



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**RİSKLİ AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA
VASKÜLER ENFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE STATİNLERİN
ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ali ÇONER

Ankara, 2012



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**RİSKLİ AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA
VASKÜLER ENFLAMASYON BELİRTEÇLERİ VE STATİNLERİN
ETKİSİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Ali ÇONER

Tez Danışmanı

Doç.Dr. Alp AYDINALP

Ankara, 2012

Kardiyoloji anabilim dalında uzmanlık eğitimi almama olanak sağlayan, Başkent Üniversitesi' ne ve Sayın **Prof. Dr. Mehmet Haberal'** a,

Biliminsanı ve doktor olarak kendilerinden çok şey öğrendiğim, başta Anabilim Dalı Başkanımız Sayın **Prof. Dr. İ. Haldun Müderrisoğlu** ve değerli hocalarım, **Prof. Dr. Bülent Özın** ve **Prof. Dr. Aylin Yıldırır'a**

Çalışmamın her aşamasında büyük desteği ve emeği olan, deneyimlerinden her zaman yararlandığım, her konuda fikrine çekinmeden başvurabildiğim tez danışmanım, Sayın **Doç. Dr. Alp Aydınalp'e**

Asistanlık eğitimimde çok değerli katkıları olan, Sayın **Doç. Dr. İlyas Atar'a**,

Uzmanlık eğitimim süresince, bilgi ve tecrübelerinden birçok şey öğrendiğim sayın hocalarım, **Doç. Dr. Melek Uluçam**, **Doç. Dr. L. Elif Sade** ve **Doç. Dr. Bahar Pirat**, **Doç. Dr. Serpil Eroğlu'na**

Çalışmamın istatistiksel analiz kısmında değerli yardımlarını gördüğüm Sayın **Doç. Dr. Ersin Öğüş'e**

Uzmanlık eğitimim boyunca deneyimlerinden faydalandığım abilerim **Yrd. Doç. Dr. Egemen Tayfun**, **Yrd. Doç. Dr. Kaan Okyay** ve **Uzm. Dr. Uğur Abbas Bal' a**

Birlikte çalışmaktan çok büyük mutluluk duyduğum tüm asistan arkadaşlarıma, Başkent Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalının değerli çalışanlarına,

Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan sevgili annem, canım kardeşim ve merhum babama

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ali Çoner

Ankara 2012

ÖZET

Koroner arter hastalığı erişkin hasta grubunda tüm dünyada önemli bir morbidite ve mortalite nedenidir. Koroner arter hastalığı farklı klinik prezentasyonlarla görülebilir. Genellikle aterosklerotik plak rüptürü veya erozyonu sonrası Akut Koroner Sendromlar görülür. Akut Koroner Sendromlarda kardiyak troponinler gibi miyokart hasarını gösteren kardiyak belirteçlerin yanısıra vasküler enflamasyonu gösteren belirteçler de yükselmektedir.

Çalışmamıza acil servise ST segment yükselmesiz akut koroner sendrom kliniğiyle başvuran ve klinik açıdan orta-yüksek riskli olarak değerlendirilerek koroner anjiyografi yapılan 40 hasta alındı. Hastaların ortalama yaşı 65.1 ± 13.8 ($p=0.642$) idi. Hastaların 19 (%47,5) tanesi kadın, 21 (%52,5) tanesi erkekti. Tüm hastaların başvuru anı ve 72.saat kontroldeki hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü değerlerine bakıldı. Aterosklerotik plak yükü skorası olan modifiye Gensini skoru tüm hastalarda hesaplandı. Daha sonra hastalar demografik özellikleri açısından benzer 2 gruba randomize edilerek 2 farklı statin (Atorvastatin vs. Rosuvastatin) verildi ve 72.saat kontrollerindeki hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü değerlerindeki değişimler karşılaştırıldı. Primer sonlanım noktası akut koroner sendrom hastalarında vasküler enflamasyon belirteçleri üzerine 2 statin arasındaki fark olarak belirlendi. Sekonder sonlanım noktası olarak aterosklerotik plak yükü ile vasküler enflamasyon belirteçleri arasındaki ilişkinin açıklanması belirlendi.

Elde edilen sonuçlarda modifiye Gensini skoru başvuru hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü değerleriyle korele idi. Daha yüksek hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü değeri olan hastalarda modifiye Gensini skoru daha yüksek hesaplandı (p değerleri <0.01). Spearman korelasyon testlerinde Gensini skorları ile hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü değerleri ilişkili saptandı (sırayla $r=0.423$, $p<0.01$ ve $r=0.653$, $p<0.01$). Hastaların 72.saat kontrollerindeki enflamasyon biyobelirteçleri arasında 2 farklı statin grubu açısından fark saptanmadı. hs-CRP değerleri arasında Atorvastatin ve Rosuvastatin verilen hastalarda fark saptanmadı (p değerleri 0.888 ve 0.079). sLOX-1 reseptörü değerleri arasında Atorvastatin ve Rosuvastatin verilen hastalarda fark saptanmadı (p değerleri 0.681 ve 0.296). Enflamasyon biyobelirteçleri olan hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü akut koroner sendrom hastalarında koroner arter hastalığının yaygınlığı ve aterosklerotik plak yükü ile doğru orantılıdır. Statin grubu ilaçların vasküler enflamasyon biyobelirteçleri üzerine hastane içi

dönemde etkisi yoktur.

Anahtar kelimeler: akut koroner sendrom, vasküler enflamasyon, sLOX-1 reseptörü, hs-CRP, statinler



İNGİLİZCE ÖZET-Vascular Inflammation Markers and Effects of Statins in Risky Acute Coronary Syndromes

Coronary artery disease is an important cause of morbidity and mortality in adult patient population around the world. Coronary artery disease can be seen in different clinical presentations. In most conditions, acute coronary syndromes are seen following atherosclerotic plaque rupture or erosion. In acute coronary syndrome patients vascular inflammation biomarkers are also elevated besides cardiac biomarkers showing myocardial damage like cardiac troponins.

Forty patients admitted to our emergency department with non-ST segment elevation acute coronary syndrome were enrolled in our study. All of the patients undergone coronary angiography because all of these patients had intermediate or high risk unstable angina pectoris or non-ST segment elevation myocardial infarction. Mean age of patients was 65.1 ± 13.8 ($p=0.642$). 19 patients were women and 21 patients were men (%47,5 vs. %52,5). Serum sample for hs-CRP and sLOX-1 receptor was taken at arrival time and 72nd hour control. Modified Gensini score which gives information about atherosclerotic plaque burden was calculated in all patients. Patients were randomized to two identical groups and Atorvastatin and Rosuvastatin were given to groups. We took blood samples at presentation and at 72nd hour controls for hs-CRP and sLOX-1 receptor. Primary end-point was difference between 2 statins on vascular inflammation biomarkers in acute coronary syndrome patients. Secondary end-point was the relation of atherosclerotic plaque burden with vascular inflammation biomarkers.

Modified Gensini score was associated with higher values of hs-CRP and sLOX-1 receptor. We found higher modified Gensini scores in higher hs-CRP and sLOX-1 receptor levels (p values <0.01). According to Spearman rank correlation test, there was a positive correlation between modified Gensini scores and hs-CRP and sLOX-1 receptor levels ($r=0.423$, $p<0.01$ and $r=0.653$, $p<0.01$). We did not find significant difference in hs-CRP values at 72nd hour control in two different statin groups (p values 0.888 and 0.079). Also we did not find significant difference in sLOX-1 receptor values at 72nd hour control in two different statin groups (p values 0.681 and 0.296).

hs-CRP and sLOX-1 receptor are inflammation biomarkers and in acute coronary syndrome patients they are associated with the severity of coronary artery disease and higher atherosclerotic plaque burden.

We did not find any effect of statins on hs-CRP and sLOX-1 receptor levels during in-hospital period. Statin may show their early effects through different mechanisms during in-hospital period.

Key words: acute coronary syndromes, vascular inflammation, statins, sLOX-1 receptor, hs-CRP



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	iii
ÖZET.....	iv
İNGİLİZCE ÖZET.....	vi
İÇİNDEKİLER.....	viii
KISALTMALAR.....	xi
ŞEKİLLER.....	xii
TABLOLAR.....	xii
1.GİRİŞ.....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Ateroskleroz Gelişiminde Temel Mekanizmalar.....	3
2.1.1. Yağlı Çizgiler.....	3
2.1.2. Fibröz Plak.....	4
2.1.3. Aterosklerotik Lezyonun İlerlemesi.....	4
2.1.4. Kalsifikasyon ve Plak Rüptürü.....	4
2.1.5. Tromboz.....	5
2.2. Acil Servise Göğüs Ağrısı Şikayeti ile Başvuran Hastanın Değerlendirilmesi.....	7
2.3. Akut Koroner Sendrom Kliniği.....	10
2.3.1. Kararsız Anjina Tanımı.....	10
2.3.2. ST Segment Elevasyonsuz Miyokart İnfarktüsü (NSTEMI).....	12
2.3.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokart İnfarktüsü (STEMI).....	12
2.3.4. Akut Koroner Sendrom Hastalarında Koroner Arter Hastalığının Yaygınlığı ve Aterosklerotik Plak Yükünün Değerlendirilmesi (modifiye Gensini skorlaması).....	14
2.4. Miyokart Hasarını Gösteren Geleneksel ve Yeni Kardiyak Biyobelirteçler.....	16
2.4.1. İskemi ve Kardiyak Biyobelirteç Yükselmesi.....	16
2.4.2. Kardiyak Troponin.....	16

2.4.3. Koroner Arter Hastalığı ve Akut Koroner Sendrom Hastalarında Enflamatuvar Biyobelirteçlerin Kullanımı.....	19
2.4.3.1. CRP ve hs-CRP'nin Akut Koroner Sendromdaki Yeri.....	19
2.4.3.2. Okside Olmuş LDL-1 Reseptörü (LOX-1).....	21
2.4.3.2.1. LOX-1 Reseptörünün Periferik Kanda Saptanabilen Çözünebilir Formu (sLOX-1).....	22
2.5. Statin Grubu İlaçların Akut Koroner Sendrom Hastalarında Kullanımı.....	23
2.5.1. Statin Grubu İlaçların Etki Mekanizması.....	23
2.5.2. Statin Grubu İlaçların Plak Stabilizasyonu ve Enflamasyon Üzerine Etkisi.....	23
2.5.3. Atorvastatin ve Rosuvastatin' in Antienflamatuvar Etkilerinin Araştırıldığı Klinik Çalışmalar.....	25
2.5.3.1. Atorvastatin.....	25
2.5.3.2. Rosuvastatin.....	26
3.GEREÇ VE YÖNTEM.....	27
3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	27
3.2. Kullanılan Laboratuvar Parametreleri.....	29
3.3. İstatistiksel Analiz.....	30
4.BULGULAR.....	31
4.1. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı.....	31
4.2. Farklı Statin Gruplarının Hasta Dağılımı (Atorvastatin vs. Rosuvastatin).....	32
4.3.Hastaların aldıkları tedaviler.....	33
4.4. Başvuru Anındaki hs-CRP Değerlerinin modifiye Gensini skorları ile İlişkisi.....	34
4.5. Başvuru Anındaki sLOX-1 Reseptörü Değerlerinin modifiye Gensini skorları ile İlişkisi.....	35
4.6. Başvuru Anındaki hs-CRP ve sLOX-1 Reseptörü Değerlerinin İlişkisi.....	36
4.7. hs-CRP Değerlerinin Başvuru Anı ve 72.saat Kontroldeki Değişimi.....	37
4.8. sLOX-1 Reseptörü Değerlerinin Başvuru Anı ve 72.saat Kontroldeki Değişimi.....	37

4.9. Başvuru Anı ve 72.saatteki hs-CRP Değerlerinin Atorvastatin ve Rosuvastatin Verilen Hastalarda Karşılaştırılması.....	38
4.10. Başvuru Anı ve 72.saatteki sLOX-1 Reseptörü Değerlerinin Atorvastatin ve Rosuvastatin Verilen Hastalarda Karşılaştırılması.....	39
5.TARTIŞMA.....	41
6.SONUÇLAR.....	47
7.KAYNAKLAR.....	48



USAP: Kararsız Anjina Pektoris

NSTEMI: ST Segment Elevasyonsuz Miyokart Enfarktüsü

STEMI: ST Segment Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü

hs-CRP: Yüksek Duyarlıklı C-Reaktif Protein

oxLDL: Oksidayona uğramış, modifiye olmuş LDL partikülü

sLOX-1 reseptörü: Lektin benzeri okside olmuş LDL reseptörü-1' in periferik kanda saptanabilen çözünebilir formu

cTn: Kardiyak troponin



ŞEKİLLER

Şekil-1: Aterosklerotik plak gelişiminde LDL oksidasyonu ve enflamasyonun rolü.....6

Şekil-2: Acil serviste iskemi kökenli göğüs ağrısına yaklaşım.....	9
Şekil-3 A: LOX-1' in hücre yüzeyinde bulunan kısmı.....	21
B: oxLDL' nin LOX-1' e bağlanması.....	21
Şekil-4: LOX-1 reseptörünün hücre zarında yer alması ve boyun bölgesinden parçalanarak periferik kanda tesbit edilebilir düzeye ulaşması.....	22

TABLolar

Tablo-1: Ağrısız miyokardiyal infarktüs için risk faktörleri.....	7
Tablo-2: Kararsız anjina kliniğinde Braunwald sınıflaması.....	11
Tablo-3: ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendrom hastalarında klinik risk belirlenmesi.....	13
Tablo-4: Klinik sebebe göre miyokart infarktüsü yeni sınıflaması.....	14
Tablo-5: Miyokart nekrozu dışında serum cTn düzeyini yükseltebilen klinik durumlar...	18

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada erişkinlerde en önemli morbidite ve mortalite sebebidir (1). Aterosklerotik damar hastalığı kardiyovasküler hastalıkların en önemli

kısmını oluşturmaktadır. Ateroskleroz oluşumunda ve ilerlemesinde dislipidemi, hiperkoagülabilite, oksidatif stres, enflamasyon, endotel disfonksiyonu ve enfeksiyon gibi pekçok faktörün rol oynadığı öne sürülmüştür (2). Ateroskleroz çoğunlukla orta çaplı elastik arterler olmak üzere aslında bütün boyutlardaki kan damarlarını tutabilen sistematik kronik enflamatuvar bir hastalıktır. Sıklıkla aort, koroner, karotis ve alt ekstremitenin arterleri tutulum göstermektedir (3). Genellikle ileri yaş, ateroskleroz patogenezinde en önemli faktör olarak görülse de, aterosklerotik lezyonların temelini oluşturan yağlı çizgilerin (fatty streaks) çocukluk ve genç erişkinlik çağından itibaren arter duvarlarında yerleşmeye başladığı saptanmıştır (4).

Aterosklerotik damar hastalığının en korkulan komplikasyonu plak rüptürü ve sonrasında gelişen trombotik tıkanıklıktır. Bu tıkanıklığın sonucunda miyokart iskemisi ve takiben miyokart enfarktüsü gelişebilir. Bu tablo kliniğe Akut Koroner Sendrom' lar adı verilen ve bir ucunda kararsız anjina pectoris öbür ucunda ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsünün yer aldığı geniş bir spektrum olarak yansır.

Olası akut koroner sendrom tanısıyla acil servise başvurmuş bir hastada şikayetinin uygun şekilde sorgulanması bu hastanın hızlı ve doğru bir tanı alacağını ve uygun tedavi seçeneklerine erken ulaşabileceğini sağlayacağı için hayati önem taşımaktadır. Bununla birlikte hastanın 12 derivasyonlu elektrokardiyografisinde oluşan değişiklikler de tanı koymada esastır. Ne yazık ki, acil servise gelen bütün akut koroner sendrom hastaları semptomatik olamayabilir ve elektrokardiyografi çoğu zaman tanısal olarak değerlendirilemeyebilir. Akut koroner sendromlarda tanı aşamasının üçüncü basamağını kardiyak biyobelirteçler tutmaktadır. Kardiyak Troponin' ler, miyokart hasarını göstermede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip biyobelirteçlerdir. Ancak, Troponin bizi her zaman doğru yönlendiremeyebilir. Troponin, akut koroner sendromlar dışında birçok klinik durumda yüksek bulunabilir. Bununla birlikte, akut koroner sendromlara bağlı Troponin yükseklikleri de periferik kanda saptanabilecek düzeylere ancak birkaç saat içinde ulaşır. Erken reperfüzyon gerekliliği olan hastalarda Troponin düzeylerinin yükselmesi beklenmemelidir. Öte yandan kardiyak Troponin' ler akut iskemiye bağlı

miyokart hasarını gösteren kardiyak biyobelirteçler olarak günümüzde altın standarttır.

Akut koroner sendromların patogenezinde enflamasyon, endotel disfonksiyonu ve takiben plak rüptürünün temel rolü olduğundan bahsetmiştik. Enflamatuvar akut faz

proteinlerinden CRP ve yüksek duyarlılıkl CRP akut koroner sendromlar sırasında yükselmektedir. Tanıda kullanılması önerilmez ama hs-CRP' nin serum düzeyi akut koroner sendromlar sonrası risk sınıflaması yapmada ve prognozu belirlemede kanıtlanmış bir kardiyak biyobelirteçtir.

Statin türevi ilaçların kan lipidlerinin düzeylerinden bağımsız olarak akut koroner sendromlarda sitokin aracılı enflamasyonu baskıladığı kanıtlanmıştır. Akut koroner sendrom hastalarına yatıştan sonra mümkün olan en kısa zamanda ve taburculukta kan lipidlerinin düzeylerinden bağımsız olarak yüksek doz statin verilmesi önerilmektedir.

Son yıllarda yapılan klinik çalışmalar, akut koroner sendromda enflamasyon başlangıcında oksidatif olarak modifiye olmuş LDL partiküllerinin (oxLDL) ve bunların endotel hücreleri üzerindeki reseptörlerinin (LOX-1) artış gösterdiğini ve plak rüptüründen sorumlu olabileceklerini kanıtlamıştır. LOX-1' in periferik kandan alınan örneklerle ölçülebilen çözünür formu vardır (sLOX-1).

Çalışmamızda 2 farklı statin türevinin akut koroner sendrom hastalarındaki antienflamatuvar ve pleiotropik etkilerini hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü düzeyleri ile değerlendirmeyi planladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz Gelişiminde Temel Mekanizmalar

Ateroskleroz, kanda dolaşan başta LDL kolesterol olmak üzere, lipoprotein parçacıklarının sağlam ve/veya disfonksiyonel vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi, okside olması, okside LDL kolesterolün tetiklediği sitokinlerin, büyüme faktörlerinin salgılanmasıyla başlayan monosit-makrofaj, T-lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast vb. hücrelerin rol oynadığı kronik enflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır (5). Bir zamanlar, aterosklerozun yaşlanmanın kaçınılmaz bir sonucu olan dejeneratif bir hastalık olduğu düşünülürdü. Son 20 yılda yapılan araştırmalar aterosklerozun dejeneratif ya da kaçınılmaz bir hastalık olmadığını göstermiştir. Öte yandan, aterosklerozun kronik enflamatuvar bir hastalık olduğu ve plak rüptürü ve takip eden tromboz ve eşlik eden vazospazm ile akut koroner sendromlara yol açtığı gösterilmiştir (6). Aterosklerozun öncül lezyonu olan yağlı çizgilenmelerin oluşumunda arteryel hücre duvarında lipoprotein birikimi rol oynamaktadır.

