



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

**PERKUTAN KORONER GİRİŞİM YAPILAN VE
ÇOKLU KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN
HASTALARDAKİ FİBRİNOJEN ALBÜMİN
ORANININ KLİNİK SONUÇLAR, SYNTAX 2 VE
REZİDÜ SYNTAX 2 SKORU İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülsüm OĞRAĞ

Antalya, 2022



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**PERKUTAN KORONER GİRİŞİM YAPILAN VE
ÇOKLU KORONER ARTER HASTALIĞI OLAN
HASTALARDAKİ FİBRİNOJEN ALBÜMİN
ORANININ KLİNİK SONUÇLAR, SYNTAX 2 VE
REZİDÜ SYNTAX 2 SKORU İLE İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülsüm OĞRAĞ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim DEMİR

“Kaynak gösterilerek tezimden yararlanılabilir”

Antalya, 2022

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince bilgi ve tecrübeleri ile bana yol gösteren, bilimsel desteğinin yanında manevi desteğini de benden esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. İbrahim DEMİR'e, etik yaklaşımlarıyla bizlere örnek olan, sabır ve hoşgörüyle bilgi ve becerilerini paylaştan, uzmanlık eğitimimi tamamlamamda payı olan Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Aytül BELGİ YILDIRIM'a, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Prof. Dr. Refik Emre ALTEKİN'e, değerli hocalarım Prof Dr Hüseyin YILMAZ, Prof. Dr. Cengiz ERMIŞ, Prof. Dr. Ünal GÜNTEKİN, Prof. Dr. Umuttan DOĞAN, Prof. Dr. İbrahim BAŞARICI ve Doç. Dr. Murathan KÜÇÜK'e,

Bize her zaman güler yüz ve sabırla yaklaşan Anabilim Dalı Sekreterimiz Aliye ONARAN'a,

Uzmanlık tezimin hazırlanması sürecinde yardım ve desteğini esirgemeyen, sevgi ve dostluklarını her zaman yanımda hissettiğim Dr. Günay ASGARLI ve Dr. Habibe Sena YILDIRIM'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum tüm araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Beraber çalışma fırsatı bulduğum koroner yoğun bakım ünitesi, kardiyoloji servisi, kardiyoloji polikliniği, ekokardiyografi ve koroner anjiyografi hemşire, teknisyen ve sekreterlerine,

Büyük emek ve fedakârlık göstererek bugünlere gelmemi sağlayan, sevgileriyle, sabırlarıyla ve destekleriyle maddi ve manevi her zaman yanımda olan, emeklerini ödeyemeyeceğim canımdan çok sevdiğim aileme

Sonsuz sevgi, saygı ve teşekkürlerimle...

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	vii
Şekiller Dizini	viii
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. Arter Duvarının Anatomisi	2
2.2. Ateroskleroz	3
2.2.1. Aterosklerozun Histopatolojisi	5
2.2.2. Aterogenez Hipotezleri	8
2.2.3. Ateroskleroz Patogenezi	10
2.2.4. Ateroskleroz Patogenezinde Rol Alan Maddeler	13
2.3. Akut Faz Reaktanlarının Ateroskleroz ve İnflamasyondaki Önemi	15
2.3.1. C-Reaktif Protein	15
2.3.2. Fibrinojen	16
2.3.3. Lökositler	17
2.3.4. Albümin	17
2.4. Aterosklerozda Risk Faktörleri	19
2.5. Epidemiyoloji	21
2.6. Koroner Arter Hastalığı	22
2.7. Kararlı Koroner Arter Hastalığı	23
2.7.1. Tanımlar ve Patofizyoloji	23
2.7.2. Doğal Seyir ve Prognuzu	23
2.7.3. Tanı ve Değerlendirme	24
2.8. Akut Koroner Sendromlar	30
2.8.1. Miyokard Enfarktüsünün Evrensel Tanımı	30
2.8.2. Akut Koroner Sendrom Sınıflandırılması	32
2.8.3. Klinik Tablo	32
2.8.4. Tanısal Araçlar	33
2.8.5. Görüntüleme	35

2.8.6. Ayırıcı Tanılar	37
2.9. Syntax Skoru	38
2.10. Syntax 2 Skoru	40
3. GEREÇ VE YÖNTEM	42
3.1. Çalışma Popülasyonu	42
3.2. Yöntem	43
3.3. İstatistiksel Analiz	44
3.4. Çalışma Protokolü	44
4. BULGULAR	45
4.1. Demografik ve Klinik Bulgular	45
4.2. Laboratuvar Sonuçları	46
4.3. Klinik Takip Verileri	48
4.4. Korelasyon Analizleri	49
4.4.1. Yaş ve Kan Parametrelerinin Syntax-2 Skoru ve Rezidü Syntax-2 Skoru ile Korelasyonu	49
4.4.2. Nötrofil, Lenfosit, Nötrofil / Lenfosit Oranı Parametrelerinin Syntax-2 Skoru ve Rezidü Syntax-2 Skoru ile Korelasyonu	50
4.4.3. Fibrinojen, Albümin, Fibrinojen / Albümin Oranı Parametrelerinin Syntax-2 Skoru ve Rezidü Syntax-2 Skoru ile Korelasyonu	51
4.5. Multivariate Logistik Regresyon Analizi	53
4.6. ROC Analizi	54
5. TARTIŞMA	55
6. SONUÇLAR	61
7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI	62
8. ÖZET	63
9. ABSTRACT	65
10. KAYNAKLAR	67
11. EKLER	95
Ek 1. Aydınlatılmış Onam Formu	95
Ek 2. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı	99

SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AA	Araşidonik Asit
ADP	Adenozin Difosfat
AF	Atrial Fibrilasyon
AKS	Akut Koroner Sendrom
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMI	Akut Miyokart Enfarktüsü
AMP	Adenozin Monofosfat
AST	Aspartat Aminotransferaz
CK	Kreatin Kinaz
CRP	C-Reaktif Protein
cTnI	Kardiyak Troponin I
cTnT	Kardiyak Troponin T
DM	Diyabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
GFR	Glomerüler Filtrasyon Hızı
HB-GF	Heparin-Binding Growth Factor
HDL	Yüksek Dansiteli Kolesterol
HPL	Hiperlipidemi
HT	Hipertansiyon
IFN- γ	İnterferon- γ
IL-1β	İnterlökin 1 Beta
KABG	Koroner Arter Baypas Greftleme
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KMR	Kardiyak Manyetik Rezonans
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LDL	Düşük Dansiteli Kolesterol
LV	Sol Ventrikül
MI	Miyokart Enfarktüsü

MRFIT	Multiple Risk Factor Intervention Trial
NO	Nitrik Oksit
NSTE-AKS	ST Yükselmesiz Akut Koroner Sendromlar
NSTEMI	ST Yükselmesiz Miyokart Enfarktüsü
PKG	Perkütan Koroner Girişim
TF	Doku Faktörü
TG	Trigliserid
TK	Total Kolesterol
TNI	Troponin I
USAP	Unstabil Anjina Pektoris
VKİ	Vücut Kitle İndeksi

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Göğüs ağrısının geleneksel klinik sınıflandırılması	26
2.2. Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti'ne göre anjina ciddiyetinin sınıflandırılması	26
2.3. Kararlı anjinal belirtileri olan hastalarda klinik test öncesi olasılıklar	29
2.4. Evrensel miyokard hasarı ve miyokard enfarktüsü tanımları	31
2.5. Syntax skoru algoritması	39
3.1. Çalışmada dışlanan hastalıklar	43
4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri	46
4.2. Gruplar arası kan parametrelerinin karşılaştırılması (Syntax-2 skoru)	47
4.3. Gruplar arası kan parametrelerinin karşılaştırılması (rezidü Syntax-2 skoru)	48
4.4. Gruplar arası klinik sonuçların karşılaştırılması	49
4.5. Yaş ve kan parametrelerinin Syntax-2 skoru ve rezidü Syntax-2 skoru ile korelasyonu	49
4.6. Nötrofil, lenfosit, nötrofil / lenfosit oranı parametrelerinin Syntax-2 skoru ve rezidü Syntax-2 skoru ile korelasyonu	50
4.7. Fibrinojen, albümin, fibrinojen / albümin oranı parametrelerinin Syntax-2 skoru ile korelasyonu	51
4.8. Fibrinojen / albümin oranı ile nötrofil / lenfosit oranı arasındaki Pearson korelasyonu	52
4.9. Multivariate lojistik regresyon analizi	53
4.10. ROC analizi	54

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Arter duvarı anatomisi	2
2.2. Ateroskleroz gelişimi	4
2.3. Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu	5
2.4. Tip II aterosklerotik lezyonların progresyonu	5
2.5. Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu	6
2.6. Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu	7
2.7. Aterogenezin hasara-cevap teorisi	9
2.8. Temel ateroskleroz süreci	12
2.9. Adezyon molekülleri ve aterogenez	14
2.10. KKAH şüphesi olan hastalarda ilk tanısal değerlendirme	24
2.11. Syntax II skoru çevrimdışı uygulama için puan nomogramı	41
4.1. Fibrinojen / albümin oranı ile Syntax skoru arasındaki ilişki	52
4.2. ROC eğrisi	54

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada tüm nedenlere bağlı ölümlerin ilk sıralarında yer almaktadır. Yapılan değerlendirmelerde 2001 yılında tüm dünyadaki ölümlerin %29,1'i kardiyovasküler kökenli iken 2030 yılı için bu oranın %32,5 olması öngörülmektedir. Bu oran ülke bazında gelişmişlik düzeyine göre farklılık göstermektedir. Ayrıca sosyal ve çevresel faktörlerin de bu oranlarda önemli rol oynadığı unutulmamalıdır. Sistemik hipertansiyon, diyabet, dislipidemi ve sigara KAH için bilinen majör risk faktörleridir. Koroner olaylar her zaman geleneksel risk faktörleri olan kişilerde ortaya çıkmamaktadır. KAH aterosklerotik lezyonlarla karakterize olup, enflamasyonun ateroskleroz, plak rüptürü ve tromboz insidansında önemli bir rolü vardır. Bu yüzden yeni risk faktörleri ve biyobelirteçlerin araştırılması gerekmiştir. Daha önceki çalışmalar C-reaktif protein, nötrofiller, trombositler, fibrinojen ve albümin dahil olmak üzere çeşitli enflamatuvar biyobelirteçleri KAH ve prognozu ile ilişkili olduğunu göstermiştir (1).

Bu çalışmada iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin yanında akut faz yanıtı olarak salınımı artan pozitif akut faz reaktanı fibrinojen ve negatif akut faz reaktanı olarak kan düzeyi düşen albüminin birlikte kullanılarak koroner arter hastalığı ciddiyetinin ve gelecek mortalite ve morbidite ile ilişkili olup olmadığının öngörülmesi amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

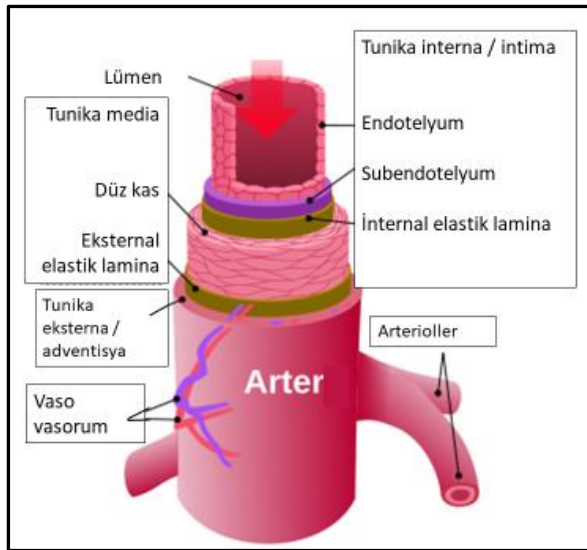
2.1. Arter Duvarının Anatomisi

Arter duvarı histolojik olarak üç tabakadan oluşur: - Kan ile temas edip bariyer görevi yapan tunika intima, - Düz kas tabakası olan tunika media ve - Bir bağ dokusu tabakası olan tunika adventisya (2).

Tunika intima: Endotel denen tek katlı yassı epitel ve minimal primitif mezenkimal hücreler içeren bağ dokudan oluşur. Endotel kan ile damarın arasında fonksiyonel bir engel görevi görmekte, transport ve metabolizmayı düzenlemekte, lokal ve sistemik vasküler fizyolojik fonksiyonların modülasyonunu sağlamaktadır.

Tunika media: Arter duvarının en kalın tabakasıdır. Büyük kısmı, ekstraselüler matriks içerisine gömülmüş olan, lokal ve hüморal uyarılara yanıt olarak vasküler tonusu düzenleyen düz kas hücrelerinden meydana gelmektedir. En küçük atar damarlar olan arteriyollerin tunika mediası tek bir damar düz kas hücre tabakasından oluşur. Arteriyoller ve küçük arterler direnç damarları olarak isimlendirilirler ve damar direncini direkt olarak etkileyerek kan basıncının ayarlanmasında görev alırlar.

Tunika adventisya: Çevresinde bulunan bağ dokusu stroması ile devamlılık gösteren fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler, sempatik sinir uçları, kan damarları ve lenfatikleri içeren ve arterin en dış tabakasını oluşturan bir bağ dokusu tabakasıdır (Şekil 2.1). Normal arterde medianın iç kısmı ve intima vaskülerdir (2).



Şekil 2.1. Arter duvarı anatomisi

2.2. Ateroskleroz

Tüm dünyada en sık mortalite ve morbidite sebebi olan kardiyovasküler hastalıklarının en sık sebebi aterogenez ve buna eklenen trombüstür (3,4).

Aterosklerozun oluşum ve gelişim süreci ilk kez 1856'da Rudolph Virchow tarafından plazma komponentlerinin arter duvarında inflamatuvar bir cevap oluştuğunda meydana geleceğini öne sürmesi ile başlamıştır. Çok sayıda yapılan çalışmalar sonucunda ateroskleroz oluşumunda ortak bir hipotez ortaya konmuş ve arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen kompleks bir inflamatuvar fibroproliferatif yanıtı bağlanmıştır (3,4).

Aterosklerozun başlangıç lezyonu intima tabakasıdır ve çocukluk döneminde yağlı çizgilenmeler olarak başlamaktadır. İntima tabakasının endotel ve subendotelyal bölgelerinde lipid birikimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve değişik derecelerde fibrozis izlenir.

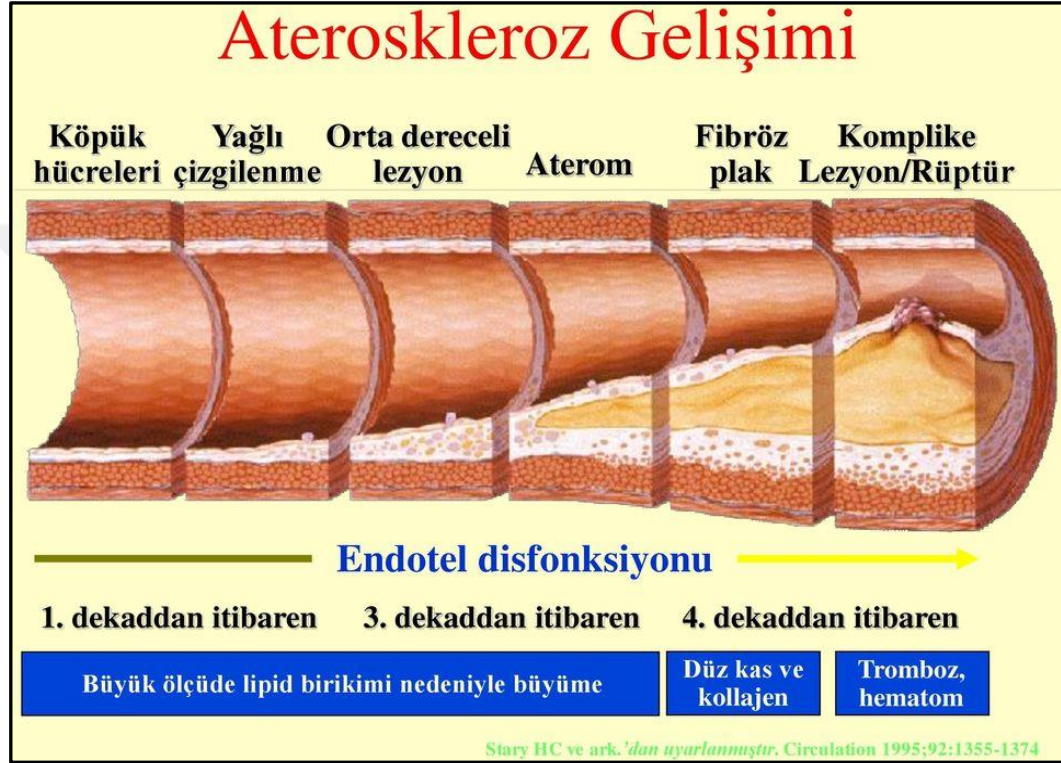
Ateroskleroza bağlı gelişen klinik semptom ve bulgular ise plak gelişimi, olgunlaşması ve boyutlarındaki artıştan çok mevcut plakların dejenerasyonu, plakta fissür gelişmesi veya plak rüptürü gibi plağa bağlı komplikasyonlarla ilişkilidir. Damar duvarının lipid içeriğe karşı oluşturduğu inflamatuvar cevap veya onarım yanıtı aterosklerotik plağın vazgeçilmez bir komponentidir (5).

Patologlara göre üç tip aterosklerotik plak vardır:

1. Yağlı çizgilenme,
2. Fibröz plak,
3. Komplike lezyonlar.

Yağlı çizgilenmeler bol miktarda lipid damlacıkları ile dolu olan makrofajların intimada birikmesiyle meydana gelir. Bu oluşumlara köpük hücresi denmektedir. Fibröz plak, yağlı çizgilenmelerdeki artan sayıda lipid yüklü düz kas hücrelerinin oluşturduğu konnektif doku birikimi ile oluşmaktadır. Komplike lezyonlar ise lipid, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ilave olarak hematomları ya da trombotikleşmiş depozitleri içeren plaklardır. Komplike lezyonlar daha çok fibröz plağın rüptürü sonucu oluşurlar. Patologlar hassas plaklarda karakteristik 3 histolojik özellik göstermişlerdir; büyük bir lipid çekirdek, inflamatuvar hücrelerin birikmesi ve ince fibröz kep (6). Kararlı ve hassas plaklar lipid kor genişliği ve

makrofaj hacmi açısından belirgin farklılıklar göstermektedir. Felton ve arkadaşları 334 kişinin aorttaki plaklarını incelemişler ve çatlamış, hassas plaklarda kararlı plaklara göre 4 kat fazla lipid, 8 kat fazla makrofaj alanı ve üçte bir kalınlıkta fibroz kep mevcuttur (7). Ancak bu durumlar kesin bir şekilde ortaya konulamamıştır (Şekil 2.2).

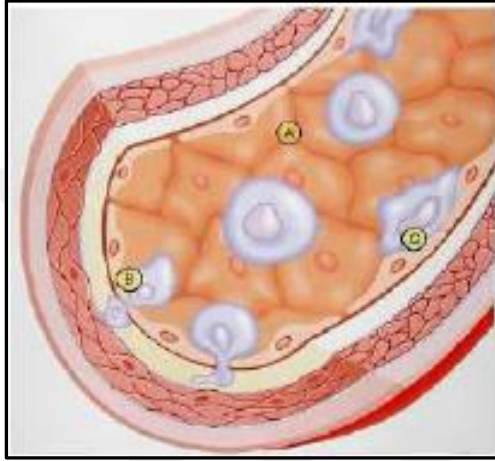


Şekil 2.2. Ateroskleroz gelişimi teorisi. Hassas plağın rüptürü (%75) veya erozyonu (%25) sonucu akut koroner sendrom gelişir. Bu plakların; lipid ve makrofaj içeriği fazla, düz kas hücresi içeriği az, fibröz kapsülü ince ve doku faktörü içeriği yüksektir. Plaklar aktif (proteolitik enzimlerle) veya pasif olarak (fibröz kapsülün en güçsüz noktası olan omuz bölgesi) yırtılırlar.

2.2.1. Aterosklerozun Histopatolojisi

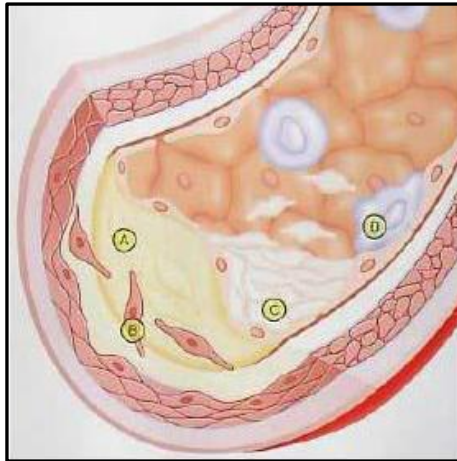
Amerikan Kalp Cemiyeti Damar Lezyonları Komitesi, lezyonun ilerleme sürecini sekiz farklı evreye ayırmıştır (8,9).

Tip I Lezyon: İlk oluşan lezyondur. Az miktarda lipid birikimi ve nadir sayıda köpük hücrelerin bulunur. Yeni doğanların yaklaşık yarısında görülebilmektedir (Şekil 2.3).



Şekil 2.3. Tip I aterosklerotik lezyonun progresyonu; endotel geçirgenliği, lökosit göçü, lökosit adezyonu

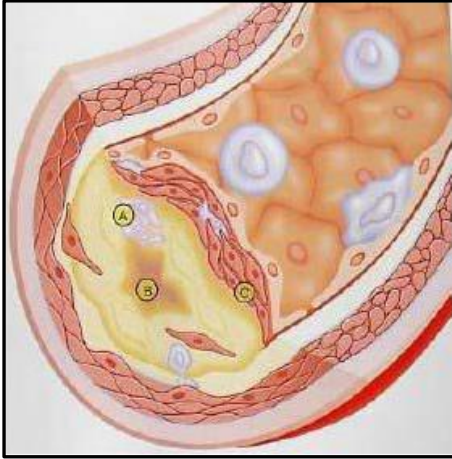
Tip II lezyon: Makrofaj köpük hücreleri daha çok bulunmaktadır ve arter duvarının iç yüzeyinde sarı, kabarık yağlı çizgilenmeler şeklinde görünür. Bu lezyonlarda az sayıda T lenfosit, mast hücresi ve lipid dolu düz kas hücreleri görülür. Çocukluk çağında görülür ve progresyona yatkındır. Risk faktörlerine maruziyetin devam etmesi halinde yıllar sonra kalıcı aterosklerotik lezyonlara dönüşür (Şekil 2.4).



Şekil 2.4. Tip II aterosklerotik lezyonların progresyonu (köpük hücre gelişimi, kas hücresi göçü, trombosit adezyon ve agregasyonu, lökosit adezyonu ve girişi)

Tip III lezyon: Bu lezyonlarda küçük ekstraselüler lipid depozitleri bulunur. Lipidler makrofaj ve T lenfositlerin altında, derin kısımlarda birikirler. Ekstraselüler matriks kompartmanı genişler. Zaman içerisinde bu lezyonlar aterom plağa dönüşürler. Tip I, II ve III lezyonlar daha sonraki lezyonların öncüleridirler ancak klinik semptomlara yol açmazlar.

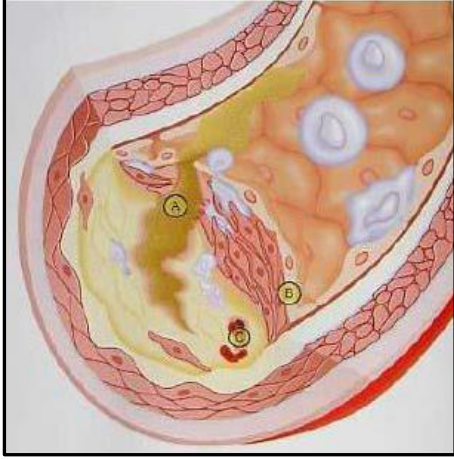
Tip IV lezyon: Bu lezyonlarda ekstraselüler lipid düzeyi artmış ve hücreden yoksun kolesterolden zengin bir havuz oluşmuştur. Lipid içerik dejenere köpük hücrelerinden ve lipoprotein lipidlerden oluşmaktadır. Lipid çekirdeği inflamatuvar hücreler tarafından sarılmış ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu ile örtülmüştür. Normal bir koroner arterde tıkanıklık veya ciddi darlık gelişimi yırtılmış tip IV lezyonda trombüs oluşumu sonucudur (Şekil 2.5). Bu lezyonlar genellikle yarım ay şeklindedir. Vasküler duvar kalınlaşmıştır. Bu safhada lümen çapı, arterde oluşan remodelingle korunmaktadır.



Şekil 2.5. Tip IV aterosklerotik lezyonların progresyonu (makrofaj birikimi, nekrotik çekirdek oluşumu, fibröz tabaka oluşumu)

Tip V lezyon: Bu lezyonda yoğun bir bağ doku depolanması mevcut olup, lipid çekirdek fibröz bir başlık ile sarılmıştır. Bu lezyonlar genelde çok büyük olurlar. Bu sebeple arterde remodeling oluşmadığından lümen çapı daralmıştır.

Tip VI lezyon: Bu lezyonlar çoğunlukla Tip V lezyonların tromboz ya da hematoma ile komplike olmasıyla meydana gelirler. Bu lezyon oluşumunun nedeni plak rüptürüdür (Şekil 2.6). Unstabil anjina ve akut miyokart enfarktüsü gibi klinik olaylar genellikle Tip VI lezyonlarla ilişkilidir.



Şekil 2.6. Tip VI aterosklerotik lezyonların progresyonu (plak rüptürü, fibröz plak kalınlaşması, plak kanaması)

Tip VII lezyon: Kalsifiye olmuş plaklardır.

Tip VIII lezyon: lezyonun neredeyse tamamı kolajen ve düz kas hücrelerince meydana getirilmiştir. Bu plaklar tip V ile tip VI plaklara göre daha stabil olup, tip V ve VI plakların tip VIII plaklara dönüştürülmesi ile klinik olarak anlamlı fayda sağlanır. Birçok çalışmada statinlerin bu plakların stabilize olmasını sağladığı gösterilmiştir (10). İlerlemiş tip IV ile V plaklar klinik semptomlara neden olur. Batı toplumundaki çoğu insanda plak varlığına rağmen herkeste iskemik kalp hastalığı (İKH) gelişmez. İKH gelişenlerde risk faktörleri ile plak sayıları arasında korelasyon vardır. Diyabet, hipertansiyon, sigara ve hiperlipidemi gibi risk faktörleri semptoma sebep olabilecek plak sayısını artırır (11).

