastalarında serum bilirubin, LV-GLS ve LAVI'nin kardiyak remodeling ile bağımsız bir şekilde ilişkili olduğunu saptadık. Çalışmamızdaki bulguların klinik önemini destekleyecek ileriye dönük araştırmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Kararlı koroner arter hastalığı, Serum bilirubin, Kardiyak remodeling, LARS, LAVI.

2. ABSTRACT

Introduction: It is well known that endothelial dysfunction, oxidative stress and increased inflammatory activity are involved in the pathophysiology of both coronary artery disease and cardiac remodeling. Identifying the variables associated with cardiac remodeling in patients with stable coronary artery disease may provide helpful information for primary prevention and in deciding whether to initiate medical treatment. In this study, we aimed to investigate hematological, biochemical and echocardiographic parameters that may be associated with cardiac remodeling in patients with stable coronary artery disease.

Materials and Methods: Patients who visited the Erzincan Binali Yıldırım University Mengücek Gazi Training and Research Hospital Cardiology Department polyclinic between April 2021 and November 2021 with anginal symptoms were included in our study. Among the patients diagnosed with stable coronary artery disease, 129 patients were included in the sample population, following the inclusion and exclusion criteria. After obtaining detailed anamnesis and physical examination of the patients, routine hematological and biochemical parameters were recorded. Echocardiographic parameters of the patients were obtained with Philips Epiq 7C device using X5-1 (1-5 MHz) probe. Patients were grouped according to the LARS median value.

Results: Compared with the supramedian LARS group, the inframedian LARS group showed significance for higher age, lower total bilirubin value, lower LV-GLS, higher LAVI, and longer TACT. In the correlation analysis, it was observed that LARS was remarkable for negative correlation with age, LAVI and TACT, and positive correlation with total bilirubin and LV-GLS. In logistic regression analysis, it was observed that total bilirubin, LAVI and LV-GLS are independent predictors of LARS.

Conclusion: In our study, we have observed that serum bilirubin, LV-GLS, and LAVI were independently associated with cardiac remodeling in patients with stable coronary artery disease. Prospective studies are needed to support the clinical significance of the findings in our study.

Keywords: Stable coronary artery disease, Serum bilirubin, Cardiac remodeling, LARS, LAVI.

3. GİRİŞ VE AMAÇ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (ASKVH) kaynaklı mortalite oranları incelendiğinde tüm nedenlere bağlı ölümler arasında halen ilk sırada yer almaktadır. Koroner arter hastalığı (KAH) prevalansı ileri yaş ve erkek cinsiyetiyle paralellik göstermektedir (1). Ateroskleroza sekonder oluşan ASKVH temelinde sadece lipit yüklü plaklar yer edinmez. ASKVH oluşmasında enflamasyonda önemli katkı sağladığı son zamanlarda ortaya konulan çalışmalar ile gösterilmiştir. Enflamasyon, genetik ve çevresel faktörlere ek olarak endotel hasarı oluşmasına ciddi katkı sağlar ve geri dönüşümsüz patolojik zemini hazırlar. Günümüzde koroner arter hastalığına sekonder oluşan ölüm ve komplikasyonların insidansı 1 milyon/yıl üzerindedir. Bu durum ateroskleroza neden olan parametrelerin erken tanı ve tedavisinde daha dikkatli yaklaşmanın önemini göstermektedir (2).

Artmış oksidatif stres, pro-enflamatuar sitokinler ve fibrotik ortam, endotel hasarından trombüs oluşumuna kadar ki tüm süreçlerde önemli bir yer tutmaktadır. Vasküler intimal düzensizlik ve anti-enflamatuar sürecin baskılanması aterogenezin temelini oluşturmaktadır. Enflamasyon neticesinde olay yerinde görülen makrofajlar, köpük hücresi oluşumunu artırır. Subintimal alanda lipit yüklü plaklar görülmesiyle kronik süreci başlamış olur. Başlangıçta damar endotelinde meydana gelen enflamasyon ilerleyen süreçlerde kardiyak remodelinge zemin hazırlamaktadır (3). Günümüzde yapılan çalışmalarda enflamatuar aktivite ile KAH arasındaki güçlü ilişki defalarca ortaya konulmuştur. Buradan yola çıkılarak anti-enflamatuar, anti-oksidan ve anti-fibrotik özellik gösteren bilirübinin prediktör bir biyobelirteç olarak kullanılabileceği gösterilmiştir (4). Benzer şekilde bu çalışmalar incelendiğinde hem oksijenaz enziminin aracılığıyla oluşan biliverdin hızla bilirübine dönüşerek oluşan bilirübinin yüksekliği ile KAH insidansı arasında negatif paralellik olduğu gösterilmiştir (5).

Çalışmamızdaki temel amaç kararlı koroner arter hastalarında meydana gelen kardiyak yeniden şekillenme ile ilişkili olması muhtemel parametrelerin saptanması ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılabilecek verilerin ortaya konulmasıdır.

4. GENEL BİLGİLER

4.1. Aterosklerozis ve enflamasyon

Aterosklerozisin bir sonucu olarak meydana gelen koroner arter hastalığı (KAH) gelişmiş ülkelerde halen mortalite ve morbidite ile yüksek ilişkili olduğu gösterilmiştir (6). Ateroskleroza neden olan mekanizmalar incelendiğinde başlangıçta lipit yüküne bağlı olduğu düşünülmüştür. Fakat 1996 yılında yapılan plak histolojisi ve enflamasyon ile ilgili çalışmalar aterosklerozun sadece lipit yüklü plaklar ile ilişkili olmadığı izlenmiştir. Kronik bir enflamasyon neticesinde damar endotelinde ortaya çıkan makrofaj ve sitokinler akut reaksiyona zemin hazırlamaktaydı. Damar endotelinde lipit birikiminin temelinde oksidatif stres, enflamatuvar sitokin fırtınası ve enfeksiyon gibi nedenler de yer tutmaktadır. Lipit yüklü plaklar ve ateroskleroz arasındaki güçlü ilişkiye ek olarak, aterosklerozun patofizyolojisi ile ilgili yeni teorilerin önerilmesini sağlamıştır.

Ateroskleroz, erken dönemlerde başlayan endotel hasarının orta veya yetişkin yaşlarda semptom vermesi ile ortaya çıkmaktadır. Aterosklerozun patofizyolojisi incelendiğinde yumuşak lipit profilinin üzerine sert kollajen birikimi ile meydana gelmektedir (7). Aterom plakların yapısı histopatolojik olarak incelendiğinde endotel hücreleri, düz kas hücreleri lipit profiline ek olarak yüksek oranda enflamatuvar sitokinler, makrofaj hücreleri, T-lenfositler görülmüştür. Bu durum göz önüne alındığında kronik enflamasyonun aterosklerozun her evresinde aktif olarak rol oynadığını gösterilmiştir.

Yapılan çalışmalar enflamasyonun trombüs oluşumunun her evresinde görülmesi, aterosklerozun patofizyolojisinde enflamasyon tedavisinin önemini vurgulamıştır. Enflamasyonun yavaşlatılması veya engellenmesi, ilerleyen dönemlerdeki kardiyak remodelingin durdurulması için hayati öneme sahip olduğu ifade edilmiştir. Deneysel çalışmalarda ki incelemelerde DM, HT, sigara içimi, kötü yaşam koşulları ve kolestrolen zengin içerikli gıdaların aşırı tüketilmesi enflamasyonun başlatılması ve kronikleşmesi ile korele hareket etmektedir. Yüksek risk faktörleri damar endotelindeki lokal enflamasyonun sistemik enflamasyona progresyonunu ve damar endotelin elektriksel dengeyi bozarak protrombotik ortama zemin hazırlamaktadır (8).

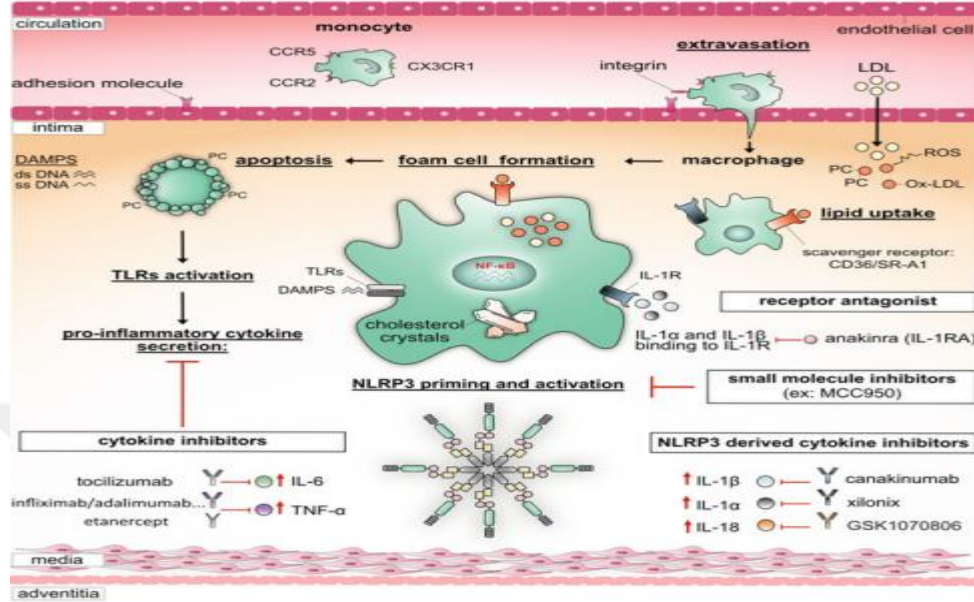
Normal damar yapısına baktığımızda aterosklerozun engellenmesi için özellikli bir yapı olduğunu görmekteyiz. Anti-enflamasyon, anti-trombojenik özellikleri ve salgıladığı nitrik oksit gibi vazodilatatörler sayesinde kan akımını artırıcı fizyolojiye sahiptir. Ateroskleroz

neticesinde oluşan fibrozis damar endotelinde elastik laminaya kadar tüm damar katmanlarında geri dönüşümsüz bir patolojik süreci meydana getirmektedir. Azalmış vazodilatasyon ve lipit birikimine kronik enflamasyonunda eklenmesi ile vasküler sistemde tıkanıklıklar oluşmaktadır (9). Endotel yapısının bozulması ve esnekliğini kaybetmesi intimal alana makrofajların göçüne ve köpük hücrelerinin oluşmasına neden olmaktadır. İlerleyen süreçlerde ise yağlı çizgilenmeler meydana gelmektedir. Enflamasyonun da etkisiyle damar endotelinden salgılanan sitokinler ile bölgeye enflamasyon hücrelerin göçü artar. Damarın intimal alanındaki kollajen birikimi proaterojenik bir yapı oluşmasına zemin hazırlayarak, trombüs ve fibrozis ile sonuçlanan patoloji durumu ortaya çıkarır.

Arter lümenindeki lipit plakları çeşitli faktörlerin etkilemesi veya tetiklemesiyle rüptüre olarak arter lümeninde obstrüksiyona ve kalp krizi, felç, perifer arter hastalığı gibi uç organ iskemisine neden olur (10). Aterosklerozis başlangıcında intimal alanda izlenen LDL ve ApoB içeren lipoprotein partikülleri bir dizi enzimatik reaksiyon neticesinde kronik enflamasyonu tetiklemektedir. Hasarlı damar endoteli monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), büyüme faktörleri (makrofaj koloni uyarıcı faktör (MCSF), granülosit-makrofaj koloni uyarıcı faktör (GM-CSF)) gibi kemotraktan sitokinler salgılar ve regülasyonunu artırır. Endotel yüzeyinde bulunan ve monositin farklılaşmasını sağlayan yapışma molekülleri (VCAM-1 ve ICAM-1), monositi makrofaj dönüştürerek hücre içerisindeki oksitlenmiş LDL'yi köpük hücresine çevirir. Lipoproteinler bir süre sonra makrofajlarca fagosit edilemeyecek boyuta erişir ve hücre apoptotik süreci devreye alır. Bu süreç ise lokal enflamasyonun giderek yayılarak sitokinler ve diğer enflamatuvar parametrelerinde devreye girmesiyle sistematik kronik bir enflamasyona giden döngüyü meydana getirir.

Ridker ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada C-reaktif protein, İL-6 ve bilirübin gibi anti-enflamatuvar biyobelirteçler kardiyovasküler hastalıkların belirlenmesinde ve kardiyak remodelingin sonuçlarını ön görmede kullanılabileceğini göstermiştir. Aterosklerozun aktivasyonunda IL-1 β ve IL-18 gibi sitokin aktivasyonu pro-enflamatuvar iken, tümör nekroz faktörü-a (TNF-a) ve interlökin IL-6 gibi transkripsiyonunu destekleyen NF- κ B devreye alınmaktadır. Hücre içerisindeki hasarla ilişkili moleküler paternlerin (PAMP'ler) (mikrobiyal, viral, mantar molekülleri) ve DAMP'ler (ürat kristalleri) NLRP3 aktive ederek inaktive edilmiş kaspaz-1 formunu (pro-kaspaz-1) aktive eder. Ayrıca sitokin salgılanması için gerekli olan pro-IL-1 β , pro-IL-18 ve piroptozda yer alan propiroptotik faktör gasdermin D'nin (GSDMD) proteolitik aktivasyonunu sağlar. Duewell ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada

damar duvarındaki lipit birikiminin NLRP3 aktive ederek makrofajlarca kolesterol kristallerinin alınmasını sağladığı gösterilmiştir (11).



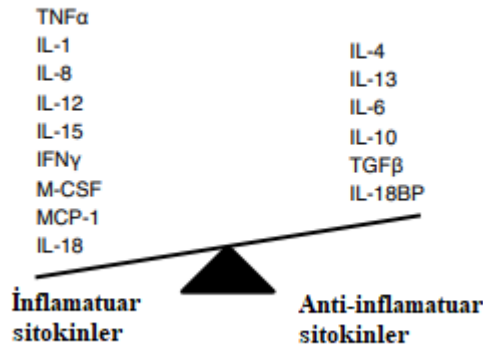
Şekil 1. Ateroskleroz gelişimini engellemek için ön görülen anti-enflamatuar tedaviler (11).

Endotel disfonksiyonu gelişen hastalarda küçük yaşlardan itibaren adhezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM), büyüme faktörleri (PDGF, β FGF, TGF- β , IL-1, TNF α) ve sitokinler (M-CSF, GM-CSF) gibi pro-enflamasyon molekülleri ortama salgılanmaya başlamaktadır. En önemlisi Monosit ve T-Lenfositleri intimal alanda yakalayan ve hücre içerisine geçtikten sonra dönüşümünü sağlayarak LDL partiküllerini fagosit etmeyi sağlayan VCAM-1'dir. Monositler üzerinde bulunan MCP-1 eksikliğinde subintimal alanda lipit birikiminin olmaması denek hayvanlarında dikkate değer bir bulgu olarak karşımıza çıkmaktadır (12,13). Sistemik enflamasyonun başlamasında önemli bir faktörde okside olmuş LDL'nin aktive ettiği interlökin-1 ve TNF- α 'dır. Şekil 1'de görüldüğü gibi günümüzde yapılan çalışmaların çoğu enflamasyonu baskılamak ve lipit birikimini engellemek amacıyla anti-enflamatuar tedavilere yönelik araştırmalara odaklanmıştır. Aktive olmuş interlökin-6 karaciğer aracılığıyla C-reaktif protein, fibrinojen, faktör 7, PAI-1, tPA, lipoprotein (a) gibi akut faz reaktanlarını sistemik dolaşımda artmasına neden olur. Subklinik ateroskleroz araştırmaları göstermiştir ki akut faz reaktanlarının yüksek izlendiği hastalarda ilerleyen süreçlerde klinik ateroskleroz izlenme oranları paralel olarak yüksektir (14,15).

Kandaki bu biyobelirteçler klinik kullanımında yaygın olarak kullanılması yapılan çalışmalar neticesinde klavuzlar ve meta-analizlerce desteklenmektedir. Özellikle ateroskleroz

ile hiperlipidemi arasındaki ilişkiyi inceleyen Physicians Health Study çalışmasında total kolesterol/HDL oranının ateroskleroz ile güçlü bir ilişki içerisinde olduğu ve buna C-reaktif proteininde dahil edilmesi ile subklinik aterosklerozun önemli bir belirleyicisi olarak kullanılabileceği ortaya sürülmüştür. Benzer şekilde PROVE-IT çalışmasında elde edilen verilerde istatistiksel anlamda C-reaktif protein ile hastanın risk faktörleri arasında paralellik göstermiştir(16, 17).

Subintimal alanda birikmiş olan okside LDL pozitif feedback ile enflamasyonu tetikleyen en önemli nedendir. Özellikle herhangi bir risk faktörü olmayan denek hayvanlarında yüksek lipit içerikli besinler ile beslenmeyi takiben aterosklerotik süreç ve damar endotel hasarının yüksek oranda gözlenmesi bu teoriyi desteklemektedir. Ateroskleroz gelişiminde iki immun teori ortaya atılmıştır. Bunlar doğal bağışıklık ve adaptif bağışıklık olarak ifade edilmektedir (18).



Şekil 2. Ateroskleroz gelişiminde enflamatuvar sitokinlerin dengesini göstermektedir (8).

4.2 Aterosklerozda rol oynayan hücreler

Vasküler enflamasyon intimal tabakada yer alan okside LDL (oxLDL) ve çeşitli enflamatuvar hücrelerin rol oynadığı kompleks bir reaksiyondur. Çöpçü hücreler tarafından fagosit edilen oxLDL, hücrel ve humoral enflamasyonu indükler. Apoptize edilen LDL partikülleri enflamasyonu tetiklemek amacıyla çeşitli antijenler salgılamaktadır. Bozulmuş apoptiz aterogenezi indükler. Hastalar çoğunlukla arter lümen obstrüksiyonun derecesi ilerleyene kadar asemptomatiktir. Plak içinde T hücreleri, makrofajlar ve interlökin-1 β (IL-1 β) hücreleri enflamasyondan sorumlu temel hücreler olarak karşımıza çıkmaktadır. Fakat yapılan yeni çalışmalarda lökosit göçü ile birlikte birden fazla enflamatuvar hücrelerinde siklus

içinde aktif olarak yer aldığı izlenmiştir. (Apo)CIII trigliserit içerikli lipoproteinleri tekikleyerek aterogeneze olumlu katkı sağladığı belirtilmiştir. Enflamasyon ve ateroskleroz arasında ki bu güçlü ilişki statin benzeri lipit düşürücü tedavilerin yanında enflamatuvar süreci baskılayacak tedavilerinde göz önünde bulundurulması gerekmektedir. Pro-enflamatuvar sitokinlerin inhibe edilmesi, temel enflamatuvar sinyal yollarının bloke edilmesi gibi tedaviler aterosklerozun gelişimini azaltmada destekleyici tedaviler olarak yerini almaktadır (Şekil 1).

Aterosklerotik plaklar vasküler hücreler ve bağışıklık hücrelerinden oluşan kompleks yapılardır. Enflamatuvar süreçde rol alan hücreler ve anahtar rollerinden bahsetmek enflamasyonun tedavisinde elimizi güçlendirecektir. Aterosklerotik kardiyovasküler olaylar daha iyi anlaşılabilir olması amacıyla yeni immünoterapiler ve plak yüzeyindeki immün düzensizliğe neden olan hücreleride iyi anlamak gereklidir (19,20,21).

4.2.1 Vasküler endotel hücreleri ve düz kas hücreleri

Endotel hücreleri, beyaz ve kırmızı kan hücreleri ile vasküler düz kas hücreleri (VSMC) pakrin ve endokrin antijenleri ve sitokinler aracılığıyla aterosklerozu destekler. Endotelin-1 (ET-1), nitrik oksit (NO), prostasiklin, anjiyotensin-2 (Anj-II), vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) gibi adezyonu arttırıcı hücreler ile (ICAM-1), vasküler endotelyal büyüme faktörü (VEGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi vazodilatasyonu sağlayan hücrelerde aktif rol oynamaktadır. Bu hücrelerin aktif olarak rol oynamasında endotel bütünlüğünün bozulması primer nedendir (22, 23).

Vasküler düz kas hücreleri (VSMC) aterosklerotik sürecin başlangıcından plak stabilizasyonuna kadar ki her evrede aktif olarak yer almaktadır. Modifiye olan VSCM hücreleri hücre dışı matris (ECM) proteini (elastik lifler, kollajenler, proteoglikanlar ve MMP'ler) ve sitokinler (MCP-1, IL-1 β ve IL-6) salgılayabilir. VSCM hücreleri intimal alanda modifiye olması, KLF4'ün (transkripsiyon faktörü krueppel benzeri faktör 4) silinmesi aracılığıyla ortaya çıkmaktadır (24,25). VSCM hücrelerinin farklılaşmasını ve fenotipinin değişmesi için hücre iskeleti ile ilişkili protein olan düz kas 22 alfa (SM22 α) spesifik bir belirteçtir (26).

4.2.2 Fibroblastlar ve trombositler

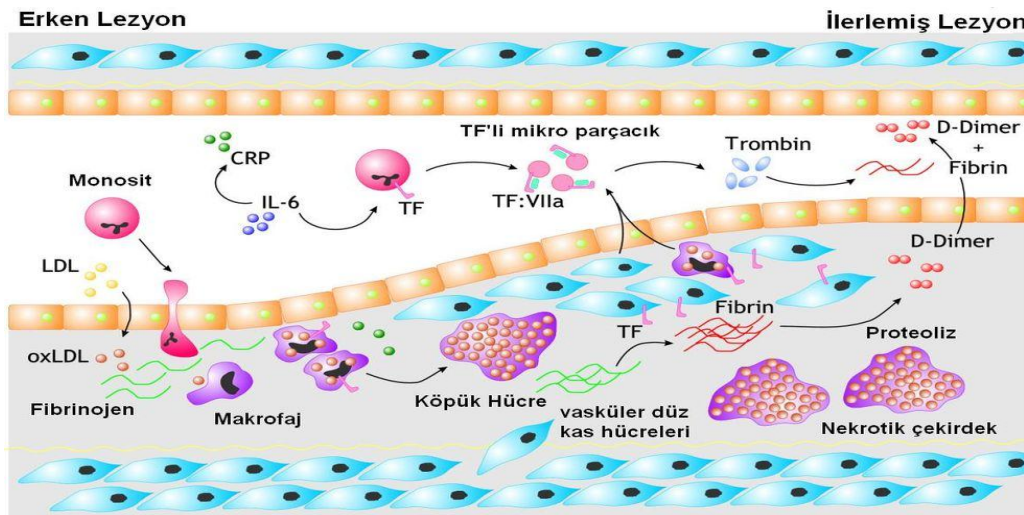
Adventisya tabakasında bulunan fibroblastlar metabolik olarak ateroskleroz gelişimindeki enflamatuvar yanıtta vasküler duvardaki ilk hücrelerdendir. Fibroblastlar ECM

ürünlerinin modifikasyonunu ve plak stabilizasyonu gibi duvar yapısını koruyucu olarak görevleri mevcuttur (27). Trombositler genelde immün hücre infiltrasyonundan çok okside olmuş LDL'nin çöpçü reseptörler aracılığıyla yaklanması ve köpük hücresi oluşumunda kolesterol metabolizmasında önemli bir yer tutmaktadır. Trombosit aktivasyonunu sağlamak amacıyla trombositlerin üzerinde yapışma faktörü (TAX) salgılanarak trombosit aktivasyonu ve agregasyonu desteklenir. Trombositler genelde sekonder trombozun önemli bir aktivatörüdür (28).

4.2.3 Bağışıklık hücreleri (monosit/makrofaj, lenfositler)

İntimal plak içi makrofajlar, hem monositlerden farklılaşarak hemde çoğalarak oluşmaktadır. OxLDL lipoproteinlerini endositozu ile apoptik hücrelerin fagozite edilerek ortamdan kaldırılmasında önemli görevleri bulunmaktadır.

Makrofajlar temel olarak pro-enflamatuar ve doku yıkımında görev alan M1 (klasik olarak aktive edilmiş) ve anti-enflamatuar olarak görev alan M2 (alternatif olarak aktive edilmiş) makrofajlar olarak iki başlık altında incelenmektedirler. Yeni keşfedilmiş hemorajik Mhem makrofajları, eritrosit fagositozu yoluyla köpük hücre oluşumunu engelleyecek ABCA1 ve ABCG1 kolesterol taşıyıcılarını eksprese ederek fibroaterom plak oluşumunu baskılayıcı görev almaktadır. Mox makforajları ise OxLDL lipoproteinlerini indükleyerek pro-enflamasyonu ve oksidatif strese karşı hücreyi koruyucu etkide bulunur (29,30).



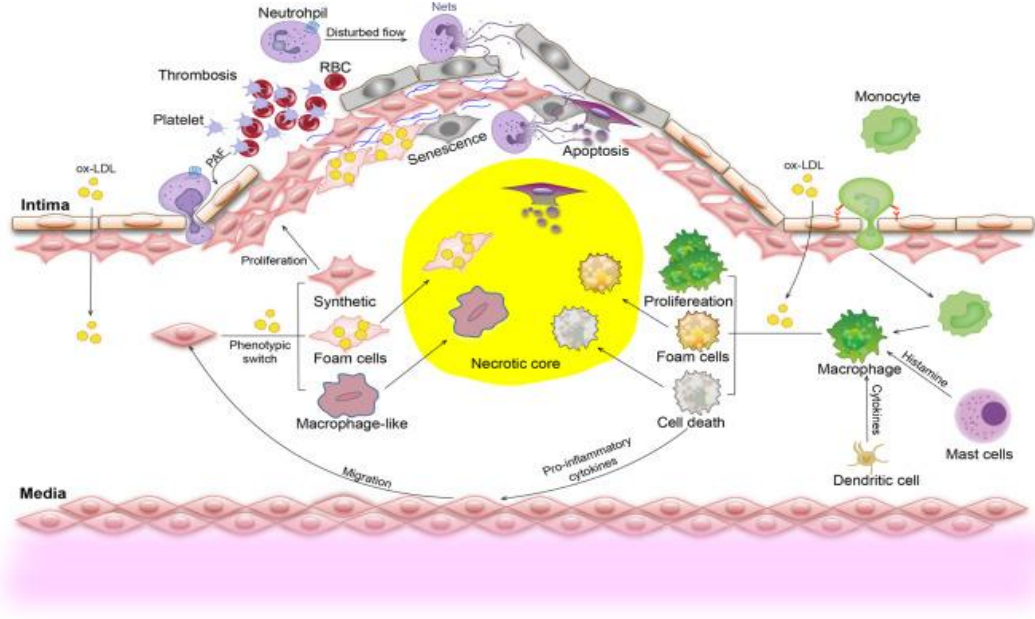
Şekil 3. Aterosklerotik süreçte intimal alandaki LDL'nin oksitlenmesinden köpük hücresi oluşumunu gösteren şekil (TF: Doku Faktörü,) (Wikipedia'dan düzenlenmiştir).

Aterosklerotik süreçte lenfosit sayısı bağımsız bir risk faktörü olarak belirlenmiş ve azalmış lenfosit sayısı aterogeneze açısından yüksek riskli kabul edilmiştir. T lenfositlerinden salgılanan sitokin aracılığıyla T lenfositleri TH1-2-17-reg gibi hücrelere dönüşerek pro-aterojenik olan TNF-a ve IFN- γ 'yi ortamda arttırırlar. Th2 hücreleri pro ve anti-aterojenik özelliğinden dolayı karmaşık bir görünümündedir. Th-17 hücreleri IL-17A, F ve IL-22'yi dolaşımda serbest bırakarak pro-enflamatuar, T-reg hücreleri ise plak içinde lokal enflamasyonda görevlidir (31,32).

4.2.4 Nötrofiller ve mast hücreleri

Nötrofiller diğer immun hücreleri gibi çoğunlukla endotel disfonksiyonun yoğun olarak gözlemlendiği bölgelere lokalize konumda görülmektedir. Nötrofillerden salgılanan kemokinler aracılığıyla monosit/makrofajlar olay yerine çekilir aynı zamanda nötrofillerin diğer bir önemli görevinde karmaşık yapı olan NET'leri meydana getirmesidir. NET hücrelerinin primer görevi plak üzerindeki reseptörleri uyarak enflamatuar yanıtı sağlamlaştırmak amacıyla nötrofil-monosit arasındaki iletişimi arttırmaktır (33).

Histamin ve heparinden zengin yapıda olan bağ doku hücreleri içeren mast hücreleri çoğunlukla göçmen hücreler olarak ifade edilirler. Özellikle aterosklerozun yoğun olarak izlendiği aortun intimal ve epikardiyal tabakalarında sayılarının fazla olduğu izlenmiştir. Mast hücrelerinin primer görevleri lökositlerin infiltrasyonunu arttırmak ve salgıladıkları histamin, proteazlar gibi enzimler aracılığıyla apoptozise aracılık etmektir (34).



Şekil 4. Ateroskleroz gelişimde enflamatuvar yanıtlara genel bakış (35).

4.3 Aterosklerozun histopatolojisi

Ateroskleroz dolaşımda bulunan LDL'nin intimal alandaki düzensizlik ve endotelin disfonksiyonu neticesinde subintimal alanda birikmeye ve okside hale gelmesiyle başlar. Yukarıda da bahsettiğimiz gibi OxLDL partikülleri endotel enflamasyonunu aktif hale getirerek intravasküler alanda bir çok sitokin salgılanması ve olay yerine monosit-makrofaj, T lenfosit, fibroblastlar gelmesine sebebiyet verir. İlerleyen zamanlarda ise enflamasyon ve fibrozis damar duvarının medial tabakasındaki düz kas hücrelerini ve sinir innervasyonunu da etkileyerek damar otonöregülasyonunun bozulmasını neden olur. Damardaki lipit yüklü OxLDL partikülleri makrofajlarca fagosite edilmeye çalışılır ve intimal alanda erken yağlı çizgilenmeler (Fatty streak) meydana gelmektedir (36).

4.3.1 Erken yağlı çizgilenme (Fatty streak)

Yapılan çalışmalar erken çocukluk çağından itibaren endotel disfonksiyonuna sekonder olarak subintimal alanda biriken yağlı çizgilenme veya köpük hücresi olarak ifade ettiğimiz lipitten zengin makrofajlar izlenmektedir. Dolaşımda fazla olarak görülen LDL partikülleri subintimal alana geçtikçe proteoglikanlar tarafından tutularak OxLDL formuna dönüştürülür ve modifikasyonunu artırır. Endotel bariyerin geçirgenliği arttıkça olay yerinde daha fazla

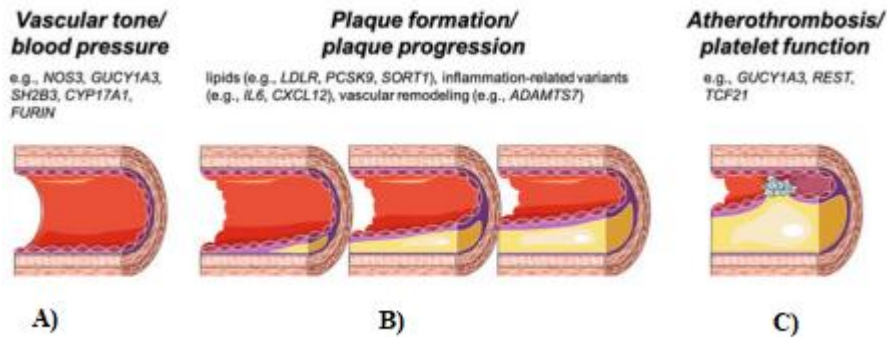
LDL oksitlenmeye başlar. Enflamasyonunda eşlik etmesiyle aterosklerozun birincil yapısı olan köpük hücreleri meydana gelir.

