



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

**ST SEGMENT YÜKSELMESİ OLAN ve OLMAYAN
MİYOKART ENFARKTÜSLÜ HASTALARDA
ARTERİYEL SERTLİĞİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

Dr. Oğuz AKKUŞ

UZMANLIK TEZİ

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Abdi BOZKURT**

ADANA-2012

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve becerilerinden yararlandığım değerli tez hocam Prof. Dr. Abdi BOZKURT'a, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Mesut DEMİR'e, Prof. Dr. Mustafa DEMİRTAŞ, Prof. Dr. Ayhan USAL, Prof. Dr. Mehmet KANADAŞI ve Yrd. Doç. Dr. Ali DENİZ'e teşekkürlerimi sunarım. Tüm kardiyoloji kliniği çalışanlarına özverilerinden dolayı teşekkür ederim.

Bana destek veren sevgili eşim ve canım oğluma ayrıca teşekkür ederim.

Dr. Oğuz AKKUŞ

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	I
İÇİNDEKİLER	II
TABLO LİSTESİ.....	VI
ŞEKİL LİSTESİ.....	VII
KISALTMA LİSTESİ	VIII
ÖZET ve ANAHTAR KELİMELER	X
ABSTRACT and KEYWORDS	XI
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateroskleroz	3
2.1.1. Tanım	3
2.1.2. Epidemiyoloji.....	3
2.1.3. Fizyopatoloji	4
2.1.3.1. Endotel Yolu.....	4
2.1.3.2. Kolesterol Yolu.....	5
2.1.4. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	6
2.1.4.1. Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri	6
2.1.4.1.1. Sigara.....	6
2.1.4.1.2. Diyabetes Mellitus.....	6
2.1.4.1.3. Hipertansiyon	6
2.1.4.1.4. Hiperlipidemi.....	6
2.1.4.1.5. Egzersiz, Kilo Verme ve Obezite	7
2.1.4.1.6. Metabolik Sendrom	7
2.1.4.1.7. Zihinsel Stres, Depresyon.....	8
2.1.4.2. Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri	8
2.1.4.2.1. Yaş.....	8
2.1.4.2.2. Aile Hikayesi.....	8
2.1.4.2.3. Cinsiyet.....	8
2.1.4.3. Yeni Risk Faktörleri	8

2.1.4.3.1. C-Reaktif Protein (CRP)	8
2.1.4.3.2. Fibrinojen ve D-Dimer	9
2.1.4.3.3. Homosistein	10
2.1.4.3.4. Lipoprotein (a)	10
2.1.4.3.5. Doku Plazminojen Aktivatörü (T-Pa) ve Plazminojen Aktivator İnhibitörü (PAI-1)	11
2.1.5. Plak Ruptürü	11
2.1.6. Tromboz	12
2.1.7. Miyokart Enfarktüsü (MI)	13
2.1.7.1. ST Segment Yükselmesi Olmayan MI (NSTEMI)	13
2.1.7.2. ST Segment Yükselmeli MI (STEMI)	14
2.1.8. Risk ve Prognozun Değerlendirilmesi	15
2.1.8.1. Klinik Risk Değerlendirmesi	15
2.1.8.2. Elektrokardiyogram Göstergeleri	16
2.1.8.3. Biyolojik Belirteçler	17
2.1.8.4. Nöroendokrin Sistem	17
2.1.8.5. Ekokardiyografik Göstergeler	18
2.1.8.6. Risk Skorları	18
2.2. Arteriyel Sertlik	19
2.2.1. Dalga Yansımasının Fizyopatolojisi	21
2.2.2. Arteriyel Sertlik İndeksleri	21
2.2.2.1. Nabız Dalga Hızı (NDH)	21
2.2.2.2. Augmentasyon İndeksi (Aix)	23
2.2.2.3. Nabız Basıncı (NB)	24
2.2.2.4. Ejeksiyon Zamanı (ED)	24
2.2.2.5. Dönüş Zamanı (RT)	24
2.2.2.6. Sistolik-Diyastolik Alan İndeksleri (SAI-DAI)	25
2.2.2.7. Diyastol Refleks Alanı (DRA)	25
2.2.3. Arteriyel Sertlik ve Arterioskleroz	25
2.2.4. Arteriyel Sertlik ve Yaş	26
2.2.5. Arteriyel Sertlik ve Genetik	27
2.2.6. Kardiyovasküler Olayların Fizyopatolojisi	28

2.2.7. Arter Sertliği Ölçüm Yöntemleri	28
2.2.7.1. Basınç Sensörlerine Dayanan Yöntemler	28
2.2.7.2. Arteriyel Sertliğin Lokal Olarak Değerlendirilmesi	29
2.2.7.3. Arteriyel Sertliğin Osilometrik Yöntemle Değerlendirilmesi	29
3. GEREÇ ve YÖNTEM	31
3.1. Hasta Grubu	31
3.2. Öykü ve Fizik Muayene	31
3.3. Laboratuvar İnceleme.....	31
3.4. Ekokardiyografik İnceleme	32
3.5. Arteriyel Sertlik Ölçümü.....	32
3.6. Tedavi.....	34
3.7. Hastaların Takibi	34
3.8. İstatistiksel Analiz	34
4. BULGULAR.....	35
4.1. ST Segment Yükselmesi Olan ve Olmayan Miyokart Enfarktüslü Hastaların Karşılaştırılması	35
4.1.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Klasik Risk Faktörleri	35
4.1.2. Hastaların Kan Basıncı ve Nabız Değerleri	35
4.1.3. Hastaların Biyokimyasal Parametreleri	36
4.1.4. Hastaların Ekokardiyografik Parametreleri	37
4.1.5. Hastaların Arteriyel Sertlik Parametreleri.....	38
4.1.6. Takip Sonuçları	38
4.2. Major Kardiyovasküler Olay Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması	39
4.2.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Klasik Risk Faktörleri	39
4.2.2. Hastaların Kan Basıncı ve Nabız Değerleri	40
4.2.3. Hastaların Biyokimyasal Parametreleri	41
4.2.4. Hastaların Ekokardiyografik Parametreleri	42
4.2.5. Hastaların Arteriyel Sertlik Parametreleri.....	43
4.2.6. Major Kardiyovasküler Olay Gelişiminin Lojistik Regresyon Analizi	43
4.2.7. Major Kardiyovasküler Olayları Öngörmede Arteriyel Sertlik Parametrelerinin Duyarlılık ve Özgüllükleri	44

4.2.8. Gruplar Arası Korelasyonlar	46
5. TARTIŞMA	48
6. SINIRLAMALAR	53
7. SONUÇ.....	54
KAYNAKLAR	55
ÖZGEÇMİŞ	65

TABLO LİSTESİ

<u>Tablo No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Tablo 1. Forrester Sınıflaması	16
Tablo 2. GRACE Risk Skoruna Göre Risk Kategorilerinde Hastanede ve 6. Aylarda Ölüm Oranları	19
Tablo 3. Hastaların Demografik Özellikleri ve Klasik Risk Faktörleri	35
Tablo 4. Hastaların Nabız ve Kan Basıncı Değerleri	36
Tablo 5. Hastaların Biyokimyasal Parametreleri	36
Tablo 6. Hastaların Ekokardiyografik Parametreleri	37
Tablo 7. Hastaların Arteriyel Sertlik Parametreleri	38
Tablo 8. Hastaların MACE Görülme Oranları	38
Tablo 9. Hastaların Demografik Özellikleri ve Klasik Risk Faktörleri	39
Tablo 10. Hastaların Kan Basıncı ve Nabız Değerleri	40
Tablo 11. Hastaların Biyokimyasal Parametreleri	41
Tablo 12. Hastaların Ekokardiyografik Parametreleri	42
Tablo 13. Hastaların Arteriyel Sertlik Parametreleri	43
Tablo 14. Major Kardiyovasküler Olay Gelişimine En Çok Etki Eden Ölçümlerin Lojistik Regresyonla Belirlenmesi	43
Tablo 15. Receiver Operator Characteristic (ROC) Analizi Sonucunda Elde Edilen Alan Değerleri ve Kesim Noktaları	44
Tablo 16. Receiver Operator Characteristic (ROC) Analizi Sonucunda Elde Edilen Alan Değerleri ve Kesim Noktaları	45
Tablo 17. Miyokart Enfarktüs Hasta Grupları Arası Korelasyon Değerlerinin Karşılaştırılması ..	47
Tablo 18. Major Kardiyovasküler Olay Grupları Arası Korelasyon Değerlerinin Karşılaştırılması	47

ŞEKİL LİSTESİ

<u>Şekil No:</u>	<u>Sayfa No:</u>
Şekil 1. Ateroskleroz gelişim süreci	3
Şekil 2. Nabız dalga hızı (NDH) $(m/sn) = D (m) / \Delta t (sn)$	22
Şekil 3. Murgo ve ark'nın tanımladığı nabız dalga eğrileri	23
Şekil 4. Normal ve patolojik Aix ölçümleri	24
Şekil 5. Tensiomed Arteriyograf cihazı	33
Şekil 6. Arteriyel sertlik parametrelerinin ROC eğrileri	45
Şekil 7. Arteriyel sertlik parametrelerinin ROC eğrileri	46

KISALTMA LİSTESİ

SKB	: Sistolik kan basıncı;
DKB	: Diyastolik kan basıncı;
OAB	: Ortalama arter basıncı;
NB	: Nabız basıncı
SV DSÇ	: Sol ventrikül diyastol sonu çapı;
SV SSÇ	: Sol ventrikül sistol sonu çapı;
E'	: Mitral anüler erken diyastolik akım hızı;
A'	: Mitral anüler geç diyastolik akım hızı
E	: Mitral kapak erken diyastolik akım hızı;
A	: Mitral kapak geç diyastolik akım hızı;
IVRT	: İzovolümetrik gevşeme zamanı
eGFR	: Tahmini glomerüler filtrasyon hızı;
LDL	: Düşük yoğunluğu lipoprotein;
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein;
BUN	: Kan üre azotu;
cTnT	: Kardiyak troponin T;
CK-MB	: Kreatinin kinaz izoenzim MB
hs-CRP	: Yüksek duyarlılıklı CRP
T-Pa	: Doku Plazminojen Aktivatörü
PAI-1	: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü
Aix	: Augmentasyon indeksi;
NDH	: Nabız dalga hızı;
DRA	: Diyastolik refleks alanı;
DAI	: Diyastolik alan indeksi;
SAI	: Sistolik alan indeksi;
RT	: Dönüş zamanı;
ED	: Ejeksiyon zamanı
EKG	: Elektrokardiyogram
CRP	: C-Reaktif Protein
EAKA	: Eğri altında kalan alan

GA	: Güven aralığı
Pi	: İnfleksiyon noktası
Ps	: Pik sistolik basınç
Pd	: Minimum diyastolik basınç
ROC	: Receiver operator characteristic
NO	: Nitrik oksit
PKG	: Perkütan koroner girişim
KAH	: Koroner arter hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
AKS	: Akut koroner sendrom
MI	: Miyokart enfarktüsü
STEMI	: ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü
NSTEMI	: ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü
MACE	: Major kardiyovasküler olay

ÖZET

ST Segment Yükselmesi Olan ve Olmayan Miyokart Enfarktüsülü Hastalarda Arteriyel Sertliğin Değerlendirilmesi

Amaç: Koroner arter hastalarında yapılan takiplerde arteriyel sertliğin majör kardiyovasküler olayları (MACE) belirlemede klasik risk faktörlerinden daha güvenilir olduğu gösterilmiştir. Ancak arteriyel sertlik derecesinin akut miyokart enfarktüsündeki (MI) yeri konusunda veri bulunmamaktadır. Bu çalışmada ST segment yükselmesi olan (STEMI) ve olmayan miyokart enfarktüsülü (NSTEMI) hastalarda arteriyel sertliğin değerlendirilmesi ve prognostik değerinin araştırılması amaçlandı.

Metod: Çalışmaya akut miyokart enfarktüsü tanısı ile yatırılan 94 hasta (72 erkek, 22 kadın, yaş ortalaması $60,41 \pm 11,17$) dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların 45'i STEMI ve 49'u da NSTEMI tanısı ile yatırılmıştı. Arteriyel sertlik invaziv olmayan TensioMed Arteriograf cihazı ile değerlendirildi.

Bulgular: Arteriyel sertlik parametreleri NSTEMI grubunda STEMI grubuna göre daha yüksek saptandı, ancak nabız basıncı ($p=0,007$) dışında istatistiksel farklılık saptanmadı. On iki aylık izlemde 15 hastada MACE görüldü. ST segment yükselmesiz MI ve STEMI grupları arasında MACE gelişmesi açısından anlamlı fark saptanmadı. Nabız basıncı ve kalp hızı MACE gelişen grupta istatistiksel anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla; $p=0.012$ ve $p=0,024$). Major kardiyovasküler olay gelişen hastalarda aortik nabız dalga hızı (aortikNDH), augmentasyon indeksi (aortikAix), sistolik alan indeksi (SAI), kalp hızı ve nabız basıncı daha yüksek, ejeksiyon fraksiyonu, dönüş zamanı (RT), diyastolik refleks alanı (DRA) ve diyastolik alan indeksi (DAI) ise anlamlı derecede daha düşük bulundu. Ancak MACE gelişiminde bağımsız göstergelerin aortikNDH, kalp hızı ve ejeksiyon fraksiyonu olduğu görüldü (sırasıyla; $p=0,001$, $p=0,036$ ve $p=0.047$).

Sonuç: ST yükselmesi olan ve olmayan MI hastaların arteriyel sertlik parametreleri ve bir yıllık takipte MACE görülme oranları benzer bulundu. Bağımsız prognoz göstergesi olarak bulunan aortik nabız dalga hızının MI ile yatırılan hastalarda tekrar olay geçirme riskinin belirlenmesinde kolay ve güvenilir bir yöntem olabileceği kanısına varıldı.

Anahtar Kelimeler: Miyokart enfarktüsü, arteriyel sertlik, majör kardiyovasküler olay

ABSTRACT

Evaluation of Arterial Stiffness in Patients with ST Segment Elevation and Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction

Aim: It was demonstrated that rigidity in large arteries is a more reliable criterion than conventional cardiovascular risk factors to detect major cardiovascular events (MACE) in patients with coronary artery disease. However, there is no data on the degree of arterial stiffness in acute myocardial infarction. The aim of our study was to compare arterial stiffness parameters in patients with ST segment elevation (STEMI) and non ST segment elevation myocardial infarction (NSTEMI), and to validate its prognostic value.

Methods: Ninety-four patients with acute MI (72 men and 22 women, mean age $60,41 \pm 11,17$) were included in the study. There were 45 STEMI and 49 NSTEMI. Arterial stiffness was assessed non-invasively by using TensioMed Arteriograph.

Results: Arterial stiffness parameters were found to be higher in NSTEMI group, but did not achieve statistical significance apart from pulse pressure ($p=0,007$). We observed 15 patients with MACE during 12 months. There was no significant difference at MACE rates between two groups. Pulse pressure and heart rate were also significantly higher in MACE observed group ($p=0,012$ and $p=0.024$; respectively). Aortic pulse wave velocity (aortikNDH), augmentation index (aortikAix), systolic area index (SAI), heart rate and pulse pressure were found to be higher, ejection fraction, the return time (RT), diastolic reflex area (DRA) and diastolic area index (DAI) were found to be significantly lower in patients with major cardiovascular events. However, aortikNDH, heart rate and ejection fraction were found to be independent indicators at development of MACE, (respectively, $p = 0.001$, $p = 0.036$ and $p = 0.047$).

Conclusions: Parameters of arterial stiffness and MACE rates were similar in patients with STEMI and NSTEMI in one year follow-up. The independent prognostic indicator aortic pulse wave velocity may be an easy and reliable method for determining the risk of future events at patients hospitalized with MI.

Keywords: Myocardial infarction, arterial stiffness, major adverse cardiovascular events

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) gelişmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedenidir.⁽¹⁾ Koroner arter hastalığının (KAH) klinik belirtileri sessiz iskemi, kararlı anjina pectoris, kararsız anjina, miyokart enfarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölümdür. Yeni tedavi yaklaşımlarına rağmen akut koroner sendrom (AKS) hastalarının yeniden hastaneye kabul oranları, MI ve ölüm oranları yüksek düzeylerde dir. Miyokart enfarktüsü KVH arasında sık görülür ve acil tedavi gerektirir.⁽²⁾

Akut koroner sendrom kliniği olup, sürekli ST-segment yükselmesi olmayan hastalar, kararsız anjina ve ST segment yükselmesi olmayan MI (NSTEMI) hastaları olarak iki gruba ayrılırlar. ST yükselmesiz MI'da sorumlu lezyon, sıklıkla yırtılmış veya erozyona uğramış plak içinde trombositler zengin, beyaz trombüstür, kısmen veya aralıklı tıkaçıcıdır. Tam okluzif trombüs etkilenen koroner arter tarafından beslenen miyokart duvarında tam veya tama yakın enfarkt alanına neden olur ve ST segment yükselmeli MI (STEMI) gelişir.⁽³⁾ Koroner arter hastalarında arteriyel sertlik gelişiminin kardiyovasküler olay ve MI gelişimi ile olan ilişkisi yapılan çalışmalarda gözlenmiştir.^(4,5)

Arteriyel sertlik arteriyel sistemin bölgesel veya lokal segmentlerinin tamponlama özelliklerini tanımlamak için kullanılır. Arteriyel sertliğin temel parametreleri nabız dalga hızı (NDH) ve augmentasyon indeksi dir (Aix). Arteriyel sertlik arttıkça NDH artar, nabız dalgası aort köküne normalden erken döner. Sistolik kan basıncı ve nabız basıncı (NB) artar. Aort NB arteriyel sertliğin en basit belirleyicisidir. Artmış aort NB, yansımış erken dalgalarla birlikte sol ventrikül ve büyük arterlerin dolumunu artırır. Bu eninde sonunda ventriküler ve arteriyel hipertrofi ve fibrozise yol açar. Arteriyel sertlik arttıkça aort NDH, aort Aix ve santral NB artmaktadır. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda normal popülasyonda, diyabetik hastalarda, esansiyel hipertansiyonu olanlarda, böbrek yetersizliğinde ve koroner arter hastalığında arteriyel sertliğin major kardiyovasküler olay (MACE) geçirme riski ile olan ilişkisi araştırılmıştır.^(4,6,7,8) Artmış arteriyel sertliğin MACE (akut koroner sendrom, koroner revaskülarizasyon, kalp yetersizliği, inme ve ölüm) gelişme riskini arttırdığı görülmüştür⁽⁴⁾, ancak MI nedeniyle yatırılan hastalarda böyle bir değerlendirme yapılmamıştır. Miyokart enfarktüsü geçiren hastalarda yeniden olay

geçirme riskinin tahmin edilmesi ve yüksek riskli hastaların daha yakından takibi gerekmektedir. Arteriyel sertliğin prognoz belirlenmesinde gösterdiği başarı üzerine MI ile yatırılan hastalarda arteriyel sertlik parametrelerinin incelenmesi gereksinimi doğmuştur.

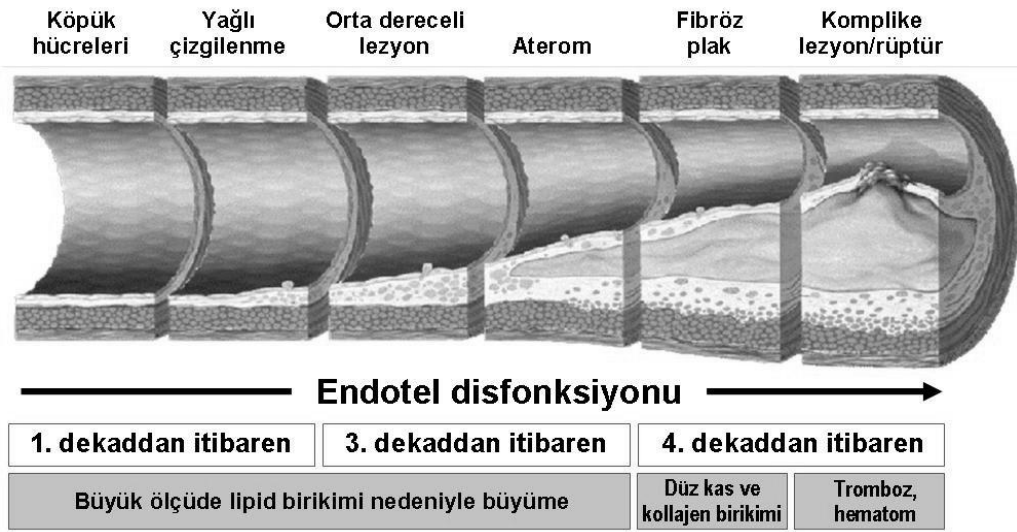
Çalışmamızda MI tanısı ile yatırılan hastalarda osilometrik bir yöntem olan arteriograf cihazı ile aortun sertlik parametreleri ölçülmesi amaçlanmıştır. Aterosklerotik vasküler hastalık ilerlemiş olsa da eğer kan akımı korunmuş ise hastalar klinik olarak sessiz seyredebilir. Dolayısıyla invaziv olmayan bir method (arteriograf cihazı) ile MACE kliniği ortaya çıkmadan patolojik arteriyel sertliğin erken tespit edilmesi sağlanabilir. Bu da kardiyovasküler olaylara karşı primer koruma sağlanması ve komplikasyon gelişiminin engellenmesi açısından önem taşımaktadır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

2.1.1. Tanım

Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterleri tutmaktadır. Kronik, çok odaklı, fibroproliferatif, immünoenflamatuvar ve yağ birikimi ile seyreden bir hastalıktır.⁽⁹⁾ Ateroskleroz gelişim süreci şekil 1’de gösterilmiştir.