Tip IV ve tip V plaklar koroner anjiyografide saptanmayabilir. Çünkü aterosklerotik plağın gerisinde media inceliyor atrofye olarak plağın dışarı değil de içeri doğru tümsekleşmesine neden olur. Ayrıca intimal bir plak, arter duvarının yeniden yapılanmasına ve dış çapın kalınlaşmasına sebep olarak plağın lümen boyutlarını değiştirmeden yerleşmesine katkıda bulunur. Tip V plakların ortak özelliği fibromusküler bir başlık bulundurmasıdır. Lipid çekirdek plak hacminin %10-70'ini oluşturabilir. İnflamatuvar aktivitenin derecesi de plak heterojenitesinin önemli bir parçasıdır (11).

2.2.2. Aterogenez Hipotezleri

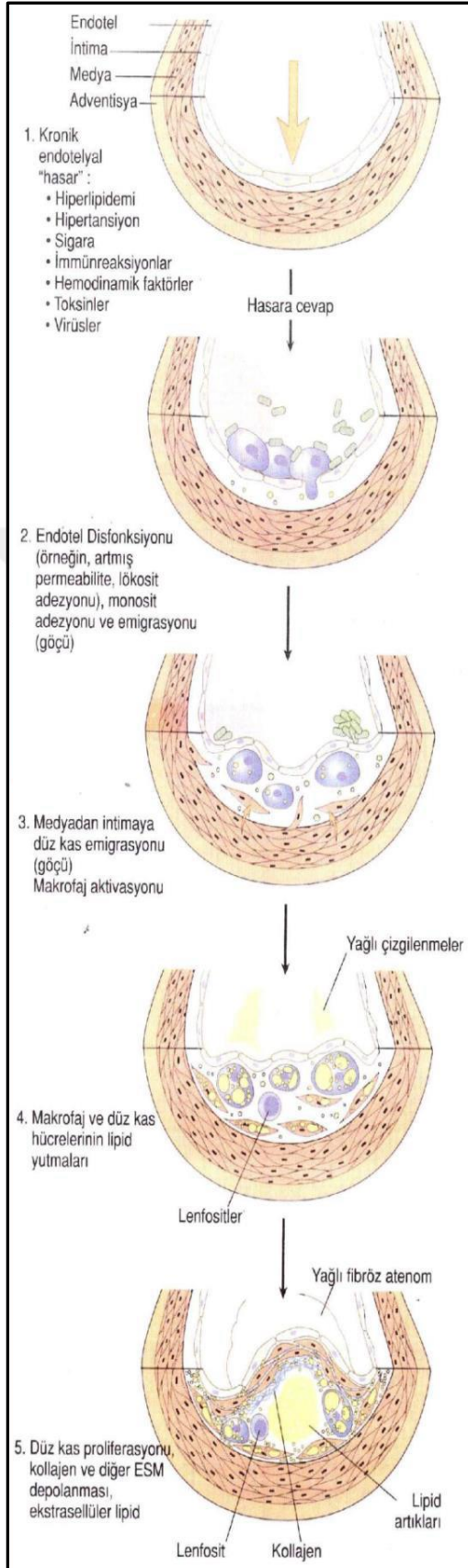
Aterosklerozun patogenezi için çok sayıda hipotez öne sürülmüş olup en çok üzerinde durulan ve kabul edilebilir hasara karşı ortaya çıkan yanıt hipotezidir (12, 13).

Hasara yanıt hipotezi: Kronik veya tekrarlayan endoteldeki hasar bu hipotezin en önemli noktasıdır (12). Bu hipotezin başlangıcına endotel disfonksiyonu neden olmaktadır. Metabolik, toksik, immünolojik, mekanik olaylar ile enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olur. Bilinen geleneksel risk faktörlerinin hemen hepsi (hipertansiyon, diyabet, sigara, hiperlipidemi, okside LDL kolesterol, vb.) endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Bu işlev bozukluğu endotelin kan-damar bariyer, seçici geçirgen ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına neden olur. Bunun sonucunda inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur (13). Kaybolan endotel hücrelerinin yeniden oluşması, endotel geçirgenliğindeki değişiklikler, lökosit adezyonunun artması, vazoaktif madde ve büyüme faktörlerinin salınması endotel disfonksiyonunun göstergeleri olarak sayılabilir (14).

Hasara cevap hipotezinin kökeninde aşağıdaki özellikler vardır: (14)

1. Genellikle hafif, fokal, kronik endotel hasarı alanları oluşması ile sonuçlanan endotel permeabilitesinde artış veya diğer endotel fonksiyon bozuklukları bulgularının olması.
2. Esasen LDL ya da modifikasyona uğramış LDL'yle VLDL lipoproteinlerinin vasküler duvara doğru geçişinde artma olması.
3. Hasarlanan bölgelerde endotel hücreleri, monosit ve makrofajları, T lenfositlerle intimaadaki veya medyaadaki düz kas hücrelerini kapsayan bir seri hücre bazında etkileşimin olması.
4. Ekstrasellüler matriks oluşumu ve intimaadaki düz kas hücrelerinin çoğalması.

Bu hipotezin dışında lipit hipotezi, trombojenik hipotez ve monoklonal hipotezler de bulunmaktadır (14).



Şekil 2.7. Aterogenezin hasara-cevap teorisi

2.2.3. Ateroskleroz Patogenezi

Plak oluşumunun ilk basamağını aterojen olan lipoproteinlerin subendotel alana geçmesi oluşturur. Endotel altına geçen bu lipoproteinler modifikasyona uğrar ve kümelenirler. LDL'nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır ve bu yüzden LDL ekstrasüler matrikste tutulur. Matriksteki proteoglikanların LDL afinitesi nedeni ile LDL matrikse bağlanır ve bir LDL havuzu oluşur. LDL intimada agregasyon, oksidasyon ve degradasyonu içeren enzimatik ve non-enzimatik yollarla bir dizi modifikasyona uğrar. Oksidasyon sonucunda lizofosfatidilkolin gibi modifiye lipidler oluşur. Modifiye lipidler daha aterojeniktir (15). Bu modifiye lipidlerin bir kısmı sinyal molekül gibi davranarak endotel hücrelerini aktive eder. VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1) ekspresyonuna neden olur (16).

Hiperkolesterolemi gibi pro-aterojenik durumlara maruz bırakılan deney hayvanlarında, subendotelial tabakada kandaki lipidlerin birikimine ek olarak endotel yüzeyinde de lökosit adezyon moleküllerinin arttığı gösterilmiştir (17). Makrofaj çöpçü hücreler tarafından pro-inflamatuar ve sitotoksik okside LDL'ler tanınır ve hücre içine alınır. Makrofajların LDL'yi fagozite etmeleri sonucunda hücre içinde lipid birikimi ile köpük hücreleri oluşur (Şekil 2.8). Çöpçü hücre reseptörleri down regülasyona uğramazlar. Düzensiz LDL alımı devam eder ve hücre lidiple dolu hale gelir. Bu makrofaj köpük hücreleri tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) ile metalloproteinazların yanı sıra prokoagülan doku faktörünü de içeren, çok sayıda inflammatuar sitokinler üretir (18,19).

Lipoprotein birikimi Apo-B ve matriks proteoglikanları arasındaki etkileşim ile meydana gelir (20,21).

Endotel ve düz kas hücreleri tarafından üretilen kemotaktik sitokinler nedeni ile lipid birikimi ve modifikasyonu artar. Yağlı çizgilenmeler, endotelde köpük hücrelerinin ve T lenfositlerin ekstraselüler kolesterolle beraber birikmesidir.

Aterosklerotik plakta aktif makrofaj ve T lenfosit bulunması immünolojik reaksiyonun olduğunu göstermektedir. Lezyonda immünglobulinler gösterilmiş olmasına rağmen B lenfositler aterosklerotik plakta bulunmamaktadır. Benzer şekilde, aterosklerotik plağa sahip damardaki adventisya tabakasında inflammatuar infiltratta plazma hücreleri bulunmasına rağmen plak içinde bu hücreler oldukça nadirdir. Ateroskleroza olan hastalarda ve hastalığın deneysel modellerinde okside

LDL'ye karşı oluşan oto-antikorların yüksek seviyelerde olduğunun gösterilmesi immünite ile ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişkiyi net olarak ortaya koymuştur. Ateroskleroza kolaylaştıran diğer bazı aterojen substrat moleküller arasında ısı şok proteini 60, Chlamydia pneumoniae proteinleri ve Herpes simplex tip 1 antijenleri sayılabilir (22). Makrofajlar, hücre içindeki modifiye lipoproteinleri, hücre membranında bulunan sınıf 2 histokompatibilite antijenleri (MHC sınıf 2) aracılığı ile diğer immün sistem hücrelerine sunarlar. Burada immün reaksiyonun merkezinde antijen olarak modifiye lipoproteinler bulunur. CD4(+) T lenfositler, antijen-MHC sınıf 2 komplekslerini tanır ve aktive olur. Bu lenfositler otokrin büyüme faktörleri ve sitokinleri salgırlarlar. Bu durum selüler sitotoksisiteyi artırır.

Aterosklerotik plakta bulunan T lenfositler daha çok, makrofajı aktive eden ve inflamasyona sebep olan T helper 1 (Th-1) tipindedir. Birçok çalışmada, T lenfositlerin, özellikle de Th-1 hücrelerinin pro-inflamatuar düzenleyici etkileri ile plak gelişimi ve inflamasyonun oluşmasında etkin oldukları gösterilmiştir (23). Belirgin vasküler aktivitesi olan interferon gama (IFN- γ) T helper hücrelerinin salgıladığı en önemli sitokindir. IFN- γ aynı zamanda makrofajları aktive eden majör sitokin olup fagozitozu artırmak için makrofajları uyarır; TNF- α ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılatarak proteolitik enzimlerin açığa çıkmasına neden olur. Böylece büyük miktarda toksik oksijen radikalleri ve nitrik oksit (NO) oluşur (24). Bütün oluşan bu immün reaksiyonlar sonucunda ateroskleroz gelişimi hızlanır.

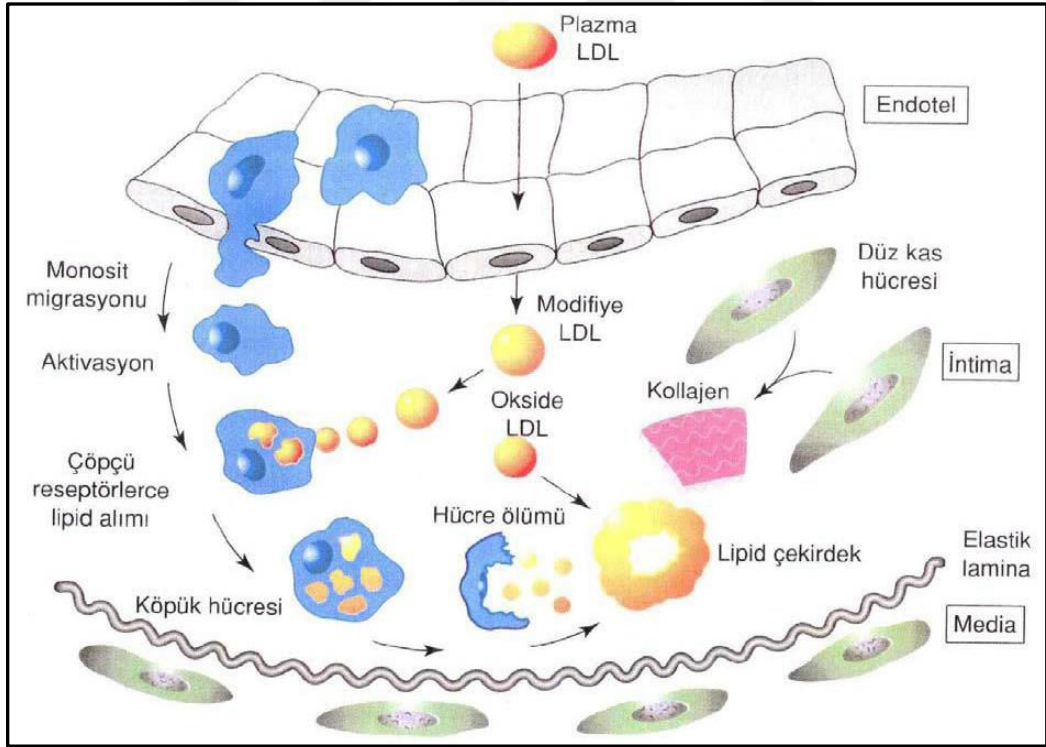
Lipid Çekirdek

Lipid çekirdek, intima tabakasındaki bağ doku hücre kalıntıları ve kolesterolden meydana gelen potansiyel boşluktur. Hücre dışı lipidlerin bir bölümünü doğrudan intimal matriks proteoglikanlarına bağlı LDL oluşturur (2). Ancak lipid esterleri ve kolesterol daha çok ölen köpük hücrelerinden salınır. LDL oksidasyonu ile oluşan lipid peroksidazlar ile makrofajlar öldürülebilirler, ancak yapılan son çalışmalarda makrofaj hücre ölümünün apoptoz yolu ile olduğunu gösteren kanıtlar gösterilmiştir (25). Apoptoz, hücresel plaklarda çok miktarda olan TNF- α ile beraber Makrofaj Koloni Stimulan Kemotaktik Faktör-1 (MCSF-1) gibi büyüme faktörlerinin tükenmesi ile indüklenebilir. Çekirdekteki makrofajlardan salınan doku faktörü (TF) bu bölgeyi trombojenik hale getirir (26).

Yağlı Çizgilenme ve Plak Oluşumu

Düz kas hücre göçü ve çoğalması ile kolajen depolanması, çeşitli büyüme faktörlerinin etkisiyle gerçekleşir. Bu faktörler düz kas hücreleri ve buradaki diğer bazı hücreler tarafından salınır. Düz kas hücre çoğalmasını damar duvarındaki trombosit, fibrin ve trombin birikimi de uyarabilir. Düz kas hücrelerinin subendotelyal aralığa geçmeleri ile lipid çekirdeği endotelden ayıran fibröz bir başlık oluşur. Buna fibröz başlık denir. Düz kas hücrelerinin fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinler ile uyarılması proliferasyonu daha da artırır.

Fibröz başlık ile lipid çekirdek endotelden ayrılmış olmasına rağmen bu durum damar lümeninde daralmaya neden olmaz. Oluşan plaklarda, IFN- γ ile düz kas hücre proliferasyonunu düzenleyen T lenfositler bulunur. Plaklardaki bu CD4(+) T lenfositler, makrofajlarla etkileşerek aktivasyon, sitokin ve doku faktörü ekspresyonu ve metalloproteinaz üretimine neden olur.



Şekil 2.8. Temel ateroskleroz süreci. İntima tabakasına geçen LDL modifikasyona uğrar ve takiben monosit göçüyle sonuçlanan değişiklikler başlar. İntimada daha da fazla oksidasyona uğrayan LDL, makrofajlarca aktif şekilde alınır ve köpük hücreleri oluşur. Makrofajların ölümüyle serbestleşen lipidler çekirdeği oluşturulur. Endotel hücreleri ve makrofajlarca salınan büyüme faktörleri, düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve bağ dokusu matriksinde sentezi tetiklerler (27).

2.2.4. Ateroskleroz Patogenezinde Rol Alan Maddeler

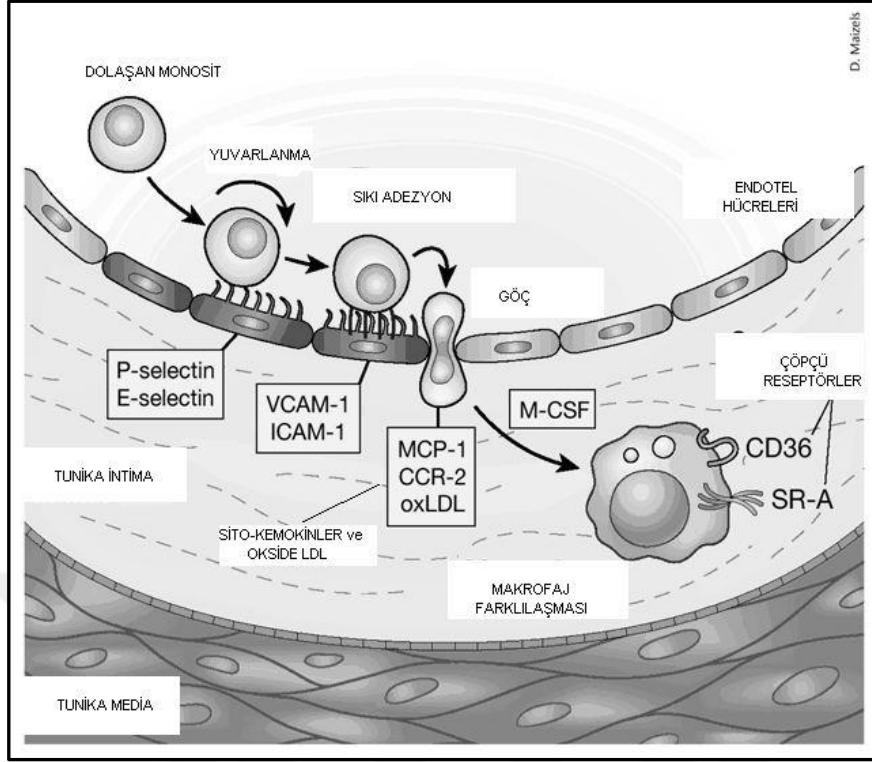
Adezyon Molekülleri (Şekil 2.9)

Endotel disfonksiyonu sonucu hücre yüzeyindeki adezyon molekülü sayısında artış meydana gelir (up-regulasyon). VCAM-1 ve intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) gibi moleküller lökositlerin endotele kolay tutunmasını sağlarlar. İnsanlarda henüz kanıtlanamamakla birlikte, yüksek miktarda kolesterolle beslenen deney hayvanlarında, lezyonlu arter bölümlerinde, endotel yüzeyinde VCAM-1 seviyesinde artma olduğu gösterilmiştir (28,29).

Aterosklerotik lezyonların olduğu bölgelerde (dallanma noktaları gibi) sıklıkla laminar akım bozulmuştur. Normal arterlerdeki laminar akımın itme gücü VCAM-1'in ekspresyonunu baskılayabilir. Ek olarak normal laminar akım endotelden nitrik oksit (NO) salınımını artırır. Salınan NO sayesinde hem vazodilatasyon gerçekleşir hem de lökosit adezyonu engellenir. Hemodinamik güçlerdeki lokal bozukluk hücresel mekanizmaları etkileyerek ateroskleroza yatkınlığı artırır.

Adezyon, monosit ve lenfositlerin endotel yüzeyindeki VCAM-1 reseptörüne tutunması ile gerçekleşir. Endotel duvarında selektin ailesi molekül ve reseptörleri ile etkileşime giren lökositler yuvarlanmaya başlarlar. Endotel yüzeyine sıkı adezyon sonrasında gap junction'lar aracılığı ile ekstravasküler alana geçerler (diapedez). Takiben intima tabakasına geçerler ve endotelial hücreler arasından geçiş olur (transmigrasyon). Bu olayı monosit kemotaktik protein-1(MCP-1) ve diğer kemotaktik ajanlar kolaylaştırır. Sitokinler lökosit birikiminde düzenleyici rol oynarlar. Modifiye olmuş lipoproteinler damar duvarı hücrelerinin sitokin salınımını artırarak lipoprotein modifikasyon ve birikimi ile lökosit birikimi arasında ekstra bağlantı sağlar.

İntegrinler hücrelerin birbirine ya da çevresindeki yapılara tutunmasını sağlar. Plağın komplike olması sonucu aktive olan trombositlerin endotel hücrelerine ve subendotelial yapılara tutunmasını sağlayan glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri integrin yapısındadır (30). E-selektin lökositlerin endotel hücrelerine tutunmasını sağlarken P-selektin ateromada lökositlerin çağırılması ve endotel üzerinde yuvarlanmasında etkilidirler (30).



Şekil 2.9. Adezyon molekülleri ve aterogenez

Sitokinler

Aterosklerozun başlaması, adezyon moleküllerinin miktarının artması ve plağın komplike olmasında sitokinlerin önemli bir etkisi vardır. Esas prokoagulan sitokin IL-6'dır ve fibrinojen, CRP ve plazminojen aktivatör inhibitörü tip-1 düzeyini artırır. Salınan kemotaktik maddelerle lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgılar. IL-1, TNF- α , CRP gibi sitokinler, adezyon molekülü salınımını artırır ve endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olurlar ve trombojenisiteyi artırırlar. İnterlökin-1 β (IL-1 β) ve TNF- α gibi sitokinler endotel hücresinde VCAM-1 geninin transkripsiyonuna neden olup plak oluşumuna neden olur.

Aterom plakta bulunan bir diğer sitokin MPC-1, daha fazla sayıda monositi plak bölgesine çeker (31). Lezyondaki T lenfositlerden salınan interferon- γ 'nın (IFN- γ) düz kas hücrelerinin apoptozisine sebep olarak plakta hasara yol açtığına inanılır (31,32). İnterlökin-1 β ve TNF- α makrofajları aktive eder ve metalloproteinaz salgılamalarını sağlar. Metalloproteinazın akut koroner sendrom oluşumunda önemli olduğu bilinmektedir (33,34).

Büyüme faktörleri

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF): Trombositlerin α granülleri içerisinde depolanan çok güçlü bir mitojendir. Proliferasyon yeteneği olan bütün hücrelerde proliferasyonu uyarabilir. Bir başka deyişle bu faktör ile karşılaşan düz kas hücrelerinde hem proliferasyon hem de bağ doku sentezi artar.

Fibroblast büyüme faktörü (FGF): Bu faktör endotel, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanır. Bu salınım hücre hasarı oluştuğunda görülür ve salındığında hem endotel hem düz kas hücrelerinde proliferasyon uyarılır.

Transforming growth factor β (TGF- β): Endotel ve makrofajlar tarafından salınan bu faktörün düşük dozları proliferasyonu uyarırken yüksek dozları proliferasyonu baskılar. Ayrıca bugüne kadar gösterilmiş en güçlü bağ dokusu yapılarının sentezini uyaran faktördür.

Heparin-binding epidermal growth factor (HB-GF): Düz kas hücreleri ve aktive makrofajlardan salınır. PDGF kadar etkin bir mitojendir.

İnsulin-like growth factor (ILGF): Fibröz başlık oluşumu ve stabilizasyonu artırır.

2.3. Akut Faz Reaktanlarının Ateroskleroz ve İnflamasyondaki Önemi

Plak rüptürü sonucunda gözlenen trombosit agregasyonu ve tromboz akut iskemik olaylara neden olur (35). İnflamasyon, aterosklerozun oluşum, gelişim ve progresyonuna sebep olur. Artmış serum akut faz reaktanları düzeyi ile aterosklerozun gelişimi, miyokart enfarktüsü gibi yan etkiler arasındaki ilişki epidemiyolojik olarak dokümanite edilmiştir (36-38). Bu moleküller serum C-reaktif protein (CRP), pentraxin 3, amiloid A, homosistein ve fibrinojendir (36-38).

2.3.1. C-Reaktif Protein

CRP karaciğerde üretilen bir plazma proteini olup sistemik inflamasyonu gösteren dinamik ve duyarlı bir belirteçdir (39). Düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'e bağlanan CRP aterosklerotik plaklarda gösterilmiştir. Bu nedenle akut koroner sendromlardaki (AKS) önemi araştırılmıştır (40-42). AKS ile yüksek CRP

düzeyleri arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (36-38). Liuzzo ve ark. (43) unstabil anjina pectoris (USAP) hasta grubunda artmış CRP ve serum amiloid A düzeyleri ile miyokart hücre hasarı arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Son analizlerde Chew ve ark. (44) perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda CRP düzeyini 1 aylık ölüm ve miyokard enfarktüsü riskini öngördüren bir parametre olduğunu göstermişlerdir. CRP generalize inflamasyon ve aterogeneze ilişkili inflamasyonu gösteren iyi bir belirteçtir (45-47).

2.3.2. Fibrinojen

Fibrinojen (Faktör I) yapısal olarak disülfid köprüleri ile kovalent bağlarla bir arada tutulan büyük bir ikili moleküldür. Simetrik yarı moleküllerin her biri A α , B β ve γ adını alan üç değişik polipeptid zincirini içeren bir küme oluşturur. Bu zincirlerin üçü de karaciğerde sentezlenir (48).

Fibrinojenin fibrine dönüşmesi trombosit agregasyonunda majör rol oynar. Aynı zamanda plazma vizkozitesini ve eritrosit agregasyonunu sağlar. Akut faz yanıtı olarak sentez ve salınımı artar. Bazı çalışmalarda fibrinojen düzeylerinin artışı ile KAH ve AMI arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (49,50).

Fibrinojen düzeyini düşüren bir ajanın olmamasına rağmen, bazı ajanlarla total kolesterol ve inflamasyonun azaltılmasıyla fibrinojen düzeyleri de düşmüştür. Genetik polimorfizme bağlı değişen fibrinojen düzeyleri MI riskini artırmaz. Tüm bu bulgular fibrinojenin KAH'daki önemine yönelik araştırmalar yapılmasına neden olmuştur.

AMI hastalarında gelecekteki fatal ya da nonfatal olayları ön gördürmede ihtilaflı olmasına rağmen birçok çalışmada artmış fibrinojen düzeyleri KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (49,50). 1984 - 1998 yıllarındaki 22 çalışmayı içeren meta analizde fibrinojen konsantrasyonuyla kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki incelenmiş ve yüksek fibrinojen seviyesinin kardiyovasküler hastalıklar için yüksek riski gösterdiği bulunmuştur (51).

2.3.3. Lökositler

Lökositoz, genellikle enfeksiyona ya da inflamasyona nadiren de kemik iliği hastalıklarına bağlı gelişir. Kortikosteroidler, lityum, beta agonist gibi ilaçlar bazen de fizyolojik stres olayları lökositoza neden olabilir.

Lökositler bir çalışmada iskemik inme, periferik arter hastalığı ve AMI hastalarında koroner arter hastalığının bir belirteci olması açısından değerlendirildi. İskemik olayları takiben ilk bir hafta içerisinde lökositoz özellikle de nötrofiller yüksek riskli hasta grubunda iskemik dolaşım hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (52).