2.1.1. Yağlı Çizgiler

Aterosklerozdaki başlangıç lezyon intima tabakasıdır ve çocukluk döneminde yağlı çizgilenmeler olarak başlamaktadır. Histolojik olarak, intimadaki fokal kalınlaşma ile birlikte düz kas hücrelerinde ve ekstrasellüler matrikste artış mevcuttur. Hematopoetik kök hücrelerinden türediği düşünülen düz kas hücreleri intima tabakasına göç eder ve orada çoğalırlar (7). Küçük bir dermatan sülfat proteoglikan olan biglikan, aterosklerotik koroner arter segmentlerinin intima tabakalarında saptanmaktadır ve apolipoprotein E, VLDL kalıntıları, LDL ve HDL gibi lipoproteinlere bağlanarak onları bu bölgede hapsetmektedir (8). Yağlı çizgilerin derin tabakasında bulunan düz kas hücreleri apoptozise yatkındır. Apoptoz sonucu makrofaj infiltrasyonu ve sitoplazmik kalıntıların kalsifikasyonunun yağlı çizgilerden aterosklerotik plak formuna geçişe katkısı olduğu düşünülmektedir (9). Ayrıca arter duvarına göç eden bu makrofajlar ve düz kas hücreleri reseptör aracılı endositoz ile değil plazma konsantrasyonu ile ilişkili olarak (10) LDL partiküllerini hapseder ve oluşturdıkları oksidatif ürünlerle lipid oksidasyonunu başlatırlar (11).

2.1.2. Fibröz Plak

İlk oluşum okside-LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajların birikmesiyle oluşan yağlı çizgilerdir. Daha sonra bu yapıya düz kas ve fibroblast proliferasyonu ve migrasyonunun eklenmesiyle fibröz plak oluşur. Plakın fibröz başlığının hacminin tüm plağa oranı ve kalınlığı klinik durumu belirleyen en önemli etmendir. Lümene doğru büyüme kritik düzeyi aşarsa klinik verir.

2.1.3. Aterosklerotik Lezyonun İlerlemesi

Okside olmuş LDL potent bir enflamatuvar moleküldür. Hafif derecede okside olmuş LDL'nin bile monositleri uyardığı ve endotel hücrelerine bağlanmalarını arttırdığı gösterilmiştir (12). Hafif ve ağır derecede okside olmuş LDL molekülleri P-Selektin gibi hücrelerarası bağlanma moleküllerinin (13) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) (14) gibi potent monosit aktivatörlerinin sentezini arttırırlar. Oluşan bu enflamatuvar ortam köpük hücrelerinin gelişimini hızlandırır. Yüksek derecede okside olmuş LDL makrofajlara karşı toksik etki de gösterir ve makrofajların apoptozu ve ilerlemiş lezyonların temelini oluşturan nekrotik çekirdek oluşumundan sorumludur (15). Nekrotik lipid çekirdeğinden oluşan bu lezyon kritik bir noktaya ulaşana kadar adventisyaya doğru genişleme (pozitif remodelling) gösterir (16). Kritik nokta geçildikten sonra lezyonun büyümesi lümene doğru olur ve negatif remodelling evresine geçilir (17).

2.1.4. Kalsifikasyon ve Plak Rüptürü

Yapılan son klinik çalışmalar göstermiştir ki, intimal rüptürün ya da erozyon bölgesinin trombozu dominant plak morfolojisinden bağımsız olarak enflamasyon ile ilişkilidir (18). Plakın rüptür bölgesinin yapısal güçsüzlüğü ile ilişkili nekrotik faktörler bu tabloda etkilidir. Aterosklerotik plakla ilgili mekanik faktörleri plakın kalsifikasyon oranı belirler (19). Yine Demer ve ark.'larının yaptığı bir çalışmada kalsifik bir zemin üzerine yerleşmiş yumuşak karakterde, zayıf yapıda enflamatuvar bir plak rüptür riski en çok olan lezyondur (20). Duyarlı plak fibröz kapsülü ince, kolesterol içeriği fazla, metalloproteinaz aktivitesi artmış, matriks yapısı gevşek ve enflamatuvar hücrelerden zengin plaklardır. Bu plaklarda lümen içindeki kısımda fissür, rüptür veya plak içi kanamalar oluşluğu yüksektir. Plak rüptüre olunca prokoagülan ve proagregan olan plak içeriği dolaşıma katılır (komplike plak)(Şekil-1).

Plak rüptürüne bağlı gelişen akut miyokart enfarktüslerinin %70'nde vakalarda ince kapsüllü fibroaterom izlenmektedir. Bunun yanında akımı azaltan ciddi koroner darlıklarda

veya plak erozyonu vakalarında ince kapsüllü fibroaterom %30 oranında izlenmektedir. İnce kapsüllü fibroateromlar koroner arterlerin proksimal kesimlerinde yer alırlar ve vakaların yarısına yakınında LAD'nin proksimalinde bulunurlar (21).

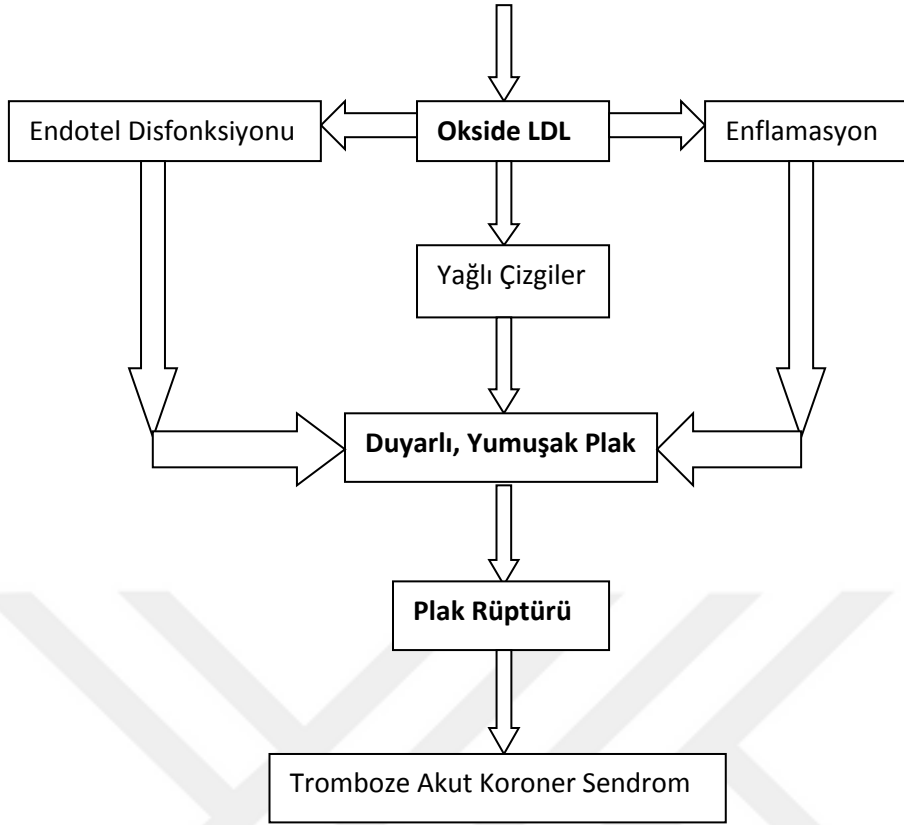
2.1.5. Tromboz

Yüksek riskli hassas plakların rüptürü veya erozyonu sonucunda plağın geometrisi bozulmakta ve koroner trombüs oluşumu tetiklenmektedir. Damarda oluşan trombüse bağlı olarak akut koroner sendrom kliniği ortaya çıkmaktadır. Aterosklerotik plağın rüptürü akut koroner sendrom vakalarının yaklaşık 2/3'nden sorumludur. Geri kalan 1/3'lük kısımdan plak erozyonu sorumludur (4).

Lokal arteriyel hasarın olduğu bölgedeki plağın trombojenitesi klinik durumun ciddiyetini belirleyen önemli unsurlardandır. Aynı insanda bile plak kompozisyonunun heterojenitesi farklılıklar gösterebilmektedir. Okside olmuş LDL içeriği zengin olan plaklar en trombojenik plaklardır. Trombojenite makrofajlardan zengin bölgelerdeki doku faktörü içeriği ile de doğru orantılıdır (22).

Lokal arteriyel bölgedeki trombojeniteyi belirleyen önemli faktörlerden diğer bir tanesi de, rüptüre olan plak ve oluşan mural trombüsün yaptığı darlığın derecesidir. Plak rüptüründen sonraki akut trombosit birikimi rüptür sonrasındaki darlığın derecesiyle doğru orantılıdır. Geometrideki bu değişimler trombosit birikimini arttırmaktadır ve hasar bölgesinde trombüsün ani büyümesi daha fazla daralmaya ve trombotik tıkanmaya yol açmaktadır. Bunların yanında, lipit metabolizmasındaki değişiklikler, hormonal metabolizmalar, sigara kullanımı, hiperglisemi ve hemostaz gibi birçok faktör tromboz gelişimine eğilimi arttırmaktadır. Plazma katekolamin seviyesindeki artış trombosit aktivitesini ve agregasyonunu arttırmaktadır. Bu ilişki özellikle emosyonel stres ve sabah saatlerinde miyokart enfarktüsü sıklığındaki artışı açıklamaktadır.

Temel olarak ateroskleroz zemininde okside olmuş lipoprotein parçacıklarının yer aldığı, plak progresyonunda lokal enflamasyon ve endotel disfonksiyonunun rol oynadığı, plak rüptürü veya erozyonu ve eşlik eden koroner vazospazm sonucunda akut koroner sendrom kliniğinin oturduğu sistemik bir hastalıktır.



Şekil-1: Aterosklerotik plak gelişiminde LDL oksidasyonu ve enflamasyonun rolü

Miyokart iskemisinin klinik prezentasyonu çoğu zaman göğüs üzerinde hissedilen baskı ya da rahatsızlık hissidir. Acil servis bölümünün görevi göğüste hissedilen rahatsızlığı değerlendirmek, olası nedenleri açıklamak ve uygun tedavi seçeneklerini uygulamaktır. Yapılacak ilk değerlendirme ve uygulanacak tedaviye hızlı başlanılmalı ama aynı zamanda sistematik ve kanıt dayalı olunmalıdır (23).

Acil servise göğüste rahatsızlık hissi ile başvuran hastada hayati önem taşıyan olası ayırıcı tanılar akılda tutulmalıdır. Miyokart enfarktüsü ya da kararsız anjina gibi akut koroner sendromlar yanında aort diseksiyonu, pulmoner emboli ya da özefagus rüptürü gibi iskemik olmayan göğüs ağrısı nedenleri de ayırıcı tanıda düşünülmelidir.

Akut koroner sendrom hastaları acil servise her zaman göğüs ağrısı ile başvurmayabilir. Anjinal yakınmaları olmayan akut koroner sendrom olgularına tahmin edilenden daha yüksek oranda rastlanılmaktadır. National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRFMI-2) çalışmasında olguların 1/3'ünde göğüs ağrısı bulunmamaktadır (24). Ağrısız miyokardiyal enfarktüs için risk faktörleri yaş, kadın cinsiyet, beyaz ırktan olmamak, diabetes mellitus, inme öyküsü ve konjestif kalp yetmezliği olarak sıralanabilir (Tablo-1).

Tablo-1: Ağrısız miyokardiyal enfarktüs için risk faktörleri (24)

Risk Faktörleri	Ağrısız Miyokardiyal Enfarktüs Oranı(%)
Yaş>85	60
Kalp yetmezliği hikayesi	51
İnme geçirme hikayesi	47
Yaş>75	45
Kadın cinsiyet	39
Diabetes mellitus	38
Beyaz ırktan olmamak	34

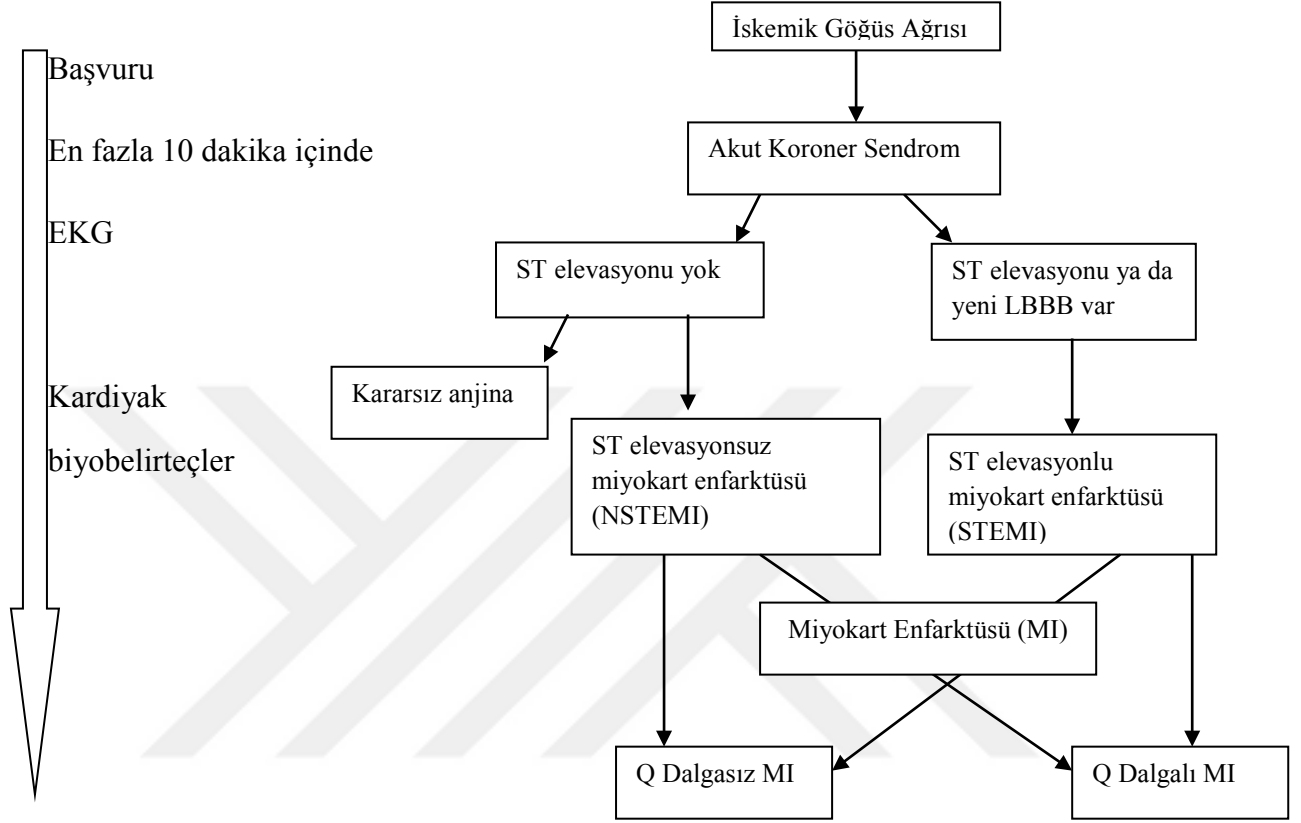
Akut koroner iskemi kökenli göğüs ağrısının tanısında ağrının karakteri, elektrokardiyografik değişiklikler ve kardiyak biyobelirteçlerin serum düzeyleri göz

önünde bulundurulmalıdır. Olası akut koroner sendrom vakasına uygun olan tedavi en kısa sürede başlanılmalıdır. Tanı konulma sürecinin öncesi ve tanı konulma sırasında yapılması gereken acil müdahaleler yapılmalıdır. ACC/AHA klavuzlarında geçtiği üzere tüm hastanelerin göğüs ağrısı olan hastalara uygulanacak olan klavuz temelli, multidisipliner yaklaşımları olmalıdır (23). Olası tanı ve tedavi seçenekleri belirlenen hastalar için acil olarak Kardiyoloji bölümü'nden konsültasyon isteği yapılmalıdır. Eğer akut koroner sendrom en kuvvetli olası tanı ise ilk müdahaleler ve girişimler hızlıca yapılmalıdır (Şekil-2).

Kadınlar, diabetik hastalar ve yaşlı hastaları değerlendirirken dikkatli davranılmalıdır. Bu gruptaki hastalar akut koroner iskemi varlığında bile atipik semptomlarla başvurabilirler (25). Her hastanenin acil servisi'nin kendine spesifik bir "göğüs ağrısı protokolü" geliştirilmelidir. Olası akut koroner sendrom vakalarında hastanın şikayeti ve ağrının karakteri değerlendirildikten sonra en fazla 10 dakika içinde elektrokardiyografi görülmeli ve kardiyak biyobelirteçler için serum örneği alınmalıdır (26). Acil serviste sık yapılan bir hata olarak özellikle atipik semptomlarla başvuran kadın hastalarda önerilen bu 10 dakikalık süre gecikmektedir. Göğüs ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran hastadan kısaca ve hızlı olarak özgeçmiş bilgisi alınmalıdır. Hastanın varsa koroner arter hastalığı geçmişi, risk faktörleri, ağrının karakteri ve eşlik eden diğer semptomların varlığı ve trombolitik tedavi için olası kontraendikasyon durumları sorgulanmalıdır (25). Hastayla iletişim kurulurken göğüs ağrısının akut aort disseksiyonu, pulmoner emboli, pnömotoraks, perforpeptik ülser ve özefagus rüptürü gibi mortalitesi yüksek kardiyak kökenli olmayan nedenleri de sorgulanmalıdır. Hasta olası akut koroner sendrom olarak değerlendirildikten sonra vakit kaybetmeden elektrokardiyografi çekilmelidir. İlk elektrokardiyografi tanısal olmayabilir, bu durumda her 5-10 dakikada bir elektrokardiyografi tekrar edilmelidir ve hastanın şikayetleri ve klinik durumu sürekli gözlem altında tutulmalıdır. İlk başvuru elektrokardiyogramı akut koroner sendrom hastalarında çoğunlukla tanısal değildir. Yapılan bir çalışmada, akut miyokart enfarktüsü hastalarında ilk alınan elektrokardiyografinin hastaların %45'nde tanısal olmadığı ve yine hastaların %20'nde normal olduğu saptanmıştır (27).

Miyokart enfarktüsünün erken evrelerinde sivrileşmiş hiperakut T dalgaları tek bulgu olabilir. Bazı klinisyenler göğüs ağrısı sırasında çekilen elektrokardiyografinin normal

olması durumunda akut koroner sendromların dışlanabileceği gibi bir iddiası vardır. Yapılan prospektif, gözlemsel çalışmalarla bu iddianın doğru olmadığı gösterilmiştir (28).