Şekil 1. Ateroskleroz gelişim süreci

2.1.2. Epidemiyoloji

Koroner arterlerde ateroskleroz iskemik kalp hastalığı olmayan insanlarda bile çok yaygın bir otopsi bulgusudur.⁽¹⁰⁾ Gelişmekte olan ülkelerde iskemik kalp hastalığı önde gelen bir ölüm sebebidir. Aterogenez erken çocukluk döneminde gelişmeye başlar. İskemik kalp hastalığı, periferik arter hastalığı, aort anevrizması ve iskemik inmeye neden olabilen aterosklerotik plağın gelişimi için dekadlar gerekir. Hastalık genellikle hayatın ikinci dekadında başlar ve kan akımında azalma oluşturan kadar semptom vermez.^(11,12) Bu yüzden, sessiz aterosklerotik plağın yıllarca büyüdüktan sonra neden ve nasıl yırtıldığı bilinmelidir.^(13,14)

2.1.3. Fizyopatoloji

2.1.3.1. Endotel Yolu

Ateroskleroz başlangıcında 2 kilit süreç rol oynar: Birincisi endotel disfonksiyonu, ikincisi ise lipid depolanması ve modifikasyonu.^(15,16)

Endotel birçok fizyolojik olaydan sorumludur. Vazoaktivasyon, damar büyümesi, trombosit agregasyonu, monosit adezyonu, inflamasyon, immün yanıt, plağın yeniden yapılanması, tromboz ve fibrinolizin temel düzenleyicisidir.^(17,18) Orta boy ve rezistans damarlarda endotel kaynaklı gevşeme faktörleri vardır. Bunlar nitrik oksit (NO) veya bir NO oluşturucu, prostasiklin, siklik-GMP, siklik-AMP ve K kanallarının sinyal mekanizmaları aracılığı ile çalışan hiperpolarizan faktörü içerir. Endotel aracılı vazokonstriktörler; endotelin-1, anjiotensin-II, tromboksan, prostasiklin-H2 ve serbest oksijen radikalleridir. Endotelin 1 ayrıca renin ve katekolaminleri potansiyalize eder. Endotel birçok monosit adezyon molekülü ve koagülasyon değiştirici faktörü açığa çıkarır. Bu faktörler asetilkolin, serotonin ve trombindir. Kan akımının kesilmesi gibi endotel bağımlı uyarılara cevap olarak salınırlar. Normal endotel, vazodilatasyonu artırarak, düz kas hücre proliferasyonunu inhibe ederek, trombosit ve monosit adezyonunu azaltarak ve trombolizi artırarak (artmış tPA:PAI-1) ateroskleroz gelişimini engeller. Hasar görmemiş olan endotel yüzeyi, heparan sülfatla kaplı olmasına ve salgıladığı PGI2'ye bağlı olarak trombojenik olmayan bir yüzey oluşturur. Kuvvetli bir vazodilatatör olan PGI2, trombosit agregasyon inhibitörüdür. Deneysel çalışmalarda NO sentez inhibisyonunun (L-NAME) ateroskleroz gelişimini hızlandırdığı ve artmış NO düzeyinin (L-arginin) ise bu süreci yavaşlattığı görülmüştür. Nitrik oksit inaktivasyonu ve endotel disfonksiyonu artmış vazokonstriksiyon, düz kas hücre proliferasyonu, trombosit agregasyonu, monosit adezyonu, inflamasyon, metalloproteinaz ve doku faktör üretimi ile azalmış fibrinolize yol açar. Bunlar ateroskleroz, plak rüptürü ve trombüs gelişiminde önemli risk faktörleridir.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Endotel disfonksiyonu varlığında egzersizin tetiklediği hiperemi, soğuğa maruziyet ve emosyonel stres gibi uyarıların dar bölgelerde vazokonstriksiyon ile sonuçlandığı gösterilmiştir.⁽⁹⁷⁾

Koroner arter hastalığı bakımından aile hikayesi olan kişiler⁽²²⁾, tip II diyabetes mellitus (DM) hastalarının birinci derece akrabalarında⁽²³⁾, insüline bağımlı DM olan hastalarda da⁽²⁴⁾ endotel disfonksiyonu saptanmıştır. Bunların dışında sigara içenlerde

(toksik), yaşı kışilerde, menopazdaki kadınlarda, hipertansiyonlu kışilerde, hiperhomosisteinemisi olanlarda da endotel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır.⁽²⁵⁾

Endotel disfonksiyonu yukarıdaki klinik durumlarda, enflamasyon varlığında⁽²⁶⁾ ya da yüksek düzeydeki okside düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) varlığında oluşur.⁽²⁷⁾

2.1.3.2. Kolesterol Yolu

Kolesterol depolanması ve modifikasyonu ateroskleroz başlangıcında ikinci temel süreçtir. Düşük yoğunluklu lipoprotein endotelial bariyeri aşması ateroskleroz patogeneğinde en önemli mekanizmalardan biridir. Düşük yoğunluklu lipoprotein transportu, apo B'nin proteoglikanlar, kollajen ve fibronektin gibi matriks proteinleriyle iyonik etkileşmesi sonucu oluşmaktadır ve endotel hasarı ile bu süreç hızlanır. Subintimal LDL glikolizasyon, oksidasyon ve asetilasyon ile daha ileri modifikasyona uğrar. Sigara içenlerde ve DM hastalarında LDL normal olsa bile transitoz oluşabilir.^(28,29) Bu etkileşim, aterosklerotik süreçte intimada LDL toplanması dışında inflamatuvar reaksiyonları arttırması ve köpük hücrelerinin oluşması açısından da çok önemlidir. Oksidasyonu tamamlanmış LDL'de apo B-100 değişmiştir. Bu lipoprotein de monosit ve lenfositler için kemotaktik maddelerin yapımını uyarır. Klasik LDL reseptörü yerine, çöpçü reseptörler olarak bilinen çeşitli moleküllerin köpük hücre oluşumunda karakteristik aşırı lipit tutulumuna aracılık ettiği anlaşılmıştır. En üst düzeyde modifiye edilmiş LDL, makrofajlar tarafından yabancı materyal olarak algılanır, çöpçü reseptörleri tarafından alınır ve metabolik olarak aktif köpük hücreleri oluşur.⁽³⁰⁾ Köpük hücre oluşumunda klasik LDL reseptörleri kullanılmaz. Klasik LDL reseptör miktarı kolesterol düzeyine bağımlıdır. Hücre içinde kolesterol birikimi çöpçü reseptör sayısını etkilemez. Makrofaj köpük hücreleri TNF-alfa ve metalloproteinazlar gibi enflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgırlar.⁽³¹⁾

Düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonu sonucu oluşan peroksidler, MCSF-1 gibi büyüme faktörlerinde azalma ve TNF-alfa'nın etkisiyle gelişen apoptoz makrofaj ölümüne sebep olur. Köpük hücreleri öldükçe hücre dışı lipid birikimi artar. Düşük yoğunluklu lipoprotein doğrudan hücre dışına yapışması bu birikimi hızlandırır. Bu aterosklerozun erken evresidir. İlk dekadlarda görülmeye başlar. Ateroskleroz

ilerledikçe fibröz kapsül oluşmaya başlar. Risk faktörlerinin varlığı ateroskleroz gelişim sürecini hızlandırır.

2.1.4. Ateroskleroz Risk Faktörleri

2.1.4.1. Modifiye Edilebilir Risk Faktörleri

2.1.4.1.1. Sigara

Sigaranın KVVH üzerindeki etkileri, diğer risk faktörleri varlığında sinerjistik şekilde etki göstermektedir. Sigara plazma fibrinojen düzeyini, trombosit aktivasyonunu ve kan viskozitesini artırır. Bunun yanında sempatik tonus üzerine etkisi, enflamatuvar etkileri⁽³²⁾, LDL oksidasyonunu artırması ve NO düzeyini azaltması⁽³³⁾ nedeniyle ateroskleroz riskini yükselttiği gösterilmiştir. Ayrıca sigaranın, damar duvarı üzerindeki direkt hasarı neticesinde, bozulmuş prostasiklin üretimi ve artmış trombosit –damar endoteli etkileşimi ateroskleroz riskini arttırmaktadır.⁽³⁴⁾

2.1.4.1.2. Diyabetes Mellitus

Diyabet varlığı koroner kalp hastalığına eşdeğer kabul edilmektedir. Koroner arter hastalığı olanların tedavisinde önemli ilerlemeler olmasına rağmen, istenmeyen kardiyovasküler olaylar, diyabetik hastalar arasında, özellikle diyabetik kadınlar içinde yüksek kalmaya devam etmiştir.⁽³⁵⁾

2.1.4.1.3. Hipertansiyon

Yüksek kan basıncı, hem erkekler hem de kadınlarda KAH için iyi bilinen bir risk faktörüdür.⁽³⁶⁾ Framingham Kalp Çalışması'nda kan basıncı 130-139/85-89 mmHg olanların, 120/80 mmHg'nın altındakilere göre KVVH riskinin iki kat daha fazla olduğu bulunmuştur.⁽³⁷⁾ Kan basıncında 5-6 mmHg düşme inme gelişme riskini % 38, KAH gelişme riskini % 16 azaltır.⁽³⁸⁾

2.1.4.1.4. Hiperlipidemi

Serum kolesterol yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.⁽³⁹⁾ Plazma total kolesterolünde % 10'luk bir azalma, 5 yıl sonra KAH insidansını % 25, LDL kolesterolü düzeyinde 1 mmol/L'lik (yaklaşık 40 mg/dL) bir düşüş ise MACE

gelişimini % 20 oranında azaltır.⁽⁴⁰⁾ Düşük yoğunluklu lipoprotein yüksekliği, yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) düşüklüğü, trigliserid yüksekliği, artmış total kolesterol/HDL oranı, Lp (a) yüksekliği, non-HDL yüksekliği (LDL+VLDL), Apo B yüksekliği, Apo A1 düşüklüğü ve küçük yoğunluklu LDL partikülleri (LDL fenotip B) artmış koroner arter hastalığı ile ilişkili faktörlerdir.

2.1.4.1.5. Egzersiz, Kilo Verme ve Obezite

Düzenli fiziksel egzersiz miyokart oksijen gereksinimini azaltır, efor kapasitesini artırır, DM insidansı ve kan basıncını azaltır. Plazma akışı ve inflamasyonu olumlu etkiler. İnsülin duyarlılığını da artırır.⁽⁴¹⁾ Hipertansif hastalarda yapılan aerobik egzersiz SKB'da 5 mmHg'lık azalmaya yol açar. Haftada beş defa 30 dakika hızlı yürüyüş 3,5 yıllık takipte vasküler olayları % 30 oranında düşürür. Bu etki beden kitle indeksi ve yaştan bağımsız bir etki gösterir.⁽⁴²⁾ Koroner arter hastalığı riskini azaltmak için uzun süreli, direnç gerektiren egzersizin olumlu etkisi olmadığı bildirilmiştir.⁽⁴³⁾

Ilımlı egzersizin devamlı yararları hipertansiyondan bağımsız olarak serebrovasküler olay gelişiminde de gözlenmiştir.⁽⁴⁴⁾ Ilımlı egzersiz ile vücut ağırlığında % 5-7 ve diyabet riskinde % 58 azalma gözlenir⁽⁴⁵⁾, C-reaktif protein düzeyi azalır.⁽⁴⁶⁾ Obezite, beden kitle indeksinin % 30 ve üzeri olarak tanımlanır ve prevalansı % 30'a ulaşmaktadır.⁽⁴⁷⁾ Kilo kontrolü tüm önleyici kardiyoloji uygulamalarında, diyet ve egzersizle ilişkin tavsiyelerle birlikte değerlendirilmelidir.

2.1.4.1.6. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom tip 2 DM ve prematür ateroskleroz için bir risk oluşturur.⁽⁴⁸⁾ Metabolik sendrom tanısı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Erişkin Tedavi Panelinde kabul edilen beş kriterden üçünün varlığı ile konur. Bu kriterler şunlardır;

- Bel çapı erkeklerde >102 cm, kadınlarda >88 cm,
- Serum trigliserid düzeyi ≥ 150 mg'dl,
- Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol erkeklerde <40 mg'dl, kadınlarda <50 mg'dl,
- Kan basıncı $\geq 130/85$ mmHg,
- Serum glikoz konsantrasyonu ≥ 110 mg'dl veya daha önce tanı konmuş tip II DM.

2.1.4.1.7. Zihinsel Stres, Depresyon

Zihinsel stresin adrenerjik uyarımı miyokardın oksijen ihtiyacını artırır ve miyokart iskemisini kötüleştirir. Zihinsel stres ile endotel disfonksiyonu⁽⁴⁹⁾, metabolik sendrom⁽⁵⁰⁾ ve ventrikül aritmileri⁽⁵¹⁾ arasındaki ilişki ortaya konmuştur. Klinik depresyon koroner kalp hastalığını kuvvetle öngörür. Depresyon trombosit aktivasyonu ve hsCRP düzeylerini arttırmaktadır.

2.1.4.2. Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri

2.1.4.2.1. Yaş

Amerikan Kalp Birliği kılavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üstü, kadınlarda ise 55 yaş ve üstü önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

2.1.4.2.2. Aile Hikayesi

Ailede veya 1.derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadın olanlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığının bulunması majör risk faktörü olarak kabul edilir. Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olanlarda erken ateroskleroz riski 1,5-1,7 kat daha fazladır.⁽¹⁴⁶⁾

2.1.4.2.3. Cinsiyet

Kadınlarda KVH riski erkeklerden 10 yıl sonra ortaya çıkmaktadır. Risk açısından 55 yaşındaki bir kadın, 45 yaşındaki bir erkekle aynı düzeydedir. Son yıllarda KVH mortalitesindeki azalma erkeklerde kadınlara göre daha fazla olmuştur. İleri yaşlarda sistolik hipertansiyonun erkeklere göre daha sık olması, oral kontraseptif ilaç kullanımı, diyabete bağlı kardiyovasküler ölümünün daha sık olması, total kolesterol düzeyinin erkeklere göre 10 yıl daha geç yükselmesi yaş arttıkça kadınlardaki riski arttırmaktadır.⁽⁵²⁾

2.1.4.3. Yeni Risk Faktörleri

2.1.4.3.1. C-Reaktif Protein (CRP)

Esas olarak karaciğerden kaynaklansa da yapılan çalışmalar koroner arter hücrelerinde CRP salgıladığını işaret etmektedir.⁽⁵³⁾ C-reaktif protein normal intimada bulunmaz, ancak aterosklerotik intimada bulunmaktadır.⁽⁵⁴⁾ Enflamasyonun basit bir

belirteci olmasından çok daha fazlası olarak CRP lokal adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırması, endotel plazminojen aktivatör inhibitör-1'in (PAI- 1) mRNA'sını stabilize etmekte ve endotel hücrelerinde PAI-1 ekspresyonunun arttırmasına yol açmaktadır.⁽⁵⁵⁾ C-reaktif protein mRNA stabilitesini olumsuz etkileyerek NO ile mRNA sentezinin ve biyoaktivitesinin azalmasına sebep olur. Makrofajlar tarafından LDL alımını değiştirmesi ve aterosklerotik lezyon kompleman etkileşimi değiştirmesi gibi birçok mekanizma ile damar zedenebilirliğini etkileyebilmektedir.⁽⁵⁶⁾ Özellikle akut koroner sendromlarda CRP potansiyel olarak komplemanı aktive ederek aterosklerotik plağın destabilizasyonuna yol açmaktadır.⁽⁵⁷⁾ Dolayısıyla CRP özellikle akut koroner sendromları olan veya bu riski taşıyan hastalarda eş zamanlı olarak endotel disfonksiyonunu, inflamasyonu, plak insitabilitesini ve trombozu başlatmaktadır. Sağlıklı bireylerde normal sınırlar içinde kabul edilebilen CRP değerlerinin bile aterosklerotik vasküler hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi üzerine, subklinik enflamasyonu belirlemek için CRP tayininde yüksek duyarlılıklı yöntemler uygulanmaya başlamıştır. Vasküler riski ve prognozu belirlemeye yönelik çalışmalarda yüksek duyarlılıklı CRP (hs-CRP) ölçümlerine başvurulmaktadır. Kararsız anjinası olup hs-CRP düzeyi ≥ 3 mg/L olan hastalarda MACE sıklığı, hs-CRP düzeyi <3 mg/L olanlara göre daha yüksek bulunmuştur. Bunu izleyen birçok çalışma, akut koroner sendromlu hastalarda hs-CRP düzeylerinin gerek kısa gerekse uzun dönemde prognostik önemi olduğunu desteklemiştir.⁽¹⁴⁴⁾

2.1.4.3.2. Fibrinojen ve D-Dimer

Plazma fibrinojeni trombosit agregasyonu ve kan akışkanlığını etkiler, plazminojen bağlanması ile aktifleşir. Trombin ile birlikte pıhtı oluşumunda son basamağa ve vasküler zedelenmeye aracılık eder. Fibrinojen; yaş, obezite, sigara, diyabet, LDL kolesterol düzeyi, alkol kullanımı ile doğru, egzersiz ve HDL düzeyi ile ters orantılıdır.⁽⁵⁸⁾ Fibrinojen düzeyi arttıkça KV risk artmaktadır.⁽⁵⁹⁾

Fibrinojen düzeyinin değerlendirilmesi birçok açıdan klinik kullanımda sınırlı kalmıştır. Fibrinojen için analiz standardizasyonunun yeterli olmamasının nedeni, CRP ile karşılaştırıldığında fibrinojenin öngörücü değerinin mütevazı kalmasıdır. Ayrıca çoklu belirteç kullanılarak yapılan çalışmalarda ateroskleroz ve damar hastalığı riskini

öngörmede CRP'nin prognostik değerinin diğer faktörlerin etkisinden bağımsız olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır.^(60,61) Fibrinojen kadınlar, östrojen alanlar ve sigara içenlerde daha yüksektir ve çalışma sonuçlarını karmaşıktırır. Miyokart enfarktüsünden sonra d-dimer düzeyleri de tekrarlayan olayları öngörmektedir. C-reaktif protein gibi d-dimer de miyokart iskemisinde troponin negatif olgularda erken dönemde yükselmektedir.⁽⁶²⁾ D-dimer miyokart enfarktüsü dışında tromboemboli ile seyreden birçok durumdan etkilenebilmesi nedeniyle rutin olarak koroner arter hastalığı tanısında bakılmamaktadır.

2.1.4.3.3. Homosistein

Homosistein, diyetle alınan metiyoninden dimetilaasyon ile türeyen, bir sülfidril içeren aminoasittir. Nadir olarak kalıtsal metiyonin metabolizması kusuru olan hastalarda şiddetli hiperhomosisteinemi (>100 $\mu\text{mol/litre}$) gelişebilir. Yüksek homosistein düzeylerinde prematür ateroskleroz ve venöz tromboembolizm riski belirgin olarak yükselir. Bu etkilerden endotel disfonksiyonu, hızlı LDL oksidasyonu, arter vazodilatasyonunun azalması, trombosit aktivasyonu, oksidatif stres, monosit kemoatraktan protein artışı rol oynamaktadır.⁽⁶³⁾ Şiddetli hiperhomosisteineminin aksine, homosisteinde hafif artışlardan (>15 $\mu\text{mol/litre}$) diyetle folatın yetersiz alımı neden olmaktadır ve genel popülasyonda daha sık rastlanmaktadır. Framingham çalışmasında önceden MI geçirmeyenlerde plazma homosistein düzeyleri konjestif kalp yetersizliği riskinde artış ile ilişkili bulunmuştur.⁽⁶⁴⁾ İsviçre kalp çalışmasında koroner anjiyoplasti yapılan katılımcılarda folat, vitamin B6, vitamin B12 verildiğinde restenoz, tekrar perkütan koroner girişim gereksinimi ve koroner olaylar daha düşük oranda saptanmıştır.⁽⁶⁵⁾

2.1.4.3.4. Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) apo B-100 parçası, plazminojen ile homolog olan apo (a)'ya bir disülfid bağı ile bağlı bir LDL parçacığdır. Lipoprotein (a) yüksekliği koroner kalp hastalığı riskini 1,6 kat arttırmaktadır.⁽⁶⁶⁾ Lipoprotein (a) düzeyi pik yapana kadar risk artışlarının çok küçük olduğu görülmüştür. Yüksek lipoprotein (a) düzeyleri hipertansif hastalarda artmış son organ hasarıyla ilişkili bulunmuştur.⁽⁶⁷⁾ Lipoprotein (a)'nın

kardiyovasküler olayları belirlemede diğer yeni risk faktörleriyle karşılaştırıldığında etki değerinin daha düşük olduğu saptanmıştır.⁽⁶¹⁾

2.1.4.3.5. Doku Plazminojen Aktivatörü (T-Pa) ve Plazminojen Aktivatör İnhibitörü (PAI-1)

Plazminojen aktivatör inhibitörü bir glikoproteindir ve doğal fibrinolitik sistemin endojen inhibitörüdür. Doku plazminojen aktivatörü ve PAI-1 arasında oluşan düzensizlik fibrinolitik sistemin bozulmasına neden olur. Plazminojen aktivatör inhibitör-1'in sabah erken saatlerde pik yapması miyokart enfarktüsünün sabah erken saatlerde görülmesiyle ilişkilendirilmiştir.⁽⁶⁸⁾ Plazminojen aktivatör inhibitör-1 gen polimorfizmi ile KAH arasındaki ilişki gösterilmiştir.⁽⁶⁹⁾

2.1.5. Plak Ruptürü

Aterosklerotik plak kararlı (stabil) veya kararsız (duyarlı) durumda olabilir. Bunun belirleyicisi ateromun yapısıdır. Plakın dış kısmında endotel, düz kas hücresi, makrofaj ve lenfositler bulunur. Düz kas hücreleri kollajen yapımını uyararak plağı güçlendirir.⁽⁷⁰⁾ Kararlı plakta fibröz başlık kalınlığı plakın her bölgesinde eşittir, böylece plaktaki gerilme stresi azalır. Kararlı plaklar ile karşılaştırıldığında kararsız plaklarda büyük bir lipid çekirdeği vardır, düz kas hücrelerinin yoğunluğu düşüktür, enflamatuvar hücre konsantrasyonu yüksektir ve lipid çekirdeğini örten fibröz başlık incedir. Kararsız plaklar kararlı plaklara göre daha sıcaktır, daha düşük pH'ya sahiptir ve daha fazla oksidatif strese uğrarlar. Enflamatuvar süreç, normal damar duvarı ile ateromun kesiştiği omuz bölgesinde artmıştır.⁽⁷¹⁾ Düz kas hücre apoptozu, makrofaj infiltrasyon sürekliliği, fibröz kapsülün incilmesi, artmış T-lenfosit sayısı plakın kararsız hale gelmesine ve ruptüre olmasına katkıda bulunur.⁽⁷²⁾

Koroner trombüslerin % 75'i plak ruptürü, % 25'i plak erozyonu sonucu gerçekleşmektedir.⁽¹³⁾ Ruptür, yüksek düzeyde trombojen ve lipidden zengin ateromatöz çekirdeğin kan akımına maruz kaldığı derin bir plak yaralanmasıdır. Değişen derecelerde intramural hemoraji ve lümen içi tromboz ile ilişkilidir.⁽¹⁶⁾ Plak erozyonu özellikle postmenapozal kadınlarda sık görülür. Plak ile trombüs arasındaki endotel devamlılığı kaybolmuş olmasına rağmen plak yüzeyi intaktır. Plak erozyonları daha az makrofaj ve inflamatuvar hücre içerir. Daha az darlığa neden olurlar. Neredeyse hiç

kalsifikasyon ve lipid yükü olmayan, düz kas hücresinden ve preteoglikandan zengin plakların üzerinde tromboz oluşumu ile karakterizedir.⁽⁷³⁾

2.1.6. Tromboz

Plak rüptürü veya erozyonunu takiben gelişen trombotik süreç çok evrelidir. Kollajen, von Willebrand's faktör, fibronektin, vitronektin gibi subendotelyal içeriğin açığa çıkması ile başlar. Bu matriks bileşenleri trombosit yüzey reseptörü (primer olarak glikoprotein Ib [GP Ib]) tarafından tanınırlar ve damar duvarına trombosit bağlanması meydana gelir (adezyon). Trombositler damar duvarına bağlandıktan sonra aktive olurlar. Aktivasyon sırasında, trombositlerin alfa granüllerinden vazokonstriksiyon, kemotaksis, mitogenez ve komşu trombositlerin aktivasyonundan sorumlu pek çok madde salgılanır.⁽⁷⁴⁾ Salgılanan maddeler tromboksan A2, serotonin, fibrinojen, PAI-1 ve büyüme faktörünü içerir.