Nötrofiller

Nötrofiller trombüs formasyonuna yol açarlar. Akut stres, travma, AMI gibi durumlarda dolaşımdaki nötrofil sayısı hızla artar. AKS, stabil anjina, sistemik inflamatuvar hastalıklarda nötrofil aktivasyonu karşılaştırıldı. AMI erken tanısında ve risk sınıflamasında nötrofil sayısının ek bir yararı olup olmadığı açısından gözlemsel, prospektif, çok merkezli çalışma yapıldı. Bu çalışmada göğüs ağrısı olan AMI hastalarında nötrofillerin erken tanıda ek bir yararının olmadığı ancak ölüm riski artmış hasta grubunu ayırt etmede etkin olduğu gösterildi (53).

2.3.4. Albümin

Albümin majör plazma proteini olup normal değer aralığı 35-50 gr/L (3.5-5 gr/dL)'dir. Birçok endojen (bilirubin, hormonlar ve yağ asitleri) ve eksojen (ilaçlar) moleküllere bağlanır. Plazmada en çok bulunan proteindir ve kandaki proteinlerin %60'ını oluşturur. Vücuttaki toplam albüminin %30-40 kadarı kanda mevcuttur. Geri kalanı doku sıvılarında, özellikle kas ve deride, az miktarda gözyaşı, ter, mide suları ve safrada bulunur. Yağ asitleri ve çeşitli bazı maddeleri kanda taşıyan albüminin en önemli işlevi, kan ile doku sıvıları arasında suyun dengelenmesini (osmotik basıncı) sağlamaktır.

Suda çözünürlükleri düşük olan yağ asitlerinin kandaki başlıca taşıyıcısı albümindir. Ayrıca, serbest oksijen radikallerine bağlanıp onları kontrol eder, bilirubin gibi suda çözünmeyen metabolizmanın toksik ürünlerine bağlanarak onları zararsız hale getirir. Birçok fizyolojik süreçte etkin olan NO'nin de kandaki başlıca taşıyıcısı albümindir. Bu maddelere bağlanması sayesinde albümin hem bu

maddelerin kandaki konsantrasyonlarını düşük ve zararsız düzeylerde tutar, hem de onların ihtiyaç duyuldukları yerlere ulaşmalarını sağlar (54).

Albümin platelet fosfolipaz A2 (PLA2) aktivitesini artırarak platelet fosfolipidlerinden araşidonik asit (AA) sentezini artırır. Ancak araşidonik asitten tromboksan A2 sentezini inhibe eder (55). Tromboksan sentaz aktivitesi ile PGH2'den tromboksan A2 sentezlenir. Albümin izomeraz aktivitesini artırarak PGH2 oluşumunu baskılayıp platelet agregasyonu üzerine inhibe edici etkisi olan PGD2 sentezini artırır.

Vasküler ADPaz damar endotelinde fonksiyon gösteren adenzin difosfat (ADP)'dan adenzin monofosfat (AMP), AMP'den adenzin üreten bir enzimdir. AMP zayıf, adenzin güçlü bir platelet inhibisyonuna neden olur. Albümin 'in çalışmalarda vasküler ADPaz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (56).

Albümin fibrinolizisi artırarak kırmızı kan hücresi agregasyonunu inhibe eder. Fibrinojenin endotel hücresine bağlanmasını nötralize eder (57). Böylelikle albümin fibrinojenin birçok protrombotik etkisini antagone eder.

Serbest radikallere bağlı gelişen vasküler endotel hasarı aterogenez sürecinde önemli rol oynar. Azalmış antioksidan düzeyleri, vitamin E ve C düzeyleri artmış iskemik kalp hastalığı ile ilişkilidir. Okside LDL aterosklerozda önemli role sahiptir (58). Bu nedenle birçok çalışmada albümin bir antioksidan role sahip midir diye ilgi alanı olmuştur. Kuzey Finlandiya'daki bir çalışmada albümin içeren antioksidanların koroner arter hastalığına bağlı mortaliteyi azalttığı gösterilmiştir (59). Ayrıca albümin diyabetik hastalarda antioksidan aktiviteyi modüle eder (60).

İki büyük çalışmada, Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ve British Regional Heart Study çalışmasında düşük albümin düzeyi ile vasküler olay insidansında artış gösterilmiştir (61,62).

2.4. Aterosklerozda Risk Faktörleri

Risk faktörleri modifiye edilebilen ve sabit risk faktörleri olarak 2 gruba ayrılmaktadır. Sabit risk faktörleri cinsiyet ve genetikdir. Modifiye edilebilen risk faktörleri ise obezite, hipertansiyon (HT), diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HPL), A tipi kişilik, sedanter yaşam tarzı ve sigaradır (63).

Bu risk faktörlerine ek olarak; endotel disfonksiyonu, lipoprotein (a), homosistein ve CRP düzeyleri yüksekliği yeni risk faktörleri olarak kabul edilmektedirler.

Yaş: Mevcut kılavuzlarda erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Cinsiyet: Menopoz öncesinde KAH kadınlarda erkeklere göre daha az sıklıktadır. Menopozdan sonra, 60 yaş ve üzerinde erkek ve kadınlar için risk eşitlenmektedir. Buna reproduktif dönemde salınan östrojenin koruyucu etkisi neden olur. Östrojenin azaldığı postmenopozal dönemde LDL düzeyi artarken HDL düzeyi azalmaktadır. Ancak premenopozal dönemde diyabet varlığında östrojenin bu koruyucu etkisi ortadan kalkmaktadır (64).

Aile öyküsü: Aile öyküsü pozitif olanlarda; KAH riski 1,3-1,6 kat artmıştır (65). Ayrıca bu grupta, genetik yatkınlık, obezite, HT, HPL, DM gibi birkaç risk faktörü bir arada olabilir (63).

Sigara: Sigara içen sağlıklı genç erişkinlerde endotel bağımlı vazodilatasyonda doza bağlı ve reversible bir bozulma saptanmıştır (66). Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerde, sigara içenlerde içmeyenlerden daha sık koroner trombüs saptanmıştır (67). Mevcut bilgiler, sigaranın doku faktör ekspresyonunu arttırıp plağın trombojenitesini arttırabileceğini düşündürmektedir (68).

Hipertansiyon: Ateroskleroz, KKH ve stroke gelişmesi için bir risk faktörüdür. Kan basıncı yüksekliği ne kadar erken yaşta başlamış ve şiddetli ise koroner damarlarda ateroskleroz o kadar fazladır. Framingham çalışmasının verilerine göre ateroskleroz oluşumu açısından nabız basıncı, diyastolik ve sistolik basınçların yüksekliklerinden daha önde gelir (69).

Hiperlipidemi: Düşük serum HDL, yüksek LDL ve de total kolesterol bağımsız birer risk faktörleridir (70). LDL, çapı küçük olduğundan intimaaya kolay girer ve birikip modifiye olur. Bu nedenle ateroskleroz sürecinde önemli rol alır. LDL, karaciğerden diğer dokulara kolesterolü taşır. LDL'nin yüksekliği damar duvarında kolesterolden zengin aterosklerotik plak oluşumu ve gelişiminden sorumludur. Diğer lipoproteinler VLDL ve şilomikronlar moleköl yapılarındaki büyüklük nedeni ile LDL gibi damar duvarından geçemezler. Bu nedenle ateroskleroza etkileri önemli değildir (71).

Diyabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom: Mikroanjyopati ve makroanjyopatiye sebep olan diyabet kuvvetli bir kardiyovasküler risk faktörüdür (72). Buna vasküler hücrelerde yapısal değişiklikler, endotel ve intima değişiklikleri, kapiller permeabilite değişiklikleri, pıhtılaşma faktör değişiklikleri, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile neden olmaktadır. Ayrıca insülin bir büyüme faktörü olup düz kas hücre proliferasyonunu uyarır. Metabolik sendrom temelde obesite, yüksek trigliserit seviyesi, HT, insüline direnç gibi komponentler içermektedir ve KVV açısından önemli risk oluşturur.

Lipoprotein(a): Lipoprotein (a)'nın seviyesindeki artışların plazminojenin trombolitik aktivitesinde inhibisyona yol açtığı öne sürölmüştür.

Fibrinojen: Fibrinojen seviyesi, trombosit agregasyonunu ve kanın akışkanlığını etkilemektedir. Plazminojenin bağlanması ile etkinleşir ve trombin ile birlikte pıhtının oluşmasında son basamağı yönlendirir. Fibrinojen yaş, obezite, sigara, DM, LDL kolesterol düzeyi, alkol kullanımı, egzersiz seviyesi ile doğru orantılı iken HDL seviyesiyle ters orantılıdır (73). Gothenburg ve Framingham, araştırmalarında fibrinojenin seviyesiyle KV risk arasında anlamlı pozitif ilişki gösterilmiştir (74).

2.5. Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığı (KAH) ülkemizde ve dünyada en sık ölüm nedenidir. Avrupa’da 75 yaş altı ölümlerin kadınlarda %45, erkeklerde %38 olmak üzere kardiyovasküler hastalıklar sorumludur (75). TEKHARF çalışması 2007-2008 tarama verileri KAH’ın 1990’dan beri ülkemizde yılda %6,4 hızında arttığını göstermektedir (76). TEKHARF 2012 verilerine göre ülkemizde yılda yaklaşık 420.000 koroner hadise meydana gelmekte, bunların 120.000’i KAH’ı bilinen hastalarda akut olayın tekrarı, 180.000’i yeni AKS, 120.000’i sessiz olay ve yeni kronik KAH şeklindedir (76).

Ülkemizde AKS’ye bağlı olarak gelişen yaklaşık 95.000 ölüm, yıllık %32 mortaliteye karşılık gelmektedir ve bu oran Avrupa oranlarından yüksektir (76). Türkiye İstatistik Kurumu’nun yaptığı araştırmada dolaşım sistemi hastalıkları %39,9 ile (kadınlarda %44,4, erkeklerde %36,2) ölüm nedenleri arasında açık ara en üst sıradadır (77).

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre KAH’a bağlı ölümlerin önümüzdeki yirmi yılda kadınlarda %120, erkeklerde %137 artacağını öngörmektedir (78). Kronik bir hastalık olan KAH hem ciddi bir ekonomik yük hem de yaşam kalitesine olan olumsuz etkileriyle sosyal bir sorun oluşturmaktadır. Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerine göre tüm yatarak tedavi giderlerinin dörtte birini KAH oluşturmaktadır (79). 2009 yılı istatistiklerine göre ABD’de AKS tanısı ile taburcu edilen hasta sayısı 1.200.000 olup prevalans erkeklerde daha yüksek bulunmuştur (80,81).

STEMI oranı yönteme ve dahil edilenlerin yaş sınırına göre çeşitli veri kayıt sistemlerinde farklılıklar göstermektedir. NRMI-4 (National Registry of Myocardial Infarction) çalışmasında bu oran %29 iken, GRACE çalışmasında %38, GWTG (Get With The Guidelines) projesinde %32 bulunmuştur (81,82). Buna karşın EuroHeart Survey-ACS çalışmasında bu oran %48 ile tüm AKS’lerin yaklaşık yarısıdır (83). STEMI oranında yıllar içinde bir düşüş görülmektedir. Kaiser Permanente Northern California çalışmasında STEMI oranının 1999-2008 yılları arasında %48,5’ten %24’e gerilediği bildirilmiştir (84).

AKS'de veriler yaş ve cinsiyete göre de farklılıklar göstermektedir. Erkeklerde STEMI daha sıkken kadınlarda NSTEMI daha sıktır (85,86). Yaşlı erkeklerde de NSTEMI STEMI'ye göre daha sık bulunmuştur (87). STEMI hastane içi mortalitesi NSTEMI'dan daha yüksek olmasına karşın (%7 ve %3-5), 6 aylık mortalite oranları benzerdir (%12 ve %13). Uzun dönemde ise NSTEMI mortalitesinin daha yüksek olduğu ve 4 yılda STEMI'nın iki katına çıktığı görülmüştür (83, 84, 88).

Türkiye'de AKS'ye ilişkin veriler oldukça sınırlıdır. 2000'li yılların başında yapılan 52 merkezde 3358 MI hastasını kapsayan TÜMARÜ verilerine göre ülkemizde MI tanısıyla yılda toplam 220.000 yatış olmaktadır. Bunların 100.000'i STEMI'dır. Hastane içi mortalite tüm MI'lar için %14, STEMI'da %11'dir (89,90).

Sonuç olarak, AKS'lerin kısa ve uzun dönem mortalite ve morbiditeleri yüksektir. İlk MI sonrası ilk bir yılda kadınlarda %23, erkeklerde %18 olan mortalite, 5 yılda kadınlarda %43 erkeklerde %33'e çıkmaktadır (91). Bu hastalıkta ölüm oranı 25 ile 34 yaşları arasında erkeklerde kadınlardan 3 kat daha yüksek iken, 75 ile 84 yaşları arasında oran 1,6 kata düşmektedir (92). Görüldüğü gibi diğer kalp hastalıklarına oranla yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olan KKH'ın erken tanınması ve müdahalesi oldukça önemlidir.

2.6. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH), epikardiyal arterlerde obstrüktif veya obstrüktif olmayan aterosklerotik plak birikimi ile karakterize patolojik bir süreçtir. Hastalık uzun, stabil periyotlara sahip olabilir, ancak tipik olarak plak yırtılması veya erozyonunun neden olduğu akut aterotrombotik olay nedeniyle herhangi bir zamanda kararsız hale gelebilir. KAH'ın ortaya çıkış biçimleri şunlardır;

- Kararlı koroner arter hastalığı,
- Akut koroner sendromlar (anstabıl anjina, akut miyokard enfarktüsü),
- Sessiz iskemiler,
- Ani ölüm,
- Kalp yetmezliği,
- Ritim-ileti bozuklukları.

2.7. Kararlı Koroner Arter Hastalığı

2.7.1. Tanımlar ve Patofizyoloji

Kararlı koroner arter hastalığı (KKAH) genellikle egzersiz, emosyonel ya da farklı tipte stresler ile tetiklenebilen, fakat spontan da oluşabilen, iskemik ya da hipoksik durumla alakalı, miyokardın oksijen ihtiyacı ve miyokarda oksijen sunumu arasındaki reversibl dengesizlik atakları olarak tanımlanmaktadır.

İskemi sonuçları:

- İskemi bölgesinden gelen venöz kanda artmış hidrojen ve potasyum iyonu seviyesi,
- Ventrikülde diyastolik, akabinde sistolik disfonksiyon ile karakterli segmenter duvar hareket bozuklukları,
- ST/T dalga değişiklikleri,
- Anjina (94,95).

2.7.2. Doğal Seyir ve Prognozu

Çoğunlukla ilk bulgu endotelde disfonksiyon ile mikrovasküler hastalık olmaktadır. Bunlar, hastalığa bağlı komplikasyonların risk artışı ile bağlantılıdır (96-98).

Mevcut bulgulara göre, yıllık mortalite oranı %1,2-2,4 arasında olup (99-104) kardiyak ölümden yıllık insidans %0,6 ile 1,4 arasındadır. Ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü insidansıysa Anjina için İkinci Randomize Girişim Tedavisi çalışmasına (102) göre %0,6, Revaskülarizasyon ve Agresif İlaç Kullanarak Klinik Sonuçların Değerlendirilmesi çalışmasına (105) göre %2,7 arasında değişmektedir. Bu sonuçlarla gözlemsel kayıt dataları örtüşmektedir (94,106).

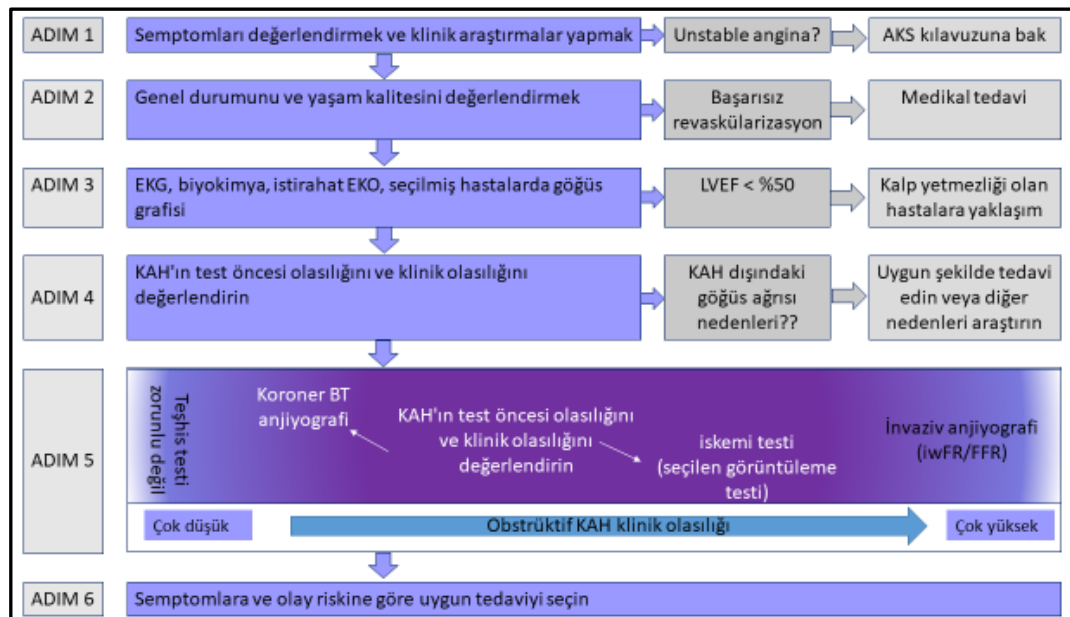
Sağlığın Devamı için Aterotrombozun Azaltılması çalışması KKAH olan topluluklarda prognozda hastalığın başlangıcındaki klinik, fonksiyonel ve anatomik özelliklere göre çeşitlilik arz edebileceğini göstermektedir (104).

KAH gelişmesine sebep olan klasik risk faktörleri (108-110), HT (95) HPL (112) DM (113) sedanter yaşam (114) obezite (115) sigara (111,115) ve aile öyküsü (116) muhtemelen aterosklerozdaki süreci hızlandırdıkları için, prognozu olumsuz etkilemektedir. Ancak uygun tedaviler ile bu riskler azaltılabilir (117-119). Kalp hızı yüksekliği hastalık şüphesi ya da tanısı olanlarda kötü prognoza işaret eder

(120). Genellikle, sol ventrikül (LV) ejeksiyon fraksiyonu düşmüş, kalp yetersizlikli, çoklu damar hastalıklı, koroner stenozları daha çok proksimal kısımlarda yerleşmiş, lezyonun derecesi daha yüksek, iskemisi yaygın, işlevsel kapasitesi kötü, yaşı ileri, şiddetli depresyon ve ciddi anjinası olanlarda prognoz kötüdür (121-124).

2.7.3. Tanı ve Değerlendirme

Anjina ve şüpheli obstrüktif KAH olan hastaların ilk tanısal yönetimi altı adım içerir. İlk adım, semptom ve bulguları değerlendirmek, olası kararsız anjina veya diğer AKS formları olan hastaları belirlemektir. Kararsız anjina veya başka bir AKS'si olmayan hastalarda bir sonraki adım hastanın genel durumunu ve yaşam kalitesini değerlendirmektir (adım 2). Terapötik kararları potansiyel olarak etkileyebilecek komorbiditeler değerlendirilir ve semptomların diğer potansiyel nedenleri göz önünde bulundurulur. Adım 3, LV fonksiyonunun temel testini ve değerlendirmesini içerir. Bundan sonra, obstrüktif KAH'ın klinik olasılığı tahmin edilir (adım 4) ve bu temelde, KAH tanısını koymak için seçilen hastalara tanısal testler sunulur (adım 5). Obstrüktif KAH tanısı doğrulandıktan sonra, yaşam tarzı yönetimini, tıbbi tedaviyi ve endike olduğunda revaskülarizasyonu içeren uygun tedaviler başlatılacaktır (Şekil 2.10) (125).



Şekil 2.10. KKAH şüphesi olan hastalarda ilk tanısal değerlendirme

2.7.3.1. Belirti ve bulgular

Dikkatli alınmış bir anamnez, anjina tanısının temel taşıdır. Fizik muayene ve objektif testler çoğunlukla tanıyı doğrulamak, alternatif tanıları dışlamak ve altta yatan hastalığın şiddetini değerlendirmek için gerekli olsa da, yalnızca öyküye dayalı bir tanıda yüksek derecede kesinlik elde etmek mümkündür (126).

Anjina pektoris; ağrının yerleşim yeriyle, karakter ve süresiyle, efor ile ya da diğer presipite edici veya hafifletici faktörlerle ilişkilidir. Bu ağrı genellikle göğüste, sternumun yakınında bulunur, ancak epigastrik bölgeden alt çene veya dişlere, kürek kemikleri arasında veya her iki kolda bileğe ve parmaklara kadar herhangi bir yerde hissedilebilmektedir. Ağrı genellikle basınç, sıkışma veya ağırlık olarak tanımlanır; bazen boğucu, daraltıcı veya yakıcı şeklinde ifade edilir. Dispne, yorgunluk, bayılma, bulantı, huzursuz olma ve kötü bir olay olacaktıymış hissi gibi daha az spesifik belirtiler de olabilir. Dispne hastalığın tek bulgusu olabilir ve bu bulguyu diğer durumlarda oluşan dispneden ayırt etmek zor olabilir.

Rahatsızlığın süresi kısadır ve vakaların çoğunda 10 dakika veya daha az sürelidir. Egzersizle, emosyonel stresle veya ağır bir yemekle ilişkilidir ve bu faktörlerin ortadan kalkmasıyla ve dilaltı nitratlar ile ağrı kaybolur. Anjina, daha fazla egzersizle (geçiş anjina) veya ikinci eforla (ısınma anjinası) paradoksal olarak azalabilir (127).

Anjina tanımları Tablo 2.1’de özetlenmiştir. Sınıflandırma, subjektif olmasına rağmen pratiktir ve obstrüktif KAH olasılığını belirlemede kanıtlanmış değeri vardır (128,129). Atipik anjina, nitratlara yanıt verir fakat tetikleyici faktörü bulunmaz. Koroner vazospazm ihtimali de akılda tutulmalıdır (130). Atipik anjina, yerleştiği yer ve şekil bakımından anjina benzeri olan, efor ile tetiklenen ama efordan bir müddet sonra başlayıp, nitratlara iyi yanıt vermeyen ağrı olan mikrovasküler anjinayı da kapsamaktadır (131).

Tablo 2.1. Göğüs ağrısının geleneksel klinik sınıflandırılması

Tipik anjina	Aşağıdakilerin tamamını içerir: • Sternum arkasında tanımlanan nitelikte ve sürede rahatsızlık duyulması, • Eforla ya da emosyonel stresle tetiklenmesi, • Dinlenmekle ve/veya nitrat ile dakikalar içerisinde geçmesi.
Atipik anjina	Bu özelliklerden ikisini karşılar.
Anjina dışındakiler	Bu özelliklerden yalnızca birini karşılar veya hiçbirini karşılamaz.

Anjina dışındaki olgularda kardiyak olmayan nedenlerin araştırılması önerilmektedir (126).

Kanada Kardiyovasküler Cemiyetinin sınıflaması, semptomların fiziksel aktivitelerle ilişkili olarak ortaya çıktığı eşiği ölçerek anjina için bir derecelendirme sistemi olarak yaygın bir şekilde kullanılmaktadır (Tablo 2.2) (132).

Tablo 2.2. Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti'ne göre anjina ciddiyetinin sınıflandırılması

Sınıf I	Yürüme, merdiven çıkılması gibi günlük faaliyetlerle anjina oluşmaz. Çalışmayla veya eğlenceyle, yorucu ya da hızlı, uzamış eforla anjina.
Sınıf II	Günlük etkinliklerde hafif kısıtlanma oluşur. Hızlı yürümek ya da merdivenlerden çıkmakla veya yemekten sonra ya da soğuk havada, rüzgarlı havada ya da emosyonel stresle veya sadece uyandıktan sonra ilk saatlerde yürüme ya da merdiven çıkma ile anjina.
Sınıf III	Sıradan fiziki faaliyetlerde bariz kısıtlanma. Normal hızla, normal şartlarda düz yolda 1 ya da 2 blok ^a yürümek ya da 1 kat merdiven çıkmakla anjina.
Sınıf IV	Rahatsızlık duymadan herhangi düzeyde bir fiziki faaliyeti yapamamak. Dinlenirken de anjina oluşabilir.

a: Yaklaşık olarak 100-200 metreye eşdeğerdir.

KAH şüphesi olan bir hastanın fizik muayenesi; anemi, hipertansiyon, kalp kapak hastalığı, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati veya aritmilerin varlığını ortaya koyma açısından önemlidir. Ayrıca pratisyen hekimlerin vücut kitle indeksini (VKİ) ölçmeleri, kalp dışı damar hastalıklarının varlığını araştırmaları [periferik nabız palpasyonu, karotid ve femoral arterlerin dinlenmesi ve ayrıca ayak bileği-kol indeksinin ölçülmesi] ve tiroit, böbrek hastalığı veya diyabet gibi eşlik eden komorbid durumlara ait belirtileri incelemeleri önerilir. Ayrıca, çarpıntı ile belirtilerin tekrarlatılmasına da çalışılmalıdır (bu KKAH tanısı olasılığını zayıflatır) (133).

2.7.3.2. Komorbiditeler ve diğer semptom nedenleri

Herhangi bir test yapılmadan önce hastanın genel sağlığı, komorbiditeleri ve yaşam kalitesi değerlendirilmelidir. Revaskülarizasyonun kabul edilebilir bir seçenek olması muhtemel değilse, ileri testler klinik olarak belirtilen minimuma indirilebilir ve KAH tanısı tam olarak gösterilmese bile antianjinal ilaç denemesini de içeren uygun tedavi başlatılmalıdır. Tanıyı doğrulamaya ihtiyaç varsa, iskemi için non-invaziv kardiyak incelemeler bir seçenek olabilir.

2.7.3.3. Non-invaziv kardiyak incelemeler

2.7.3.3.1. Temel tetkikler

KAH şüphesi olanlarda birinci basamak tetkikler; biyokimyasal laboratuvar testleri, istirahat elektrokardiyografisi (EKG), aritmi şüphesi varsa ambulator EKG izlemi, istirahat ekokardiyografisi ve seçili vakalarda göğüs röntgenini içerir.