Şekil-2: Acil serviste iskemi kökenli göğüs ağrısına yaklaşım

Akut miyokart enfarktüsü hastalarının %7'nde başvuru anında elektrokardiyografi sol dal bloğu paterninde ya da pil ritminde saptanmaktadır. Koroner iskemiye bağlı tanısız elektrokardiyografik değişiklikler sol dal bloğu ya da pil ritmi varlığında atlanabilir. Bununla birlikte sol dal bloğu olan akut miyokart enfarktüsü hastalarının yarısında göğüs ağrısı bulunmaz (29) ve bu hastalar özellikle göğüs ağrısı da tarifledikleri durumda uygun olan reperfüzyon tedavisini daha az alırlar (30). Sol dal bloğu varlığında akut koroner sendrom hastaları için kanıta dayalı tanısız öneriler bulunsa da bu hastalarda klinik prezentasyon ve kardiyak biyobelirteçler ön planda yer almaktadır. Akut miyokart hasarının göstergesi olan Troponin T ve I gibi kardiyak biyobelirteçlerin seri ölçümleri miyokart enfarktüsü tanısının konulmasında esastır (31).

2.3. Akut Koroner Sendrom Kliniği

Kararsız anjina pektoris (USAP), ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü (NSTEMI) ve ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü (STEMI) akut koroner sendromların klinik prezentasyon şekilleridir. Bazı araştırmacılar esasında miyokart enfarktüsü ve USAP' in komplikasyonu olan ani kardiyak ölümü (AKÖ) de akut koroner sendromlar arasında sayarlar. İlk adım akut koroner sendrom hastasına hızlı ve doğru tanı konulması ve uygun tedavi seçeneğinin belirlenmesidir. Tedaviye ne kadar erken başlanırsa hasta o kadar çok fayda görür. Akut koroner sendrom şüphesi ile acil servise başvuran hastalarda göğüs ağrısını sorgulamanın yanında elektrokardiyografik bulgular ve kardiyak biyobelirteç düzeyleri de değerlendirilmelidir. Akut koroner sendrom ile ilişkili olabilecek göğüs ağrısının üç tane klinik prezentasyon şekli bulunmaktadır (23,32);

- İstirahatte 20 dakikadan uzun süren anjina
- Fiziksel aktiviteyi kısıtlayan yeni başlangıçlı anjina
- Daha sık, daha uzun süren veya daha hafif egzersizle tetiklenen anjina

USAP ve NSTEMI ayrımı kardiyak biyobelirteçlerin (temelde Troponin-cTn) pozitifleşmesine göre yapılır. cTn' nin kanda saptanabilir hale gelmesi birkaç saat alabileceği için başvuru anında USAP ile NSTEMI ayrımı yapılamaz. Bununla birlikte bu iki klinik durum için uygulanacak ilk müdahale ve koroner girişim yaklaşımı farklı değildir. Her iki durumun tanısı miyokart iskemisinin ilerleyen saatlerde miyokart zedelenmesine yol açarak kardiyak biyobelirteçleri yükseltip yükseltmemesine göre konulacaktır.

2.3.1. Kararsız Anjina (USAP) Tanımı

Akut koroner sendromlar içinde en subjektif tanı konulabilen klinik durumdur. Daha önce de bahsettiğimiz gibi klinikte üç farklı şekilde karşımıza çıkabilir. Braunwald USAP' ta risk belirlenmesi açısından oldukça faydalı bir sınıflama oluşturmuştur (33)(Tablo-2). Bu sınıflamada anginanın ortaya çıkış şekli, primer kardiyak ilişkili nedenler ya da anemi, hipotansiyon veya taşikardi gibi miyokardiyal iskemiyi arttıran

ikincil nedenler bulunması veya miyokart enfarktüsü sonrası gelişen durumlar göz önüne alınarak risk belirlenmesi yapılmaktadır.

Tablo-2: Kararsız angina kliniğinde Braunwald sınıflaması

İskemi ciddiyeti	İkincil nedenler	Birincil nedenler	Postenfarktüs anjina
Yeni ortaya çıkan ya da Kreşendo anjina (İstirahat angina yok)	IA	IB	IC
Son 1 ay içinde olan ancak son 48 saat içinde olmayan istirahat anjina	IIA	IIB	IIC
Son 48 saat içinde olan istirahat anjinası	IIIA	IIIB cTn+ ya da cTn-	IIIC

Bu sınıflamada sayılar ve harfler arttıkça risk artmaktadır. Braunwald sınıflaması tarafından öngörülen akut koroner sendrom ciddiyeti koroner anjiyografi sonuçları ile uyumludur (34). Sınıf III anjinası olan hastalar (son 48 saat içinde tariflenen istirahat anjina mevcut) daha kompleks lezyonlara (eksantrik, ülser, sınırları düzensiz ve intrakoroner dolum defekti gösteren) sahiptir ve TIMI akım oranları daha düşüktür. Yine sınıf C anjina tarifleyen hastalarda (postenfarktüs anjina) daha kompleks lezyonlar, daha düşük TIMI akım oranları ve daha sık intrakoroner trombus görünümü saptanmıştır. Klinik prezentasyon ile koroner anjiyografi görüntülerinin bu uyumuna karşın ST elevasyonsuz akut koroner sendrom (USAP ve NSTEMI) hastalarının %12-14'ünde koroner anjiyografide ciddi koroner arter hastalığı saptanmamıştır (34). Kardiyak biyobelirteç artışları özellikle cTn artışı USAP' ın NSTEMI ile örtüştüğü geçiş dönemini oluşturmaktadır. Miyokart enfarktüsünün yeni tanımında cTn değerlerinin temel alınması USAP olan hastaların birçoğunun NSTEMI tanısı almasına yol açacaktır. Bu yeni tanımda cTn değeri temel alındığında eskiden USAP tanısı alan hastaların %30'u şimdi NSTEMI olarak sınıflandırılmaktadır (35).

2.3.2. ST Segment Elevasyonsuz Miyokart Enfarktüsü (NSTEMI)

NSTEMI, USAP' a yakın bir klinik tablodur. Elektrokardiyografide ST segment elevasyonunun olmadığı durumda miyokart nekrozu olduğunu kanıtlayan kardiyak biyobelirteçlerin yüksekliğine bakılarak tanı konulur. Kardiyak biyobelirteç yüksekliğinin saptanması USAP' a göre daha objektif bir tanı imkanı sağlar. Erken evrede risk belirlemede kardiyak biyobelirteç yüksekliği ve olası ST segment değişiklikleri hastaların riskini belirler ve yüksek riskli olduğunu gösterir. Bu hastalar agresif antitrombosit (asetilsalisilik asit, klopidoğrel ve glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri)(36) ve antikoagulan tedavi başlandıktan sonra erken dönemde koroner girişim planlanırsa konservatif tedavi planına daha fazla fayda görürler (37,38).

Miyokart enfarktüsü tanısında daha hassas olması sebebiyle NSTEMI tanısında cTn tercih edilmektedir. Kreatin kinaz düzeyleri normalken cTn düzeyi yüksek olan hastaların ele alınması tartışmalara yol açmıştır. Günümüzde biliyoruz ki, cTn daha küçük enfarktüsleri dahi gösterecek kadar hassas ölçüm yapabilmesi nedeniyle bu grup hastalar mikroyenfarktüs geçiren hastalar olarak tariflenmektedir (39). Elektrokardiyografik değişiklik olsun ya da olmasın cTn düzeyi yüksek olan hastalar daha yüksek riske sahiptir (40)(Tablo-3).

2.3.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokart Enfarktüsü (STEMI)

Akut koroner sendromlar içerisinde mortalitesi en yüksek olan gruptur. Hastalar 30 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı, ardışık çekilen elektrokardiyografilerde dinamik değişiklikler ve miyokart hasarını gösteren kardiyak biyobelirteçlerin artıp azalmasıyla karakterizedir (41). Hastanın tariflediği semptomlar ve elektrokardiyografik değişiklikler tanı koydurucu olsa da, hastaların 1/3'lik kısmında herhangi bir göğüs ağrısı olmayabilir, bunun yanında ST segment elevasyonu klinikte başka durumlarda da görülebilir. Tüm bu sebeplerden dolayı miyokart enfarktüsünün en spesifik bulgusu kardiyak biyobelirteçlerdeki yükselmedir. STEMI acil revaskülarizasyon gereksinimi açısından hızlı ve doğru şekilde tanı konulması gereken bir durumdur (42). Miyokart enfarktüsünü NSTEMI ve STEMI olarak sınıflamak tedavi planını çizmek açısından faydalıdır ancak unutulmaması gereken miyokart enfarktüsünün yeni tanımının klinik olarak daha ayrıntılı yapıldığıdır (35)(Tablo-4).

Özellikler	Yüksek Risk (en az biri olmalı)	Orta Risk (en az biri olmalı)	Düşük Risk (en az biri olmalı)
Hikaye	Son 48 saat içinde artan iskemik yakınmalar	Eski kardiyovasküler hikaye varlığı Aspirin kullanımı	
Ağrının karakteri	20 dakikadan fazla süren istirahat anjina	20 dakikadan az süren veya dilaltı nitrata yanıt veren anjina	Son 2 haftada yeni anjina veya kreşendo vasıfta anjina
Klinik Bulgular	Pulmoner Ödem Yeni Mitral yetmezlik Hemodimaik instabilite Yaş>75	Yaş>70	
Elektrokardiyografi	İstirahat anjinasına eşlik eden >0.05mV ST segment değişiklikleri Olası yeni dal bloğu Sustained VT	>0.2mV T dalga negatifleşmesi	Angina sırasında elektrokardiyografik değişiklik olmaması
Kardiyak Biyobelirteçler	cTnI veya cTnT>0.1ng/mL	cTnI veya cTnT >0.01ng/mL ancak <0.1ng/mL	Normal

Akut koroner sendromların klinik olarak sınıflandırılması farklı hasta tiplerine uygun tedavi seçeneklerinin belirlenmesi açısından hayatidir. STEMI hastalarında erken revaskülarizasyon ve agresif antitrombositer ve antikoagülan tedavinin gerekliliği tartışmasıdır. Kardiyak biyobelirteçleri pozitif saptanan veya refrakter anjina tarifleyen NSTEMI hastalarında ise yine erken revaskülarizasyon şarttır. Bununla birlikte kardiyak biyobelirteçleri normal olan, göğüs ağrısı devam etmeyen ve dinamik elektrokardiyografik değişiklikleri olmayan hastalarda konservatif bir plan çizilebilir.

Hastanın tariflediği semptomlar her zaman spesifik olmayacağı için ve elektrokardiyografide her zaman diagnostik bulgular görülemeyebileceği için kardiyak

biyobelirteçlerin akut koroner sendromların tanı ve tedavi planının şekillenmesindeki önemi artmaktadır.

Tablo-4: Klinik sebebe göre yeni miyokart enfarktüsü sınıflaması

Tip 1	Spontan miyokart enfarktüsü; Plak rüptürü ya da erozyonuna bağlı primer koroner olayla ilişkili iskemi
Tip 2	Oksijen sunumu ile ihtiyacı arasındaki dengesizliğe bağlı olan sekonder miyokart enfarktüsü
Tip 3	Ani kardiyak ölüm ile ilişkili miyokart enfarktüsü (ST segment elevasyonu ya da olası yeni LBBB veya otopside dökümente koroner trombüs varlığı)
Tip 4a	Perkütan koroner girişim ile ilişkili miyokart enfarktüsü
Tip 4b	Dökümente stent trombozu ile ilişkili miyokart enfarktüsü
Tip 5	Koroner bypass cerrahisi ile ilişkili miyokart enfarktüsü

2.3.4. Akut Koroner Sendrom Hastalarında Koroner Arter Hastalığının Yaygınlığı ve Aterosklerotik Plak Yükünün Değerlendirilmesi (modifiye Gensini skorlaması)

Koroner arter hastalığının yaygınlığı ve aterosklerotik plak yükü anjiyografik görüntülerde görsel olarak değerlendirilebilir ve lezyonların derecesine ve yerleşimine göre modifiye Gensini skorlaması adı verilen bir puanlama yapılabilir. Bilindiği gibi akut koroner sendromlarda patogeneze sorumlu kulprit lezyonların büyük çoğunluğu daha öncesinde ciddi koroner darlık oluşturmamayan lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Gensini veya modifiye Gensini skorlamasında kulprit lezyon dışındaki lezyonlar da değerlendirilerek hastanın total aterosklerotik plak yükü ve koroner arter hastalığının yaygınlığı konusunda bir fikir edinilebilir (43).

Bu skorlamada hastanın kulprit lezyonunun derecesi ve lokalizasyonunun yanısıra diğer aterosklerotik darlık ve plaklarına da puan verilmektedir. Puanlama yapılırken <25

darlıklara 2 puan, %26-50 darlıklara 4 puan, %51-75 darlıklara 8 puan, %76-90 darlıklara 16 puan, %91-99 darlıklara 32 puan ve total oklüzyonlara 64 puan verilmektedir. Darlığın lokalizasyonuna göre bu puanlar 0.5 ile 5 arasındaki katsayı değerleriyle çarpılmaktadır.



Kardiyak hasar kardiyak miyositlerin hücre zarı bütünlüğünün bozulması sonucu intrasellüler içeriğinin kana ve ekstrasellüler matrikse karışmasını ifade eder. Troponin, kreatin kinaz, miyoglobin, kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (heart type fatty acid binding protein) ve laktat dehidrogenaz gibi biyolojik olarak aktif olan ya da yapısal işlev gören sitoplazma proteinleri kanda tespit edilecek düzeylere ulaşır. Kardiyak hasarın nedenleri arasında travma, toksin maruziyeti ve viral enfeksiyonlar sayılabilir ancak oksijen sunumu ve ihtiyaç arasında oluşan dengesizlik sonucu gelişen iskemi veya enfarktüs en sık görülen kardiyak hasar sebebidir.

2.4.1. İskemi ve Kardiyak Biyobelirteç Yükselmesi

Troponin veya kreatin kinaz gibi kardiyak biyobelirteçlerin irreversible kardiyak hasar yanında reversible kardiyak hasar ile de salındığı hakkında çeşitli tartışmalar vardır. Eğer böyle bir durum söz konusuysa irreversible kardiyak hasarı reversible kardiyak hasardan ayırmak biyokimyasal olarak mümkün olmayabilirdi (44). Bunun yanında reversible hasar kardiyak biyobelirteçlerde hafif yükselmelere de sebep olabilir. Maraton atletlerinde ya da ciddi pulmoner emboli hastalarında görülen hafif kardiyak biyobelirteç yükseklikleri akut miyokart enfarktüsü hastalarından farklı olarak çok daha düşük seviyelerdedir ve geçicidir (45,46). Bu durum normal yöntemlerle saptanamayan kardiyak biyobelirteç yüksekliklerinin daha yüksek hassasiyete sahip yöntemlerle ölçülmesini zorunlu kılmaktadır.

2.4.2. Kardiyak Troponin

Troponin kompleksinin C, I ve T olmak üzere 3 alt birimi vardır. Troponin C kalp kası hücrelerine spesifik değildir. Oysa kalp kası hücrelerinde bulunan Troponin I (cTnI) ve Troponin T (cTnT)'nin aminoasit dizilimi iskelet kası hücrelerinin Troponin I ve Troponin T'sinden farklıdır. cTnI ve cTnT kalsiyum aracılı miyozin ve aktin iletişimini düzenleyen kardiyak proteinlerdir. O nedenle miyokart hasarını göstermede kalp hücresine spesifik cTnI ve cTnT olarak bakılırlar. Troponinler 1 gram gibi çok düşük derecede miyokardiyal hasarı gösterme yeteneğindedirler. Troponinlerin pozitif olması tanı koymanın yanında yüksek riskli hastaları da belirlemekte ve tedavi seçimini yönlendirmektedir.

cTn pozitif olan ST segment yükselmesiz akut koroner sendrom hastaları glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri ve erken invaziv tedaviden daha fazla yarar görmektedirler.

Troponinlerin özgüllük ve duyarlılığı kreatin kinaz MB bandından daha yüksektir. cTnI ve cTnT'nin miyokardiyal hasarı göstermede özgüllük ve duyarlılıkları benzer olmakla birlikte cTnI ile ilgili yapılmış çalışmalarda neonatal gelişim evresinde kalp dışı dokularda cTnI'ya rastlanmamıştır (47). Buna karşın cTnT iskelet kası hücrelerinde hafif miktarda sentezlenmektedir. Öte yandan günümüzde kullanılan yöntemlerle bu sentez tesbit edilebilecek düzeyde değildir.

cTnI ve cTnT akut koroner sendrom hastalarının risk değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Serum cTn düzeylerindeki artış miktarı artmış kardiyovasküler riskle ilişkilidir. GUSTO IV ACS çalışmasında erken invaziv tedavi planlanmayan 7000'in üzerinde hasta cTnT değerlerine göre 4 gruba ayrılmıştır (≤ 0.01 , $0.01-0.12$, $0.12-0.47$ ve >0.47 ng/mL olmak üzere). 30 günlük mortalite cTnT değeri en düşük olan grupta %1.1, en yüksek olan grupta %7.4 olmuştur (48). Benzer sonuçlar TIMI IIIB, GUSTO IIa ve FRISC çalışmalarında da elde edilmiştir (49-51). Belirgin cTn yüksekliği ile başvuran hastalar geç dönemde başvuranlardır, anjiyografik olarak dökümente trombus görünimleri vardır ve daha düşük oranda TIMI 3 akım sağlanır, ventrikül fonksiyonları bozulmuştur ve elektrokardiyografik olarak patolojik Q dalgaları mevcuttur (52). Bu hastalarda 1 yıllık takipte tekrarlayan miyokart enfarktüsüne daha az rastlanır çünkü çoğunlukla kronik total oklüzyon gelişmiş ve enfarktüs süreci tamamlanmış olur.

Serum cTn düzeyleri miyokardiyal hasarın 2-3.saatinden sonra artış gösterir ve başvurunun sonraki 3 saat içinde akut miyokart enfarktüsü hastalarının %80'nde pozitif olarak saptanır (53). Yapılan bazı klinik çalışmalarda başvuru anındaki cTn pozitifliği %90'lara kadar çıkmaktadır. Bu sonuç ilgili çalışmalarda ele alınan hastaların ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü olma oranlarıyla ilişkili olabilir. ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü hastaları hastaneye daha geç başvurur ve bu gecikme başvuru anındaki cTn yüksekliğini açıklayabilir (54). ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü hastalarında cTn yüksekliği kısa dönem ve uzun dönem istenmeyen olayların artışı ile ilişkilidir (55).

cTn'ler akut miyokart enfarktüsünde kardiyak hasarın başlangıcından 3 saat sonra kanda tesbit edilebilir düzeylere ulaşırlar ve 10 ile 14 gün süreyle yüksek kalırlar.