Trombosit aktivasyonu sonrası GPIIb/IIIa integrinlerinin katılımı, fonksiyon kazanması ve agregasyona aracılık eden yüzey reseptörlerinin özelleşmesi meydana gelir. Uyarılan trombositler, protrombinin trombine dönüşümünde gerekli kofaktörlerin bağlanması için yüzey alanı oluşturarak trombin üretimini artırırlar. Trombin, trombosit agregasyonunun devamı için potent bir agonisttir ve fibrinojeni fibrine çevirerek trombüsü stabilize eder. İntramural hemoraji ve lümen içi tromboz, darlığın ciddiyetinin hızlı bir şekilde artmasında en önemli mekanizmalardır.⁽⁷⁵⁾

Plak rüptürü veya erozyonu sonrası gelişen trombüs, stenozun ciddiyetini hızlı bir şekilde değiştirerek, damarın tam veya tama yakın tıkanmasına neden olabilir. Tam olmayan lümen içi tromboz ilerleyici ve kararsız anjinaya neden olur. Tam tromboz, eğer yetersiz kollateraller varsa miyokart enfarktüsüne neden olur. Miyokart enfarktüsü olan hastalarda tıkaçıcı trombüs geçici veya kalıcı olabilir. Plak rüptür bölgesi genellikle en ciddi darlık bölgesinde değil, orta dereceli darlık bölgesindedir. Yüksek dereceli stenozlar (% 70'den fazla) kollaterallerle ilişkili olabilir ve miyokart enfarktüsü olmadan total oklüzyona ilerleyebilir.

Miyokart enfarktüsü tanısı, miyokart iskemisi ile tutarlı klinik ve miyokart nekrozu kanıtının varlığı ile konulmaktadır. Bu durumlar altında aşağıdaki kriterlerden herhangi biri miyokart enfarktüsünü karşılamaktadır.⁽⁷⁶⁾

1) Kardiyak biyobelirteçlerin, en az bir defa referans üst sınır değerinin üzerinde olması ile birlikte yükselme ve düşme (tercihen troponin), bununla birlikte aşağıdakilerden en az biriyle birlikte miyokardiyal iskemi kanıtı olması

a) İskemik semptomlar

b) Elektrokardiyogramda (EKG) yeni iskemik değişiklikler (yeni ST-T değişiklikleri veya yeni gelişen sol dal bloku)

c) Elektrokardiyogramda patolojik Q dalgalarının gelişmesi

d) Yeni bölgesel duvar hareket anormallliği veya yeni miyokart kaybının görüntüsel kanıtı

2) Ani, beklenmedik kardiyak ölüm, kardiyak arrest, sık sık miyokart iskemi semptomu tarifleme (yeni ST yüksekliği eşliğinde, yeni sol dal bloku, koroner anjiyografi veya otopsi ile taze trombus kanıtı.)

3) Perkütan koroner girişim (PKG) uygulanan, bazal seviyede troponin değeri olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin referans üst sınır değerinin üzerine çıkması yapılan işleme bağlı miyokart hasarı olarak kabul edilmektedir. Kural olarak kardiyak biyobelirteçler referans üst sınır değerinin 3 katından fazla ise PKG'ye bağlı miyokart enfarktüsü olarak kabul edilmektedir.

4) Bay-pas uygulanan, bazal seviyede troponin değeri olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin referans üst sınır değerinin üzerine çıkması yapılan işleme bağlı miyokart nekrozu olarak kabul edilmektedir. Kural olarak kardiyak biyobelirteçlerin referans üst sınır değerinin 5 katını geçmesine ek olarak yeni patolojik Q dalgası, yeni sol dal bloku, anjiyografik olarak dökümente edilmiş yeni greft, nativ koroner arter tıkanması veya yeni miyokart kaybının görüntüsel kanıtı bay-pas ilişkili miyokart enfarktüsü olarak kabul edilmektedir.

5) Akut miyokart enfarktüsünün patolojik bulgularının olması

2.1.7. Miyokart Enfarktüsü (MI)

2.1.7.1. ST Segment Yükselmesi Olmayan MI (NSTEMI)

Akut koroner sendrom kliniği olup, EKG'de sürekli ST-segment yükselmesi olmayan hastalara ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendrom (NSTEMI-AKS) denir. Bu grup kararsız anjina ve NSTEMI hastaları olarak iki gruba ayrılır.

Klinikte tipik ortaya çıkış şekli sol kol, boyun veya çeneye yayılan retrosternal basınç veya ağırlıktır. Bu semptomlara terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı ve

senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilir. Bunun yanında akut miyokart enfarktüsü geçirenlerin % 30'unda ağrı olmayabilir.⁽⁷⁷⁾ Özellikle yaşlı, diyabetik ve postoperatif hasta grubunda ağrı daha az görülür.⁽⁷⁸⁾

ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendrom klinik olarak çok çeşitli semptomları kapsar. Dinlenme durumunda uzun süreli (>20 dakika) anjina, yeni başlayan (de novo) şiddetli anjina (Kanada Kardiyovasküler Topluluğu [CCS] Sınıflandırmasına göre Sınıf III), daha önce kararlı olan anjinanın en az CCS III anjina özelliği ile (kreşendo anjina) kısa süre önce kararsız hale gelmesi veya MI sonrası anjina.

ST yükselmesiz MI'da sorumlu lezyon, sıklıkla yırtılmış veya erozyona uğramış plak içinde trombosit zengin, beyaz trombustur. Damar tıkanıklığı kısmen veya aralıktır. Plak yırtılma bölgesindeki trombosit zengin trombüs küçük parçacıklara bölünebilir ve daha aşağıdaki kan akımı bölgelerine giderek arteriyol ve kılcal damarları tıkayabilir. Bu trombosit tıkaçları sorunlu damarın kanlandığı miyokarda küçük nekroz alanlarına neden olarak miyokart nekrozu belirteçlerinin salgılanmasına yol açabilir. Bölgesel nekroz alanlarının enflamasyonla çevrelendiği gösterilmiştir.⁽⁷⁹⁾ Klinik olarak bu minör hasar sadece kardiyak troponinler tarafından tespit edilebilir ve kısa dönem prognoz ve tedavi yaklaşımı açısından çok faydalı bilgiler sağlar. Nekroz miyokardın oksijen ihtiyacındaki artış (taşikardi, hipertansiyon gibi), daha sıklıkla trombosit zengin trombüse sekonder koroner lümen çapındaki daralma sonucu gelişen sunu azalmasına bağlı gelişir. Spazm da eşlik edebilir.

EKG'de ST-segment çökmesi, geçici ST segment yükselmesi (<20 dk) veya T dalga değişiklikleri görülebilir. T dalga değişimi ≥ 3 mV olmadıkça iskemi için spesifik değildir. ST çökmesi ≥ 2 mm olduğunda, mortalite riski altı kat artar.⁽⁸⁰⁾ Bu grup NSTEMI-AKS hastalarının % 10'unu oluşturur ve en kötü prognoza sahiptirler. Hastaların büyük kısmında Q dalgası gelişmez. Vakaların % 2-15'inde Q dalgası gelişebilir.⁽⁸¹⁾

Eğer kan biyokimyasal kardiyak belirteçlerinde (özellikle troponin) yükselme saptanamaz ise klinik durumun adı stabil olmayan anjina pectoris olarak tanımlanır.

2.1.7.2. ST Segment Yükselmeli MI (STEMI)

Olguların çoğunda STEMI'a majör koroner arterlerden birinin tam tıkanması neden olur. Koroner tıkanma ve koroner kan akışındaki azalma genellikle aterosklerotik

bir plağın fiziksel olarak ayrılması sonucu tıkalıcı trombus oluşmasına bağlıdır. Beraberinde koroner vazokonstriksiyon ve mikroembolizasyon da bir ölçüde bulunabilir. Daha seyrek olarak, endotel çeperindeki yüzeysel bir erozyona bağlı trombus oluşabilir. Enfarktüse neden olan trombusların dörtte üçü hafif veya orta şiddette stenoza neden olan plaklar üzerinde gelişir. Hafif stenozlar kadar, şiddetli stenoza yol açan plaklar üzerinde de trombus ve sonrasında enfarktüs gelişebilmektedir.

Koroner arterin tamamen tıkanması sonucu 15-30 dakika sonra miyokart nekrozu gelişmeye başlar. Hastaların % 25-30'luk kısmında primer PKG esnasında enfarktla ilişkili arterin açık olduğu saptanır. Bunun nedeni kendiliğinden gelişen endojen lizise bağlanmaktadır.⁽⁸²⁾

Tam tıkalıcı trombus etkilenen koroner arter tarafından beslenen miyokart duvarında tam veya tama yakın enfarkt alanına neden olur. ST segment yükselmeli ve ST segment yükselmesiz MI ile başvuran hastaları ayırt etmek için 12-derivasyonlu EKG en önemli araçtır.⁽³⁾ ST segment yükselmeli MI'da iskemi subendokardtan subepikarda ilerler ve EKG'de tipik ST segment yükselmesine neden olur. ST segment yükselmesi bulunan hastaların % 75'inde patolojik Q dalgası gelişir, R dalga yüksekliğinde azalma ve QRS'de çentiklenme EKG'de görülebilen diğer bulgulardır.

Kollateral dolaşım varlığı, enfarkt süresi ve büyüklüğü ventrikül fonksiyonunu ve mortalite oranını belirler.⁽⁸³⁾ ST segment yükselmeli MI hastalarında ölüm ilk saatler içinde gerçekleşir.⁽⁸⁴⁾

2.1.8. Risk ve Prognozun Değerlendirilmesi

Miyokart enfarktüsü sonrası erken ve geç dönemde iskemik olayların yinelenmesi, kalp yetersizliği, ölüm ve çeşitli komplikasyonlar gelişebilir. Tromboz ve iskemiye önleyen ilaç tedavileri, koroner revaskülarizasyon gibi girişimler bu komplikasyonların engellenmesi veya azaltılması amacıyla başvurulmuş yöntemlerdir. Özellikle STEMI hastalarında ilk saatlerde mortalite riski yüksek olduğundan ilk başvurudan hemen sonra dikkatli bir risk ve prognoz değerlendirmesi yapılmalıdır.

2.1.8.1. Klinik Risk Değerlendirmesi

İleri yaş, DM, böbrek yetmezliği gibi çeşitli komorbid durumlar MI hastalarında erken prognozun önemli belirleyicileridir. Hastanın istirahat halinde semptomlarının

olması efor sırasında oluşan semptomlara göre daha kötü bir prognoz göstergesidir. Hastaneye başvuruda hipotansiyon, taşikardi veya kalp yetersizliği varlığı kötü prognozu gösterir, hızlı tanı ve tedavi gerektirir.^(86,87)

Killip ve Kimball, akut MI ile yatırılan hastalarda prognostik açıdan önemi olan bir sınıflama yapmışlardır.⁽⁸⁸⁾

Killip 1: Hiç bir yetersizlik bulgusunun olmaması. Mortalite yaklaşık %6'dır. (Hastaların yaklaşık %50'si bu gruptadır).

Killip 2: Hepatojuguler reflü, S3 veya akciğerlerin bazallerinde yaş raller (akciğer alanlarının %50'sinden azında) vardır. Mortalite yaklaşık % 15 civarındadır. (Yaklaşık hastaların %30'unda görülür)

Killip 3: Akut akciğer ödemi tablosu vardır. Mortalite % 38'dir. (Hastaların % 10-15'inde görülür)

Killip 4: Kardiyojenik şok tablosu. Mortalite %80 civarındadır. (Hastaların % 5-10'unda görülür)

Bunun yanında Forrester sınıflamasında dört hemodinamik alt grup pulmoner kapiller köşe basıncı (PKKB) ve kardiyak indekse göre belirlenmiştir.⁽¹⁴⁵⁾ (Tablo 1).

Tablo 1. Forrester Sınıflaması

Alt grup	PKKB (mmHg)	Kardiyak indeks (L/dk/m ²)	Mortalite hızı (%)
I	<18	>2.2	3
II	>18	>2.2	9
III	<18	<2.2	23
IV	>18	<2.2	51

PKKB = pulmoner kapiller köşe basıncı

2.1.8.2. Elektrokardiyogram Göstergeleri

Hastaneye kabulde normal EKG paternine sahip hastalar aktif EKG değişikliği olanlara göre daha iyi bir prognoza sahiptir. ST segment çökmesi olan hastalar, EKG değişikliklerinin derecesi ve yaygınlığına bağlı olarak daha kötü bir prognoza sahiptir. ST segmentinde 0,2 mV'u aşan çökmeler olması mortalite riskini yaklaşık 6 kat yükseltir. ST çökmesiyle birlikte geçici ST yükselmesi daha kötü prognoza neden olur ve sıklıkla trombus ile ilişkilidir. Ayrıca aVR derivasyonunda ST segment yükselmesi (> 0,1 mV) yüksek olasılıkla sol ana koroner veya üç damar hastalığına işaret eder ve

daha kötü bir prognoza sahiptir.⁽⁸⁰⁾ Hastanın başvuru esnasında ısrarcı (>20 dk) ST segment yükselmesinin olması STEMI olarak adlandırılır ve acil reperfüzyon tedavisi gerektirir. Bu hastalarda erken dönem mortalite NSTE-AKS hastalarına göre daha yüksektir ve sıklıkla ventriküler fibrilasyona bağlıdır.⁽⁸⁴⁾

2.1.8.3. Biyolojik Belirteçler

Biyolojik belirteçler miyokart hücre hasarı, inflamasyon, trombositlerin etkinleşmesi ve nörohormonal aktivasyon gibi farklı fizyopatolojik mekanizmalar sonrası kanda yükselir. Miyokart enfarktüsü sonrası ilk ayda tekrarlayan olay ve ölüm riskini öngörmeye troponin T veya I düzeyleri tercih edilir. Uzun dönemde de (1 yıl ve üzeri) troponin ölçümlerinin prognostik değeri kanıtlanmıştır. ST segment yükselmesiz MI hastalarının %28'inde troponin değerleri yüksek bulunmasına rağmen CK-MB'nin normal düzeylerde kaldığı saptanmıştır. Bu hastalarda MI tanısı atlanabilmekte ve verilen tedavi sıklıkla yetersiz kalabilmektedir. Buna rağmen her iki belirtecin de yükseldiği hastalara göre daha düşük hastane içi mortalite oranlarına sahiptirler.⁽⁸⁹⁾ Yakın zamanda kullanılmaya başlanan yüksek duyarlılıklı troponin ölçümleri MI tanısında daha hassastır. Prognozda güvenli ve hızlı bir şekilde değerlendirme yapmayı, ayırıcı tanıda ki hastalıkların dışlanmasına olanak tanır. Hasta başvurusundan sonraki 3 saat içinde yapılan ikinci bir ölçümle MI için testin duyarlılığı % 100'e ulaşmaktadır.^(90,91) Troponin negatif MI hastalarında yüksek hs-CRP (>10 mg/L) düzeyleri uzun dönem mortalite oranlarında yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir.⁽⁹³⁾ Hastaneye yatışta hiperglisemi varlığı⁽⁹⁴⁾, böbrek işlev bozukluğu⁽⁹⁵⁾ ve anemi de⁽⁹⁶⁾ prognozun önemli belirleyicilerindendir.

2.1.8.4. Nöroendokrin Sistem

Miyokart enfarktüsü sonrası prognozu değerlendirmek için nörohumoral peptidler bakılabilir. Natriüretik peptidler (BNP veya NT-proBNP), renin, aldosteron, adrenomedüllin, epinefrin, norepinefrin düzeyleri MI sonrası erken dönem mortalite gelişen hastalarda sağ kalanlara oranla yüksek saptanmıştır.⁽¹⁴⁸⁾ Natriüretik peptitler yüksek derecede duyarlılıkla sol ventrikül işlev bozukluğunun saptanması için kullanılırlar. Miyokart enfarktüsünde yükselmiş düzeyleri troponin ve hs-CRP ölçümlerinden bağımsız olarak ölüm oranlarını 3-5 kat arttırmaktadır.⁽⁹²⁾

2.1.8.5. Ekokardiyografik Göstergeler

Miyokart enfarktüsü sonrası sırasıyla diyastolik ve sistolik fonksiyonlar bozulmaya başlar. Restriktif mitral doluş paternine sahip hastalar artmış pulmoner kapiller köşe basıncı ve kalp yetersizliği gelişimine neden olur.⁽⁹⁸⁾ Sistolik kalp yetersizliği gelişen hastalarda prognoz daha kötüdür.⁽⁸⁵⁾ Duvar Hareket Skor İndeksi (WMSİ) yüksek olan hastaların MI sonrası komplikasyon görülme oranları yüksek bulunmuştur.⁽¹³⁴⁾ Düşük doz dobutamin ile yapılan stres ekokardiyografide bozuk olan duvar segmentlerinde kasılma artışı olmaması kötü prognoz ve artmış komplikasyon riski taşır.⁽¹²⁵⁾

Akut MI sonrası ekokardiyografi ile tanı konan kalp rüptürü (akut serbest duvar rüptürü, subakut serbest duvar rüptürü, ventriküler septal rüptür) ve mitral yetersizliği hastanede yatışı ve mortaliteyi arttırır.⁽¹⁴⁷⁾

2.1.8.6. Risk Skorları

Erken ve geç dönemde iskemik olayları öngören birkaç risk skoru arasında en yaygın biçimde GRACE ve Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) risk skorları kullanılmaktadır. Yaş, klinik özellikler ve EKG değişikliğine dayanan TIMI risk skorlamasında varolan her parametre için 1 puan verilir. Toplam 7 parametreden oluşur.⁽⁸⁷⁾ Bu parametreler şunlardır;

- >65 yaş
- Koroner arter hastalığı için ≥ 3 risk faktörü
- Koroner arter darlığı ($\geq 50\%$)
- Başvuru anında EKG’de ST segment değişikliği
- Son 24 saatte 2 veya daha fazla anjina atağı
- Son 7 günde aspirin kullanımı
- Yükselmiş kardiyak biyobelirteçler

Ölüm, MI gelişimi veya revaskülarizasyon gerektiren tekrarlayan iskemi atağı riski artan puana göre % 4,7 ile % 40,9 arasında değişmektedir. Kullanımı basit olan TIMI risk skorunun güvenilirlik derecesi GRACE risk skoruna göre daha düşüktür. Bunun nedeni killip sınıfı, kalp hızı ve sistolik kan basıncı gibi önemli faktörleri içermemesinden kaynaklanır. Bu faktörleri kullanan GRACE risk skoru iyi bir ayırt edici güce sahiptir.⁽⁸⁶⁾ Hem hastaneye kabulde hem de hastaneden çıkışta riskin en

doğru sınıflandırmasını sağlamaktadır (Tablo 2). Risk hesaplanması için bilgisayar benzeri cihazların kullanılmasını gerektirir.