4.3.2 Erken Fibro Aterom Aşaması

Köpük hücresinin oluşmasıyla birlikte zaman içerisinde olay yerinde LDL partiküllerinin görülmesi ve enflamasyonun devam etmesi ile anjiyotensin-II, PDGF ve IGF gibi faktörler aracılığıyla düz kas hücrelerinde proliferasyon artışı görülür. Bu artış neticesinde tunika media tabakasından intimal alana hücre göçü meydana gelir. Düz kas hücre göçünün önemli bir görevi plak stabilizasyonunu sağlamasıdır.

4.3.3 İlerleyen Aterom: İnce Kapaklı Fibroaterom ve Rüptürü

Erken fibro aterom plağı merkezinde kolestrol yüklü makrofajlar, ölmüş makrofajlar, T lenfositleri, kolestrol kristalleri, düz kas hücresi, serbest LDL partiküllerinin bulunduğu ince bir fibröz kapsül ile çevrili nekrotik bir çekirdek meydana getirmektedir. Fibröz kapsülün kalınlaşması ve düz kas hücreleri ile kollajenlerin birikiminin artması neticesinde stabilize olur. İnce kapaklı fibroaterom plağı aterosklerotik kardiyovasküler olayların en çok izlendiği yapı olarak karşımıza çıkmaktadır. Nekrotik çekirdeğin damarlarından çekirdek içine kanama meydana getirmektedir. Bu kanama nekrotik çekirdek sınırlayan ince fibröz kapsülde gerilmeye ve ilerleyen süreçlerde yırtılmaya sebebiyet vermektedir. Bu durumda akut trombüs ile sonuçlanan iskemik olaylara sebebiyet vermektedir (37).



Şekil 5. Aterosklerotik plak lezyonlarının progresyonu A) Yüksek arteriyel basınca sekonder endotel hasarı, B) Damar içindeki plak progresyonunu ve neticesinde fibroaterom lezyonunu göstermekte, C) Plak rüptürü ile meydana gelen trombozu ifade etmektedir. (Prevention and Treatment of Atherosclerosis book fig.2'den düzenlenmiştir).

Plak rüptüre olduktan sonra antiagregan kaskatın baskılanması ile prokoagülan ortam trombüs oluşumunu hızlandırır. İnce kapsüllü fibroaterom plakları ile ilgili yapılan çalışmalarda akut iskemik olayların sadece yüzde 20-30’unda görülmemiştir (38).

4.3.4 Koroner arter lezyonlarının tipi

Aterosklerotik süreç her dekatta farklı bir lezyon şeklini almaktadır. Aterosklerotik lezyonların değişimi evrensel literatürde lezyonların histopatolojik olarak sınıflandırılmasını zorunlu kılmıştır. Amerikan Kalp Cemiyeti (ACC/AHA) koroner lezyonların uluslararası nitelikte belirlenmesi amacıyla Romen rakamları ile I-VIII’e kadar değişik safhalara ayırmıştır.

Tip I lezyon:

Normal intimal arterde disfonksiyon gelişmesi üzerine makrofaj sayısında artış ve köpük hücre izlerinin görüldüğü ilk evreyi ifade etmektedir. Bu evre bebeklik çağından itibaren görülebilir.

Tip II lezyon:

Çocukluk çağında görülmeye başlayan bu lezyonlarda makrofaj yükünün arttığı ve lipit yüklü düz kas hücrelerinin intimal katmanda izlenmeye başladığı evreyi gösterir. İntimal yağlı çizgilenmenin görülmesi ile ilk evrenden ayırt edilebilir.

Tip III lezyon:

Tip II-IV arasındaki bu evrede yağlı çizgilenmeler artık düz kas hücreleri ve intimal bölgeye hızlıca ilerlemeye başlar. Semptom oluşturma ihtimali oluşan aterom plaklarının temelleri izlenebilir.

Tip IV lezyon:

Aterom plağı, intimal alanda yarım ay şeklinde ekstraselüler lipit birikiminin fazla olduğu kolestrol partikülleri ve enflamatuvar hücrelerinde görüldüğü lezyon tipidir. Artık nekrotik çekirdek ortaya çıktığı için ileri evre olarak da adlandırılır. Bu evrede akut tromboz oluşturma ihtimali bulunmaktadır.

Tip V lezyon:

Aterom plağının üzerinde belirgin fibröz bağ dokusunun oluştuğu bu yapıya fibroaterom plağı, Tip-V lezyon veya Tip Va lezyon olarak adlandırılabilir. Lipit nekrotik çekirdeğin belirgin olarak kalsifiye olduğu bir sonraki lezyona ise Tip Vb, lipit içeriğinin azaldığı ve stabilize olan minimal lezyona ise Tip Vc lezyon olarak ifade edilir.

Tip VI lezyon:

Mortalite ve morbidite ile ilişkili olup fibröz kapsülde bozulma, kanama, hematom, tromboz gibi akut olayların sıklıkla izlendiği kompleks lezyonlar olarak literatürde yer edinmiştir. ASKVD sıklıkla klinik semptom verdiği evre olarak belirtilir.

Tip VII lezyon:

Tip Vb lezyon olarak da adlandırılan bu evrede fibroaterom plağı yoğun bir şekilde kalsifiye olmakta, kanlanması azalmakta plak çapı küçülmektedir. Bu lezyonlar anjiyografide veya tomografilerde parlak dansiteler olarak izlenmektedir.

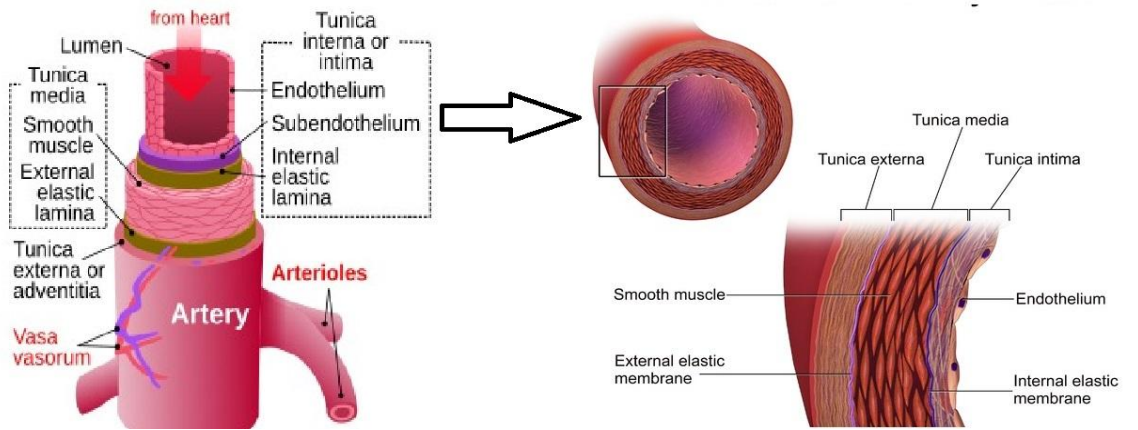
Tip VIII lezyon:

Tip VIII lezyonlar aterosklerotik evrenin son ürünü olarak görülmektedir. Stabil bir plak içeriğine sahip olan bu lezyonlar kollajen ve düz kas hücrelerinin yoğun görüldüğü evredir. Aterosklerotik süreçte çoğu lezyonun hızlı bir şekilde bu evreye gelmesi istenir çünkü mevcut planlanan lipit düşürücü tedavilerin büyük çoğunluğunda primer amaç önceki evrelerde olan unstabil plağın bu lezyona evrilmesi ve stabil hale gelmesidir (39).

4.4 Arter duvarının gelişimi ve anatomisi

Kalp ve damar gelişimi köken olarak düz kastan meydana geldiği için mezoderm kökenli yapılardır. Büyüme faktörünün sinyali neticesinde mezoderm farklılaşmaya başlayarak dolaşım sistemini oluşturur. Arter gelişimi embriyonik dönemde faringeal arkların farklılaşması neticesinde oluşur (40). Atardamarlar vücudumuzda temiz kanı, besin maddelerini hücrelere taşımakla görevli yapılardır. Arterlerin yapısını incelediğimizde parasempatik aktivite otoregülasyon ile kan akışını ayarladığını bilmekteyiz. Aterosklerotik süreçte düz kas hücrelerindeki fibrozisin artması ve innervasyonun etkilenmesi ile bu fizyolojik durum bozulmaktadır. Arteriyel stiff adı verilen bu durumda lümen içersindeki obstrüksüyona duvarlı nörohormonal mekanizmalar bozulmakta bu durumda organlarda iskemi ve kardiyak yeniden şekillenme ile sonuçlanıp kalp yetmezliği bulgularının oluşmasına sebebiyet vermektedir.

Arterin en iç tabakasında kan akışı ile direkt etkileşim içerisinde olan intimal tabaka bulunmaktadır. Diğer yapılar ise düz kas hücrelerinde oluşan media ve önemli oranda kollajen-elastin içeriği bulunup arter stabilizasyonunda görevli olan tunika adventisya tabakası bulunmaktadır. Tunika intima ile tunika media tabakası arasında iç elastik lamina ve tunika media ile adventisya tabakası arasında ise dış elastik lamina katmanları ile arter duvar yapısı tamamlanmaktadır. Tunika adventisyanın içinde tüm katmanlara yayılarak besleyen, iskemi ve nekroz açısından koruyuculuğu olan vasa vasorum denen mikro arteriyel yapıları üzerinde bulundurur (41).



Şekil 6. Arter duvar yapısını ve katmanları ifade edilmiştir (41).

4.4.1 Tunika intima

Kökeni mezenkimal hücrelerinin farklılaşmasına dayanan tunika intima tabakası tek katlı hücrelerden oluşarak intravasküler alandaki kan ile damar duvarı arasında bulunan fenestral bir yapıdır. Yapılan çalışmaların büyük bir çoğunluğunda intimal alandaki endotelin disfonksiyonu aterosklerotik patofizyolojinin temelini oluşturur.

4.4.2 Tunika media

Arter duvarından alınan kesit incelendiğinde damar katmanları arasında en geniş oluşum olarak karşımıza çıkmaktadır. Düz kas hücrelerinden oluşan bu tabaka genellikle damar stabilizasyonu, damar tonusu ve kasılmasında primer görev yapmaktadır. Tansiyon regülatörü olarak da isimlendirilmektedir. Enflamatuvar durumlarda intimal alana progrese olabilen bu tabaka büyük arterlerde damarı çepeçevre sararak intravasküler basınca karşı koyarak damar bütünlüğünü sağlamaktadır.

4.4.3 Tunika adventisya

Tunika adventisya tabakası anatomik olarak tüm damar katmanlarının en dışında bulunmaktadır. Yapısının bağ dokusu, kollajen ve fibroblastlardan zengin oluşu itibarıyla damar için destek ve koruyuculuğu sağlamaktadır (42,43).

4.5 Kardiyak yeniden şekillenme ile enflamasyon arasındaki ilişki

Kalp, akciğer, deri, beyin, karaciğer olmak üzere bir çok organ dokusunda bulunan makrofajlar farklı görev ve işlevleri ile farklı isimler alarak adlandırılırlar. Sol ventrikül (LV) aterosklerotik süreçler neticesinde iskemik kalp miyosit kaybı başlayınca LV kalınlaşma ve dilatasyon ile sonuçlanan remodeling süreci devreye girer. Başlangıçta stroke volümü koruyup, sol ventrikül duvar gerilimini azaltan bu mekanizma ilerleyen süreçlerde miyosit kaybı, hücre hipertrofisi ve fibrozis ile sonuçlanan geri dönüşümsüz patolojiye neden olur.

Fibrozis ve LV disfonksiyon kronik süreçte uygunsuz remodelingi gösteren en önemli bulgulardır.

Kalpte yerleşik halde bulunan makrofajlar hemostatik koşulların gelişmesi ile CCR2 + ve CCR2– makrofajlar olarak iki alt başlığa ayrılmaktadır. CCR2+ makrofajlar miyosit hücre kaybını arttırarak yeniden şekillenmenin kalp yetmezliği yönünde ilerlemesine katkıda bulunur. CCR2– makrofajlar ise enflamasyonu baskılayarak akut miyokard enfaktüsün neticesinde oluşacak olumsuz kardiyak yeniden şekillenmeyi azaltıcı etki olarak görev almaktadır. Kardiyak CCR2– makrofajların ortamda azalması ile ventriküler yeniden şekillenmenin bozulduğu, koroner anjiogenezin etkilendiği, azalmış kontraktilitenin kardiyak debiyi oluşturmakta yetersiz kaldığı yapılan çalışmalar ile gösterilmiştir. CCR2- makrofajların LV sistolik fonksiyonunu koruduğunu, olumlu kardiyak remodelig katkıda bulunduğunu ve LV basınç artışına sekonder oluşacak mekanik travmanın miyositler üzerindeki olumsuz yeniden şekillenmeyi baskıladığı gösterilmiştir (44).

Sadece tek başına enflamatuvar nedenler ASKVH açıklamakta yeterli olmaz. Yaşam tarzındaki düzensizlikler ve diğer risk faktörleride major kardiyak olayların gelişmesinde primer rol alır. CANTOS çalışmasında anti-enflamatuvar tedavi alan grupta major kardiyovasküler olayların kontrol grubuna nazaran daha düşük izlendiği görülmüştür.

Ventriküler yeniden şekillenme üzerinden enflamasyonun etkileri yukarıda bahsedilmiştir. Bu verilere dayanarak miyokard enfarktüs geçiren hastalar ele alındığında enflamasyon (NLRP3) aktivasyonu, bazı enflamatuvar biyobelirteçler (bilirubin vb.) kardiyak remodelinge direkt etkileri olduğu söylenebilir. Enflamasyon akut miyokard enfarktüsün sonrasında ilk aylarda yüksek olarak görülmeye devam eder. Enflamatuvar parametrelerde ki bu yüksekliği kardiyak yeniden şekillenme oluşmasında açıklayıcı neden olarak ifade edilebilir (45). Bağışıklık hücreleri olay yerindeki nekrotik hücreleri temizlemekte ve sitokinler aracılığıyla neo-vasküler yapıların oluşmasına pozitif katkı vermektedir. Akut miyokard enfaktüsü sonrasında miyokard iyileşmesi 3 basamaktan oluşmaktadır;

1. Erken enflamatuvar faz (ilk 72 saat içerisindeki süre)
2. Geç onarım ve proliferatif faz (7-10. Günlerde)
3. Olgunlaşma fazı

Erken fazda ilk hedef kardiyak output sürdürülebilmesi, sol ventrikül duvar geriliminin azaltılması ve sol ventrikül dilatasyonun sınırlandırılmasıdır. Başlangıçta nekroze miyokard dokusunun temizlenmesi neticesinde serbest duvarda incelleme gözlenir. Enflamatuvar fazın sonuna doğru doku onarımı ve proliferasyonu başlamaktadır. Bu evrede sağlam miyokard

hücreleri farklılaşmaya başlayarak duvar bütünlüğünü koruyarak rüptürü engellemekte, fonksiyonel bozulmayı sınırlandırmaya çalışmaktadır. Bu evre sona erdiğinde doku olgunlaşması için aylar beklenmek zorundadır. Hücre dışı matriksin stabilizasyonu ve remodelingin tamamlandığı olgunlaşma fazında miyokard maturasyonu ve sertliğinin artması, diyastolik –sistolik kalp yetmezliği ile sonuçlanan süreçtir (46).

4.6 Koroner arter hastalığı

Koroner arter hastalığı, epikardiyal damarlarda intimal lipit birikiminin lümen içi kan akımını kısıtlayarak veya tamamen engelleyerek oluşturduğu semptomların tümüne verilen isimdir. Epikardiyal plaklar yıllarca stabil olarak kalabilirler fakat plak rüptürü neticesinde trombojenik mekanizmalar tetkikleyerek miyokardda iskemi oluştururlar. Kronik koroner arter hastalığında miyokardda oksijen ve besin sunumundaki dengesizlikten kaynaklanan miyokard iskemisi oluşur (47,48). Koroner arter hastalığının oluşumundaki ilk basamak intimal alandaki endotelin disfonksiyonudur.

4.6.1 Koroner arter hastalığının risk faktörleri

Yaşamın ilk dekatından itibaren intimal alandaki lipit birikiminin birden çok nedene bağlı olduğu düşünülmüştür. Genetik, yaş, cinsiyet gibi değiştirilemez risk faktörleri aracılığıyla başlatılan bu sürece DM, obezite, HT, hiperlipidemi, sigara içimi gibi enflamasyonu destekleyici nitelikte risk faktörleride pozitif katkı sağlamıştır. Günümüzde bu risk faktörlerine enflamasyonunda ciddi oranda katkı sağladığı ortaya konmuştur. Tablo 1’de bu risk faktörleri gösterilmiştir (49).

Tablo 1. Aterosklerotik koroner arter hastalıkları ile ilgili risk faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri	Değiştirilebilir risk faktörleri	Yeni risk faktörleri
Yaş (Erkek>45, Kadın>55)	Diyabetes mellitus	C-reaktif protein
Erkek cinsiyet	Hipertansiyon	Adhezyon molekülleri
İrk	Sigara	Miyeloperoksidazlar
Aile öyküsü	Dislipidemi	LDL partikül büyüklüğü
	Obezite	Lipoprotein (a)
	Stres	Homosistein
	Sedanter yaşam	PAI, t-PA, Fibrinojen, Lökosit sayısı

4.6.1.1 Değiştirilemeyen risk faktörleri

Evrensel kardiyoloji derneklerinin yayınladığı klavuzlarda kardiyovasküler olayların erkeklerde 45 yaş, kadınlarda ise 55 yaş üzerinde görülme insidansının yüksek olduğunu göstermiştir. Retrospektif çalışmalarda erken dönemlerde erkek cinsiyetin kadın cinsiyetinden daha yüksek olduğu izlenirken ilerleyen yaşlarda ise düşük HDL, DM ve menopoza bağlı LDL düzeylerindeki artış nedeniyle kadınlarda risk oranı daha yüksek görülmüştür (50). Değiştirilmeyen diğer risk faktörü ise aile öyküsüdür. Erkeklerde 55 yaş altında kadınlarda ise 65 yaş altında birinci derece akrabalarda koroner arter hastalığı tanısı almış ise bu durum risk faktörü olarak kabul edilmektedir (51). Yapılan randomize çalışmalarda uzak doğu Asya ve Afrika kıtasında ASKVH'na Tip-2 DM daha sık eşlik ettiği görülmüştür (52).

4.6.1.2 Değiştirilebilir risk faktörleri

a) Sigara

Nikotin ve türevlerinin tüm yaş gruplarında ırkta ve cinsiyette endotel disfonksiyonunu arttırarak koagülasyon bozukluğuna neden olmasından dolayı yüksek risk kriteri olarak kabul edilmiştir. Erkek ve kadın cinsiyeti karşılaştırıldığında ASKVH mortalitede sigara içen erkeklerde yaklaşık 2 kat daha yüksek görülmüştür. Sigara TEKHARF çalışmasında en

yüksek risk faktörü olarak açıklanmıştır. Sigara içen bir hastada sigarayı bırakmasına tekabül ilk yılda ASKVH görülmesi yüzde elli daha azdır (53, 54).

b) Diyabetes mellitus

Diyabetes mellitus koroner arter hastalığında birçok mekanizmayı etkileyerek pozitif katkı sağlamaktadır. Özellikle insülin itiyacı bulunan diyabetes mellitus hastalarında damar düz kas hücre proliferasyonu artar, hücre içi lipit birikimi hızlanır. Vasküler disfonksiyon, trombojenik ve pro-aterojenik aktivitenin artması, lökositlerin göçü ve dolaşımdaki serbest kolesterol esterlerinin miktarını arttırarak aterosklerotik sürece direk ve indirekt etki etmektedir (55). Yapılan çalışmalarda diyabetik erkeklerde kadınlara oranla koroner hadise görülmesi 2 kat daha yüksek saptanmıştır. TEKHARF çalışmasında ülkemizdeki tip-2 DM tanısı alan hasta sayısının her yıl en az yüzde 6 oranında artış göstermesi koroner hadiseler açısından kaygı verici bir sonuç olarak karşımıza çıkmaktadır (56). DM koroner arter üzerindeki etkisi sadece aterosklerotik sürecin öncesi ile sınırlı kalmamaktadır. Revaskülarizasyon stratejisi belirlenirken tedavi açısından elimizi zorlaştıracak bir nedensellik ortaya koymaktadır (57).

c) Dislipidemi

HDL dışı lipoproteinlerin özellikle LDL'nin plazma da normal standart değerlerinden yüksek olması dislipidemi olarak isimlendirilmiştir. Dolaşımda artmış LDL lipoproteinleri ile ilgili yapılmış olan INTERHEART çalışmasında kardiyovasküler olaylarda yaklaşık yüzde elli oranında paralellik göstermiştir (58). Total kolesterolün ve LDL partiküllerinin yaklaşık yüzde 10'luk azalması mortaliteyi yüzde 15-20 azaltmaktadır. Benzer şekilde HDL lipoproteininin aterosklerotik hastalıkları koruyucu etkisi saptandığından yüzde 1'lik düşüşün bile tüm nedenlere bağlı mortaliteyi yüzde 3'e yakın artışa sebebiyet vermektedir. Statin benzeri lipit düşürücü tedavi alan hastalarda Avrupa Kardiyoloji Derneğinin klavuzlarına göre en az bazal değere göre $\geq$ % 50 azalma veya < 55 mg/dL şeklinde olması istenmektedir (59).

d) Hipertansiyon

Hipertansiyon aterosklerozun tüm komplikasyonlarında önemli bir risk faktörü olarak karşımıza çıkmaktadır. Sistemik hipertansiyon endotel hasarı oluşturur ve kolesterol lipoproteinlerin intimal alanda birikimine pozitif katkı verir. Kontrolsüz tansiyonu olan hastalarda her 20/10mmhg artış koroner arter hastalıklarına yaklaşık iki kat artış göstermektedir. Hipertansiyon vasküler remodelig yanında miyokardiyal remodelingide

hızlandırır. Sol ventrikül hipertrofisi, duvar gerilimini arttırması nedeniyle miyokard üzerinde mekanik bir etki oluşturur. Cinsiyet ile hipertansiyon arasında yapılan çalışmalarda erkeklerde yüzde 24 ile kadınlardan 3 birim daha yüksek görüldüğü saptanmıştır (60,61).

e)Obezite ve sedanter yaşam

Obezite ve koroner arter hastalıkları arasında yapılan çalışmalarda bağımsız olarak tek başına risk faktörü olup olmadığı halen tartışmalı bir konu olarak değerlendirilmektedir. İndirek yoldan etkileri olan obezite özellikle dislipidemi, metabolik sendrom, hipertansiyon, endotel disfonksiyonu, insülin direnci gibi sekonder hastalıklara zemin hazırlayarak ateroskleroza katkı sağlamaktadır. TEKHARF çalışmasında kadınlarda yüzde 43 ile obezite erkeklerden 2 kat daha yüksek olarak izlenmiştir. Benzer şekilde kardiyovasküler olayların koruyuculuğu için fiziksel aktivitenin haftada en az 150 dk orta tempoda veya 75 dakika yüksek tempoda yapılması önerilmektedir (62).

4.6.1.3 Yeni risk faktörleri

Koroner arter hastalıklarıyla ilgili yapılan çalışmaların beşte birinde herhangi bir risk faktörüne rastlanamamıştır. Bu durum ilerleyen süreçlerde etkinliği düşünülen enflamasyon ve biyobelirteçler ile alakalı çalışmalar yapılmasa neden olmuştur. Yapılan çalışmalarda LDL benzeri etkileri gözlenen lipoprotein (a) aterojenik etkisi, köpük hücre oluşumuna neden olması sebebiyle aterosklerozda yeni risk faktörü olarak kabul edilmiş (63). Homosistein plazmadaki oksidatif stresi arttırarak anti-oksidanları azalttığı bu sebebiyet ile endotel disfonksiyonuna neden olduğu belirtilmiştir. Sigara içimi kardiyovasküler mortaliteyi yüzde iki arttırması bir diğer önemli bulgudur (64).

4.6.2 Kardiyovasküler riskin belirlenmesi ve yardımcı skorlamalar

ASKVH halen dünya genelinde gelişmiş ülkeler dahil mortalite ve morbite göz önüne alındığında ilk sıra olmaya devam etmektedir. Toplumsal yaşam sürelerinin uzaması, sağlıklı beslenmenin artması, obezite gibi metabolik sendrom kriterlerinin daha belirgin görülmesi kardiyovasküler olayların görülme insidansını da arttırmıştır. Kardiyovasküler olayları önlemek amacıyla risk faktörlerini iyi belirlemek ve erken dönemlerde kontrol altına almak önemlidir. Amerikan Kardiyoloji Derneğinin yapılan çalışmalarında elde edilen veriler incelendiğinde 40-60 yaş aralığında kardiyovasküler hastalıkların görülme insidansı %35, 60-

80 yaş aralığında ki insidans % 75 ve 80 yaş üzerindeki görülme insidansı ise yaklaşık olarak %85 olarak saptanmıştır. Burdan elde ettiğimiz verilere göz attığımızda erken yaşlarda ateroskleroza engellemek veya kontrol altına almak mortalite üzerinde direkt etkilidir. Bu yoldan çıkılarak araştırmacılar erken dönemlerde kardiyovasküler olayların ve mortalitenin belirlenmesi amacıyla risk araştırması yaparak skora sistemlerini oluşturmuştur. Toplumsal araştırmalarda DM, HT, dislipidemi, obezite-sedater yaşam, sigara kardiyovasküler riskler arasında en çok görülen hastalıklar olarak izlenmiştir (65).

Framingham KAH risk skorlaması, SCORE risk skorlaması ACC/AHA PCE skorlaması ve INTERHEART/INTERHEART STROKE gibi çalışmalar ile kardiyovasküler riskin ortaya konulması amacıyla skorlamalar üretilmiştir. Toplumsal gelişmişlik düzeyleri, etnik ırkın farklılığı, yaşam tarz değişikliği ve ülkelerde görülen kronik hastalıkların farklılıkları bu risk skora sistemlerinin evrensel değil de toplumsal bir yansımanın sonucu olduğu unutulmamalıdır (62).

4.6.2.1 Framingham KAH risk skorlaması

Yakın geçmişte başlatılan Framingham çalışmasında hastaların risk faktörü aracılığıyla 10 yıl içerisindeki mortalite oranları hesaplanmaya başlanmıştır. Framingham çalışması çoğunlukla gelişmiş ülke modellerini kullandığı için gelişmekte olan ülkelerde zamanla kendi modelleme sistemlerini üretmek zorunda kalmıştır. Kuzey Amerika popülasyonunda üretilen Framingham risk skorlaması yaş, cinsiyet, total kolesterol, HDL, sistolik kan basıncı, tansiyon düşürücü tedavi kullanımı, aktif sigara içiciliği, diyabetes mellitus, kardiyovasküler olay öyküsü gibi parametrelere göre değerlendirilerek hastaların 10 yıllık mortalite riskini ortaya koymayı amaçlamaktadır (66).

Tablo 2. Framingham skorlamasına göre hasta popülasyonundaki riski gösteren tablo

10 yıllık Kardiyovasküler Olay Riski	
<%10	Düşük risk
%10-20	Orta risk
>%20	Yüksek risk
DM+ ve KVH öyküsü + olan hastalar direk yüksek risk grubunda değerlendirilmektedir.	

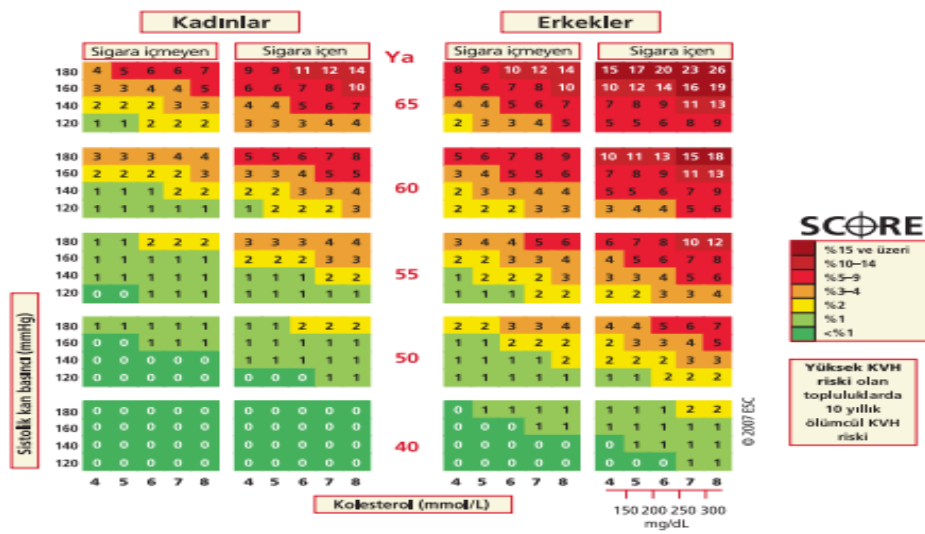
4.6.2.2 Score risk skorlaması

Score risk sınıflaması Avrupa kardiyoloji derneği tarafından elde edilen 12 ülkedeki kohort verileri sonucunda ortaya konulan bir risk sınıflama sistemidir. Framingham risk sınıflamasına göre avantajları bulunmaktadır. Özellikle diğer sınıflama skorlamalarında olduğu gibi sadece kardiyovasküler riski belirtmekle kalmamış aynı zamanda iskemik inme, perifer arter hastalığı gibi aterosklerotik kardiyovasküler sistemin tamamının riskini belirtmede öne çıkmıştır.

Score risk sınıflamasının avantajları;

- ASKVH riskini ortaya koyması ve kullanım kolaylığı
- Hekimler için ortak bir risk dili oluşu
- Yaş ile riskin nasıl arttığı
- Zamanla riskin nedensel değerlendirilmesi
- Toplam riski düşürmede tedavi esnekliği sağlaması olarak ifade edilebilir

Score risk sınıflandırmasında standart olarak yaş, cinsiyet, sistolik kan basıncı, kolesterol yüksekliği, sigara içimi dahil edilerek bir değer elde edilmeye çalışılmıştır. İstatistiksel olarak elde edilen veriler değerlendirilerek hastaların kardiyovasküler olaylar açısından 10 yıllık riski ortaya konulmuştur. Risk skalasını incelediğimizde düşük <%1, orta %1-5, yüksek %5-10 ve çok yüksek > %10 olarak tanımlandığı gösterilmiştir (67)



Şekil 7. Score cetvelinde risk faktörleri kullanılarak 10 yıllık mortalite hesaplanabilir (67).

4.6.2.3 INTERHEART çalışması ve Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) öneriler

Akut miyokard enfarktüsü vaka kontrol çalışması olan INTERHEART çalışmasında uzak doğu, Afrika, Avusturalya, Orta doğudan gelişmişlik düzeyleri farklı olan 52 ülke dahil edilmiştir. Geleneksel risk faktörlerine benzer şekilde INTERHEART çalışmasında da koroner arter hastalığında görülme sıklığı yüksek olan Tütün içimi, dislipidemi, hipertansiyon, diyabet, abdominal obezite ve psikososyal faktörler saptanmıştır. Günlük sebze ve meyve tüketimi, azaltılmış alkol alımı ve düzenli 150 dk orta tempolu fiziksel aktivitenin riski düşürdüğü izlenmiştir.

Etnik ve sosyo-kültürel gelişmişlik düzeyine göre uluslararası standardize edilmeye çalışılan Avrupa Kardiyoloji Derneğinin risk faktörleri ile ilgili önerileri incelendiğinde ilaç tedavileri ikinci plana attığını görmekteyiz. Major risk faktörlerinin varlığında ve yüksek risk sınıflandırılmasında olan hastalarda antihipertansif, lipid ve glisemik kontrolü sağlayacak tedavilerin başlaması planlanabilir (68).