Miyokardiyal enfarktüsün ilk saatlerinde cTn negatif olan hastalarda takipte 6 saat içinde yeniden cTn düzeylerine bakılmalıdır. Yine enfarktüsün ilk saatlerinde yetersiz kalmalarının yanında cTn'ler kanda uzun süre yüksek kalmaları nedeniyle tekrarlayan miyokart enfarktüsü tanısının konulmasında da yetersiz kalmaktadır. Öte yandan cTn'lerin yükselmesi miyokart hasarını göstermektedir ancak mekanizmasını açıklayamamaktadır. Miyokart enfarktüsü dışında da kanda Troponin yüksekliğine sebep olan durumlar mevcuttur (56,57)(Tablo-5). cTn değerleri yüksek olup koroner anjiyografisi normal olarak değerlendirilen hastaların incelendiği bir çalışmada hastaların yarısında cTn yüksekliğini açıklayacak herhangi bir neden bulunamamıştır (58).

Tablo-5: Miyokart nekrozu dışında serum cTn düzeyini yükseltebilen klinik durumlar

Konjestif kalp yetmezliği
Miyokardit veya endokardit, perikarditin miyokarda yayılımı
Renal yetersizlik
Aort disseksiyonu
Apikal balonlaşma sendromu
Kardiyak travma, cerrahi müdahaleler (ablasyon, kardiyoversiyon dahil)
Aort kapak hastalıkları
Hipertrofik kardiyomiyopati
Pulmoner emboli, ciddi pulmoner hipertansiyon
Akut nörolojik hastalıklar
Geniş yanıklar
İlaç toksisitesi (Adriamisin, 5-Florourasil, Herceptin)
Solunum yetersizliği, sepsis gibi kritik klinik durumlar

Kardiyak Troponin (cTn) miyokardiyal hasarın tesbitinde yüksek duyarlılığa sahip bir biyobelirteçtir. Ancak cTn her zaman koroner arterin trombotik tıkanıklığına bağlı

yükselmeyebilir. Bu açıdan cTn NSTEMI hastalarında dışlama kriteri olarak çok faydalıdır, ancak düşük riskli akut koroner sendrom hastalarında olası miyokardiyal enfarktüs tanısını koymada her zaman güvenilir değildir. Olası akut koroner sendrom hastalarını değerlendirirken cTn yanında hastanın iskemik elektrokardiyografik bulguları, göğüs ağrısının karakteri ve eşlik eden aterosklerotik risk faktörleri de göz önünde bulundurulmalıdır.

2.4.3. Koroner Arter Hastalığı ve Akut Koroner Sendrom Hastalarında Enflamatuvar Biyobelirteçlerin Kullanımı

Son 20 yıldaki deneysel ve klinik çalışmalar enflamasyonun ateroskleroz progresyonu ve aterosklerotik plak rüptürü veya erozyonundaki rolünü kanıtlamıştır (59). Okside olmuş LDL' ye yanıt olarak modifiye hale gelmiş makrofajlar monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1)(60), intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1)(61), soluble CD40L (62) ve IL-6 (63) gibi birçok enflamatuvar sitokin salgırlar.

Ateroskleroz progresyonunda enflamasyonun rolünü en iyi açıklayan bulgulardan bir tanesi de sistemik enflamasyon belirteçlerindeki artıştır. Bu enflamasyon belirteçlerinden hakkında en çok kanıt bulunan C-Reaktif Protein (CRP)'dir.

2.4.3.1. CRP ve hs-CRP'nin Akut Koroner Sendrom'daki Yeri

C-Reaktif Protein (CRP) ve standardize edilmiş yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) kardiyovasküler hastalıklarda enflamasyonun yerini kanıtlamak amacıyla hakkında en çok klinik araştırma yapılmış enflamatuvar biyobelirteçtir (64). CRP, karaciğer hücrelerinde IL-6 ve tümör nekrotizan faktör alfa (TNF- α) gibi sitokinlere yanıt olarak üretilen akut faz proteinidir.

CRP' nin artmış serum düzeylerinin altta yatan ateroskleroz, dökümente koroner arter hastalığı olanlarda tekrarlayan kardiyovasküler olaylar ve koroner arter hastalığı olmayanlarda ilk kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (66).

CRP aterosklerotik plaklarda yüksek düzeyde bulunur ve olası mekanizma olarak okside olmuş LDL' nin makrofajlar tarafından modifikasyona gerek kalmadan alınabilmesini sağladığı öne sürülmüştür (67).

Koroner arter hastalığı riskinin CRP düzeylerine göre değerlendirildiği bir çalışmada CRP düzeyi >3mg/L olanların <1mg/L olanlara göre kardiyovasküler açıdan artmış riske sahip olduğu gösterilmiştir (68).

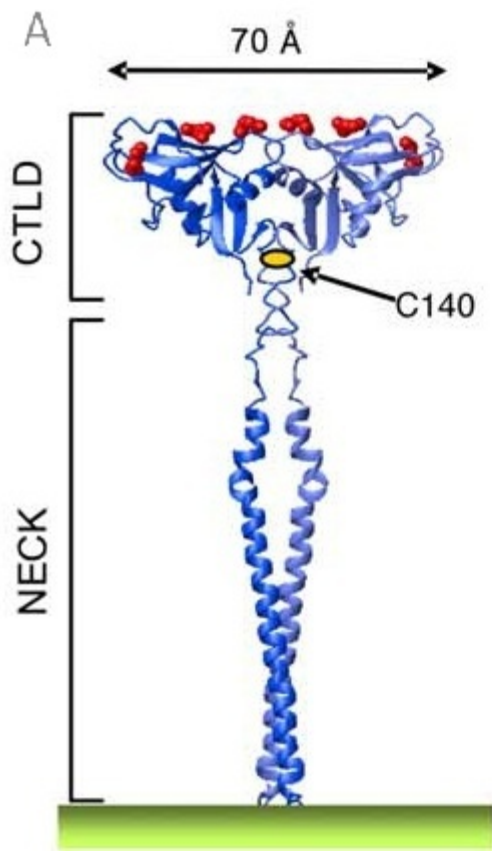
Serum CRP düzeylerinin geleneksel ölçümleri enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıkları tesbit etmek amacıyla kullanılmaktadır. Bu ölçümlerde tesbit edilebilen alt limit 3-5mg/L civarındadır. Yüksek duyarlıklı CRP ölçümlerindeyse 0,3mg/L' ye kadar olan serum düzeyleri tesbit edilebilmektedir. Kardiyovasküler hastalık riski açısından düşük, orta ve yüksek riskli hastalar serum hs-CRP değerlerine göre <1, 1-3 ve >3mg/L olarak belirlenmiştir. Eğer hs-CRP' nin serum düzeyi >10mg/L ise hastanın enfeksiyon odağı açısından incelenmesi önerilmektedir (69). Primer korunma popülasyonlardaki referans hs-CRP değerleri daha düşük olmakla birlikte stabil koroner arter hastalığında >3mg/L, akut koroner sendromlarda ise >10mg/L prognozun öngördürücüsü olarak kullanılabilir (55).

Akut koroner sendromlarda hs-CRP düzeylerinin artışı sadece lokalize plak rüptürünü değil, aynı zamanda yaygın vasküler enflamasyon ve enflamatuvar sistemin aşırı cevabını da göstermektedir. NSTEMI hastalarında başvuru anındaki ve taburculuk öncesi yüksek hs-CRP değerleri kısa dönem ve uzun dönem prognozla ilişkilidir (70,71). Bunun yanında, miyokardiyal nekroz bulgusu olmayan, cTn değeri negatif hastalarda bile yüksek CRP değerleri artmış kardiyovasküler olay riskiyle ilişkilidir (70). hs-CRP' nin akut koroner sendromlardaki yeri tanı aşamasında değil, risk sınıflamasındadır (71).

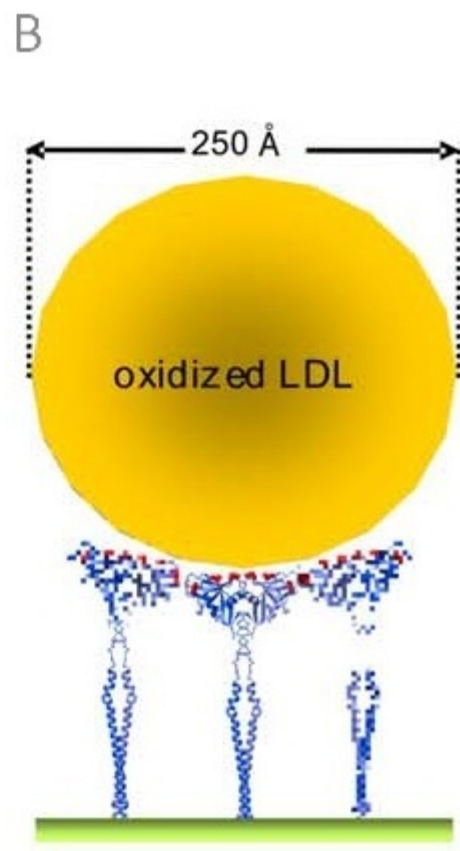
Statin grubu ilaçlar serum hs-CRP değerlerini serum LDL kolesterol düzeyinden bağımsız olarak düşürmektedir. Statinlerin bu etkisi IL-6 ve TNF- α düzeylerindeki azalma (72,73) ya da CRP gen transkripsiyonunun baskılanması (74) ile gerçekleşebilir. Akut koroner sendrom hastalarında statin tedavisi ile hs-CRP düzeylerindeki azalma 14.günde saptanabilir (75).

2.4.3.2. Okside Olmuş LDL-1 Reseptörü

Daha önce de bahsettiğimiz gibi oksidatif stres ve enflamasyon aterogenez progresyonunda temel rol oynamaktadır. Oksidatif stres, LDL' yi modifiye ederek okside olmuş LDL (oxLDL) haline getirir (76). Makrofajlar ve düz kas hücreleri oxLDL' yi çöpçü resptörleri aracılığıyla fagosit ederken (77), endotel hücreleri hücre yüzeyindeki özelleşmiş reseptörle bu fagositozu sağlar (78). Lektin benzeri-oxLDL reseptörü-1 (LOX-1) endotel hücrelerinde bulunur ve oxLDL' nin temel reseptörüdür (Şekil-3A,B)(82). LOX-1, makrofajlar ve düz kas hücrelerinde de bulunmaktadır.



Şekil 3A: LOX-1' in hücre yüzeyinde bulunan kısmı



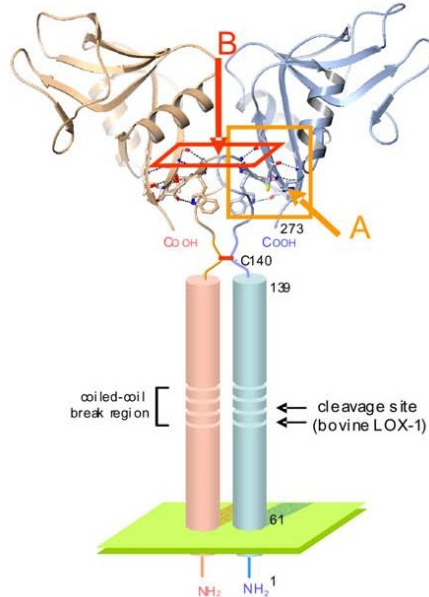
Şekil 3B: oxLDL' nin LOX-1' e bağlanması

LOX-1 ekspresyonu hipertansiyon, diabetes mellitus ve ateroskleroz gibi klinik durumlarda artış gösterir (79-81). LOX-1 artışıyla oxLDL' nin endotel hücreleri üzerindeki enflamatuvar ve apoptotik etkileri artar (83). İmmünohistokimyasal çalışmalar LOX-1' in aterosklerotik endotel hücrelerinde arttığını göstermiştir (81).

Endotel hücrelerinde, oxLDL' nin LOX-1 reseptörüne bağlanması sonucunda nükleer faktör-κB aktive olur, monosit adezyonu artar ve endotel disfonksiyonu gelişir (83). Yine aterosklerotik lezyonlarda matrix metalloproteinaz enzimlerinin sentezini artırır ve bu yolla aterosklerotik plak rüptüründe rol oynar (84).

2.4.3.2.1.LOX-1' in Periferik Kanda Saptanabilen Çözünür Formu (sLOX-1)

Normalde endotel hücresinin dış yüzeyinde bağlı halde bulunan ve aterosklerotik lezyonlarda ekspresyonu artış gösteren LOX-1 reseptörü, boyun bölgesinden parçalanarak serumda ölçülebilir düzeylere ulaşır (Şekil-4)(79). Akut koroner sendrom hastalarında, LOX-1' in ekspresyonu ve çözünür formunun periferik kanda tesbit edilebilen düzeyleri artış gösterir. cTn düzeyleri ile yapılan karşılaştırmada, sLOX-1 reseptörü cTn'den daha erken bir dönemde yükselmektedir ve pik değerlere daha erken ulaşmaktadır. Bu bulgu, sLOX-1' in miyokart hasarından ziyade aterosklerotik plak rüptürüyle ilişkili olabileceğini desteklemektedir (85). Koroner arter hastalığı ve akut koroner sendromların tanısında kullanılan biyobelirteçlerden, cTn miyokardiyal hücre nekrozunu, hs-CRP ise enflamatuvar yanıtı göstermektedir. sLOX-1 düzeyleri akut koroner sendrom hastalarında tanısız olarak aterosklerotik plak rüptürü, risk sınıflaması ve prognoz olarak da aterosklerotik plak yükü hakkında bilgi verir (86).



Şekil-4: LOX-1 reseptörünün hücre zarında yer alması ve boyun bölgesinden parçalanarak, periferik kanda tesbit edilebilir düzeye ulaşması

2.5. Statin Grubu İlaçların Akut Koroner Sendrom Hastalarında Kullanımı

2.5.1. Statin Grubu İlaçların Etki Mekanizması

Antihiperlipidemik ilaçlar, HMG-CoA redüktaz inhibitörleri (statin grubu), fibrik asit türevleri, safra asidi bağlayıcı reçineler, kolesterol emilimini inhibe eden ilaçlar ve nikotinik asit gibi grupları barındırmaktadır. En azından statin grubu ilaçların yer alacağı lipit düşürücü tedavi koroner arter hastalığı'nın primer (87,88) ve sekonder (89) korunma stratejisinde temel unsurlardan biridir.

Lipit düşürücü tedavinin koroner arter hastalığı'nın gelişimini önlemedeki ya da varolan koroner arter hastalığını geriletmedeki etkileri tam anlaşılamamıştır. Aterosklerozun gerilemesi hastaların bir kısmında gerçekleşir ve belirgin aterosklerotik gerileme 6 aydan önce gözlenmez. Klinikte antihiperlipidemik tedavinin faydaları plak stabilizasyonu ve antienflamatuvar etkiler, endotel disfonksiyonunun düzeltilmesi veya tromboza yatkınlığın azaltılması gibi mekanizmalarla sağlanmaktadır (90).

Antihiperlipidemik tedavi ile aterosklerotik lezyonlarda damar duvar alanı veya kalınlığı değişmeden gerileme gözlenmektedir. Yalnız aterosklerozun gerilemesinin tam olarak statin tedavisinin kaçınıcı ayında başladığının tespiti özellikle koroner ateroskleroz için sınırlıdır. Aortik ve karotid arter plaklarıyla ilgili yüksek çözünürlüklü MRI çalışmalarında 6 aydan önce gerileme izlenmemektedir (91). En erken gerileme 12.aydan itibaren izlenmektedir ve plak boyutunda gerileme lümen alanında artışla sonuçlanan arteriyel yeniden şekillenme tarafından takip edilmektedir (92).

2.5.2. Statin Grubu İlaçların Plak Stabilizasyonu ve Enflamasyon Üzerine Etkileri

Akut koroner sendrom kliniğinin gelişiminden çoğu zaman koroner arter plak rüptürü sorumludur. Öte yandan, bu hastaların çoğunda koroner dolaşımdaki yaygın enflamasyonu öngören birden çok damarda aterosklerotik tutulum ve kararsız yapıda plaklar bulunmaktadır. Bu yüzden kulprit lezyona perkütan koroner girişim yapmanın yanı sıra diğer plakların stabilizasyonunu sağlayacak şekilde erken dönemde başlanacak statin tedavisinin önemli klinik faydası vardır. Hayvan modelli ve insanlar üzerindeki çalışmalar bize göstermiştir ki, statin tedavisi plak gelişimini geriletmektedir ve rüptüre olmuş veya kararsız yapıdaki aterosklerotik plakları stabilize etmektedir (93).

Atorvastatin'in aterosklerotik plak yapısı üzerine olan etkisinin IVUS ile incelendiği bir çalışmada 12 aylık statin tedavisi sonrası plaseboya oranla ortalama plak hacminde azalma izlenmiştir. Bunun yanında aterosklerotik plağın hiperekojenitesi artmış olarak bulunmuştur. Bu bulgu, plağın içeriğindeki lipit zengin yapıdan fibrotik ve kalsifiye yapıya olan değişimi göstermektedir. Bu şekilde aterosklerotik plak statin tedavisi ile stabilitesini arttırmakta ve rüptüre olma olasılığı azalmaktadır (94).

Aterosklerotik plağın rüptüre olması ve akut koroner sendrom kliniğinin tetiklenmesinde birkaç faktör rol oynamaktadır (95). Statin tedavisinin önemli bir etkisi plağın fibröz kapsülünün bütünlüğünün devam ettirilmesidir. Bu etki, makrofaj proliferasyonunun inhibisyonu, matriks metalloproteinaz enzimlerinin ekspresyonunun azaltılması ve trombüs oluşumunu tetikleyen doku faktörünün makrofajlar tarafından sentezinin azaltılmasıyla sağlanır (96). Bunlardan matriks metalloproteinaz enzimleri üzerindeki inhibitör etkileri prostaglandin sentezinin inhibisyonu sonucu olabilir (97). Plak stabilizasyonunda etkili olan olası bir diğer mekanizma statin grubu ilaçların düz kas hücre apoptozunu inhibe etmesi ve bu sayede koruyucu fibröz kapsüldeki kollajen miktarının artmasıdır (98). Akut koroner sendrom hastalarında gelişen yaygın enflamasyon da plak rüptüründe etkili olan bir diğer faktördür. Yükselmiş serum enflamatuvar belirteçlerinden özellikle yüksek duyarlıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP) aterosklerozun progresyonu, sağlıklı erkeklerde ilk miyokart enfarktüsü riski ve kararlı ve kararsız anjina nedeniyle koroner arter stentlemesi uygulanan hastalarda prognozun kötü seyretmesiyle ilişkilidir (99). Statin tedavisi ile serum kolesterol düzeylerinden ilişkisiz olarak hs-CRP düzeylerinde azalma sağlanmaktadır (100). Akut koroner sendrom hastalarında statin tedavisinin erken başlanması antienflamatuvar etkileri yoluyla faydalı olabileceği gösterilmiştir (101). Bu klinik fayda, okside olmuş LDL'nin azaltılması ve fibröz kapsülün kollajen içeriğinin arttırılması sonucu plağın daha stabil hale gelmesiyle sağlanır. Farklı statin türevlerinin erken dönem antienflamatuvar etkinlikleri değişkenlik göstermekle birlikte PROVE IT ve MIRACL çalışmalarında erken dönem Atorvastatin tedavisini klinik faydaları gösterilmiştir (102,103). Klinik çalışmalarda, başvuru anında enflamasyon belirteçleri yüksek olan hastalarda statin türevi ilaçların klinik yararının daha çok olduğu gösterilmiştir.