Tablo 2. GRACE Risk Skoruna Göre Risk Kategorilerinde Hastanede ve 6. Aylarda Ölüm Oranları

Risk kategorisi (üçte birlik dilim)	GRACE risk skoru	Hastane mortalite (%)
Düşük	≤ 108	<1
Orta	109-140	1-3
Yüksek	> 140	>3
Risk kategorisi (üçte birlik dilim)	GRACE risk skoru	Hastanede çıkıştan itibaren 6. Aya kadar mortalite (%)
Düşük	≤ 88	<3
Orta	89-118	3-8
Yüksek	> 118	>8

2.2. Arteriyel Sertlik

Birim alana düşen kuvvete ‘stres’ denir. Meydana gelen deformasyonun normal haline oranına ise ‘strain’ adı verilir. Bir cisim, kuvvet onu hareket ettirmeden uygulandığında oluşan deformasyon sonrası eski halini alabiliyorsa ‘elastik’tir. Stresin büyüklüğü maddelerde oluşan deformasyonun temel belirleyicisidir. Arteriyel yapı içerdiği sıvı ve elastik özelliği sayesinde viskoelastiktir. Elastisitenin tersi stiffness (sertlik) olarak adlandırılır. Arteriyel sertlik terimi arteriyel sistemin global tamponlama özelliklerini, sistemin bölgesel veya lokal segmentlerini tanımlamak için kullanılır. Uygulanan metod intraarteriyel basıncı, akım değişikliğini ve damar çapındaki değişimlerin kaydını içermelidir. Aort nabız basıncı arteriyel sertliğin en basit belirleyicisidir. Artmış aort nabız basıncı, yansımış erken dalgalarla birlikte sol ventrikül ve büyük arterlerin dolumunu artırır. Bu eninde sonunda ventriküler, arteriyel hipertrofi ve fibrozise yol açar.⁽⁹⁹⁾ Anormal ventrikül arter ilişkisi, yüksek arter nabız basıncı ile kardiyovasküler morbidite ve mortalite arasındaki ilişkinin daha açık ortaya çıkmasına sebep olabilir. Genel olarak arteriyel sertlik, periferik dolaşımın, damar yapısı ve kardiyovasküler fonksiyon (hemodinamik özellikler, kas tonusu vb) tarafından belirlenen (intrinsik duvar karakteristikleri) dinamik bir özelliği olarak belirtilir. Yaş, cinsiyet, kalp hızı, kan basıncı ve vücut-kitle indeksi gibi birçok fizyolojik durumdan

etkilenir. Yüksek kan basıncı sert damarlarla ilişkilidir.⁽¹⁰⁰⁾ Arteriyel yapı fonksiyonel olarak üç ana kompartmandan oluşur. Büyük santral arterler, musküler iletim (conduit) arterleri ve küçük arterler-arterioller.⁽¹⁰¹⁾ Bu farklı kompartmanlar yaşlanma ve hastalıklara farklı tepki verirler. Her kompartman diğerinden bağımsız ve onunla ilişkili olarak fonksiyon görür. Arterlerin yapısal ve fonksiyonel özellikleri damar yapısı, duvar kalınlılığı ve içeriğine (kollajen, elastin ve vasküler düz kas oranları) bağlıdır. Santral arterler (aorta, innominant, proksimal karotidler) ince duvarlıdırlar. Kardiyak pulsasyonu kesintisiz bir akım paternine dönüştürmek üzere sirkülatuar bir aracı olarak görev yapan elastik yapıya sahiptirler. Aortik empedans (Zc) ile temsil edilen, santral arteriyel kompartman sertliği NB genişliğinin temel belirleyicisidir. Daha küçük aort çapına sahip insanlarda (genellikle kadınlar) Zc daha yüksektir. Yaşlanma ile kollajen içeriği ve duvar kalınlığının artmasına bağlı olarak Zc artar.

Musküler iletim arterleri santral damarlardan daha küçük iç çaplara ve orantısız olarak daha büyük duvar kalınlıklarına (duvar/lümen oranı) sahiptir ve intrinsik olarak santral arterlerden daha serttir. İletim arterlerinde çapların azalması giriş empedansında progresif artışa neden olur, bu özellik nabız basıncının genişlemesine yol açar. Bu fizyoloji brakial kan basıncı ölçümünün santral arteriyel ve mikrosirkülatuar basınç göstergesi olarak yetersiz kalması nedeniyle önemlidir. Küçük arterler ve arterioller (çapı <0,05 mm olanlar) intrinsik miyojenik tonusları, kontraktıl özellikleri ve vasküler lümeni daraltan arterioller düz kas hipertrofisi sonucunda sistemik vasküler direnci oluştururlar. Arteriollerde endotel ve alttaki düz kas arasında oldukça yakın bir ilişki vardır. Endotel kökenli vazodilatörler akım ve basınçtaki akut değişikliklere karşı verilen konstriktör yanıtları tamponlayabilir. Arterioller konstriksiyon nabız dalga yansımalarını artırır. Küçük damarlarda konstriksiyon ve vasküler düz kas hipertrofisi sistemik vasküler dirençte ve ortalama arteriyel basınçta artışa yol açar. İzole sistolik hipertansiyon ve geniş nabız basıncı yüksek sistemik vasküler direncin varlığında gelişen santral arteriyel sertlik artışı sonucu ortaya çıkar.⁽¹⁰²⁾

Santral arteriyel sertlikte artma yaşlanmanın bir işaretidir.⁽¹⁰³⁾ Arteriyel sertliğin hipertansiyon⁽⁶⁾, diyabetes mellitus⁽⁷⁾ ve kronik böbrek hastalarında⁽⁸⁾ kardiyovasküler mortaliteyi belirlemedeki değeri yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

2.2.1. Dalga Yansımasının Fizyopatolojisi

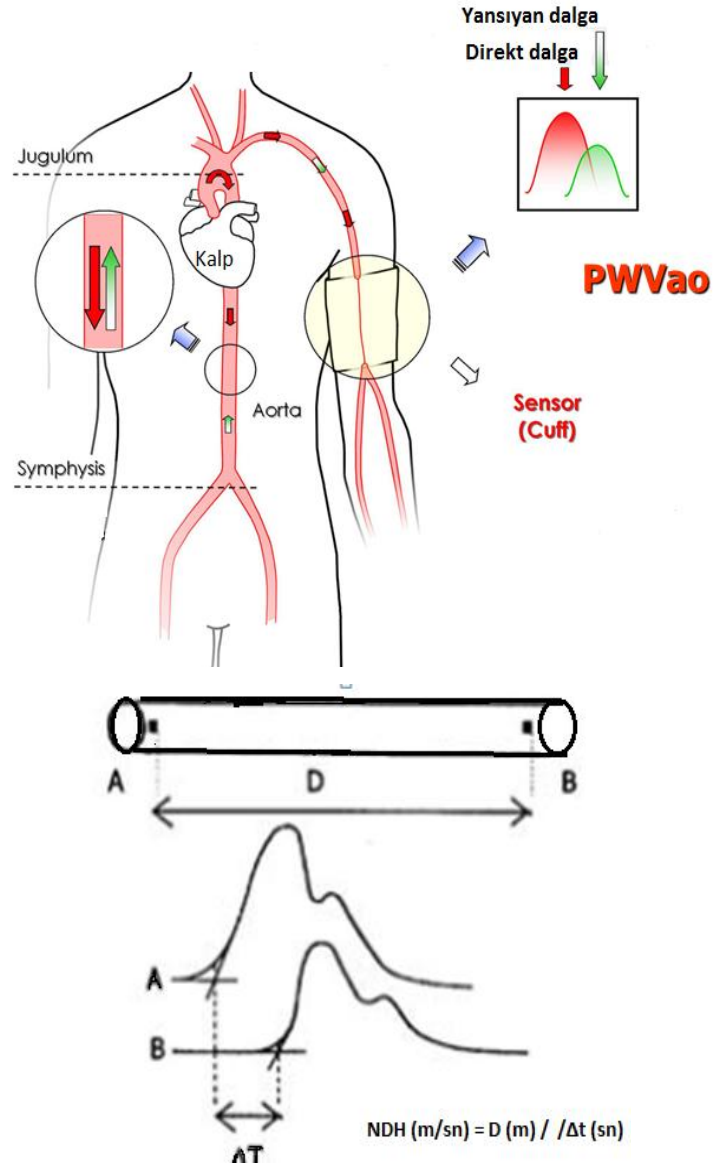
Yaş ve kardiyovasküler risk faktörlerine eşlik eden arter sertleşmesinde; aralarında elastin liflerinin kopması, elastin ağ içerisinde çapraz bağlantıların oluşması, kollajen birikimi, fibrozis, inflamasyon, medyal düz kas hücre nekrozu, kalsifikasyonlar ve arteriyel duvar içine makromolekül difüzyonunu kapsayan çeşitli mekanizmalar sorumludur.⁽¹⁰⁴⁾ Arteriyel ağaç çok sayıdaki dalıyla viskoelastik bir tüptür. Tüpün ucunda (arterioller) direnç yüksek olduğu için dalgalar yansır ve retrograd dalgalar oluşur. Arteriyel sertlik arttığında ileri doğru giden ve yansıyan dalgaların hızı artar, bu da yansıyan dalganın aort köküne daha erken ulaşmasına ve sistol sonu basıncının artmasına yol açar. Diyastol basıncı düşer, nabız basıncı artar. Bu artış aort nabız basıncında yansıyan dalga nedeniyle artış yüzdesini ifade eden aort güçlenme indeksi (augmentasyon indeksi = Aix) olarak ifade edilebilir.⁽¹⁰⁵⁾

2.2.2. Arteriyel Sertlik İndeksleri

2.2.2.1. Nabız Dalga Hızı (NDH)

Nabız dalga hızının ölçümünün arteriyel sertliği belirlemede basit, noninvazif, doğru ve yinelenebilir bir yöntem olduğu kabul edilir. Klinik açıdan en uygunu aortik NDH'nin ölçümüdür. Çünkü aorta ve ilk dalları sol ventrikülün gördüğü bölgedir, bu nedenle arter sertleşmesinin fizyopatolojik etkisinin çoğundan sorumludur. Aorta dışında yapılan femoral ve brakial arter lokal nabız dalga hızı ölçümlerinin kardiyovasküler mortaliteyi belirlemede prediktif değerinin olmadığı gözlenmiştir.⁽⁸⁾

Aort nabız dalgası yayılım hızı aortadan sistolik ejeksiyon basıncı ile iki nokta arasında nabız dalgası ilerleme zamanı (Δt) ve iki nokta arası uzaklığın (D [m]) (aortanın uzunluğuna denk gelen jugulum-simfisiz pubis arası mesafe) belirlenmesi ile ölçülebilmektedir. Nabız dalga yansımasının fizyolojisi Şekil 2'de gösterilmektedir.

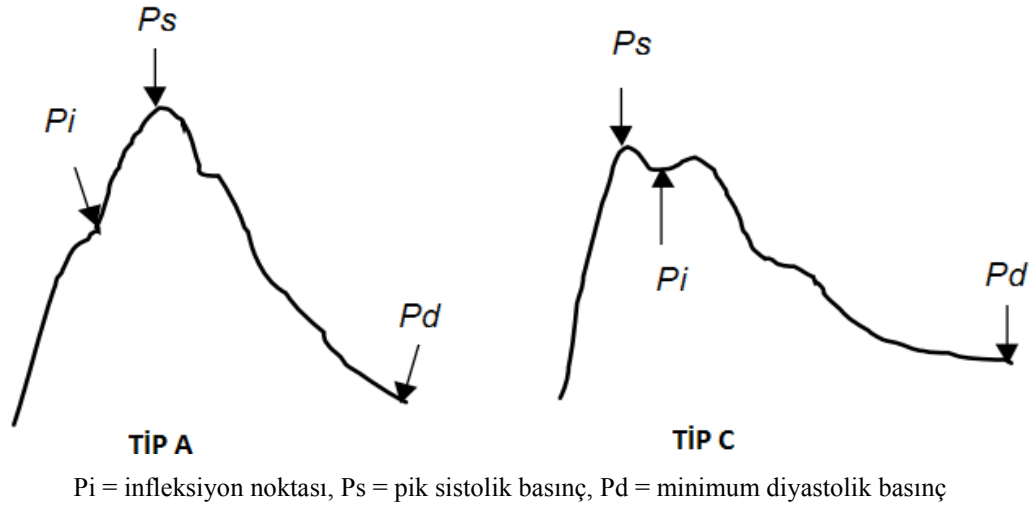


Şekil 2. Nabız dalga hızı (NDH) $(m/sn) = D (m) / \Delta t (sn)$

Yansıma bölgeleri periferik bölgelere merkezi arterlerden daha yakın olduğu için nabız dalga hızı sertleşmiş periferik arterlerde elastik arterlere göre daha yüksektir. Nabız dalga hızı asendan aortada 4-5 m/sn iken, abdominal aortada 5-6 m/sn ve ilyak-femoral arter düzeyinde 8-9 m/sn'ye ulaşabilir.⁽¹⁰⁷⁾

Murgo ve arkadaşları nabız dalga eğrisinde bir infleksiyon noktası (ileri giden ve geri yansıyan dalgaların birleştiği nokta) tanımlamışlardır (Şekil 3). Basınç dalgaları, sistolik kan basıncından sonra infleksiyon noktalı Murgo tip C (genç insanlar) dalgaları

ve infleksiyon noktasının sistolik kan basıncından önce geldiği Murgo tip A dalgaları şeklinde sınıflandırılabilir.⁽¹⁰⁷⁾



Şekil 3. Murgo ve ark'nın tanımladığı nabız dalga eğrileri

Bir çalışmada NDH'nın kardiyovasküler mortalite ve koroner arter hastalığı gelişimini klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak daha etkin öngördüğü gösterilmiştir.⁽¹⁰⁸⁾

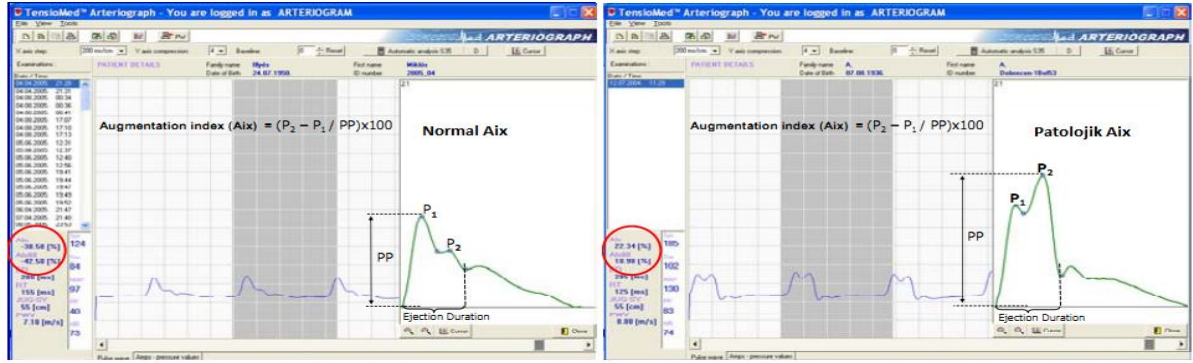
2.2.2.2. Augmentasyon İndeksi (Aix)

Augmentasyon indeksi denilince arteriyel nabız dalgasında görülen iki sistolik dalga zirvesinin, yani ejeksiyon sonucu oluşan direkt dalga (erken sistol-P1) ile geriye yansıyan (geç sistol-P2) dalga amplitüdüleri arasındaki farkın nabız basıncına bölünüp 100 ile çarpılması sonucu oluşan oran anlaşılmaktadır.

$$Aix (\%) = (P2 - P1) / PP \times 100$$

P2 değeri P1 değerinden küçük olursa Aix negatif olacaktır. Tersini durumda periferik direncin artmasından dolayı geriye yansıyan dalga (P2) amplitüdünün direkt dalga (P1) amplitüdünden büyük olması durumunda Aix pozitif olacaktır. Aix değerini arteriyel esnekliğin yanında rezistans damarların (küçük arterler, arterioller) total periferik direnci belirlemektedir. Total periferik direnç ne kadar küçükse Aix

değeri de o kadar küçük olacaktır ve bunun tersi de doğrudur. Şekil 4’de normal ve patolojik Aix değerleri arteriograf cihazının bilgisayar ekranından görülmektedir.



Şekil 4. Normal ve patolojik Aix ölçümleri

Aix’ in % 10 artışı koroner hastalık kökenli ölüm riskini % 28 oranında arttırmaktadır.⁽⁵⁾

2.2.2.3. Nabız Basıncı (NB)

Nabız basıncı sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki mmHg cinsinden farktır. Normal popülasyonda 60 mmHg üzerindeki değeri kardiyovasküler risk olarak sayılmaktadır. Özellikle normal ve düşük diyastolik kan basıncı ile beraber tespit edildiğinde arteriyel sertliği gösterir.

2.2.2.4. Ejeksiyon Zamanı (ED)

Sol ventriküler ejeksiyon zamanı sistol boyunca aort kapağı açılışından kapanmasına kadar olan süreyi içermektedir. Ejeksiyon zamanı kalp frekansına bağlıdır. Azalmış sol ventrikül gücü, azalmış kardiyak output ile kısalabilir.

2.2.2.5. Dönüş Zamanı (RT)

Dönüş zamanı nabız dalgası yayılımının aorta kökünden bifurkasyon bölgesine gidiş ve geriye geliş süresidir. Aort duvarı ne kadar sert ise süresi o kadar kısadır. Dönüş zamanının saniye cinsinden ölçülen değerini ikiye bölüp (aorta kökü-bifurkasyon

noktası arasındaki yayılım zamanı), jugulum-simfisiz arası mesafeyi ise metre cinsinden ölçtüğümüzde (aorta kökü-bifurkasyo arası uzaklığa denk gelir), $\text{hız} = \text{mesafe/zaman}$ formülünden NDH'nı elde ederiz.

2.2.2.6. Sistolik-Diyastolik Alan İndeksleri (SAI-DAI)

Sistolik alan indeksi tam kalp siklusu eğrisi altındaki alanın sistole düşen bölümüdür. Diyastolik alan indeksi ise tam kalp siklusu eğrisi altındaki alanın diyastole düşen bölümüdür. Diyastolik alan indeks değeri ne kadar büyük olursa koronerlerin perfüzyonu o kadar iyidir.

2.2.2.7. Diyastol Refleks Alanı (DRA)

Diyastol refleks alanı koronerlerin diyastolde olan dolumunun niteliği ile ilgili bilgi vermektedir. Değeri ne kadar büyükse koronerlerin perfüzyonu o kadar iyidir.

2.2.3. Arteriyel Sertlik ve Arterioskleroz

Arterioskleroz, izole sistolik hipertansiyonu veya geniş nabız basıncı olan bireylerde yaşla ilişkili bir arteriyel sertlik sürecidir. Bu süreç özellikle adventisya ve media tabakalarını ilgilendirir. Endovasküler tabakada gelişen, endotel disfonksiyonu ve lipid oksidasyonu ile sonuçlanan düşük düzeyli bir endovasküler enflamasyon süreci olan ateroskleroz ile karıştırılmamalıdır. Arterioskleroz sıklıkla ateroskleroz ile birlikte bulunur, ancak tedavileri ve önleme stratejileri birbirinden farklı olduğundan bu iki durum birbirinden ayrılmalıdır.

Histolojik olarak arterioskleroz özellikle adventisya ve media tabakasını etkileyen, elastin yıkımında, kollajen ve matriks birikiminde artış ve damar düz kas hücre hipertrofisi ile karakterize non-enflamatuvar fibrotik bir süreçtir. Vasa vasorum gibi diğer arteriyel bileşenlerdeki değişiklikler de arterioskleroza katkıda bulunabilir. Çünkü bu adventisyal damarlardaki tıkanmalar kollajen/elastin oranında artışa ve arteriyel sertliğe yol açar.⁽¹⁰⁹⁾

Hipertansiyon ise ilerleyen yaşlarda aşırı düzeyde basınç yükü (hücresel hipertrofi ve deformasyona yol açan) ve pulsatil akım yaparak esnekliğin azalmasına ve damar sertliğinin artmasına yol açar.⁽¹¹⁰⁾

2.2.4. Arteriyel Sertlik ve Yaş

Elastik özelliğın arteriyel ağaç boyunca devamlılığın yoktur. Arteriyel ağaın proksimal kısmın (aorta ve ana dalları) kısmen genç yaşlarda rölatif olarak daha az sertliğe sahiptir. Aorta esas olarak elastin ve kollajen sekrete eden nöral krest kökenli vasküler düz kas hücrelerinden meydana gelmiştir. Elastin/kollajen oranı aort elastikiyetini belirlemede ana role sahiptir. Hem sistolik kan basıncı (SKB), hem de diyastolik kan basıncı (DKB) 50-60 yaşlarına dek yaşla artar. Daha sonraki dönemde olguların büyük bölümünde yaşla birlikte sistolik kan basıncında görülen artış diyastolik kan basıncına göre orantısız gerçekleşir. Sistolik ve diyastolik kan basınçları arasındaki korelasyonun kopmasının en sık nedeni arter duvarındaki elastin/kollajen oranının giderek azalması ve arter duvarının giderek sertleşmesidir.⁽¹¹¹⁾ Yaş arttıkça arter sertleşmesi kollajen artışı yanında bazı yapısal ve işlevsel değışikliklerin sonucunda ortaya çıkar. Büyük arterlerde esnekliğın azalması ve sertlik gelişmesinin başlıca yapısal belirleyicileri damar duvarı hipertrofisi, kalsiyum çökeltileri ile fibrinojen miktarında artış, elastin ağında parçalanma ve düzensizlik, enzimatik ve enzimatik olmayan çapraz bağılantılar gibi hücre dışı matriks değışiklikleri ve etkileşimleridir.⁽¹¹²⁾ Artan yaşla birlikte damar endoteli işlev ve damar esnekliğı kaybı daha fazladır. Yaş arttıkça nöroendokrin hormonlara ve tuzun etkisine duyarlılık artar. Vasküler sertliğı düzenlediğı bilinen pek çok hormon mevcuttur. Anjiyotensin II, kollajen oluşumunu uyarır, matriks yeniden yapılanmasını ve vasküler hipertrofiyi tetikler, NO etkilerini baskılar, oksidatif stresi artırır ve elastin sentezini azaltır. Ek olarak Anjiyotensin II matrikste sitokinler ve büyüme faktörlerinin oluşumunu uyarır. Enflamatuvar yanıtın artmasına yol açar. Bu değışikliklerin çoğı Anjiyotensin II'nin uyardığı NADPH oksidaz ve NOS aracılığıyla olmaktadır.⁽¹¹³⁾

Aldosteron sentezi esas olarak Anjiyotensin II'nin anjiyotensin tip 1 reseptörü üzerine etkisi ile kontrol edilir. Aldosteron vasküler düz kas hipertofisini, fibronektini ve fibrozisi uyararak hipertansiyon ve vasküler sertliğe yol açar. Aldosteronun etkisi önemli ölçüde endotelin-1'e bağımlıdır. Aldosteron infüzyonu endotelin-1 üretimini artırır ve bu da damarda vazokonstriktif ve fibrotik etkilere yol açar.⁽¹¹⁴⁾ Tuz yaşla birlikte vasküler sertliğı artırır ve yaşlılarda sodyumdan düşük diyetler arteriyel uyumu düzeltmektedir. Tuza yanıt olarak damar düz kas hücre tonusu artmakta ve damar düz kas hücresi anormal kollajen ve elastin üretimine yol açarak damar media tabakasında

kalınlaşmaya yol açmaktadır.⁽¹¹³⁾ Tuz alımı anjiyotensin tip I reseptörleri, NO ve aldosteron sentaz genlerinin genetik polimorfizmleri ile etkileşmektedir. Sodyum ayrıca NOS aktivitesini azaltarak, NOS inhibitörü asimetrik dimetilarginin oluşumunu aktive ederek ve NADPH oksidaz aktivitesini azaltarak NO üretimini azaltmaktadır.⁽¹¹⁵⁾

2.2.5. Arteriyel Sertlik ve Genetik

Arteriyel sertlikte genetik giderek ilgi görmeye başlamıştır. Yaş ve artan kan basıncı arteriyel sertliğin önemli belirleyicisidir. Hipertansiyon için genetik temel, çok genli ve birçok gen polimorfizmini içeren yapıdadır ayrıca çevresel faktörler de etkilidir. Bu faktörler arasındaki etkileşim ve kan basıncı kontrol mekanizmaları üzerindeki etkileri klasik kardiyovasküler risk faktörlerinden daha önemli görünmektedir.