Çok yüksek risk	Aşağıdakilerden herhangi birinin görüldüğü kişiler: - Klinik olarak veya görüntüleme ile tartışmasız şekilde belgelenmiş kardiyovasküler hastalık (KVH). Belgelenmiş KVH önceden miyokart enfarktüsü (ME), akut koroner sendrom (AKS), koroner revaskülarizasyon [perkütan koroner girişim (PKG), koroner arter baypas greftleme (KABG)] ve diğer arteriyel revaskülarizasyon prosedürleri ile inme, geçici iskemik atak (GIA) ve periferik atardamar hastalığını (PAH) kapsamaktadır. Görüntüleme ile tartışmasız şekilde belgelenmiş KVH koroner anjiyografi veya karotis ultrasonunda anlamlı plak saptanması gibi klinik olaylarla kuvvetli yatkınlık ilişkisi gösterilmiş durumlardır. - Proteinüri gibi organ hasarı veya sigara kullanımı, hipertansiyon ya da dislipidemi gibi majör risk faktörü bulunan DM - Şiddetli kronik böbrek hastalığı (KBH) [glomerüler filtrasyon hızı (GFH) <30 mL/dk/1.73 m²]. - SCORE ölçeğine göre hesaplanmış 10 yıllık ölümcül KVH riski ≥ 10.	Yüksek risk	Aşağıdakilerin söz konusu olduğu kişiler: - Belirgin şekilde yükselmiş tekli risk faktörleri, özellikle kolesterol >310 mg/dL (8 mmol/L) (örn. ailevi hiperkolesterolemi) veya KB $\geq 180/110$ mmHg. - Diğer DM'liilerin çoğu (tip 1 diyabetli bazı gençler düşük veya orta riskli olarak değerlendirilebilir). - Orta dereceli KBH (GFH 30-59 mL/dk/1.73 m²). - SCORE ölçeğine göre hesaplanmış 10 yıllık ölümcül KVH riski ≥ 5 ve < 10.
		Orta dereceli risk	SCORE ölçeğine göre 10 yıllık ölümcül KVH riski ≥ 1 ve < 5 .
		Düşük risk	SCORE ölçeğine göre 10 yıllık ölümcül KVH riski < 1 .

Şekil 8. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Dislipidemi Klavuzu risk kategorileri.

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) dislipidemi klavuzuna göre hastaların öncelikle risk faktörlerinin SCORE risk skalasına göre modifiye edici faktörleri göz önünde bulundurularak belirlenmesini önermektedir (69).

4.6.3 Koroner arter hastalığı epidemiyolojisi

Koroner arter hastalığı günümüzde klinik anamneze ve laboratuvar tetkikleri ile tanımlanan bir tanı olduğu için çalışmalarda net bir veri elde etmek güçtür. Rose angina çalışmasında elde edilen verilerde özgüllük %95'e yaklaşırken duyarlılık için %20-80 arasında geniş bir yelpaze verisi sunulmuştur. Gelişmiş toplumlarda yapılan çalışmalarda 65 yaş ve altındaki erkek cinsiyetinde anjinal semptomların görülme insidansı yaklaşık olarak %1 iken kadınlarda insidans ise erkeklere benzer şekilde görülmüştür. Yaşın artışıyla birlikte kadın ve erkek arasındaki minimal fark kapanarak %4'te eşitlenmiştir. Kadın cinsiyette genç yaşlarda atipik şikayetler ve sessiz iskemi bulgularının daha yaygın oluşu kliniğe başvuru süresinin gecikmesi başlıca neden olarak kabul edilmektedir (70). Koroner arter hastalığı aterosklerotik süreç neticesinde ortaya çıkan ve tüm dünyada mortalite nedenlerin yüzde 20'sine yakın kısımdan sorumlu olduğu düşünülen patolojik bir durumdur. Arter intimasındaki plak genişliği ve obstrüksiyonun boyutuyla ilgili olarak hastalarda sessiz iskemi veya kararlı koroner durum (stabil anjina pectoris), unstabil durumlar (unstabil anjina pectoris, st-segment elevasyonsuz miyokard enfaktüs, st-segment elevasyonlu miyokard enfaktüs) ve ani kardiyak ölüm gibi klinik durumlara evrilebilir.

Koroner arter hastalığı gelişmekte olan ülkelerde prevalansı ciddi oranda yüksek ve ilerleyen zamanlarda da önemli oranlarda artış olması beklenen bir hastalıktır (71). Yirminci yüzyılın başlarından itibaren ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında ki veriler ülkemizdeki ölüm oranları arasında kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler yüzde kırk civarındadır (72). Retrospektif çalışmalarda NSTeMI tanısı ile hastaneye başvuranların sayısının STeMI ile başvuranlara göre daha fazla olduğu fakat hastane içi takiplerde mortalitenin daha düşük olduğu belirlenmiştir (73).

4.6.4 Koroner Arter Hastalığı Etiyolojisi ve Miyokard iskemisi

Miyokard dokusundan iskemi ve nekroz yapan birden çok neden bulunmaktadır. Çalışmalarda miyokard dokusunu etkileyen en önemli neden koroner arter kaynaklı nedenler olarak saptanmıştır. Kardiyak vasküler endotel disfonksiyonu, intimal lipit birikimi sonrası fibroaterom plağı oluşan darlıklar klinik olarak iskemi bulgularına neden olabilir. Koroner damarlardaki kan akımının ana koroner arterde yüzde elli ve ana koroner arter dışı damarlarda yüzde yetmiş üzerinde azaltan darlıklar hastalarda iskemi bulgularını karşımıza çıkarmaktadır. Bazende intimal alandaki plak akut rüptürü ile daha gürültülü total veya subtotal koroner

tıkanıklığa neden olarak miyokard iskemisine sebebiyet verebilir. Mikrodolaşımın etilendiği MİNOCA, Takotsubo KMP ve prizmental (variant) anjina da miyokard dokusunda kısa süreli iske mi ve fonksiyon kaybına neden olabilir. Miyokard iskemisi yapan nedenler koroner kaynaklı ve koroner dışı nedenler olarak sınıflandırılabiliriz.

Tablo 3. Miyokard iskemisine neden olan durumları gösterir

Koroner arter kaynaklı nedenler	Koroner arter dışı nedenler
Ateroskleroz	Miyokarditler
Koroner çıkış anomalisi	Sepsis
Koroner arter diseksiyonları	Pulmoner emboli
Koroner arter perforasyonları	Kardiyomiyopatiler
Vaskülitler	Hipertansiyon
Aort diseksiyonları (Koroner osteal tutulum)	İlaç kullanım öyküsü
Prizmental anjina	Major hemorajiler
Minoca (Mikrovasküler anjina)	Akciğer hastalıkları
Koroner arter embolileri	Dogumsal kardiyak anomaliler

Koroner arter hastalıkları akut koroner sendromlar olarak adlandırılan (Unstabil anjina pektoris, Non-STeMI, STeMI), stabil anjina pektoris ve ani kardiyak ölüm olarak alt başlıklarda incelenmektedir.

4.7 Akut koroner sendromlar

Akut koroner sendromları incelediğimizde aterosklerotik plağın koroner arterde kan akımının iske mi yapacak seviyede tıkaması olarak tanımlanır. Miyokard perfüzyonunun etkilenme derecesine göre klinik semptomlar ve tanımlara ortaya çıkar. Tipik anjina semptomları ile başvuran hastalarda 12 derivasyonlu elektrokardiyogram (EKG) da belirgin St-segment elevasyonu kriterleri izlenen hastalar STeMI başlığı altında incelenmektedir. Biyobelirteçlerden troponin-1 pozitif tespit edilen hastalar NSTeMI, biyobelirteç sonucu negatif ise anamnez, fizik muayene ve diğer tanı yöntemleri kullanılarak unstabil anjina pektoris tanısını almaktadır (74).

Uzun süredir var olan şikayetlerin egzersiz, emosyonel stres gibi nedenler ile koroner kan akımını etkilemesi ve vazospazm oluşturması sonucunda oluşan duruma kronik koroner sendrom veya stabil anjina pektoris olarak adlandırılır (75). USAP ile NSTeMI arasında

klirik ve EKG’de fark bulunmamaktadır. Tipik anjinal semptomlar ve St-segment depresyonu, T dalga innervasyonu gibi EKG değikiklikleri her ikisinde de bulunabilir. Biyobelirteçlerden olan Troponin değerin üst sınırı olan persantilin 99. değerinden artış ve düşüşün eşlik etmesidir NSTeMI olarak tanımlanır (76).

NSTeMI tanısı konan hastalarda yeni klavuzlara göre ilk 24 saat içinde invaziv koroner anjiyografi laboratuvarına alınmasını önermektedir. USAP tanımı Braunwald gibi kardiyolojinin temel kitaplarında tip-1, tip-2, tip-3 olarak üç başlık altında sınıflandırılır. Tip-3’ün NSTeMI evrilmesinin sık izlenmesi aslında USAP’ın bahsedildiği gibi masum olmadığını, gerekirse monitör ile kardiyak biyobelirteç takiplerinin sıklığının arttırılması önerilmektedir (77).

Tablo 4. Akut koroner sendromlar, STEMI: (St segment elevasyonlu miyokard enfarktüs), NSTEMI: (St segment elevasyonsuz miyokard enfarktüs), USAP: (Unstabil anjina pektoris).

	Akut Koroner Sendromlar		
TANI	STEMI	NSTEMI	UAP
Tipik anjinal semptomlar varmı ?	EVET	EVET	EVET
ST Segment elevasyonu kriterlerini sağlıyor mu?	EVET	HAYIR	HAYIR
Troponin Pozitif mi?	+/-	++	-

4.7.1 St segment elevasyonlu miyokard enfarktüs (STEMI)

Koroner arter akımının total kısıtlanması neticesinde ortaya çıkan klinik durumdur. Miyokard oksijen sunumunun azalması daha önce yapılan perkütan girişim, stent uygulaması, koroner arter by-pass cerrahisi gibi nedenlere bağlı olarak da miyokard enfarktüs izlenebilir. Miyokard enfarktüsün evrensel bir tanımı (Şekil.8) ve tipleri ortaya konularak ortak bir dil oluşturulmaya çalışılmıştır. İlk tıbbi temas anında hastalarda ayrıntılı anamnez alınması ve ilk 10 dk içerisinde 12 derivasyonlu EKG’nin görölmesi miyokard enfarktüsü tanımlamada

önemli bir yer tutmaktadır. STeMI gelişen hastalarda koroner akım miyokard dokusunu besleyememektedir ve geçen her dakika hastanın komplikasyonların görülmesine zemin hazırlamaktadır.

Miyokard enfarktüsün tipleri;

- a. **Tip 1:** Spontan gelişen miyokard enfarktüsü (plak erozyonu, diseksiyonu)
- b. **Tip 2:** İskemik bir dengesizliğe sekonder gelişen miyokard enfarktüsü (anemi, hipotansiyon, aritmi gibi)
- c. **Tip 3:** Ani kardiyak ölüm ile sonuçlanan miyokard enfarktüsü
- d. **Tip 4a:** Perkütan koroner girişim ile ilgili miyokard enfarktüsü
Tip 4b: Stent trombozu ile ilişkili miyokard enfarktüsü
Tip 4c: Stent restenozu ile ilişkili miyokard enfarktüsü
- e. **Tip 5:** Koroner arter by-pass greft ile ilişkili miyokard enfarktüsü

Tip-1 MI plak erozyonu ve diseksiyonu sonucunda koroner arter akımı engellendiği için STeMI tanımı bu grup içerisinde tanımlanmaktadır. STEMI insidansı azalırken NSTEMI insidansı artmaktadır. St-segment elevasyonlu miyokard enfarktüs tanımı ilk tıbbi temas ile başlamaktadır. İlk tıbbi temas sırasında hızlı bir şekilde anamnez alınmalıdır. Anjinal semptomları olan (retrosternal başlaması, boyuna, alt çeneye, sol kola ve sırta doğru yayılması, 20 dakikadan uzun sürmesi ve istirahat, nitrogliserin ile geçmemesi) hastada alert olunmalıdır. İleri yaş, diyabetik kadın hastalarda nefes darlığı, bulantı, kusma, halsizlik, çarpıntı veya senkop gibi atipik semptomlar ile kliniklere başvurabilir. Tipik anjinal semptom ile başvuruda ilk 10 dakika içerisinde 12 derivasyonlu EKG kaydı alınmalıdır. St-segment elevasyonu tanısının konulmasında 12 derivasyonlu EKG görülmesi altın standart bir yöntemdir.

St-segment elevasyonu tanısında kullanılan 12 derivasyonlu EKG kriterleri aşağıda belirtilmiştir;

1. En az iki ardışık derivasyonda ST-segment elevasyonu:
2. V2-V3 derivasyonunda;
40 yaş altı erkeklerde $\geq 2.5\text{mm}$,
40 yaş ve üzeri erkeklerde $\geq 2\text{ mm}$,
Tüm yaştaki kadınlarda $\geq 1.5\text{ mm}$ ve/veya
Diğer derivasyonlarda $\geq 1\text{ mm}$ (sol ventriküler hipertrofisi veya sol dal bloğu yokluğunda)

3. V1-3 derivasyonlarında $\geq 0,5$ mm ST segment depresyonuna eşlik eden T dalga pozitifliği ve yine eşlik eden V7-9 derivasyonlarında $\geq 0,5$ mm (kadın ve erkeklerde 40 yaş üzerinde) veya ≥ 1 mm ST segment elevasyonu (erkeklerde 40 yaş altında) posterior miyokard enfarktüs için kullanılır.
4. Sağ ventrikül (RV) enfarktüsünü tanımlamak için ST-segment yükselmesini arayan sağ prekordiyal derivasyonlar V3R ve V4R $\geq 0,5$ mm (kadın ve erkeklerde 30 yaş üzerinde) veya ≥ 1 mm ST segment elevasyonu (erkeklerde 30 yaş altında) görülmesi yeterlidir.
5. Sekiz veya daha fazla derivasyonda en az ≥ 1 mm ST-segment depresyonu olması ile aVR ve/veya V1 de ST segment elevasyonu görülmesi sol ana koroner arter (LMCA) veya çoklu damar hastalığı açısından anlam ifade edebilir.

Miyokard iskemi bulguları devam eden ve 12 derivasyonlu EKG ile yeni tanı konmuş sol dal bloğu (LBBB) olan hastalarda tipik ST-segment elevasyonu hastalar gibi değerlendirilmeli ve tedavi algoritmalarına riayet edilmelidir (şekil 9). Sağ dal bloğu (RBBB) ile MI prognozu kötü izlenmektedir. Kardiyak pacemakerlı akut miyokard enfarktüs tanısı konulması zordur, bu hastalarda mümkün ise pacemakerın güvenli moda alınması 12 derivasyonlu EKG görülmesi önerilmektedir (78).

Tablo 5. EKG elde edilen verilere göre STEMI arter lokalizasyonunu tahmin etme.

İskemik alan tutulumu	Ekg etkilenen derivasyon	Tahmini arter tutulumu
İnferior	II, III, aVF	RCA (%70), Cx (%30)
İnferolateral	II, III, aVF + I, aVL	Cx veya RCA-PL dalı
Lateral	I, aVL ve/veya V5, V6	Cx-OM veya D1
Yüksek lateral	I, aVL	Cx-OM veya D1
Anteroseptal	V1-V4	D1 sonrası prox LAD
Anterior	V2-V5	LAD mid lezyon
Yaygın anterior	I, aVL, V1-V6	LAD prx veya osteal

Sgarbossa kriterleri aşağıda belirtilmiştir;

1. 12 derivasyonlu EKG’de pozitif QRS ile konkordan (aynı yönlü) ≥ 1 mm ST segment yüksekliği 5 (beş) puan alır,

2. Aynı şekilde EKG’de V1-V3 derivasyonlarında konkordan (aynı yönlü) ≥ 1 mm ST segment yüksekliği 3 (üç) puan alır,
3. EKG’de negatif QRS kompleksleri izlenen derivasyonlarda diskordan (zıt yönlü) ≥ 5 mm ST segment yüksekliği 2 (iki) puan almaktadır.

STeMI düşünülen ve EKG’de sol dal bloğu (LBBB) izlenen hastalarda yukarıdaki kriterlere göre değerlendirildikten sonra toplam puanlamada 3 (üç) puan ve yukarı değer elde edilen hastalarda 2013 ESC ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüs klavuzunda yaklaşık %98 spesifite göstermektedir.

4.7.2 St segment elevasyonsuz miyokard enfarktüs (Non-STEMI)

Tipik anjinal semptomları olan hastada 12 derivasyonlu EKG’de st-segment elevasyonu kriterlerini karşılamıyor ise kardiyak belirtiler alınmalıdır. Non-Stemı hastalarında koroner arterde %70’den fazla fakat total olmayan bir tıkanıklığın tetiklediği miyokard iskemi bulguları izlenmektedir. Bu hastalarda koroner akım halen devam etmekte olduğu için iskemi bulguları mevcuttur fakat ciddi nekroz gelişmesi beklenmez (79). Transmural bir tutulum izlenmediğinden iskemi sınırlı alanda görülür. Troponin pozitifliği olan her hasta bu kategoride değerlendirilmemelidir.

Öncelikle troponin pozitif hasta grubunda dikkatli bir şekilde anamnez ve fizik muayane yapılmalıdır (80). Tipik anjinal semptomları olmayan, seri 12 derivasyonlu EKG takiplerinde değişiklik izlenmeyen, EKO’da iskemik segmenter duvar hareket bozukluğu izlenmeyen hastalarda kardiyak biyobelirteç pozitifliğinin non-kardiyak nedenleri (Tablo.6) dikkatli bir şekilde araştırılmalıdır. 2020 ESC non-stemı klavuzunda şüpheli hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin 12 derivasyonlu EKG’yi desteklemek amacıyla kullanılması gerektiğini önerir. Kardiyak biyobelirteç ölçümü için hs-cTn ön planda kullanılması mümkünse önerilir. Klinik prezentasyona ek olarak kardiyak hs-cTn 99. Persantilin üzerinde bir artış izleniyor ise miyokard enfarktüs tanısı konulabilir.

Miyokard enfarktüsü geçiren bireylerde hs-cTn değerleri hızlıca yükselir ve 1 saat içerisinde pozitifleşmesi beklenir. ESC derneği klinik şüphe ile gelen hastalarda hs-cTn 0/1 saatlik algoritmaya uygun şekilde yapılmasını sınıf 1 endikasyon ile önermektedir. Benzer şekilde hs-cTn ve normal kardiyak troponin bulunan merkezlerde 0/3 saatlik algoritmanın non-stemı tanısını dışlamada olarak kullanılabileceğini önermektedir. İlk tanı amaçları için, hs-

cTn'ye ek olarak h-FABP veya kopeptin gibi ek biyobelirteçlerin rutin olarak ölçülmesi önerilmez (81).

Tablo 6. Troponin pozitifliği yapan kardiyak ve non-kardiyak nedenler.

Kardiyak nedenler	Non-Kardiyak nedenler
Taşiaritmiler	Pulmoner emboli
Kalp yetmezliği	Serebral hadiseler (SVO, TİA, İKK)
Hipertansif aciller	Akut hemorajiler
Miyokardit	Akciger patolojileri (Koah/astım atak, pnömoni)
Takotsubo kardiyomiyopatisi	Sepsis-Septik şok
Aort stenozu	Renal disfonksiyon
Kardiyak kontüzyon	Hipo-hiper troidizm
Aort diseksyonu	İnfiltratif patoloji (amiloidoz, sarkoidoz,hemakromatozis)
Koroner vazospazm durumlar (Prinzmetal anjina)	İlaç kullanımı (doksurobisin vb.)

4.7.3 Unstabil anjina pectoris (USAP)

USAP tanımı koroner arter intimal alandaki plağın çeşitli nedenler ile stabilitesinin bozulması ve klinik semptomları ile tanımlanmaktadır. Uzun süredir var olan anjinal semptomların tipi, şekli, lokalizasyonu, süresinin anlamlı bir şekilde değişmiş olmasıdır. Klinik açıdan hastalar genellikle stabil değildir ve hızlıca non-stemi veya stemi kliniğine dönüşebilir. Tipik anjinal semptomları olan hastada mutlaka 12 derivasyonlu EKG kaydı alınmalı ve yataklı serviste takip düşünülmelidir. USAP tanısı dikkatli bir anamnez ile konulmaktadır. Hastanın anjinal semptomlarının tipi, karakteri, lokalizasyonu, yayılımı, eşlik eden diğer faktörleri, ağrıyı azaltıcı veya artıcı sebeplerin dikkatli bir şekilde sorgulanmalıdır (82). Genellikle bu hastalar anamnezde daha önce var olan ağrısından farklı bir ağrı şeklini ifade eder (83). USAP patofizyolojisine baktığımızda stabil bir koroner plağın fibröz kapsülünün rüptürü ile total darlık oluşturmeyen trombüs şeklinde oluşur. Bu hastalarda 12 derivasyonlu EKG, kardiyak biyobelirteçler ve ekokardiyografi gibi yardımcı non-invaziv

görüntüleme tetkikleri normal olarak izlenmektedir. Klinik hekimlerin tanı koymasına için Braunwald Sınıflaması yardımcı kriterleri ortaya koymuştur. Bu kriterlere uyan hastalarda gerekirse koroner bilgisayarlı tomografi gibi non invaziv görüntüleme tetkikleri veya invaziv koroner anjiyografi planlanabilir (84).

USAP tanımlaması ilk kez 1923 yılında Wearn ve ark. tarafından ifade edilmeye çalışılmıştır. Daha sonra bu tanımlamayı enfarktüs öncesi anjina, kreşendo anjina, hızlandırılmış anjina ve son olarak da USAP terimleri 1971 yılında Fowler ve Conti tarafından kullanılmaya başlanmıştır (85).

Tablo 7. Braunwald Evrensel Sınıflaması.

Braunwald Sınıflaması Unstabil Anjina Pektoris	
Semptomların ciddiyeti	
Sınıf-1:	İstirahat sırasında olmayan yeni başlangıçlı, ciddi, şiddeti artan anjina
Sınıf-2:	Son 48 saat ile 1 ay arasında olan istirahat anjinası(subakut vasıfta)
Sınıf-3:	Akut başlangıçlı son 48 saat içerisinde olan istirahat anjinası
Klinik durumlar	
Sınıf-A:	Sekonder anjina: Kardiyak dışı bir nedenden kaynaklı miyokard iskemisi.
Sınıf-B:	Primer anjina : İskemi nedeni kalp kaynaklı bir nedendir.
Sınıf-C:	Miyokard enfarktüs sonrası 14 gün içinde ki anjinadır.
Almakta olduğu anti-anjinal tedavinin varlığı	
1-	Hasta kronik stabil anjinaya yönelik tedavi almamaktadır.
2-	Hastanın iskemik bulguları kronik anti-anjinal tedavi altında olmuştur.
3-	Hasta maksimal anti-anjinal tedavi alıyor ve semptomları olmuştur
Elektrokardiyografik değişiklikler	
Unstabil anjinal semptomları olan hastada ağrı sırasında ST değişiklikleri olur ve/veya olmayabilir.	

4.7.4 Kararlı koroner arter hastalığı (Stabil anjina pektoris)

Kararlı koroner arter hastalığı intimal alanındaki plağın yoğun efor, emosyonel stres, vazospazm, anaflaksi gibi kan akımını azaltıcı sebepler neticesinde oluşan patolojik bir durumdur. Bu hasta gruplarında semptomlar genellikle uzun süredir benzer iskemik paternde ve efor ile istirahat arasında belirgin bir değişiklik izlenmektedir. Miyokard dokusundaki

iskeminin asıl nedeni oksijen ihtiyaç ve sunum arasındaki dengesizlikten kaynaklanmaktadır. Kararlı koroner arter hastalığındaki mekanizmalar aşağıda belirtilmiştir;

1. Epikardiyal arterlerdeki plak sebebiyle
2. Normal veya plak bölgesindeki arterin vazospazmı kaynaklı
3. Koroner arter mikrosirkülasyonunun bozulması
4. Sol ventriküler işlev bozukluğuna sekonder oluşan

Miyokard dokusundaki iskeminin sebepleri yukarıda belirtilen mekanizmaların tek tek veya toplu olarak katılımıyla ilişkili olabilmektedir. Genellikle patofizyolojisini incelediğimizde iskemik hücrelerden kana salılanan H-K⁺ iyonlarının konsantrasyonunda artış ve miyokard dokusundaki diyastolik-sistolik bozukluk görülmektedir. Bu durum ilerledikçe 12 derivasyonlu EKG ST-segment değişikliği ve sinir uçlarının iskemi ile nekrozu görülerek tipik anjinal semptomlar oluşmaktadır. Hassas sinir uçlarında patolojik iskemik ağrıyı oluşturan en önemli metabolit adenozin olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Epidemiyolojik çalışmalarda KKAH'nın tanısı anamnez olduğundan çoğunluk ile prevalans ve insidansı net olarak ortaya konulamamaktadır. Hastaların mortalite oranları RİTA-2 çalışmasında yaklaşık olarak yüzde 0,6 şeklinde izlenmiştir (86). Hastalar retrosternal bölgede baskı, sıkıştırıcı, ezici, yanıcı, batıcı şeklinde başlayan ağrının epigastrik bölgeye, boynuna, sırtına ve sol koluna yayılım gösterdiğini ifade etmektedir. Tanıda risk faktörlerin, ağrıyı karakterize şekli, fizik muayene bulguları ve 12 derivasyonlu EKG istenmelidir. Bazen dispne, çarpıntı, bilinç durumundaki değişiklik, senkop, tansiyon değişikliği, bulantı ve kusma gibi non kardiyak bulgularında anjina belirtiler ile karışabileceği göz önünde bulundurulmalıdır (87). Özellikle non-kardiyak şikayetleri olan hastalarda test öncesi olasılık ve tipik anjinal şikayetleri sorularak fizik muayene yapılmalıdır.

Tablo 4 Göğüs ağrısının geleneksel klinik sınıflandırılması

Tipik angina (kesin)	Aşağıdaki üç özelliğin tamamını karşılar: • göğüste sternum arkasında tipik nitelik ve sürede rahatsızlık hissi, • efor veya duygusal stres ile tetiklenme; • istirahat ve/veya nitratlar ile dakikalar içinde rahatlama.
Atipik angina (olası)	Bu özelliklerin iki tanesini karşılar.
Angina dışı göğüs ağrısı	Bu özelliklerin yalnızca birini karşılar ya da hiçbiri yoktur.

Şekil 9. Avrupa kardiyoloji derneğinin anjinal sınıflandırma kriterleri (87).

Epikardiyal arterlerde iskemi yapması muhtemel koroner arter içi darlık sol ana koroner arterde en az yüzde 50 ve/veya diğer arterler lümenlerinde yüzde 70 ve üzerindeki darlıkların ortaya çıkardığı iskemik bulgular olarak tanımlanmaktadır (88). Bu hastalarda Kanada Kardiyovasküler Cemiyetine göre iskemik bulguların fiziksel aktivitenin hangi boyutunda çıktığını ayırt etmede evrensel bir nitelik taşımaktadır.

Tablo 8. Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti iskemik ciddiyetin sınıflandırılmasını göstermektedir.

Sınıf -1	<u>Günlük standart aktiviteler sırasında anjinal semptomlar oluşmaz.</u> Fiziksel aktivitenin uzaması ile iskemik belirtiler ortaya çıkmaktadır.
Sınıf-2	<u>Standart aktiviteler sırasında hafif düzeyde iskemik belirtiler oluşur.</u> Merdiven çıkma, yemek yeme sonrası, emosyonel stres, rampa veya rüzgara karşı dirençli yürüme ile belirtiler görülür.
Sınıf-3	<u>Günlük fiziksel aktiviteler sırasında hastada belirgin aktivite kısıtlanması görülmektedir.</u> Normal bir egzersizde, 200 metre yürüyüşte veya bir kat merdivende bile hastanın iskemik bulguları fiziksel aktivitenin tamamlanmasına engel olmaktadır.
Sınıf-4	<u>Günlük temel ihtiyaçlarını yapacak aktivitelerde bile anjinal bulgular olmadan yapamama veya tamamlayamama,</u> İstirahat sırasında bile gözlenebilen veya devam eden iskemik bulgular mevcuttur.

Anjinal semptomlar ile başvuran hastaların çoğunluğunda fizik muayene bulguları normal olarak izlenmektedir. Fizik muayene bulguları ile çoğu kalp dışı nedenler kolaylıkla dışlanabilmektedir. Kalp hızındaki değişiklik veya malign aritminin görülmesi buna eşlik eden S3, S4 veya sistolik mitral yetmezlik üfürümleri sistolik fonksiyonların etkilendiğini, mitral kapak patolojilerinin veya papiller disfonksiyonuna ilerleyen komplikasyonları ortaya çıktığına işaret edebilir (89).

Mümkünse ayak bileği-kol indeksinin ölçülmesi, periferik nabızlar özellikle radyal ve femoral nabızların kontrolü hem aterosklerozun ciddiyeti açısından hemde giriş yerini belirlenmesi açısından hekimin işini kolaylaştıracak bir fizik muayene bulgusu olarak ifade edilebilir.

4.7.4.1 Elektrokardiyografi

Koroner arter hastalığının tüm tiplerinde mutlaka istirahat halinde 12 derivasyonlu EKG görülmeli ve gerektiğinde seri takip altına alınmalıdır. Kararlı koroner arter hastalarında istirahat elektrokardiyografisi normal olabilir fakat bu tanıyı dışlamak için kullanılmaz. Hasta ile ilk tıbbi temas hastane dışında sağlanıyor ise ilk 10 dakika içerisinde 12 derivasyonlu EKG Avrupa Kardioloji Cemiyeti tarafından sınıf 1 endikasyon ile önerilmektedir (90, 91).

4.7.4.2 Serum biyobelirteçler

Kardiyak biyobelirteçler KAH klinik tanı ve sınıflandırılmasında anamnez, fizik muayene ve 12 derivasyonlu EKG ile birlikte rutin olarak literatürde yerini almaktadır. Miyokard hücre bütünlüğünün bozulmasından sonra hücre içerisindeki diğer markerlar gibi Troponin I ve T kana karışmaktadır. Troponin biyobelirteci kardiyak spesifik bulunduğu için kreatin kinaz (CK) veya izoenzimi CK-MB ve miyogloblin gibi diğer kardiyak markerlarından daha önemlidir (92). Miyokard hücresinde hasar yapan tüm kardiyak dışı nedenlerden de etilenerek artış izlenebilir. Klinik ve elektrokardiyografi, ekokardiyografi ile desteklenen troponin pozitifliği önemlidir. İskemik alandaki troponin artışı kanda 3 ila 12 saat arasında görülmesi beklenir ve 24.cü saatte pik yapması düşünülebilir. Yaklaşık 14-21 gün arasında kan troponin düzeylerinin negatifleşmesi beklenmektedir (93).

Troponinden daha az olmasına rağmen CK-MB, Miyogloblin ve kreatin kinaz(CK) kliniklerde KAH tanısının konulmasında kullanılmaktadır. CK-MB izoenzimi en fazla kalp kasında bulunmaktadır. Tipik anjinal semptomları olan hastalarda 4-6 saat arasında yükselmeye başlar ve 12 saatte pik yaparak 36-48 saatte taban seviyesine inmesi beklenir. Miyogloblin markerı küçük olmasından dolayı hızlıca kana karışarak 9 dk içerisinde pozitifleşebilir.

a. Ateroskleroz ve bilirubinler

Bilirubin heminin yıkımı neticesinde ortaya çıkan son üründür. Mikrozoamlarda hem, karbondioksit, demir ve biliverdin IX'a (biliverdin) dönüştürülür ve biliverdin redüktaz bilirubin oluşturur. Yüksek dozlarda kanda görülünce sitotoksik özellikleri ön planda olmaktadır. Fizyolojik sınırlarda bir bilirubin değeri ise anti-oksidan, anti-fibrotik ve anti-enflamatuar özellikleriyle aterosklerozun baskılanmasında önemli bir yer tutmaktadır.