CARE çalışmasında akut koroner sendrom hastalarında yüksek serum enflamasyon belirteçlerinin tekrarlayan koroner olaylarda artış ile ilişkili olduğu ve verilen pravastatin tedavisi sonrası lipid profilinden bağımsız olarak bu riskin azaldığı gösterilmiştir (104).

Anjiyografik olarak ciddi koroner arter hastalığı olan veya perkütan koroner girişim uygulanan ve hs-CRP değeri yüksek olan hastalarda koroner işlem öncesi statin türevi ilaçlarla yüksek dozlarda premedikasyonun artmış sağkalım ve azalmış komplikasyonlarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (105). Randomize edilmiş klinik çalışmalarda statin tedavisinin klinik faydası LDL kolesteroldeki düşüşten çok özellikle hs-CRP düzeylerindeki düşüş ile gösterilen antienflamatuvar etkiler sonucu gelişmektedir. Statin türevi ilaçlar tarafından tetiklenen hs-CRP düzeyindeki bu azalma monositlerin akut faz reaktanı proteinlerin salınımını arttıran proenflamatuvar sitokinlerinin salınımının inhibisyonu ile alakalı olabilir (106).

Statin grubu ilaçların oxLDL ve LOX-1 reseptörü üzerine olan antienflamatuvar etkileri in vitro tasarlanan bir çalışmada kanıtlanmıştır. Daha önce de bahsettiğimiz gibi oxLDL, sitokin aracılı enflamasyonu ve endotel hücre apoptozunu arttırmaktadır. Statin tedavisi sonrası enflamasyonu arttıran histone deasetilaz inhibitörlerinde modifikasyon izlenmiştir (107).

2.5.3. Atorvastatin ve Rosuvastatin'in Antienflamatuvar Etkilerinin Araştırıldığı Klinik Çalışmalar

2.5.3.1. Atorvastatin

PROVE IT ve MIRACL çalışmaları akut koroner sendrom nedeniyle yapılan başvurularda erken dönemde Atorvastatin başlanmasının artmış sağkalım ile ilişkili olduğunu göstermiştir (108,109).

Akut koroner sendrom hastalarında başvuru anındaki yüksek hs-CRP düzeyleri perkütan koroner girişim sonrası gelişebilecek kontrast madde ilişkili akut böbrek hasarı ile ilişkilidir. Bu hastalarda Atorvastatin tedavisi ile sağlanan hs-CRP düşüşleri sonucu kontrast madde ilişkili böbrek hasarında azalma sağlanmıştır, bu da Atorvastatin'in sistemik antienflamatuvar etkisini göstermektedir (108).

Aort koarktasyonu nedeniyle cerrahi tedavi uygulanan hastalarda 1 aylık Atorvastatin tedavisi ile IL-1 ve sVCAM-1 (soluble vascular adhesion molecule-1) düzeylerinde azalma sağlandığı gösterilmiştir (109).

Romatoid artrit hastalarında hs-CRP ve eritrosit sedimentasyon hızı oranlarının Atorvastatin ile değişiminin araştırıldığı bir çalışmada enflamatuvar belirteçlerin gerilemesinde Atorvastatin'in plaseboya olan üstünlüğü gösterilmiştir (110).

Tüm bu klinik çalışmalar Atorvastatin'in koroner dolaşımdaki ve vücudun genelindeki antienflamatuvar etkilerini bize kanıtlamaktadır.

2.5.3.2. Rosuvastatin

Rosuvastatin'in enflamatuvar belirteçler üstüne etkinliğinin araştırıldığı ve en yeterli kanıtların elde edildiği çalışma JUPITER'dir (88). JUPITER primer kardiyovasküler korunma çalışmasıdır ve LDL<130 mg/dl ve hs-CRP $\geq$ 2 mg/dl olan 17000'den fazla asemptomatik hasta incelenmiştir ve hastalar Rosuvastatin 20 mg/gün veya plaseboya randomize edilmiştir. Yaklaşık 2 yıllık takip neticesinde Rosuvastatin grubunda primer sonlanım noktası (miyokart enfarktüsü, inme, kararsız anjina nedeniyle hastane yatışı) belirgin olarak daha düşük çıktığı için çalışma erken sonlandırılmıştır. 1 yıllık tedavi sonrasında Rosuvastatin grubunda LDL kolesterol ve hs-CRP düzeyleri daha düşük saptanmıştır.

ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü nedeniyle perkütan koroner girişim yapılan 117 kadın hastada işlem öncesi Rosuvastatin yüklemesinin etkisi araştırılmış ve plasebo ile karşılaştırılmıştır (111). Rosuvastatin grubunda periprosedürel miyokart enfarktüsü, periprosedürel hs-CRP değişkenliğinin işlem sonrasında daha düşük olduğu saptanmıştır.

Aterosklerotik plak progresyonunda önemli rolü olduğu gösterilen Rho kinaz yolağı aktivitesi üzerine Rosuvastatin'in etkisinin araştırıldığı bir çalışmada yüksek doz Rosuvastatin ile düşük doza göre ROCK aktivitesinde daha fazla gerileme ve hs-CRP düzeyinde daha fazla düşüş sağlanmıştır (112).

Bu klinik çalışmalar ışığında Rosuvastatin'in sistemik ve koroner dolaşım açısından yeterli düzeyde antienflamatuvar etkinliği olduğunu söyleyebiliriz.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Çalışmaya hastanemiz acil servisine ve Kardiyoloji polikliniğine Haziran 2011-Ekim 2011 tarihleri arasında başvurmuş toplam 40 hasta alındı.

KA11/21 proje numaralı bu çalışma Başkent Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulunun 10/05/2011 tarihli 11/21 karar sayılı onayı ile yürütülmüştür.

Acil servise kararsız anjina (USAP) ya da ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü (NSTEMI) kliniğiyle başvurup, koroner yoğun bakıma yatırılan ve koroner anjiyografi yapılan 40 hasta çalışmaya alındı. NSTEMI/USAP tanımı; en az 20 dakika süre ile devam eden göğüs ağrısı yanısıra kardiyak marker yüksekliği ve/veya elektrokardiyografide komşu 2 derivasyonda $\geq 0.05\text{mV}$ ST segment çökmesi ve/veya $\geq 0.3\text{mV}$ T dalga negatifliği olarak belirlendi. Grace risk skoru ile hastaların klinik riskleri belirlendi ve GRACE skoru >108 olan hastalara (orta-yüksek riskli) koroner anjiyografi yapıldı. Hastaların başvuru sırasında rutin laboratuvar tetkikleri, elektrokardiyografi, ekokardiyografi, hs-CRP ve sLOX-1 değerleri bakıldı. hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü düzeylerinin koroner anjiyografi sonuçlarıyla birlikte çalışmaya alınan hastalarda koroner arter hastalığı'nın yaygınlığına bakıldı. Koroner arter hastalığının yaygınlığı ve aterosklerotik plak yükü ile kardiyak enflamatuvar biyobelirteçler olan hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü düzeyleri arasındaki ilişki araştırıldı. Koroner arter hastalığı yaygınlığı ve aterosklerotik plak yükünün araştırılmasında modifiye Gensini skor kullanıldı.

Acil servisten yatırılan ve ST segment elevasyonsuz akut koroner sendrom olarak belirlenen hastalar 20-20 olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Gruplar arasında yaş, cinsiyet ve demografik özellikler açısından farklılık yoktu. Her 2 gruba da statin tedavisi başlandı, bir gruba Atorvastatin 40mg, diğer gruba Rosuvastatin 20mg verildi. Gruplara verilecek statin türü randomize olarak belirlendi. Her iki gruptaki hastaların rutin laboratuvar tetkikleri, Troponin-I, hs-CRP ve sLOX-1 düzeyleri başvuru anında ve 72.saatte bakıldı.

Değişik çalışmalarda sLOX-1 reseptörü düzeyleri için farklı referans değerleri alınmıştır (120). Çalışmamızda ölçtüğümüz sLOX-1 reseptörü değerlerinin dağılım aralığının geniş olması ve önceki çalışmalarda saptanan referans değerlerden daha yüksek değerler elde edilmesi nedeniyle çalışmamızda sLOX-1 reseptörü için ortalama değeri kullandık.

50 persentil değeri 562.5pg/mL olarak saptandı ve hastalarda <50 persentil ve ≥50 persentil olmak üzere 2 gruba ayrıldı.

3.1. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Acil servise akut koroner sendrom kliniğiyle başvurmuş, çalışma kriterlerini karşılayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar dahil edildi. Hastalar klinik durumları açısından bilgilendirildi. Hastalar yatışları sırasında gelişebilecek mevcut risk faktörleri açısından sorgulandı, mekanik komplikasyonlar, refrakter anjina ve hemodinamik stabilite açısından yakından izlendi.

ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü hastalarında acil reperfüzyon stratejisi mutlak şart olduğundan ve revaskülarizasyon sonrası enflamatuvar parametreler değişeceğinden bu hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Daha önceden statin türevi ilaç kullanan hastalarda, statini en az 1 aydır kullanmama- ilacı kesmiş olma şartı arandı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

- >18 yaş
- Kararsız anjina ya da ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü kliniği

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- <18 yaş
- ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü kliniği
- Statin türevi ilaç kullanma
- Kreatin>2,0mg/dl olması
- Hastanın oral antikoagülan kullanıyor olması
- Sistemik enflamatuvar hastalık tanısı olan hastalar
- Aktif enfeksiyon varlığı

3.2. Kullanılan Laboratuvar Parametreleri

Hastalara başvuru anında ve 72.saatte olmak üzere ikişer kere hs-CRP, sLOX-1, Kreatin ve Tam kan sayımı ölçümü yapılmıştır.

Parametre	Ölçüm Yöntemi	Kullanılan Kit ve Cihaz
sLOX-1	Enzyme immunoassay	Cusabio Biotech Co.,Ltd.
hs-CRP	Immunotürbidimetrik metod	CRP Vario Reagent Abbott Architect C8200 Analizörü
Troponin-I	Kemilüminesan mikropartikül immunoassay metodu	Abbott Architect C8200 Analizörü
Kreatin	Kinetik Alkalın Pikrot Metodu	Abbott Architect C8200 Analizörü
Tam Kan Sayımı	Otomatik hücre sayım cihazı ile	Abbott Cell-Dyne 3700 System (Abbott Diagnostics, Santa Clara,USA)

3.3. İstatistiksel Analiz

Sürekli değişkenler bakımından dağılımların normalliği Shapiro-Wilk testi ile, grup varyanslarının homojenliği ise Levene testi ile kontrol edilmiştir. Parametrik testlerin varsayımları sağlandığında bağımsız iki grup ortalamaları karşılaştırılması Student t testi ile, sağlanmadığında ise Mann Whitney-U testi ile yapılmıştır. Bağımlı iki grup ölçümler ise parametrik test varsayımı sağlandığında eş yapma t testi, sağlanmadığında ise Willcoxon testi ile değerlendirilmiştir. Ölçülen iki değişken arasındaki ilişki parametrik testlerin varsayımları sağlandığında Pearson Korelasyon Katsayısı, sağlanmadığında ise Spearman Korelasyon Katsayısı ile değerlendirilmiştir. Zamana bağlı değişimler gruplara göre faktoriyel düzende, faktörlerden biri tekrarlanan varyans analizi ile değerlendirilmiştir. Tekrarlanan ölçümler varyans analizinde Greenhouse geisser düzeltmesi kullanılmıştır. Kategorik değişkenler arasındaki ilişkiler fisher exact test ve ki-kare analizi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar (ort $\pm$ std.sapma) ve (Ortanca(Minimum - Maksimum)) olarak belirtilmiştir. $p < 0,05$ düzeyi istatistik olarak anlamlı kabul edilmiştir. Veriler SPSS istatistik paket programında (Version 17, Chicago IL, USA) değerlendirilmiştir.

4. BULGULAR

4.1. Hastaların Demografik Özelliklerinin Dağılımı

Çalışmaya alınan hastaların yaşları $65,1 \pm 13,8$ idi. Hastaların 19 tanesi kadın, 21 tanesi erkekti (%47,5 vs. %52,5). Hastaların 29 tanesi NSTEMI, 11 tanesi kararsız anjina olarak değerlendirildi (%72,5 vs. %27,5). 14 hastada daha önceden bilinen koroner arter hastalığı tanısı mevcuttu (%35). Hipertansiyon 31 hastada (%77,5), Diabet Mellitus 15 hastada (%37,5), Hiperlipidemi 33 hastada (%82,5) mevcuttu. 12 hastada sigara içme öyküsü mevcuttu (%30). Hastaların ortalama laboratuvar değerlerinden Kreatinin $0,92 \pm 0,23$ mg/dL, Hemoglobin $14,0 \pm 1,6$ gr/dL, Lökosit $8,3 \pm 2,3$ (x1000)/mL, Trombosit $259,2 \pm 89,3$ (x1000)/mL olarak saptandı. Başvuru anındaki hs-CRP değerleri $7,2 \pm 9,1$ mg/L (ortalama) ve $4,1$ mg/L (ortanca) olarak, başvuru anındaki sLOX-1 reseptörü değerleri $798,6 \pm 645,0$ pg/mL (ortalama) ve $562,5$ pg/mL (ortanca) olarak saptandı.

sLOX-1 reseptörü için sınır değer olarak ortanca değer $562,5$ pg/mL olarak belirlendi. hs-CRP değerlerine göre hastalar <3 mg/L ve ≥ 3 mg/L olarak 2 gruba ayrıldı.

Hastalar 20-20 hasta olarak 2 gruba randomize edildi ve Atorvastatin 40mg ve Rosuvastatin 20mg olmak üzere 2 farklı statin verildi.

Tablo-4.1' de görüldüğü gibi Rosuvastatin verilen grupta ve Atorvastatin verilen grupta hastaların demografik özellikleri açısından fark yoktur. İki grup arasında başvuru anındaki hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü düzeyleri açısından fark bulunmamaktadır (p değerleri sırasıyla 0.330 ve 0.144).

4.2. Farklı Statin Gruplarının Hasta Dağılımları (Atorvastatin vs. Rosuvastatin)

Tablo-4.1: Farklı statin gruplarının hasta dağılımları (Atorvastatin vs. Rosuvastatin)

	Atorvastatin (n=20)(%)	Rosuvastatin (n=20)(%)	p değeri
Yaş, Yıl	64,3±13,8	66±14,1	0,598
Kadın cinsiyet	11/20 (%55)	8/20 (%40)	0,348
Hipertansiyon	16/20 (%80)	15/20 (%75)	0,708
Diabetes Mellitus	5/20 (%25)	10/20 (%50)	0,107
Sigara	6/20 (%30)	14/20 (%70)	1,000
KAH öyküsü	6/20 (%30)	8/20 (%40)	0,513
Hiperlipidemi	15/20 (%75)	18/20 (%90)	0,218
Ailede KAH öyküsü	1/20 (%5)	3/20 (%15)	0,298
Kreatinin	0,87±0,20	0,98±0,25	0,083
Hemoglobin	14,1±1,5	13,9±1,8	0,838
Lökosit (X1000)	8,1±2,1	8,6±2,6	0,550
Trombosit (X1000)	231,6±579,2	286,7±106,9	0,166
AST	25,0±12,0	23,5±10,9	0,672
ALT	23,2±11,8	19,9±10,8	0,364
Bazal LDL	125±40	141±46	0,234
Başvuru hs-CRP (mg/L)	5,8±8,7 3,6 (0,3-39,7)	8,5±9,4 4,2 (0,4-35,4)	0,330
Başvuru sLOX-1 reseptörü (pg/mL)	775,0±641,8 508,0 (258,9-3461,5)	822,3±664,1 712,5 (229,1-2500,0)	0,144

4.3. Hastalara uygulanan tedaviler

	Atorvastatin (n=20)(%)	Rosuvastatin (n=20)(%)	p değeri
Heparin (UFH/LMWH)	20/20(%100)	20/20(%100)	1,000
Asetilsalisilik asit	20/20(%100)	20/20(%100)	1,000
Gp IIb/IIIa antagonisti (Tirofiban)	14/20(%70)	15/20(%75)	1,000
Beta blokör	15/20(%75)	19/20(%95)	0,080
Kalsiyum kanal blokörü	10/20(%50)	4/20(%20)	0,048
ACEI/ARB	13/20(%65)	13/20(%65)	1,000
Nitrat (oral/IV)	9/20(%45)	11/20(%55)	0,539
Klopidogrel	13/20(%65)	14/20(%70)	0,744

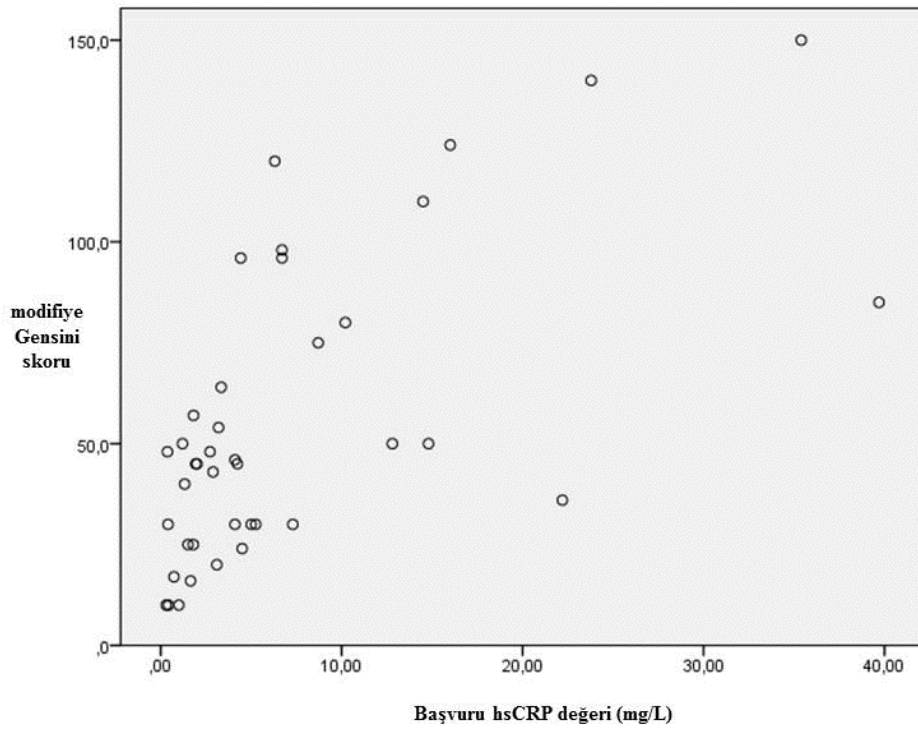
4.4. Başvuru anındaki hs-CRP değerlerinin modifiye Gensini skorları ile ilişkisi

Tablo-4.2: Başvuru anındaki hs-CRP değerlerinin modifiye Gensini skorları ile ilişkisi

	hs-CRP düşük- orta(<3mg/L)	hs-CRP yüksek(>3mg/L)	p değeri
modifiye Gensini skoru	32,4±16,3	70,1±39,1	0.001*

*p<0.01

hs-CRP yüksek hastaların modifiye Gensini skoru ile hesaplanan aterosklerotik plak yükü hs-CRP düşük-orta olan hastalardan belirgin olarak daha yüksektir (Tablo-4.2). Modifiye Gensini skoru arttıkça hs-CRP değerleri de doğru orantılı artmaktadır.(Grafik-1).