2.7.3.3.1.1. Biyokimyasal testler

İskeminin olası nedenlerini belirlemek, kardiyovasküler risk faktörlerini ve ilişkili durumları belirlemek ve prognozu belirlemek için laboratuvar incelemeleri kullanılır. Tam kan sayımının bir parçası olarak hemoglobin ve tiroid hormon seviyeleri iskeminin olası nedenleriyle ilgili bilgi sağlar. KAH şüphesi olan her hastada açlık plazma glukozu ve glikolize hemoglobin (HbA1c) ölçülmelidir. Glikoz metabolizması bilgisi, diyabet ve olumsuz kardiyovasküler sonuç arasındaki iyi bilinen ilişki nedeniyle önemlidir (134). Toplam kolesterol, HDL, LDL ve trigliseritleri içeren bir lipit profili, KAH'dan şüphelenilen herhangi bir hastada, hastanın risk profilini oluşturmak ve tedavi ihtiyacını belirlemek için değerlendirilmelidir (134,135).

Periferik arter hastalığı ve böbrek fonksiyon bozukluğu KAH olasılığını artırır ve prognozu olumsuz etkiler (136-138). Bu nedenle, bazal böbrek fonksiyonu, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) tahmini ile değerlendirilmelidir.

2.7.3.3.1.2. İstirahat elektrokardiyogramı

Miyokard iskemisinin teşhisi esas olarak ST-segment depresyonları şeklinde repolarizasyon anormalliklerinin saptanmasına dayanmaktadır. Bu nedenle, istirahat 12 derivasyonlu EKG, açıkça kardiyak olmayan bir neden olmaksızın göğüs ağrısı olan bir hastanın ilk değerlendirmesinin vazgeçilmez bir bileşeni olmaya devam etmektedir.

2.7.3.3.1.3. İstirahat ekokardiyografisi

Bir ekokardiyografik çalışma, kardiyak fonksiyon ve anatomi hakkında önemli bilgiler sağlayacaktır. Azalmış bir LV işlevi ve/veya bölgesel duvar hareketi anormallikleri, iskemik miyokardiyal hasar şüphesini artırabilir (139). Ekokardiyografi, göğüs ağrısının alternatif nedenlerini dışlamak için de önemli bir araçtır ve aynı zamanda kalp kapak hastalıkları, KY ve çoğu kardiyomiyopati gibi eşzamanlı kalp hastalıklarının teşhisine yardımcı olur (140).

2.7.3.3.1.4. Göğüs röntgeni

Göğüs röntgeni göğüs ağrısı olan hastaların değerlendirilmesinde sıklıkla kullanılmaktadır. Ancak, KAH'da tanı veya olay risk sınıflandırması için özel bilgiler sağlamaz.

2.7.3.4. Koroner arter hastalığının test öncesi olasılığının ve klinik olasılığının değerlendirilmesi

Obstrüktif KAH olasılığı, incelenen popülasyondaki hastalığın prevalansından ve ayrıca bireysel bir hastanın klinik özelliklerinden etkilenir. Yaş, cinsiyet ve semptomların doğasına dayalı olarak obstrüktif KAH'ın ön test olasılığını tahmin etmek için basit bir tahmin modeli kullanılabilir (141).

Tablo 2.3'te sunulan yeni test öncesi olasılıklar (TÖO) stabil KAH olduğundan şüphelenilen hastalarda non-invaziv ve invaziv testlere olan ihtiyacı önemli ölçüde azaltabilir. Bununla birlikte, bu tablonun esas olarak KVH riski düşük ülkelerden gelen hastalara dayandığı ve bölgeler ve ülkeler arasında farklılık gösterebileceği unutulmamalıdır.

Tablo 2.3. Kararlı anjinal belirtileri olan hastalarda klinik test öncesi olasılıklar

Yaş	Tipik anjina		Atipik anjina		Anjina dışı ağrı		Dispne	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
30-39	%3	%5	%4	%3	%1	%1	%0	%3
40-49	%22	%10	%10	%6	%3	%2	%12	%3
50-59	%32	%13	%17	%6	%11	%3	%20	%9
60-69	%44	%16	%26	%11	%22	%6	%27	%14
≥70	%52	%27	%34	%19	%24	%10	%32	%12

Çalışmalar, yeni TÖO <%15 ile sınıflandırılan hastalarda sonuçların iyi olduğunu göstermiştir (yıllık kardiyovasküler ölüm veya MI riski <%1'dir). Bu nedenle, bu grup hastalarda rutin testleri güvenle ertelenebilir ve böylece gereksiz prosedür ve maliyetler azaltılır (142,143).

2.7.3.5. Non-invaziv testler

KAH'ın yalnızca klinik değerlendirmeyle dışlanamadığı diğer hastalarda, tanıyı koymak ve olay riskini değerlendirmek için invaziv olmayan tanı testleri önerilir.

2.7.3.5.1. Fonksiyonel non-invaziv testler

Obstrüktif KAH tanısı için fonksiyonel non-invaziv testler, EKG değişiklikleri yoluyla miyokard iskemisini, stres kardiyak MR veya stres ekokardiyografi ile duvar hareketi anormalliklerini veya tek foton emisyonlu BT (SPECT), pozitron emisyon tomografisi (PET) ile perfüzyon değişikliklerini saptamak için tasarlanmıştır. Ayrıca koroner kalsiyum yükünü hesaplamak için kalsiyum skorlaması da yapılmaktadır.

2.7.3.5.2. Anatomik non-invaziv testler

Koroner arter lümeni ve duvarının intravenöz kontrast madde kullanılarak görüntülenmesiyle anatomik non-invaziv değerlendirme, koroner BT anjiyografi ve koroner MR anjiyografi ile yapılabilir.

2.7.3.5.3. Egzersiz elektrokardiyografi

Egzersiz EKG'si, tanısal görüntüleme testlerine kıyasla daha düşük tanısal performansa sahiptir ve obstrüktif KAH'ı ekarte etme gücü sınırlıdır. Bu nedenle, mevcut kılavuzlar obstrüktif KAH tanısı için ilk test olarak egzersiz EKG'si yerine bir görüntüleme tanı testinin kullanılmasını önermektedir.

2.7.3.6. İnvaziv koroner anjiyografi

2.8. Akut Koroner Sendromlar

Akut Koroner Sendrom (AKS), aterosklerozun klinik bir tablosu olarak tanımlanan, koroner arterin beslediği miyokard bölgesinde oluşan iskeminin neden olduğu klinik durumdur (144,145). Miyokard enfarktüsü (MI) ise uzamış iskemi sonucu oluşan geri dönüşümsüz miyokard nekrozudur.

2.8.1. Miyokard Enfarktüsünün Evrensel Tanımı

Akut miyokard enfarktüsü (AMI), akut gelişen miyokard iskemisi ile uyumlu klinik bulguların olduğu bir ortamda miyokard nekrozunu tanımlar. EKG bulguları, miyokard nekrozunun biyokimyasal belirteçlerinin yükselmesi ve görüntülemeyi kapsayan klinik özellikleri ile tanımlanabilir veya patolojik olarak tanımlanabilir (Tablo 2.4). AKS'nin en önemli semptomu tipik göğüs ağrısıdır. NSTEMI da pratik tanı yöntemi EKG'ye dayanarak (ST segment elevasyonunun olmaması) diğer tanıların dışlanması şeklindedir. Biyobelirteçler (troponinler) NSTEMI ile USAP'ı birbirinden ayırt etmede kullanılır. Ayırıcı tanıları dışlamak veya değerlendirmeye dahil etmek için görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır.

Tablo 2.4. Evrensel miyokard hasarı ve miyokard enfarktüsü tanımları

Evrensel miyokard hasarı ve miyokard enfarktüsü tanımları
Miyokard hasarı için kriterler
Miyokard hasarı terimi; en az bir değer 99. persantil üst referans sınırının (URS) üzerinde olmak koşuluyla, yükselmiş kardiyak troponin (cTn) değerlerine ait kanıtlar bulunduğu kullanılmaktadır. Kardiyak hasar, cTn değerlerinde yükselme ya da düşme olduğunda akut kabul edilir.
Akut miyokard enfarktüsü (tip 1, 2 ve 3) için kriterler
Akut miyokard enfarktüsü terimi; akut miyokard iskemisinin klinik kanıtlarıyla birlikte akut miyokard hasarı olduğunda ve en az bir değer 99. Persantil URS üzerinde olmak koşuluyla, kardiyak troponin (cTn) değerlerinde yükselme ve/veya düşme ve aşağıdakilerden en az biri saptandığında kullanılmaktadır.
• Miyokard iskemisi belirtileri; • Yeni iskemik EKG değişiklikleri; • Patolojik Q dalgalarının gelişmesi; • Görüntüleme teknikleriyle, bir iskemik etiyolojiyle uyumlu biçimde canlı miyokard dokusunda yeni kayıp ya da yeni bölgesel duvar hareketi bozukluğunu gösteren kanıtlar; • Anjiyografi ya da otopside bir koroner trombus saptanması.
Post-mortem olarak, enfarktüs gelişmiş miyokardı besleyen arterde akut aterosklerozun gösterilmesi, tip 1 ME kriterlerini karşılar.
Miyokard oksijen arz ve talebi arasında akut aterosklerozla ilişkili olmayan bir dengesizliğe ilişkin kanıtlar, tip 2 ME kriterlerini karşılar.
Miyokard iskemisini düşündüren belirtileri ve cTn değerleri gelmeden ya da anormalleşmeden önce varsayımsal olarak yeni iskemik EKG değişiklikleri bulunan hastalarda kardiyak ölüm, tip 3 ME kriterlerini karşılar.
Koroner işlem ile ilişkili miyokard enfarktüsü (tip 4 ve 5) için kriterler
Perkutan koroner girişim (PKG) ilişkili ME, tip 4a ME olarak adlandırılır.
Koroner arter by-pass greftleme (KABG) ile ilişkili ME, tip 5 olarak adlandırılır.
İndeks işleminden sonra ≤48 saat içinde gerçekleşen, koroner işlem ile ilişkili ME, başlangıçta normal değerleri olan hastalarda cTn düzeylerinin tip 4a ME için 99. Persantil URS'nin >5 katı, tip 5 ME için ise >10 katı yükselmesi ile keyfi olarak tanımlanır. İşlem öncesi cTn düzeyleri yüksek olan, ancak cTn değerleri sabit olan (<%20 değişim) ya da düşen hastalar, 5 ya da 10 kat artış kriterlerini karşılamalı ve başlangıç değerine göre >%20 değişim göstermelidir. Ayrıca aşağıdaki kriterlerden en az biri de bulunmalıdır:
• Yeni iskemik EKG değişiklikleri (bu kriter sadece tip 4a ME ile ilişkilidir); • Yeni patolojik Q dalgalarının gelişmesi; • Görüntüleme teknikleriyle, canlı miyokard dokusunda, yeni olduğu düşünülen ve bir iskemik etiyolojiyle uyumlu olan kaybı gösteren kanıtlar; • Koroner diseksiyon, bir majör epikardiyal arter ya da greft oklüzyonu, yan dal oklüzyonu-trombusu, kollateral akışın bozulması ya da distal embolizasyon gibi bir prosedürel akış kısıtlayıcı komplikasyonla uyumlu anjiyografik bulgular.
İzole olarak yeni patolojik Q dalgalarının gelişmesi, cTn değerleri yükselmiş ve yükselmeye devam ediyorsa, ancak PKG ve KABG için önceden belirlenmiş eşik düzeylerinin altında kalıyorsa, her iki revaskülarizasyon işlemiyle tip 4a ME ya da tip 5 ME kriterlerini karşılar.
Diğer tip 4 ME'ler; her ikisi de tip 1 ME kriterlerini karşılayan tip 4b ME stent trombozu ve tip 4c ME restenozunu kapsar.
Post-mortem olarak işlemle ilişkili bir trombusun gösterilmesi tip 4b ME kriterlerini karşılar.
Önceden geçirilmiş ya da sessiz/saptanmamış miyokard enfarktüsü için kriterler
Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri, önceden geçirilmiş ya da sessiz/saptanmamış ME tanısını karşılar;
İskemik olmayan nedenlerin yokluğunda, belirtiler olsun olmasın, anormal Q dalgaları.
Görüntüleme teknikleriyle, iskemik etiyolojiyle uyumlu biçimde canlı miyokard dokusu kaybı gösteren kanıtlar.
Önceden geçirilmiş bir ME'ye dair patolojik/anatomik bulgular.

2.8.2. Akut Koroner Sendrom Sınıflandırılması

ST segment yükselmesi olan miyokard enfarktüsü (STEMI), ST segment yükselmesi olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI) ve kararsız (unstabil) anjina pectoris (USAP)'den oluşur.

AKS'de genellikle koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması veya aşınması sonucu trombozun tetiklenmesi mevcuttur. Bazen bu duruma vazospazm da eşlik edebilir. STEMI'da trombüs formasyonu damarda tam tıkanıklığa sebep olurken, USAP ve NSTEMI'da tam tıkaçıcı olmayıp dinamiklidir. AKS ateroskleroz dışı nadir nedenlerle (tromboemboli, artrit, travma, diseksiyon, doğuştan anomaliler, kokain kötüye kullanımı ve kalp kateterizasyonu) de meydana gelebilir (146).

Mevcut tedavi stratejilerinin doğru şekilde kullanılması için kırılğan plak, koroner tromboz, endotel işlev bozukluğu, hızlı seyirli aterotromboz, ikincil NSTEMI mekanizmaları ve miyokard hasarı gibi önemli fizyopatolojik kavramların anlaşılması gerekir. AKS'nin habercisi olan lezyonlar daha çok anjiyografik olarak değerlendirildiğinde, ince başlıklı fibroaterom, geniş bir plak, kısa lümen veya bu özelliklerin kombinasyonu şeklinde olan bulgulardır (146).

2.8.3. Klinik Tablo

Miyokard enfarktüsü gelişimindeki ilk adım miyokard iskemisinin başlamasıdır ve oksijen arzı ile talebi arasındaki dengesizlikten kaynaklanır. Klinik sunumları geniştir. Kardiyak arrest, kardiyojenik şok ile elektriksel hemodinamik instabiliteden, sessiz iskemiye gibi geniş bir yelpazede karşımıza çıkar (147). İskeminin tipik klinik belirtisi sternum arkasında hissedilen, sol kol, boyun ve çeneye yayılan, efor ile veya istirahatte oluşabilen ağrı veya baskı hissidir ('anjina'). Bu semptomlara terleme, karın ağrısı, bulantı, nefes darlığı ve senkop gibi farklı belirtiler de eşlik edebilir. MI için atipik semptomlarda oldukça sık karşımıza çıkmaktadır (148). Bu semptomlar sindirim zorluğu, çarpıntı, epigastrik ağrı, bıçak saplanır gibi veya bir miktar akciğer zarı yangısı belirtileriyle birlikte göğüs ağrısı veya giderek artan nefes darlığı gibidir. Bu atipik semptomlar daha çok yaşlı (>75 yaş) hastalarda, diyabetik hastalarda, kadınlarda, demansı olan veya kronik böbrek yetmezliği olan kişilerde görülmektedir (148,149).

2.8.4. Tanısal Araçlar

Fizik muayene

Fizik muayene sıklıkla normal olmakla birlikte gelişen komplikasyonlara bağlı bulgular saptanabilir. Fizik muayenenin önemi AKS tanısı koymaktan ziyade göğüs ağrısı yapan diğer sebeplerin dışlanması sağlamasıdır. Fizik muayenede saptanan alt ve üst ekstremitte kan basınçlarında farklılıkları, düzensiz nabız, perikardiyal sürtünme sesi, palpasyonla ağrı varlığı, karın içi kitleler AKS dışı tanılara yönlendirir. Soluk deri, terleme ve tremor gibi diğer bazı bulgular anemi ve tirotoksikoz gibi durumu ağırlaştırıcı patolojileri gösterebilir. Komplikasyonlara bağlı olarak S₃, taşikardi, bradikardi, solukluk, ral, papiller kas disfonksiyonu veya rüptürü sonucu gelişen mitral yetmezliğe bağlı üfürüm ve hipotansiyon gibi bulgular saptanabilir.

Elektrokardiyogram

AKS şüphesi olan hastalarda istirahatte çekilen 12 derivasyonlu EKG birinci basamak tanı aracıdır. İlk tıbbi başvurudan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) çekilmeli ve uzman doktor tarafından hemen yorumlanmalıdır (150).

Uzun süreli yeni konveks ST-segment yükselmesi, özellikle karşılıklı ST-segment depresyonu ile ilişkili olduğunda, genellikle akut koroner oklüzyonu yansıtır ve nekrozlu miyokard hasarı ile sonuçlanır (STEMI). NSTE-AKS'de EKG hastaların %30'undan fazlasında normal saptanabilirken, karakteristik anormallikleri, ST segment çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değişiklikleri şeklindedir (151-153). Akut miyokard iskemisi ile ilişkili diğer EKG belirtileri arasında kardiyak aritmiler, intraventriküler dal blokları, atriyoventriküler iletim gecikmeleri ve daha az spesifik bir bulgu olan perikardiyal R dalgası amplitüdü kaybı yer alır.

Standart derivasyonlar sonuçsuzsa ve hastanın devam eden miyokard iskemisini düşündüren belirti veya semptomları varsa, ek derivasyonlar kaydedilmelidir; sol sirkumfleks arter tıkanıklığı yalnızca V7–V9'da veya sağ ventrikül MI'da yalnızca V3R ve V4R'de saptanabilir (154).

Akut perikardit, LV hipertrofisi (LVH), sol dal bloğu (LBBB), Brugada sendromu, erken repolarizasyon sendromları, Takotsubo sendromu gibi durumlarda ST segment sapması görülebileceğinden, EKG tek başına akut miyokard iskemisi veya enfarktüsünü teşhis etmek için yetersiz kalabilir. Böyle durumlarda önceden çekilmiş bir EKG, yeni bir bulguyu kronik bir bulgudan ayırmada sıklıkla yardımcı olmaktadır (155).

EKG çekimleri ilk başvurudan sonraki en azından 3, 6, 9 ve 24. saatte, göğüs ağrısı veya semptomlar nüks ettiğinde hemen yinelenmelidir. Hasta taburcu olmadan önce de EKG çekilmesi önerilir. Tamamen normal bir EKG'nin AKS olasılığını ekarte etmediği akılda tutulmalıdır.

Biyolojik belirteçler

Biyobelirteçler, hastaların tanı, risk sınıflaması ve tedavisinde klinik değerlendirmeyi ve EKG'yi tamamlar. Kardiyak troponinler, miyokardiyal hücrelerin kasılma aparatının bileşenleridir ve neredeyse sadece kalpte bulunurlar (156, 157). Kardiyak troponin I (cTnI) değerlerinde artışların kalp dışı dokuların yaralanmasına sekonder meydana geldiği bildirilmemiştir. Troponinler NSTEMI ile USAP ayrımının yapılmasını sağlar. Troponinler, özellikle de cTnI, kreatin kinaz (CK) veya izoenzimi CKMB ve miyogloblin gibi klasik kalp enzimlerine göre daha özgül ve duyarlı bir belirteçlerdir. 99. persentil URL'sinin üzerinde yüksek bir troponin değerinin saptanması miyokard hasarı olarak tanımlanırken, troponin değerlerinde artış ve/veya düşüş varsa, yaralanma akut olarak kabul edilir (156-159).

Kardiyak troponin seviyeleri, semptom başlangıcından sonra hızla yükselir. Yüksek hassasiyetli testler kullanılmaktaysa genellikle semptom başlangıcından sonraki 1 saat içinde troponin yükselmeye başlar ve 2 haftaya kadar yüksek kalabilir. Küçük çaplı troponin yükselmeleri ise genellikle 48-72 saat sonrasında gerilerler.

Son zamanlarda yapılan çalışmalarda enflamatuar belirteç içinden yüksek duyarlılıklı (hsCRP) analizleriyle ölçülmüş CRP yaygın olarak incelenmiş ve olumsuz olaylarla ilişkilendirilmiştir. Troponin negatif AKS hastalarında bile yüksek hsCRP (>10 mg/L) düzeylerinin uzun dönem ölüm oranları (6 ay-4 yıl arası) ile ilişkili olduğunu gösteren sağlam kanıtlar mevcuttur (160-164). Sürekli yüksek

hsCRP düzeylerine sahip hastalar en yüksek riski taşımaktadır (165). Ancak hsCRP'nin AKS tanısında hiçbir rolü yoktur.

Yeni biyolojik belirteçler

AKS tanısını daha erken dönemde tanımak ve tedavisini düzenlemek için çok sayıda biyolojik belirteç üzerinde çalışılmıştır. Vasküler inflamasyon süreçlerini daha spesifik yansıtan biyobelirteçler ve oksidatif stres belirteçleri altta yatan mekanizmaları aydınlatmada çok yüksek potansiyele sahiptir. Bu belirteçler arasında miyeloperoksidaz, büyüme farklılaşma faktör-5 ve lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A-2 umut verici biyobelirteçler arasındadır (166-169). Yağ asidi bağlayıcı protein (170) veya iskemiye modifiye edici albümin (171) ve yine sistemik stres belirteçlerinin (koleptin) ölçümleriyle (172) daha erken dönemde AKS tanısı konabilmektedir. Ancak bu testler troponin ile birlikte kullanıldığında klinik anlamlılığa sahip olabilirler. Örneğin; CK-MB MI sonrası daha hızlı bir düşüş gösterir ve miyokard hasarının zamanlaması ve erken reenfarktüsün saptanması için ek katkı sağlayabilir (147).

2.8.5. Görüntüleme

İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri

İnvaziv olmayan tetkikler arasında hızlı ve yaygın bir şekilde bulunabilmesi nedeni ile akut dönemde ekokardiyografi en önemli görüntüleme yöntemidir. Bu yöntemle miyokardiyal iskemi veya nekrozu düşündüren anormallikleri (segmenter hipokinezi veya akinezi) belirlemek mümkündür. Ayrıca aort diseksiyonu, perikardiyal efüzyon, aort kapak stenozu, hipertrofik kardiyomiyopati, mitral kapak prolapsusu veya akut pulmoner emboliyi düşündüren sağ ventrikül dilatasyonu gibi göğüs ağrısı ile ilişkili diğer patolojilerin saptanmasına da yardımcı olur (173).

12 derivasyonlu EK'de iskemik değişiklik olmayan ve troponin değeri normal olan, birkaç saat göğüs ağrısı olmayan hastalarda, hastanede yatış sırasında veya taburcu olduktan kısa bir süre sonra stres görüntüleme yapılabilir. Stres görüntüleme yöntemleri yüksek tanısal doğruluğu nedeniyle egzersiz EKG'sine göre daha çok tercih edilir (174). Bazı çalışmalarda, normal egzersiz veya

dobutamin veya dipiridamol stres ekokardiyogramlarının iskemi için yüksek negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir (175, 176).

Koroner BT anjiyografi, AKS şüphesi olan hastalarda, özellikle başvuru sırasında troponin normal olan düşük-orta riskli hastalarda KAH'ı teşhis etmek için kullanılabilir. Ancak yalnızca bir BT taramasına dayanarak MI teşhisi konulamaz.

Kardiyak MRI (KMR), hem perfüzyon hem de duvar hareketi anormalliklerini değerlendirebilir ve akut göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda normal stres KMR'si mükemmel kısa ve orta vadeli prognoza sahiptir (177). Ek olarak, KMR skar dokusunun saptanmasına izin verir (geç gadolinyum güçlendirmesi kullanarak) ve bunu yakın tarihli enfarktüstten ayırt edebilir. Ayrıca KMR, enfarktüs, miyokardit veya Takatsubo sendromu arasındaki ayırıcı tanıyı kolaylaştırabilir (174).

Radyonüklid teknikler canlı miyositlerin doğrudan görüntülenmesini sağlarlar. Bu tekniklerin güçlü bir yönü, bazı çalışmalarda miyokardın %4'ü kadar küçük bir miyosit kaybının tespit edilebileceğidir ve bu 5 – 10 g kas miktarına tekabül etmektedir (178).

İnvaziv görüntüleme (koroner anjiyografi)

KAH varlığı ve şiddeti hakkında eşsiz bilgiler sağlaması nedeni ile koroner anjiyografi altın standart bir yöntemdir. AKS'de sıklıkla var olan dinamik bileşeni dışlamak için görüntülerin koroner arter içine damar genişletici ilaçlar (nitratlar) vermeden önce ve verildikten sonra çekilmesi önerilir. Hemodinamik açıdan risk altında olan hastalar (örn: akciğer ödemi, hipotansiyon veya ağır yaşamı tehdit edici ritim düzensizlikleri) için koroner içi ilaç uygulama sayısını sınırlamak ve sol ventrikül anjiyografisi uygulamasından kaçınmak önerilmektedir. Tedavi edilmediği takdirde kötü kısa ve uzun vadeli prognoz nedeniyle, çok yüksek riskli NSTE-AKS hastalarında EKG veya biyobelirteç bulgularından bağımsız olarak, acil bir invaziv strateji (yani hastaneye yatıştan itibaren <2 saat, STEMI yönetimine benzer) önerilir. Semptomları devam eden veya tanısız EKG değişiklikleri yokluğunda akut trombotik tıkanmaların (örn: sirkumfleks arter) tanımlanması açısından anjiyografi özellikle önem taşımaktadır.

TIMI -3 B (179) ve FRISC-2 (180) çalışmalarının sonuçları kararsız koroner sendromları olan hastaların %30-38'inde tek, %44-59'unda (damar çapında

%50'den fazla daralma) birden fazla damarın tutulduğunu göstermiştir. Sol ana damarda daralma ise %4-8 oranında görülmektedir. Birden fazla damarı veya sol ana damarı tutulmuş hastalar ciddi kardiyak olaylar açısından son derece yüksek riskli hastalardır. EKG bulguları ve bölgesel duvarı hareket anormallikleri bağlamında koroner anjiyografi bulguları sıklıkla suçlu lezyonun tanımlanmasına olanak tanır. Anormal görüntüler, düzensiz sınırlar, flu görüntü ve dolma defektleri gibi tipik anjiyografik görüntüler koroner arterler içinde trombus varlığını düşündürür. Şiddet derecesini değerlendirmenin zor olduğu lezyonlarda ilk olaydan 5 günden uzun zaman geçtikten sonra uygulanan intravasküler ultrasonografi veya fraksiyonel akış rezervi çalışmaları tedavi stratejisini kararlaştırmada yararlı olmaktadır (181).