Durier ve ark. koroner arter bay-pas greft işlemi geçirmiş hastalarda aortik NDH ile ilişkili aort örneklerinde gen ekspresyon düzeylerini çalışmıştır.⁽¹¹⁶⁾ Çalışma mekanik özellikleri belirleyen genler (hücre iskeleti-hücre membranı-ekstrasellüler matriks) ve hücre sinyal genleri üzerine yoğunlaşmıştır. Affymetrix GeneChip ile U95 ve Av2 sıralarını kullanmışlardır. Sert olan aortlarda 32 transkript, hücre iskeleti, hücre yüzeyi ve ekstrasellüler matriks alanında farklı eksprese olmuştur. Bunlar arasında integrinler, $\alpha 2b$, $\alpha 6$, $\beta 3$ ve $\beta 5$ 'in transkript seviyeleri farklı olmuştur. Aynı şekilde bazı preteoglikan ve benzer aile (dekorin, osteomodulin, aggregan-1, nöroglikan-c ve dermatopontin) transkriptleri farklıdır. Osteopontin ve vitronektin farklı eksprese olmamıştır. Mekanik regülasyon ile ilgili genler, büyük sayıda sinyal/komünikasyon ile ilgili transkript veya basınç dalga hızı ile ilgili gen ekspresyonu (PPICB, Yotiao, P85- α , sinaptogenin, PKC B1 ve RGS16) saptanmıştır.

Telomer biyoloji (ortalama ve bireysel telomer uzunluğu ve aşınması) ve biyolojik yaşlanma (vasküler yaşlanma) arasındaki bağlantı arteriyel sertlik çalışmalarıyla ilgili anahtar faktördür. Telomer boyutları hücrelerin replikasyon geçmişleri hakkında bilgi sağlar.⁽¹¹⁷⁾ Telomer uzunluğu biyolojik yaşlanmanın kayıtları gibi kabul edilir. Genç ikizler üzerinde yapılan araştırmalar beyaz kan hücrelerindeki terminal restriksiyon parçalarının ortalama uzunluğunun nabız basıncıyla ters orantılı olduğunu göstermiştir.⁽¹¹⁸⁾ Çalışmada nabız basıncı ve terminal restriksiyon parçalarının kalıtılabilir olduğu, uzun telomerli bireylerin daha küçük nabız basıncına sahip oldukları

sonucu çıkmıştır. Kadınlarda yaşla ilgili uzun telomer bulunamamıştır. Erkeklerde, yaşla ilgili kısa telomer uzunluğu daha sert arterlerle (yüksek nabız basıncı ve yüksek nabız dalga hızı) ilişkilidir.

2.2.6. Kardiyovasküler Olayların Fizyopatolojisi

Genel kabul gören görüşe göre arter sertliğinin artması sistol sonunda yansıyan dalganın erken geri dönüşüne yol açmakta, bu da merkezi nabız basıncını ve buna bağlı olarak SKB'nı arttırmaktadır. Sistolik kan basıncının artması sol ventrikül yükünü ve miyokardın oksijen talebini artırır. Ayrıca arteriyel sertlik normotansif ve hipertansif hastalarda koroner olaylar için bir risk faktörü olduğu bilinen sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilidir.⁽¹¹⁹⁾ Merkezi nabız basıncının artması ve diyastolik basıncın düşmesi kalpte subendokardiyal iskemiye yol açabilir. Arteriyel duvardaki değişiklikleri gösteren aort sertleşmesinin ölçümü, koroner arter bölgesindeki paralel değişimi yansıtır.

Arteriyel sertliğin artması ile inme riski ve serebral beyaz madde lezyonlarının prevalans ve ciddiyeti artar. Ekstrakraniyal ve intrakraniyal bölgelerdeki arteriyel yeniden biçimlenmeyi (remodelling), karotid duvar kalınlığının artması, stenoz ve plakların oluşumu gibi mekanizmalarla arttırabilir.⁽¹²⁰⁾

Aort sertliğinin ölçümü arteriyel duvardaki değişiklikleri gösterir ve koroner, serebral damar yatağındaki değişimleri yansıtabilir. Yüksek nabız basıncı ve arteriyel sertleşme sonucu oluşan koroner kalp hastalığı ve kalp yetersizliğide inme için risk faktörüdür.

2.2.7. Arter Sertliği Ölçüm Yöntemleri

2.2.7.1. Basınç Sensörlerine Dayanan Yöntemler

Basınç dalga formları, bazı aygıtlar kullanılarak eşzamanlı olarak otomatik kaydedilebilir. Complior sisteminde (Colson, Les Lilas, Fransa) deri üzerine doğrudan uygulanan mekanotransdüserler kullanılır.⁽¹²¹⁾ Geçiş süresi eşzamanlı kaydedilen herbir dalga arasındaki algoritma korelasyonu ile belirlenir. Operatör, kaydedilen nabız dalgasının biçimini görselleştirebilir ve değerlendirebilir. Karotis-femoral, karotis-brakiyal, femoral-dorsalis pedis olmak üzere üç ana arteriyel bölge bu yöntemle değerlendirilebilir.

SphygmoCor sistemi (ArtCor, Sidney, Avusturalya) ve hayfi aplanasyon tanometresi (Millar, Houston, TX USA) basınç dalgalarını farklı bölgelerden ölçebilir. Eş zamanlı alınan EKG kayıtları ile proksimal arterdeki (karotis arter) kayıt zamanı arasındaki süreden, distal damardaki nabız kayıt süresi çıkartılarak nabız transit süresi hesaplanır.

2.2.7.2. Arteriyel Sertliğin Lokal Olarak Değerlendirilmesi

Arteriyel lokal sertleşme iki boyutlu vasküler ultrason aygıtları kullanılarak belirlenebilir. Ancak video imaj analizlerini kullandıkları için diyastol ve vuru sırasında arterin çapını tam doğrulukla belirleyemeyebilirler. Arteriyel duvarın elastik özellikleri, intima-medya kalınlığı ile elastik özellikler arasındaki ilişkiyi, remodelling etkisini belirlemenin en basit yolu ultrasondur.⁽¹²²⁾

Ekokardiyografik izleme aygıtları diyastol sonu ve vuru sırasındaki çap değişikliklerini büyük bir hassasiyetle ölçebilir.

Transtoraksal ekokardiyografik aort çapı ve sfingmomanometrik kan basıncı ölçümleri ile hesaplanan aortik "strain", beta indeksi ve aortik "distensibilite" arteriyel sertlik tahmininde önerilmiştir.⁽¹²³⁾

Aortik Strain (%) = (sistolik çap-diyastolik çap) x 100 /diyastolik çap

Beta İndeksi = $\ln$ (sistolik basınç/diyastolik basınç) /aortik strain

Distensibilite (cm² dyn-1) = 2(aortik strain) / (sistolik basınç-diyastolik basınç)

2.2.7.3. Arteriyel Sertliğin Osilometrik Yöntemle Değerlendirilmesi

TensioMed arteriograf ile yapılan ölçümün temelinde, basit olması ve üst kola yerleştirilen manşonun duyarlı bir sensör olarak kullanılması yatmaktadır. Bu sensörü yüksek doğruluk ve çözünürlük kabiliyeti olan osilometre ile bağlantıya geçirerek elde edilen zayıf nabız dalgası sinyalleri yeterli kalitede elde edilebilmektedir. Elde edilen veriler kablolu kızıllötesi iletişim aracılığı ile bilgisayara aktararak daha ayrıntılı analiz yapılabilmektedir.

Arteriograf Aracılığıyla Ölçülebilen Parametreler:

- Augmentasyon indeksi belirlenmesi ile endotel/vasküler disfonksiyon
- Nabız dalga hızı ölçümü ile aorta duvarı sertliği

- Aorta kapağı açılışı ve kapanışı arasındaki sürenin belirlenmesi ile sol ventrikül ejeksiyon zamanı (ED)
- Diyastolik refleks alanı (DRA)
- Diyastolik alan indeksi (DAI)
- Sistolik alan indeksi (SAI)
- Sistolik/diyastolik kan basıncı ve kalp hızı
- Ortalama arter basıncı
- Santral nabız basıncı

3. GEREÇ ve YÖNTEM

3.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan 94 akut MI hastası dahil edildi. Miyokart enfarktüs hastaları STEMI (45 hasta) ve NSTEMI (49 hasta) olmak üzere iki ayrı gruptan oluşmaktaydı.

Akut koroner sendrom tanısıyla yatırılıp kardiyak belirteçleri (CK-MB, TnT) referans üst sınır değerinin üzerinde olması ile birlikte takiplerde yükselme görülen hastalar akut MI olarak kabul edildi. Tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve çalışmayı kabul eden bireylerden onay imzası alındı. Kronik böbrek yetersizliği, konjenital kalp hastalığı, orta-ileri derecede kapak hastalığı, kanser, atriyal fibrilasyon, aktif enfeksiyonu olanlar ve çalışma için onayı alınamayan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Öykü ve Fizik Muayene

Hastaların yaş, cinsiyet, hipertansiyon, DM, hiperlipidemi, sigara kullanımı, ailede kalp hastalığı öyküsü gibi risk faktörleri kaydedildi.

Hastaların kan basıncı ölçümleri yapıldı. Manşon kolu tamamen saracak şekilde bağlandı. Kol alttan desteklenerek, kalp seviyesinde olacak şekilde, civalı sfigmomanometre ile manşon basıncı palpe edilen radyal nabızın kaybolması ile belli olan sistolik düzeyden 20 mmHg daha yüksek düzeye çıkartılarak, manşon indirilirken sesin (Korotkoff I) ilk ortaya çıktığı nokta SKB, kaybolduğu nokta (Korotkoff V) ise DKB olarak kabul edildi. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların fizik muayeneleri yapıldı. Semptom, 12 derivasyonlu EKG bulguları ve kardiyak belirteçleri göz önünde bulundurularak MI tanısı doğrulandı. Elektrokardiyogram yardımıyla STEMI ve NSTEMI ayrımı yapıldı. Tüm hastalara çalışma hakkında bilgi verildi ve bilgilendirilmiş onam formları alındı. Çalışma Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

3.3. Laboratuvar İnceleme

Hastalardan tam kan sayımı, açlık kan şekeri, kan üre azotu (BUN), kreatinin, serum sodyum, potasyum düzeyleri, HDL, LDL, total kolesterol, trigliserit düzeyleri,

kreatinin kinaz izoenzim MB (CK-MB), kardiyak troponin T (cTnT) ölçümleri yapıldı. Tüm hastaların yaş, cinsiyet, BUN, kreatinin değerleri kullanılarak tahmini glomerüler filtrasyon hızı (e-GFR) hesaplandı.

Hastaların 12-derivasyonlu EKG ve telekardiyografileri çekildi. Anormal bulgu durumunda ileri tetkik ve tedavi uygulandı.

3.4. Ekokardiyografik İnceleme

Hastalara Acuson Sequoia C 256 model cihaz (Acuson Corporation, Mountain view, CA, USA) ve 3,5 mHZ prob kullanılarak ekokardiyografik inceleme yapıldı. Ekokardiyografik inceleme hasta sırt üstü yatar pozisyonda veya sol yana yatar şekilde yapıldı. Uygun ekokardiyografik pencerelerde M-mod, iki boyutlu, renkli Doppler, nabız dalgalı Doppler ekokariyografi yöntemleri kullanılarak yapıldı.

M-mod ekokardiyografi: Amerikan ekokardiyografi derneğinin önerilerine uygun parasternal uzun eksen görüntüleri elde edildi. Bu yöntemle sol ventrikül sistol ve diyastol sonu boyutları ve ejeksiyon fraksiyonu, diyastol sonu septum ve arka duvar kalınlıkları, sol atriyum, aorta diyastol sonu boyutları ölçüldü.

İki boyutlu ekokardiyografi: Her iki ventrikül duvar hareketleri, kapak yapı ve işlevleri, perikardiyal patolojiler incelendi. Duvar hareket kusuru Amerikan ekokardiyografi derneğinin önerisine göre miyokart 17 segmente bölünerek incelendi. Hasta hafif sol yana yatırılarak uygun apikal dört boşluk görüntüleri elde edildi. Sol ventrikülün sistol ve diyastol sırasındaki en küçük ve en geniş olduğu görüntüler alındı. Daha sonra ekokardiyografi mevcut program ile modifiye Simpson kuralına göre otomatik olarak sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hesaplandı.⁽¹²⁴⁾

3.5. Arteriyel Sertlik Ölçümü

Hastalardan koroner yoğun bakım ünitesine yatıştan sonraki 24 saat içerisinde dış uyaranlardan uzak duracak şekilde ölçüm alındı. Hastaların jugüler çentik ile simfizis pubisi arasındaki mesafe ölçülerek veri cihazın program kısmına kaydedildi. Aygıt ile basınç ölçümü yapıldıktan sonra manşon güncel olarak tespit edilen sistolik basınç değerinin üstünde şişirildi (en az 35 mmHg). Böylece brakiyal arter oklüzyonu gerçekleştirildi ve ölçüm süresi boyunca (yalnızca 8-20 saniye, ortalama 8 saniye) işlem koşulu olarak kan akımı durduruldu. Bu çok özel durumda (stop-flow condition) akımın

durduğu yerde şişirilmiş manşonun üst sınırında brakiyal arterde bir membran oluşmaktadır. Santral basınç değişiklikleri ile erken (direkt P_1) ve geç (geriye akseden P_2) sistol ile diyastolik dalgalar, oklüzyonun olduğu yere ulaştıklarında tıpkı atan kanın bir zara vurması gibi membranda sezilir hale gelmektedir.

Üst kol dokusu aktarıcı bir ortam gibi akan sıvının bası etkisiyle oluşan küçük fakat sezilebilir değişiklikleri deri ve manşon sınırı boyunca manşona aktararak generalize hale gelmelerini sağlar. Bu küçük, zayıf basınç değişikliklerini arteriyografin yüksek çözünürlükteki basınç sensörleri sezebilecek güçtedir ve bunu takiben de özel bir tonometre ile bunlar güçlendirilip taranmaktadır. Tonometre aracılığıyla elde edilen sinyaller kızıl ötesi, kablosuz iletişim ağı ile bilgisayara aktarıldı. Bilgilerin işlenmesi bu amaçla geliştirilen yazılım ile Aix ve NDH değerleri basınç dalgalarıyla birlikte kaydedildi.

Arteriyel sertlik ve kardiyak ardyük ile ilişkili olan Aix, nabız dalgası ve KB ölçümü kullanılarak elde edildi. Çalışmamızda arteriyel sertlik ölçümleri “Tensiomed-Arteriyograf” aleti ile HEM – 9000AI multi-sensor array teknolojisi kullanılarak brakiyal arterden yapılmıştır. Ölçülen nabız dalgasının iki komponenti, kalpten gelen atım dalgası ile periferdeki yansıma dalgası analiz edilmiştir. Arteriyel sertlik ölçümlerinde kullandığımız cihaz Şekil 5’de gösterilmiştir.



Şekil 5. Tensiomed Arteriyograf cihazı

3.6. Tedavi

Hastalara akut koroner sendrom tedavisi uygulandı. ST segment yükselmeli MI hastalarına primer PKG veya fibrinolitik tedavi uygulandı. Hastaların koroner anjiyografileri kliniğimiz labaratuvarında yapıldı. Yapılan perkütan koroner balon ve stentleme işlemleri kayıt edildi.

3.7. Hastaların Takibi

Hastalar 12 ay boyunca takip edildi. Hastalar taburculuk sonrası 1, 3, 6 ve 12. aylarda kontrole çağrıldı. Kontrole gelemeyenlerin kendisinden veya yakınından telefon ile bilgi alındı. Takip sürecinde MACE (akut koroner sendrom, kalp yetersizliği ve kardiyak ölüm) geçirenler kayıt edildi.

3.8. İstatistiksel Analiz

Verilerin istatistiksel analizinde SPSS 18.0 paket programı kullanıldı. Kategorik ölçümler sayı ve yüzde olarak, sayısal ölçümlerse ortalama ve standart sapma olarak özetlendi. Kategorik ölçümlerin gruplar arasında karşılaştırılmasında Ki Kare test istatistiği kullanıldı. Gruplar arasında sayısal ölçümlerin karşılaştırılmasında varsayımların sağlanması durumunda bağımsız gruplarda T testi, varsayımların sağlanmaması durumunda ise Mann Whitney U testi kullanıldı. Major kardiyovasküler olay görülme risk faktörlerini ve ölçütlerini belirlemek için Lojistik Regresyon kullanıldı. Major kardiyovasküler olay grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı olacak şekilde farklı bulunan sayısal değişkenler için kesim noktası belirlemek amacıyla ROC (receiver operator characteristic) analizi yapıldı. Arteriyel sertlik parametreleri ile kan basıncı ve nabız parametreleri arasındaki korelasyonlar Pearson Korelasyon katsayısı ile incelendi. Tüm testlerde istatistiksel önem düzeyi 0,05 olarak alındı.

4. BULGULAR

4.1. ST Segment Yükselmeleri Olan ve Olmayan Miyokart Enfarktüsülü Hastaların Karşılaştırılması

4.1.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Klasik Risk Faktörleri

Gruplar arası demografik özellikler ve klasik risk faktörleri açısından anlamlı farklılık saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. Hastaların Demografik Özellikleri ve Klasik Risk Faktörleri

Ölçümler	STEMI (n=45)	NSTEMI (n=49)	P
Yaş	58,44±11,22	62,39±11,13	0,091
Cinsiyet			
Erkek	36 (%80)	36 (%73)	0,477
Kadın	9 (%20)	13 (%27)	
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,09±3,24	28,23±5,12	0,875
Ağırlık	80,22±11,62	80,63±14,73	0,882
Boy	1,69±0,06	1,69±0,08	0,869
Hipertansiyon	19 (%42)	27 (%55)	0,224
Diabetes mellitus	11 (%24)	21 (%43)	0,082
Hiperlipidemi	19 (%42)	25 (%51)	0,416
Sigara	23 (%51)	24 (%49)	0,999
Aile öyküsü	15 (%33)	15 (%31)	0,827

STEMI = ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü; NSTEMI = ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü

4.1.2. Hastaların Kan Basıncı ve Nabız Değerleri

ST segment yükselmesi olmayan MI hastalarının ortalama nabız basınçları, STEMI hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (p=0,007). Ortalama nabız sayıları ve diğer kan basıncı parametreleri her 2 grupta benzer bulundu (Tablo 4).

Tablo 4. Hastaların Nabız ve Kan Basıncı Değerleri

Ölçümler	STEMI (n=45)	NSTEMI (n=49)	p
Kalp hızı (atım/dk)	81±17,76	82,92±11,76	0,543
SKB (mmHg)	134,44±21,09	140,04±22,78	0,221
DKB (mmHg)	80,98±14,26	79,45±14,87	0,613
OAB (mmHg)	98,73±15,8	99,63±16,96	0,791
NB (mmHg)	53,47±12,04	60,59±12,99	0,007

SKB = sistolik kan basıncı; DKB = diyastolik kan basıncı; OAB = ortalama arter basıncı; NB = nabız basıncı; STEMI = ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü; NSTEMI = ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü; *= p < 0,05

4.1.3. Hastaların Biyokimyasal Parametreleri

ST segment yükselmeli MI hastalarının ortalama CK-MB ve cTnT değerleri anlamlı olarak daha yüksek bulundu (sırasıyla; p<0,001 ve p<0,001). Her 2 grubun diğer biyokimyasal parametreleri benzer bulundu (Tablo 5).