Grafik-1: Başvuru hs-CRP değerlerinin modifiye Gensini skoru ile Spearman korelasyon katsayısı $r=0.653$, $p<0.01$

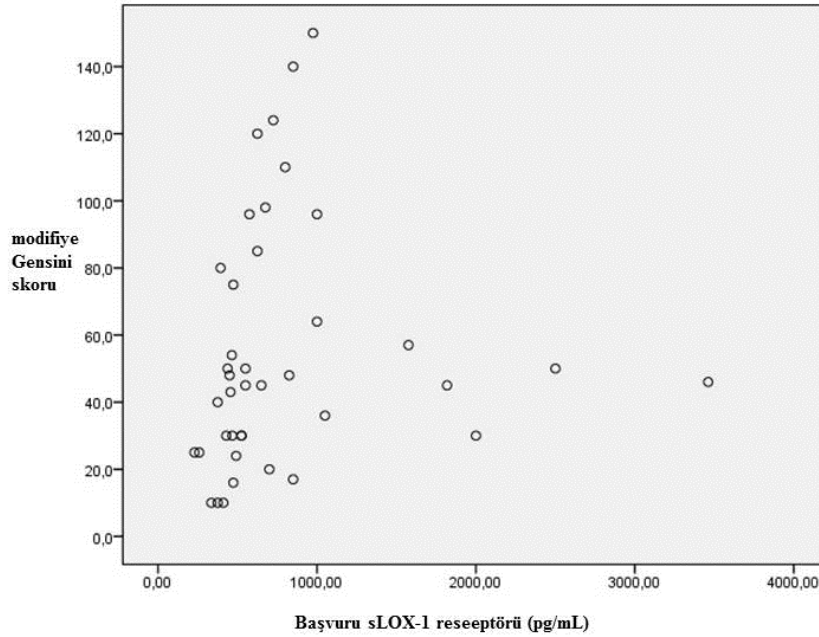
4.5. Başvuru anındaki sLOX-1 reseptörü değerinin modifiye Gensini skoru ile ilişkisi

Tablo-4.3: Başvuru anındaki sLOX-1 reseptörü değerinin modifiye Gensini skoru ile ilişkisi

	sLOX-1 reseptörü <50 persentil (<562,5pg/mL)	sLOX-1 reseptörü ≥50 persentil (≥562,5pg/mL)	p değeri
modifiye Gensini skoru	36,2±19,7	73,8±40,6	0,002*

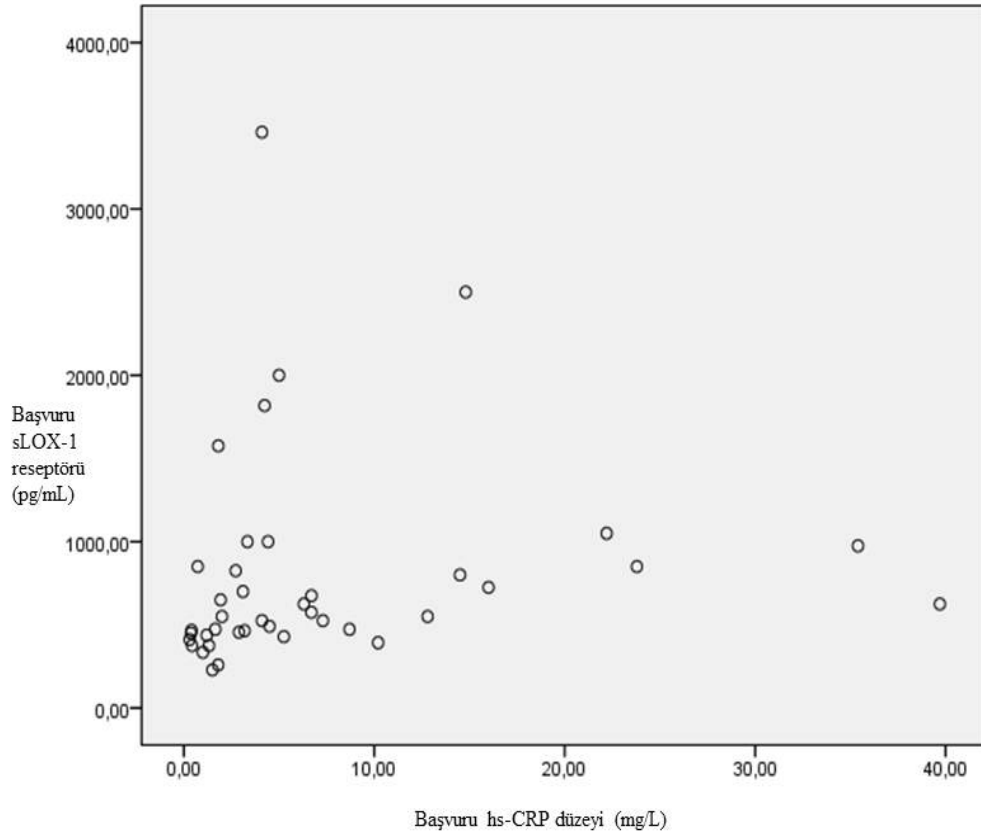
*p<0.01

Aterosklerotik plak progresyonunun, plak rüptürünün ve eşlik eden enflamasyonun belirteci olan sLOX-1 reseptörü serum düzeyi arttıkça modifiye Gensini skoru da daha yüksek bulunmaktadır. Serum sLOX-1 reseptörü değeri ≥50 persentil olanlarda (≥562,5pg/mL) <50 persentil olanlara göre modifiye Gensini skoru daha yüksektir (range 229.1-3461.5pg/mL)(Tablo-4.3). sLOX-1 reseptörü düzeyi arttıkça modifiye Gensini skorları da artar (Grafik-2).



Grafik-2: Başvuru sLOX-1 reseptörü ile modifiye Gensini skorunun ilişkisi, Spearman korelasyon katsayısı $r=0.423$, $p<0.01$

4.6. Başvuru anındaki hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü değerlerinin ilişkisi



Grafik-3: Başvuru anındaki hs-CRP değerleri ile sLOX-1 reseptörü değerlerinin ilişkisi, Spearman korelasyon katsayısı $r = 0,482$, $p < 0.01$

hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü düzeyleri arasında çalışmaya alınan akut koroner sendrom hastalarında pozitif korelasyon vardır ($p < 0.01$)(Grafik-3).

4.7. hs-CRP düzeylerinin başvuru anı ve 72.saat kontroldeki değişimi

Tablo-4.4: hs-CRP düzeylerinin başvuru anı ve 72.saat kontroldeki değişimi

	Başvuru anı	72.saat kontrol	p değeri
hs-CRP düzeyleri (mg/L)	7,2±9,1 4,1 (0,3-39,7)	9,2±17,5 3,1 (0,4-81,0)	0.167

hs-CRP düzeylerinde 72.saatte ortanca değerlerde her ne kadar bir miktar düşüş izlense de, bu düşüş istatistiksel olarak anlamlı değildir (Tablo-4.4).

4.8. sLOX-1 reseptörü düzeylerinin başvuru anı ve 72.saat kontroldeki değişimi

Tablo-4.5: sLOX-1 reseptörü düzeylerinin başvuru anı ve 72.saat kontroldeki değişimi

	Başvuru anı	72.saat kontrol	p değeri
sLOX-1 reseptörü düzeyleri (pg/mL)	798,6±645,0 562,5 (229,1-3461,5)	776,8±804,7 550,0 (101,1-4000,0)	0.320

sLOX-1 reseptörü düzeylerinde başvuru anı ve 72.saat kontrolde anlamlı bir değişiklik izlenmemiştir (Tablo-4.5).

4.9. Başvuru ve 72.saattteki hs-CRP değerlerinin Atorvastatin ve Rosuvastatin verilen hastalarda karşılaştırılması

Tablo-4.6: Başvuru ve 72.saatteki hs-CRP değerlerinin Atorvastatin ve Rosuvastatin verilen hastalarda karşılaştırılması

	Başvuru anı	72.saat kontrol	p değeri
Atorvastatin grubu (mg/L)	5,8±8,7 3,6 (0,3-39,7)	6,1±10,0 2,8 (0,4-45,6)	0.888
Rosuvastatin grubu (mg/L)	8,5±9,4 4,2 (0,4-35,4)	12,2±22,6 4,3 (0,5-81,0)	0.079

Atorvastatin ve Rosuvastatin alan 2 hasta grubunda başvuru anındaki hs-CRP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık izlenmemektedir ($p=0.330$)(Tablo-4.6). 72.saat kontrollerde Atorvastatin grubunda hs-CRP düzeylerindeki artış daha düşük seviyelerde kalsa da bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmadı (Grafik-3).

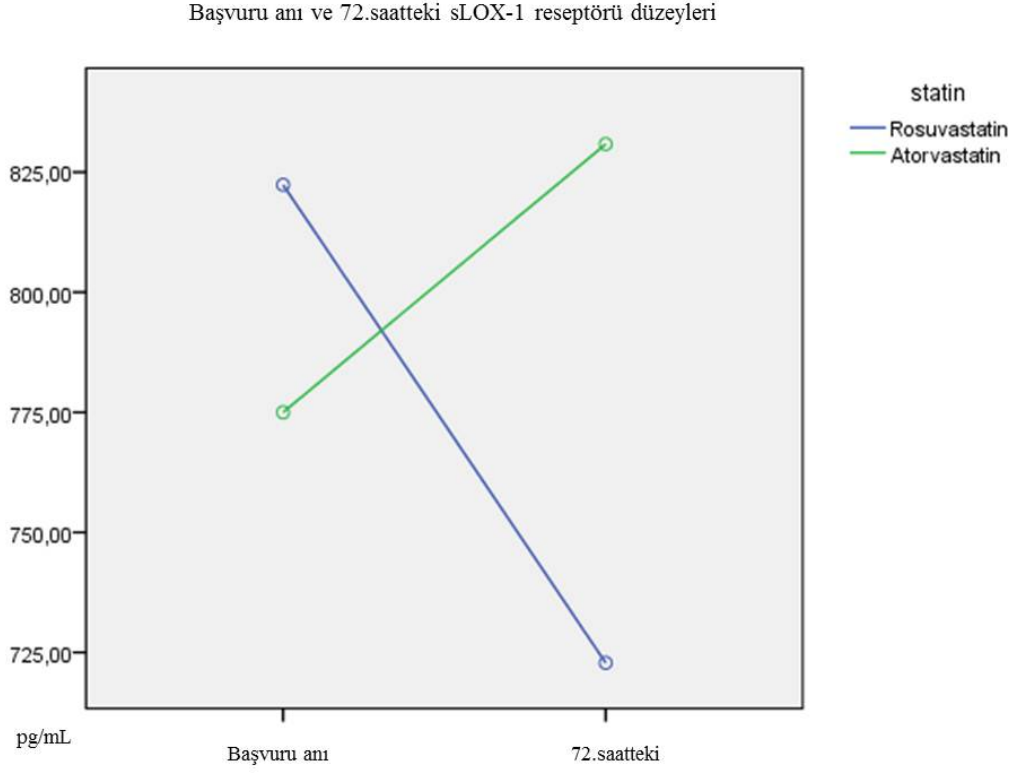
Grafik-3: Atorvastatin ve Rosuvastatin verilen 2 hasta grubunun hs-CRP düzeylerinin grafiksel gösterimi

4.10. Başvuru anı ve 72.saatteki sLOX-1 reseptörü düzeylerinin Atorvastatin ve Rosuvastatin verilen hastalarda karşılaştırılması

Tablo-4.7: Başvuru anı ve 72.saatteki sLOX-1 reseptörü düzeylerinin Atorvastatin ve Rosuvastatin verilen hastalarda karşılaştırılması

	Başvuru anı	72.saat kontrol	p değeri
Atorvastatin grubu (pg/mL)	775,0±641,8 508,0 (229,1-2500,0)	830,8±858,8 600,0 (101,1-4000,0)	0.681
Rosuvastatin grubu (pg/mL)	822,3±664,1 712,5 (258,9-3461,5)	722,8±765,2 468,7 (104,1-3692,3)	0.296

Atorvastatin ve Rosuvastatin verilen 2 gruptaki hastaların başvuru ve 72.saat kontroldeki sLOX-1 reseptörü değerlerinin karşılaştırılmasında hastaların sLOX-1 reseptörü düzeyleri arasında fark yoktu ($p=0.144$)(Tablo-4.7)(Grafik-4).



Grafik-4: 2 farklı gruptaki sLOX-1 reseptörü düzeylerindeki değişimin grafiksel gösterimi.

Kardiyovasküler hastalıklar erişkin popülasyonda en önemli morbidite ve mortalite sebebidir. Koroner, karotis ya da periferik arterleri tutan aterosklerotik damar hastalıkları kardiyovasküler hastalıkların en önemli kısmını oluşturmaktadır (2). Orta çaplı elastik arterlerin tutulduğu ateroskleroz sonucunda kararlı anjina pectoris, intermittan kladikasyo gibi nisbeten stabil klinik durumlar gelişebileceği gibi kararsız anjina pectoris (USAP), ST segment elevasyonsuz miyokart enfarktüsü (NSTEMI) ve ST segment elevasyonlu miyokart enfarktüsü (STEMI) gibi akut koroner sendromlar da gelişebilir (6). Akut koroner sendrom tablosunun gelişiminden intimal disseksiyonu takiben oluşan yoğun enflamatuvar ortam ve tromboz sorumludur.

Aterosklerotik plak oluşumu, gelişimi ve akut koroner sendromların ortaya çıkmasında sistemik enflamasyon biyobelirteçlerinin rolü vardır ve bunlar arasında en önemlisi ve hakkında en çok kanıt bulunanı hs-CRP' dir. CRP, karaciğer hücrelerinde TNF- α ve IL-6' ya yanıt olarak üretilen enflamatuvar biyobelirteçtir (64). hs-CRP 10 yıllık koroner arter hastalığı açısından orta riske sahip hastaların değerlendirilmesinde kullanılır (65). Yüksek hs-CRP değerleri ateroskleroz için bağımsız risk faktörüdür ve varolan diğer risk faktörlerinin tanısal değerini arttırmaktadır. hs-CRP değerlerindeki artış iskemik kalp hastalığı ve iskemik serebrovasküler olaylarla birliktelik gösterir. hs-CRP değerleri >3mg/L olan hastalar <1mg/L olanlara göre koroner arter hastalığı veya iskemik serebrovasküler olaylar açısından daha yüksek risk taşımaktadır (66). CRP makrofajlar tarafından yapılan LDL alımını arttırmaktadır. Okside olmamış native LDL yüksek CRP değerlerine yanıt olarak makrofajlar tarafından daha çok hapsedilmektedir (67).

Serum lipidlerinin oksidasyonu sonucunda okside LDL oluşur (11). Modifiye olmuş okside LDL, aterosklerotik plak progresyonunda önemli rolü olan endotel disfonksiyonu ve vasküler enflamasyonu tetikler (12). Okside LDL ayrıca aterosklerotik plakların öncül lezyonu olan yağlı çizgiler'in gelişimine de yol açar. Enflamasyon ve endotel disfonksiyonunun etkisiyle aterosklerotik plak duyarlı ve yumuşak bir yapı alacak şekilde ilerleme gösterir (15). Yapılan klinik çalışmalar kanıtlamıştır ki, akut koroner sendrom kliniğinin gelişiminden sorumlu olan plak rüptürü ve trombozun oluşumunda plağın damarda yarattığı darlık ve plak içeriğinden çok vasküler enflamasyon etkilidir (18).

Akut koroner sendromlara yaklaşımda ilk basamak doğru tanının hızlı bir şekilde konulabilmesidir (23). Hızlı ve doğru tanı konulması sonrasında hastalar ne kadar erken

dönemde tedavi alabilirlerse aldıkları tedaviden o kadar faydalanırlar. Tanı konulması esnasında hastanın göğüs ağrısı sorgulanmalı, elektrokardiyografik değişiklikler incelenmeli ve kardiyak biyobelirteçlerin serum düzeyleri tayin edilmelidir. Kardiyak biyobelirteçlerden Troponin T ve I (cTn'ler) miyokardiyal hasarı gösterir ve günümüzde akut koroner sendromların tanısında kullanılan altın standart testlerdir (31). Her ne kadar cTn'lerin akut koroner sendrom tanısındaki yeri tartışılmaz ise de, görece geç dönemde yükselme göstermesi ve başka birçok klinik durumda da artış göstermesi kısıtlılıklarıdır. Akut koroner sendrom hastalarının tanısının konulmasında birçok yeni kardiyak biyobelirteç klinik olarak çalışılmıştır ve sLOX-1 reseptörü de bunlardan biridir. Akut koroner sendrom nedeniyle primer perkütan girişim yapılan hastalardan ortalama 2 senelik takip sonucunda tekrarlayan kardiyovasküler olay gelişenlerde sLOX-1 reseptörü değeri daha yüksek saptanırken, hs-CRP ve cTn'ler açısından böyle bir fark saptanmamıştır (85). sLOX-1 reseptörü değerleri akut koroner sendromlar yanında stabil koroner arter hastalarında da oksidatif stres belirteçleriyle ilişkili bulunmuştur (122).