2.8.6. Ayırıcı Tanılar

Birçok kalp veya kalp dışı rahatsızlık NSTE-AKS'yi taklit edebilmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopati ve kalp kapak hastalığı (örn: aort darlığı veya aort yetersizliği) gibi altta yatan kronik patolojiler tipik NSTE-AKS semptomları, yükselmiş kardiyak biyobelirteçleri ve EKG değişiklikleriyle ilişkili olabilmektedir (182). Bazen paroksizmal atriyal fibrilasyon (AF) AKS'yi taklit eder. Bu hastaların bir bölümünde KAH'de bulunduğundan tanısal süreç zorlaşabilir.

Farklı etiyolojilere sahip miyokardit, perikardit veya miyoperikardit NSTE-AKS'nin tipik anjinasına benzer göğüs ağrısı, kardiyak biyobelirteçlerde artış, EKG değişiklikleri ve segmenter duvar hareket bozukluklarıyla ilişkili olabilmektedir. Üst solunum yoluyla ilişkilendirilen gribal enfeksiyona benzer ateşli bir rahatsızlık yukarıda belirtilen patolojilerden önce ortaya çıkar veya bunlara eşlik eder. Özellikle üst solunum yolu enfeksiyonları sıklıkla NSTE-AKS'den önce gelir veya ona eşlik eder.

Yaşamı tehdit edici kalp dışı rahatsızlıklar da dışlanmalıdır. Bu rahatsızlıklar arasında bulunan akciğer embolisine nefes darlığı, göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri ve NSTE-AKS'da görülen kardiyak biyobelirteçlerde yükselmeler eşlik edebilmektedir. D-dimer, ekokardiyografi ve BT tercih edilen tanısal testlerdendir. Önemli bir ayırıcı tanı olarak aort diseksiyonu da göz önünde bulundurulabilir. Diseksiyon koroner arterleri de içine aldığı aort diseksiyonunun bir

komplikasyonu olarak NSTE-AKS oluşabilir. Ayrıca, inmeye de EKG değişiklikleri, segmenter duvar hareket anormallikleri ve kardiyak biyobelirteç düzeylerinde artış eşlik edebilir. Aksine, nadiren miyokard iskemisi yalnızca baş ağrısı ve baş dönmesi gibi atipik semptomlarla da ortaya çıkabilir.

2.9. Syntax Skoru

Syntax skoru, ardışık ve interaktif bir dizi sorunun bulunduğu bilgisayar programı aracılığı ile hesaplanmaktadır. Bu skarlama sistemi 12 temel sorudan oluşmaktadır ve bu sorular 2 gruba bölünebilir. İlk üç soru, dominant damar sistemini, toplam lezyon sayısını ve lezyonların bulunduğu damar segmentini sorgulamaktadır. Segmentler 1'den 16'ya kadar numaralandırılır. Lezyon sayısı 12 ile sınırlandırılmıştır. Lezyonlar nümerik olarak üçüncü sorudan itibaren hesaplanır. Her lezyon bir ya da daha fazla damar segmentini kapsayabilir. Bu durumda her segment skora katkıda bulunacaktır.

Son dokuz soru ise lezyon özelliklerini sorgulamaktadır ve her lezyon için bu sorular ayrı ayrı tekrarlanmaktadır. İlk olarak damarın total oklüde olup olmadığına değinilir. Eğer total oklüde olması durumunda birkaç ayrıntılı soru daha sorulacaktır. Bu sorular da yan dalın olup olmadığı, varsa damar çapının genişliğinin kaç olduğu ile ilgilidir. Eğer yan dal yoksa ya da damar çapı <1.5 mm ise müdahale gerektirmeyeceğinden otomatik olarak bir sonraki basamağa geçip trifürkasyon, bifürkasyon lezyonunun olup olmadığını soracaktır. Eğer yan dal damar çapı >1.5 mm ise total oklüde ve bifürkasyon lezyonları için algoritmaya göre sorular sorulacaktır. Aynı durum total oklüde olmayan lezyonları da içermektedir. Bifürkasyon ya da trifürkasyon lezyonları dışında geriye kalan tüm sorulara evet ya da hayır şeklinde cevap verilecektir. Son soru damarda diffüz hastalık varlığı ile ilgilidir. Cevap 'Evet' olursa diffüz hasta olan segmentler yeniden işaretlenecektir (Tablo 2.5).

Syntax skorunun önemli bir özelliği lezyon temelli olmasıdır. Syntax skarlama sisteminde her lezyon için puanlar ayrı ayrı hesaplanır ve toplam syntax skoru tüm bu lezyon puanlarının toplanmasıyla elde edilir. Bilgisayar programı tarafından hesaplama algoritmasının tamamlanmasının ardından, her lezyonun özelliklerini, puanını ve toplam syntax skorunu belirten bir tablo kullanıcıya verilir.

Syntax skoru 0-22 düşük, 23-32 orta, 33 ve üzeri yüksek olarak kabul edilir. Buna göre özellikle diyabetik, sol ana koroner hastalığı ya da çoklu damar hastalığı olan hasta grubu perkütan koroner girişim veya koroner arter baypas greft operasyonu açısından değerlendirilir.

Tablo 2.5. Syntax skoru algoritması

1. Dominansi
2. Lezyonların sayısı
3. Lezyonların bulunduğu segmentler
4. Total oklüzyon I. Kapsadığı segment numarası II. Total oklüzyonun yaşı (>3 ay) III. Kör sonlanma IV. Köprü kollateraller V. Lezyon sonrasında antegrad ya da retrograd dolum ile görülebilen ilk segment VI. Yan dal tutulumu
5. Trifürkasyon I. Hasta segmentlerin sayısı
6. Bifürkasyon I. Tipi II. Ana damar ve yan dal arasındaki açılanma (<70 derece)
7. Aorto-osteal lezyon
8. Ciddi kıvrımlı damar yapısı
9. Uzunluk >20 mm
10. Ciddi kalsifikasyon
11. Trombüs varlığı
12. Diffüz damar hastalığı I. Etkilenen segment sayısı

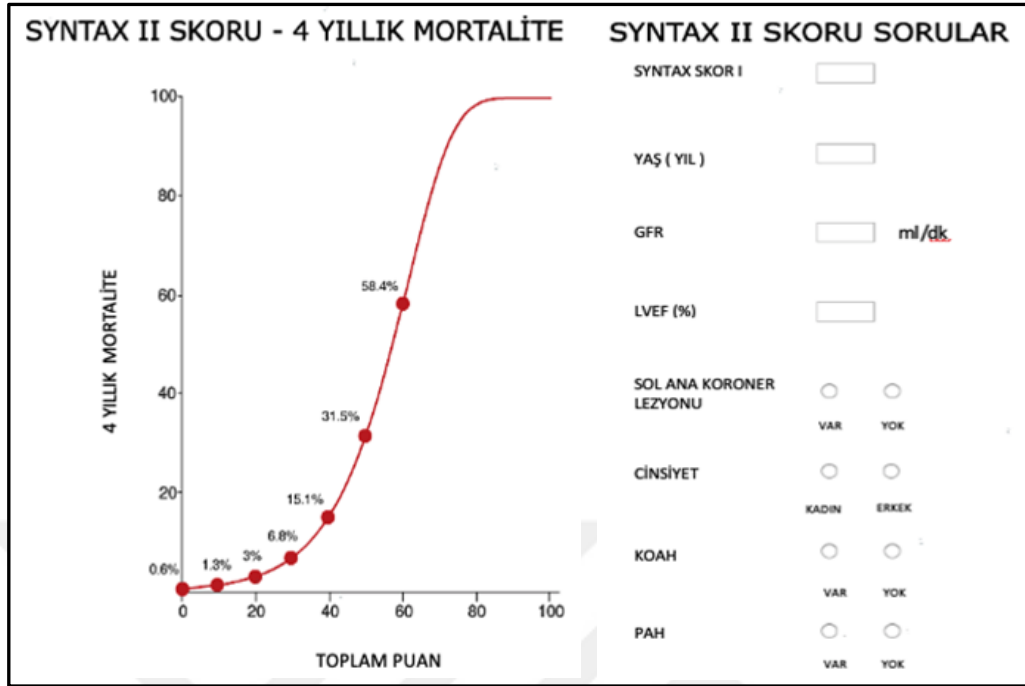
Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with Taxus and Cardiac Surgery (SYNTAX) çalışmasında, üç damar ya da sol ana koroner arter hastalığı olan 1800 hasta KABG ya da PKG koluna randomize edildi. SYNTAX çalışmasının 5 yıllık sonuçlarının yayınlanması başlangıç bulgularını doğruladı ve PKG grubunda, büyük ölçüde artmış tekrarlayan revaskülarizasyondan dolayı, 12 ayda daha yüksek oranda majör kardiyak veya serebrovasküler olay vardı (183-185). 5 yıllık takipte, tüm nedenlerden ölüm PKG ile %13,9 ve KABG ile %11,4'tü ve kardiyak ölüm KABG lehine %9 ve %5,3'tü ($p=0.003$). Ayrıca KABG ile MACE anlamlı olarak azaldı. İlginç olarak, bu faydada SYNTAX skorunun üst iki

tertili etkili olmuştur; SYNTAX skoru 22 ve daha az olduğunda tüm sonlanım noktalarında PKG ve KABG etkili olmasına rağmen, özellikle SYNTAX skoru 33 ve daha fazla olanlarda 5 yılda KABG lehine açık bir fayda vardı. Orta ya da yüksek SYNTAX skoru olan hastalarda, PKG ile MACE anlamlı olarak arttı (ara skor, KABG grubunda %25,8, PKG grubunda %36; $p=0.008$; yüksek skor, %26,8 vs. %44,0; $p=0.0001$).

2.10. Syntax 2 Skoru

SYNTAX I skorunun sadece koroner anatomiye inceleyerek oluşturulan bir skorlama sistemi olması en önemli eksikliğidir. Bu sebeple SYNTAX skoruna yeni parametreler entegre edilerek [sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), yaş, kreatinin klirensi (CrCl), sol ana koroner arterde stenoz, cinsiyet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve periferik arter hastalığı] SYNTAX II Skorlaması oluşturulmuştur. Perkütan girişimin sonuçları ele alındığında SYNTAX II skorunun SYNTAX skoru sonuçlarından daha üstün olduğu görülmüştür (186, 187).

SYNTAX II skorlama sistemi 4 yıllık mortalite oranını öngörmeye yarayan, anatomik ve klinik parametreleri hem KABG, hem de PKG ile bir araya getiren klinik bir yöntemdir. Kompleks KAH mevcut olan olgularda, kardiyologların KABG veya PKG arasında tercih yapmasına olanak sağlayan uzun dönem mortalite öngördürücü model olarak SYNTAX II skoru kullanılmaktadır. SYNTAX II skoru, sol ana koroner arter ya da üç damar hastalığı mevcut olan geniş hasta topluluklarını kapsayan çalışmalar sonucunda onay almıştır (188, 189). Bilgisayar programı algoritmanın tamamlanmasının ardından hem SYNTAX II skorunu hem de 4 yıllık tahmini mortaliteyi gösteren bir tabloyu kullanıcıya verir. Nomogram yatak başı uygulamalarda hesaplamalar için tercih edilmektedir (190) (Şekil 2.11).



Şekil 2.11. Syntax II skoru çevrimdışı uygulama için puan nomogramı

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya Temmuz 2020 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 36-95 yaş aralığındaki “Avrupa Kardiyoloji Derneği” 2019 kılavuzuna göre stabil anjina pektoris ve 2018 kılavuzuna göre akut miyokard enfarktüsü tanısı ile koroner anjiyografi yapılan toplam 370 hasta alınmıştır.

AKS ya da KKAH tanısı alan hastalara hemogram, biyokimya, lipid paneli, CRP, fibrinojen ve albümin çalışılmıştır. Çalışmaya katılmayı reddeden, hakkında bilgi alınamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Her hastaya araştırmanın kapsamı hakkında bilgi verildi ve katılım için imzalı onam formu alındı (Ek-1). Bilgiler hasta ya da birinci derece yakınlarından edinildi.

Çalışmaya alınan hastalar, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2018 ve 2019 kılavuzlarındaki tanı kriterlerine göre belirlendi. Standart femoral yolla uygulanan koroner anjiyografi neticesinde Syntax ve Syntax-2 skoru ile aterosklerozun ciddiyeti ve yaygınlığı değerlendirildi. Çalışmaya alınan hastaların Syntax-2 skoru medyan değeri 26 olarak saptandı. 26'nın altı düşük, üstü yüksek Syntax-2 skoru kabul edildi ve hastalar buna göre düşük Syntax-2 skoru (n:204), yüksek Syntax-2 skoru (n:166) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Mevcut popülasyonun rezidü Syntax-2 skorları hesaplandı ve medyan değeri 23.5 olarak saptandı. Benzer şekilde 23.5'in altı düşük, üstü yüksek rezidü Syntax-2 skoru kabul edildi.

Çalışmaya toplam 370 hasta dahil edildi. Tablo 3.1'de görülen hastalıklardan herhangi birine sahip olan hastalar çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Ayrıca fibrinojen, albümin, CRP gibi biyokimyasal parametrelerinden herhangi biri eksik çalışılan hastalar da çalışma kapsamı dışında bırakıldı (Tablo 3.1).

Tablo 3.1. Çalışmada dışlanan hastalar

Kronik kalp yetmezliği	Ciddi kalp kapak hastalığı
Ciddi karaciğer hastalığı	Aktif tedavi gören malignite öyküsü varlığı
Kronik böbrek yetmezliği (GFR<30)	Aktif dönemdeki otoimmün hastalığı olanlar
Sepsis	Ciddi enfeksiyon varlığı
Gebeler	Yaş <18 olanlar
CABG öyküsü olanlar	KAG sonrasında CABG kararı verilen

3.2. Yöntem

Tüm hastaların demografik ve klinik verilerinin çıkarılması için: Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, HT (antihipertansif ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen hipertansiyon veya iki kez kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg üzerinde olması), DM (diyet veya ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen diyabet veya açlık serum glukoz düzeyinin 126 mg/dl üzerinde olması), dislipidemi sorgulandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan başvurudan sonra ön kol ön yüzünden kola bandaj uygulanmadan kanlar alındı. Hemogram; Wbc (beyaz küre), nötrofil, lenfosit, Mpv (ortalama trombosit hacmi), biyokimyasal parametreler; açlık kan şekeri (glukoz), üre, kreatinin, CRP (c-reaktif protein), albümin ve fibrinojen çalışıldı.

Hastaların beyaz küre, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ölçüleri, nötrofil, lenfosit, Mpv düzeyi tanımlanan şekilde K3 ETDA'lı tüpe alınan kanda oda sıcaklığında 2 saat bekletildikten sonra, Sysmex XN-1000 analizör cihazında belirlenmiştir. Plazma fibrinojen düzeyi Sysmex XN-1000 analizör cihazında ölçüldü. Tüm biyokimyasal parametreler Roshe Cobas 8000 cihazında ölçüldü. Biyokimya parametreleri rutin olarak hastane merkez biyokimya laboratuvarında ölçüldü. 12 kanallı elektrokardiyografi cihazı ile 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV kalibrasyon ile 12 derivasyonlu yüzey EKG kayıtları alındı.

3.3. İstatistiksel Analiz

Verilerin analizi için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 18" programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde, nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi veya Fischer Exact testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı.

Pearson korelasyon analizlerinde, korelasyon katsayısı (r) hesaplandı. Korelasyon katsayısı (0 ile 0.25) arasında olanlar çok zayıf derecede, (0.25 ile 0.50) arasında olanlar zayıf derecede, (0.50 ile 0.69) arasında olanlar orta derecede, (0.70 ile 0.89) arasında olanlar yüksek derecede ve (0.90 ile 1) arasında olanlar çok yüksek derecede korele olarak tanımlandı. Ayrıca korelasyonların anlamlılık testleri de yapıp anlamlılık derecesi olarak da bilinen p-değerleri verildi. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi "p" değeri ile yorumlandı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. ROC analizi ile fibrinojen / albümin oranının koroner arter hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini gösteren sensitivite ve spesifitesi araştırıldı.

3.4. Çalışma Protokolü

Çalışma ile ilgili protokol hazırlandıktan sonra, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (22/07/2020 tarih, KAEK-538 no) (Ek-2). Çalışmaya alınan tüm hastalara ikinci Helsinki deklarasyonunda bildirilen, insan üzerinde yapılan araştırmalardaki etik prensiplere uygun olarak çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.

4. BULGULAR

4.1. Demografik ve Klinik Bulgular

Farklı nedenlerden ötürü çalışmaya katılamayan, çalışmaya katılmak istemeyen veya dışlama kriterlerinden en az birine sahip olan hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Grupların temel özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4.1’de verilmiştir. Çalışmaya toplam 370 hasta alındı. Bunların 204’ü düşük Syntax-2 skoru, 166’sı da yüksek Syntax-2 skoruna sahip olan hastalardı. Çalışmaya katılanların 290’ı (%78,4) erkek, 80’i (%21,6) kadındı. Düşük Syntax-2 skoru grubunun 194’ü (%95,1) erkek, 10’u (%4,9) kadındı. Yüksek Syntax-2 skoru grubunda erkek sayısı 96 (%57,8), kadın sayısı 70 (%42,4) idi. Çalışmaya alınan bireylerde ortalama yaş düşük Syntax-2 skoru grubunda 55.94 ± 8.94 yıl, yüksek Syntax-2 skoru grubunda 68.53 ± 9.12 yıldır. Hastaların 14’ünde (%3,8) KOAH mevcuttu ve bunlardan 11’i (%6,6) yüksek Syntax-2 skoruna sahip olan gruptaydı. PAH 23 (%6,2) kişide mevcuttu. PAH olan kişilerin 21’i (%12,7) yüksek Syntax-2 skoru grubundaydı. Yaş, cinsiyet, KOAH ve PAH halihazırda Syntax-2 skora sisteminde kriter olarak kullanıldığı için iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark vardı ($p < 0.001$). Hastaların 160’ı (%43,2) AKS kliniği ile başvurmuşken 210’u (%56,8) stabil anjina pectorise sahipti. Düşük Syntax-2 skoru grubunun 77’si (%37,7) AKS kliniğine sahipken, yüksek Syntax-2 grubundakilerinin 83’ü (%50) AKS kliniğine sahipti ve iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık mevcuttu ($p < 0.001$). 223 (%60,3) hastada hipertansiyon mevcuttu. Düşük Syntax-2 skoru grubunda 106 (%52), yüksek Syntax-2 skoru grubunda 117 (%70,5) hasta hipertansiyon öyküsüne sahipti. HT açısından iki grup arasında anlamlı bir fark vardı ($p < 0.001$). DM 148 (%40) hastada mevcuttu. Düşük Syntax-2 skoru grubunda 73 (%35,8), yüksek Syntax-2 skoru grubunda 75 (%45,2) hasta DM öyküsüne sahipti. Ancak DM açısından her iki grup istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.067$). Hiperlipidemi (HPL) 107 (%28,9) hastada mevcuttu. Düşük Syntax-2 skoru grubunda 64 (%31,4), yüksek Syntax-2 skoru grubunda 43 (%25,9) hasta HPL öyküsüne sahipti. Ancak HPL açısından her iki grup istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu ($p = 0.25$). Sigara içimi 130 (%35,1) hastada mevcuttu. Düşük Syntax-2 skoru grubunda 98 (%48),

yüksek Syntax-2 skoru grubunda 32 (%19,3) hasta sigara öyküsüne sahipti. Sigara açısından her iki grup istatistiki olarak karşılaştırıldığında düşük Syntax-2 skoru grubu lehine anlamlı bir fark vardı ($p<0.001$).

Tablo 4.1. Hastaların demografik ve klinik özellikleri

Demografik ve Klinik Özellikler	Düşük Syntax-2 n: 204	Yüksek Syntax-2 n: 166	P
Cinsiyet (%)			
Erkek	194 (%95,1)	96 (%57,8)	<0.001
Kadın	10 (%4,9)	70 (%42,4)	
Yaş Ort. (yıl)	55.94±8.94	68.53±9.12	<0.001
KOAH	3 (%1,5)	11 (%6,6)	<0.001
PAH	2 (%1,0)	21 (%12,7)	<0.001
HT	106 (%52)	117 (%70,5)	<0.001
DM	73 (%35,8)	75 (%45,2)	0.067
HPL	64 (%31,4)	43 (%25,9)	0.25
Sigara	98 (%48)	32 (%19,3)	<0.001
AKS	77 (%37,7)	83 (%50)	<0.001

4.2. Laboratuvar Bulguları

Laboratuvar bulguları Syntax-2 skoruna göre ayrılmış iki grup arasında karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak Syntax-2 skoruna göre tüm parametreler anlamlı bulunmuştur. Düşük Syntax-2 skoru grubunda Wbc 8.79 ± 3.35 bin/mm³, yüksek Syntax-2 grubunda 8.69 ± 3.06 bin/mm³'tü ($p<0.001$). Düşük Syntax-2 skoru grubunda nötrofil 5.44 ± 2.70 bin/mm³, yüksek Syntax-2 skoru grubunda 5.86 ± 3.49 bin/mm³'tü ($p<0.001$). Düşük Syntax-2 skoru grubunda lenfosit 2.89 ± 1.14 bin/mm³, yüksek Syntax-2 grubunda 2.13 ± 0.95 bin/mm³'tü ($p<0.001$). Düşük Syntax-2 skoru grubunda nötrofil / lenfosit oranı 2.61 ± 1.79 , yüksek Syntax-2 grubunda 3.4 ± 3.3 ($p<0.001$) idi. Düşük Syntax-2 skoru grubunda Mpv 10.4 ± 1.44 f/l, yüksek Syntax-2 grubunda 10.8 ± 1.26 f/l ($p<0.001$). Düşük Syntax-2 skoru grubunda fibrinojen 313.8 ± 103.4 mg/dl, yüksek Syntax-2 grubunda 353.0 ± 99.7 mg/dl ($p<0.001$). Düşük Syntax-2 skoru grubunda albümin 3.84 ± 0.47 g/dl, yüksek Syntax-2 grubunda 3.68 ± 0.51 g/dl'ydi ($p<0.001$). Düşük Syntax-2 skoru grubunda

Fibrinojen / albümin oranı 82.55 ± 31.37 , yüksek Syntax-2 grubunda 97.44 ± 34.75 'ti ($p < 0.001$). Düşük Syntax-2 skoru grubunda CRP 0.87 ± 2.15 mg/dl, yüksek Syntax-2 grubunda 1.29 ± 2.72 mg/dl ($p < 0.001$) (Tablo 4.2) idi.

Tablo 4.2. Gruplar arası kan parametrelerinin karşılaştırılması (Syntax-2 skoru)

	Düşük Syntax-2 n: 204	Yüksek Syntax-2 n: 166	P
Wbc (bin/mm ³)	8.79 ± 3.35	8.69 ± 3.06	< 0.001
Nötrofil (bin/mm ³)	5.44 ± 2.70	5.86 ± 3.49	< 0.001
Lenfosit (bin/mm ³)	2.89 ± 1.14	2.13 ± 0.95	< 0.001
Nötrofil / lenfosit oranı	2.61 ± 1.79	3.4 ± 3.3	< 0.001
Mpv (f/l)	10.4 ± 1.44	10.8 ± 1.26	< 0.001
Fibrinojen (mg/dl)	313.8 ± 103.4	353.0 ± 99.7	< 0.001
Albümin (g/dl)	3.84 ± 0.47	3.68 ± 0.51	< 0.001
Fibrinojen / albümin oranı	82.55 ± 31.37	97.44 ± 34.75	< 0.001
CRP (mg/dl)	0.87 ± 2.15	1.29 ± 2.72	< 0.001

Çalışmaya alınan hastaların rezidü Syntax-2 skorlarına göre de laboratuvar bulguları istatistiki olarak karşılaştırıldı. Bu skora göre de tüm parametreler istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Düşük rezidü Syntax-2 skoru grubunda Wbc 8.88 ± 3.42 bin/mm³, yüksek rezidü Syntax-2 skoru grubunda 8.58 ± 2.97 bin/mm³'tü ($p < 0.001$). Düşük rezidü Syntax-2 skoru grubunda nötrofil 5.51 ± 2.82 bin/mm³, yüksek rezidü Syntax-2 skoru grubunda 5.77 ± 3.38 bin/mm³'tü ($p < 0.001$). Düşük rezidü Syntax-2 skoru grubunda lenfosit 2.41 ± 1.17 bin/mm³, yüksek rezidü Syntax-2 skoru grubunda 2.10 ± 0.90 bin/mm³'tü ($p < 0.001$). Düşük rezidü Syntax-2 skoru grubunda nötrofil / lenfosit oranı 2.68 ± 2.13 , yüksek rezidü Syntax-2 grubunda 3.34 ± 3.1 'di ($p < 0.001$). Düşük rezidü Syntax-2 skoru grubunda Mpv 10.5 ± 1.46 f/l, yüksek rezidü Syntax-2 grubunda 10.77 ± 1.24 f/l saptandı ($p < 0.001$). Düşük rezidü Syntax-2 skoru grubunda fibrinojen 313.0 ± 103.8 mg/dl, yüksek rezidü Syntax-2 grubunda 353.5 ± 98.8 mg/dl ölçüldü ($p < 0.001$). Düşük rezidü Syntax-2 skoru grubunda albümin 3.86 ± 0.44 g/dl, yüksek rezidü Syntax-2 grubunda 3.65 ± 0.53 g/dl ölçüldü ($p < 0.001$). Düşük rezidü Syntax-2 skoru grubunda fibrinojen / albümin oranı 81.57 ± 31.05 , yüksek rezidü Syntax-2 grubunda

98.45±34.56'ydı (p<0.001). Düşük rezidü Syntax-2 skoru grubunda CRP 0.88±2.16 mg/dl, yüksek rezidü Syntax-2 grubunda 1.28±2.71 mg/dl'ydı (p<0.001) (Tablo 4.3).