Tablo 5. Hastaların Biyokimyasal Parametreleri

Ölçümler	STEMI (n=45)	NSTEMI (n=49)	p
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	147,98±47,85	145,59±48,71	0,768
Hemoglobin (gr/dL)	13,49±2,08	13,18±1,99	0,460
Hematokrit (%)	40,7±6,35	39,75±5,99	0,458
Açlık kan şekeri (mg/dL)	127,76±63,13	157,92±97,34	0,209
BUN (mg/dL)	18,47±11,54	22±13,23	0,115
Kreatinin (mg/dL)	0,95±0,22	1,01±0,42	0,355
Sodyum (mmol/L)	137,49±4	137,1±4,31	0,654
Potasyum (mmol/L)	4,58±0,67	4,57±0,61	0,949
CK-MB (ng/ml)	89,46±96	33,18±30,58	<0,001
cTnT (ng/ml)	6,44±15,25	0,86±1,49	<0,001
Total kolesterol (mg/dL)	174,13±40,99	175,18±38,77	0,899
LDL kolesterol (mg/dL)	111,13±39,02	108,04±31,47	0,672
HDL kolesterol (mg/dL)	34,42±8,57	35,29±10,7	0,583
Trigliserit (mg/dL)	156,27±90,84	160,02±81,86	0,834

eGFR = tahmini glomerüler filtrasyon hızı; LDL= düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL = yüksek yoğunluklu lipoprotein; BUN = kan üre azotu; cTnT = kardiyak troponin T; CK-MB = kreatinin kinaz izoenzim MB; STEMI = ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü; NSTEMI = ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü; *= p < 0,05

4.1.4. Hastaların Ekokardiyografik Parametreleri

ST segment yükselmeli MI hastalarının ortalama ejeksiyon fraksiyonu NSTEMI hastalarına göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p<0,001$). Diğer ekokardiyografik parametreler 2 grup arasında benzer bulundu (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Ekokardiyografik Parametreleri

Ölçümler	STEMI (n=45)	NSTEMI (n=49)	P
SV DSÇ	51,54±4,97	49,86±4,8	0,098
SV SSÇ	36,42±5,86	34,39±5,99	0,100
Aort sistol sonu çapı (mm)	33,64±4,03	33,95±4,11	0,718
Sol atriyum (mm)	39,36±4,58	38,67±4,67	0,477
Fraksiyone kısalma (%)	0,3±0,07	0,31±0,07	0,209
Mitral kapak deselasyon zamanı	203,73±48,38	196,24±41,18	0,420
IVRT	91,44±18,33	86,2±14,9	0,134
E' (m/s)	0,2±0,08	0,21±0,07	0,339
A' (m/s)	0,22±0,05	0,23±0,06	0,222
E/A	1±0,61	0,98±0,46	0,636
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	48,69±9,03	55,84±8,72	<0,001

SV DSÇ = sol ventrikül diyastol sonu çapı; SV SSÇ = sol ventrikül sistol sonu çapı; E' = mitral anüler erken diyastolik akım hızı; A' = mitral anüler geç diyastolik akım hızı; E = mitral kapak erken diyastolik akım hızı; A = mitral kapak geç diyastolik akım hızı; IVRT = izovolümetrik gevşeme zamanı; STEMI = ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü; NSTEMI = ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü; * = $p < 0,05$

4.1.5. Hastaların Arteriyel Sertlik Parametreleri

Miyokart enfarktüsü geçiren hastalar arteriyel sertlik parametreleri açısından karşılaştırıldığında, NDH ve Aixaortik NSTEMI grubunda STEMI hastalarına göre yüksek saptanmasına karşın gruplar arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. Hastaların Arteriyel Sertlik Parametreleri

Ölçümler	STEMI (n=45)	NSTEMI (n=49)	p
ED (ms)	277,89±31,2	276,84±25,45	0,858
RT (ms)	110,67±22,92	110,8±24,61	0,979
SAI (%)	50,97±7,93	50,02±8,42	0,578
DAI (%)	48,87±7,9	50,22±8,51	0,427
DRA	50,77±14,07	51,42±14,64	0,827
Aixbrakiyal (%)	-29,54±28,65	-32,61±26,01	0,581
Aixaortik (%)	19,33±11,69	21,96±13,5	0,407
NDH (m/sn)	9,79±2,09	10,2±2,07	0,349

Aix = augmentasyon indeksi; NDH = nabız dalga hızı; DRA = diyastolik refleks alanı; DAI = diyastolik alan indeksi; SAI = sistolik alan indeksi; RT = dönüş zamanı; ED = ejeksiyon zamanı; STEMI = ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü; NSTEMI = ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü

4.1.6. Takip Sonuçları

Miyokart enfarktüsü geçiren iki grup arasında takipte MACE görülme açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 8).

Tablo 8. Hastaların MACE Görülme Oranları

Ölçümler	STEMI (n=45)	NSTEMI (n=49)	p
MACE			
Hayır	37 (%82)	42 (%86)	0,780
Evet	8 (%18)	7 (%14)	

MACE = major kardiyovasküler olay; STEMI = ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü; NSTEMI = ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü

4.2. Major Kardiyovasküler Olay Gelişen ve Gelişmeyen Hastaların Karşılaştırılması

4.2.1. Hastaların Demografik Özellikleri ve Klasik Risk Faktörleri

Major kardiyovasküler olay gelişen grubun aile öyküsü MACE gelişmeyen hastalardan istatistiksel olarak sınırda anlamlı yüksek bulundu ($p=0,052$). Bulgular tablo 9’da gösterilmiştir.

Tablo 9. Hastaların Demografik Özellikleri ve Klasik Risk Faktörleri

Ölçümler	MACE (-) (n=79)	MACE (+) (n=15)	P
Yaş	61 (%77) 18 (%23)	11 (%73) 4 (%27)	0,745
Cinsiyet Erkek Kadın	59,97±10,62	63,27±14,46	0,303
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	28,31±4,34	27,37±4,13	0,438
Ağırlık	80,58±13,3	79,67±13,52	0,808
Boy	1,69±0,07	1,7±0,05	0,358
Hipertansiyon	36 (%46)	10 (%67)	0,134
Diabetes mellitus	25 (%32)	7 (%47)	0,260
Hiperlipidemi	35 (%44)	9 (%60)	0,264
Sigara	38 (%48)	9 (%60)	0,398
Aile öyküsü	22 (%28)	8 (%53)	0,052

MACE = major kardiyovasküler olay

4.2.2. Hastaların Kan Basıncı ve Nabız Değerleri

Major kardiyovasküler olay görülen hastalarda ortalama kalp hızı ve nabız basıncı, MACE gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,024$ ve $p=0,012$). Bulgular Tablo 10’da gösterilmiştir.

Tablo 10. Hastaların Kan Basıncı ve Nabız Değerleri

Ölçümler	MACE (-) (n=79)	MACE (+) (n=15)	p
Kalp hızı (atım/dk)	80,49±14,4	89,93±15,35	0,024
SKB (mmHg)	135,57±20,78	146,8±26,65	0,070
DKB (mmHg)	79,84±14,63	82±14,27	0,599
OAB (mmHg)	98,37±16,05	103,6±17,64	0,257
NB (mmHg)	55,73±11,87	64,8±16,11	0,012

SKB = sistolik kan basıncı; DKB = diyastolik kan basıncı; OAB = ortalama arter basıncı; NB = nabız basıncı; MACE = major kardiyovasküler olay; * = $p < 0,05$

4.2.3. Hastaların Biyokimyasal Parametreleri

Major kardiyovasküler olay görülen hastalarda HDL kolesterol ortalaması MACE olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,002$). Hastaların biyokimyasal parametreleri Tablo 11’de gösterilmiştir.

Tablo 11. Hastaların Biyokimyasal Parametreleri

Ölçümler	MACE (-) (n=79)	MACE (+) (n=15)	p
eGFR (mL/min/1.73 m ²)	149,24±48,27	133,53±46,21	0,248
Hemoglobin (gr/dL)	13,49±1,84	12,46±2,73	0,179
Hematokrit (%)	40,67±5,54	37,75±8,5	0,220
Açlık kan şekeri (mg/dL)	136,47±69,94	180,4±132,46	0,337
BUN (mg/dL)	18,62±8,66	29,19±22,83	0,159
Kreatinin (mg/dL)	0,96±0,35	1,09±0,29	0,066
Sodyum (mmol/L)	137,48±4,12	136,27±4,3	0,301
Potasyum (mmol/L)	4,53±0,62	4,82±0,7	0,106
CK-MB (ng/ml)	59,21±75,02	64,92±78,07	0,470
cTnT (ng/ml)	2,65±4,27	8,14±25,74	0,824
Total kolesterol (mg/dL)	175,86±39,23	168,47±42,57	0,511
LDL kolesterol (mg/dL)	109,78±34,02	108,13±41,8	0,868
HDL kolesterol (mg/dL)	35,77±10,14	30,13±4,84	0,002
Trigliserit (mg/dL)	159,57±91,57	151,13±46,41	0,729

eGFR = tahmini glomerüler filtrasyon hızı; LDL= düşük yoğunluklu lipoprotein; HDL = yüksek yoğunluklu lipoprotein; BUN = kan üre azotu; cTnT = kardiyak troponin T; CK-MB = kreatinin kinaz izoenzim MB; MACE = major kardiyovasküler olay; *= $p < 0,05$

4.2.4. Hastaların Ekokardiyografik Parametreleri

Major kardiyovasküler olay görülenlerin ortalama E/A oranı MACE görülmeyenlere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek, ortalama EF değerleri ise daha düşük bulundu (sırasıyla $p=0,035$ ve $p=0,002$). Hastaların ekokardiyografik bulguları Tablo 12’de gösterilmiştir.

Tablo 12. Hastaların Ekokardiyografik Parametreleri

Ölçümler	MACE (-) (n=79)	MACE (+) (n=15)	P
SV DSÇ	50,39±4,55	52,13±6,58	0,210
SV SSÇ	35,01±5,63	37,2±7,56	0,196
Aort sistol sonu çapı (mm)	33,66±3,96 33 (27-44)	34,53±4,61	0,450
Sol atriyum (mm)	38,94±4,35	39,33±6,02	0,762
Fraksiyone kısalma (%)	0,31±0,06	0,29±0,09	0,360
Mitral kapak deselasyon zamanı	202,3±43,2	186,8±51,51	0,220
IVRT	89,08±16,06	86,8±20,53	0,632
E' (m/s)	0,2±0,08	0,23±0,06	0,231
A' (m/s)	0,23±0,05	0,2±0,06	0,067
E/A	0,94±0,5	1,25±0,65	0,035
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	53,7±9,14	45,67±8,93	0,002

SV DSÇ = sol ventrikül diyastol sonu çapı; SV SSÇ = sol ventrikül sistol sonu çapı; E' = mitral anüler erken diyastolik akım hızı; A' = mitral anüler geç diyastolik akım hızı; E = mitral kapak erken diyastolik akım hızı; A = mitral kapak geç diyastolik akım hızı; IVRT = izovolümetrik gevşeme zamanı; MACE = major kardiyovasküler olay; * = $p < 0,05$

4.2.5. Hastaların Arteriyel Sertlik Parametreleri

Major kardiyovasküler olay gelişen hastalarda RT, DAI ve DRA ortalamaları MACE olmayan hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla $p<0,001$, $p=0,034$ ve $p=0,013$). Ayrıca MACE olan hastalarda SAI, Aixaortik ve NDH MACE olmayan hastalara göre istatistiksel olarak derecede yüksek bulundu (sırasıyla $p=0,035$, $p=0,033$ ve $p=0,001$). Hastaların arteriyel sertlik parametreleri tablo 13’de gösterilmiştir.

Tablo 13. Hastaların Arteriyel Sertlik Parametreleri

Ölçümler	MACE (-) (n=79)	MACE (+) (n=15)	p
Jugulum-Simfisiz Pubis (cm)	52,9±3,62	52,6±3,44	0,768
ED (ms)	278,35±29,79	272±17,3	0,264
RT (ms)	115,8±21,5	84,07±15,7	<0,001
SAI (%)	49,7±8,17	54,54±6,98	0,035
DAI (%)	50,35±8,23	45,46±6,98	0,034
DRA	52,69±13,66	42,78±15,19	0,013
Aixbrakiyal (%)	-33,07±27,76	-20,99±22,16	0,115
Aixaortik (%)	19,49±12,69	27,08±10,84	0,033
NDH (m/sn)	9,49±1,42	12,69±2,89	0,001

Aix = augmentasyon indeksi; NDH = nabız dalga hızı; DRA = diyastolik refleks alanı; DAI = diyastolik alan indeksi; SAI = sistolik alan indeksi; RT = dönüş zamanı; ED = ejeksiyon zamanı; MACE = major kardiyovasküler olay; * = $p < 0,05$

4.2.6. Major Kardiyovasküler Olay Gelişiminin Lojistik Regresyon Analizi

Miyokart enfarktüsü sonrası MACE gelişiminde nabız dalga hızı, kalp hızı ve ejeksiyon fraksiyonunun bağımsız göstergeler olduğu bulundu (Tablo 14).

Tablo 14. Major Kardiyovasküler Olay Gelişimine En Çok Etki Eden Ölçümlerin Lojistik Regresyonla Belirlenmesi

Ölçümker	p	Odds Ratio (OR)	OR için % 95 GA*
NDH (m/sn)	0,001	2,566	1,447-4,551
Kalp hızı (atım/dk)	0,036	1,080	1,006-1,185
Ejeksiyon fraksiyonu (%)	0,047	0,907	0,823-0,999

NDH = nabız dalga hızı; NB = nabız basıncı; * GA = güven aralığı

4.2.7. Major Kardiyovasküler Olayları Öngörmeye Arteriyel Sertlik Parametrelerinin Duyarlılık ve Özgüllükleri

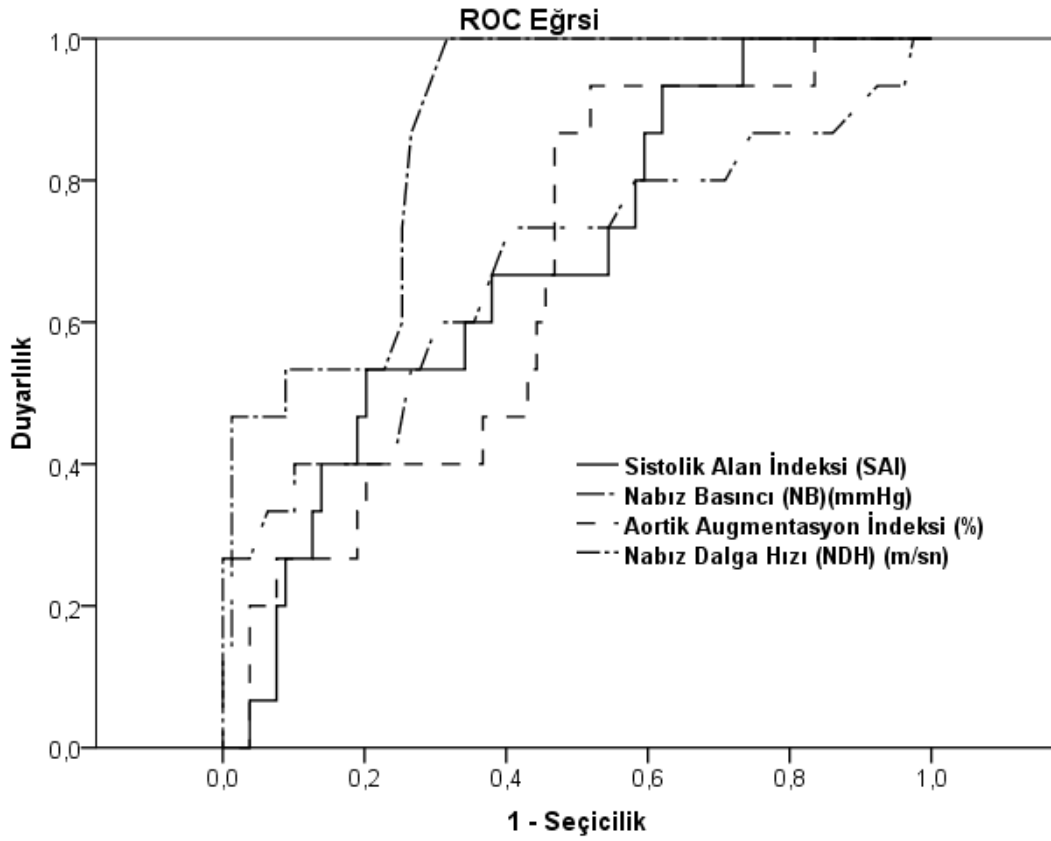
Arteriyel sertlik parametrelerinin ROC analizi ile alan değerleri ve kesim noktaları tablo 15 ve 16’da gösterilmiştir. Arteriyel sertlik parametrelerinin ROC eğrileri Şekil 6 ve 7’de gösterilmiştir.

Tablo 15. Receiver Operator Characteristic (ROC) Analizi Sonucunda Elde Edilen Alan Değerleri ve Kesim Noktaları

Ölçümler	EAKA*	Kesim Noktası	Duyarlılık	Özgüllük
NDH (m/sn)	0,868	10,15	86,7	73,4
SAI (%)	0,684	52,25	66,7	62
NB (mmHg)	0,674	59,5	73,3	59,5
Aixaortik (%)	0,664	21,715	66,7	54,4

NDH= nabız dalga hızı; SAI= sistolik alan indeksi; NB= nabız basıncı; Aix = augmentasyon indeksi;
* EAKA: Eğri altında kalan alan

Bu tabloda duyarlılık değeri, bireyin ölçümünün belirlenen kesim noktası değerinden yüksek olması durumunda bireyde MACE gelişme olasılığını göstermektedir. Özgüllük değeri ise, bireyin ölçümünün belirlenen kesim noktası değerinden düşük olması durumunda bireyde MACE gelişmeme olasılığını göstermektedir.



ROC = receiver operator characteristic

Şekil 6. Arteriyel sertlik parametrelerinin ROC eğrileri

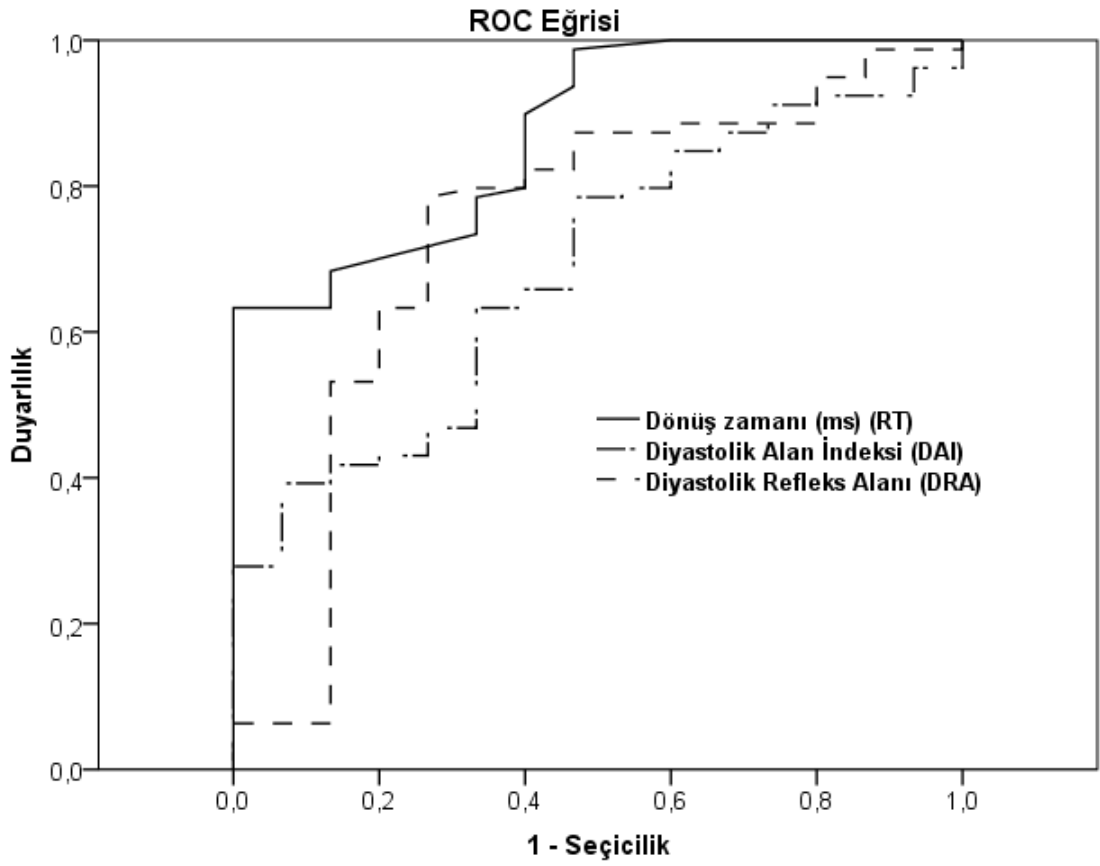
Tablo 16. Receiver Operator Characteristic (ROC) Analizi Sonucunda Elde Edilen Alan Değerleri ve Kesim Noktaları

Ölçümler	EAKA*	Kesim Noktası	Duyarlılık	Özgüllük
DAI (%)	0,687	46,9	65,8	60
RT (ms)	0,873	94,5	79,7	60
DRA	0,735	40,75	78,5	73,3

DAI = Diyastolik Alan İndeksi; RT = dönüş zamanı; DRA = diyastolik refleks alanı;

* EAKA: Eğri altında kalan alan

Bu tabloda duyarlılık değeri, bireyin ölçümünün belirlenen kesim noktası değerinden düşük olması durumunda bireyde MACE gelişme olasılığını göstermektedir. Özgüllük değeri ise, bireyin ölçümünün belirlenen kesim noktası değerinden yüksek olması durumunda bireyde MACE gelişmeme olasılığını göstermektedir.



ROC = receiver operator characteristic

Şekil 7. Arteriyel sertlik parametrelerinin ROC eğrileri

4.2.8. Gruplar Arası Korelasyonlar

Gruplar arası arteriyel sertlik parametreleri açısından zayıf pozitif korelasyonlar saptanmıştır (Tablo 17 ve 18). ST yükselmeli MI grubunda brakial augmentasyon indeksi ile nabız dalga hızı, NSTEMI grubunda brakial augmentasyon indeksi ile aortik augmentasyon indeksi, MACE (-) grupta aortik augmentasyon indeksi ile nabız dalga hızı arasındaki korelasyonlar daha güçlüdür.