Klinik pratikte akut koroner sendrom oluşumundan neredeyse her zaman koroner arter intima tabakasının diseksiyonu ve takiben gelişen trombotik oklüzyon sorumludur. Bunun yanında miyokardiyal hasar gelişimi koroner vasospazma ya da diseksiyon olmaksızın gelişen trombüs oluşumuna da bağlı olabilir. sLOX-1 reseptörü koroner arterlerdeki aterosklerotik plak içeriğiyle doğru orantılıdır. Koroner intimal diseksiyon ve sonrasında gelişen enflamasyon ve tromboz tablosunda yükselmektedir. Diseksiyon dışı nedenlere bağlı miyokardiyal hasar gelişen ve belirgin aterosklerotik plak oluşumu bulunmayan hastalarda cTn'ler artarken sLOX-1 reseptörü düzeyleri normal sınırlarda bulunabilir (117). Akut koroner sendrom kliniğinin oluşumundan sorumlu lezyonlar çoğu zaman ince fibroaterom kapsüllü, lipit içeriğinden zengin, enflamatuvar ortam açısından yoğun ve genellikle koroner arterlerde orta derece darlık yapan lezyonlardır. Koroner arterlerde ciddi darlık oluşturan lezyonlarda ince fibroaterom kapsül daha nadir görülmektedir. Günümüzden 30 yıl kadar önce aterosklerozun damar duvarı endotel hasar sonrası trombosit agregasyonu ve trombosit kökenli büyüme faktörü' nün (PDGF) salınımı sonucunda arteriyel intima bölgesinde düz kas hücre proliferasyonunun arttığına

ve bunun sonucunda aterosklerotik plağın çekirdeğinin oluştuğuna inanılmaktaydı (112). Aslında bu görüş, 19.yüzyılda yaşamış Virchow' un vasküler hasar sonrası patogenezele

ilgili ilkelerini temel alıyordu. Günümüzde yapılan çalışmalarda aterosklerotik plaklarda düz kas hücrelerinin yanı sıra immün kaynaklı hücreler ve faktörlerin de rolü kanıtlanmıştır (113). Okside olmuş LDL tarafından stimüle edilen ve modifiye olan makrofajlar birçok enflamatuvar sitokin salgılar. Lipopolisakkaritler veya okside olmuş LDL' ye maruz kalan düz kas hücrelerinde Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP)' in ekspresyonu artarken, native LDL' ye maruz kalanlarda artış gözlenmez. Bu durumun düz kas hücreleri tarafından süperoksit anyonu üretiminin artışı ya da Nükleer Faktör-KappaB (NF-κB) proteininin transkripsiyonunun artışı ile ilişkisi gösterilmiştir (60). Tümör Nekrotizan Faktör-alfa (TNF-α) ve Interlökin-1 (IL-1) düz kas hücre migrasyonunu ve proliferasyonunu düzenleyen proenflamatuvar sitokinlerdir. Hayvan temelli çalışmalarda TNF-α ve IL-1' in neointimal hiperplazi gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (114).

Bu bilgiler ışığında akut koroner sendrom gelişiminde vasküler enflamasyonun temel bir rolü vardır. Koroner anjiyografi yapılan stabil koroner arter hastalarında artan hs-CRP değerleriyle birlikte koroner aterosklerotik plak yükü hakkında bilgi veren Gensini skoru artış göstermektedir (116). Bizim çalışmamızda da, hs-CRP değeri yüksek olan hastalar ($\geq 3\text{mg/L}$), düşük-orta olan hastalara göre ($< 3\text{mg/L}$) daha yüksek modifiye Gensini skorlarına sahiptirler (70.1 ± 39.1 vs. 32.4 ± 16.3) ($p < 0.01$). Spearman korelasyon testine göre daha yüksek hs-CRP değerleri daha yüksek modifiye Gensini skorları ve aterosklerozun koroner tutulumunun yaygınlığı ile ilişkilidir ($r = 0.653$, $p < 0.01$).

Çalışmamızda araştırdığımız diğer enflamasyon biyobelirteci olan sLOX-1 reseptörünün daha yüksek olduğu hastalarda (≥ 50 persentil), daha düşük olan hastalara göre (< 50 persentil) daha yüksek modifiye Gensini skorları hesaplanmıştır (36.2 ± 19.7 vs. 73.8 ± 40.6) ($p < 0.01$). Yine Spearman korelasyon testine göre sLOX-1 reseptörü değeri arttıkça modifiye Gensini skorları da korele olarak artmaktadır ($r = 0.423$, $p < 0.01$).

hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü vasküler enflamasyon biyobelirteçleridir. Yaptığımız çalışmada hastaların hs-CRP değerleri ile sLOX-1 reseptörü değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre hs-CRP değerleri ile sLOX-1 reseptörü değerleri birbirleriyle doğru orantılı bir ilişki içerisindedirler (Spearman korelasyon katsayısı $r = 0.482$, $p < 0.01$). CRP' nin Tümör Nekrotizan Faktör-alfa yoluyla sLOX-1 reseptörü düzeylerini arttırabileceği sanılmaktadır

(119). Sonuç olarak vasküler enflamasyon ve oksidatif stresin göstergeleri olan sLOX-1 ve hs-CRP değerleri birbirleriyle ve aterosklerotik plak yükünü gösteren modifiye Gensini skorlarıyla uyum göstermektedir.

Statin türevi ilaçlar koroner arter hastalığı'nın primer ve sekonder korumasında önemli yer tutmaktadır. Akut koroner sendrom hastalarında statin'ler serum lipitlerini düşürmenin yanı sıra esas olarak antienflamatuvar etkiler ve plak stabilizasyonu sağlamaktadırlar. Akut koroner sendrom hastalarında yaygın vasküler enflamasyon ve prognozun önemli bir göstergesi olan hs-CRP, serum lipidlerinden bağımsız olarak statin tedavisi ile düşüş göstermektedir (100). JUPITER çalışmasında, bilinen koroner arter hastalığı ve hiperlipidemi tanısı olmayan ve hs-CRP değeri yüksek olan hastalar Rosuvastatin ve plaseboya randomize edilmiştir. Rosuvastatin grubunda miyokart enfarktüsü ve inmeden oluşan primer birleşik sonlanım noktası daha düşük olduğu için çalışma erken sonlandırılmıştır (88).

Yüksek doz statin tedavisinin akut koroner sendromlarda etkinliğinin kanıtlanmış olmasıyla birlikte statin tedavisine ne kadar erken başlanırsa elde edilecek faydanın o kadar yüksek olacağı öngörülmektedir. Akut koroner sendrom hastalarına LDL düzeylerinden bağımsız olarak başlanacak statin tedavisi 3 hafta içinde aterosklerotik plak yapısında olumlu değişikliklere yol açmakta ve plak hacmini azaltmaktadır (123). Yine bu gruptaki hastalara statin tedavisi yatışlarından sonra ne kadar erken başlanırsa hastaların 1.aydaki mortaliteleri o kadar düşük saptanmıştır (124).

Statinlerin primer korumada ve akut koroner sendrom hastalarında hs-CRP üzerindeki düşürücü etkileri genellikle 14.günden sonra görülmektedir (75). Bununla birlikte statinlerin erken başlanması akut koroner sendrom kliniğinin başlangıç safhasındaki yoğun enflamatuvar ortamın sınırlanmasıyla sonuçlanabilir.

Farklı statin türevlerinin ve farklı statin dozlarının serum lipitleri, enflamasyon ve plak stabilizasyonu üzerindeki etkileri araştırılmaktadır. Diyabetik hastalarda antioksidan kapasite üzerine etkilerin araştırıldığı bir çalışmada Rosuvastatin 10mg ile Atorvastatin 20mg eşdeğer bulunmuştur (125). Orta derece koroner arter darlıklarına sahip hastalarda yapılan başka bir çalışmada aterosklerotik plak yükünün gerilemesi ve hs-CRP değerleri üzerinde Atorvastatin 40mg ve Rosuvastatin 20mg eşdeğer bulunmuştur (126). Çalışmamızda statin dozlarını belirlerken literatürde yer alan bu çalışmaları temel aldık.

Vasküler enflamasyon ve aterosklerotik plak yükünün bir göstergesi olan sLOX-1 reseptörü düzeyleri akut koroner sendrom hastalarında yükselmektedir. Düşük doz statin tedavisinin uzun dönemde hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü ve LOX-1 ligandı üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada 6 aylık tedavi sonucunda hs-CRP ve sLOX-1 düzeylerinde azalma gözlenmezken, LOX-1 ligandı düşük doz statin ile azaltılmıştır (120). Bunun yanında aterosklerotik özellik gösteren insan aort örnekleriyle in-vitro ortamda yapılan çalışmada LOX-1 reseptörünün hücre zarına bağımlı olan kısmının düzeylerinde statin tedavisi ile önemli miktarda gerileme sağlanmıştır (121).

Çalışmamızda akut koroner sendrom hastalarında hastane içi erken dönemde farklı statin türevlerinin (Atorvastatin vs. Rosuvastatin) hs-CRP üzerine olan etkisini araştırdık.

Başvuru anı hs-CRP değerleri arasında Atorvastatin ve Rosuvastatin grubunda fark yoktu (Atorvastatin grubu ortalama 5.8 ± 8.7 mg/L, ortanca 3.6 mg/L; Rosuvastatin grubu ortalama 8.5 ± 9.4 mg/L, ortanca 4.2 mg/L; p değeri=0.330). 72 saatlik statin tedavisi sonrası Atorvastatin ve Rosuvastatin grupları hs-CRP değerleri açısından değerlendirildi. Her ne kadar Atorvastatin grubundaki yükselme daha az saptansa da, 2 grup arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (Atorvastatin grubu p değeri=0.888, Rosuvastatin grubu p değeri=0.079).

Hastaların başvuru anındaki sLOX-1 reseptörü değerleri Atorvastatin ve Rosuvastatin verilen grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (Atorvastatin grubu ortalama 775.0 ± 641.8 pg/mL, ortanca 508.0 pg/mL; Rosuvastatin grubu ortalama 822.3 ± 664.1 pg/mL, ortanca 712.5 pg/mL; p değeri=0.144). 72 saatlik statin tedavisi sonrasında Atorvastatin ve Rosuvastatin grupları sLOX-1 reseptörü düzeyleri açısından değerlendirildi. 2 grup arasında sLOX-1 reseptörü düzeyleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Atorvastatin grubu p değeri=0.681, Rosuvastatin grubu p değeri=0.296).

Bu sonuçlara göre akut koroner sendrom hastalarında Atorvastatin ve Rosuvastatin arasında vasküler enflamasyon biyobelirteçleri açısından erken dönemde bir farklılık saptanmamıştır. Her ne kadar her 2 grupta da hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü düzeylerinde azalma sağlanamamışsa da, statin tedavisiyle akut koroner sendrom kliniğinin erken safhasındaki yoğun enflamatuvar ortamın baskılandığını ve vasküler enflamasyon biyobelirteçlerinde olası artışların engellendiğini düşünüyoruz.

- Hasta sayısının azlığı çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı faktörüdür.
- Literatürde sLOX-1 reseptörü için akut koroner sendrom tanı veya takibinde net bir referans tanı değeri verilmemiştir. Bu nedenle çalışmamızda sLOX-1 reseptörü referans değeri olarak hastalarımızın sLOX-1 reseptörü değerlerinin ortancasını kullanmayı tercih ettik.
- Akut koroner sendrom hastalarında enflamatuvar biyobelirteçler genellikle 2 haftadan sonra azalmaya başlar. Çalışmamızda başvuru anı ve 72.saat kontrol olmak üzere hastane içindeki değişimleri inceledik. Orta vadeli değişimler için hastalar bir kontrole daha çağırılabilirlerdi.
- Etik kaygılar nedeniyle hastaların tümüne statin türevi bir ilaç başlandı. Statin türevi ilaç verilmeyen kontrol grubumuz hastalar zarar görebileceği için oluşturulmadı.

6. SONUÇLAR

- Akut koroner sendrom hastalarında aterosklerotik plak yükü ve vasküler enflamasyonu tayin etmede hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü eş değerde kullanılabilir.
- Vasküler enflamasyon biyobelirteçlerinden hs-CRP ve sLOX-1 reseptörü akut koroner sendrom hastalarında birbirine paralel değişimler göstermektedir.
- Statin türevi ilaçlar akut koroner sendrom hastalarında hastane içi erken dönemde aterosklerotik plak stabilizasyonunda ve vasküler enflamasyonun baskılanmasında önemli yer tutmaktadır. Hastane içi erken dönemde Atorvastatin ve Rosuvastatin verilen hastalar arasında vasküler enflamasyon belirteçleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.
- Bu konuda plasebo kontrollü, orta ve uzun vadeli, yeni koroner görüntüleme yöntemleriyle desteklenmiş klinik çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

- 1) Bebbington P. The World Health Report 2001. Soc Psychiatry Psychiatry Epidemiol 36: 473-4, 2001.
- 2) Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. Angiology 58: 513-22, 2007.
- 3) Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. Cerebrovasc Dis 13: 1-6, 2002.
- 4) Libby P, Braunwald E. Braunwald's Heart Disease: a textbook of cardiovascular medicine. Ninth Edition, Philadelphia; Edinburgh: Saunders Elsevier, 2011.
- 5) Kozan Ö. Temel Kardiyoloji, 1.Basım, Bölüm 12, Güneş Tıp Kitabevleri, 2011.
- 6) Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and the Acute Coronary Syndromes. N Engl J Med 326: 242-50, 1992.
- 7) Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T, Hirai H, Makuuchi M, Hirata Y, Nagai R. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. Nat Med 8: 403-9, 2002.
- 8) O'Brien KD, Olin KL, Alper CE, Chiu W, Ferguson M, Hudkins K, Wight TN, Chait A. Comparison of apolipoprotein and proteoglycan deposits in human coronary atherosclerotic plaques: Colocalization of biglycan with apolipoproteins. Circulation 98: 519-27, 1998.
- 9) Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob M, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. Circulation 97: 2307-15, 1998.
- 10) Young SG, Parthasarathy S. Why are low density lipoproteins atherogenic? West J Med 160: 153-64, 1994.
- 11) Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. Lancet 344: 793-5, 1994.
- 12) Berliner JA, Territo MC, Savanian A, Ramin S, Kim JA, Bamshad B, Esterson M, Fogelman AM. Minimally modified low density lipoprotein stimulates monocyte endothelial interactions. J Clin Invest 85: 1260-66, 1990.
- 13) Vora DK, Fang ZT, Liva SM, Tyner TR, Parhami F, Watson AD, Drake TA, Territo MC, Berliner JA. Induction of P-selectin by oxidized lipoproteins. Separate effects on synthesis and surface expression. Circ Res. 80: 810-8, 1997.
- 14) Cushing SD, Berliner JA, Vaalente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F, Gerrity R, Schwartz CJ, Fogelman AM. Minimally modified LDL induces monocyte chemotactic protein-1 in human endothelial and smooth muscle cells. Proc Natl Acad Sci USA 87: 5134-38, 1990.
- 15) Reid VC, Mitchinson MJ. Toxicity of oxidized low density lipoprotein towards mouse peritoneal macrophages in vitro. Atherosclerosis 98: 17-24, 1993.

- 16) Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. N Engl J Med 316: 1371-75, 1987.

- 17) Rosenfeld ME, Tsukada T, Chait A, Bierman EL, Gown AL, Ross R. Fatty streak expansion and maturation in Watanabe heritable hyperlipidemic and comparable hypercholesterolemic fat-fed rabbits. *Atherosclerosis* 7: 24-34, 1987.
- 18) Van der Waal AC, Becker AE, Van der Leos CM, Das P. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 89: 36-44, 1994.
- 19) Demer LL. Effect of calcification on in vivo mechanical response of rabbit arteries to balloon dilation. *Circulation* 83: 2083-93, 1991.
- 20) Demer LL, Watson KE, Bastrom K. Mechanism of calcification in atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med* 4: 45-49, 1994.
- 21) Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, Finn AV, Virmani R. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 16: 285-92, 2001.
- 22) Goldberger AL. *Myocardial Infarction: Electrocardiographic Differential Diagnosis*, Fourth Edition, Mosby Year Book, St. Louis, 1991.
- 23) Anderson J, Adams C, Antman E, Bridges CR, Califf RM, Casey DE Jr, Chavey WE 2nd, Fesmire FM, Hochman JS, Levin TN, Lincoff AM, Peterson ED, Theroux P, Wenger NK, Wright RS, Smith SC Jr, Jacobs AK, Halperin JL, Hunt SA, Krumholz HM, Kushner FG, Lytle BW, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, Riegel B. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation*. 116: 148-304, 2007.
- 24) Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, Lambrew CT, Ornato JP, Barron HV, Kiefe CI. Prevalance, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *J Am Med Assoc* 283: 3223-29, 2000.
- 25) Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Clinical Features of Emergency Department Patients Presenting with Symptoms Suggestive of Acute Cardiac Ischemia: A Multicenter Study. *J Thromb Thrombolysis* 6: 63-74, 1998.

- 26) Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED,

Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 97: 437-42, 2006.

27) Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 31: 3-11, 1998.

28) Turnipseed SD, Trythall WS, Diercks DB, Laurin EG, Kirk JD, Smith DS, Main DN, Amsterdam EA. Frequency of acute coronary syndrome in patients with normal electrocardiogram performed during presence or absence of chest pain. *Acad Emerg Med* 16: 495-9, 2009.

29) Shlipak MG, Go AS, Frederick PD, Malmgren J, Barron HV, Canto JG. Treatment and outcomes of left bundle-branch block patients with myocardial infarction who present without chest pain. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 36: 706-12, 2000.

30) Go AS, Barron HV, Rundle AC, Ornato JP, Avins AL. Bundle-branch block and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *Ann Intern Med* 129: 690-7, 1998.

31) Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, Katus H. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 102: 1216-20, 2000.

32) Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Bøtker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32: 2999-3054, 2011.

33) Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 80: 410-14, 1989.

34) Dangas G, Mehran R, Wallenstein S, Courcoutsakis NA, Kakarala V, Hollywood J, Ambrose JA. Correlation of angiographic morphology and clinical presentation in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 29: 519-25, 1997.

35) White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 372: 570-84, 2008.

36) Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E; TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive

or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 344: 1879-87, 2001.

37) Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Ståhle E, Swahn E, Wallentin L; Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease (FRISC-II) Investigators. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicenter study. *Lancet* 354: 708-15, 1999.

38) Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, Clayton TC, Chamberlain DA, Shaw TR, Wheatley DJ, Pocock SJ; Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Randomised Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomised Intervention Trial of Unstable Angina*. *Lancet* 360: 743-51, 2002.

39) Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, de Feyter PJ, Specchia G, Ruzyllo W. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the TASK Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 21: 1406-32, 2000.

40) Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 337: 1648-53, 1997.

41) Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, Concannon CA, Cowan M, Edwards C, Fuster V. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation* 90: 613-22, 1994.

42) Tunstall Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, Arveiler D, Rajakangas AM, Pajak A. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 90: 583-612, 1994.

43) Montorsi P, Ravagnani PM, Galli S, Rotatori F, Veglia F, Briganti A, Salonia A, Dehò F, Rigatti P, Montorsi F, Fiorentini C. Association between erectile dysfunction and coronary artery disease. Role of coronary clinical presentation and extent of coronary vessels involvement: the COBRA trial. *Eur Heart J* 27: 2632-39, 2006.

44) Califf RM. Ten Years of benefit from a one hour intervention. *Circulation* 98: 2649-51, 1998.

45) Shave R, George KP, Atkinson G, Hart E, Middleton N, Whyte G, Gaze D, Collinson PO. Exercise-induced cardiac troponin T release: a meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc* 39: 99-106, 2007.

46) Müller-Bardorff M, Weidtmann B, Giannitsis E, Kurowski V, Katus HA. Release kinetics of cardiac troponin T in survivors of confirmed severe pulmonary embolism. *Clin Chem* 48: 673-5, 2002.