Tablo 4.3. Gruplar arası kan parametrelerinin karşılaştırılması (rezidü Syntax-2 skoru)

	Düşük rezidü Syntax-2 n: 202	Yüksek rezidü Syntax-2 n: 168	P
Wbc (bin/mm ³)	8.88±3.42	8.58±2.97	< 0.001
Nötrofil (bin/mm ³)	5.51±2.82	5.77±3.38	< 0.001
Lenfosit (bin/mm ³)	2.41±1.17	2.10±0.90	< 0.001
Nötrofil / lenfosit oranı	2.68±2.13	3.34±3.1	< 0.001
Mpv (fl)	10.5±1.46	10.77±1.24	< 0.001
Fibrinojen (mg/dl)	313.0±103.8	353.5±98.8	< 0.001
Albümin (g/dl)	3.86±0.44	3.65±0.53	< 0.001
Fibrinojen / albümin oranı	81.57±31.05	98.45±34.56	< 0.001
CRP (mg/dl)	0.88±2.16	1.28±2.71	< 0.001

4.3. Klinik Takip Verileri

Çalışmaya dahil edilen 370 hasta, 1 yıllık takip sonucunda konjestif kalp yetmezliği, reenfarkt, revaskülarizasyon ihtiyacı, farklı damara işlem ihtiyacı, kardiyak ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm açısından değerlendirildi. Hastaların 29'unda (%7,8) konjestif kalp yetmezliği geliştiği görüldü. Bunların tamamının yüksek Syntax-2 skoruna sahip grupta olduğu saptandı. Toplam 29 (%7,8) kişide reenfarkt gelişti. Bunların 19'u (%9,3) düşük Syntax-2 skoru grubunda iken, 10'u (%6,0) yüksek Syntax-2 skoru grubunda yer almaktaydı. Çalışmaya katılanların 32'sinde (%8,6) revaskülarizasyon ihtiyacı gelişti. Revaskülarizasyon tekrardan PKG ya da KABG şeklinde gerçekleşti. 28'ine (%7,6) tekrardan PKG uygulanırken, 4'üne (%1,1) KABG yapıldı. Hastaların 18'inde (%4,9) farklı bir koroner artere PKG yapıldı. Bunların 11'i (%5,4) düşük Syntax-2 skoru grubunda, 7'si (%4,2) yüksek Syntax-2 skoru grubundaydı. Kardiyak ölüm 3 (%0,8) kişide gerçekleşti ve bunlarında tamamı yüksek Syntax-2 skoru grubundaydı. Çalışmaya alınan hastaların 20'sinde (%5,4) tüm nedenlere bağlı ölüm gerçekleşti. Bunların 3'ü (%1,5) düşük Syntax-2 grubunda yer alırken 17'si (%10,2) yüksek Syntax-2

grubundaydı. Klinik sonuçlarda kardiyak ölüm hariç tüm klinik sonuçları iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (Tablo 4.4).

Tablo 4.4. Gruplar arası klinik sonuçlarının karşılaştırılması

Klinik sonuçlar	Düşük Syntax-2 n: 204	Yüksek Syntax-2 n: 166	P
KKY	0 (%0)	29 (%17,5)	< 0.001
Reenfarkt	19 (%9,3)	10 (%6,0)	< 0.001
Revaskülarizasyon (PKG)	19 (%9,3)	9 (%5,4)	< 0.001
Revaskülarizasyon KABG)	0 (%0)	4 (%2,4)	< 0.001
Farklı damara işlem	11 (%5,4)	7 (%4,2)	< 0.001
Kardiyak ölüm	0 (%0)	3 (%1,8)	0.083
Tüm nedenlere bağlı ölüm	3 (%1,5)	17 (%10,2)	< 0.001

4.4. Korelasyon Analizleri

4.4.1. Yaş ve Kan Parametrelerinin Syntax-2 Skoru ve Rezidü Syntax-2 Skoru ile Korelasyonu

Tablo 4.5'te gösterildiği gibi yaş ve Syntax-2 skoru arasında orta derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.571$, $p<0.001$). Wbc ile Syntax-2 skoru arasında çok zayıf negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($r=-0.015$, $p=0.771$). Mpv ile Syntax-2 skoru arasında çok zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.135$, $p=0.009$). CRP ile Syntax-2 skoru arasında çok zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamsızdır ($r=0.086$, $p=0.1$).

Tablo 4.5. Yaş ve kan parametrelerinin Syntax-2 skoru ve rezidü Syntax-2 skoru ile korelasyonu

	Yaş	Wbc	Mpv	CRP
<u>Syntax-2 skoru</u>				
Pearson Korelasyonu (r)	0.571	-0.015	0.135	0.086
P Değeri	$p<0.001$	$p=0.771$	$p=0.009$	$p=0.1$
<u>Rezidü Syntax-2 skoru</u>				
Pearson Korelasyonu (r)	0.726	-0.043	0.104	0.148
P Değeri	$p<0.001$	$p=0.414$	$p=0.045$	$p=0.004$

Tablo 4.5'te gösterildiği gibi yaş ve rezidü Syntax-2 skoru arasında yüksek derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.726$, $p<0.001$). Wbc ile rezidü Syntax-2 skoru arasında çok zayıf negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($r=-0.043$, $p=0.414$). Mpv ile rezidü Syntax-2 skoru arasında çok zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.104$, $p=0.045$). CRP ile rezidü Syntax-2 skoru arasında çok zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.148$, $p=0.004$).

4.4.2. Nötrofil, Lenfosit, Nötrofil / Lenfosit Oranı Parametrelerinin Syntax-2 Skoru ve Rezidü Syntax-2 Skoru ile Korelasyonu

Tablo 4.6'da gösterildiği gibi nötrofil ve Syntax-2 skoru arasında çok zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($r=0.068$, $p=0.192$). Lenfosit ile Syntax-2 skoru arasında zayıf derecede negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=-0.124$, $p=0.017$). Nötrofil / lenfosit oranı ile Syntax-2 skoru arasında çok zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.155$, $p=0.003$).

Tablo 4.6. Nötrofil, lenfosit, nötrofil / lenfosit oranı parametrelerinin Syntax-2 skoru ve rezidü Syntax-2 skoru ile korelasyonu

	Nötrofil	Lenfosit	Nötrofil / Lenfosit oranı
<u>Syntax-2 skoru</u>			
Pearson Korelasyonu (r)	0.068	-0.124	0.155
P Değeri	p= 0.192	p= 0.017	p= 0.003
<u>Rezidü Syntax-2 skoru</u>			
Pearson Korelasyonu (r)	0.050	-0.175	0.157
P Değeri	p= 0.333	p= 0.001	p= 0.003

Tablo 4.6'da görüldüğü gibi nötrofil ve rezidü Syntax-2 skoru arasında çok zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlı değildir ($r=0.050$, $p=0.333$). Lenfosit ile rezidü Syntax-2 skoru arasında çok zayıf derecede negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=-0.175$, $p=0.001$). Nötrofil / lenfosit oranı ile rezidü Syntax-2 skoru arasında çok zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.157$, $p=0.003$).

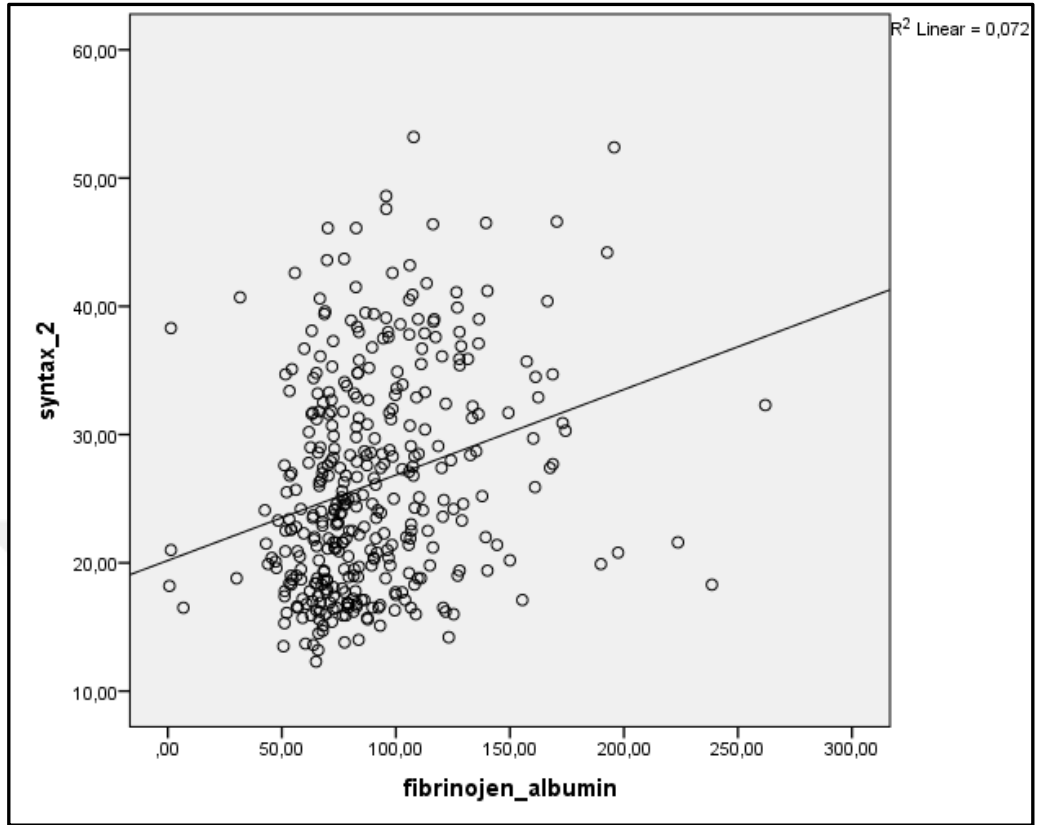
4.4.3. Fibrinojen, Albümin, Fibrinojen / Albümin Oranı Parametrelerinin Syntax-2 Skoru ve Rezidü Syntax-2 Skoru ile Korelasyonu

Tablo 4.7’de gösterildiği gibi fibrinojen ve Syntax-2 skoru arasında çok zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.189$, $p<0.001$). Albümin ile Syntax-2 skoru arasında çok zayıf derecede negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=-0.160$, $p=0.002$). Şekil 4.1’de ve Tablo 4.7’de gösterildiği gibi fibrinojen / albümin oranı ile Syntax-2 skoru arasında çok zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.220$, $p<0.001$).

Tablo 4.7. Fibrinojen, albümin, fibrinojen / albümin oranı parametrelerinin Syntax-2 skoru ile korelasyonu

	Fibrinojen	Albümin	Fibrinojen / Albümin oranı
<u>Syntax-2 skoru</u>			
Pearson Korelasyonu (r)	0.189	-0.160	0.220
P Değeri	$p<0.001$	$p=0.002$	$p<0.001$
<u>Rezidü Syntax-2 skoru</u>			
Pearson Korelasyonu (r)	0.209	-0.248	0.268
P Değeri	$p<0.001$	$p<0.001$	$p<0.001$

Yine Tablo 4.7’de görüldüğü gibi fibrinojen ve rezidü Syntax-2 skoru arasında çok zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.209$, $p<0.001$). Albümin ile rezidü Syntax-2 skoru arasında çok zayıf derecede negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=-0.248$, $p<0.001$). Fibrinojen / albümin oranı ile rezidü Syntax-2 skoru arasında zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.268$, $p<0.001$).



Şekil 4.1. Fibrinojen / albümin oranı ile Syntax skoru arasındaki ilişki

Tablo 4.8’de görüldüğü üzere fibrinojen / albümin oranı ile nötrofil / lenfosit oranı arasında çok zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.130$, $p=0.012$).

Tablo 4.8. Fibrinojen / albümin oranı ile nötrofil / lenfosit oranı arasındaki Pearson korelasyonu

Fibrinojen / Albümin oranı	
Pearson Korelasyonu (r)	0.130
<i>P Değeri</i>	$p= 0.012$

4.5. Multivariate Logistik Regresyon Analizi

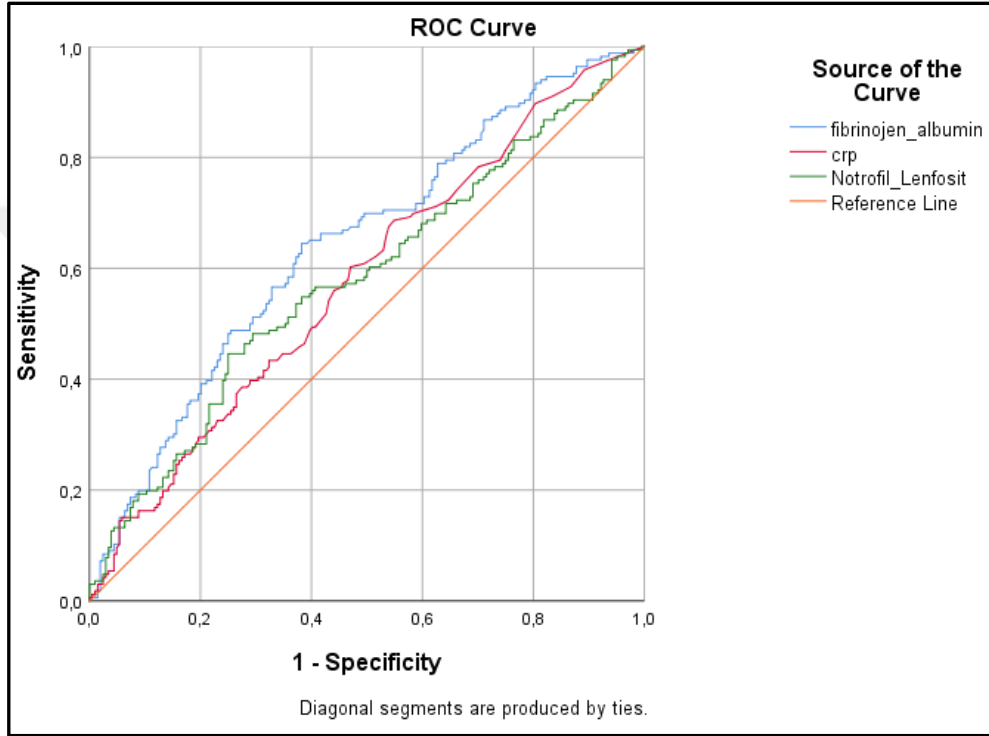
Syntax-2 skoru değişkenini etkileyen faktörleri bulmak için yapılan multivariate logistik regresyon analizinde değişkenler arasında en anlamlı değişkenin sigara, 2. sırada ise fibrinojen / albümin oranı olduğu saptandı [$p=0.02$, %95 CI(1.005-1.023)]. Buna göre fibrinojen / albümin değerindeki 1 artış Syntax skorunun yüksek olma olasılığını %2 artırmaktadır. Nümerik olarak 50 artış riski 2 katına çıkarmaktadır (Tablo 4.9). Odds Ratio (OR) değerinin 1.02 gibi düşük çıkması fibrinojen / albümin düzeyinin geniş dağılım aralığına sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Fibrinojen / albümin değerinin dağılım aralığı ise 30.14-261.99. Syntax-2 skoru hesaplanırken kullanılan yaş, cinsiyet, KOAH ve PAH varlığı analiz dışında bırakıldıktan sonra hesaplama yapılmıştır.

Tablo 4.9. Multivariate lojistik regresyon analizi

Parametre	OR	%95 CL	P
HT	9.18	0.28-0.76	0.02
DM	0.13	0.56-1.48	0.71
HPL	3.82	0.99-2.89	0.05
Sigara	26.54	2.29-6.35	<0.001
Nötrofil / Lenfosit	9.67	1.06-1.33	0.02
Fibrinojen / Albümin	9.80	1.005-1.023	0.02
CRP	1.03	0.83-1.05	0.30

4.6. ROC Analizi

Verilerin ROC analizinde fibrinojen / albümin oranı ile Syntax-2 skoru arasında korelasyon mevcuttu ($p<0.001$). Fibrinojen / albümin oranının 81.6 ve üzeri değerleri %65,9 sensitivite, %60,7 spesifite ile koroner arter hastalığının ciddiyetini gösterir (Şekil 4.2. Tablo 4.10).



Şekil 4.2. ROC eğrisi

Tablo 4.10. ROC analizi

	AUC	%95 CI	P	Cutoff	Sensitivite	Spesifite
Fibrinojen / Albümin oranı	0.64	0.58-0.699	<0.001	≥ 81.6	%65,9	%60,7
Nötrofil / Lenfosit oranı	0.58	0.52-0.64	0.007	≥ 2.93	%44,5	%74,8
CRP	0.57	0.52-0.63	0.009	≥ 0.155	%69,5	%45,6

5. TARTIŞMA

Plazma Fibrinojen / albümin oranı Syntax-2 skoru yüksek olan hasta grubunda Syntax-2 skoru düşük olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksektir. Fibrinojen / albümin düzeyleri koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyetinin ön gördürücüsüdür.

Koroner kalp hastalığı (KKH), günümüzde en önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık on iki milyon kişide koroner kalp hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir.

Koroner olayların tamamı geleneksel risk faktörleri olan kişilerde ortaya çıkmamaktadır. Sigara, hipertansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitus, insülin direnci, metabolik sendrom, sedanter yaşam, yüksek homosistein düzeyi, yüksek CRP düzeyi, yüksek fibrinojen düzeyi, kadınlarda östrojen düşüklüğü gibi endojen ve eksojen faktörlerin her biri akut miyokard enfarktüsü riskini belirgin şekilde artırmaktadır (191-193). Bu faktörler olguların sadece bir kısmını izah etmektedir. Bu durum da yeni risk faktörleri ve belirteçlerin araştırılmasını sağlamış ve koroner kalsiyum skoru, karotis intima media kalınlığı (KİMK), CRP, fibrinojen, endotel disfonksiyonu ve homosistein gibi belirteçlerin de aterosklerozla ilişkili olduğu saptanmıştır (191).

Bizim çalışmamızda iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin yanında akut faz yanıtı olarak salınımı artan pozitif akut faz reaktanı fibrinojen ve negatif akut faz reaktanı olarak kan düzeyi düşen albüminin birlikte kullanılarak koroner arter hastalığı ciddiyetinin öngörülmesi amaçlanmıştır.

Literatürde fibrinojen düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran çok sayıda çalışma ve metaanaliz mevcuttur. İsveç'te yapılan prospektif Gothenburg çalışmasında bilinen kardiyovasküler hastalığı (KVH) olmayan rastgele seçilmiş, yaş ortalaması 50 olan 792 erkeği kapsamaktaydı. Toplam 13,5 yıl takip sonrasında 129 kardiyovasküler olay gözlenmiş; ortalama fibrinojen düzeyi 330 mg/dL ve 360 mg /dL olan gruplar karşılaştırılmış ve fibrinojenin kardiyovasküler hastalıkları öngörmesi açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (195). Bilinen KVH olan ortalama yaşı 70 olan, 965 erkek ve kadın hastanın alındığı prospektif Toss çalışmasında 6 aylık takip neticesinde 137 olay

izlenmiş olup yüksek fibrinojen düzeyi ile ilişkili riskin bağımsız olduğu ve miyokard nekrozunda prognoz açısından önemli bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır (195).

İngiltere’de kardiyovasküler hastalık varlığı bilinmeyen rastgele belirlenmiş 40 ile 64 yaş arası 1494 erkeğin dahil edildiği ve toplam 10 yıllık takip sürecini içeren prospektif NPHS (Northwich Park Heart Study) çalışmasında 106 kardiyovasküler olay gözlemlendi. Fibrinojen düzeyi 290 ± 59 mg/dL ve 315 ± 71 mg/dL olan gruplar karşılaştırıldığında takip süresinin ilk 5 yılı içerisinde yüksek fibrinojen düzeyi ile kardiyovasküler risk arasında güçlü ilişki tespit edilmiştir (196). 10 yıllık takibin yapıldığı prospektif CSCHDS (Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies) çalışmasında 4641 sağlıklı, 45 ile 59 yaşları arasındaki erkek bireyler alındı. 571 kardiyovasküler olay görüldü. Fibrinojen düzeyi 364 ± 81 mg/dL ile 398 ± 89 mg/dL olan gruplar karşılaştırıldığında yüksek fibrinojen düzeyinin kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varıldı (197).

Amerika Birleşik Devletleri’nde bilinen KVH olmayan kadın ve erkek bireyleri kapsayan Framingham ve ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) çalışmalarında fibrinojen düzeyi ile KVH arasındaki ilişki incelenmiştir. Yüksek fibrinojen düzeylerinin artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu ve bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucu elde edilmiştir. 12 yıllık takibin yapıldığı prospektif Framingham çalışmasına 49 ile 79 yaşları arasındaki 554 erkek ve 761 kadın birey alınmıştır. Fibrinojen düzeyi ortalama 291 ± 56 mg/dL bulundu. Erkek grubunda 164 ve kadın grubunda 147 kardiyovasküler olay gözlemlendi (196).

45 ile 64 yaşları arasında olan 6297 erkek ve 8180 kadın hastanın alındığı ARIC çalışmasında, 5,2 ve 5,5 yıllık takip sonrasında erkeklerde fibrinojen düzeyi 295 ± 65 mg/dL ile 320 ± 65 mg/dL ve kadınlarda 306 ± 65 mg/dL ile 346 ± 65 mg/dL olan gruplar karşılaştırıldı. Fibrinojenin kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu ispatlandı (198). ECAT (European Concerted Action on Trombosis and Disabilities), BIP (Bezafibrate Infarction Prevention Study), Finrisk, PVCMETRA (Prevention Cardiovasculaire en Medecine du Travail) çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edildi ve fibrinojenin kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (199-205). 1984 ve 1998 yılları arasında gerçekleştirilmiş

toplam 22 çalışmayı içeren bir metaanalizde plazma fibrinojen düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki araştırılmış ve yüksek plazma fibrinojen konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalık için yüksek riski gösterdiği anlaşılmıştır (206).

Fibrinojenin plazma viskozitesi ile olan güçlü korelasyonu bilinmektedir (207-213). Özellikle artan fibrinojen düzeyleriyle bağıntılı olarak, kan hücrelerinde artmış agregasyon eğiliminin kan akım hızı üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir (214). Bu nedenle, tıkanıklık mevcut olan damarlarda, artmış plazma viskozitesine bağlı olarak oluşan azalmış kan akım hızı, aterosklerotik gelişim sürecini hızlandırmakta ve trombotik eğilimi arttırmaktadır (215,216).

Plazma viskozitesi ile koroner arter hastalığı ciddiyeti daha önceki çalışmalarda araştırılmıştır. Junker ve arkadaşlarının miyokard enfarktüsü geçiren 1142 erkek hasta üzerinde yaptığı çalışmada damar hastalığının ciddiyeti arttıkça plazma viskozitesinde artış olduğu saptanmıştır (217). Fibrinojenin plazma viskozitesini belirleyen majör protein olduğu düşünülürse bizim çalışmamızda da Syntax-2 skoruna göre ciddiyeti belirlenmiş koroner arter hastalığında fibrinojen düzeyi yükseldikçe skorların da artmış olduğu izlenmiştir. Syntax-2 skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p<0.001$) bir artış olduğu görülmüştür.

Yüksek plazma fibrinojen düzeyi hem yıkımı sonucu oluşan fibrin hem de plazma viskozitesini artırdığından dolayı ateroskleroza meyli artırır (218). Bu durum stabil ve anstabil koroner arter hastalığında, periferik oklüziv arter hastalığında ve serebrovasküler hastalıklarda gösterilmiştir (219). Tataru ve arkadaşlarının yapmış olduğu miyokard enfarktüsü sonrası hayatta kalan 1112 erkek, 299 kadın stabil koroner arter hastası ve bilinen kardiyovasküler semptomları olmayan rastgele seçilmiş 326 erkek, 138 kadın hastanın kontrol grubu olarak seçildiği bir çalışmada artmış plazma fibrinojen düzeyinin daha yaygın koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Aynı zamanda koroner arter hastalığına ek olarak periferik arter hastalığı olanlarda sadece koroner arter hastalığı bulunanlara göre istatistiksel açıdan daha yüksek fibrinojen düzeyleri izlenmiştir (220).

Literatürde plazma proteinlerinde, akut miyokard enfarktüsü sırasında meydana gelen değişiklikler ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Bu

çalışmalarda da akut miyokard enfarktüsü sırasında plazma proteinleri değerlerinde azalma meydana geldiği gözlenmiştir (221).

Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda, kan proteinlerinde tespit edilen bu anlamlı azalma, albümin ve globulinin artmış üri ner atılımına bağlı olabileceği gibi, vücutta oluşan akut faz reaksiyonu sırasında plazma proteinlerinde meydana gelen değişiklikler ile de ilişkilendirilebilir. Zira albümin ve prealbümin, negatif akut faz reaktanı olarak bilinmektedir.

Albümin bir negatif akut faz reaktanı olup inflamatuvar süreçlerde plazma konsantrasyonu düşmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda düşük plazma albümin konsantrasyonu ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki gösterilmiştir (222,223). İki büyük çalışmada, Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ve British Regional Heart Study çalışmasında düşük albümin düzeyi ile vasküler olay insidansında artış gösterilmiştir (222, 223).

Narang ve arkadaşlarının retrospektif olarak gerçekleştirdiği ortalama yaşı 31 ile 81 arasında değişen 376 stabil koroner arter hastasının alındığı bir çalışmada serum fosfor düzeyi ile koroner arter hastalığının yaygınlığı arasında pozitif korelasyon ($p=0.003$), serum plazma albümin düzeyi ($p=0.004$), kalsiyum düzeyi ile negatif korelasyon izlenmiştir (224). Bizim alışmamızda da benzer şekilde Syntax-2 skoruna göre serum plazma albümin düzeyi arasında negatif korelasyon izlenmiş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır. Ancak bizim çalışmamız hem stabil koroner arter hastalığı hem de akut koroner sendrom kliniği ile başvurmuş hastalarda yapılmış olup Narang ve arkadaşlarının çalışması sadece stabil koroner arter hastalığını kapsamaktadır. Yine de aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğu düşünöldüğünde sonuçların benzer şekilde çıkmış olması uygundur.

Bizim alışmamızda koroner arter hastalığının ciddiyeti nötrofil / lenfosit oranı, CRP düzeyleri ile araştırılmıştır. İnflamasyon ateroskleroz gelişiminde esas rolü oynamaktadır (225, 226). WBC, nötrofil, lenfosit bilinen koroner arter hastalığı olanlarda kardiyovasküler mortaliteyi öngördüren markerler olarak önceki çalışmalarda gösterilmiştir (227-230). Stabil koroner arter hastalığında yüksek nötrofil / lenfosit oranı artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir (229, 230). STEMI hastalarında artmış nötrofil / lenfosit oranı uzun dönemde mortalite ile ilişkilendirilmiştir (231).