Tablo 17. Miyokart Enfarktüs Hasta Grupları Arası Korelasyon Değerlerinin Karşılaştırılması

STEMI			NSTEMI		
İkililer	Korelasyon Katsayısı	P	İkililer	Korelasyon Katsayısı	P
Brakiyal Augmentasyon İndeksi			Brakiyal Augmentasyon İndeksi		
Nabız Dalga Hızı	0,413	0,005	Aortik Augmentasyon İndeksi	0,426	0,002
			Nabız Dalga Hızı	0,336	0,018
Aortik Augmentasyon İndeksi			Aortik Augmentasyon İndeksi		
Nabız Dalga Hızı	0,390	0,008	Nabız Dalga Hızı	0,394	0,005
Nabız Dalga Hızı			Nabız Dalga Hızı		
			Sistolik Kan Basıncı	0,284	0,048
			Diastolik Kan Basıncı	0,289	0,044
			Ortalama Arter Basıncı	0,297	0,038

Tablo 18. Major Kardiyovasküler Olay Grupları Arası Korelasyon Değerlerinin Karşılaştırılması

MACE (-)			MACE (+)		
İkililer	Korelasyon Katsayısı	P	İkililer	Korelasyon Katsayısı	P
Brakiyal Augmentasyon İndeksi			Anlamlı korelasyon saptanamadı		
Aortik Augmentasyon İndeksi	0,322	0,003			
Nabız Dalga Hızı	0,355	0,001			
Aortik Augmentasyon İndeksi					
Nabız Dalga Hızı	0,383	0,001			
Nabız Dalga Hızı					
Sistolik Kan Basıncı	0,226	0,046			
Diastolik Kan Basıncı	0,237	0,035			
Ortalama Arter Basıncı	0,244	0,030			

5. TARTIŞMA

Arter sertleşmesi sonucu sol ventrikül ard yükü artar, bu da sol ventrikül hipertrofisi⁽¹²⁶⁾ ve artmış oksijen ihtiyacına yol açar.^(127,128) Diğer yandan, santral nabız basıncı artışı ve diyastolik kan basıncının azalması sonucunda da subendokardiyal iskemi tetiklenir.⁽¹⁰⁹⁾ Bu bilgi ışığında artmış arter sertliğinin daha ziyade NSTEMI gelişimiyle ilişkili olması beklenmektedir. Montalescot ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NSTEMI hastalarının ortalama SKB ve NB'ları STEMI hastalarına göre anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada ortalama kalp hızı NSTEMI grubunda STEMI grubuna göre sınırdan yüksek saptanmıştır⁽¹⁵¹⁾. Ancak MI hasta grupları arasında arteriyel setliğin değerlendirildiği bir çalışma bulunmamaktadır. Çalışmamızda NSTEMI grubunda STEMI grubuna göre nabız basıncı anlamlı derecede yüksek saptandı. Aortik Aix, NDH NSTEMI grubunda daha yüksek saptandı, ama bu bulgular arasında istatistiksel anlamlı fark görülmedi. Arteriyel sertliğin daha ziyade subendokardiyal iskemiyle ilişkili olabileceği düşünüldüğünde hasta sayısı artırıldığında gruplar arasında istatistiksel anlam elde edilebilir.

Yapılan çalışmalarda erken dönem (1. Ay) mortalite oranları STEMI hastalarında NSTEMI hastalarına göre daha yüksek (sırasıyla, % 7 ve % 5); fakat 6. ay sonunda her iki grupta benzer olduğu bildirilmiştir (sırasıyla, % 12 ve % 13).^(135,136) Bu fark hasta profillerinin farklı olmasına bağlı olabilir; çünkü NSTE-AKS hastaları daha yaşlı olma eğilimi gösterir. Ayrıca bu hastalarda DM ve diğer komorbiditeler daha sıktır.^(137,138) Çalışmamızda STEMI ve NSTEMI hasta grupları arasında 1 yıllık takipte MACE görülme oranları açısından anlamlı fark saptanmadı. On iki ay boyunca ST yükselmeli hastaların 8'inde (% 18), ST yükselmez MI hastalarının 7'sinde (%14) MACE gelişti.

Çalışmalar, koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak soygeçmişin önemini göstermiştir. Ailede erken koroner arter hastalığı öyküsünün, riski 1,5-1,7 arasında ve klasik risk faktörlerinden bağımsız olarak etkilediği gösterilmiştir.⁽¹⁴⁶⁾ Bizim çalışmamızda MACE gelişen hastalarda aile öyküsü MACE gelişmeyen hastalara göre istatistiksel sınırdan anlamlı yüksek bulunmuştur.

Artmış damar duvar sertliği nabız basıncını yükseltir. Birincil ve rekürren miyokart enfarktüsü gelişebilir. Miyokart enfarktüsü geçiren 2,231 hastayı içeren bir

çalışmada mortaliteyi belirlemede nabız basıncı, ortalama arter basıncı, yaş, cinsiyet, ejeksiyon fraksiyonu karşılaştırılmış ve çok yönlü analizlerde nabız basıncının total mortaliteyi belirlemede en değerli parametre olduğu saptanmıştır.⁽¹²⁹⁾ Hem SKB, hem de DKB 50-60 yaşlarına doğru artar. Sonraki dönemde olguların büyük kısmında SKB artışı DKB'na oranla daha fazla olur. Bu artışın sebebi arter duvarının giderek daha fazla sertleşmesidir. Yapılan çalışmalarda nabız basıncının yaşla yükseldiği, kardiyovasküler mortaliteyi ortalama arter basıncı ve diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak arttırdığı bildirilmiştir ^(111,140). Benetos ve arkadaşları 19.083 hastayı 19,5 yıl takip etmişlerdir. Geniş nabız basıncının kardiyovasküler mortaliteyi öngörmede ortalama arter basıncı ve yaştan daha değerli olduğunu saptamışlardır. Nabız basıncı ≤ 50 mmHg olan hasta grubuna göre, NB ≥ 65 mmHg olanlarda kardiyovasküler mortalite riski yaklaşık 2 kat daha fazladır.⁽¹⁴¹⁾ Çalışmamızın ROC analizi sonuçlarında nabız basıncının MACE gelişme riski için kesim noktası % 73 duyarlılık ve % 59,5 özgüllük ile 59,5 mmHg saptanmıştır. Ancak çalışmamızda NB MACE gelişimi için bağımsız bir gösterge olarak bulunmadı. Bunun muhtemel nedeni takipte MACE gelişen hasta sayısının düşük kalmasıdır.

Akut MI tanısı ile yatırılan hastalarda başvuru anındaki yüksek kalp hızının takiplerde mortaliteyi arttırdığı gösterilmiştir.⁽¹⁰⁶⁾ Çalışmamızda da MACE gelişen hastalarda kalp hızı gelişmeyenlere göre anlamlı yüksek bulundu. Kalp hızı miyokart oksijen tüketiminin önemli bir belirleyicisidir. Kalp hızı arttıkça diyastol süresi kısalır, miyokart oksijen gereksinimi artar. Oksijen sunumu azaldıkça miyokart iskemisi tetiklenir.⁽¹⁵²⁾

Akut STEMI hastalarının dahil edildiği bir çalışmada HDL kolesterolün majör kardiyovasküler olay gelişimi üzerine olan etkisi araştırılmıştır. Düşük HDL kolesterolün 6.ve 12. aylarda artmış MI, ölüm ve revaskülarizasyon ile ilişkili olduğu saptanmıştır.⁽¹⁴⁹⁾ Çalışmamızda majör kardiyovasküler olay gelişen hasta grubunda HDL kolesterol düzeyi gelişmeyenlere göre anlamlı düşük saptandı, diğer biyokimyasal parametreler arasında farklılık gözlenmedi.

Akut MI hastalarının dahil edildiği bir başka çalışmada ejeksiyon fraksiyonunun majör kardiyovasküler olay gelişimi üzerine olan etkisini araştırılmıştır. Hastalar yaklaşık 4 yıl takip edilmiştir. Başvuru anında ejeksiyon fraksiyonu <40 olanlarda ölüm, akut MI ve stent trombozu riski %41-55 arası olanlara göre 5 kat, >40 olanlara

göre 20 kat artmaktadır.⁽¹⁵⁰⁾ Çalışmamızda MACE gelişen hastalarda ejeksiyon fraksiyonu gelişmeyenlere göre anlamlı düşük saptandı ve ejeksiyon fraksiyonundaki yüzde birlik azalmanın MACE görülme riskini 1,103 kat arttırdığı görüldü.

Vlachopoulos ve arkadaşlarının yayınladığı bir metaanalizin sonucunda yüksek riskli grupta (hipertansiyon, koroner arter hastalığı) genel popülasyona göre aortik nabız dalga hızının kardiyovasküler olay gelişimini öngörme açısından klasik risk faktörlerinden çok daha üstün olduğunu belirtmişlerdir. Hasta takip süreleri ortalama 7,7 yıldır. Bu çalışmada nabız dalga hızındaki her bir birim artış toplam kardiyovasküler olayları, kardiyovasküler mortaliteyi ve tüm nedenlere bağlı ölümleri sırasıyla; 2.26, 2.02 ve 1.90 kat arttırmıştır.⁽¹³³⁾ Anderson ve arkadaşlarının 174 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada kardiyovasküler mortaliteyi belirlemede aortik nabız dalga hızının kesim noktasını 10,6 m/sn hesaplamışlardır.⁽¹³⁰⁾ Bir başka çalışmada koroner arter hastalığı olan ve göğüs ağrısı ile başvuran 497 hastada arteriyel sertlik bakılmış. Ölçümler intraarteriyel yapılmıştır. Hastalar ortalama 2,6 yıl takip edilmiş ve 1 ölüm, 120 kardiyovasküler olay izlenmiştir. Aortik nabız dalga hızının kardiyovasküler olayları belirlemede bağımsız bir risk faktörü olduğu saptanmıştır. Choi ve arkadaşlarının yaptığı bu çalışmada nabız dalga hızının MACE gelişimindeki kesim noktası 12,5 m/sn bulunmuştur. Aortik NDH'daki her bir birim artış yeni kardiyovasküler olay gelişimi ile 2,5 kat ve yeni KAH gelişimi ile 1,86 kat ilişkili bulunmuştur.⁽¹³¹⁾ Koroner arter hastası 161 bireyin katıldığı bir çalışmada nabız dalga hızı ölçümü ile arteriyel sertliğin prognoza olan etkisi araştırılmış. Hastalar ortalama 3,5 yıl takip edilmiş. Altıncı ayda nabız dalga hızında artış olan grupta, nabız dalga hızı artmayan gruba göre yeniden kardiyovasküler olay geçirme oranları anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada nabız dalga hızında artış görülen bireylerde kardiyovasküler olay geçirme riski yaklaşık 4 kat artmıştır. Nabız dalga hızının duyarlılığı %80, özgüllüğü %54 saptanmıştır.⁽⁴⁾ Başka bir çalışmaya koroner arter hastaları dahil edilmiş ve arteriograf cihazı ile ölçümler yapılmıştır. Nabız dalga hızı ve Aix koroner arter hastalığı olmayanlara göre istatistiksel anlamlı yüksek bulunmuştur.⁽¹³⁹⁾ Ancak akut MI'da arteriyel sertlik parametrelerini ve prognozu değerlendiren bir çalışma bulunmamaktadır.

Çalışmamızda NDH, kalp hızı ve EF'nin MACE gelişiminde bağımsız göstergeler olduğu bulundu. Nabız dalga hızı değerindeki her bir m/sn artışın kişinin

MACE riskini 2,566 kat arttırdığı saptandı. Nabız dalga hızı kesim değeri 10,15 m/sn alındığında %86,7 duyarlılık ve %73,4 özgüllük ile MACE'nin öngörülebileceği belirlendi. Çalışmamızda MACE gelişen hastalarda aortik Aix gelişmeyenlere göre anlamlı yüksek bulundu. Diyastolik refleks alanı, diyastolik alan indeksi, sistolik alan indeksi, dönüş zamanı arteriograf cihazı ile ölçülen parametrelerdir ve şimdiye kadar yapılan çalışmalarda kullanılmamıştır. Bu parametreler de MACE gelişen hastalarda gelişmeyenlere göre anlamlı farklı saptandı. Ancak bunların MACE gelişiminde bağımsız gösterge olmadığı belirlendi.

Pannier ve arkadaşları, son dönem böbrek hastalarının dahil edildiği bir çalışmada aynı anda aorta, brakial ve femoral arter NDH ölçümlerini kayıt etmişlerdir. Hastaları 70 ay boyunca takip etmişler ve sadece aortadan ölçülen NDH ölçümünün kardiyovasküler olay gelişimi ve mortalitenin temel belirleyicisi olduğunu saptamışlardır.⁽⁸⁾ Bu bulgular yapılan diğer çalışmalarla desteklenmiştir.⁽⁷⁾

Avrupa arteriyel hipertansiyon kılavuzu, NDH artışını son organ hasarı için bir risk faktörü olarak tanımlamıştır. Kılavuza giren çalışmaların çoğu SphygmoCor yöntemi kullanılarak yapılmıştır.⁽¹⁴²⁾ Yeni bir method olan Arteriograf ile SphygmoCor yöntemi sonuçları benzerdir ve yapılan çalışmalarla desteklenmiştir. Normal hasta popülasyonunda nabız dalga hızını ölçen cihazların karşılaştırıldığı bir çalışmada SphygmoCor ve Arteriograf ölçüm sonuçları birbirine benzer (sırasıyla; $8,1 \pm 1,1$ m/s ve $8,6 \pm 1,3$ m/s), Complior metodunda ise yüksek saptanmıştır ($10,1 \pm 1,7$ m/s). Bunun nedeni, Complior yönteminde ölçülen nabız dalgasının katettiği mesafe diğer yöntemlere göre fazladır.⁽¹²¹⁾ Arteriograf cihazının sağladığı uyumlu sonuçlar kılavuz bilgileriyle benzerdir.⁽⁵²⁾

Ayrıca arteriograf cihazı ölçümüyle elde edilen değerler kateterizasyon esnasında yapılan ölçümlerle benzer bulunmuştur. Sistolik kan basıncı, Aix ve NDH, invaziv (Kateterizasyon) ve osilometrik (Arteriograf) olarak karşılaştırılmış ve benzer sonuçlar elde edilmiştir.⁽¹⁴³⁾

Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda normal popülasyonda, diyabetik hastalarda, esansiyel hipertansiyonda, böbrek yetersizliğinde ve koroner arter hastalığında arteriyel sertliğin kardiyovasküler olay geçirme riski ile olan ilişkisi araştırılmıştır.^(4, 6, 7, 8) Artmış arteriyel sertliğin kardiyovasküler olay gelişme riskini arttırdığı görülmüş, ama MI nedeniyle yatırılan hastalarda böyle bir değerlendirme yapılmamıştır. Miyokart

enfarktüsü geçiren hastalarda yeniden olay geçirme riskinin tahmin edilmesi ve yüksek riskli hastaların daha yakından takibi gerekmektedir. Arteriyel sertliğin prognoz belirlenmesinde gösterdiği başarı üzerine MI ile yatırılan hastalarda arteriyel sertlik parametrelerinin incelenmesi gereksinimi doğmuştur.

Akut MI hastalarında özellikle ilk saatlerde mortalite riski yüksek olduğundan ilk başvurudan hemen sonra dikkatli bir risk ve prognoz değerlendirmesi yapılmalıdır. Prognoz tayininde hastanın klinik durumu, EKG, labaratuvar parametreleri ve risk skorları kullanılmaktadır⁽¹³²⁾. Çalışmamızda MI tanısı ile yatırılan hastalarda osilometrik bir yöntem olan arteriograf cihazı ile aortun sertlik parametrelerinin ölçülmesi ve prognoz tayini amaçlanmıştır. Aterosklerotik vasküler hastalık ilerlemiş olsa da eğer kan akımı korunmuş ise hastalar klinik olarak sessiz seyredebilir. Dolayısıyla invaziv olmayan bir method (arteriograf cihazı) ile MACE kliniği ortaya çıkmadan patolojik arteriyel sertliğin erken tespit edilmesi sağlanabilir. Bu da kardiyovasküler olaylara karşı primer koruma sağlanması ve komplikasyon gelişiminin engellenmesi açısından önem taşımaktadır.

6. SINIRLAMALAR

1. Çalışmamızda kontrol grubunun olmaması nedeni ile MI hastaları ile sağlıklı bireyler arasında değerlendirme yapılamamıştır.
2. Çalışmaya alınan hasta sayısı 94'dür. Hasta sayısının arttırılması ile STEMI ve NSTEMI grupları arasında arteriyel sertlik parametreleri açısından daha objektif veriler elde edilebilir.
3. Çalışmamızda hastalarda, yatış esnasında ve takipte tedavi protokolleri karşılaştırılmamıştır.
4. Gruplar arası revaskülarizasyon stratejileri değerlendirmeye alınmamıştır.
5. Hastaların takibi çoğunlukla telefon ile ulaşılarak yapılmış, takip sürecinde arteriyel sertlik parametrelerinin değişimi aylara göre incelenememiştir.
6. Çalışmanın MACE sayısının az olması anlamlı görülmeyen bazı prognostik faktörlere etki etmiş olabilir.

7. SONUÇ

1. Miyokart enfarktüsü geçiren hastalar arteriyel sertlik parametreleri açısından karşılaştırıldığında nabız basıncı NSTEMI grubunda anlamlı derecede yüksek saptandı. Ancak diğer arteriyel sertlik parametreleri NSTEMI ve STEMI hastalarında benzerdir.

2. Major kardiyovasküler olay gelişen hastalarda ortalama kalp hızı ve nabız basıncı değerleri gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

3. Major kardiyovasküler olay geçiren hastalarda nabız dalgası dönüş zamanı, diyastolik alan indeksi, diyastolik refleks alanı gelişmeyen hastalara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede daha düşük, sistolik alan indeksi, aortikAix ve nabız dalga hızı anlamlı derecede daha yüksek bulunmuştur.

4. Akut MI geçiren hastalarda MACE gelişimini öngörmede bağımsız göstergeler nabız dalga hızı, kalp hızı ve ejeksiyon fraksiyonudur. Ancak en güçlü prognostik gösterge nabız dalga hızıdır.

5. Bu sonuçlardan yola çıkarak akut MI tanısı ile yatırılan hastalarda prognozu belirlemede arteriyel sertliğin, özellikle nabız dalga hızının değerlendirilmesi ve yüksek tespit edilen hastaların kardiyolojik açıdan yakın takibe alınması önerilir.

KAYNAKLAR

1. **Murray CJ, Lopez AD.** Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* **1997**;349:1498–1504
2. **ESC Uygulama Kılavuzları Komitesi.** Isırcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları. *G Ital Cardiol (Rome)*. **2012**;13:171-228
3. **Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al:** 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. *J Am Coll Cardiol*. **2007**;50:1-157
4. **Orlova IA, Nuraliev EY, Yarovaya EB, Ageev FT.** Prognostic value of changes in arterial stiffness in men with coronary artery disease. *Vasc Health Risk Manag*. **2010**;6:1015-21.
5. **Chirinos JA, Zambrano JP, Chakko S, Veerani A, Schob A, Willens HJ, Perez G, Mendez AJ.** Aortic pressure augmentation predicts adverse cardiovascular events in patients with established coronary artery disease. *Hypertension*. **2005**;45(5):980-5
6. **Laurent S, Boutouyrie P, Asmar R, Gautier I, Laloux B, Guize L, Ducimetière P, Benetos A.** Aortic stiffness is an independent predictor of all-cause and cardiovascular mortality in hypertensive patients. *Hypertension*. **2001**;37:1236–1241.
7. **Cruickshank K, Riste L, Anderson SG, Wright JS, Dunn G, Gosling RG.** Aortic pulse-wave velocity and its relationship to mortality in diabetes and glucose intolerance: an integrated index of vascular function? *Circulation*. **2002**;106:2085–2090
8. **Pannier B, Guérin AP, Marchais SJ, Safar ME, London GM.** Stiffness of capacitive and conduit arteries: prognostic significance for end-stage renal disease patients. *Hypertension*. **2005**;45(4):592-6
9. **Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA.** *Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification*. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: UK, Blackwell Publishing; **2006**;20: 333–366
10. **Enos Wf, Holmes Rh, Beyer J.** Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. *J Am Med Assoc*. **1953**;152(12):1090-3
11. **Joseph A, Ackerman D, Talley JD, Johnstone J, Kupersmith J.** Manifestations of coronary atherosclerosis in young trauma victims--an autopsy study. *J Am Coll Cardiol*. **1993**;22(2):459-67.
12. **Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, Newman WP 3rd, Tracy RE, Wattigney WA.** Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults. The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med*. **1998**;338(23):1650-6.
13. **Falk E, Shah PK, Fuster V.** Coronary plaque disruption. *Circulation*. **1995**;92(3):657-71.
14. **Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessums L, Liang Y, Virmani R.** Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation*. **1995**;92(7):1701-9
15. **Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL.** Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. **1989**;320(14):915-24

16. **Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH.** The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1992; 326(5):310-8
17. **Furchgott RF, Zawadzki JV.** The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature.* 1980; 288(5789):373-6
18. **Vane JR, Anggård EE, Botting RM.** Regulatory functions of the vascular endothelium. *N Engl J Med.* 1990;323(1):27-36.
19. **Boger RH, Bode-Boger SM, Theile W.** Biochemical evidence of impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation* 1997; 95:2068-2074.
20. **Diodali JG, Dakak N, Gilligan DM.** Effect of atherosclerosis on endothelium dependent inhibition of platelet activation in humans. *Circulation* 1998;98:1724
21. **Shah PK.** New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997;79:17-23.
22. **Farugi RM, Di Corleto PE.** Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *BHJ* 1993; 69:19-29.
23. **Balletshofer BM, Ritting K, Enderle MD, et al.** Endothelial dysfunction is detectable in young normotensive first degree relatives of subjects with type II diabetes in association with insulin resistance. *Circulation* 2000; 101:1780-84.
24. **Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE.** Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and LDL levels. *JACC* 1996; 28:573-579
25. **Bellamy MF, McDowell IFW, Ramsey MW.** Hyperhomocystinemia after an oral methionin loaded acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998; 98:1848-1852.
26. **Ross R.** Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
27. **Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA.** Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation* 2000; 101:1500-1502.
28. **Kopprasch S, Pietzsch J, Kuhlisch E, Fuecker K, Temelkova-Kurktschiev T, Hanefeld M, Kühne H, Julius U, Graessler J.** *Diabetes.* 2002;51(10):3102-6
29. **Miyazaki A, Nakayama H, Horiuchi S.** *Trends Cardiovasc Med.* 2002;12(6):258-62
30. **Miller YI, Chang MK, Binder CJ.** Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 2003; 14:437.
31. **Annex BH, Denning SM, Channon KM, Sketch MH, Stacks RS, Morissey JH.** Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. *Circulation* 1995; 9:619-22.
32. **Boger RH, Bode-Boger SH, Szuba A.** Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction. *Circulation* 1998; 98:1842-1847.
33. **Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S.** Reactive oxygen species are involved in smoking induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: An invitro demonstrations in human coronary artery endothelial cells. *Circulation* 2003; 107:2342.
34. **Matetzky, S, Tani, S, Kangavari, S, et al.** Smoking increases tissue factor expression in atherosclerotic plaques: implications for plaque thrombogenicity. *Circulation* 2000; 102:602.