Dolaşımdaki oksijen radikallerinin artması ile damar endotelinde hasar ve disfonksiyon meydana gelmektedir. Endotel yüzeyindeki nitrik oksidin biyoyararlanımını azaltan oksidatif stres radikalleri endotel hasarının primer sorumlusu olarak görülmektedir. Bilirubin dolaşımda bulunması oksidatif stres yaratan radikallerin temizlenmesine ve endotel disfonksiyonunun iyileştirilmesinde yer almaktadır.

Bilirubin, reaktif oksijen türlerini (ROS) temizleme ve nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADPH) oksidaz aktivitesini inhibe etme gibi anti-oksidan özelliklere sahip olduğu gösterilmiştir. Hafif yüksek düzeylerdeki serum bilirubin düzeyi olan deneklerde kardiyovasküler ve metabolik hastalıklara karşı koruyucu bir özelliği olduğudur. Gilbert sendromu gibi hafif bilirünemi olan hastalıklarda iskemik kalp hastalıkları ve diyabetin vasküler komplikasyonlarının prevalansının daha düşük olduğu saptanmıştır. Vasküler endotel salgıladığı sitokinler aracılığıyla vücuttaki en büyük endokrin organ olduğu söylenebilir.

1987 yılında Stocker ve ark. yaptığı araştırmada bilirubin peroksil radikallerini in vitro ortamda temizlenmesinde a-tokoferol'den daha üstün olduğu gösterilmiştir. Ayrıca normal insan vücudundaki albümine bağlanan bilirubin serbest oksijen radikallerini engelleyerek lipid plak oluşumunu azalttığı belirtilmiştir. Schwertner ve ark. yaptığı bir çalışmada serum bilirubin konsantrasyonları ile kardiyovasküler olaylar arasında negatif bir ilişki içerisinde olduğu saptanmıştır. Yoshino ve ark. koroner arter hastalığı olmayan hastalarda intrakoroner asetil kolin kullanılarak epikardiyal arterlerde ve serum bilirubin konsantrasyonu ile endotel fonksiyonu arasındaki ilişki araştırılmış. Hem epikardiyak hemde mikrovasküler arteriollerde direnç ve endotel disfonksiyonunun yüksek bilirubin konsantrasyonu olan deneklerde daha iyi korunduğunu gösterilmiştir (94).

Hafif derecede yükselmiş bilirubin, plazma glukozu, toplam kolesterol ve LDL kolesterol gibi ateroskleroz risk faktörlerini ve apolipoprotein E eksikliği olanlarda aterosklerotik plakların oluşumunu azalttığını bulunmuştur. Ayrıca bilirubin, endojen kolesterol sentezi için hız sınırlayıcı bir enzim olan 3-Hidroksi-3-Metilglutaril-CoA Redüktazın (HMGCR) bozulmasını arttırarak kolesterol oluşumunu azaltıp ateroskerozu baskıladığı görülmüştür. Bilirubin, endotel hücre adezyon moleküllerinin ekspresyonunu azaltarak, lökosit adezyonunu yuvarlanmasını ve damarlara sızmasını önleyerek enflamasyonu da inhibe eder. Bu özelliklerinde dolayı bilirubin aterosklerozun her alanında yer alarak plak oluşumunun engellenmesini ve plak stabilizasyonuna katkı sağlayarak ASKVH açısından prognostik ön görücü olarak kullanılabileceği ortaya konulmuştur (95).

b. Nötrofil/Lenfosit oranı ve ateroskleroz arasındaki ilişki

KAH'ın oluşumu evresinde monosit, makrofaj, lenfosit, trombositler, natural killer hücreleri ve nötrofiller görev almaktadır. Beyaz kan hücreleri bu süreçte önemli yer tutmaktadır. Enflamatuvar bir biyobelirteç olan nötrofil sayısının KAH'ın prognozunda ön görücü olarak kullanılabileceği araştırmalar neticesinde ortaya konulmuştur. Sistemik immün yanıtın desteklenmesi hücre içerisine daha fazla besin, oksijen ve yağ asitlerinin girmesi insülin salgısının artışı gibi kaç veya savaş hormonu olarak görev alan kortizol da enflamatuvar süreçte kanda yüksek oranda görülmektedir. Kortizolün lökosit hücreleri üzerinde iki etkisi vardır bunlar nötrofil, eozinofil, trombosit gibi ateroskleroz ve tromboza yatkınlık sağlayacak hücrelerin sayısını arttırmak ve lenfosit, bazofil gibi hücrelerin sayısını azaltmaktır (96). Sepsis ve nötrofil/lenfosit arasındaki ilişkinin araştırıldığı SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) ve APACHE 2 (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II) gibi çalışmaları incelediğimizde prognoz ile yüksek ilişki içerisinde olduğu ortaya konulmuştur (97).

4.7.4.3 Transtorasik Ekokardiyografi (EKO)

Transtorasik ekokardiyografi KAH'ında ayrıntılı kalp yapı ve fonksiyonlarını göstermesinden dolayı günümüzde klinik şartlarında kullanımı yaygınlaşan non-invaziv tetkik olarak karşımıza çıkmaktadır. 1970'lerden sonra doku doppler görüntüleme tetkiklerinde literatürde yer edinmesinden sonra hemodinamik ve fonksiyonel olarak da ekokardiyografi kardiyolojik problemlerin açığa kavuşturulmasında yer almaktadır. Kardiyak ultrasonografinin temelinde 2-10 mhz aralığındaki ses dalgalarının transüder aracılığıyla dokulara gönderilmesi ve yansıyan ses dalgalarının toplanması ile oluşan görüntüler olarak kısaca özetlenebilir (98). Ses dalgalarının hareketli noktasal olarak ifade edilmesine M-Mod (Motion) olarak isimlendirilerek ilk hareketli görüntü görülmüştür. Elde edilen görüntüler 15-100 frame/sn olarak ortaya konulmaktadır. M-mod yöntemi ile başlayan bu serüvende artık 3D görüntüler ve strain elde edilmesiyle ekokardiyografi kardiyolojinin vazgeçilmez bir parametresi olarak yaygınlaşmıştır.

Ekokardiyografi günümüz teknolojisinde sol ventrikülün diyastolik disfonksiyonlarının açıklanmasına kadar bir çok hastalığın tanısını konulmasında önemli bir yer almaktadır (99). M-mod yöntemi ile parasternal uzun aksan alınan bir görüntü sayesinde sol ventrikül sistol ve diyastol sonu çapları, sağ ventrikül boyutu, epikardiyal yağ dokusunu, interventriküler

semtum ve posterior duvar kalınlıklarını ve sol ventriküler ejeksiyon fraksiyonu belirlenir. Ejeksiyon fraksiyonun hesaplanmasında sol ventriküler sistol ve diyastol sonu çapların kullanımı pratik olmasına rağmen bir çok parametreden etkilenmesi nedeniyle günümüzde yeni hesaplama yöntemlerinin ortaya çıkmasını zorunlu kılmıştır. Genellikle modifiye simpson yönteminde ejeksiyon fraksiyonun hacim yöntemleri kullanılarak ölçülmesine dayanmaktadır (100).

Ejeksiyon Fraksiyon (EF): (Diyastol sonu hacim- Sistol sonu hacim)/ Sistol sonu hacim x100 olarak ifade edilmektedir.

Evrensel Avrupa Kardiyoloji Derneğinin sınıflamasına göre %40 ve altı değerlerde sistolik disfonksiyon olarak sınıflandırılmıştır. Hareket değişikliğine göre hipokinezi, akinezi, diskinezi veya anevrizma olarak sınıflandırılmaktadır. Amerikan Kalp Derneği serbest duvarları ekokardiyografide 16 segment olarak ayırmıştır. Segmenter duvar hareket bozukluğunu saptamada standard apikal 4-3-2 boşluk görüntü ve parasternal uzun ile kısa aks görüntülerden faydalanılarak bir sonuç elde edilmeye çalışılmaktadır (101).

a) Stres ekokardiyografi

Anjinal semptomlar ile başvuran hastalarda efor veya medikal yöntemler ile iskemi tetiklenerek serbest duvar hareket bozukluğunun oluşması planlanabilir. Miyokard kontraktilesinin artırılmasına dayanan bu yöntemde miyokardın oksijen ihtiyacını artırarak tıkanıklık şüphesi olan hastalarda, epikardiyal arterden kan akımı azalması neticesinde miyokard hücresi iskemik kalmaktadır. Hastalarda non-invaziv olarak gözlemlenebilir iskemik duvar hareket bozukluğu oluşturulabilir. Dobutamin veya efor kullanılarak yapılan bu yöntemde sensitivitesi %82 spesifitesi ise %85 olarak ifade edilmektedir (102).

b) Diyastolik fonksiyonların belirlenmesi

Ventriküllerde oluşan diyastolik disfonksiyonun temel patofizyolojik nedeni yeterli düzeyde doluş hacminin sağlanamaması ve artmış kardiyak basınç olarak ifade edilmektedir. Miyokard dokusundaki bozulmalar neticesinde viskoelastik ve esneyebilirlik özellikleri bozulur. Diyastolik fizyoloji 4 ana başlık altında incelenmektedir.

İzovolümetrik relaksasyon döneminde ventrikül içindeki basınç düşer ve volümde değişiklik olmaz. Sonra mitral kapak açılır ve atriyumlarda ki kan hızlı doluş fazı olarak adlandırılan evrede ventrikül içine dolmaya başlar. Daha sonra atriyumdaki kanın pasif olarak ventrikül içine aktığı diyastaz fazında periferden kalbe gelen kan ve akciğerden sol atriyuma

pasif yoldan kan akımı devam eder. Bu evrenin sonunda atriyal faz devreye girer ve atriyal kontraksiyon aracılığıyla atriyum içerisindeki kan ventrikülere aktarılır. Ventrikül içerisindeki kanın yaklaşık 1/3'ü bu sayede oluşturulur. Miyokard volümleri sabit iken diyastol sonu basıncın artması diyastolik disfonksiyon olarak ifade edilir. Diyastol sonunda sol ventrikül içerisindeki kan 57-87 ml/m² ve basınçta 12 mmhg altında olmalıdır (103).

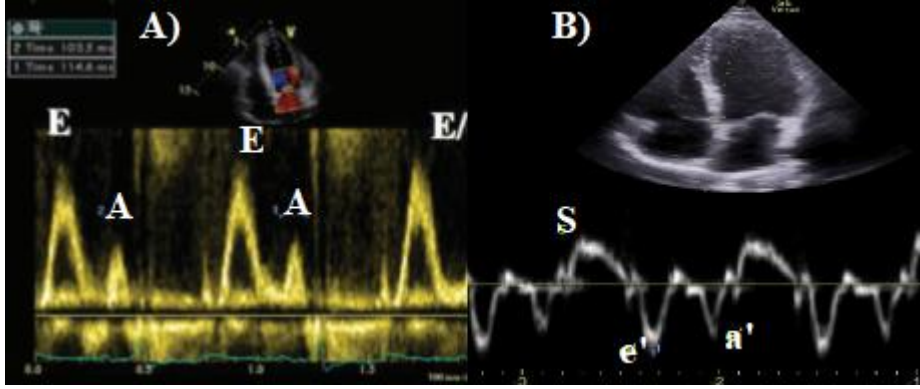
Diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde anjiyografi kadar değerli ve benzer sonuçlar veren doku doppler yöntemi, hem pratik ve hızlı oluşu hemde non invaziv bir tanı aracı olması nedeniyle sıklıkla kullanılmaktadır. Sol ventrikül doluşunu etkileyen çeşitli faktörler vardır. Yaş, kalp hızı, relaksasyon, solunum paterni, ventrikül hipertrofisi ve viskoelastikiyete bunlara örnek olarak verilebilir (104).

c) Doku doppler görüntüleme

Doppler teorisi ilk kez 1842 ifade edilmiştir. Dopplerdeki temel mantık büyük arter veya yapıların içerisinde bulunan eritrositler aracılığıyla sesin yansıması kuralına uyularak kan akımının yönünü, hızını ve yapısını ortaya konulmasıdır. Continous wave doppler (CW) de temel mekanizma transüder üzerine yerleştirilen 2 farklı yapı aracılığıyla gönderilen sürekli ses dalgaları sürekli akımın hızı, yönü ve en büyük akım hızının saptanması mantığına dayanmaktadır. Ses dalgaları genellikle hareketten çok etkilenmez fakat hızın en yüksek olduğu noktayı bize bildirmemesi bir dezavantaj olarak görülmesine neden olmuştur (105).

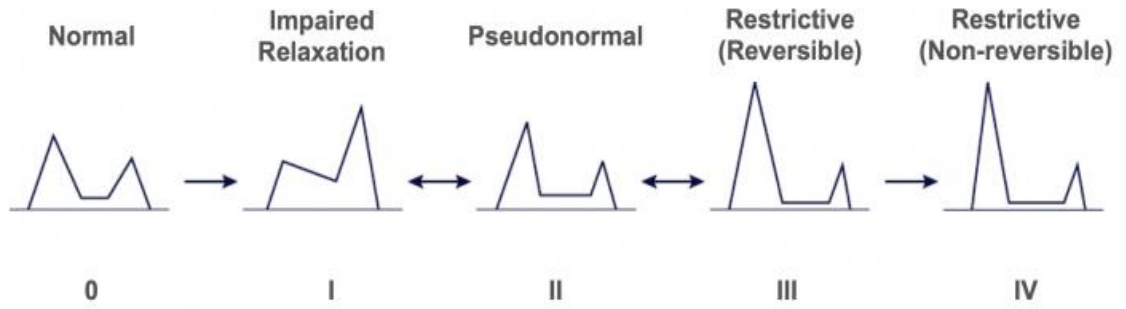
Pulsed wave dopplerde (PW) ki mantık ise transüder üzerinde tek bir yapı mevcuttur ve bu yapının dezavantajı CW doppler gibi ardışık ses dalgaları gönderemeyişidir. Bu sayede PW dopplerin avantajı Nyquist limitinin altında gönderilen bir ses dalgası sayesinde kalbin içindeki herhangi bir noktanın hız ölçümünün alınabilmesi olarak ifade edilir. Doppler prensibine göre transüdere yaklaşan pozitif sistolik dalgaya (Sm), erken negatif dalgaya (Em) ve geç negatif dalgaya ise (Am) olarak adlandırılır. Miyokard gevşemesi ile birlikte doku dopplerde aktif dalga olan E dalgası önce ortaya çıkmasına rağmen geç diyastolik pasif dalga olan A dalgasından sonra başlamaktadır (106).

Diyastolik fonksiyonların belirlenmesinde mitral akım hızlarında erken doluş fazında E dalgası geç doluş fazında ise A dalgası ve E/A oranı, deselerasyon zamanı (DT) ayrıntılı bir şekilde elde edilmesi ile oluşmaktadır. Relaksasyon bozukluğu olan ventriküllerde deselerasyon zamanı uzar, sol atrial basınç artar ve sol ventrikül kompliyansı azalır.



Şekil 10. Doku doppler görüntülere bakıldığında A) E: erken mitral içe akım hızı, A: pulmoner ters akım süresi, B) S: sistolik mitral annüler hız e': erken diyastolik mitral annüler hız, a': geç diyastolik mitral annüler hız (107).

Diyastolik disfonksiyonu için lateral veya mediyal anülüsün 1-2 mm dışına longitudinal doku doppler yöntemi ile erken diyastolik doluş Em ve geç diyastolik doluş Am ölçülmesi gereklidir. Mediyl Em'nin 8 cm/sn ve lateral Em'nin de 10 cm/sn altında inmesi diyastolik disfonksiyon için patogonomiktir. LAVI'nin $\geq 34 \text{ ml/m}^2$ olmasıda bir diğer parametredir. Em veya E' dalgası diyastolik disfonksiyonun erken evresinde azalarak bir belirteç olarak kullanılabilir (108). Ekokardiyografik olarak incelendiğinde normal bir ventrikülde CW doppler ile alınan mitral kapak akım hızıda $E/A > 1$ izlenmektedir. Diyastolik disfonksiyon evrelemesi 3 grupta incelenmektedir.



Şekil 11. Ekokardiyografik olarak E ve A dalga amplitüdlerinin geri dönüşümsüz evreye kadar ki değişimini gösterir.

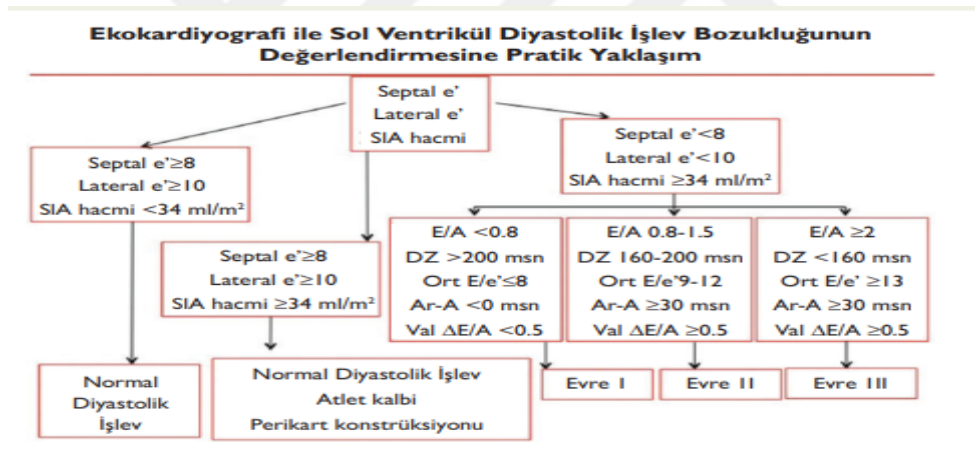
Grade 1: Relaksasyon kusuru

Miyokard kalınlığının ve relaksasyonunun azalmasıyla birlikte sol ventrikülün gevşemesi azalmaktadır. Hızlı doluş fazında sol ventrikülün doluş süresinin uzaması ile birlikte IVRT genişlemesi ve E dalga amplitüdünün azalması izlenebilir. Sol ventrikül ile sol atriyum arasındaki basınçların dengelenmesi olarak ifade edilen deselerasyon zamanı uzar ve

A dalga büyümesi görülür. E/A dalgasında <1 'in altına inmiştir. LA basıncın artması pulmoner venlere yansır buda Ar olarak ifade edilen değerin uzmasına sebebiyet vermektedir (109).

Grade 2: Yalancı normal (Psödönormlizasyon) paterni

Sol ventrikülün viskoelastike ve relaksasyonu azalması ile birlikte kompliyansında düştüğü gözlenmektedir. LA basıncıda progresif olarak artarak erken doluş fazının sürekliliğinin sağlamaktadır. Ventrikülün relaksasyonu ve kompliyansının azalmasına rağmen erken hızlı doluş fazının devam etmesi klinik olarak maskelenen psödonormal patern olarak ifade edilir. E/A dalgası 0,8-1,5 arasında, deselerasyon zamanı 200-160 msn, E/e' 9-12 olarak ekokardiyografi bulguları izlenmektedir. Bu evrede sol atriyum basıncının giderek artması neticesinde pulmoner ven sistolik akımı azalır ve pulmoner ven diyastolik akımında artış gözlenir. Grade 1 ile grade 2'nin ayrımını sağlanması amacıyla yapılan PWS/PWD akım hızlarının oranı azalmaya ve hatta tersine dönmesini sağlar (110).



Şekil 12. Diyastolik işlev bozukluğunun algoritması. SIA hacmi:sol atriyum hacmi, DZ: E dalgası hızı deselerasyon zamanı, Ort:ortalama, Val: valsalva manevrası, E: erken mitral içe akım hızı, A: pulmoner ters akım süresi, Ar: Pulmoner venatriyal ters akım süresi.

Grade 3: Restriktif doluş patern

Diyastolik disfonksiyonun bu evresinde artık sol ventrikül kompliyansı ileri düzeyde azalmıştır. LV basınç, LA basıncına eşitlenerek izovolümetrik relaksasyon süresinin kısalmasına LA diyastol basıncının yükselmesi LA genişleme ve remodelinge neden olur. E dalga boyu artar, A dalga azalır ve E/A>2 üzerinde görülür. E dalgasının amplitüdünün artması neticesinde deselerasyon zamanı kısalırak E/e' oranının>13 görülmesine neden olur. Restriktif patern bulgusu geri dönüşümsüz bir paterndir ve bu evrede remodeling oluşmuştur.

Bu evrede pulmoner venlere yansıyan sol atriyum diyastol sonu basıncı ciddi oranda artmıştır. Hastalarda akciğerde efüzyon oluşması ve diüretiklere yanıt ciddi oranda azalır ve geri dönüşümsüz pulmoner hipertansiyon ile sonuçlanır. Restriktif patern tipik bulgusu ise Am dalgasının amplitüdünün 5 cm/sn üzerinde olması olarak belirtilmiştir (111).

d) Sol atriyumun değerlendirilmesi

LA pulmoner venler aracılığıyla gelen kanı alıp LV aktarılmasını sağlayan ince duvarlı ve kontrakte bir yapıya sahiptir. Diyastolün ilk evresinde bir kanal görevi görüp pasif doluşa katkı sağlarken, diyastolün son fazı ile birlikte içerisindeki kanın tamamını ventriküle aktarmaktadır. Yapılan çalışmalarda müsküler yapısı ve kontrakte olmasından dolayı sol ventrikülün stroke volümünün yaklaşık %20-33'e kadar kısmına katkı sağladığı ortaya konulmuştur (112). Artmış LVEDP nedeniyle ilerleyen zamanlarda sol atriyum basıncının da istenilen düzeyin üzerinde oluşmasına zemin hazırlar. LA basıncının artması ile paralel olarak ince ve müsküler yapıdaki LA duvarına basınç ve gerilim yansımaya sebebiyet verir. Zamanla duvar gerilimi miyokard hücrelerinde genişlemeye ve LA dilate olmasına neden olmaktadır. Artan LA basıncı ve duvardaki gerilim kontrolsüz bir şekilde yeniden oluşturulmaya çalışılan hücrelerde anormal remodelingi meydana getirir.

LA remodeling ve dilatasyon bir çok hastalığa zemin hazırlar. Bozulmuş sol atriyum miyokard hücrelerinin elektiriksel haritalaması bozulmasından dolayı atriyal aritmilerin görülme sıklığı artlar. Kanın konjesyonu spontan eko kontrast olarak ifade ettiğimiz kanın yavaş akımına sebebiyet vererek pıhtı oluşmasına ve sistemik emboli için zemin hazırlar (113,114).

Diyastolik disfonksiyonların sınıflandırılmasında LA boyutları ve LAVI önemli bir parametre olarak kullanılmaktadır. 2D ekokardiyografide apikal dört-iki boşluk görüntülerde sınırları çizilerek hesaplanmaktadır. Artmış LAVI olayın ciddiyetini, süresini ve olası muhtemel kardiyovasküler ölüm, atriyal fibrilasyon, koroner arter hastalıkları, inme ve kalp yetmezliği gibi hastalıkların oluşmasına zemin hazırlar (115,116). Yapılan çalışmalarda LA boyutlarının artması ve disfonksiyonunun gelişmesinde hipertansiyon arasında bir paralellik olduğu gösterilmiştir. Sol ventrikül hipertrofisi gelişmeden önce yapılan bazı analizlerde LAVI yüksek olan hastalarda hipertansif kalp hastalığının gelişme ihtimalini yüksek bulmuşlardır. LAVI progresif olarak artış göstermesi hem ASKVH açısından hemde LA remodelingin gösterilmesi konusunda bizlere olumlu katkı vereceği ortaya konulmuştur (117).

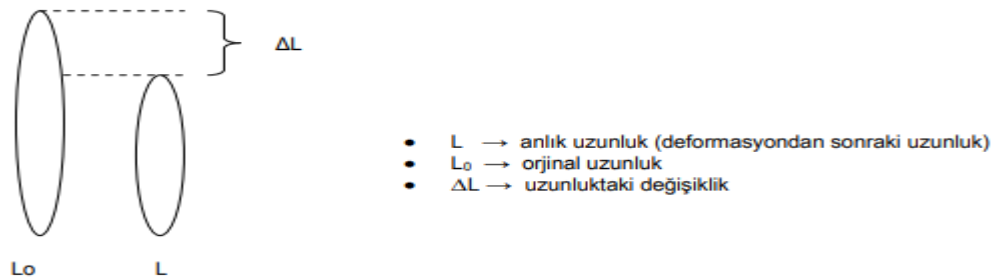
e) Miyokard fonksiyonlarının değerlendirilmesinde Strain/Strain Rate

Doppler ekokardiyografinin 1982'den itibaren kullanması ile miyokard fonksiyonlarının belirlenmesinde 2D alan ve hacim değişimlerine ek olarak bölgesel-global miyokard noktasal değişimlerinin hesaplanmasıyla kantitatif sonuçlar elde edilmiştir (118). 2D ekokardiyografide miyokard kasları üzerindeki noktasal işaretlenen bölgelerin uzaysal değişimleri longitudinal, radyal ve sirkümfleksiyal hesaplanarak miyokardiyal disfonksiyon ve deformasyon ortaya konulmuştur. Başlangıçta sol ventrikülün rotasyonel deformasyonu hesaplanmıştır. İlerleyen zamanlarda LA ve LV birlikte hesaplanmaya başlanması ile deformasyonun boyutu ve derecesi saptanmıştır (119).

Renkli doppler görüntüler aracılığıyla miyokardın longitudinal, radyal, sirkümfleksiyal değişimlerinin deformasyon oranına strain, bu deformasyonun hızına ise strain rate olarak ifade edilmektedir. Normal bir insanda ventrikül hareketlerinde değişim az veya hiç olmadığından segmentler arasında farklılık görülmez. Miyokarda olan bası ve yüklenme kuvvetleri sonucunda gelişen şekil değişikliğine miyokardiyal deformasyon olarak belirtilmektedir (120).

Renkli doppler verilerine bakıldığında elde edilen sonuçlarda velosite (V), Strain (S) ve Strain rate (SR) olarak ifade edilir. Miyokard yapısı kontraksiyon süresince süreklilik göstermesi ve bölgesel bir deformasyonun diğer miyokard kas fibrillerine iletilmesi durumu 'Tethering' olarak adlandırılır. Miyokard dokusundaki bozulmalar velosite yerine strain/strain rate parametrelerinin daha yaygın kullanılmasına olanak sağlamıştır (121).

Miyokardiyal deformasyon tanımı aslında fiziksel anlamda miyokard fibriller üzerine etki eden kuvvetler neticesinde uzayan fibrillerin eski haline dönememesi olarak ifade edilebilir. Bu deformasyonun tanımlanması için S veya epsilon (ϵ) olarak gösterilen işaretler kullanılmaktadır.



Şekil 13. Miyokard dokusunun stres karşılığındaki deformasyonu ve straini gösterir (122).

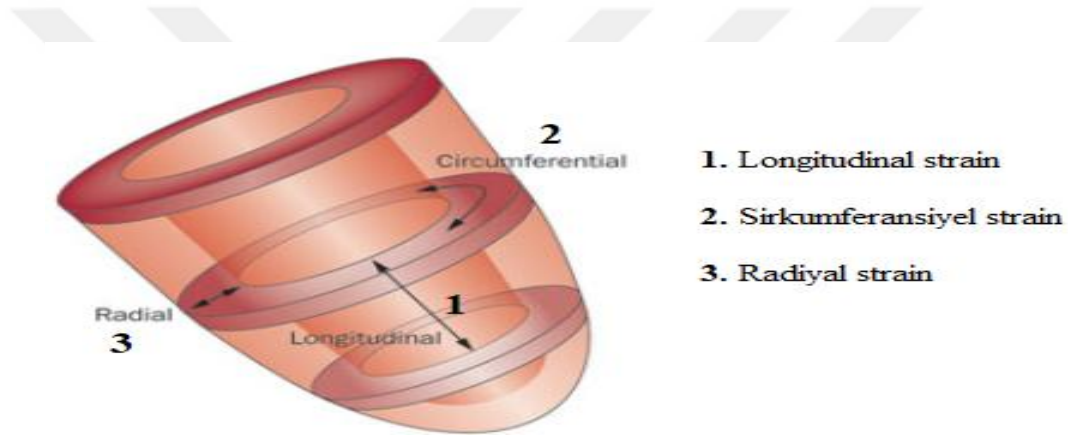
Formül 1. Strain

$$S = (L - L_0) / L = \Delta L / L$$

Formül 2. Strain rate ile strain ilişkisi

$$SR = S / \Delta t$$

Miyokard kardiyak siklusun 3 evresini takip ederek straini oluşturur. LV-GLS oranı yüzde olarak belirtilir ve pozitif veya negatif olarak sınıflandırılmaktadır. Pozitif strainler uzama ve kalınlaşma, negatif strainler ise kısalma ve incelme olarak belirtilir. Longitudinal ekseninde uzama ve kısalma, radyal ekseninde kalınlaşma ve incelme, sirkümfleksiyel ekseninde ise radyal ekseninde olduğu gibi kalınlaşma izlenmektedir. Longitudinal ekseninde kalp kasında strain değerleri negatif olarak çıkmakta iken, radyal eksenindeki strain değerleri pozitif olarak ifade edilir (123).



Şekil 14. Miyokardın üç düzlemdeki deformasyonunu gösterir (124.ci kaynaktan düzenlenmiştir).

Standart kalp kasılmasında her sistoli-diyastolde longitudinal ekseninde uzama ve kısalma hareketi yaparak bazalden apexe doğru değişiklik etmektedir. Ekokardiyografik apikal 4 ve 2 pencere görüntülerde longitudinal strain global ve bölgesel olarak elde edilebilir. LV bazalden apexe olan bu değişimi strainde negatif olarak bir sonuç almamıza neden olmaktadır. Ve bu değerler LV-GLS değeri olarak kullanılır (125).

Benzer şekilde sol ventrikül her kasıldığına kanı pulmoner arter ve aorta göndermek için dışarıdan merkeze doğru radyal bir hareket yapmaktadır. Bu harekette miyokard fibrilleri kalınlaşma ve incelme yaparak sistol-diyastol fazlarını yerine getirir. Radyal strainde bölgesel veya global olarak doku doppler yöntemi ile işaretlenmiş alanların merkeze yaklaşması veya uzaklaşması kullanılarak pozitif strain elde edilir.

Kalp kası her siklusta bir miktarda sirkümfleksiyel hareket oluşturur. Bu hareket apexe saat yönüne ters olarak oluşurken bazalde ise saat yönünde bir hareket meydana gelir.

Miyokard üzerindeki harekete eden bu noktalar doku doppler yöntemi kullanılarak negatif bir strain değeri elde edilir (126).

İki nokta arasındaki değişikliğin hesaplanması ve bu değişikliğin birim zamana oranlanması ile strain rate elde edilir. Pratikte miyokard deformasyonunun zamanla değişimi olarak da ifade edilen strain rate ϵ veya SR gibi işaretler ile gösterilmektedir. Strain rate birim zamandaki miyokard dokusunun değişkenliği ilişkili olduğundan kontraktilitenin artırılması ile artış gösterir. Strain ve strain rate birbirinden farklı değerler olup bir miyokardın deformasyonu aynı iken strain rate farklı çıkabilmektedir. Bir miyokard segmentinin alındığı nokta diğer segmentlere yakın bile olsa strain ve strain rate farklı bir değer oluşturabilir. Doku doppler yönteminde segmentlerin görüntülemeye hareket hızları gösterilirken strain rate ise deformasyon hızları elde edilir (127).