Şahin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (232) primer koroner anjiyoplasti uygulanmış 840 tane STEMI hastasının koroner arter hastalığının ciddiyeti Syntax skoru ile belirlendi. Nötrofil / lenfosit oranı ile Syntax skoru arasındaki ilişki incelendi. Syntax skoruna göre hastalar düşük, orta ve yüksek Syntax skoru olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Syntax skoru yüksek olan grup ile orta ve düşük olan gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldı. Syntax skoru yüksek olan grup her iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek nötrofil / lenfosit oranına sahipti ($p<0.001$). Yine multivariate logistik regresyon analizinde nötrofil / lenfosit oranı, yaş, ejeksiyon fraksiyonu, diyabet ile Syntax skoru arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde nötrofil / lenfosit oranı sırasıyla düşük ve yüksek Syntax-2 skoru grupları arasında (sırasıyla 2.68 ± 2.13 , 3.34 ± 3.1 , $p<0.001$) anlamlı çıktı. Ancak bizim çalışmamızda hastalar; Syntax-2 skoruna göre düşük ve yüksek Syntax-2 skoru grubu olarak iki gruba ayrılmıştı ve hem stabil koroner arter hastalığı hem de akut koroner sendrom hastaları grubundan hasta profili seçilmişti.

Literatürdeki birçok çalışmada SYNTAX skoruna ek olarak; yaş, kreatin klirensi, EF, cinsiyet, KOAH ve periferik vasküler hastalık varlığı gibi klinik özellikleri birleştirerek oluşturulan SYNTAX 2 skorunun revaskülarizasyon işlemi sonrası mortalite ve morbiditeyi öngörmeye daha iyi olduğu gösterilmiştir (233-236). Bizim çalışmamızda da yaş, cinsiyet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH) ve periferik arter hastalığı iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur. Bu durum zaten bu klinik parametrelerin Syntax-2 skoru hesaplanmasında kullanılmasından kaynaklanmaktadır.

Bizim çalışmamızdaki hasta grubumuzun 1 yıllık klinik takipleri sonucunda klinik sonuçları açısından iki grup arasında anlamlı farklılık mevcuttu. Özellikle Syntax-2 skoru yüksek olan grupta ölüm ve dekompanse kalp yetmezliği gelişme olasılığı anlamlı olarak daha yüksekti.

Sonuç olarak; bu çalışmada aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğu, pozitif akut faz reaktanı olan fibrinojenin yükseldiği, negatif akut faz reaktanı olan albüminin plazma konsantrasyonunun düştüğü, yine plazma viskozitesini belirleyen en önemli molekül olan fibrinojenin inflamasyona bağlı artmış düzeyleri kan viskozitesini de artırarak aterogenezi hızlandıracağı düşüncesinden yola çıkarak bu

iki parametreyi bir arada kullanarak fibrinojen / albümin oranına bakarak koroner arter hastalığının ciddiyetini ve yaygınlığını gösterdik. Fibrinojen / albümin oranı ile nötrofil / lenfosit oranı ile arasında ($r=0.130$, $p=0.012$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiş olması bu hipotezimizi desteklemektedir.



6. SONUÇLAR

Çalışmamızda plazma fibrinojen/albumin oranı Syntax-2 skoru yüksek olan hasta grubunda Syntax-2 skoru düşük olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksektir. Fibrinojen/albumin oranı için 81.6 değeri kestirim değeri olarak alındığında %65,9 sensitivite, %60,7 spesifite ile koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyetinin öngördürücüsüdür.

Yine çalışmamızda yapılan multivariate logistik regresyon analizinde değişkenlerden fibrinojen/albumin oranı, sigara ve hipertansiyonun yüksek syntax-2 skoru için öngördürücü olduğu saptandı. Sonuç olarak; fibrinojen/albumin düzeyleri koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyetinin öngördürücüsüdür.

7. ÇALIŞMANIN KISITLILIKLARI

Çalışma grubumuz Temmuz 2020 ile Ağustos 2021 arasında toplanmış olan hastalardan oluşmaktadır. Mevcut tarihlerde Covid-19 pandemisi olması nedeni ile çalışma başlangıcında planlanan 2. aydaki fibrinojen ve albümin düzeyleri kontrolleri yapılamamıştır.



8. ÖZET

Perkütan Koroner Girişim Yapılan ve Çoklu Koroner Arter Hastalığı Olan Hastalardaki Fibrinojen Albümin Oranının Klinik Sonuçlar, Syntax 2 ve Rezidü Syntax 2 Skoru ile İlişkisi

Amaç: Fibrinojen pozitif akut faz reaktanıdır ve inflamasyon durumlarında plazma konsantrasyonu yükselmektedir. Fibrinojenin plazma viskozitesi ile olan güçlü korelasyonu da bilinmektedir. Yüksek plazma fibrinojen düzeyi gerek yıkımı sonucu oluşan fibrin gerekse de plazma viskozitesini artırdığından dolayı ateroskleroza meyli artırır. Albümin negatif bir akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar süreçlerde plazma konsantrasyonu düşmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda düşük plazma albümin konsantrasyonu ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, inflamatuvar bir süreç olan aterosklerozun yaygınlığını gösteren bir parametre olarak fibrinojen / albümin oranının klinik pratikte yerini almasıdır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Temmuz 2020 ile Ağustos 2021 tarihleri arasında, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne başvuran 36-95 yaş aralığındaki “Avrupa Kardiyoloji Derneği” 2019 kılavuzuna göre stabil anjina pektoris ve 2018 kılavuzuna göre akut miyokard enfarktüsü tanısı ile koroner anjiyografi yapılan toplam 370 hasta alınmıştır. Syntax-2 skoru ve rezidü Syntax-2 skoru ile

Aterosklerozun ciddiyeti ve yaygınlığı değerlendirildi. Hastalar Syntax-2 skoruna göre düşük Syntax-2 skoru (n:204), yüksek Syntax-2 skoru (n:166) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Demografik ve klinik özellikler açısından benzer özellikli gruplar oluşturulmaya çalışıldı. Fibrinojen / albümin oranı iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Düşük Syntax-2 skoru grubunda nötrofil / lenfosit oranı 2.61 ± 1.79 , yüksek Syntax-2 grubunda 3.4 ± 3.3 ($p < 0.001$) olarak saptandı. Düşük Syntax-2 skoru grubunda fibrinojen / albümin oranı 82.55 ± 31.37 , yüksek Syntax-2 grubunda 97.44 ± 34.75 ($p < 0.001$) olarak saptandı. Düşük Syntax-2 skoru grubunda CRP 0.87 ± 2.15 mg/dl, yüksek Syntax-2 grubunda 1.29 ± 2.72 mg/dl ($p < 0.001$) olarak

ölçülmüştür. Rezidü Syntax-2 skoruna göre de nötrofil / lenfosit, fibrinojen, albümin, fibrinojen / albümin ve CRP istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (**p<0.001**). Yapılan korelasyon analizlerinde nötrofil / lenfosit oranı ile Syntax-2 skoru arasında çok zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır (**r=0.155, p=0.003**). Fibrinojen / albümin oranı ile Syntax-2 skoru arasında çok zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır (**r=0.220, p<0.001**). CRP ile Syntax-2 skoru arasında çok zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamsızdır (**r=0.086, p=0.1**). Fibrinojen / albümin oranı ile nötrofil//lenfosit oranı arasında çok zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır (**r=0.130, p=0.012**). Klinik takipler sonucunda dekompanse konjestif kalp yetmezliği, reenfarkt, revaskülarizasyon ve ölüm ile Syntax-2 skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir (**p<0.001**). Syntax-2 skoru değişkenini etkileyen faktörleri bulmak için yapılan multivariate logistik regresyon analizinde değişkenler arasında en anlamlı değişkenin sigara içiminden sonra fibrinojen / albümin oranı olduğu saptandı [**p=0.02, %95 CI (1.005-1.023)**]. Verilerin ROC analizinde fibrinojen / albümin oranının 81.6 ve üzeri değerleri %65,9 sensitivite, %60,7 spesifite ile koroner arter hastalığının ciddiyetini gösterir.

Sonuç: Plazma fibrinojen / albümin oranı Syntax-2 skoru yüksek olan hasta grubunda Syntax-2 skoru düşük olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksektir. Fibrinojen / albümin düzeyleri koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyetinin öngördürücüsüdür.

Anahtar Kelimeler: Fibrinojen, Albümin, Fibrinojen / Albümin Oranı, Nötrofil / Lenfosit Oranı, CRP, Syntax-2 Skoru, Rezidü Syntax-2 Skoru

9. ABSTRACT

The Relationship of Fibrinogen Albumin Ratio with Clinical Results, Syntax 2 and Residual Syntax 2 Score in Patients with Percutaneous Coronary Intervention and Multiple Coronary Artery Disease

Background: Fibrinogen is a positive acute phase reactant, and its plasma concentration increases in inflammatory conditions. The strong correlation of fibrinogen with plasma viscosity is also known. High fibrinogen levels increase tendency to atherosclerosis both fibrinogen degradation by products and increased plasma viscosity. Albumin is a negative acute phase reactant, and its plasma concentration decreases in inflammatory processes. Epidemiological studies have shown that there is a correlation between cardiovascular mortality low plasma level of the albumin. The purpose of this study is to show the clinical importance of fibrinogen/albumin ratio as an inflammatory parameter indicating the severity and extent of atherosclerosis.

Materials and Methods: A total of 370 patients, aged between 36-95 years, who applied to Akdeniz University Medical Faculty Hospital between July 2020 and August 2021 with the diagnosis of stable angina pectoris according to the "European Society of Cardiology" 2019 guideline and acute myocardial infarction according to the 2018 guideline, were included in the study.

The severity and extent of atherosclerosis were evaluated with Syntax-2 score and residual Syntax-2 score. According to the Syntax-2 score, the patients were divided into two groups as low Syntax-2 score (n: 204) and high Syntax-2 score (n: 166). It was tried to form groups with similar characteristics in terms of demographic and clinical characteristics. The fibrinogen/albumin ratio was compared between the two groups.

Results: The neutrophil / lymphocyte ratio was 2.61 ± 1.79 in the low Syntax-2 score group and 3.4 ± 3.3 ($p < 0.001$) in the high Syntax-2 group. The fibrinogen / albumin ratio was 82.55 ± 31.37 in the low Syntax-2 score group, and 97.44 ± 34.75 ($p < 0.001$) in the high Syntax-2 group. CRP was 0.87 ± 2.15 mg/dl in the low Syntax-2 score group and 1.29 ± 2.72 mg/dl ($p < 0.001$) in the high Syntax-2 group.

According to the residual Syntax-2 score, neutrophil / lymphocyte, fibrinogen, albumin, fibrinogen / albumin and CRP were found to be statistically significant. In the correlation analysis, there was a very weak positive correlation between the neutrophil / lymphocyte ratio and the Syntax-2 score, and it was statistically significant ($r=0.155$, $p=0.003$). There is a very weak positive correlation between the fibrinogen / albumin ratio and the Syntax-2 score, and it is statistically significant ($r=0.220$, $p<0.001$). There was a very weak positive correlation between CRP and Syntax-2 score and it was statistically insignificant ($r=0.086$, $p=0.1$). The correlation between fibrinogen/albumin ratio and neutrophil / lymphocyte ratio was very weakly positive and statistically significant ($r=0.130$, $p=0.012$). As a result of clinical follow-ups, it was shown that there is a statistically significant relationship between Syntax-2 score and decompensated congestive heart failure, reinfarction, revascularization and death ($p<0.001$). In the multivariate logistic regression analysis performed to find the factors affecting the Syntax-2 score variable, the most significant variable among the variables was the fibrinogen / albumin ratio after smoking [$p=0.02$, 95% CI (1.005-1.023)]. In the ROC analysis of the data, Fibrinogen / albumin ratio values of 81.6% and above indicate the severity of coronary artery disease with 65.9% sensitivity and 60.7% specificity.

Conclusions: Plasma fibrinogen / albumin ratio in patients with high Syntax-2 score is statistically significantly higher than that found in those with a low Syntax-2 score. Fibrinogen / albumin levels were a strong predictor of the extent and severity of coronary artery disease.

Key Words: Fibrinogen, Albumin, Fibrinogen / Albumin Ratio, Neutrophil / Lymphocyte Ratio, CRP, Syntax-2 Score, Residual Syntax-2 Score

9. KAYNAKLAR

- 1- Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002; 117(2): 399-404. doi: 10.1046/j.1365-2141.2002.03441.x
- 2- Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990; 70(4): 1177-209. doi: 10.1152/physrev.1990.70.4.1177
- 3- Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division 2001; Ch35: 1065-93.
- 4- Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ (Eds.) *Cardiology* 1st ed. USA: Elsevier Science Limited 2001; 111-2.
- 5- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 29(362): 801-9. doi: 10.1038/362801a0
- 6- Davies MJ. The Composition of Coronary-Artery Plaques. *N Engl J Med* 1997; 336(18): 1312-4.
- 7- Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF. Relation of Plaque Lipid Composition and Morphology to the Stability of Human Aortic Plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17(7): 1337-45.
- 8- Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, Fuster V, Glagov S, Insull Jr W, Rosenfeld ME, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92(5): 1355-74. doi: 10.1161/01.cir.92.5.1355
- 9- Stary HC. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Arteriosclerosis and Coronary Artery Disease* Lippincott-Raven 1996 - Philadelphia 1463-74.
- 10- Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited 2001; 1.1. 1-12.

- 11- Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch36; 1095-105.
- 12- Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000; 283-89.
- 13- Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şti.; 101-90.
- 14- İç Hastalıkları. Sönmez HM, İliçin G, Biberoğlu K, Süleymanlar S, Ünal S (eds). Güneş Tıp Kitabevi 2. baskı, 2003; 449-74.
- 15- Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, Witztum JL. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum. *Arterioscler Thromb* 1994; 14(4): 605-16. doi: 10.1161/01.atv.14.4.605
- 16- Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14(5): 421-30. doi: 10.1097/00041433-200310000-0000211
- 17- Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science* 1996; 272(5262): 685-8. doi: 10.1126/science.272.5262.685
- 18- Rayment NB, Moss E, Faulkner L, Brickell PM, Davies MJ, Woolf N, Katz DR. Synthesis of TNF alpha and TGF beta mRNA in the different micro-environments within atheromatous plaques. *Cardiovasc Res* 1996; 32(6): 1123-30. doi: 10.1016/s0008-6363(96)00145-9
- 19- Annex BH, Denning SM, Channon KM, Sketch MH Jr, Stack RS, Morrissey JH, Peters KG. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91(3): 619-22. doi: 10.1161/01.cir.91.3.619
- 20- Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 1998; 139(2): 205-22. doi: 10.1016/s0021-9150(98)00107-5
- 21- Kovanen PT, Pentikainen MO. Decorin links low-density lipoproteins (LDL) to collagen: a novel mechanism for retention of LDL in the atherosclerotic

- plaque. *Trends Cardiovasc Med* 1999; 9(3-4): 86-91. doi: 10.1016/s1050-1738(99)00013-4
- 22- Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(12): 1876-90. doi: 10.1161/hq1201.100220
 - 23- Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson GK. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999; 145(1): 33-43. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00011-8
 - 24- Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, Warrier RR, et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL) 12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996; 97(9): 2130-8. doi: 10.1172/JCI118650
 - 25- Ball RY, Stowers EC, Burton JH, Cary NR, Skepper JN, Mitchinson MJ. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114(1): 45-54. doi: 10.1016/0021-9150(94)05463-s
 - 26- Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozpe M, Chesebro JH, Badimon L. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999; 99(14): 1780-7. doi: 10.1161/01.cir.99.14.1780
 - 27- Raines EW, Ross R. Smooth muscle cell and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993; 69(Suppl 1): 30-7. doi: 10.1136/hrt.69.1_suppl.s30
 - 28- Libby P. Atherom: More than mush. *Lancet* 1996; 348 (supp 1): 4-7.
 - 29- Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997; 30(2): 325-33. doi: 10.1016/s0735-1097(97)00189-7
 - 30- Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective. *Heart* 1998; 79(5): 429-31. doi: 10.1136/hrt.79.5.429
 - 31- Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91(11): 2844-50. doi: 10.1161/01.cir.91.11.2844
 - 32- Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92(3): 657-71. doi: 10.1161/01.cir.92.3.657
 - 33- Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *N Engl J Med* 1986; 314(8): 488-500. doi: 10.1056/NEJM198602203140806

- 34- Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesion in cholesterol fed rabbits. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible site of arteries. *Arteriosclerosis* 1989; 9(6): 908-18. doi: 10.1161/01.atv.9.6.908
- 35- Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115–26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
- 36- Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, Corti MC, Wacholder S, Ettinger Jr WH, et al. Association of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in elderly. *Am J Med* 1999; 106(5): 506–12. doi: 10.1016/s0002-9343(99)00066-2
- 37- Beck BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in “active” coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65(3): 168–72. doi: 10.1016/0002-9149(90)90079-g
- 38- de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 47(3): 239–43. doi: 10.1136/hrt.47.3.239
- 39- Pepys MB, Hirschfeld GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111(12): 1805–12. doi: 10.1172/JCI18921
- 40- de Beer FC, Soutar AK, Baltz ML, Trayner IM, Feinstein A, Pepys MB. Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein. *J Exp Med* 1982; 156(1): 230–42. DOI: 10.1084/jem.156.1.230
- 41- Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol* 1985; 27: 83–111. PMID: 3915746
- 42- Zhang YX, Cliff WJ, Schoefl GI, Higgins G. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 145(2): 375–9. doi: 10.1016/s0021-9150(99)00105-7
- 43- Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994; 331(7): 417–24. doi: 10.1056/NEJM199408183310701

- 44- Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, Penn MS, Schneider JP, Lauer MS, Topol EJ, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001; 104(9): 992–7. doi: 10.1161/hc3401.095074
- 45- de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 1999; 42(1): 240–5. doi: 10.1016/s0008-6363(99)00018-8
- 46- Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary artery disease in the MRFIT nested case-control study. Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1996; 144(6): 537–47. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a008963
- 47- Noh HJ, Kwon NH, Joo SB. Severity of coronary atherosclerosis; influence of metabolic syndrome risk factor clustering and hs-CRP. *Korean Circ J* 2006; 36(12): 802–8.
- 48- Murray RK, Granner DK, Mayes PA, Rodwell VW. *A Lange Medical Book. Harper's Biochemistry* 1993
- 49- Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Briasoulis A, Antoniadis C, Stefanadis C. Fibrinogen and cardiovascular disease: genetics and biomarkers. *Blood Rev* 2011; 25(6): 239–45. doi: 10.1016/j.blre.2011.05.001
- 50- Reinhart WH. Fibrinogen – marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med* 2003; 8(3): 211–6. doi: 10.1191/1358863x03vm494ra
- 51- Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(6): 1368–77. doi: 10.1161/01.atv.19.6.1368
- 52- Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, Brandt T, Hacke W; CAPRIE Investigators. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke* 2004; 35(5): 1147–52. doi: 10.1161/01.STR.0000124122.71702.64
- 53- Meissner J, Irfan A, Twerenbold R, Mueller S, Reiter M, Haaf P, Reichlin T, et al. Use of neutrophil count in early diagnosis and risk stratification of AMI. *Am J Med* 2011; 124(6): 534–42. doi: 10.1016/j.amjmed.2010.10.023

- 54- Regulation of Albumin Metabolism M A Rothschild, M Oratz, and S S Schreiber (1975) Annual Reviews of Medicine Vol. 26: 91-104. (İngilizce) Clinical Methods Third Edition Walker, H.K.; Hall, W.D.; Hurst, J.W.; editors Stoneham (MA): Butterworth Publishers; c1990 (İngilizce)
- 55- Purdon AD, Rao AK. Interaction of albumin, arachidonic acid and prostanoids in platelets. Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids 1989; 35(4): 213-8. doi: 10.1016/0952-3278(89)90004-5
- 56- Barradas MA, Mikhailidis DP, Dandona P. The effect of nonesterified fatty acids on vascular ADP-degrading enzyme activity. Diabetes Res Clin Pract 1987; 3(1): 9-19. doi: 10.1016/s0168-8227(87)80003-7
- 57- Delvos U, Preissner KT, Muller-Berghaus G. Binding of fibrinogen to cultured bovine endothelial cells. Thromb Haemost 1985; 53(1): 26-31. PMID: 39925220
- 58- Thorne SA, Abbot SE, Winyard PG, Blake DR, Mills PG. Extent of oxidative modification of low density lipoprotein determines the degree of cytotoxicity to human coronary artery cells. Heart 1996; 75(1): 11-6. doi: 10.1136/hrt.75.1.11
- 59- Luoma PV, Nayha S, Sikkilä K, Hassi J. High serum alphatocopherol, albumin, selenium and cholesterol, and low mortality from coronary heart disease in northern Finland. J Intern Med 1995; 237(1): 49-54. doi: 10.1111/j.1365-2796.1995.tb01139.x
- 60- Asayama K, Uchida N, Nakane T, Hayashibe H, Dobashi K, Amemiya S, et al. Antioxidants in the serum of children with insulin-dependent diabetes mellitus. Free Radical Biol Med 1993; 15(6): 597-602. doi: 10.1016/0891-5849(93)90162-n
- 61- Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer and other causes. Lancet 1989; 16(2): 1434-6. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92042-4
- 62- Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Am J Epidemiol 1991; 134(11): 1266-77. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116030

- 63- Dörtlemez Ö. Akut miyokart enfarktüsü risk faktörleri, etyopatogenez, epidemiyoloji, Kardiyoloji Günleri 5. Eğitim Toplantısı Derg 1997; 4-18.
- 64- Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chat A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100(10): 1134-46. doi: 10.1161/01.cir.100.10.1134
- 65- Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120(4): 963-9. doi: 10.1016/0002-8703(90)90216-k
- 66- Celermajer DS, Sorenson KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88(5 Pt 1): 2149-55. doi: 10.1161/01.cir.88.5.2149
- 67- Burke AP, Farb A, Malcom GT, Lian YH, Smialek J, Vrmanni R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 1997; 336(18): 1276-82. doi: 10.1056/NEJM199705013361802
- 68- Moreno PR, Leon MN, Vyalkov VA. Coronary plaque composition and tissue factor in cigarette smokers (abstr). *Circulation* 1998; 98(suppl I): I-145.
- 69- Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100(44): 354-60. doi: 10.1161/01.cir.100.4.354
- 70- Grundy SM, Posternak R, Greenland P, Smith Jr S, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations. *Circulation* 1999; 100(13): 1481-92. doi: 10.1161/01.cir.100.13.1481
- 71- Wood D, Backer GD, Faergeman O, Graham I, Mancini G, Pyörälä KP. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on coronary prevention. *Eur Heart J* 1998; 19(10): 1434-503. doi: 10.1053/euhj.1998.1243
- 72- Yenigün M, Ataoğlu HE, Temiz LÜ. Kardiyovasküler diabet. *Haseki Tıp Bülteni* 2003; 41(3): 170-81.

- 73- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002; 287(3): 356-9. doi: 10.1001/jama.287.3.356
- 74- Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. Understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care* 2002; 8(20 Suppl): 635-53. Quiz: 654-7. PMID: 12510788
- 75- Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M (Eds) European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics. 2012 edition. <https://www.escardio.org/static-file/Escardio/Press-media/press-releases/2013/EU-cardiovascular-disease-statistics-2012.pdf>
- 76- Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak HA, ve ark. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. *Türk Kardiyol Dern Arşivi* 2013; 41(5): 373-8.
- 77- Türkiye İstatistik Kurumu 2010 verileri. TÜİK 2010. [http:// www.tuik.gov.tr](http://www.tuik.gov.tr).
- 78- World Health Organization. The future of CVD. In: Mackay J, Mensah G (eds). *The Atlas of Heart Disease and Stroke*. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
- 79- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125(1): e2-e220. doi: 10.1161/CIR.0b013e31823ac046
- 80- Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Adams RJ, Berry JD, Brown TM, et al. Heart disease and stroke statistics--2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123(4): e18-e209. doi: 10.1161/CIR.0b013e3182009701
- 81- Roe MT, Parsons LS, Pollack CV Jr, Canto JG, Barron HV, Every NR, et al. Quality of care by classification of myocardial infarction: treatment patterns for ST-segment elevation vs non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Arch Intern Med* 2005; 165(14): 1630-6. doi: 10.1001/archinte.165.14.1630

- 82- Fox KA, Steg PG, Eagle KA, Goodman SG, Anderson JJr FA, Granger CB, et al. Decline in rates of death and heart failure in acute coronary syndromes, 1999-2006. *JAMA* 2007; 297(17): 1892-900. doi: 10.1001/jama.297.17.1892
- 83- 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(19): 2285-93. doi: 10.1093/eurheartj/ehl196
- 84- Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorrel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2010; 362(23): 2155-65. doi: 10.1056/NEJMoa0908610
- 85- Andreotti F, Marchese N. Women and coronary disease. *Heart (Br Card Soc)* 2008; 94(1): 108-16. DOI:10.1136/hrt.2005.072769
- 86- Elsaesser A, Hamm CW. Acute coronary syndrome: the risk of being female. *Circulation* 2004; 109(5): 565-7. doi: 10.1161/01.CIR.0000116022.77781.26
- 87- Arslanian-Engoren C, Patel A, Fang J, Armstrong D, Kline-Rogers E, Duvernoy CS, et al. Symptoms of men and women presenting with acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 2006; 98(9): 1177-81. doi: 10.1016/j.amjcard.2006.05.049
- 88- Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LBH, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005; 26(1): 18-26. doi: 10.1093/eurheartj/ehi002
- 89- TÜMAR çalışmacıları. Türkiye akut miyokard infarktüsü araştırması. İstanbul: Bristol-Myers Squibb Inc. Şirketi Yayınları; 2002.
- 90- Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *Eur Heart J* 2010; 31(8): 943-57. doi: 10.1093/eurheartj/ehp492
- 91- Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee.