- 47) Bodor GS, Porterfield D, Voss EM, Smith S, Apple FS. Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue. *Clin Chem* 41: 1710-5, 1995.
- 48) James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, Simoons ML, Topol EJ, Venge P, Wallentin L; GUSTO-IV-ACS Investigators. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 41: 916-24, 2003.
- 49) Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation* 93: 1651-7, 1996.
- 50) Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 335: 1342-9, 1996.
- 51) Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, Granger CB, Katus HA, Hamm CW, O'Hanesian MA, Wagner GS, Kleiman NS, Harrell FE Jr, Califf RM, Topol EJ. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA Investigators. *N Engl J Med* 335: 1333-41, 1996.
- 52) Antman EM. Troponin measurements in ischemic heart disease: more than just a black and white picture. *J Am Coll Cardiol* 38: 987-90, 2001.
- 53) Macrae AR, Kavsak PA, Lustig V, Bhargava R, Vandersluis R, Palomaki GE, Yerna MJ, Jaffe AS. Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Clin Chem* 52: 812-8, 2006.
- 54) Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, Bickel C, Baldus S, Warnholtz A, Fröhlich M, Sinning CR, Eleftheriadis MS, Wild PS, Schnabel RB, Lubos E, Jachmann N, Genth-Zotz S, Post F, Nicaud V, Tiret L, Lackner KJ, Münzel TF, Blankenberg S. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 361: 868-77, 2009.
- 55) Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 343: 1139-47, 2000.
- 56) Thygesen K, Alpert JS, White HD, Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 28: 2525-38, 2007.

- 57) Thygesen K, Mair J, Katus H, Plebani M, Venge P, Collinson P, Lindahl B, Giannitsis E, Hasin Y, Galvani M, Tubaro M, Alpert JS, Biasucci LM, Koenig W, Mueller C, Huber K, Hamm C, Jaffe AS; 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* 31: 2197-204, 2010.

58) Bakshi TK, Choo MK, Edwards CC, Scott AG, Hart HH, Armstrong GP. Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. *Intern Med J* 32: 520-5, 2002.

59) Libby P, Ridker PM, Hansson GK, Leducq Transatlantic Network on Atherothrombosis. Inflammation in atherosclerosis: from pathophysiology to practice. *J Am Coll Cardiol* 54: 2129-38, 2009.

60) Tsao PS, Wang B, Buitrago R, Shyy JY, Cooke JP. Nitric oxide regulates monocyte chemotactic protein-1. *Circulation* 96: 934-40, 1997.

61) Gawaz M, Neumann FJ, Dickfeld T, Koch W, Laugwitz KL, Adelsberger H, Langenbrink K, Page S, Neumeier D, Schömig A, Brand K. Activated platelets induce monocyte chemotactic protein-1 secretion and surface expression of intercellular adhesion molecule-1 on endothelial cells. *Circulation* 98: 1164-71, 1998.

62) Szmitko PE, Wang CH, Weisel RD, de Almeida JR, Anderson TJ, Verma S. New markers of inflammation and endothelial cell activation: Part I. *Circulation* 108: 1917-23, 2003.

63) Deuell KA, Callegari A, Giachelli CM, Rosenfeld ME, Scatena M. RANKL Enhances Macrophage Paracrine Pro-Calcific Activity in High Phosphate-Treated Smooth Muscle Cells: Dependence on IL-6 and TNF- α . *J Vasc Res.* 49: 510-521, 2012.

64) Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 107: 363-9, 2003.

65) Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 107: 499-511, 2003.

66) Zacho J, Tybjaerg-Hansen A, Jensen JS, Grande P, Sillesen H, Nordestgaard BG. Genetically elevated C-reactive protein and ischemic vascular disease. *N Engl J Med* 359: 1897-908, 2008.

67) Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 103: 1194-7, 2001.

68) Liuzzo G, Buffon A, Biasucci LM, Gallimore JR, Caligiuri G, Vitelli A, Altamura S, Ciliberto G, Rebuzzi AG, Crea F, Pepys MB, Maseri A. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 98: 2370-6, 1998.

69) 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* 331: 417-24, 1994.

- 70) 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* 35: 1535–42, 2000.
- 71) Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, Dudek D, Gielen S, Huber K, Ohman M, Petrie MC, Sonntag F, Uva MS, Storey RF, Wijns W, Zahger D; ESC Committee for Practice Guidelines, Bax JJ, Auricchio A, Baumgartner H, Ceconi C, Dean V, Deaton C, Fagard R, Funck-Brentano C, Hasdai D, Hoes A, Knuuti J, Kolh P, McDonagh T, Moulin C, Poldermans D, Popescu BA, Reiner Z, Sechtem U, Sirnes PA, Torbicki A, Vahanian A, Windecker S; Document Reviewers, Windecker S, Achenbach S, Badimon L, Bertrand M, Bøtker HE, Collet JP, Crea F, Danchin N, Falk E, Goudevenos J, Gulba D, Hambrecht R, Herrmann J, Kastrati A, Kjeldsen K, Kristensen SD, Lancellotti P, Mehilli J, Merkely B, Montalescot G, Neumann FJ, Neyses L, Perk J, Roffi M, Romeo F, Ruda M, Swahn E, Valgimigli M, Vrints CJ, Widimsky P. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 32: 2999-3054, 2011.
- 72) Ferro D, Parrotto S, Basili S, Alessandri C, Violi F. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol* 36: 427-31, 2000.
- 73) Rosenson RS, Tangney CC, Casey LC. Inhibition of proinflammatory cytokine production by pravastatin. *Lancet* 353: 983-4, 1999.
- 74) Kleemann R, Verschuren L, de Rooij BJ, Lindeman J, de Maat MM, Szalai AJ, Princen HM, Kooistra T. Evidence for anti-inflammatory activity of statins and PPARalpha activators in human C-reactive protein transgenic mice in vivo and in cultured human hepatocytes in vitro. *Blood* 103: 4188-94, 2004.
- 75) Plenge JK, Hernandez TL, Weil KM, Poirier P, Grunwald GK, Marcovina SM, Eckel RH. Simvastatin lowers C-reactive protein within 14 days: an effect independent of low-density lipoprotein cholesterol reduction. *Circulation* 106: 1447-52, 2002.
- 76) Mehta JL. The role of LOX-1, a novel lectin-like receptor for oxidized low density lipoprotein, in atherosclerosis. *Can J Cardiol* 20: 32-6, 2004.
- 77) Steinbrecher UP. Receptors for oxidized low density lipo-protein. *Biochim Biophys Acta* 1436: 279–98, 1999.
- 78) Sawamura T, Kume N, Aoyama T, Moriwaki H, Hoshikawa H, Aiba Y, Tanaka T, Miwa S, Katsura Y, Kita T, Masaki T. An endothelial receptor for oxidized low-density lipoprotein. *Nature* 386: 73–7, 1997.

- 79) Kataoka H, Kume N, Miyamoto S, Minami M, Moriwaki H, Murase T, Sawamura T, Masaki T, Hashimoto N, Kita T. Expression of lectinlike oxidized low-density lipoprotein receptor-1 in human atherosclerotic lesions. *Circulation* 99: 3110–17, 1999.

- 80) Nagase M, Hirose S, Sawamura T, Masaki T, Fujita T. Enhanced expression of endothelial oxidized low-density lipoprotein receptor (LOX-1) in hypertensive rats. *Biochem Biophys Res Commun* 237: 496–8, 1997.
- 81) Li D, Yang B, Mehta JL. Ox-LDL induces apoptosis in human coronary artery endothelial cells: role of PKC, PTK, bcl-2, and Fas. *Am J Physiol* 275: 568–76, 1998.
- 82) Ohki I, Ishigaki T, Oyama T, Matsunaga S, Xie Q, Ohnishi-Kameyama M, Murata T, Tsuchiya D, Machida S, Morikawa K, Tate S. Crystal Structure of Human Lectin-like, Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Ligand Binding Domain and Its Ligand Recognition Mode to OxLDL. *Structure* 13: 905–17, 2005.
- 83) Li D, Mehta JL. Antisense to LOX-1 inhibits oxidized LDL-mediated upregulation of monocyte chemoattractant protein-1 and monocyte adhesion to human coronary artery endothelial cells. *Circulation*. 101: 2889–95, 2000.
- 84) Li D, Liu L, Chen H, Sawamura T, Ranganathan S, Mehta JL. LOX-1 mediates oxidized low-density lipoprotein-induced expression of matrix metalloproteinases in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 107: 612– 17, 2003.
- 85) Hayashida K, Kume N, Murase T, Minami M, Nakagawa D, Inada T, Tanaka M, Ueda A, Kominami G, Kambara H, Kimura T, Kita T. Serum Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Levels Are Elevated in Acute Coronary Syndrome : A Novel Marker for Early Diagnosis. *Circulation* 112: 812-18, 2005.
- 86) Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, Tanaka M, Kita T. Soluble Lectin-Like Oxidized Low-Density Lipoprotein Receptor-1 Predicts Prognosis After Acute Coronary Syndrome. *Circ J* 74: 1399 – 1404, 2010.
- 87) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, McKillop JH, Packard CJ. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*. 333: 1301-7, 1995.
- 88) Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA, Genest J, Gotto AM Jr, Kastelein JJ, Koenig W, Libby P, Lorenzatti AJ, MacFadyen JG, Nordestgaard BG, Shepherd J, Willerson JT, Glynn RJ, JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*. 359: 2195-207, 2008.
- 89) Pedersen TR, Wilhelmsen L, Faergeman O, Strandberg TE, Thorgeirsson G, Troedsson L, Kristianson J, Berg K, Cook TJ, Haghefelt T, Kjekshus J, Miettinen T, Olsson AG, PyöräläK, Wedel H. Follow-up study of patients randomized in the Scandinavian simvastatin survival study (4S) of cholesterol lowering. *Am J Cardiol*. 86: 257-62, 2000.
- 90) Vaughan CJ, Gotto AM Jr, Basson CT. The evolving role of statins in the management of atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 35: 1-10, 2000.

- 91) Corti R, Fayad ZA, Fuster V, Worthley SG, Helft G, Chesebro J, Mercuri M, Badimon JJ. Effects of lipid-lowering by simvastatin on human atherosclerotic lesions: a longitudinal study by high-resolution, noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 104: 249-52, 2001.

- 92) Corti R, Fuster V, Fayad ZA, Worthley SG, Helft G, Smith D, Weinberger J, Wentzel J, Mizsei G, Mercuri M, Badimon JJ. Lipid lowering by simvastatin induces regression of human atherosclerotic lesions: two years' follow-up by high-resolution noninvasive magnetic resonance imaging. *Circulation*. 106: 2884-7, 2002.
- 93) Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation*. 103: 926-33, 2001.
- 94) Scharf M, Bocksch W, Koschik DH, Voelker W, Karsch KR, Kreuzer J, Hausmann D, Beckmann S, Gross M. Use of intravascular ultrasound to compare effects of different strategies of lipid-lowering therapy on plaque volume and composition in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 104: 387-92, 2001.
- 95) Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation*. 92: 657-71, 1995.
- 96) Aikawa M, Rabkin E, Sugiyama S, Voglic SJ, Fukumoto Y, Furukawa Y, Shiomi M, Schoen FJ, Libby P. An HMG-CoA reductase inhibitor, cerivastatin, suppresses growth of macrophages expressing matrix metalloproteinases and tissue factor in vivo and in vitro. *Circulation*. 103: 276-83, 2001.
- 97) Cipollone F, Fazia M, Iezzi A, Zucchelli M, Pini B, De Cesare D, Uchino S, Spigonardo F, Bajocchi G, Bei R, Muraro R, Artese L, Piattelli A, Chiarelli F, Cuccurullo F, Mezzetti A. Suppression of the functionally coupled cyclooxygenase-2/prostaglandin E synthase as a basis of simvastatin-dependent plaque stabilization in humans. *Circulation*. 107: 1479-85, 2003.
- 98) Shiomi M, Ito T, Tsukada T, Yata T, Watanabe Y, Tsujita Y, Fukami M, Fukushima J, Hosokawa T, Tamura A. Reduction of serum cholesterol levels alters lesional composition of atherosclerotic plaques. Effect of pravastatin sodium on atherosclerosis in mature WHHL rabbits. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 15: 1938-44, 1995.
- 99) Koenig W, Löwel H, Baumert J, Meisinger C. C-reactive protein modulates risk prediction based on the Framingham Score: implications for future risk assessment: results from a large cohort study in southern Germany. *Circulation* 109: 1349-53, 2004.
- 100) Jialal I, Stein D, Balis D, Grundy SM, Adams-Huet B, Devaraj S. Effect of hydroxymethyl glutaryl coenzyme a reductase inhibitor therapy on high sensitive C-reactive protein levels. *Circulation*. 103: 1933-5, 2001.
- 101) Rosenson RS, Brown AS. Statin use in acute coronary syndromes: cellular mechanisms and clinical evidence. *Curr Opin Lipidol*. 13: 625-30, 2002.

- 102) Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, Ganz P, Oliver MF, Waters D, Zeiher A, Chaitman BR, Leslie S, Stern T, Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL) Study Investigators. Effects of atorvastatin on early

recurrent ischemic events in acute coronary syndromes: the MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 285: 1711-8, 2001.

103) Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Belder R, Joyal SV, Hill KA, Pfeffer MA, Skene AM, Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med*. 350: 1495-504, 2004.

104) Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, Sacks FM, Moye LA, Goldman S, Flaker GC, Braunwald E. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation*. 98: 839-44, 1998.

105) Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, Bair TL, Madsen TE, Hart NI, Anderson JL. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 36: 1774-80, 2000.

106) Ferro D, Parrotto S, Basili S, Alessandri C, Violi F. Simvastatin inhibits the monocyte expression of proinflammatory cytokines in patients with hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 36: 427-31, 2000.

107) Dje N'Guessan P, Riediger F, Vardarova K, Scharf S, Eitel J, Opitz B, Slevogt H, Weichert W, Hocke AC, Schmeck B, Suttorp N, Hippenstiel S. Statins control oxidized LDL-mediated histone modifications and gene expression in cultured human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 29: 380-6, 2009.

108) Su JZ, Xue Y, Cai WQ, Huang QY, Chai DJ, Chen GL, Wang FB, Chen XP, Zhang DS. Association between high sensitivity C-reactive protein and contrast induced acute kidney injury in patients with acute coronary syndrome undergoing percutaneous coronary intervention: impact of atorvastatin. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. 39: 807-11, 2011.

109) Brili S, Tousoulis D, Antonopoulos AS, Antoniadis C, Hatzis G, Bakogiannis C, Papageorgiou N, Stefanadis C. Effects of atorvastatin on endothelial function and the expression of proinflammatory cytokines and adhesion molecules in young subjects with successfully repaired coarctation of aorta. *Heart*. 98: 325-9, 2012.

110) McCarey DW, McInnes IB, Madhok R, Hampson R, Scherbakov O, Ford I, Capell HA, Sattar N. Trial of Atorvastatin in Rheumatoid Arthritis (TARA): double-blind, randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 363: 2015-21, 2004.

111) Gao Y, Jia ZM, Sun YJ, Zhang ZH, Ren LN, Qi GX. Effect of high-dose rosuvastatin loading before percutaneous coronary intervention in female patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *Chin Med J (Engl)*. 125: 2250-4, 2012.

112) Liu B, Zhang JY, Cao HM, Wang Q, Wang HB. Effect of rosuvastatin on ROCK activity, endothelial function, and inflammation in Asian patients with atherosclerosis. *Intern Med*. 51: 1177-82, 2012.

- 113) Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med* 295: 369, 1976.
- 114) Libby P, Hansson GK. Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions. *Lab Invest* 64: 5-15, 1991.
- 115) Rectenwald JE, Moldawer LL, Huber TS, Seeger JM, Ozaki CK. Direct evidence for cytokine involvement in neointimal hyperplasia. *Circulation* 102: 1697-702, 2000.
- 116) Masood A, Jafar SS, Akram Z. Serum high sensitivity C-reactive protein levels and the severity of coronary atherosclerosis assessed by angiographic gensini score. *J Pak Med Assoc.* 61: 325-7, 2011.
- 117) Kobayashi N, Hata N, Takahashi Y, Shinada T, Tomita K, Mizuno K. A case of myocardial infarction caused by coronary vasospasm: efficacy of soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 for distinguishing between vasospasm and plaque rupture. *J Nippon Med Sch.* 76: 268-71, 2009.
- 118) Zhao XQ, Zhang MW, Wang F, Zhao YX, Li JJ, Wang XP, Bu PL, Yang JM, Liu XL, Zhang MX, Gao F, Zhang C, Zhang Y. CRP enhances soluble LOX-1 release from macrophages by activating TNF- α converting enzyme. *J Lipid Res.* 52: 923-33, 2011.
- 119) Kobayashi N, Hata N, Kume N, Shinada T, Tomita K, Shirakabe A, Kitamura M, Nozaki A, Inami T, Seino Y, Mizuno K. Soluble lectin-like oxidized LDL receptor-1 and high-sensitivity troponin T as diagnostic biomarkers for acute coronary syndrome. Improved values with combination usage in emergency rooms. *Circ J.* 75: 2862-71, 2011.
- 120) Matsumoto T, Fujita M, Sawamura T, Kakino A, Sato Y, Fujita Y, Matsuda H, Nakanishi M, Uchida K, Nakae I, Kanda H, Yoshida A, Miwa K, Hayashi H, Mitsunami K, Horie M. Pitavastatin reduces lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 ligands in hypercholesterolemic humans. *Lipids.* 45: 329-35, 2010.
- 121) Matarazzo S, Quitadamo MC, Mango R, Ciccone S, Novelli G, Biocca S. Cholesterol-lowering drugs inhibit lectin-like oxidized low-density lipoprotein-1 receptor function by membrane raft disruption. *Mol Pharmacol.* 82: 246-54, 2012.
- 122) Kamezaki F, Yamashita K, Tasaki H, Kume N, Mitsuoka H, Kita T, Adachi T, Otsuji Y. Serum soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 correlates with oxidative stress markers in stable coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 134: 285-7, 2009.
- 123) Shimojima M, Kawashiri MA, Nitta Y, Yoshida T, Katsuda S, Kaku B, Taguchi T, Hasegawa A, Konno T, Hayashi K, Yamagishi M. Rapid changes in plaque composition and morphology after intensive lipid lowering therapy: study with serial coronary CT angiography. *Am J Cardiovasc Dis.* 2: 84-8, 2012.
- 124) Angeli F, Reboldi G, Garofoli M, Ramundo E, Verdecchia P. Very early initiation of statin therapy and mortality in patients with acute coronary syndrome. *Acute Card Care.* 34-9, 2012.

- 125) Koksai M, Eren MA, Turan MN, Sabuncu T. The effects of atorvastatin and rosuvastatin on oxidative stress in diabetic patients. *Eur J Intern Med.* 249-53, 2011.

126) Hong YJ, Jeong MH, Hachinohe D, Ahmed K, Choi YH, Cho SH, Hwang SH, Ko JS, Lee MG, Park KH, Sim DS, Yoon NS, Yoon HJ, Kim KH, Park HW, Kim JH, Ahn Y, Cho JG, Park JC, Kang JC. Comparison of effects of rosuvastatin and atorvastatin on plaque regression in Korean patients with untreated intermediate coronary stenosis. *Circ J.* 75: 398-406, 2010.