Strain ve strain rate ölçülürken miyokard segmentleri transüdere paralel bir şekilde pencerelerden görülmeli ve frame 70-200 frame/s şeklinde ayarlanmalıdır. Miyokard dışı yapıların en aza indirilecek şekilde görüntü sınırları belirlenmeli. Daha sonra hastadan alınan apikal 4-2 boşluk görüntüleri miyokard sınırlarına benekler yardımı ile noktasal bölgelere işaretlenmeli. Artefaktlar engellenecek şekilde net görüntü alınmalı ve dört artışı sinüs ritmi veya sekiz aritmik siklus beklenmelidir. Longitudinal strain için apikal 4-2 boşluk görüntü, radyal strain için parasternal uzun aks posterior duvar ve sirkumfleksiyal strain bulunması için ise parasternal kısa aks lateral duvarda strain araştırılmalıdır (128,129).

Strain hesaplanırken 4 farklı parametre sonucu elde edilir. Bunlar;

- 1- Maksimum sistolik V ve SR (VELSYS, SRSYS)
- 2- Maksimum postsistolik V ve SR (VELIVRT, SRIVRT)
- 3- Maksimum erken diyastolik V ve SR (VELE, SRE)
- 4- Maksimum geç diyastolik V ve SR (VELA, SRA) şeklinde ifade edilir.

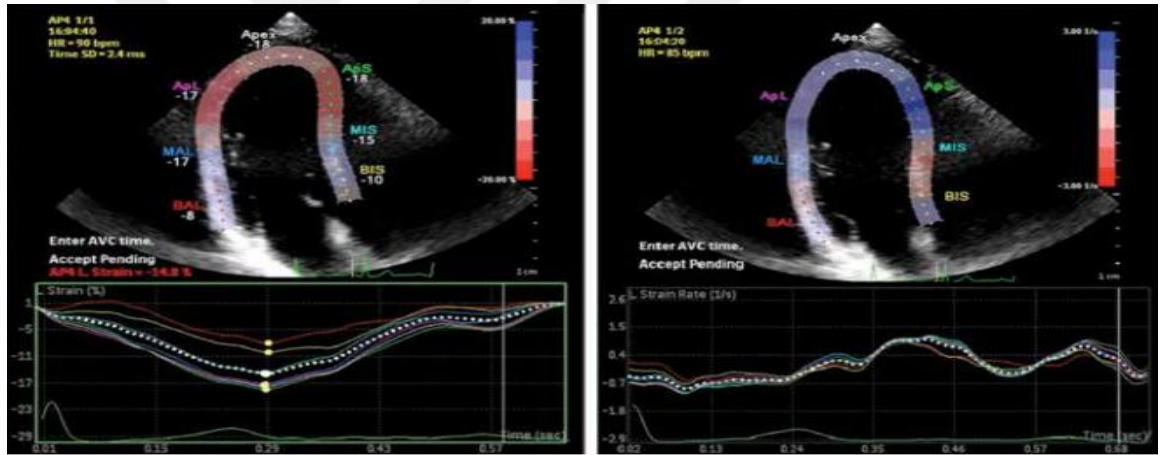
Miyokard enfarktüs sonrası iskemik kalan miyokard kısalma straine ‘stunning’ olarak tanımlanırken ve lokal strain rate değeri bulunur. İskemik segmentlerin tespit edilmesinde strain rate kullanılmaktadır. Strain ve strain rate değerlendirilmesinin 2D ekokardiyografiden en büyük avantajı LV segment hareketlerini 3 ekseninde de incelenmesidir (130).

f) Sol ventrikülün strain/strain rate ile değerlendirilmesi

Miyokardiyal iskemiye en duyarlı alan olan subendokardiyal tabaka longitudinal strain mekanizmasında da en çok etkilenen bölge olarak gösterilmiştir. Miyokard fonksiyonlarının

korunabilmesi için mid ve epikardiyal alanlarda artmış fonksiyonlar ve sirkümfleksiyal strainin korunduğunu görebiliriz. Diyastolün erken fazındaki miyokard longitudinal relaksasyon kaybı dolum basınçlarının artmasına ve diyastolik disfonksiyon gelişmesine neden olmaktadır. Eğer iskemik bölge tüm katmanları tutulursa longitudinal, sirkümfleksiyal ve radyal strain de etkilenmesine ve ejeksiyon fraksiyonun bozulmasına sebebiyet verecektir. Yapılan çalışmalar ileri yaşta ve erkek cinsiyetinde global strain değerini azaldığını ve normal sağlıklı bir insanda ortalama strain değerini $\sim 20\%$ olarak saptanmıştır (131). Klinik olarak global strain ortaya çıkması ile diyastolik disfonksiyonların, kapak hastalıklarının tanımlanması daha kolaylaşmıştır.

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonundaki azalmalar mortalite ile ilişkilidir. Ejeksiyon fraksiyonu korunmuş hastalar arasında ise belirgin bir ilişki saptanmamıştır. Bu duruma rağmen LV-GLS ejeksiyon fraksiyondan bağımsız mortalite ile yakın ilişki içerisinde olduğu gözlenmiştir (132).



Şekil 15. LV-GLS ve LV strain rate gösterir (133).

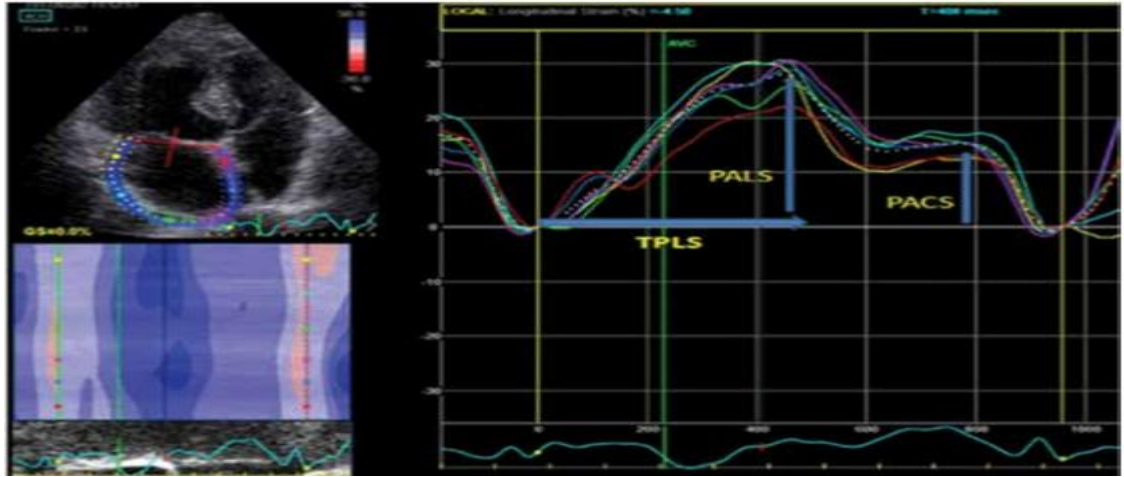
Global ve bölgesel miyokard disfonksiyonunun saptanmasında speckle tracking yöntemi erken bir non-invaziv yöntem olarak literatürde yer edinmiştir. Miyokard disfonksiyonunun belirlenmesi ve deformasyonun derecesinin ortaya konulmasında hassas veriler sunmuştur. Yapılan çalışmalarda KKAH'ında erken dönemlerinde LV fonksiyonları bozulmadan global veya bölgesel segmentlerin etkilendiğini göstermiştir. Yine benzer şekilde 2D ekokardiyografide gözle görülür belirgin segmenter duvar hareket bozukluğu olmayan hasta gruplarında erken dönemlerde global ve bölgesel strain kullanılarak koroner arter tıkanıklığı açısından kullanılabileceği belirtilmiştir. Sol ventrikül iskemisinin saptanmasında global strain verilerinin invaziv görüntüleme kadar önemlidir (134).

g) Sol atriyum strain/ strain rate değeriendirilmesi

Sol atriyum özellikle iskemik olaylardan sonra remodelinge aşırı duyarlı bir yapı olarak görülmektedir. Sol atriyum stroke hacmin yaklaşık %30'a yakın kısmından sorumlu olduğundan LA fonksiyonların etkilenmesi miyokard iskemisi açısından geri dönüşümsüz bir durum ortaya çıkarır (135). Atriyumlar rezervuar faz, conduit faz ve kontraktıl faz olarak üç fazda görevini yerine getirmektedir. Rezervuar fazda; sistol sırasında pulmoner venler aracılığıyla akciğerlerde ki kan hacmi LA'a doğru hareket eder. Mitral kapakların açılması ile birlikte erken diyastolde atriyumlardaki kan LV'e doğru hareket eder bu faza ise conduit faz olarak adlandırılır. LA kontraksiyon fazında ise fonksiyonları korunmuş atriyumlar geç diyastolde kasılarak içerisindeki kanın tamamını ventriküle aktarır. Atriyal remodeling oluşup LA fonksiyonlarının bozulduğu atriyal fibrilasyon gibi hastalıklarda kontraksiyon meydana gelmediğinden kontraksiyon fazı izlenemez (136).

Pulmoner venler aracılığıyla gelen kan LA'da birikerek LAV ve basıncını yükseltir. Bu basınç strain şeklinde LARS veya PALS olarak ifade edilen pozitif bir tepe noktasını işaret eder. Mitral kapak açılması ile birlikte tepe değeri düşmeye başlar ve negatif conduit strain meydana gelir. Geç diyastol fazında atriyumlar içerisinde ki kanın ventriküle aktarılmasındaki kasılma evresinde EKG'de P dalgasından sonra strainde PACS isimli negatif bir dalga meydana gelir (137) Sol ventrikülden yansıyan basınç yükü LA remodelingin en önemli nedenidir. LA remodelingin erken dönemde tespit edilmesi ASKVH prognozunu ön görmede bizler katkı sağlayacaktır (138).

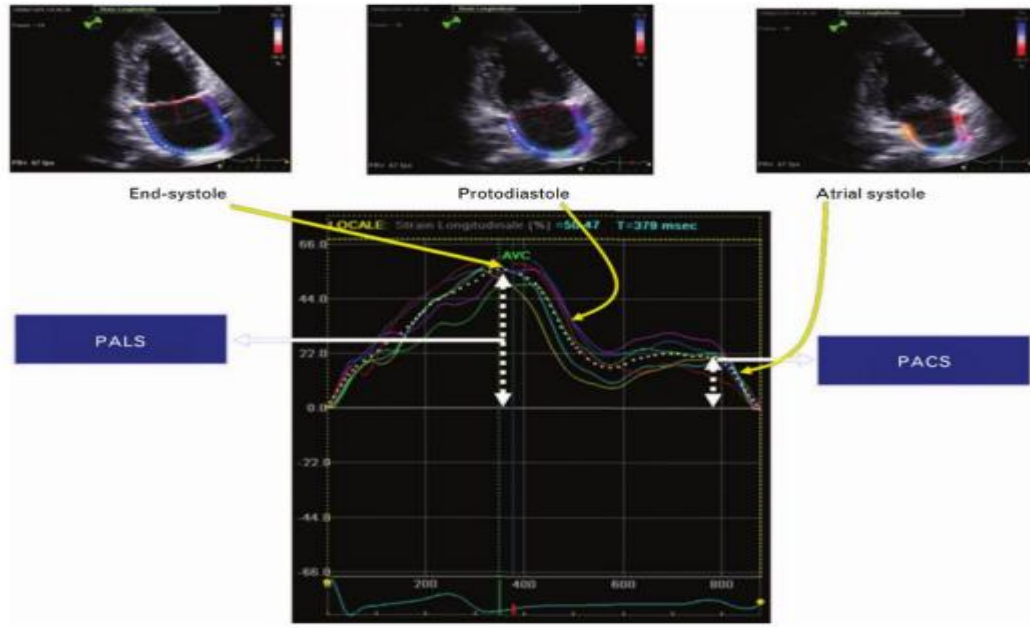
Özellikle subklinik aterosklerozun belirlenmesinde LV sistolik ve diyastolik disfonksiyonlarının etkilenmeden önce iskemik LARS değeriindeki düşüşün izlenmesi bir ön görücü olarak değeriendirilebilir. LARS aterosklerozun prognozunu, mortalite, komplikasyonlarını belirlenmesinde bağımsız bir ön görücüdür (139, 140).



Şekil 16. Sol atriyumun strain (PALS, LARS), pik atriyal kontraksiyon strain (PACS), Pik longitudinal strain ulaşma süresi (TPLS) gösteren şekil (141).

Çalışmalar incelendiğinde koroner yavaş akım izlenen hastalarda PALS, PACS azaldığını ve TPLS'ye ulaşma süresinin uzadığı görülmüştür (141). Atriyal remodeling ve deformasyonun belirlenmesinde strain/strain rate önemli bir yer tutmaktadır. Yapılan çalışmalarda LARS trombotik durumu açıklamada önemli bir belirteç olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca LA apendiks velositesi <25 cm/s olan hastalarda trombotik durumlar açısından yüksek risklidir (142).

Artmış LVEDP, LA basıncını ve pulmoner kapiller wedge basıncın artmasına neden olur. Diyastolik disfonksiyonun belirlenmesinde standart ekokardiyografik özelliklere ek olarak LARS önemli bir yer tutmaktadır. Mitral anülüsün septal duvarda 8cm/s ve lateral duvarda ise 10cm/s altındaki değerler ve buna eşlik eden LAVI ≥ 34 ml/m² olması diyastolik disfonksiyonu destekler. LARS değerinin <18 olması pulmoner kapiller wedge basıncının 12 mmhg üzerinde olmasını düşündürürken, <15 olması ise tanımıza destekler nitelikte bir değer olarak çalışmalarda ortaya konulmuştur (143).



Şekil 17. Sistol sonu, erken ve geç diyastolde atriyum sınırlarının speckle tracking yöntemi ile işaretlenmesi ile elde edilen sol atriyum strain parametreleri gösterir (143).

Artmış sol atriyal basınçlar neticesinde LA remodelingi fibrozis ile sonuçlanıp kronik süreç tamamlanmış olur. Sol atriyal fibrozisi saptamak için non-invaziv yöntem LARS kullanılır (143). LARS'ı etkileyen en önemli neden duvar gerilimi ve basınçlar olduğunu ifade edilmiştir (144). Atriyal pompa işlevi atriyal preload yani pulmoner venlerden dönen kan miktarına ve atriyal afterload yani LVEDP ile ilişkilidir. Sol ventrikül fonksiyonlarının saptanmasında LAVI'nin ölçülmesi önemli bir yer tutmaktadır. LARS ölçümünde sol atriyumda segmentler belirlenir ve 50-70 frame hızda kayıtlar alınarak hesaplamalar yapılmalıdır. Günümüzde LV ve LA fonksiyonlarının beraber hesaplanması yaygınlaştığı görülecektir (145, 146).

h) Sol atriyal rezarvuvar strain ile klinik arasındaki ilişki

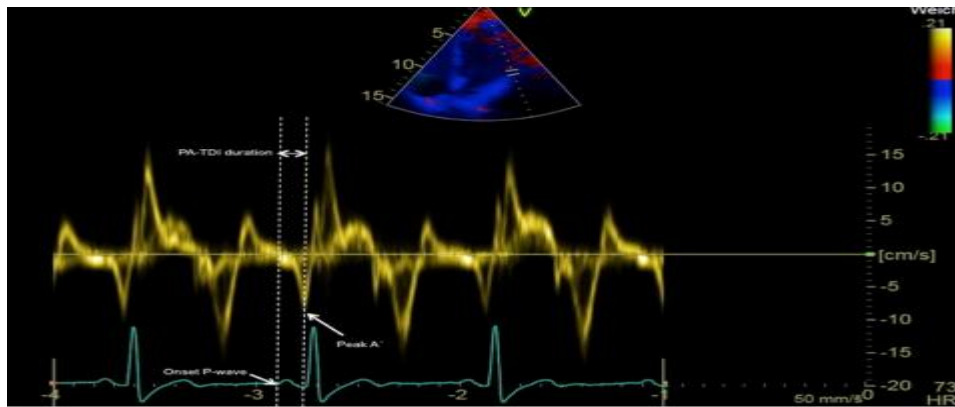
Kardiyovasküler olaylar günümüzde önemli bir sorun olarak karşımıza çıkmaktadır. Sol ventrikülü etkileyen en önemli yapı sol atriyum kaynaklı sorunlar olduğu için sol atriyum fonksiyonlarının değerlendirilmesi KAH belirlenmesinde prognostik bir ön görücü olarak kullanılabilir. Atriyal remodeling özellikle atriyal fibrilasyon/flutter, iskemik olaylar, kalp yetmezliği ve KAH ile yakın ilişki içerisindedir. KAH'nın erken evrelerinde remodelingin etkisiyle LA fonksiyonları etkilenebilir.

LARS ile KKAH'ı arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmalar incelendiğinde KKAH olan grupta düşük bir LARS ve negatif korelasyon izlenmiştir. Bu hastalarda atriyal hacimlerde belirgin bir değişiklik olmamasına rağmen KKAH'ında strain parametrelerinde bozulma olması önemli bir veri olarak karşımıza çıkmaktadır (147).

I) Total atriyal ileti zamanının ölçülmesi (TACT)

Atriyal fibrilasyon kardiyak mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olarak karşımıza çıkmaktadır. Ekokardiyografik bir parametre olarak ölçülen TACT sol atriyumun remodelinginin erken dönemlerde saptanmasını sağlar. Atriyal remodelingin meydana gelmesi hasta üzerinde fonksiyonel, elektriksel ve yapısal değişikliklere zemin hazırlamaktadır. Sonuç olarak kardiyomiyopati remodelingin bir sonucu olan fibrozis ile açıklanmaktadır. TACT'ın saptanması ve klinikte yaygın olarak kullanılması ile LA fibrozisin erken safhalarda saptanarak remodelingin ve LA fonksiyonel bozulmanın oluşmadan tedavi edilmesi amacıyla kullanılabileceğini gösterilmiştir.

Ekokardiyografik ölçülen TACT elektriksel fonksiyonları göstermesiyle atriyumların remodelingin bir belirteci olarak kullanılabilir. TACT sinüs ritminde yüzeyel tek derivasyonlu bağlanmış olan EKG P dalgasının başlangıcından doku doppler görüntüleme yardımıyla elde edilen A' dalgasının başlangıcına kadar geçen süreyi ifade etmektedir. TACT süresi, atriyal depolarizasyonun sinüs düğümünden LA yan duvarına iletilmesi ve aktif bir kasılma ile sonuçlanması için gereken süreyi yansıtır. Atriyal remodeling anlamak için Müller ve ark. tarafından yapılan çalışmada TACT süresi ile atriyal fibrozis derecesi arasındaki korelasyonu göstermiş bu veriler neticesinde LA remodelingin bir ön görücüsü olarak kullanılması kararı verilmiştir.



Şekil 18. Total atriyal ileti zamanının ölçümü gösteren şekil.

Sonuç olarak LA remodelinginin erken dönemlerde saptanmasından non-invaziv bir yöntem olan TACT sayesinde hastalıkların tedavisi konusunda klinisyenin elini güçlendirmesi ön görülmüş ve klinik kullanımının yaygınlaşması desteklenmiştir (148).

4.7.4.4 Koroner anjiyografi yöntemi

KAH kesin tanı ve tedavisinin sağlanması için ilk diagnostik koroner anjiyografi 1979 yılında Gruentzig ve ark. tarafından yapılmıştır. Anjiyografinin yapıldığı ilk dönemlerde stentleme işlemi yapılamadığından restenoz oranları yüzde 35'e yaklaşmıştır. KAH tanısında sol ana koronerde %50 ve diğer koroner damarlarda %70 üzerinde darlıklar iskemi ile sonuçlanıyor ise koroner anjiyografide önemlidir (149).

Koroner anjiyografi yöntemleri gelişmesi ile birlikte artık günümüzde koroner arter içi darlıklar stentleme işlemleri, rota-ablator gibi invaziv teknikler ile açılabilir. İntravasküler ultrasonografi (IVUS), optik koherans tomografi (OCT) gibi teknolojik yöntemlerin kullanılması ile birlikte stent implantasyonunda proximal ve distal alanların tespitinde, ana koroner arter stentleme işlemlerinde, stent malpozisyonu, yetersiz duvar implantasyonu ve stentleme işlemleri sırasında gelişebilecek diseksiyon, perforasyon gibi durumların tedavisinde önem arz etmektedir.

ASKVH tanımlanması ve erken dönemde saptanması birlikte invaziv girişimlerin sayısında da artış olmuştur. İnvaziv koroner anjiyografik yöntemlerin erken kullanılmasıyla birlikte miyokard perfüzyonu erken dönemlerde sağlanarak olumsuz remodelingin gelişmesi engellenebilir. Koroner anjiyografik işlemlerin komplikasyonların ve gereksiz invaziv işlemlerin azaltılması amacıyla non-invaziv yöntemlerin daha fazla kullanılması gerektiğini saptanmıştır(150).

5. GEREÇ ve YÖNTEM

5.1 Hasta popülasyonu ve çalışma protokolü

Çalışmamıza Nisan 2021-Kasım 2021 tarihleri arasında Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Mengücek Gazi Eğitim ve Araştırma hastanesi Kardiyoloji Anabilim dalı polikliniğine anjinal semptomlar ile başvuran hastalar dahil edilmiştir. Daha sonra poliklinik şartlarında başvuran hastalar American College of Cardiology ile European Society of Cardiology Kılavuzlarında belirtilen güncel kriterlere uyularak kararlı koroner arter hastalığı tanısı konulmuştur. Kararlı koroner arter hastalığı tanısı almış olan hastalar arasından 129 hasta dahil edilme ve dışlama kriterlerine riayet edilerek örneklem evreni oluşturulmuştur. Çalışmaya başlamadan önce Erzincan Binali Yıldırım Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun onayı alınmıştır (02.03.2021 Tarih ve Sayı: E-21142744-804.99-60473, “Kararlı Koroner Arter Hastalarında Kardiyak Yeniden Şekillenme ile İlişkili Parametrelerin Araştırılması”). Çalışma popülasyonu Helsinki bildirgesinin kriterlerine ve etik kurallarına riayet edilerek oluşturulmuştur. Hasta popülasyonuna işlemler hakkında ayrıntılı bilgilendirme yapılmış ve yazılı onamları alındıktan sonra çalışmamıza dahil edilmişlerdir. Aşağıda dahil edilme ve dışlama kriterleri sunulmuştur.

A. Dışlanma kriterleri

1. Çalışmamıza onam vermeyen hastalar
2. 18 yaş altı
3. Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu
4. Gebeler
5. Akut koroner sendrom
6. Kapak disfonksiyonu (Orta ve şiddetli)
7. Hipertansiyon
8. Diyabetes mellitus
9. Akut böbrek hastalığı
10. Serebrovasküler hastalık öyküsü
11. Yetersiz ekokardiyografik pencere
12. Aktif enfeksiyonlar, Kronik enflamatuar veya Otoimmün hastalık
13. Bilirübin düzeyini etkileyen nedenler (Karaciğer hastalıkları, Gilbert sendromu, Aktif alkol içimi, Malignite, Endokrin bozukluklar)

B. Dahil edilme kriterleri

1. Kararlı koroner arter hastalığı
2. 18 yaş üstü
3. Optimal ekokardiyografik pencere
4. İnvaziv koroner anjiyografik görüntülemeye kritik lezyon varlığı (sol ana koroner arterde %50 ve üzerinde, diğer koroner damarlarda %70 ve üzerinde darlık saptananlar)

Çalışmaya dahil olan hastaların öncelikle sosyo-demografik özellikleri değerlendirilmiş ve yaş, cinsiyet, aktif sigara içimi veya son 6 ay içerisinde sigara içmiş olmak, obezite, birinci derece yakınlarında koroner arter hastalığı olup olmaması gibi parametreler sorgulanmıştır. Daha sonra hastanın özgeçmişinde DM (daha önce tanı konulup tedavi alıyor olması veya tanı anında HbA1c $\geq$ %6.5 veya açlık plazma glukozu (PG) $\geq$ 126 mg/dl olması), HT (antihipertansif tedavi altında olmak veya takiplerinde sistolik kan basıncının 140mmHg'dan, diyastolik kan basıncının 90mmHg'dan yüksek olması), aterosklerotik kardiyovasküler olay öyküsü, malignite, karaciğer veya renal yetmezlik benzeri hastalıkları olan kişiler yüz yüze konuşularak öğrenildi. Hastaların ayrıntılı anamnez, risk faktörleri, 12 derivasyonlu elektrokardiyografileri incelendi ve fizik muayeneleri yapılarak vucüt kitle indeksi (VKİ :kilo (kg)/boy (m²) ile kan basınç ölçümleri kriterlere uygun olarak ölçüldü.

Hastaların 12 saatlik açlık sonrası periferik venöz yol yardımıyla rutin hematoloji ve biyokimyasal parametreleri koroner anjiyografi yapılmadan önce alındı. Her hastanın tam kan sayımı (Kırmızı kan hücresi, Beyaz kan hücresi, Hemogloblin, Trombosit düzeyi, Nötrofil ve lenfosit sayısı), açlık kan şekeri, kreatinin/GFR'si, karaciğer fonksiyon testleri (AST/ALT/SGT/ALP), Total bilirubin ve Direkt bilirubin düzeyleri, Toplam kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, Trigliserid değerleri, Troponin I değeri düzeyleri hastanemiz laboratuvarında incelenerek objektif şekilde ölçülüp kayıt altına alındı.

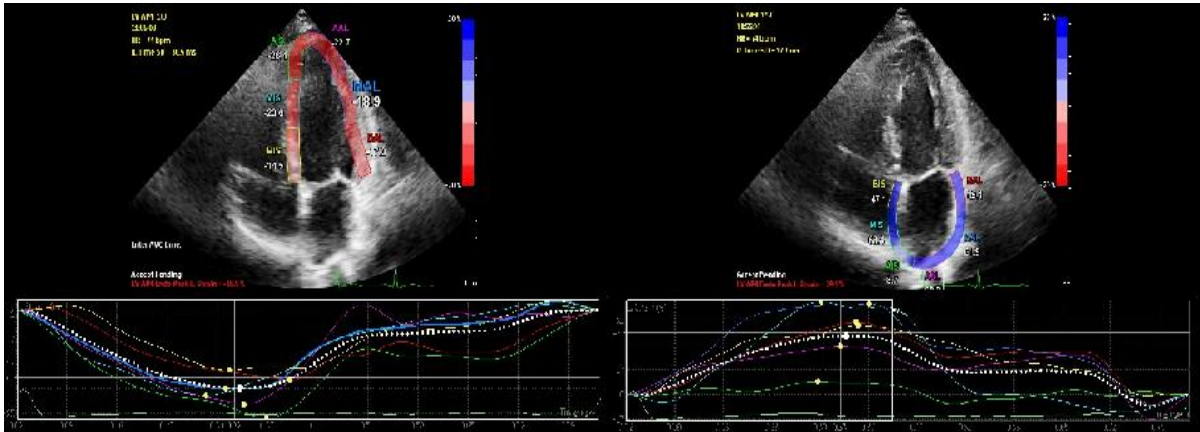
5.2 Transtorasik ekokardiyografik ölçümler ve Speckle tracking inceleme

Çalışmamıza dahil edilen tüm hastalar optimal çalışma şartlarını sağlayan transtorasik ekokardiyografi laboratuvarına alındı ve Philips Epiq 7C cihazı ile X5-1 (1-5 MHz) probu kullanılarak önceden planlanan ölçümler American College of Cardiology ile European Society of Cardiology kriterlerine uygun şekilde yapıldı. Hastalar monitörize edildi ve cihazın tek derivasyonlu elektrokardiyografik monitörizasyonu sağlanarak ölçümler sırasında

elektrokardiyografi kayıtları elde edildi. Hastalara işlem öncesi bilgilendirme yapılarak sol yan dekübit pozisyonda oluşabilecek travmalar hakkında uyarıldı. Öncelikle hastaların sol dekübit pozisyonda parasternal uzun aks görüntü elde edilerek mitral kapakların anülüs düzeyinin hemen altından M-Mod görüntü kesimi yapılarak oluşturulan pencereden inceleme yapıldı. Bu pencereden visseral perikard ile sağ ventrikül arasında kalan ekojenik görüntü oluşturmeyen yapı olarak değerlendirilen kısım EYK olarak kabul edildi ve ölçümü alındı.

Daha sonra bu pencereden interventrikülerseptum duvar kalınlığı, sol ventrikül sistol ve diyastol çapları, posteriyor duvar kalınlığı ölçüldü. Ejeksiyon fraksiyon değeri apikal dört ve iki boşluk görüntüler elde edilerek sistol ve diyastol pencereler optimal şekilde elde edildi. Ventrikülün sınırları dikkatli bir şekilde belirlendikten sonra hacimler aracılığıyla Simpson yöntemi kullanılarak ejeksiyon fraksiyon değeri elde edildi. Hastanın apikal dört boşluk görüntüsü optimal düzeyde elde edildi ve mitral kapak üzerine konulan pulse doppler aracılığıyla E ve A dalgaları oluşturuldu. E dalga üzerinde deselerasyon zamanı (DT) verisi bulundu. Daha sonra doku doppler aracılığıyla septal ve lateral duvar üzerine konulan pulse doppler ile E' ve A' dalgalar ile bunların oranları saptandı.

LV-GLS ile LARS değerlerini elde etmek için ekspiryumda elektrokardiyografi eşliğinde apikal dört, üç ve iki boşluk görüntüler 50-70 kare/sn hızında ardışık optimal üç kardiyak siklusda kayıtlar oluşturuldu. LV-GLS ölçümü yapılırken sol ventrikülün segmentleri benek yöntemi kullanılarak işaretlendi ve sınırlar elde edildi. Elde edilen veriler Philips ekokardiyografi cihazında sol ventrikülün üç apikal görüntüsünün ortalama boylamsal gerilme eğrisine göre ölçüm yapıldı. Hastaların LARS'ı hesaplanırken optimal düzeyde apikal dört ve iki boşluk görüntüler elektrokardiyografi eşliğinde elde edildi.



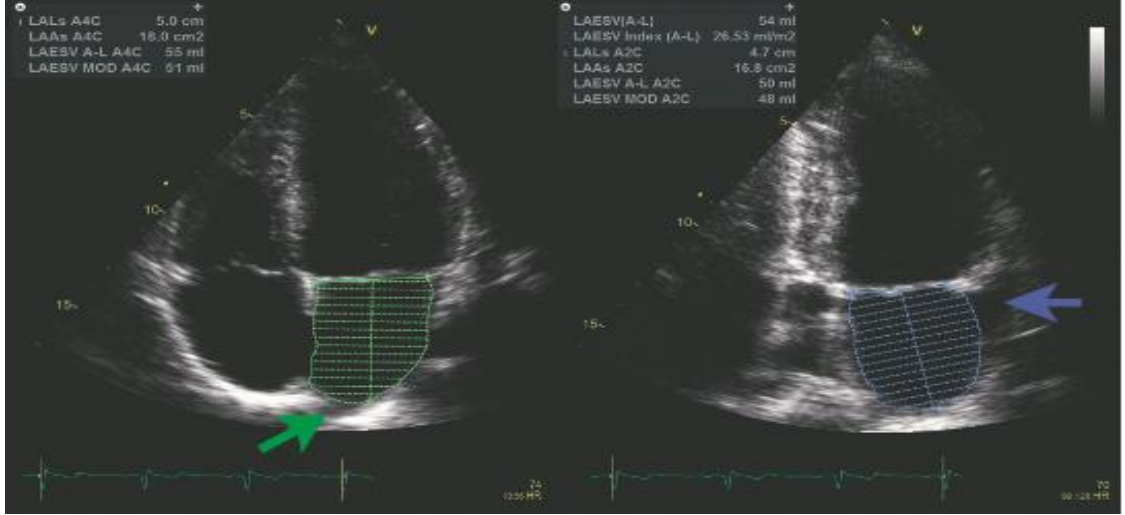
Şekil 19. Sol ventrikülün longitudinal global strain ve sol atriyum rezervuar strain ölçümlemlerini göstermektedir.