Circulation 2008; 117(4): e25-146. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.187998

- 92- Onat A, Şurdum Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Özcan R. Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması: 1. Yöntemin tarifi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1991; 19: 9-15.
- 93- Onat A, Şurdum Avcı G, Şenocak M, Örnek E, Gözükar Y, Karaaslan Y, et al. Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması: 3. Kalp Hastalıkları Prevalansı. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi 1991; 19: 26-33.
- 94- Crea F. Chronic ischaemic heart disease. In. ESC textbook of cardiology. Oxford: Oxford University Press; 2010.
- 95- Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2013; 34(38): 2949-3003. doi: 10.1093/eurheartj/ehs296
- 96- KittaY, Obata JE, NakamuraT, Hirano M, KodamaY, Fujioka D, Saito Y, et al. Persistent im-pairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 2009; 53(4): 323–30. doi: 10.1016/j.jacc.2008.08.074
- 97- Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, Zineh I, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women’s Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. Arch Intern Med 2009; 169(9): 843–850. doi: 10.1001/archinternmed.2009.50
- 98- Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jorgensen E, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. Eur Heart J 2012; 33(36): 734–44. doi: 10.1093/eurheartj/ehs331

- 99- Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng J Med* 2007; 356(15): 1503–16. doi: 10.1056/NEJMoa070829
- 100- Chung SC, Hlatky MA, Faxon D, Ramanathan K, Adler D, Mooradian A, Rihal C, et al. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol* 2011; 58(8): 810–9. doi: 10.1016/j.jacc.2011.05.020
- 101- Frye RL, August P, BrooksMM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009; 360(24): 2503–15. doi: 10.1056/NEJMoa0805796
- 102- Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42(7): 1161–70. doi: 10.1016/s0735-1097(03)00951-3
- 103- Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9437): 849–57. doi: 10.1016/S0140-6736(04)16980-8
- 104- Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Kaab S, Abergel H, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012; 33(22): 2831–40. doi: 10.1093/eurheartj/ehs289
- 105- Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50–59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol* 2001; 30(5): 1057–62. doi: 10.1093/ije/30.5.1057
- 106- Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, et al. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro

- heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332(7536): 262–7. doi: 10.1136/bmj.38695.605440.AE
- 107- Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J, et al. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007; 297(11): 1197–206. doi: 10.1001/jama.297.11.1197
 - 108- Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, Shreevatsa A, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(24): 2736–42. doi: 10.1016/j.jacc.2010.01.050
 - 109- Chhatrwalla AK, Nicholls SJ, Wang TH, Wolski K, Sipahi I, Crowe T, Schoen-hagen P, et al. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53(113): 1110–5. doi: 10.1016/j.jacc.2008.09.065
 - 110- Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, Bild DE, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007; 115(21): 2722–30. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.674143
 - 111- Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, Hu B, Bayturan O, Lavoie A, Uno K, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(21): 2399–407. doi: 10.1016/j.jacc.2010.02.026
 - 112- Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1990; 322(24): 1700–7. doi: 10.1056/NEJM199006143222403
 - 113- Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K, Lavoie AJ, Hu T, Shreevatsa A, Wolski K, et al. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2010; 105(12): 1735–9. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.01.359
 - 114- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical

- practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J* 2012; 33(13): 1635–701. doi: 10.1093/eurheartj/ehs092
- 115- Frey P, Waters DD, DeMicco DA, Breazna A, Samuels L, Pipe A, Wun CC, et al. Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials). *Am J Cardiol* 2011; 107(2): 145–50. doi: 10.1016/j.amjcard.2010.09.006
 - 116- Otaki Y, Gransar H, Berman DS, Cheng VY, Dey D, Lin FY, Achenbach S, et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *Am J Cardiol* 2013; 111(8): 1081–6. doi: 10.1016/j.amjcard.2012.12.042
 - 117- Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. *N Eng J Med* 2011; 365(22): 2078–87. doi: 10.1056/NEJMoa1110874
 - 118- Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. *Circulation* 1982; 66(3): 562–8. doi: 10.1161/01.cir.66.3.562
 - 119- Harris PJ, Harrell FE Jr, Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. *Circulation* 1979; 60(6): 1259–69. doi: 10.1161/01.cir.60.6.1259
 - 120- Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. *Eur Heart J* 2005; 26(10): 967–74. doi: 10.1093/eurheartj/ehi190
 - 121- Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor

- management. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27(5): 1007–19. doi: 10.1016/0735-1097(96)87733-3
- 122- Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1988; 11(1): 20–6. doi: 10.1016/0735-1097(88)90160-x
 - 123- Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994; 343(8888): 20–3. doi: 10.1016/s0140-6736(94)90877-x
 - 124- Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993; 270(15): 1819–25. PMID: 8411525
 - 125- Knuuti J, Wijns W, Saraste A, Capodanno D, Barbato E, Funck-Brentano C, et al; ESC Scientific Document Group. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J* 2020; 41(3): 407-477. doi: 10.1093/eurheartj/ehz425. Erratum in: *Eur Heart J*. 2020 Nov 21;41(44):4242. PMID: 31504439.
 - 126- Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122(17): 1756–76. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181ec61df
 - 127- Williams RP, Manou-Stathopoulou V, Redwood SR, Marber MS. ‘Warm-up Angina’: harnessing the benefits of exercise and myocardial ischaemia. *Heart* 2014; 100(2): 106–14. doi: 10.1136/heartjnl-2013-304187
 - 128- Diamond GA. A clinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983; 1(2 Pt 1): 574–5. doi: 10.1016/s0735-1097(83)80093-x
 - 129- Genders TS, Steyerberg EW, Hunink MG, Nieman K, Galema TW, Mollet NR, et al. Prediction model to estimate presence of coronary artery disease: retrospective pooled analysis of existing cohorts. *BMJ* 2012; 344: e3485. doi: 10.1136/bmj.e3485

- 130- Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, Maseri A. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol* 2007; 118(1): 41–7. doi: 10.1016/j.ijcard.2006.06.016
- 131- Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010; 121(21): 2317–25. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.900191
- 132- Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation* 1976; 54(3): 522–3. PMID: 947585
- 133- Bosner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010; 182(12): 1295–300. doi: 10.1503/cmaj.100212
- 134- Piepoli MF, Hoes AW, Agewall S, Albus C, Brotons C, Catapano AL, et al. 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; 37(29): 2315–81. doi: 10.1093/eurheartj/ehw106
- 135- Catapano AL, Graham I, De Backer G, Wiklund O, Chapman MJ, Drexel H, Hoes AW, et al. 2016 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias. *Eur Heart J* 2016; 37(39): 2999-3058. doi: 10.1093/eurheartj/ehw272
- 136- Di Angelantonio E, Chowdhury R, Sarwar N, Aspelund T, Danesh J, Gudnason V. Chronic kidney disease and risk of major cardiovascular disease and nonvascular mortality: prospective population based cohort study. *BMJ* 2010; 341: c4986. doi: 10.1136/bmj.c4986
- 137- Nitsch D, Grams M, Sang Y, Black C, Cirillo M, Djurdjev O, et al; Chronic Kidney Disease Prognosis Consortium. Associations of estimated glomerular filtration rate and albuminuria with mortality and renal failure by sex: a meta-analysis. *BMJ* 2013; 346: f324. doi: 10.1136/bmj.f324

- 138- Lopes NH, da Silva Paulitsch F, Pereira A, Garzillo CL, Ferreira JF, Stolf N, Hueb W. Mild chronic kidney dysfunction and treatment strategies for stable coronary artery disease. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 137(6): 1443-9. doi: 10.1016/j.jtcvs.2008.11.028
- 139- Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, et al; Euro Heart Survey Investigators. Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006; 332(7536): 262-7. doi: 10.1136/bmj.38695.605440.AE
- 140- Steeds RP, Garbi M, Cardim N, Kasprzak JD, Sade E, Nihoyannopoulos P, et al; 2014-2016 EACVI Scientific Documents Committee. EACVI appropriateness criteria for the use of transthoracic echocardiography in adults: a report of literature and current practice review. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2017; 18(11): 1191-204. doi: 10.1093/ehjci/jew333
- 141- Diamond GA, Forrester JS. Analysis of probability as an aid in the clinical diagnosis of coronary-artery disease. *N Engl J Med* 1979; 300: 1350-8.
- 142- Reeh J, Thorming CB, Heitmann M, Hojberg S, Sorum C, Bech J, et al. Prediction of obstructive coronary artery disease and prognosis in patients with suspected stable angina. *Eur Heart J* 2018; 40(18): 1426-35. doi: 10.1093/eurheartj/ehy806
- 143- Foldyna B, Udelson JE, Karady J, Banerji D, Lu MT, Mayrhofer T, et al. Pretest probability for patients with suspected obstructive coronary artery disease: re-evaluating Diamond-Forrester for the contemporary era and clinical implications: insights from the PROMISE trial. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2018; 20(5): 574-81. doi: 10.1093/ehjci/jez182
- 144- Dağlı N, Arslan İN. Akut Koroner Sendromda Klinik Yaklaşım Nasıl Olmalıdır? (How Should Clinical Approach be for Acute Coronary Syndrome?) Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Özel Sayısı, *Journal of Cardiology Special Topics* 2009; 2(2): 7-17.
- 145- Oriolo, V, Albarran JW. Assessment of Acute Chest Pain. *Br J Cardiac Nurs* 2010; 5(12): 587-93. <https://doi.org/10.12968/bjca.2010.5.12.587>

- 146- Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011; 364(3): 226–35. doi: 10.1056/NEJMoa1002358
- 147- Roffi M, Patrono C, Collet JP, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al; ESC Scientific Document Group. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 37(3): 267-315. doi: 10.1093/eurheartj/ehv320
- 148- Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 90(3): 248–53. doi: 10.1016/s0002-9149(02)02463-3
- 149- Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002; 144(6): 1012–7. doi: 10.1067/mhj.2002.125625
- 150- Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr. Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram. 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97(4): 437–42. doi: 10.1016/j.amjcard.2005.09.073
- 151- Chapman AR, Shah ASV, Lee KK, Anand A, Francis O, Adamson P, et al. Long-term outcomes in patients with type 2 myocardial infarction and myocardial injury. *Circulation* 2018; 137: 1236–45. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.117.031806>
- 152- Nestelberger T, Boeddinghaus J, Badertscher P, Twerenbold R, Wildi K, Breitenbucher D, et al, APACE Investigators. Effect of definition on incidence and prognosis of type 2 myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2017; 70(13): 1558–68. doi: 10.1016/j.jacc.2017.07.774
- 153- Neumann JT, Sorensen NA, Rubsamen N, Ojeda F, Renne T, Qaderi V, et al. Discrimination of patients with type 2 myocardial infarction. *Eur Heart J* 2017; 38(47): 3514–20. doi: 10.1093/eurheartj/ehx457

- 154- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD, ESC Scientific Document Group. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019; 40(3): 237–69. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy462>
- 155- Wang K, Asinger RW, Marriott HJ. ST-segment elevation in conditions other than acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 349(22): 2128–35. doi: 10.1056/NEJMr022580
- 156- Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, et al; The Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. Recommendations for the use of cardiac troponin measurement in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2010; 31(818): 2197–204. doi: 10.1093/eurheartj/ehq251
- 157- Thygesen K, Mair J, Giannitsis E, Mueller C, Lindahl B, Blankenberg S, et al; Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. How to use high-sensitivity cardiac troponins in acute cardiac care. *Eur Heart J* 2012; 33(18): 2252–7. doi: 10.1093/eurheartj/ehs154
- 158- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD; Writing Group on the Joint ESC/ACC/AHA/WHF Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551–67; *Circulation* 2012; 126: 2020–35; *J Am Coll Cardiol* 2012; 60: 1581–98.
- 159- Apple FS, Jaffe AS, Collinson P, Mockel M, Ordonez-Llanos J, Lindahl B, et al; on behalf of the International Federation of Clinical Chemistry (IFCC) Task Force on Clinical Applications of Cardiac Bio-Markers. IFCC educational materials on selected analytical and clinical applications of high sensitivity cardiac troponin assays. *Clin Biochem* 2015; 48(4-5): 201–3. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2014.08.021>
- 160- James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of

- Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)- IV substudy. *Circulation* 2003; 108(3): 275–81. doi: 10.1161/01.CIR.0000079170.10579.DC
- 161- Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med* 2009; 122(): 107-8. doi: 10.1016/j.amjmed.2008.07.029
- 162- Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, et al. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2012; 33(16): 2001-6. doi: 10.1093/eurheartj/ehq509
- 163- Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35(6): 1535–42. doi: 10.1016/s0735-1097(00)00581-7
- 164- Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol* 1998; 31(7): 1460–5. doi: 10.1016/s0735-1097(98)00136-3
- 165- Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart* 2008; 94(4): 457–62. doi: 10.1136/hrt.2007.118794
- 166- Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003; 108: 1440–5. ESC Guidelines Page 48 of 56. doi: 10.1161/01.CIR.0000090690.67322.51
- 167- Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003; 349(17): 1595–604. doi: 10.1056/NEJMoa035003
- 168- Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, et al. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non- ST-

- elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007; 115(8): 962–71. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.650846
- 169- Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, de Lemos JA, Murphy SA, Ruff CT, et al. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2008; 29(9): 1096–102. doi: 10.1093/eurheartj/ehn071
 - 170- Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivananthan MU, Hassan TB, et al. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55(23): 2590–8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.12.062
 - 171- Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, Degrandt A, Baulac C, Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am Heart J* 2010; 159(4): 570–6. doi: 10.1016/j.ahj.2009.12.026
 - 172- Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, et al. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54(1): 60–8. doi: 10.1016/j.jacc.2009.01.076
 - 173- Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/ AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108(9): 1146–62. doi: 10.1161/01.CIR.0000073597.57414.A9
 - 174- Fox K, Achenbach S, Bax J, Cosyns B, Delgado V, Dweck MR, et al. Multimodality imaging in cardiology: a statement on behalf of the Task Force on Multimodality Imaging of the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J* 2019; 40(6): 553-8. doi: 10.1093/eurheartj/ehy669
 - 175- Shah BN, Balaji G, Alhajiri A, Ramzy IS, Ahmadvazir S, Senior R. Incremental diagnostic and prognostic value of contemporary stress

- echocardiography in a chest pain unit: mortality and morbidity outcomes from a real-world setting. *Circ Cardiovasc Imaging* 2013; 6(2): 202-9. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.112.980797
- 176- Sicari R, Nihoyannopoulos P, Evangelista A, Kasprzak J, Lancellotti P, Poldermans D, et al, European Association of Echocardiography. Stress Echocardiography Expert Consensus Statement-Executive Summary: European Association of Echocardiography (EAE) (a registered branch of the ESC). *Eur Heart J* 2009; 30(3): 278-89. doi: 10.1093/eurheartj/ehn492
 - 177- Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, Geller NL, Rhoads KL, Dyke CK, et al. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(7): 1427-32. doi: 10.1016/j.jacc.2005.11.059
 - 178- O'Connor MK, Hammell T, Gibbons RJ. In vitro validation of a simple tomographic technique for estimation of percentage myocardium at risk using methoxyisobutyl isonitrile technetium 99m (sestamibi). *Eur J Nucl Med* 1990; 17(1-2): 69–76. doi: 10.1007/BF00819407
 - 179- Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994; 89(4): 1545–56.
 - 180- Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999; 354(9180): 708–15. PMID: 10475181
 - 181- Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van't Veer M, Klauss V, et al. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009; 360(3): 213–24. doi: 10.1056/NEJMoa0807611
 - 182- Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, Battler A. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003; 24(7): 623–9. doi: 10.1016/s0195-668x(02)00742-x

- 183- Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009; 360(10): 961–72. doi: 10.1056/NEJMoa0804626
- 184- Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stahle E, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011; 32(17): 2125–34. doi: 10.1093/eurheartj/ehr213
- 185- Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013; 381(9867): 629–38. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60141-5
- 186- Escaned J, Collet C, Ryan N, Luigi De Maria G, Walsh S, Sabate M, et al. Clinical outcomes of state-of-the-art percutaneous coronary revascularization in patients with de novo three vessel disease: 1-year results of the SYNTAX II study. *Eur Heart J* 2017; 38(42): 3124-34. doi: 10.1093/eurheartj/ehx512
- 187- Farooq V, Van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013; 381(9867): 639-50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7
- 188- Sotomi Y, Cavalcante R, van Klaveren D, Ahn J-M, Lee CW, de Winter RJ, et al. Individual long-term mortality prediction following either coronary stenting or bypass surgery in patients with multivessel and/or unprotected left main disease: an external validation of the SYNTAX score II model in the 1,480 patients of the BEST and PRECOMBAT randomized controlled trials. *J Am Coll Cardiol (JACC) Cardiovascular Interventions* 2016; 9(15): 1564-72.
- 189- Vroegindewey MM, Schuurman AS, Oemrawsingh RM, van Geuns RJ, Kardys I, Ligthart J, et al. SYNTAX score II predicts long-term mortality in

- patients with one-or two-vessel disease. *PloS One* 2018; 13(7): e0200076. doi: 10.1371/journal.pone.0200076
- 190- Sotomi Y, Collet C, Cavalcante R, Morel MA, Suwannasom P, Farooq V, et al. Tools and Techniques-Clinical: SYNTAX score II calculator. *EuroIntervention* 2016; 12(1): 120-3. doi: 10.4244/EIJV12I1A21
 - 191- Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105(9): 1135-43. doi: 10.1161/hc0902.104353
 - 192- Resnick HE, Howard BV. Diabetes and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2002; 53: 245-67. doi: 10.1146/annurev.med.53.082901.103904
 - 193- Ridker PM. Clinical application of CRP for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107(3): 363-9. doi: 10.1161/01.cir.0000053730.47739.3c
 - 194- Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Eng J Med* 1984; 311(8): 501-5. doi: 10.1056/NEJM198408233110804
 - 195- Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96(12): 4204–10. doi: 10.1161/01.cir.96.12.4204
 - 196- Meade TW, Mellows S, Brozovic M, Chakrabarti RR, Haines AP, Imeson JD, Thompson S. Haemostatic function and ischemic heart disease: principal results of the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1986; 2(8506): 533–7. doi: 10.1016/s0140-6736(86)90111-x
 - 197- Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JWG, Beswick AD, Baker IA, Elwood PC. Fibrinogen viscosity and the 10-year incidence of ischaemic heart disease: *Eur Heart J* 1996; 17(122): 1814 –20. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a014797
 - 198- Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96(4): 1102–8. doi: 10.1161/01.cir.96.4.1102
 - 199- Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo J, for the European Concerted Action on Thrombosis, and Disabilities Angina Pectoris

- Study Group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med* 1995; 332(10): 635– 41. doi: 10.1056/NEJM199503093321003
- 200- Thompson SG, Calori G, Thomson JM, Haverkate F, Duckert F. The Impact of Sequential quality assessment exercises on laboratory performance: The Multicentre ECAT Angina Pectoris Study. Report from the European Concerted Action on Thrombosis, and Disabilities (ECAT). *Thromb Haemost* 1991; 65(22): 149-52. PMID: 2053100
- 201- Benderly M, Graff E, Reicher-Reiss H, Behar S, Brunner D, Goldbourt U, for the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996; 16(3): 351–6. doi: 10.1161/01.atv.16.3.351
- 202- Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997; 96(12): 4204–10. doi: 10.1161/01.cir.96.12.4204
- 203- Lee AJ, Lowe GDO, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease and family history: The Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1993; 69(4): 338-42. doi: 10.1136/hrt.69.4.338
- 204- Salomaa V, Rasi V, Pekkanen J, Vahtera E, Jauhiainen M, Vartiainen E, Myllyla G, et al. Haemostatic factors and prevalent coronary heart disease: The FINRISK haemostasis study. *Eur Heart J* 1994; 15(10): 1293–9. doi: 10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a060387
- 205- Levenson J, Giral P, Raziavian M, Garipey J, Simon A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(9): 1263–8. doi: 10.1161/01.atv.15.9.1263
- 206- Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19(6): 1368-77. doi: 10.1161/01.atv.19.6.1368
- 207- Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O'Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell

- Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation* 1991; 83(3): 836-44. doi: 10.1161/01.cir.83.3.836
- 208- Dowe GDO, Drummond MM, Lorimer AR, Hutton I, Forbes CD, Prentice CRM, Barbenel JC. Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity. *Br Med J* 1980; 280(6215): 673-4. doi: 10.1136/bmj.280.6215.673
- 209- Lowe GD, Wood DA, Douglas JT, Riemersma RA, Macintyre CC, Takase T, et al. Relationships of plasma viscosity, coagulation and fibrinolysis to coronary risk factors and angina. *Thromb Haemost* 1991; 65(4): 339-43. PMID: 2057913
- 210- Bonithon-Kopp C, Levenson J, Scarabin PY, Guillanneuf MT, Kirzin JM, Malmejac A Guize L. Longitudinal association between plasma viscosity and cardiovascular risk factors in a middle-aged French population. *Atherosclerosis* 1993; 104(1-2): 173-82. doi: 10.1016/0021-9150(93)90188-z
- 211- Letcher RL, Chien S, Pickering TG, Sealey JE, Laragh JH. Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects: role of fibrinogen and concentration. *Am J Med* 1981; 70(6): 1195-202. doi: 10.1016/0002-9343(81)90827-5
- 212- Lowe GD, McArdle BM, Stromberg P, Lorimer AR, Forbes CD, Prentice CR. Increased blood viscosity and fibrinolytic inhibitor in type II hyperlipoproteinemia. *Lancet* 1982; 1(8270): 472-5. doi: 10.1016/s0140-6736(82)91450-7
- 213- van Breugel HF, de Groot PG, Heethaar RM, Sixma JJ. Role of plasma viscosity in platelet adhesion. *Blood* 1992; 80(4): 953-9. PMID: 1498335
- 214- Schmid-Schoenbein H. Microrheology of erythrocytes, blood viscosity, and the distribution of blood flow in microcirculation. In: Guyton A, Cowley AW, eds. *International Review of Physiology: Cardiovascular Physiology, II*. Baltimore, Md: University Park Press 1976, 1-62.
- 215- Becker RC. The role of blood viscosity in the development and progression of coronary artery disease. *Cleve Clin J Med* 1993; 60(5): 353-8. doi: 10.3949/ccjm.60.5.353

- 216- Somer T, Meiselman HJ. Disorders of blood viscosity. *Ann Med* 1993; 25(1): 31-9. doi: 10.3109/07853899309147854
- 217- Junker R, Heinrich J, Ulbrich H, Schulte H, Schönfeld R, Köhler E, Assmann G. Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18(6): 870-5. doi: 10.1161/01.atv.18.6.870
- 218- Mannucci PM. Recent progress in the pathophysiology of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995; 16 Suppl A: 25–30. doi: 10.1093/eurheartj/16.suppl_a.25
- 219- Lowe GD. Fibrinogen and cardiovascular disease: historical introduction. *Eur Heart J* 1995; 16 suppl A: 2–5. doi: 10.1093/eurheartj/16.suppl_a.2
- 220- Tataru MC, Schulte H, von Eckardstein A, Heinrich J, Assmann G, Koehler E. Plasma fibrinogen in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Coron Artery Dis* 2001; 12(3): 157-65. doi: 10.1097/00019501-200105000-00001
- 221- Holm J, Ravn J, Ingemann Hansen S. *Scand J Urol Nephrol* 2006; 40(4): 339-44.
- 222- Phillips A N, Shaper A G, Whincup P H. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer and other causes. *Lancet* 1989; 2(8677): 1434-6. doi: 10.1016/s0140-6736(89)92042-4
- 223- Kuller L H, Eichner J E, Orchard T J, Grandits G A, McCallum L, Tracy R P. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991; 134(11): 1266-77. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a116030
- 224- Narang R, Ridout D, Nonis C, Kooner JS. Serum calcium, phosphorus and Albumin levels in relation to the angiographic severity of coronary artery disease. *Int J Cardiology* 1997; 60(1): 73–9. doi: 10.1016/s0167-5273(97)02971-9
- 225- Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26. doi: 10.1056/NEJM199901143400207
- 226- Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, Tcheng JE, Kereiakes DJ, Kleiman NS, et al. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after

- percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart* 2003; 89(10): 1200-4. doi: 10.1136/heart.89.10.1200
- 227- Gurm HS, Bhatt DL, Gupta R, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Preprocedural White blood cell count and death after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J* 2003; 146(4): 692-8. doi: 10.1016/S0002-8703(03)00230-8
- 228- Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol* 2005; 15(4): 266-71. doi: 10.1016/j.annepidem.2004.08.009
- 229- Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(10): 1638-43. doi: 10.1016/j.jacc.2005.02.054
- 230- Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2008; 395(1-2): 27-31. doi: 10.1016/j.cca.2008.04.019
- 231- Nunez J, Nunez E, Bodi V, Sanchis J, Minana G, Mainar L, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2008; 101(6): 747-52. doi: 10.1016/j.amjcard.2007.11.004
- 232- Şahin DY, Elbasan Z, Gür M, Yıldız A, Akpınar O, İçen YK, et al. Neutrophil to lymphocyte ratio is associated with the severity of coronary artery disease in patients with ST segment elevation myocardial infarction. *Angiology* 2013; 64(6): 423-9. doi: 10.1177/0003319712453305
- 233- He J, Zhao H, Yu X, Li Q, Lv S, Chen F, et al. SYNTAX Score-II Predicts Long-Term Mortality in Patients Who Underwent Left Main Percutaneous Coronary Intervention Treated with Second-Generation Drug-Eluting Stents. *Int Heart J* 2017; 58(3): 344–50. doi: 10.1536/ihj.16-292
- 234- Farooq V, van Klaveren D, Steyerberg EW, Meliga E, Vergouwe Y, Chieffo A, et al. Anatomical and clinical characteristics to guide decision making between coronary artery bypass surgery and percutaneous coronary

intervention for individual patients: development and validation of SYNTAX score II. *Lancet* 2013; 381(9867): 639–50. doi: 10.1016/S0140-6736(13)60108-7

235- Sotomi Y, Cavalcante R, van Klaveren D, Ahn JM, Lee CW, de Winter RJ, et al. Individual Long-Term Mortality Prediction Following Either Coronary Stenting or Bypass Surgery in Patients with Multivessel and/or Unprotected Left Main Disease: An External Validation of the SYNTAX Score II Model in the 1,480 Patients of the BEST and PRE. *J Am Coll Cardiol* 2016; 9(15): 1564-72.

236- Chen J, Tang B, Lin Y, Ru Y, Wu M, Wang X, et al. Validation of the Ability of SYNTAX and Clinical SYNTAX Scores to Predict Adverse Cardiovascular Events After Stent Implantation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Angiology* 2016; 67(9): 820–8. doi: 10.1177/0003319715618803

10. EKLER

Ek-1. Aydınlatılmış Onam Formu

***“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”***



***“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”***



***“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”***



***“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”***



Ek-2. Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul Onayı

***“Kişisel Verilerin Korunması Kanunu
kapsamında ilgili belge açık erişime
kapatılmıştır”***