Sol atriyumun endokard sınırları dikkatli bir şekilde manuel olarak belirlendi ve veriler Philips ekokardiyografi cihazında sol atriyumun sınırları tekrardan oluşturularak LARS değerleri bulundu. Sol ventrikülün diyastol sonunda sol atriyumun endokardı saptandı ve bu veriler Philips ekokardiyografi ile değerlendirilerek strain verileri sınıflandırıldı. Bu veriler arasında sol atriyumun maksimum longitudinal strain değeri; LARS olarak kabul edildi. Daha sonra erken diyastoldeki ilk negatif strain değeri sol atriyum conduit strain ve geç diyastoldeki elde edilen negatif strain değerine ise sol atriyumun kontraktıl strain değeri olarak kabul edilerek kaydedildi.

TACT ölçümü yapılırken monitörize edilmiş ve elektrokardiyografi kaydı yapılan hastada TDI görüntü oluşturularak PW doppler mitral anülüsün lateral duvarına yerleştirilerek E' ve A' dalgaları oluşturuldu. Elektrokardiyografide ki P dalgası belirlenerek P dalgasının başından A' pik noktası arasındaki süre TACT olarak kabul edildi ve kayıt altına alındı (Şekil 20).

LAVI hesaplanırken hastanın ekspiryumda apikal dört boşluk ve iki boşluk görüntüleri optimal sol atriyal endokard sınırı elde edilecek şekilde kayıt altına alındı. Sol ventrikülün sistol sonu noktası belirlenerek sol atriyumun diyastolde maksimal volümü oluşturulmaya çalışıldı. Sol atriyumun apikal lateral duvarları ve mitral anülüs seviyesi endokard içine alacak şekilde sınırlar belirlendi ve pulmoner venler ile sol atriyal apendiks dahil edilmedi. Sol atriyumun maksimal düzeyde volümün elde edildiği an ventriküler sistol sonunda mitral kapakların henüz kapalı olduğu an olarak planlandı. LAV ve LAVI hesaplanırken apikal dört boşlukta sol atriyum alanı ve apikal iki boşlukta sol atriyum alanları ölçülerek bu oran 0,85 ile çarpıldı ve apikal dört boşlukta mitral anülüs ile sol atriyumun apikal duvarı arasındaki horizontal uzunluğa bölünerek LAV hesaplanmış olundu. Bu oranın vucüt yüzey alanına bölünmesi ile de LAVI elde edilmiştir.

- LA volume (Sol atriyal volümü) = (0.85xAlan 4 boşluk xAlan 2 boşluk)/(En uzun LA uzunluğu) (Şekil 22'de gösterilmiştir).
- LA maksimum volum indeksi (LAVİ): $V_{maks}/V_{ucut\ Yüzey\ Alanı}$



Şekil 20. Sol atriyumun apikal dört boşluk ve apikal iki boşluk görüntülerinde sol atriyum alanlarının belirlenmesi ile en uzun sol atriyum uzunluğu gösterilmiştir.

5.3 Koroner anjiyografi

Kararlı koroner arter hastalığı tanısı alan hastaların işleminden önce yüz yüze konuşularak ve ayrıntılı bilgilendirme yapılarak yazılı onamları alındı.

Koroner anjiyografi basamakları rutin olarak tüm hastalara uygulandı ve hastanın girişim yeri saptanırken hastanın boyuna, kilosuna giriş yerine ulaşım kolaylığına göre femoral veya radial ponksiyon yöntemi tecrübeli uzman girişimsel kardiyolog hekim tarafından belirlenmiştir. Selektif diagnostik koroner anjiyografide bi-plan anjiyografi cihazı kullanılmıştır (Artis Zee Floor, Siemens, Germany). American College of Cardiology ile European Society of Cardiology kararlı koroner arter hastalığı kriterlerine uyan hastalarda saptanan lezyonlar belirtilen klavuzlardaki koroner arter darlıkları ile karşılaştırılarak uygun nitelikteki koroner arter darlıkları belirlendi (sol ana koroner arter için %50 ve üzerinde, diğer koroner arterlerde %70 ve üzerinde darlık).

5.4 İstatistiksel analiz

Çalışma sonucunda elde edilen veriler ilk önce kategorik ve sayısal veriler olarak sınıflandırıldı. Çalışmamızda kategorik verilerin değerlendirilmesinde istatistiksel analiz yöntemi olarak Ki-kare testi kullanılmıştır. Kategorik değişkenlerin sonuçlarından oluşan veriler tablolarımızda yüzde(%) olarak belirtilmiştir. Verilerin tanımlanmasında istatistiksel

metodların verileri ortalama±standart sapması, Median, oran, frekans şeklinde belirtilmiştir. Sayısal veriler istatistiksel olarak incelenmeden önce normallik testine tabi tutularak Kolmogorov-Simirnov testi yapıp anlamlı (normal dağılım göstermeyen) ve anlamsız (normal dağılım gösteren) gruplar oluşturulmuş ve istatistiksel analiz için kullanılacak yöntemler belirlenmiştir. Gruplar arasında normallik testine uygun olan veriler Independent Samples T testi ile değerlendirilip sonuçları tablomuzda ortalama±standart sapma şeklinde ifade ettik. Normal dağılıma uymayan gruptaki veriler ise Mann-Whitney U testine tabi tutularak verilerin sonuçları tablomuzda median değeriyle birlikte yüzdelik verileri çeyreklik arası (%25-75) [inter quartile range (IQR)] şeklinde belirtilmiştir.

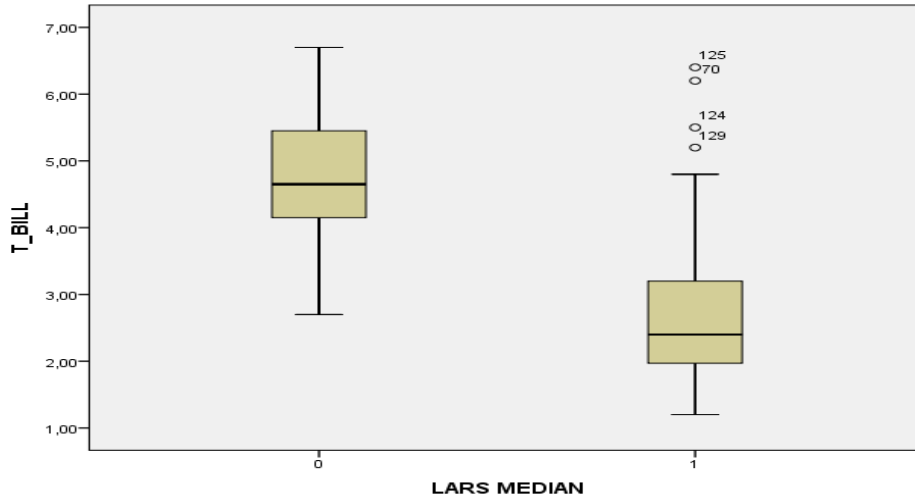
Sürekli sayısal değişkenler arasındaki korelasyon analizi yapılırken normal dağılıma uygunluk göstermeyen veriler Spearman korelasyon testi yardımıyla ölçümü yapılırken, normal dağılıma uygunluk gösteren değişkenler ise Pearson korelasyon testi aracılığıyla analiz edilmiştir. Verilerin sonuçları değerlendirilirken korelasyon kat sayısı (r) değeri 0.00-0.19 ise ilişki yok veya önemsenmeyecek derecede düşük, 0.20-0.39 düşük düzeyde, 0.40-0.69 orta düzeyde, 0.7-0.89 yüksek düzeyde, 0.9-1 arasında ise güçlü düzeyde korelasyon ilişkisi olduğu ifade edilmiştir.

Kardiyak yeniden şekillenme ile ilişkili olan LARS'ın prediktörlerini saptamak amacıyla istatistiksel olarak tekli analizlerde anlamlı çıkan değişkenler lojistik regresyon modeline dahil edildi. Lojistik regresyon analizinde elde edilen verilerin sonuçları tablomuzda OR (Odds-ratio) ve %95'lik güven aralığı şeklinde gösterilmiştir. Lojistik regresyon analizinde anlamlı olarak saptanan değişkenlerin tanısal veri olarak kullanılıp kullanılmayacağını belirlemek için Medcalc programı aracılığı ile ROC eğrisi analizi yapıldı. ROC eğrisi analizi sonucunda elde edilen veriler tablomuzda optimal kesim noktası AUC (eğri altındaki alan), sensivite-spesifite değerleri ve p değeri sonuçları şeklinde ifade edilmiştir.

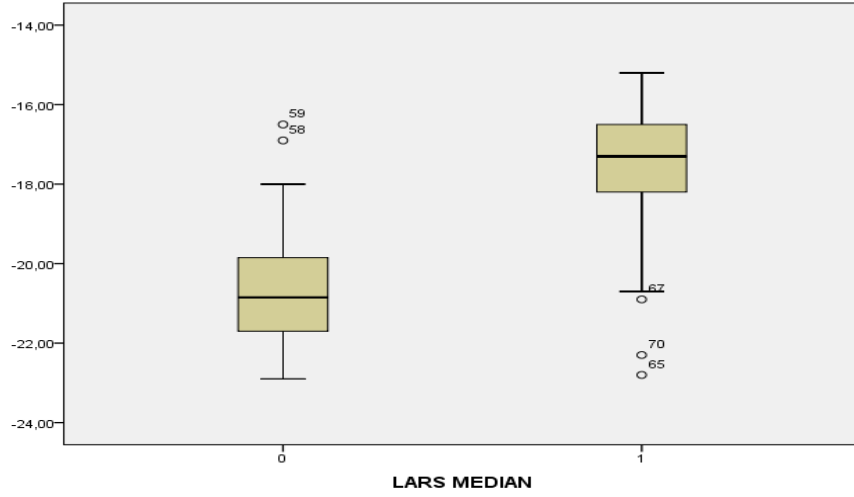
Çalışmamızda verilerimiz "Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) 22.0" (IBM Corp. Released 2013. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 22.0. Armonk, NY, USA) programına aktarılarak istatistiksel analiz yapılmıştır. Analiz sonucunda $p < 0.05$ bulunan sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir.

6. BULGULAR

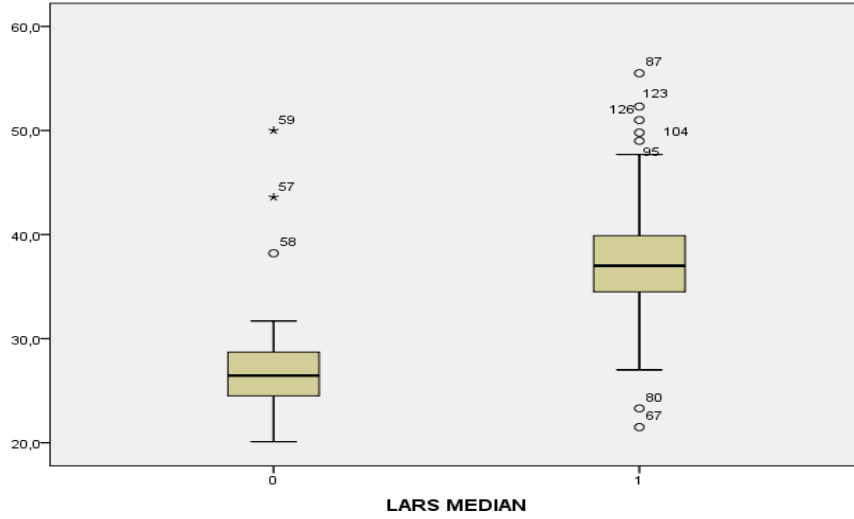
Çalışmamıza toplamda 129 hasta dahil edilmiş olup öncelikle LARS değerinin median değeri (27.20) bulunmuştur. Verilerimiz incelendiğinde inframedian LARS grubunda yaş 63.23 ± 10.62 yıl izlenmişken, supramedian LARS olan grupta yaş ortalama 57.09 ± 10.24 yıl olarak izlenmiş olup inframedian LARS olan grup lehine anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır ($p < 0.001$). Erkek cinsiyeti inframedian LARS grubunda %64.6, supramedian LARS grubunda %48.4, vücut kitle indeksi(Kg/M2) inframedian LARS grubunda (26.6 ± 1.67), supramedian LARS grubunda (26.57 ± 1.62), aile öyküsü olan hastalar inframedian LARS grubunda %44.6, supramedian LARS grubunda %56.3, sigara içme öyküsü inframedian LARS grubunda %61.5, supramedian LARS grubunda %68.8 izlenmiş olup tüm klinik parametreler açısından inframedian LARS ve supramedian LARS grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı saptanmıştır. Çalışma popülasyonunun klinik ve laboratuvar sonuçları Tablo 9'da gösterilmiştir.



Şekil 21. LARS Median ile Total Bilirubin arasındaki ilişki.



Şekil 22. LV-GLS ile LARS Median arasındaki ilişki.



Şekil 23. LAVI ile LARS Median arasındaki ilişki.

Çalışma popülasyonunun laboratuvar verileri istatistiksel olarak incelendiğinde total bilirübin değerinin inframedian LARS grubunda supramedian LARS grubuna kıyasla istatistiksel olarak anlamlı düşük olduğu saptanmıştır (Şekil 23). Diğer laboratuvar verilerimiz açısından (Neu/Lym, Hemoglobin, Gfr, WBC, Trombosit, Total-K, LDL-K, HDL-K) inframedian LARS ve supramedian LARS grupları arasında belirgin anlamlı bir farklılık izlenmemiştir.

Tablo 9. Çalışma popülasyonunun klinik ve laboratuvar özellikleri (HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein, LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein, VKİ: Vücut kitle indeksi, Neu/Lym: Nötrofil/Lenfosit oranı, Gfr: Glomerül filtrasyon hızı, WBC: Beyaz Küre Sayısı)

Parametreler	Lars Median< (Hasta sayısı=65)	Lars Median≥ (Hasta Sayısı=64)	P Değeri
1.Yaş	63.23±10.62	57.09±10.24	<0.001
2.Cinsiyet(Erkek) (%)	%64.6	%48.4	0.064
3.VKİ (kg/m2)	26.6±1.67	26.57±1.62	0.906
4.Aile Öyküsü (%)	%44.6	%56.3	0.186
5.Sigara (%)	%61.5	%68.8	0.390
6.Neu/Lym oranı (%)	2.15(1.53-2.84)	1.95(1.65-2.3)	0.356
7.T-Bilirubinµmol/L	2.4(1.96-3.25)	4.65(4.12-5.47)	<0.001
8.Hemoglobin (g/l)	14.58±1.91	14.54±1.7	0.909
9.GFRml/dk	85.68(72.89-94.29)	89.38(79.65-98.75)	0.080
10.WBCx10 ² /µl	75.78±17.39	73.08±17.35	0.378
11.Trombosit x10 ³ /µl	237.65±52.99	247.33±61.36	0.339
12.Total-K (mg/dl)	205(193-234)	218(200-257)	0.078
13.LDL-K (mg/dl)	143.60±31.89	133.25±35.56	0.084
14.HDL-K (mg/dl)	46.82±11.13	50.08±10.46	0.089

Her iki grup arasında sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon (LVEF), interventriküler septum kalınlığı (IVST), sol ventrikül posterior duvar kalınlığı (LVPWT) açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. E/A oranı, triküspit regürjitan jeti (TRV), septal e', lateral e', E/e' oranı açısından gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmazken deselerasyon zamanının (DT) inframedian LARS grubunda anlamlı olarak düşük olduğu tespit edilmiştir (P=0.023).

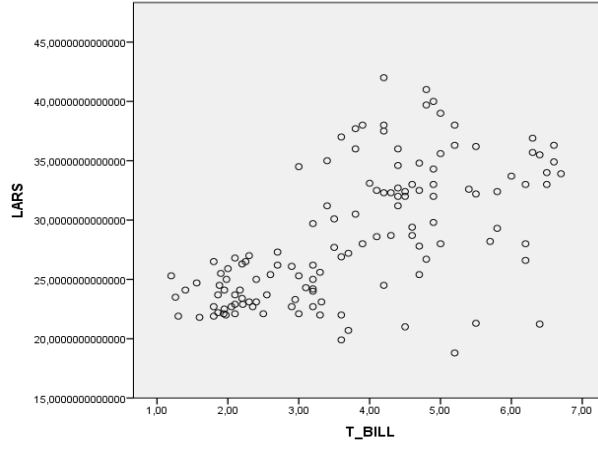
Supramedian grup ile kıyaslandığında inframedian grupta LV-GLS'nin anlamlı bir şekilde daha düşük, LAVI'nin daha yüksek ve TACT'ın daha uzun olduğu tespit edilmiştir (p<0.001). Çalışma verilerimizden bir diğer parametre olan epikardiyal yağ dokusu kalınlığı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (p=0.065). Çalışma popülasyonunun ekokardiyografik verileri tablo 10'da sunulmuştur.

Tablo 10. Çalışma popülasyonunun transtorasik ekokardiyografik özellikleri (LVEF: Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyon, IVST: İnterventriküler septum kalınlığı, LVPWT: Sol ventrikül posterior duvar kalınlığı, TRV: Triküspit regürjitan jeti, DT: Deselerasyon zamanı, LV-GLS: Sol ventriküler global longitudinal strain, LAVI: Sol atriyal volüm indeksi, LARS: Sol atriyal rezervuar strain, TPLS: Pik longitudinal strain ulaşma süresi (Sol atriyal rezervuar strain ulaşma süresi), TACT: Total atriyal ileti zamanı, EYK: Epikardiyal yağ dokusu kalınlığı).

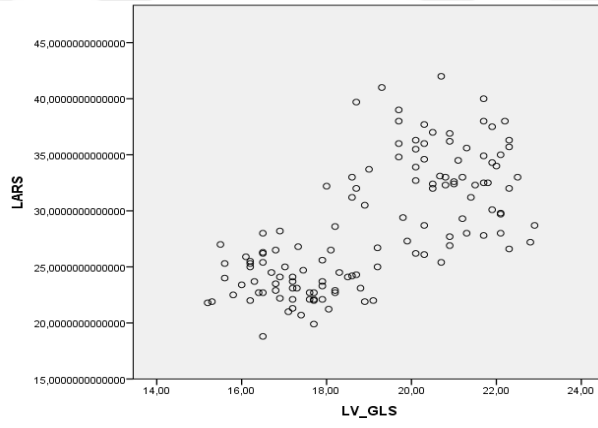
Parametreler	Lars Median< (Hasta sayısı=65)	Lars Median≥ (Hasta Sayısı=64)	P Değeri
1. LVEF %	64(63-65)	65(63-65)	0.119
2. IVST (mm)	8.87±0.90	8.75±0.92	0.474
3. LVPWT(mm)	7.15((6.9-7.6)	7.1(6.9-7.7)	0.878
4. E/A oranı	1.34±0.08	1.34±0.1	0.826
5. TRV (m/s)	1.98(1.91-2.31)	2.17(1.91-2.24)	0.459
6. Septal E' (cm/s)	9,31±0.59	9.54±0.84	0.068
7. Lateral E' (cm/s)	11.7(10.9-12.9)	11.8(11.06-12.7)	0.934
8. E/ E' oranı	9.43(9.04-9.77)	9.07(8.64-9.77)	0.072
9. DT (m/s)	192(186-196)	195(188-200)	0.023
10. LV-GLS	-17.3(-18.2-16.5)	-20.85(-21.7/-19.82)	<0.001
11. LAVI (ml/m2)	37(34.5-40.5)	26(24.5-28.75)	<0.001
12. TPLS (ms)	392(382-408)	387(378-396)	0.109
13. TACT (cm/sn)	139(132.5-145)	125(121-134)	<0.001
14. EYK (mm)	4.85±0.72	4.63±0.65	0.065

Korelasyon ve lojistik regresyon analizleri

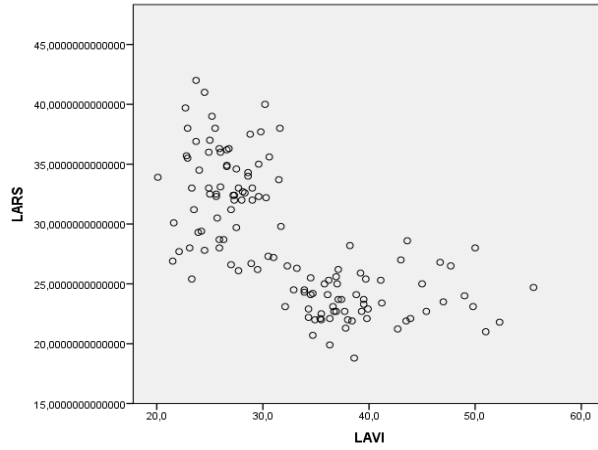
Yapılan korelasyon analizinde LARS ile anlamlı bir şekilde sırasıyla yaş ile negatif, total bilirubin ile pozitif (Şekil 26), LV-GLS ile pozitif (Şekil 27), DT ile pozitif, LAVI (Şekil 28) ile negatif, TACT ile negatif korelasyon olduğu saptanmıştır (Tablo 11).



Şekil 24. LARS ile Total bilirubin arasındaki korelasyon şekli.



Şekil 25. LARS ile LV-GLS arasındaki korelasyon şekli.



Şekil 26. LARS ile LAVI arasındaki korelasyon şekli.

Tablo 11. Çalışma verilerimizin korelasyon analizi (LV-GLS: Sol ventriküler global longitudinal strain, DT: Deselerasyon zamanı, LAVI: Sol atriyal volüm indeksi, LARS: Sol atriyal rezervuar strain, TACT: Total atriyal ileti zamanı). Korelasyon kat sayısı (r) değeri 0.00-0.19 ise ilişki yok veya önemsenmeyecek derecede düşük, 0.20-0.39 düşük düzeyde, 0.40-0.69 orta düzeyde, 0.7-0.89 yüksek düzeyde, 0.9-1 arasında ise güçlü düzeyde.

Parametreler	LARS	
	R	P Değeri
1. Yaş	-0.346	<0.001
2. T-bilirubin $\mu\text{mol/L}$	+0.624	<0.001
3. LV-GLS	+0.686	<0.001
4. DT (m/s)	+0.259	<0.001
5. LAVI (ml/m ²)	-0.728	<0.001
6. TACT (cm/sn)	-0.496	<0.001

LARS'ın prediktörlerini belirlemek amacıyla tekli analizlerde anlamlı saptanan veriler ile lojistik regresyon analizi yapılmıştır. Verilerimizi lojistik regresyon analizinde incelediğimizde total bilirubin, LAVI ve LV-GLS, LARS'ın bağımsız ön görücüsü olduğu saptanmıştır. LARS değerini total bilirubin 0,26 kat, LV-GLS'in 1,74 kat arttırdığı gözlemlenmişken, LAVI'in ise 1,22 kat azalttığı izlenmiştir. İstatistiksel olarak yapılan bu analizde 3 parametrenin anlamlı olarak bağımsız ön görücü olarak kullanılabileceği anlaşılmış ve elde edilen sonuçlar tablo 12'de ifade edilmiştir.

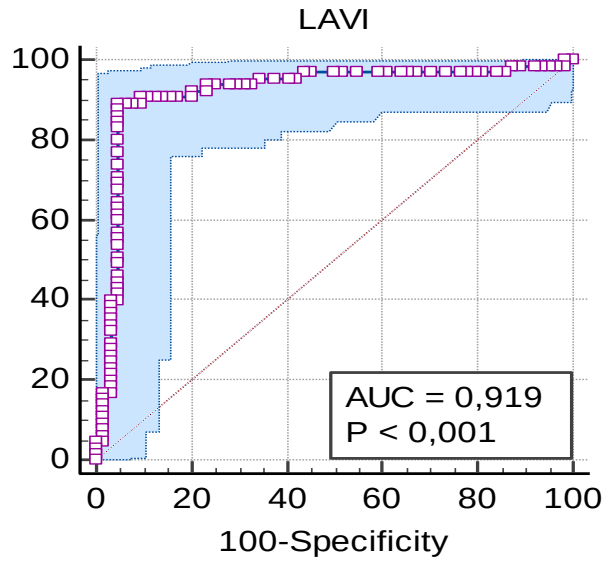
Tablo 12.. Çalışmamızdaki verilerin lojistik regresyon analizi (LV-GLS: Sol ventriküler global longitudinal strain, DT: Deselerasyon zamanı, LAVI: Sol atriyal volüm indeksi, LARS: Sol atriyal rezervuar strain, TACT: Total atriyal ileti zamanı), OR: Odds-ratio, GA: Güven aralığı.

Parametreler	OR	OR için %95 GA		P Değeri
		Alt Sınırı	Üst Sınırı	
1. Yaş	0.954	0.895	1.017	0,15
2. T-bilirubin $\mu\text{mol/L}$	0.260	0.133	0.508	<0.001
3. LV-GLS	1.749	1.004	3.047	0.048
4. DT (m/s)	0.972	0.890	1.062	0.529
5. LAVI (ml/m ²)	1.228	1.038	1.453	0.017
6. TACT (cm/sn)	0.969	0.895	1.049	0.054

LV-GLS, LAVI ve total bilirubin parametrelerinin LARS'ı öngörmeye en iyi kesim değerlerini tespit etmek amacıyla ROC analizi (Receiver operating characteristic) yapılmıştır (Tablo 13).

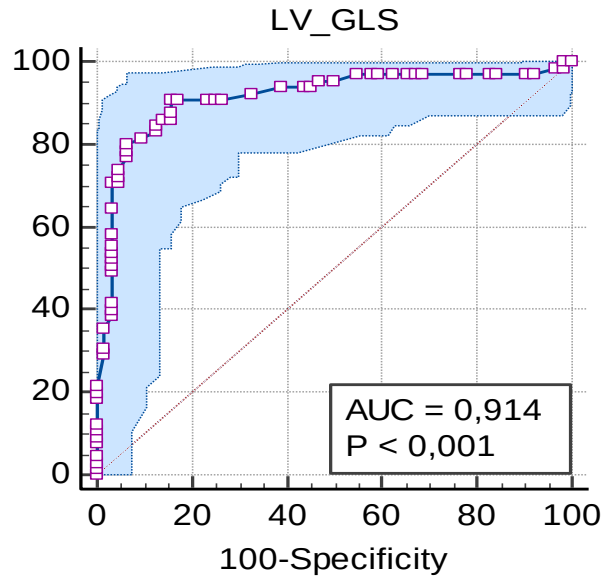
Tablo 13. Çalışmamızdaki ROC analizinin istatistiksel verileri (İnframedian LARS ile LV-GLS: sol ventriküler global longitudinal strain, LAVI: Sol atriyal volüm indeksi ve total bilirubin, AUC: Eğri altında kalan alan)

Parametreler	AUC:Eğri altında kalan alan	%95 Güven aralığı		P Değeri
		Alt Sınır	Üst sınır	
1. T-BİLİRUBİN μmol/L	0.906	0.842	0.950	<0.001
2. LV-GLS	0.914	0.851	0.956	<0.001
3. LAVI (ml/m2)	0.919	0.858	0.960	<0.001



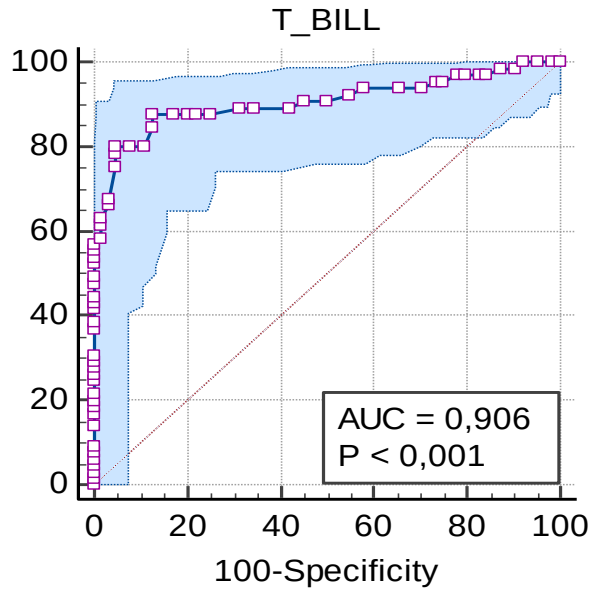
Şekil 27. İnframedian LARS ile LAVI: Sol atriyal volüm indeksi arasındaki ROC analizini. AUC: Eğri altındaki alanı

İnframedian LARS'ı ön görmede LAVI'nin en iyi kesim değerinin %89.23 sensitivite ve %95.31 spesifite (AUC 0,919; %95 GA 0.858-0.960;P<0.001) ile 31.7 olduğu tespit edilmiştir.



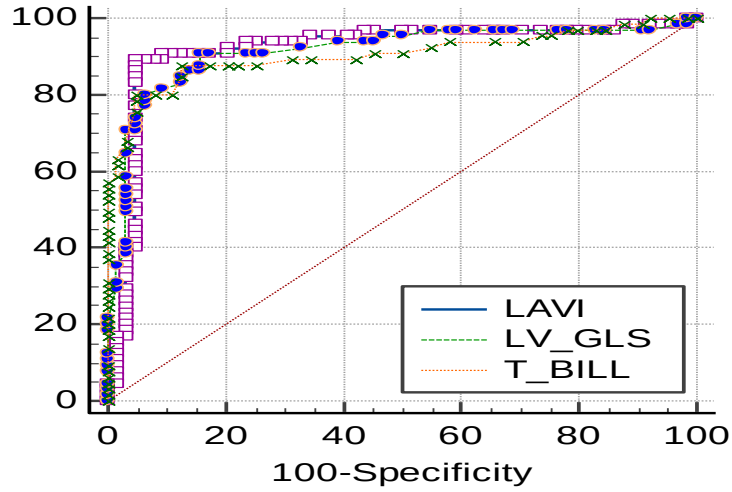
Şekil 28. İnframedian LARS ile LV-GLS: sol ventriküler global longitudinal strain arasındaki ROC analizi AUC: Eğri altındaki alanı

İnframedian LARS'ı ön görmede LV-GLS'nin en iyi kesim değerinin %90.77 sensitivite ve %84.37 spesifite (AUC 0,914; %95 GA 0.851-0.956; $P < 0.001$) ile 19.2 olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 29. İnframedian LARS ile Total bilirubin arasındaki ROC analizi, AUC: Eğri altındaki alan

İnframedian LARS'ı ön görmeye total bilirübinin en iyi kesim değerinin %80 sensitivite ve %95.31 spesifite (AUC 0,906; %95 GA 0.842-0.950; $P < 0.001$) ile 3.32 olduğu tespit edilmiştir.



Şekil 30. İnframedian LARS ile LV-GLS: sol ventriküler global longitudinal strain, LARI: Sol atriyal volüm indeksi ve total bilirübin arasındaki ROC analizini gösteren şekil.

Ayrıca yapılan ROC analizinde LARS'ı öngörmeye LV-GLS, LARI ve total bilirübinin birbirlerine üstünlüğü gösterilememiştir.

Pairwise comparison of ROC curves

LARI ~ LV_GLS	
Difference between areas	0,00577
Standard Error ^a	0,0227
95% Confidence Interval	-0,0388 to 0,0503
z statistic	0,254
Significance level	P = 0,7996
LARI ~ T_BILL	
Difference between areas	0,0137
Standard Error ^a	0,0369
95% Confidence Interval	-0,0587 to 0,0861
z statistic	0,371
Significance level	P = 0,7107
LV_GLS ~ T_BILL	
Difference between areas	0,00793
Standard Error ^a	0,0347
95% Confidence Interval	-0,0601 to 0,0760
z statistic	0,229
Significance level	P = 0,8192

Şekil 31. LARS'ı öngörmeye LV-GLS, LARI ve total bilirübin arasındaki ilişkiyi gösteren şekil.

7. TARTIŞMA

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların patogenizinde bir çok mekanizma rol oynadığı yapılan araştırmalar neticesinde ortaya konulmuştur. Bilirubin oluşum mekanizması incelendiğinde, hemin katabolizmasının önce hem oksijenaz son olarakta biliverdin redüktaz ile tepkimesi ile meydana gelmektedir. Günümüzde yapılan araştırmalar bilirubin bir çok hastalıkla sıkı ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir. Gilbert sendromu, Dubin-Johnson sendromu veya Crigler-Najjar sendromu gibi hastalıklarda çok yüksek plazma düzeylerinde toksik etkileri bulunan bilirubin, sınırda yüksekliği ise kardiyovasküler hastalıkların oluşumu açısından koruyucu olduğu günümüzde bilinmektedir. Bilirubin bu koruyucu etkilerinden ilki, serbest radikal zincir reaksiyonlarını kırarak antioksidan özellik göstermesidir. Oksidatif stresin özellikle endotel hasarı üzerine olumsuz etkisi nedeniyle bilirubin bir çok kardiyovasküler hastalıkların oluşmasında önemli bir yer edinmektedir. Higuchi ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada düşük bilirubin düzeylerinin ($<6 \mu\text{M}$) sağlıklı görünen bireylerde serebrovasküler hastalıklar ile yakın ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir. Gilbert gibi hafif bilirubin yüksekliği izlenen hastalar üzerine yapılan araştırmalarda kardiyovasküler hastalık prevalansının önemli oranda azaldığı görülmüştür. Bilirubin konjugasyonundaki ana enzim olan UGT1A1 promoteri incelenmiş ve UGT1A1 genin azalması ile daha düşük kardiyovasküler hastalık riski göstermiştir (151).

Bilirubin aterosklerotik süreçlerdeki bir başka koruyucu etkisi ise anti-enflamatuvar mekanizmalar üzerinden gerçekleşmektedir. Son yıllarda yapılan araştırmalarda ateroskleroz ve serum bilirubin arasındaki ilişki defalarca incelenmiş ve negatif ilişkisi gösterilmiştir. Bu ilişki serum bilirubin plazma total anti-oksidan durum yoluyla ortaya koymaktadır. En güçlü anti-oksidan ve anti-enflamatuvar olarak kabul edilen bilirubin, aterogenezdaki yüksek oksidatif stresi ve enflamasyonu azaltıcı etkisi olduğu belirtilmiştir. Libor vitek ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada hasta gruplarında sağlıklı bireylere kıyasla serum bilirubin düzeylerinin daha düşük olduğunu ortaya koymuştur. Serum bilirubin düzeylerindeki her 1 birim artışın perifer arter hastalıklarında yüzde 14 azalttığı ve serum bilirubin düzeyinin $7 \mu\text{mol/L}$ 'nin altındaki değerlerde ise koroner arter hastalığı riskini %30 oranında artırdığı saptanmıştır (152). Bilirubin pro-enflamatuvar sitokinleri baskılayıcı özelliği ve plazma enflamatuvar seviyelerini düşürdüğü yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (153,154,155). Yapılan başka bir çalışmada ise serum bilirubin düzeyleri düşük olup akut koroner arter hastalığı geçiren hastaların takiplerinde major advers kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi

incelenmiş ve pozitif ilişki içerisinde olduğu ortaya konulmuştur (156). Bu durum serum bilirubinin koruyucu etkisinin akut miyokard enfarktüsünde daha kötü prognoz ve major kardiyak olaylar ile pozitif korele olabileceğini ortaya koymuştur. Xiao-ling Li ve arkadaşlarının yapmış olduğu, koroner arter hastalığının prognozunda bilirubinin rolü ve kardiyovasküler risk faktörleri ile ilişkisini inceleyen 43 çalışmanın dahil edildiği meta-analizde 34.976 KAH hastası ve 29.229 KAH olmayan kişi alınmıştır. Serum bilirubinin plazma değerinden sınırdan yüksek saptanan hastalarda aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi incelenerek negatif kolerasyonun olduğu gösterilmiştir (157). Chaoxiu Li ve arkadaşlarının yaptığı başka bir meta-analizin verilerinde ise serum bilirubin seviyesi 13 $\mu\text{mol/L}$ 'ye kadar aterosklerotik hastalıklar açısından koruyucu etkisinin olduğu gözlenmiş iken, bu değer üzerindeki skalalar da serum bilirubinin toksik etkilerinin ortaya çıkmasıyla birlikte koroner arter hastalıkları ile pozitif korele olduğu saptanmıştır. Aynı zamanda serum bilirubin ile aterogenez arasındaki ilişkinin U-tipi olduğu ifade edilmiştir. Bilirubin ve aterosklerotik hastalık arasındaki U şeklindeki ilişki, bilirubin seviyesinin yaklaşık 12–16 $\mu\text{mol/L}$ olduğu düzeylerde meydana gelmektedir. Kardiyak miyositlerde biriken bilirubin seviyesi belirli bir düzeye kadar anti-oksidatif ve anti-enflamatuar olarak kalpte nitrik oksit seviyesini artırıp koruyucu etkisi izlenir iken, ileri düzeylerde sitotoksik etkisi ortaya çıkmaktadır (158).

Guoqing Yin ve arkadaşlarının MINOCA hastaları üzerine yapmış olduğu çalışmada ise önceki verileri destekler nitelikte sonuçlar ortaya konulmuştur. Akut koroner sendromlu hastalarda serum bilirubin düzeylerinin yüksek ve düşük olan gruplar kıyaslanmıştır. Serum bilirubin değerinde yükseklik saptanan grupta sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda bozukluk ve major kardiyak olaylarda artış ile paralel olduğu gösterilmiştir. Bu durumu akut stres durumuna ve hepatik konjesyona sekonder olarak meydana gelen karaciğer iskemisinden kaynaklı oluştuğunu ön görmüşlerdir (159).

J Yu ve arkadaşlarının KKAH ile serum total bilirubin düzeyleri ve hastalık şiddeti arasındaki ilişkisini incelendiği çalışmasında yüksek Syntax skoru olup çoklu damar hastalığı saptanan grupta serum total bilirubin düzeyinin diğer grupla kıyasla anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır. Ayrıca yüksek serum bilirubin düzeyi olan grupta major kardiyak olayların görülmesi daha düşük olarak gösterilmiştir. Yüksek serum bilirubin düzeylerinin KKAH'ın prognozunu ön görmede kullanılabileceği belirtilmiştir. Schwertner ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada KKAH ile serum total bilirubin düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu ve düşük serum bilirubinin hastalık şiddeti ile ilişkilendirilmiştir.

Yakın zamanda yapılan bir başka çalışmada ise Zhu ve arkadaşları akut koroner sendromlu hastalar ile KKAH ve kontrol gruptaki hastaları karşılaştırmıştır. Akut koroner sendromlu hastalarda serum bilirubin düzeylerinin diğer gruplar ile kıyaslandığında daha düşük olduğunu fakat tüm gruplarda serum bilirubin düzeylerinin normal aralıkta olduğu saptanmıştır. Yine çalışmanın diğer önemli bir verisi ise intravasküler ultrasonografi eşliğinde yapılan görüntülemelerde serum bilirubin düzeylerinin lipit yüklü plak yüzdesi ve yükü ile kardiyak remodeling indeksi arasında ters ilişki içerisinde izlenmiştir (160,161).

Turfan M. ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise KKAH ile serum bilirubin arasındaki ters ilişki incelenmiş ve elde edilen veriler paylaşılmıştır. Buna göre hastalar Syntax skoruna göre üç gruba ayrılarak değerlendirilmiştir. Düşük Syntax skoruna sahip olan hastalarda serum bilirubin düzeylerinin diğer gruplara kıyasla anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Lojistik regresyon analizinde serum bilirubinin bağımsız ön görücü olarak kullanılabileceği görülmüştür ve KKAH açısından koruyucu olduğu ifade edilmiştir (162). Benzer şekilde KKAH ile serum bilirubin ve sistemik enflamasyon arasındaki ilişkiyi inceleyen Akboga M K ve arkadaşları çalışmasında incelemiştir. Elde edilen verilerde serum bilirubinin kontrol grubunda anlamlı olarak yüksek izlendiği koroner arter hastalığı ciddiyeti ve serum C-reaktif protein, Nötrofil/Lenfosit oranı ile ters ilişki içerisinde olduğu gözlemlenmiştir. Veriler neticesinde önceki çalışmaları destekler nitelikte serum bilirubin değerlerindeki yükseklik belli değerlere kadar anti-enflamatuar olarak etki ederek ateroskleroz açısından koruyucu olduğu ifade edilmiştir (163).

Vasküler endotel disfonksiyonu, anti-enflamatuar, anti-fibrotik durumlar aterogenezin en önemli nedenleridir. Ateroskleroza sekonder damar endotelindeki değişiklikler neticesinde lipit yüklü plaklar meydana gelmektedir. Koroner arter lümenindeki daralma kronik süreçte kalp kasına oksijen ve besin sunumunu azaltmaktadır. Başlangıçta kalp kası hipoksiye geri dönüşümlü bir yanıt verebilmektedir. Uzun süreli hipoksik durumlar geri dönüşümsüz miyokard hasarına ve kardiyak yeniden şekillenmeye neden olmaktadır (164). Kardiyak yeniden şekillenme aterosklerozun bir sonucu olarak meydana gelmektedir. Adaptif bir süreç olan kardiyak yeniden şekillenme kalbin yapısal bütünlüğünü korumak amacıyla oluşmaktadır. Ateroskleroz kalp kası üzerinde hipoksiye neden olarak enflamasyon ve fibrozis ile sonuçlanan patolojik sürecin temelini oluşturur. Kardiyak yeniden şekillenme, nekrotik miyokardiyal dokuya fibroblastların göçü ve skar dokusu oluşumu ile karakterizedir (165). Ateroskleroz, hipoksi ve son olarak da enflamasyon ile tamamlanan süreçte miyokard iyileşmesi için fibrozis gereklidir. Hipoksiye sekonder oluşan yüksek oksijen radikalleri,

anormal fibrozis ve miyokard hipertrofisi oluşturarak kardiyak şekillenmenin olumsuz kısır döngüsünde katkı sağlar. Uyumsuz kardiyak şekillenmenin temelinde yer alan ateroskleroz ve hipoksi yapılan çalışmalarda birçok kez gösterilmiştir (166).

Sol atriyal basınç artışı ve deformasyon fibrozis ile sonuçlanan kardiyak yeniden şekillenmeyi (remodeling) meydana getirir. Sol atriyal remodelingin saptanmasında non-invaziv yöntem olan LARS önemli yer tutmaktadır. Koroner arter hastalığının subklinik ateroskleroz evresinde LARS'ın düşük saptanması önemlidir. LARS'ın kardiyak remodeling ile ilişkisi defalarca ortaya konulmuştur. Sol atriyal remodeling elektriksel, fonksiyonel ve yapısal olarak meydana geldiğini bilmekteyiz. LARS ve TACT sol atriyal remodelingin erken evrelerinde elektriksel ve fonksiyonel olarak önemli bir yer tutmakta iken, ilerleyen evrelerde ise LAVI ise yapısal olarak sol atriyal remodeliği gösteren bir parametre olarak literatürde yer almıştır. Mengmeng Ji ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LA fibrozisi ile LARS arasındaki ilişki incelenmiştir. Elde edilen verilerde sol atriyal fibrozisin derecesi ve sol atriyal remodeling ile LARS'ın negatif ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir (167). Mondillo ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada LAVI<28mL/m(2) olan diyabetes mellitus ve hipertansiyon tanıları olan hastalar ile kontrol grubu arasında LARS ilişkisi incelenmiştir. Kontrol grubunda LARS değerlerinin diğer gruplar ile kıyaslandığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu izlenmiştir. Buradan elde edilen veriler ve daha önce yapılan çalışmaları incelediğimizde LARS'ın kardiyak remodeling ile ilişki içerisinde olduğu ve hastalığın derecesiyle ters orantılı olarak korelasyon gösterdiği saptanmıştır (168,169).

Çalışmamızda LARS Median değerine göre hastalar iki gruba ayrılmıştır ve diğer parametreler arasındaki ilişkisi incelenmiştir. Yaptığımız çalışmada inframedian LARS olan grupta yaşı anlamlı olarak yüksek saptadık. Yaş ile LARS arasındaki korelasyon analizinde ters yönde hafif düzeyde bir ilişki içerisinde olduğunu gözlemledik. Yaşın lojistik regresyon analizinde LARS için bağımsız bir ön görücü olmadığını saptadık. Den Uijl ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada doku Doppler görüntüleme (PA-TDI süresi) kullanılarak ölçülen TACT, atriyal remodelingin bir belirteci olduğundan bahsetmiş ve uzamış TACT'ın atriyal fibrilasyonun meydana gelmesinde pozitif bir ön görücüsü olarak kullanılabileceğini öne sürmüştür. Merckx ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise sol atriyumun erken evrelerinde elektriksel olarak remodelingin ön görücüsü olarak TACT bir belirteç olarak yer aldığını belirtmişlerdir. Maenosono ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada atriyal fibrilasyon ablasyonu öncesi ve sonrası dönemlerde TACT'ın rekürren atriyal fibrilasyon izlenen hastalarda sol atriyal remodeling arasındaki ilişkisi incelenmiştir. Elde edilen verilerde

TACT'ın rekürren hastaların takiplerinde daha uzun olarak saptanmıştır (170). Benzer şekilde Müller ve arkadaşlarının yaptığı bir başka araştırmada ise TACT ile atriyal fibrozis ve remodeling arasındaki ilişki incelenmiştir. Hastalardan atriyum apendiksinden alınan biopsi örneklerinde fibrozis derecesi ile uzamış TACT arasında pozitif bir korelasyon izlenmiş ve TACT'ın non invaziv bir yöntem olarak atriyal fibrozis ve remodelingin bir ön görücüsü olarak kullanılabileceği ortaya konmuştur (171). Yaptığımız çalışmada TACT inframedian LARS olan grupta anlamlı olarak yüksek saptadık ve yaptığımız LARS ile korelasyon analizinde ise TACT ile LARS arasında ters yönde orta düzeyde ilişki içerisinde olduğunu gözlemlenmiştir. Çalışmamızda anlamlılık değeri yüksek olan TACT'ın LARS ile ilişkisini lojistik regresyon analizinde değerlendirdik. TACT'ın bağımsız ön görücü bir parametre olarak istatistiksel analizinde sınırda anlamlı bir değer elde ettik. Elde ettiğimiz bu veriler önceki çalışmaları destekler nitelikte olup bu sonucun hasta popülasyonumuzun sayısı ile ilişkili olabileceği kanaatine vardık.

Daha önceki çalışmalar da kardiyak remodelingin ileri evrelerinde yapısal olarak sol atriyum dilate olup LAVI normal sınırlarının üzerinde olduğu söylenmiştir. LAVI'nin atriyal fibrilasyon, HT, DM, ASKVH ile yakın ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir. Achmad ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada LAVI ile atriyal fibrilasyon gelişimi incelenmiş ve atriyal fibrilasyon izlenen grupta LAVI'yi anlamlı olarak yüksek saptamışlardır (172). Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir başka çalışmada ise sol atriyal deformasyonu ile iskemik olaylar arasındaki ilişki incelenmiştir. Elde edilen verilerde iskemik inme izlenen grupta LARS anlamlı olarak düşük izlenmiş ve bu grupta LAVI'yi yüksek olarak saptamıştır. LARS, sol atriyumun sadece remodelingi ile ilişkili olmayıp aynı zamanda da erken dönemlerde sol atriyumun deformasyonu için potansiyel bir değer olduğu gösterilmiştir. Bununla birlikte artan sol atriyum basınç ve hacim yükünün, sol atriyumda kademeli olarak deformasyon, fibrozis ve remodelinge neden olduğu saptanmıştır (173). Potter ve arkadaşları fonksiyonel olarak LARS'ın diyastolik disfonksiyon teşhisinde daha prediktif bir parametre olduğunu LAVI ile tanı konulan hastalarda teşhis netliğini artıracaklarını göstermişlerdir (174). Çalışmamızda biz inframedian LARS olan grupta LAVI'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu gösterdik. LARS ile ilişkisini incelediğimiz korelasyon analizinde ters yönde yüksek düzeyde ilişki içerisinde olduğunu ve lojistik regresyon analizinde ise LARS için bağımsız bir ön görücü parametre olarak kullanılabileceğini gösterdik. İstatistiksel olarak LAVI parametresinin LARS'ı 1.22 kat değerinde azalttığı izlenmiştir. Çalışmamızdaki veriler daha önce yapılmış araştırmaları destekler nitelikte sonuçları bizlere sunmakta ve LAVI'nin

non-invaziv bir parametre olarak kardiyak remodeling için kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Kardiyak remodeling kalp yetmezliğinin en erken bir belirteci olarak ortaya çıkmaktadır. Endotel disfonksiyonu, anti-enflamatur süreçler doku düzeyinde hipoksiye neden olarak mikroskopik düzeyde remodelinge neden olmaktadır. Erken evrelerdeki kardiyak remodelingi ortaya koymak için bir çok parametre kullanılırken non-invaziv bir yöntem olan LV-GLS ejeksiyon fraksiyonu normal olan hastalarda hem non invaziv olması, hemde objektif bir veri elde etmemize sağlamaktadır. Günümüzde LV-GLS, erken evrelerdeki kardiyak remodelingin saptanmasında literatürde önemli bir yer edinmektedir. Ramkumar ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada sol atriyal deformasyonu ile sol ventrikül fonksiyonu arasındaki ilişki LV-GLS ile LARS doğrusal regresyon analizi kullanılarak incelenmiş. Elde edilen verilerde düşük LV-GLS izlenen grupta LARS anlamlı olarak daha düşük saptanarak bağımsız olarak doğrusal bir ilişki içerisinde olduğu gösterilmiştir (175). Sol ventrikül kompliyansı azaldıkça, kalp debisini korumak için atriyal basınç yükselir. Kronik yüksek LVEDP ve azalmış sol atriyal (LA) uyumunun bir sonucu olarak LA işlevi ve LV-GLS bozulur. Inoue ve arkadaşlarının yaptığı araştırmada sol ventrikül dolum basıncının değerlendirilmesin de LARS için belirleyiciler ortaya konulmaya çalışılmış. Araştırma sonucunda sol ventrikül dolum basıncı belirlenmesinde, LV-GLS ve LAVI'nin LARS'ın bağımsız birer ön görücüsü olduğu gösterilmiştir. Bunların arasında ise en güçlü gelirleyicinin LV-GLS olarak saptandığı ifade edilmiş. Bu durumu ventrikül ve atriyumun anatomik olarak sıkı ilişki içerisinde olmasıyla birlikte kalp döngüsü sırasında LV apeksinin LA gerilimine katkı sağlamasıyla açıklanmıştır. Ayrıca LV-GLS ile sol ventrikül dolum basıncı arasındaki korelasyon, kısmen sol ventrikül dolum basıncı ile sol ventrikül sistolik fonksiyonu arasındaki ilişki ile de açıklanabilir. Yüksek sol ventrikül dolum basıncına sahip hastalarda LV-GLS de azalma eğilimi göstermektedir (176). Çalışmamızda LARS Median ile LV-GLS arasındaki ilişki incelenmiş ve inframedan LARS olan grupta anlamlı bir şekilde LV-GLS mutlak değer olarak daha düşük olarak saptanmıştır. LV-GLS ile LARS arasında yapılan korelasyon analizinde orta düzeyde aynı yönde anlamlı bir ilişki içerisinde olduğunu ve lojistik regresyon analizinde ise LV-GLS'in LARS için bağımsız bir ön görücü parametre olarak kullanılabileceğini gösterdik. Ayrıca LV-GLS değerinin LARS değerini 1.7 kat arttırdığı sonucunu elde edilmiştir.

Endotel disfonksiyonu, oksidatif stres ve artmış enflamatur aktivite sol atriyal remodelingin en önemli patofizyolojik sebepleri olarak bilinmektedir. Daha önce

bahsettiğimiz çalışmalar bizlere göstermiştir ki azalmış serum bilirubin düzeyleri endotel disfonksiyon ve oksidatif stresin azaltılıp, enflamatuvar aktivitenin baskılanmasında önemli bir yer tutmaktadır. Serum bilirubinin yapılan çalışmalarda bu mekanizmalar üzerinden sol atriyal remodeling üzerinde etkili olduğu gösterilmiştir. Serum bilirubinin koruyucu etkisi sayesinde kardiyak remodelingin olumsuz etkileri azalmaktadır. Chen ve arkadaşlarının yaptığı bir araştırmada serum bilirubinin plak stabilizasyonunu artırdığı ve anti-aterojenik bir fenotipe sahip olduğu gösterilmiştir. Plağı stabilize edip ve ateroskleroza baskılaması nedeniyle miyokard hipoksisi üzerinde olumlu katkı sağlamaktadır. Serum bilirubinin bu etkileri aracılığıyla atriyal remodeling üzerinde önemli yer edindiğini göstermişlerdir (177).

Çalışmamızda serum bilirubinin KKAH arasındaki ilişkiyi inceleyip sol atriyal remodelig üzerine etkisini ortaya koymaya çalıştık. Yaptığımız çalışmada LARS'ı median değere göre gruplandırdık ve inframedian LARS olan grupta serum bilirubini anlamlı olarak düşük saptadık. LARS ile serum bilirubin arasındaki ilişkiyi korelasyon analizinde değerlendirdiğimizde ise aynı yönde orta düzeyde bir ilişki içerisinde olduğunu gözlemledik. Serum bilirubinin LARS için bağımsız ön görücü bir belirteç olarak kullanımı açısından yaptığımız istatistiksel lojistik regresyon analizinde ise kullanılabileceğini saptadık. Elde ettiğimiz sonuçlar önceki çalışmaları destekler nitelikte veriler bizlere sunmaktadır. Serum bilirubinin anti-oksidan, anti-enflamatuvar, anti-fibrotik etkisi üzerinden ateroskleroza baskılayarak sol atriyal remodelig üzerine olumlu katkı sağladığını ve LARS değerini bağımsız ön görücü olarak 0,26 kat arttırdığını gösterdik. Serum bilirubinin sol atriyal remodelingin korunması üzerine olumlu katkı sağladığını çalışmamızda ki sonuçlar ve önceki verilere dayanarak ifade edebiliriz.

Çalışmamızda bir kaç temel kısıtlılık mevcuttur. Öncelikle hasta popülasyonunu elde ederken tek merkezli ve kestitsel bir yaklaşımla hasta örnekleme yapılması verilerimizde sebep-sonuç ilişkisi açısından güçlük ortaya koymaktadır. Ayrıca hasta örneklem sayısının nispeten kısıtlı olması ve elde edilen sonuçların tüm popülasyonu yansıtmada yetersiz kalabileceğinden dolayı desteklenmeye ihtiyaç duymaktadır. Serum bilirubin ve diğer laboratuvar parametrelerin tek seferlik çalışılmış olmasından dolayı olası bilirubin değişiklikleri saptanamamıştır. Bir diğer kısıtlılık ise kardiyak remodeling ile ilgili oluşmuş fibrozisin derecesini diğer tanı yöntemleri ile gösteremedik. Son olarak TACT'ın elektrofizyolojik testler aracılığıyla desteklenmemiş olunmasıdır.

8. SONUÇ ve ÖNERİLER

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar günümüzde mortalite ve morbiditenin en önemli sorumlusu olarak karşımıza çıkmaktadır. KKAH, aterosklerotik süreçlerin sessiz bir şekilde ilerlemesi neticesinde ortaya çıkmasından ötürü erken dönemlerde saptanması hasta sağlığı ve yaşam standartlarının korunması açısından önemli olduğu aşikardır. Günümüzde yapılan araştırmalar ve bulgular sonucunda KKAH erken evrelerinde saptanması amacıyla bir çok parametre kullanılması öne sürülmüştür. Özellikle laboratuvar ve non invaziv görüntüleme yöntemlerinin yaygınlaşması ile birlikte KKAH'ın erken dönemlerde saptanmasının önü açılmış ve olası kardiyak remodelingin engellenmesi sağlanmıştır. Aterosklerotik süreçlerin erken evrelerinde endotel disfonksiyonunun engellenmesi, anti-enflamatuvar süreçlerin kontrol altında tutulması ve olası miyokard iskemi ile sonuçlanan remodelingin en aza indirilmesi hedeflenmiştir. İlerleyen süreçlerde mortalite ve morbiditenin azaltılması için primer korumada kardiyak remodelingin ön görücü parametrelerin belirlenmesi büyük önem arz etmektedir.

Çalışmamızdaki temel amaç kararlı koroner arter hastalarında meydana gelen kardiyak yeniden şekillenme ile ilişkili olması muhtemel parametrelerin saptanması ve klinik pratikte yaygın olarak kullanılabilecek verilerin ortaya konulmasıdır. Yaptığımız araştırmada serum bilirubin, LV-GLS ve LAVI'nin kararlı koroner arter hastalarında kardiyak yeniden şekillenme ile bağımsız bir ilişki içerisinde olduğu ve daha önce yapılmış bir çok çalışmayı destekler nitelikte bağımsız ön görücü parametreler olarak kullanılabileceği gösterilmiştir.

Sonuç olarak biz bu çalışmada kararlı koroner arter hastalarında serum bilirubin, LV-GLS ve LAVI'nin kardiyak remodelingin ile bağımsız bir şekilde ilişkili olduğunu saptadık. Çalışmamızdaki bulguların klinik önemini destekleyecek ileriye dönük çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

9. KAYNAKLAR

1. Thom T, Haase N, Rosamond W et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. American Heart Association statistical update: heart disease and stroke statistics-2006 update. *Circulation* 2006; 113: 85-151.
2. Ross RJN. Atherosclerosis an inflammatory disease.1999;340(2):115-26
3. Tedgui A, Mallat ZJPr. Cytokines in atherosclerosis:pathogenic and regulatory pathways. 2006;86(2):515-81.
4. 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
5. Eftal Murat Bakirci, Husnu Degirmenci, Hikmet Hamur, Muharrem Said Cosgun, Resit Coskun, Tayfun Gunduz, et al, Predictors of left atrial remodeling in newly diagnosed hypertensive patients: a speckle-tracking echocardiographic study *The International Journal of Cardiovascular Imaging* 37 pages 2881–2889 (2021)
6. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–1504.
7. Mustafa Koplay, Cengiz Erol, Koroner Arter Hastalığı Trd Sem 2013; 1: 57-69
8. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü *Türk Kardiyol Dern Arş Arch Turk Soc Cardiol* 2009; 37: 1-6.
9. Price DT, Loscalzo J. Cellular adhesion molecules and atherogenesis. *Am J Med*.1999;107:85-97.
10. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In Braunwald E et al. *Harrison's Principles of internal Medicine*, 16th Edition, New York, McGraw Hill 2005:1425-27.
11. Justine Deroissart, Florentina Porsch, Thomas Koller , Christoph J. Binder Anti-inflammatory and Immunomodulatory Therapies in Atherosclerosis Prevention and Treatment of Atherosclerosis pp 359–40413 July 2021
12. O'Keefe JH, Gheewala NM, O'Keefe JO. Dietary strategies for improving post-prandial glucose, lipids, inflammation, and cardiovascular health. *J Am Coll Cardiol* 2008;51:249-55.

13. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, Grigaux C, TianJ, Miyata M. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor(op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A*1995;92:8264-8
14. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G,Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis* 2009;20:15-20.
15. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008;79(8Suppl):1544-51.
16. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-9.
17. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, et al. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004;350:1495-504.
18. Libby P, Bonow RO, Zipes DP, Mann DL, editors. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. 8th ed. Philadelphia; Edinburgh: Saunders Elsevier; 2008.
19. Bornfeldt KE, Linton MF, Fisher EA, Guyton JR. JCL roundtable: lipids and inflammation in atherosclerosis. *J.Clin.Lipido*.2021;15:3–17.doi: 10.1016/j.jacl.2021.01.005.
20. Mauricio D, Castelblanco E, Alonso N. Cholesterol and Inflammation in atherosclerosis: an immune-metabolic hypothesis. *Nutrients*. 2020;12:2444.doi: 10.3390/nu12082444.
21. Libby P. Inflammation in atherosclerosis no longer a theory. *Clin.Chem*. 2021;67:131–142. doi: 10.1093/clinchem/hvaa275.
22. Shao C, Wang J, Tian J, Tang YD. Coronary artery disease: from mechanism to clinical practice *Adv.Exp.Med.Biol*.2020;1177:1–36.doi:10.1007/978-981-15-2517-9_1.
23. Gao Y, Galis ZS. Exploring the role of endothelial cell resilience in cardiovascular health and disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*. 2021;41:179–185.
24. Dobnikar L, et al. Disease-relevant transcriptional signatures identified in individual smooth muscle cells from healthy mouse vessels. *Nat. Commun*. 2018;9:4567.doi: 10.1038/s41467-018-06891-x.

25. Furmanik M, et al. Endoplasmic reticulum stress mediates vascular smooth muscle cell calcification via increased release of Grp78 (glucose-regulated protein, 78 kDa)-loaded extracellular vesicles. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2021;41:898–914. doi: 10.1161/ATVBAHA.120.315506.
26. Solway J, et al. Structure and expression of a smooth muscle cell-specific gene, SM 22 alpha. *J. Biol. Chem.* 1995;270:13460–13469. doi: 10.1074/jbc.270.22.13460.
27. Tinajero MG, Gotlieb AI. Recent developments in vascular adventitial pathobiology: the dynamic adventitia as a complex regulator of vascular disease. *Am. J. Pathol.* 2020;190:520–534. doi: 10.1016/j.ajpath.2019.10.021.
28. Lordan R, Tsoupras A, Zabetakis I. Platelet activation and prothrombotic mediators at the nexus of inflammation and atherosclerosis: Potential role of antiplatelet agents. *Blood Rev.* 2021;45:100694. doi: 10.1016/j.blre.2020.100694.
29. Oyle JJ, et al. Activating transcription factor 1 directs Mhem atheroprotective macrophages through coordinated iron handling and foam cell protection. *Circ.Res.* 2012;110:20–33. doi:10.1161/circresaha.111.247577.
30. Gerlach BD, et al. Efferocytosis induces macrophage proliferation to help resolve tissue injury. *Cell Metab.* 2021;33:2445–2463 e8. doi: 10.1016/j.cmet.2021.10.015.
31. Buono C, et al. T-bet deficiency reduces atherosclerosis and alters plaque antigen-specific immune responses. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005;102:1596–1601. doi: 10.1073/pnas.0409015102.
32. Bonacina F, et al. Adoptive transfer of CX3CR1 transduced-T regulatory cells improves homing to the atherosclerotic plaques and dampens atherosclerosis progression. *Cardiovasc. Res.* 2021;117:2069–2082. doi: 10.1093/cvr/cvaa264.
33. Nahrendorf M, Swirski FK. Immunology. Neutrophil-macrophage communication in inflammation and atherosclerosis. *Science.* 2015;349:237–238. doi: 10.1126/science.aac7801.
34. Ouhpeikar H, et al. The effect of statins through mast cells in the pathophysiology of atherosclerosis: a review. *Curr. Atheroscler. Rep.* 2020;22:19. doi: 10.1007/s11883-020-00837-9.
35. Peng Kong, Zi-Yang Cui, Xiao-Fu Huang, Dan-Dan Zhang, Rui-Juan Guo, Mei Han Inflammation and atherosclerosis: signaling pathways and therapeutic intervention *Signal Transduct Target Ther* 2022 Apr 22;7(1):131.doi:10.1038/s41392-022-00955-7.

36. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and the Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 326: 242-50, 1992.
37. Roma Pahwa, Ishwarlal Jialal Atherosclerosis In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan.2022 Jun 19.
38. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, et al. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 16: 285-92, 2001.
39. H C Stary, A B Chandler, R E Dinsmore, V Fuster, S Glagov, W Insull Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association *Circulation*.1995 Sep 1;92(5):1355-74. doi: 10.1161/01.cir.92.5.1355.
40. Peter ID, Oladele DM, Kefas GJ, Kayode OV, Iseko II. Challenges with Managing Delayed Presentation of Persistent Truncus Arteriosus with Torrential Pulmonary Blood Flow in a Resource-Limited Setting2019 April-June; 29 (2):75-77.
41. Anthony A. Mercadante, Avais Raja Anatomy, Arteries In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2022 Jan.2022 Jan 14.
42. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70:1177-209.
43. Tabas I, Tall A, Accili DJCr. The impact of macrophage insulin resistance on advanced atherosclerotic plaque progression. 2010;106(1):58-67.
44. Nicole R Wong, Jay Mohan, Benjamin J Kopecky, Shuchi Guo, Lixia Du, Jamison Leid, et al. Resident cardiac macrophages mediate adaptive myocardial remodeling Immunity.2021 Sep 14;54(9):2072-2088.e7. doi: 10.1016/j.immuni.2021.07.003. Epub 2021 Jul 27.
45. Francisco A Fonseca, Maria C Izar Role of Inflammation in Cardiac Remodeling Aft Acute Myocardial InfarctionFront Physiol. 2022 Jun 28;13:927163. doi: 10.3389/fphys.2022.927163. eCollection 2022.
46. Irina Kologrivova , Marina Shtatolkina , Tatiana Suslova , Vyacheslav Ryabov Cells of the Immune System in Cardiac Remodeling: Main Players in Resolution of Inflammation and Repair After Myocardial InfarctionFront Immunol. 2021 Apr 2;12:664457. doi: 10.3389/fimmu.2021.664457. e Collection 2021.

47. Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Eur Heart J. 14 jan 2020;41(3):407-77.
48. Dababneh E, Goldstein S. Chronic Ischemic Heart Disease Selection of Treatment Modality. 2020 In: Stat Pearls [Internet]. Treasure Island (FL): Stat Pearls Publishing; 2021 Jan PMID: 29939525.
49. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.doi:10.1016/S0140-6736(04)17018-9. PMID: 15364185.
50. Kültürsay HJTCKDA. Kardiyovasküler hastalık riski hesaplama yöntemleri. 2011;39:6-13.
51. Ceylan Y, Kaya Y, Tuncer MJVTD. Akut koroner sendrom kliniği ile başvuran hastalarda koroner arter hastalığı risk faktörleri. 2011;18(3):147-54.
52. Gazzola K, Reeskamp L, van den Born BJ. Ethnicity, lipids and cardiovascular disease.Curr Opin Lipidol. 2017 Jun;28(3):225-230.doi: 10.1097/MOL.0000000000000412. PMID: 28338521.
53. Pasternak RC, Grundy TM, Levy D, Thompson PD: Task Force 3. Spectrum of risk factors for coronary heart disease. JACC 1996;27:978-90.
54. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: A report from the Framingham study. Lancet 1974 ; 2: 1345
55. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: A report from the Framingham study. Lancet 1974 ; 2: 1345
56. TEKHARF; Oniki Yıllık izleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. nan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözlü, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos iletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim şirketi.Temmuz 2003,istanbul.
57. Satman İ, İmamoğlu Ş, Yılmaz C, Akalın S, Salman S. TEMD Diabetes Mellitus ve Komplikasyonlarının Tanı, Tedavi ve İzlem Kılavuzu. 7. Baskı. Ankara, Pelin Of set Matbaacılık Ltd. Şti. 2015:131-2.

58. Cholesterol Treatment Trialists (CTT) Collaboration, Baigent C, Blackwell L, Emberson J, Holland LE, Reith C, vd. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta- analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 13 Kasım 2010;376(9753):1670-81.
59. ESC National Cardiac Societies. 2019 ESC/EAS guidelines for the management of dyslipidaemias: Lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Atherosclerosis*. 2019 Nov;290:140-205. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.
60. Wright JT, Jr., Williamson JD, Whelton PK, et al. A randomized trial of intensive versus standard blood-pressure control. *N Engl J Med*.. 2015;373:2103–2116.
61. NCDRF Collaboration. World wide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37–55.
62. Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. ESC Scientific Document Group. 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: The Sixth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of 10 societies and by invited experts) Developed with the special contribution of the European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J*. 2016 Aug 1;37(29):2315-2381.
63. Nordestgaard BG, Chapman MJ, Ray K, Borén J, Andreotti F, Watts GF, vd. Lipoprotein(a) as a 60cardiovascular risk factor: current status. *Eur Heart J*. Aralık 2010;31(23):2844-53.
64. Fibrinogen Studies Collaboration, Danesh, J., Lewington, S., Thompson, S.G., Lowe, G.D., Collins R. Kostis, J.B. Wilson, A.C. et al. 2005. Plasma fbrinogen level and the risk of major cardiovascular diseases and nonvascular mortality: An individual participant meta-analysis. *JAMA*. 294, 1799-1809.
65. Lorena Ciumărnean, Mircea Vasile Milaciu, Vasile Negrean, Olga Hilda Orășan, Stefan Cristian Vesa, Octavia Sălăgean, et al. Cardiovascular Risk Factors and Physical Activity for the Prevention of Cardiovascular Diseases in the ElderlyInt J Environ Res Public Health. 2022 Jan; 19(1): 207.Published online 2021 Dec 25. doi: 10.3390/ijerph19010207

66. Mahmood SS, Levy D, Vasan RS, Wang TJ. The Framingham Heart Study and the epidemiology of cardiovascular disease: a historical perspective. *Lancet*. 2014 Mar 15;383(9921):999-1008. Doi:10.1016/S0140-6736(13)61752-3. Epub 2013 Sep 29. PMID: 24084292; PMCID: PMC4159698
67. Avrupa Klinik Uygulamada Kardiyovasküler Hastalıklardan Korunma Kılavuzu *European Heart Journal* (2007) 28, 2375–2414 doi:10.1093/eurheartj/ehm316
68. Koon K. Teo, et al. Cardiovascular Risk Factors and Prevention: A Perspective From Developing Countries 18 Şubat 2021 DOI: 10.1016/j.cjca.2021.02.009
69. Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti (ESC) ve Avrupa Ateroskleroz Derneği (EAS) Dislipidemilerin Tedavisi Görev Grubu Dislipidemilerin Tedavisine İlişkin 2016 ESC/EAS Kılavuzu *Avrupa Kalp Dergisi (European Heart Journal)* İleri Erişim Yayın tarihi: 27 Ağustos 2016 *European Heart Journal* doi:10.1093/eurheartj/ehw272
70. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Görev Grubu ESC Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu *Türk Kardiyol Dern Arş* 2014, Suppl. 4
71. 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.
72. Yılmazel G, Ahcioğlu AJTHLJ. Halk Sağlığı Gözüyle Koroner Arter Hastalığı ve Sağlık Okur yazarlığı. 2021;2(2):10-7.
73. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27:2285–2293.
74. 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
75. 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).

76. 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.
77. Temel Kardiyoloji, Semiyoloji ve Kardiyovasküler Hastalıklar, Rasim Enar 2007:651-682
78. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ST-Segment Yükselmeli Akut Miyokart Enfarktüsü Tedavisi Görev Grubu ST-segment Yükselmeli Akut Miyokart Enfarktüsü ile Başvuran Hastaların Tedavisine İlişkin ESC Kılavuzu Türk Kardiyol Dern Arş 2013, Suppl. 3
79. 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
80. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2010; 362:2155–2165.
81. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation European Heart Journal (2021) 42, 12891367 ESC Guidelines doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
82. Wilson SR, Sabatine MS, Braunwald E, Sloan S, Murphy SA, Morrow DA, et al. Detection of myocardial injury in patients with unstable angina using a novel nanoparticle cardiac troponin I assay: observations from the PROTECTTIMI 30 Trial. 2009;158(3):386-91
83. 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.
84. Van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. J Am Coll Cardiol 1998;31:1534–1539

85. Braunwald E. Unstable angina: a classification. Unstable angina: Springer; 1990. p. 103-11.
86. Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Görev Grubu Q 2013 ESC Kararlı Koroner Arter Hastalığı Yönetimi Kılavuzu Türk Kardiyol Dern Arş 2014, Suppl. 4
87. G. Canto, M.G. Shlipak, W.J. Rogers, J.A. Malmgren, P.D. Frederick, C.T. Lambrew, et al. Prevalence, clinical characteristics and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain JAMA, 283 (2000), pp. 3223-3229
88. Ertaş FS, Oral D. Kronik stabil angina pektoris tanı ve tedavisi. Edit: Candan İ-Oral D. Kardiyoloji Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Antip A.Ş. Yayınları. 2002; 33: 657-78.
89. 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.
90. 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.
91. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FBJ Aoem. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. 1998;31(1):3-11.
92. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, et al. Universal definition of myocardial infarction. Circulation 2007;116:2634– 2653
93. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman Emet al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. N Engl J Med 2002;346:2047–2052
94. Tatsuya Maruhashi, Yasuki Kihara, Yukihiro Higashi Bilirubin and Endothelial Function J Atheroscler Thromb 2019 Aug 1;26(8):688-696. doi: 10.5551/jat.RV17035. Epub 2019 Jul 2.
95. Guanmei Wen, Leyi Yao, Yali Hao, Jinheng Wang, Jinbao Liu Bilirubin ameliorates murine atherosclerosis through inhibiting cholesterol synthesis and reshaping the immune system J Transl Med. 2022 Jan 3;20(1):1. doi: 10.1186/s12967-021-03207-4.

96. Furman MI, Becker RC, Yarzebski J, Savegeau J, Gore JM, Goldberg RJJJoC. Effect of elevated leukocyte count on in-hospital mortality following acute myocardial infarction. 1996;78(8):945-8
97. Kirtane AJ, Bui A, Murphy SA, Barron HV, Gibson C. Association of peripheral neutrophilia with adverse angiographic outcomes in ST-elevation myocardial infarction. 2004;93(5):532-6
98. Erol Ç, Kervancıoğlu C, Yılmaz A, Sonel A. İki boyutlu ekokardiyografi atlası. Türkiye Klinikleri 1987; 7: 401-4-08.
99. Asberg A. Ultrasonic cinematografi of the living heart. Ultrasonics 1967;5:113-117
100. Dandel M, Lehmkuhl H, Knosalla C, et al. Strain and strain rate imaging by echocardiography Basic concepts and clinical applicability. Curr Cardiol Rev 2009; 5: 133-48.
101. Abraham TP, Dimaano VL, Liang HY. Role of tissue Doppler and strain echocardiography in current clinical practice. Circulation 2007; 116:2597-609
102. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. ACC/AHA 2002 Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina. A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). J Am Coll Cardiol 2003; 41: 159-68
103. Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T. Evaluation of systolic and diastolic function of the left and right ventricles. In: Feigenbaum H, Armstrong WF, Ryan T, eds. Feigenbaum's Echocardiography. 6th edition, Philadelphia: Lipincott Williams-Wilkins. 2005; 138-169, 437-486.
104. Dr. Nazlıhan GÜNAL, Prof. Dr. Arınan BİLGİÇ Diyastolik Fonksiyonlar: Diyastol Fizyolojisi, Fonksiyon Bozuklukları ve Ekokardiyografi ile Değerlendirilmesi Türk Kardiyol Dem Arş 1997; 25:54-64
105. Jones CJ, Raposo L, Gibson DG. Functional importance of the long axis dynamics of human left ventricle. Br Heart J 1990; 63: 215.
106. Waggoner AD, Bierig SM. Tissue Doppler imaging: a useful echocardiographic method for the cardiac sonographer to assess systolic and diastolic ventricular function. J Am Soc Echocardiogr 2001; 14: 1143.

- 107.** Akut kardiyovasküler bakımda ekokardiyografinin kullanımı: Avrupa Kardiyovasküler Görüntüleme Birliği ile Akut Kardiyovasküler Bakım Birliği'nin önerileri *European Heart Journal – Cardiovascular Imaging* (2015) 16, 119–146
- 108.** Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2009;22:107-33.
- 109.** Jeong EM and Dudley SC, Jr. Diastolic dysfunction. *Circ J.* 2015;79:470-7
- 110.** Galderisi M. Diastolic dysfunction and diastolic heart failure: diagnostic, prognostic and therapeutic aspects. *Cardiovasc Ultrasound.* 2005;3:9.
- 111.** Brunazzi MC, Chirillo F, Pasqualini M, et al. Estimation of left ventricular diastolic pressures from precordial pulsed-Doppler analysis of pulmonary venous and mitral flow. *Am Heart J.* 1994;128:293-300
- 112.** J. H. Mitchell and W. Shapiro, "Atrial function and the hemodynamic consequences of atrial fibrillation in man.," *The American journal of cardiology*, vol. 23, no. 4, pp. 556–67, Apr. 1969.
- 113.** L. Mandinov, F. R. Eberli, C. Seiler, and O. M. Hess, "Diastolic heart failure.," *Cardiovascular research*, vol. 45, no. 4, pp. 813–25, Mar. 2000.
- 114.** M. Lang, M. Bierig, R. B. Devereux, F. Et al. "Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiograph," *Journal of the American Society of Echocardiography*
- 115.** Leung DY, Chi C, Allman C, Boyd A, Ng AC, Kadappu KK, et al. Prognostic implications of left atrial volume index in patients in sinus rhythm. *Am J Cardiol* 2010;105(11):1635-9.
- 116.** Ali Rıza Gülcan, Mustafa Serkan Karakaş, Refik Emre Altekin, Sinan Cemgil Özbek, Barış Akdemir, et al. Metabolik sendromlu hastalarda LAVI'nin subklinik ateroskleroz ile ilişkisi *Gaziantep Tıp Derg* 2013;19(1): 5-12
- 117.** Monika Przewłocka-Kosmala, Ewelina Jasic-Szpak, Aleksandra Rojek, Maciej Kabaj, James E Sharman and Wojciech Kosmala Association of central blood pressure with left atrial structural and functional abnormalities in hypertensive patients. Implications for atrial fibrillation prevention Received 24 January 2019; accepted 26 February 2019

- 118.** Mondillo S, Galderisi M, Mele D, Cameli M, Lomoriello VS, Zacà V, et al. Speckle-Tracking Echocardiography. *Journal of Ultrasound in Medicine*. 2011;30(1):71-83.
- 119.** Vianna-Pinton R, Moreno CA, Baxter CM, Lee KS, Tsang TS, Appleton CP. Two-dimensional speckle-tracking echocardiography of the left atrium: feasibility and regional contraction and relaxation differences in normal subjects. *Journal of the American Society of Echocardiography*. 2009;22(3):299-305.
- 120.** Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K. et al. Strain rate imaging by ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr* 2000; 13: 1053–1064
- 121.** D’hooge J, Heimdal A, Jamal F. et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 154–170
- 122.** Enbiya Aksakal Strain/Strain Rate Ekokardiyografi Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı, Erzurum AÜTD 2005; 37: 7-13 MJAU 2005; 37: 7-13
- 123.** Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, et al. Strain rate imaging by ultrasonography in the diagnosis of coronary artery disease. *J Am Soc Echocardiogr*. 2000;13:1053-64.
- 124.** Dr. Mustafa Gökhan Vural Kalp Yetersizliğinde Strain Eko Kalp Yetersizliği Elektronik Haber Bülteni Yıl: 5 Sayı: 6 / 2013
- 125.** Lee JH, Park JH. Strain Analysis of the Right Ventricle Using Two-dimensional Echocardiography. *J Cardiovasc Imaging*. 2018;26(3):111-24.
- 126.** Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L et al. Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*. 2015;16(3):233-71.
- 127.** Stoylen A, Skjelvan G and Skjaerpe T. Flow propagation velocity is not a simple index of diastolic function in early filling. A comparative study of early diastolic strain rate and strain rate propagation, flow and flow propagation in normal and reduced diastolic function. *Cardiovasc Ultrasound*. 2003;1:3.
- 128.** D’hooge J, Heimdal A, Jamal F. et al. Regional strain and strain rate measurements by cardiac ultrasound: principles, implementation and limitations. *Eur J Echocardiogr* 2000; 1: 154–170

129. Gilman G, Khandheria BK, Hagen ME. et al. Strain rate and strain: a step-by-step approach to image and data acquisition. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1011–1021
130. Stoylen A, Heimdal A, Bjornstad K, et al. Strain rate imaging by ultrasound in the diagnosis of regional dysfunction of the left ventricle. *Echocardiography* 1999; 16: 321-9.
131. Stefani L, Pedrizzetti G, De Luca A, Mercuri R, Innocenti G, Galanti G. Realtime evaluation of longitudinal peak systolic strain (speckle tracking measurement) in left and right ventricles of athletes. *Cardiovascular Ultrasound*. 2009;7(1):1-7
132. Elizabeth Potter MBBS, Thomas H. Marwick MBBS, Assessment of Left Ventricular Function by Echocardiography: The Case for Routinely Adding Global Longitudinal Strain to Ejection Fraction *JACC: Cardiovascular Imaging* Volume 11, Issue 2, Part 1, February 2018, Pages 260-274
133. Sinan İnci, Özgül Muştu Koryürek, Gökay Nar, Gökhan Aksan, İbrahim İzgü Psoriasis Vulgarisli Hastalarda Preklinik Sol Ventrikül Fonksiyon Bozukluğunun İki Boyutlu Speckle Tracking Ekokardiyografi ile Tespiti *Koşuyolu Heart J* 2017;20(1):40-46 • DOI: 10.5578/khj.27644
134. Jun Zhang , Yani Liu , Youbin Deng , Ying Zhu , Ruiying Sun , Shirui Lu Non-invasive Global and Regional Myocardial Work Predicts High-Risk Stable Coronary Artery Disease Patients With Normal Segmental Wall Motion and Left Ventricular Function *Front Cardiovasc Med*. 2021 Sep 28;8:711547. doi: 10.3389/fcvm.2021.711547. eCollection 2021.
135. Matsuda Y, Toma Y, Ogawa H, Matsuzaki M, Katayama K, Fujii T, et al. Importance of left atrial function in patients with myocardial infarction. *Circulation*. 1983;67(3):566-71.
136. Stefanadis C, Dernellis J, Toutouzas P. A clinical appraisal of left atrial function. *European heart journal*. 2001;22(1):22-36.
137. Cameli M, Lisi M, Righini FM, Mondillo S. Novel echocardiographic techniques to assess left atrial size, anatomy and function. *Cardiovascular ultrasound*. 2012;10(1):1-14.
138. Vieira MJ, Teixeira R, Gonçalves L, Gersh BJ. Left atrial mechanics: echocardiographic assessment and clinical implications. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):463-78.

139. Değirmenci H, Bakırcı EM, Demirtaş L, Duman H, Hamur H, Ceyhun G, et al. Relationship of left atrial global peak systolic strain with left ventricular diastolic dysfunction and brain natriuretic peptide level in patients presenting with non-ST elevation myocardial infarction. *Medical science monitor: international medical journal of experimental and clinical research*. 2014;20:2013.
140. Antoni ML, ten Brinke EA, Atary JZ, Marsan NA, Holman ER, Schaliş MJ, et al. Left atrial strain is related to adverse events in patients after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. *Heart*. 2011;97(16):1332-7.
141. Fatih Mehmet Uçar, Mustafa Adem Yılmaztepe İki Boyutlu Ekokardiyografik Speckle Tracking ile Değerlendirilen Sol Atriyal Strain Parametresinin Koroner Yavaş Akım Fenomeni ile İlişkisi Koşuyolu *Heart J* 2018;21(1):21-25DOI: 10.5578/khj.57251
142. Cátia Costa, Teresa González-Alujas, Filipa Valente, Carlos Aranda, José Rodríguez-Palomares, Laura Gutierrez, et al. Left atrial strain: a new predictor of thrombotic risk and successful electrical cardioversion ID: 16-0009; June 2016DOI: 10.1530/ERP-16-0009
143. Matteo Cameli, Giulia Elena Mandoli, Ferdinando Loiacono, Frank Lloyd Dini, Michael Henein, Sergio Mondillo Left atrial strain: a new parameter for assessment of left ventricular filling pressure *Heart Fail Rev* (2016) 21:65–76
144. Erwan Donal, MD, PhD; Elena Galli, MD, PhD; Frederic Schnell, MD, Left Atrial Strain *Circ Cardiovasc Imaging* is available at DOI: 10.1161/CIRCIMAGING.117.007023
145. Gary C. H. Gan, Aaisha Ferkh, Anita Boyd, Liza Thomas Left atrial function: evaluation by strain analysis Submitted Mar 19, 2017. Accepted for publication Jun 02, 2017.doi: 10.21037/cdt.2017.06.08
146. Brian D. Hoit, MD Left Atrial Reservoir Strain *JACC: cardiovascular imaging*, vol. 15, no. 3, 2022 march 2022:392 – 394
147. Lamiaa Khed, Abdelfatah Elasar, Soha Hekal, Ehab ElGendy, Mohamed Abdulaal, Hatem Elsokkary, Assessment of left and right atrial geometrical changes in patients with stable coronary artery disease: Left and right atrial strain and strain rate imaging study *Egypt Heart J*. 2018 Jun;70(2):101-106. doi: 10.1016/j.ehj.2018.02.003. Epub 2018 Feb 22.

148. Patrick Müller, Bob Weijs, Nadine M. A. A, Bemelmans, Andreas Mügge, Lars Eckardt, et al. Echocardiography-derived total atrial conduction time (PA-TDI duration): risk stratification and guidance in atrial fibrillation management *Clinical Research in Cardiology* (2021) 110:1734–1742 doi.org/10.1007/s00392-021-01917-9
149. Bourassa MG, Wilson JW, Detre KM, Kelsey SF, Robertson T, Passamani ER. Long-term follow-up of coronary angioplasty: the 1977-1981 National Heart, Lung, and Blood Institute registry. *Eur Heart J.* 1989;10:36-41.
150. Ertaş FS, Oral D. Koroner Anjiyografi. Edit: Candan İ - Oral D. Kardiyoloji. Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi Antip A.Ş. Yayınları. 2002; 10: 229-61
151. Justin F. Creeden, Darren M. Gordon, David E. Stec and Terry D. Hinds, Jr. Bilirubin as a metabolic hormone: the physiological relevance of low levels *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2021 Feb 1; 320(2): E191–E207. Published online 2020 Dec 7. doi: 10.1152/ajpendo.00405.2020: 10.1152/ajpendo.00405.2020
152. Libor Vitek, Alena Jirásková, Ivana Malíková, Gabriela Dostálová, Lenka Eremiášová, Vilém Danzig et al. Serum Bilirubin and Markers of Oxidative Stress and Inflammation in a Healthy Population and in Patients with Various Forms of Atherosclerosis *Antioxidants (Basel)*. 2022 Nov; 11(11): 2118. Published online 2022 Oct 27. doi: 10.3390/antiox11112118
153. Mazzone G.L., Rigato I., Ostrow J.D., Bossi F., Bortoluzzi A., Sukowati C.H.C., et al. Bilirubin inhibits the TNF alpha-related induction of three endothelial adhesion molecules. *Biochem. Biophys. Res. Comm.* 2009;386:338–344. doi: 10.1016/j.bbrc.2009.06.029.
154. Li Y., Huang B., Ye T., Wang Y., Xia D., Qian J. Physiological concentrations of bilirubin control inflammatory response by inhibiting NF-kappaB and inflammasome activation. *Int. Immunopharmacol.* 2020;84:106520. doi: 10.1016/j.intimp.2020.106520.
155. Zelenka J. Dvorak A., Alan L., Zadinova M., Haluzik M., Vitek L. Hyperbilirubinemia protects against aging-associated inflammation and metabolic deterioration. *Oxidative Med. Cell. Longev.* 2016;2016:6190609. doi: 10.1155/2016/6190609.
156. Shen H, Zeng C, Wu X, Liu S, Chen X. Prognostic value of total bilirubin in patients with acute myocardial infarction A meta-analysis. *Medicine.* 2019;98:e13920. doi: 10.1097/MD.00000000000013920.

157. Xiao-ling Li, Cun-rui Zhao, Chen-liang Pan, Gaxue Jiang and Bo Zhang Role of bilirubin in the prognosis of coronary artery disease and its relationship with cardiovascular risk factors: a meta-analysis *BMC Cardiovasc Disord.* 2022; 22: 458. Published online 2022 Nov 2. doi: 10.1186/s12872-022-02899-w
158. Chaoxiu Li, Wenying Wu, Yumeng Song, Shuang Xu and Xiaomei Wu The Nonlinear Relationship Between Total Bilirubin and Coronary Heart Disease: A Dose-Response Meta-Analysis *Front Cardiovasc Med.* 2021; 8: 761520. Published online 2022 Jan 5. doi: 10.3389/fcvm.2021.761520
159. Guoqing Yin, Lu Liu, Abdul-Quddus Mohammed, Rong Jiang, Fuad A. Abdu and Wenliang Che Association between Initial Serum Total Bilirubin and Clinical Outcome in Myocardial Infarction with Non-Obstructive Coronary Arteries *Int J Med Sci.* 2022; 19(6): 986–992. Published online 2022 May 27. doi: 10.7150/ijms.70833
160. Zhu KF, Wang YM, Wang YQ et al (2016) The relationship between serum levels of total bilirubin and coronary plaque vulnerability. *Coron Artery Dis* 27:52–58. doi:10.1097/MCA.0000000000000309
161. J Yu, J-L Han, G-S Wang, L-J Guo, et al Serum total bilirubin levels and disease severity in patients with stable coronary artery disease *Herz* 2017 Jun;42(4):403-410. doi: 10.1007/s00059-016-4476-7. Epub 2016 Oct 6.
162. Murat Turfan, Mustafa Duran, Fatih Poyraz, Cagri Yayla, Mehmet K Akboga, Asife Sahinarslan, et al. Inverse relationship between serum total bilirubin levels and severity of disease in patients with stable coronary artery disease *Coron Artery Dis.* 2013 Jan;24(1):29-32. doi: 10.1097/MCA.0b013e32835b0c13.
163. Mehmet Kadri Akboga, Ugur Canpolat, Asife Sahinarslan, Yakup Alsancak, Serdar Nurkoc, Dursun Aras et al. Association of serum total bilirubin level with severity of coronary atherosclerosis is linked to systemic inflammation *Atherosclerosis.* 2015 May;240(1):110-4. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2015.02.051. Epub 2015 Mar 2.
164. Bishal Bhandari, Bryan S. Quintanilla Rodriguez, Wajeed Masood Ischemic Cardiomyopathy In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 Jan. 2022 Aug 1. PMID: 30725986 Bookshelf ID: NBK537301
165. Ryan M Burke, Kimberly N Burgos Villar, Eric M Küçük Fibroblast contributions to ischemic cardiac remodeling *Cell Signal.* 2021 Jan;77:109824. doi: 10.1016/j.cellsig.2020.109824. Epub 2020 Nov 2.

166. Stefan Frantz, Moritz Jens Hundertmark, Jeanette Schulz-Menger et al. Left ventricular remodelling post-myocardial infarction: pathophysiology, imaging, and novel therapies *Eur Heart J*. 2022 Jul 14; 43(27): 2549–2561. Published online 2022 May 4.
167. Mengmeng Ji, Lin He, Lang Gao et al. Assessment of Left Atrial Structure and Function by Echocardiography in Atrial Fibrillation *Diagnostics* 2022, 12(8), 1898; <https://doi.org/10.3390/diagnostics12081898>
168. Teh AW, Kistler PM, Lee G et al (2012) Electroanatomic remodeling of the left atrium in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients without structural heart disease. *J Cardiovasc Electrophysiol* 23:232–238
169. Mondillo S, Cameli M, Caputo ML et al (2011) Early detection of left atrial strain abnormalities by speckle-tracking in hypertensive and diabetic patients with normal left atrial size. *J Am Soc Echocardiogr* 24:898–908
170. Ryuichi Maenosono, Naoko Mizukami, Hitoshi Ichiki, Naoya Oketani, Fuminori Namino, Izumi Masamoto et al Total atrial conduction time as a possible predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation for paroxysmal atrial fibrillation: relationship between electrical atrial remodeling and structural atrial remodeling time courses *Journal of Medical Ultrasonics* volume 48, pages295–306 (2021)
171. Patrick Müller M.D, Christine Hars M.D, Fabian Schiedat M.D, Leif I. Bösche M.D, Michael Gotzmann M.D, Correlation Between Total Atrial Conduction Time Estimated via Tissue Doppler Imaging (PA-TDI Interval), Structural Atrial Remodeling and New-Onset of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery *Journal of cardiovascular Electrophysiology* Volume 24, Issue 6 June 2013Pages 626-631
172. Chaerul Achmad, Badai Bhatara Tiksnadi, Mohammad Rizki Akbar, Giky Karwiky oth. Left Volume Atrial Index and P-wave Dispersion as Predictors of Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft: A Retrospective Cohort Study *Current Problems in Cardiology* Volume 48, Issue 3, March 2023, 101031
173. Jian Chen MD, Ying Zhao MD, Changsheng Ma MD, Xin Du MD, Yihua He MD, Left atrial deformation and risk of transient ischemic attack and stroke in patients with paroxysmal atrial fibrillation *Medicine (Baltimore)*. 2023 Jan 27; 102(4): e32745. Published online 2023 Jan 27.
174. Elizabeth L Potter, Satish Ramkumar, Hiroshi Kawakami, Hong Yang Association of Asymptomatic Diastolic Dysfunction Assessed by Left Atrial Strain With Incident

- Heart Failure JACC Cardiovasc Imaging. 2020 Nov;13(11):2316-2326. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.04.028. Epub 2020 Aug 5.
- 175.** Satish Ramkumar, Hong Yang, Ying Wang, Mark Nolan, oth. Association of the Active and Passive Components of Left Atrial Deformation with Left Ventricular Function Journal of the American Society of Echocardiography Volume 30, Issue 7, July 2017, Pages 659-666
- 176.** Katsuji Inoue, Faraz H Khan, Espen W Remme, Nobuyuki Ohte Determinants of left atrial reservoir and pump strain and use of atrial strain for evaluation of left ventricular filling pressure European Heart Journal - Cardiovascular Imaging, Volume 23, Issue 1, January 2022, Pages 61–70
- 177.** Weiyu Chen, Sergey Tumanov, Christopher P Stanley et al. Destabilization of Atherosclerotic Plaque by Bilirubin Deficiency Circ Res. 2023 Mar 6. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.122.322418. Online ahead of print.

10. EKLER

EK 1-Etik Kurul İzni

Evrak Tarih ve Sayısı: 02.03.2021-60473



T.C.
ERZİNCAN BİNALİ YILDIRIM ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Tıp Fakültesi Dekanlığı
Tıp Fakültesi Dekanlığı Anabilim Dalların Sekreterliği

Sayı : E-21142744-804.99-60473
Konu : Arş.Gör.Murat ÇAKIR Etik Kurul
Kararı

02.03.2021

Arş.Gör.Murat ÇAKIR

Üniversitemiz Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 14/01/2021 tarihli ve 01 sayılı toplantısında alınan 01/01 sayılı kararı aşağıda belirtilmiştir.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.

KARAR:01/01

Arş.Gör.Murat ÇAKIR'a ait" Kararlı Koroner Arter Hastalarında Kardiyak Yeniden Şekillenme ile İlişkili Parametrelerin Araştırılması " konulu çalışmasının görüşülmesi,

Yapılan görüşmelerden sonra; araştırma görevlisinin değerlendirilmek üzere Etik Kurula sunduğu bilimsel çalışmasının; Bilimsel Araştırma ve Yayın Etiği ile ilgili mevzuat hükümleri bakımından uygun olduğuna mevcut oy birliğiyle karar verilmiştir.

Prof.Dr. Samih DİYARBAKIR
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu Başkanı