35. **Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M.** Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* **1998**;330:229-234.
36. **Kannel W.** Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* **1996**; 275:1571–1576.
37. **Vasan R, Larson MG, Leip EP, Kannel WB, Levy D.** Assessment of frequency of progression to hypertension in non-hypertensive participants in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* **2001**;358: 1682–1686.
38. **Hebert PR, Moser M, Mayer J, Glynn RJ, Hennekens CH.** Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease. *Arch Intern Med.* **1993**; 153:578-581.
39. **Stamler J, Wentworth D, Neaton JD.** Is relationship between serum cholesterol and risk of premature death from coronary heart disease continuous and graded? Findings in 356,222 primary screenees of the Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) *JAMA* **1986**; 256:2823-8.
40. **Baigent C et al:** Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaborators. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. *Lancet* **2005**;366:1267–1278.
41. **Thompson PD, Buchner D, Pina IL et al:** Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation* **2003**;107:3109.
42. **Manson JE et al.** Walking compared with vigorous exercise for the prevention of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* **2002**;347:716-25
43. **Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS Jr.** Physical activity and coronary heart disease risk in men: does the duration of exercise episodes predict risk? *Circulation* **2000**;102(9):981-6.
44. **Hu FB, Stampfer MJ, Colditz GA, et al.** Physical activity and risk of stroke in women. *JAMA* **2000**;283:2961-7.
45. **Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM.** Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* **2002**;346:393-403.
46. **Ford ES.** Does exercise reduce inflammation? Physical activity and C-reactive protein among U.S. adults. *Epidemiology* **2002 Sep**;13;561-8.
47. **Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Johnson CL.** Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA.* **2002**;288:1723-7.
48. **Grundey SM, Howard B, Smith S Jr, Eckel R, Redberg R, Bonow RO.** Prevention Conference VI: Diabetes and Cardiovascular Disease: executive summary: conference proceeding for healthcare professionals from a special writing group of the American Heart Association. *Circulation.* **2002**;105:2231-9.
49. **Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, O'Connor G, Betteridge J, Klein N, Steptoe A, Deanfield JE.** Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* **2000**;102:2473-8.

50. **Hjemdahl P.** Stress and the metabolic syndrome: an interesting but enigmatic association. *Circulation*. **2002**;106:2634-6.
51. **Lampert R, Jain D, Burg MM, Batsford WP, McPherson CA.** Destabilizing effects of mental stress on ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators. *Circulation*. **2000**;101:158-64.
52. **Mosca L et al.** American Heart Association.Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women. *Circulation* **2004**;109: 672–693.
53. **Calabró P, Willerson JT, Yeh ET.** Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*. **2003**;108:1930-2.
54. **Ridker PM.** Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*. **2003**;108:2292-7.
55. **Devaraj S, Xu DY, Jialal I.** C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*. **2003**;107:398-404.
56. **Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET.** Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* **2000**; 102:2165.
57. **Hoffmeister HM et al.** Comparison of C-reactive protein and terminal complement complex in patients with unstable angina pectoris versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol*. **2002**;89:909-12.
58. **Margaglione M, Cappuci G, Colazzio D, et al.** Fibrinogen plazma levels in an apparently healthy general population: Relation to enviromental and genetic determinants. *Thromb Haemost*. **1998**;80:805
59. **Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ.** A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study, *J Am Coll Cardiol* **1999**;33:1347
60. **Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N.** Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* **2001**;285:2481-5.
61. **Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N.** C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*. **2000**;342:836-43.
62. **Menown IB, Mathew TP, Gracey HM, et al.** Prediction of Recurrent Events by D-Dimer and Inflammatory Markers in Patients with Normal Cardiac Troponin I (PREDICT) Study. *Am Heart J*. **2003**;145:986-92.
63. **Welch GN, Loscalzo J.** Homocysteine and atherothrombosis. *N Engl J Med*. **1998**;338:1042-50.
64. **Vasan RS, Beiser A, D'Agostino RB, Levy D, Selhub J, Jacques PF, Rosenberg IH, Wilson PW.** Plasma homocysteine and risk for congestive heart failure in adults without prior myocardial infarction. *JAMA*. **2003**;289:1251-7.
65. **Schnyder G, Roffi M, Flammer Y, Pin R, Hess OM.** Effect of homocysteine-lowering therapy with folic acid, vitamin B12, and vitamin B6 on clinical outcome after percutaneous coronary intervention: the Swiss Heart study: a randomized controlled trial. *JAMA*. **2002**;288:973-9.

66. **Danesh J, Collins R, Peto R.** Lipoprotein(a) and coronary heart disease. Meta-analysis of prospective studies. *Circulation*. **2000**;102:1082-5.
67. **Sechi LA, Kronenberg F, De Carli S, Falletti E, Zingaro L, Catena C, Utermann G, Bartoli E.** Association of serum lipoprotein(a) levels and apolipoprotein(a) size polymorphism with target-organ damage in arterial hypertension. *JAMA*. **1997**;277:1689-95.
68. **Eriksson P, Kallin B, van 't Hooft FM, Båvenholm P, Hamsten A.** Allele-specific increase in basal transcription of the plasminogen-activator inhibitor 1 gene is associated with myocardial infarction. *Proc Natl Acad Sci U S A*. **1995**;92:1851-5.
69. **Ossei-Gerning N, Mansfield MW, Stickland MH, Wilson IJ, Grant PJ.** Plasminogen activator inhibitor-1 promoter 4G/5G genotype and plasma levels in relation to a history of myocardial infarction in patients characterized by coronary angiography. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. **1997**;17:33-7.
70. **Davies MJ, Richardson PJ, Woolf N, Katz DR, Mann J.** Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* **1993**;69:377-81.
71. **Libby P.** Inflammation in atherosclerosis. *Nature* **2002**;420:868–874.
72. **Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ.** Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* **2002**;91:281–291.
73. **Farb A et al.** Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation*. **1996**;93(7):1354-63.
74. **Coller BS.** The role of platelets in arterial thrombosis and the rationale for blockade of platelet GPIIb/IIIa receptors as antithrombotic therapy. *Eur Heart J*. **1995**;16: 11-15.
75. **Ip JH, Fuster V, Badimon L, Badimon J, Taubman MB, Chesebro JH.** Syndromes of accelerated atherosclerosis: Role of vascular injury and smooth muscle cell proliferation. *J Am Coll Cardiol*. **1990**;15(7):1667-87.
76. **Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP.** Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **2000**;36(3):959-69.
77. **Bean WB.** Masquerades of myocardial infarction. *Lancet* **1977**;1: 1044-1046
78. **Gregoratos G.** Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. *Am J Geriatr Cardiol*. **2001**;6:345-7.
79. **Falk E.** Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* **1985**;71:699–708.
80. **Kaul P et al.** Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARA-GON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* **2001**;38:64–71.
81. **Harvey D. White.** *Non-ST elevation acute coronary syndromes: Unstable angina and Non-ST-elevation myocardial infarction.* In: Topol Textbook of Cardiovascular Medicine 2nd ed. Philadelphia, LippincotWilliams& Wilkins Inc. **2002**;351-84.

82. **Keeley EC, Boura JA, Grines CL.** Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* **2006**;367:579–588.
83. **Hasche ET, Fernandes C, Freedman SB, Jeremy RW.** Relation between ischemia time, infarct size, and left ventricular function in humans. *Circulation*. **1995**;92:710-719.
84. **Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML.** Acute myocardial infarction. *Lancet*. **2003 Mar 8**;361(9360):847-58.
85. **Sharpe N.** Myocardial infarction and heart failure. The common ground. *Circulation*. **1993**;87(3):1037-9
86. **Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB.** Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* **2006**; 333:1091.
87. **Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E.** The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* **2000**;284:835–842.
88. **Killip T, Kimball JT.** Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit: A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* **1967**; 20: 457-64.
89. **Kontos MC, de Lemos JA, Ou FS, Wiviott SD, Foody JM, Newby LK, Chen A, Roe MT.** Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: an undertreated but high-risk patient group: results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network—Get With The Guidelines (NCDR ACTIONGWTG) Registry. *Am Heart J* **2010**;160:819–825.
90. **Giannitsis E, Becker M, Kurz K, Hess G, Zdunek D, Katus HA.** High-sensitivity cardiac troponin T for early prediction of evolving non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with suspected acute coronary syndrome and negative troponin results on admission. *Clin Chem* **2010**;56:642–650.
91. **Weber M, Bazzino O, Estrada JJN, Miguel R, Salzberg S, Fuselli JJ, Liebetrau C, Woelken M, Moellmann H, Nef H, Hamm C.** Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J* **2011**;162:81–88..
92. **Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS.** Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* **2011**;10.1093/eurheartj/ehq509.
93. **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* **2000**;343:1139–1147.
94. **Suleiman M, Hammerman H, Boulous M, Kapeliovich MR, Suleiman A, Agmon Y, Markiewicz W, Aronson D.** Fasting glucose is an important independent risk factor for 30-day mortality in patients with acute myocardial infarction: a prospective study. *Circulation* **2005**;111:754–760.
95. **Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr.** Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* **2002**; 106:974–980.

96. **Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP, Burton PB, Murphy SA, McCabe CH, Gibson CM, Braunwald E.** Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* **2005**;111:2042–2049.
97. **Zeicher AM, Krause T, Schächinger V, Minners J, Moser E.** Impaired endothelium-dependent vasodilation of coronary resistance vessels is associated with exercise-induced myocardial ischemia. *Circulation*. **1995**; 91(9): 2345-52
98. **Giannuzzi P, Imparato A, Temporelli PL, et al.** Doppler derived mitral deceleration time of early filling as a strong predictor of pulmonary capillary wedge pressure in postinfarction patients with left ventricular systolic dysfunction. *J Am Coll Cardiol* **1994**; 23: 1630-1637.
99. **Saba PS, Roman MJ, Pini R, Spitzer M, Ganau A, Devereux RB.** Relation of arterial pressure waveform to left ventricular and carotid anatomy in normotensive subjects. *J Am Coll Cardiol*. **1993**; 22:1873-80.
100. **Van Bortel LM, Duprez D, Starmans-Kool MJ et al.** Clinical applications of arterial stiffness, Task Force III: recommendations for user procedures. *Am J Hypertens*. **2002**;15(5):445-52
101. **Mitchell GF, Izzo JL Jr.** Evaluation of arterial stiffness. *Hypertension Primer*, 3. ed. Dallas, Tex: American Heart Association, **2003**; 351-355.
102. **Izzo JL Jr.** Arterial stiffness and the systolic hypertension syndrome. *Curr Opin Cardiol*. **2004**;19(4):341-52.
103. **Susan JZ, Vojtech M David A. Kass.** Mechanisms, Pathophysiology and Therapy of Arterial Stiffness. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* **2005**; 25:932-43.
104. **Laurent S, Boutouyrie P, Lacolley P.** Structural and genetic bases of arterial stiffness. *Hypertension*. **2005**;45(6):1050-5.
105. **O'Rourke MF, Staessen JA, Vlachopoulos C, Duprez D, Plante GE.** Clinical applications of arterial stiffness: definitions and reference values. *Am J Hypertens*. **2002**;15:426-444.
106. **Zhang H, Yang YM, Zhu J, Tan HQ, Liu LS; China CREATE Investigation Group.** Impact of admission heart rate on short-term outcome of ST-elevation myocardial infarction patients. *Zhonghua Xin Xue Guan Bing Za Zhi*. **2012**; 40(1):18-24.
107. **Latham RD, Westerhof N, Sipkema P, Rubal BJ, Reuderink P, Murgo JP.** Regional wave travel and reflections along the human aorta: a study with six simultaneous micromanometric pressures. *Circulation* **1985**;72:1257–1269.
108. **Willum-Hansen T, Staessen JA, Torp- Pedersen C, Rasmussen S, Thijs L, Ibsen H, Jeppesen J.** Prognostic Value of Aortic Pulse Wave Velocity as Index of Arterial Stiffness in the General Population. *Circulation* **2006**;113:664-670.
109. **Laurent S, Cockcroft J, Van Bortel L, et all.** European Network for Non-invasive Investigation of Large Arteries. Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications. *Eur Heart J* **2006**;27:2588–605.
110. **Stefanadis C, Vlachopoulos C, Karayannacos P, Boudoulas H, Stratos C, Filippides T, Agapitos M, Toutouzas P.** Effect of vasovascular flow on structure and function of the aorta in experimental animals. *Circulation* **1995**;91:2669-768.
111. **Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H.** Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. **2003**;107:2864-9.

112. **Lakatta EG.** Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part III: cellular and molecular clues to heart and arterial aging. *Circulation*. **2003**;107(3):490-7.
113. **Gates PE, Tanaka H, Hiatt WR, Seals DR.** Dietary sodium restriction rapidly improves large elastic artery compliance in older adults with systolic hypertension. *Hypertension*. **2004**;44:35-41.
114. **Taddei S, Virdis A et al.** Age-related reduction of NO availability. Park JB, Schiffrin EL. ET(A) receptor antagonist prevents blood pressure elevation and vascular remodeling in aldosterone-infused rats. *Hypertension*. **2001**;37:1444-9.
115. **Pojoga L, Gautier S, Blanc H, Guyene TT, Poirier O, Cambien F, Benetos A.** Genetic determination of plasma aldosterone levels in essential hypertension. *Am J Hypertens*. **1998**;11:856-860.
116. **Durier S et al.** Physiological genomics of human arteries: quantitative relationship between gene expression and arterial stiffness. *Circulation*. **2003**;108:1845-51.
117. **Chang E, Harley CB.** Telomere length and replicative aging in human vascular tissues. *Proc Natl Acad Sci USA*. **1995**;92(24):1190-4.
118. **Jeanclous E, Schork NJ, Kyvik KO, Kimura M, Skurnick JH, Aviv A.** Telomere length inversely correlates with pulse pressure and is highly familial. *Hypertension*. **2000**;36:195-200.
119. **Safar ME, O'Rourke MF.** Handbook of hypertension. Volume 23: Arterial stiffness in hypertension. Edinburg: Elsevier; **2006**;598.
120. **Roman MJ, Saba PS, Pini R, et al.** Parallel cardiac and vascular adaptation in hypertension. *Circulation*. **1992**;86:1909-18.
121. **Rajzer MW, Wojciechowska W, Klocek M, Palka I, Brzozowska-Kiszka M, Kawecka-Jaszcz K.** Comparison of aortic pulse wave velocity measured by three techniques: Complior, SphygmoCor and Arteriograph. *J Hypertens*. **2008**;26(10):2001-7.
122. **Bussy C, Boutouyrie P, Lacolley P, Challande P, Laurent S.** Intrinsic stiffness of the carotid arterial wall material in essential hypertensives. *Hypertension*. **2000**;35(5):1049-54.
123. **Lacombe F, Dart A, Dewar E, Jennings G, Cameron J, Laufer E.** Arterial elastic properties in man: a comparison of echo-Doppler indices of aortic stiffness. *Eur Heart J*. **1992**;13(8):1040-5.
124. **Braunwald E, Douglas P.Z, Libby P, Kaplan N.M.** Heart Disease. *A Textbook of Cardiovascular Medicine 6th Edition*. **1997**;28:941-972.
125. **Carlos ME, Smout SC, Wynsen JC, Seger KB.** Dobutamine stress echocardiography for risk stratification after myocardial infarction. *Circulation* **1997**; 95: 1402-1410.
126. **Toprak A, Reddy J, Chen W, Srinivasan S, Berenson G.** Relation of pulse pressure and arterial stiffness to concentric left ventricular hypertrophy in young men (from the Bogalusa Heart Study). *Am J Cardiol* **2009**;103:978-84.
127. **Watanabe H, Ohtsuka S, Kakihana M, Sugishita Y.** Coronary circulation in dogs with an experimental decrease in aortic compliance. *J Am Coll Cardiol* **1993**;21:1497-506.
128. **Ikonomidis I, Lekakis J, Papadopoulos C, et al.** Incremental value of pulse wave velocity in the determination of coronary microcirculatory dysfunction in never-treated patients with essential hypertension. *Am J Hypertens* **2008**;21:806-13.

129. **Mitchell GF, Moya LA, Braunwald E, et al.** Sphygmomanometrically determined pulse pressure is a powerful independent predictor of recurrent events after myocardial infarction in patients with impaired left ventricular function. SAVE investigators. Survival and Ventricular Enlargement. *Circulation* **1997**;96:4254
130. **Anderson SG, Sanders TA, Cruickshank JK.** Plasma fatty acid composition as a predictor of arterial stiffness and mortality. *Hypertension* **2009**;53:839–45.
131. **Choi CU, Park EB, Suh SY, et al.** Impact of aortic stiffness on cardiovascular disease in patients with chest pain. Assessment with direct intra-arterial measurement. *Am J Hypertens* **2007**;20:1163–9.
132. **ESC committee.** 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.* **2011**; 32(23):2999-3054
133. **Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C.** Prediction of cardiovascular events and all-cause mortality with arterial stiffness: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* **2010**; 55(13):1318-27.
134. **Nishimura RA, Tajik AJ, Shub C, Miller FA Jr, Ilstrup DM, Harrison CE.** Role of two-dimensional echocardiography in the prediction of in-hospital complications after acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* **1984**;4: 1080-1087.
135. **Savonitto S et al.** Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* **1999**;281:707–713.
136. **Volmink JA et al.** Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* **1998**;80:40–44.
137. **Bahit MC, Granger CB, Wallentin L.** Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* **2002**;143:205–216.
138. **Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR.** Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* **2001**;103: 3062–3068.
139. **Gaszner B, Lenkey Z, Illyés M, Sárszegi Z, Horváth IG, Magyari B, Molnár F, Kónyi A, Cziráki A.** Comparison of aortic and carotid arterial stiffness parameters in patients with verified coronary artery disease. *Clin Cardiol.* **2012**; 35(1):26-31
140. **O'Rourke M, Frohlich ED.** Pulse pressure: Is this a clinically useful risk factor? *Hypertension.* **1999**;34:372-4.
141. **Benetos A et al.** Pulse pressure: a predictor of long-term cardiovascular mortality in a French male population. *Hypertension.* **1997**;30(6):1410-5.
142. **Mancia G et al.** 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* **2007**;28:1462-536.
143. **Horváth IG, Németh A, Lenkey Z, Alessandri N, Tufano F, Kis P, Gaszner B, Cziráki A.** Invasive validation of a new oscillometric device (Arteriograph) for measuring augmentation index, central blood pressure and aortic pulse wave velocity. *J Hypertens.* **2010**;28:2068-75.

144. **Arroyo-Espliguero R et al.** C-reactive protein elevation and disease activity in patients with coronary artery disease. *Eur Heart J.* **2004**;25(5):401-8.
145. **Cairns JA.** Hemodynamic monitoring in acute myocardial infarction. *Can Med Assoc J.* **1979**;121(7):905-10
146. **Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G et al.** European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary: Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (Constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J.* **2007**; 28(19):2375-414.
147. **Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ST-Segment Elevasyonlu Akut Miyokard Enfarktüsü Tedavisi Görev Grubu.** Isırcı ST-Segment Yükselmesi Bulunan Hastalarda Akut Miyokard Enfarktüsü Tedavisi. *European Heart Journal.* **2008**;29, 2909-2945
148. **Katayama T, Nakashima H, Furudono S, Honda Y, Suzuki S, Yano K.** Evaluation of neurohumoral activation (adrenomedullin, BNP, catecholamines, etc.) in patients with acute myocardial infarction. *Intern Med.* **2004**;43(11):1015-22.
149. **Sun YJ, Jiang DM, Zhang B, Gao Y, Li YZ, Yu HJ, Qi GX.** Impact of high-density lipoprotein levels at hospital admission on the outcome of patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Zhonghua Liu Xing Bing Xue Za Zhi.* **2012**; 33(3):332-6.
150. **Wang CH, Xie XJ, Fang Q, Zhang SY, Fang ZJ, Jiang XF, Xie HZ, Liu ZY, Shen ZJ.** Effect of left ventricular ejection fraction on clinical long-term follow-up outcomes in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* **2011**; 25;91(4):265-8
151. **Montalescot G, Dallongeville J, Van Belle E, Rouanet S, Baulac C, Degrandt A, Vicaute E; for the OPERA Investigators.** STEMI and NSTEMI: are they so different? 1 year outcomes in acute myocardial infarction as defined by the ESC/ACC definition (the OPERA registry). *Eur Heart J.* **2007**; 28(12): 1409-17
152. **Attilio M.** Koroner Kan Akımı ve Miyokard İskemisi. *Hurst's THE HEART.* **2002**; 10: 3

ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı : Oğuz AKKUŞ
Doğum Tarihi ve Yeri : 20.02.1983 - İskenderun
Medeni Durumu : Evli
Adres : Yurt mahallesi, 71341 sokak, Mavi Konak Ap.
Çukurova/ADANA
Telefon : (0) 505 926 3012
E-mail : oakkusfb@gmail.com
Mezun Olduğu Tıp Fakültesi : Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesi
Varsa Mezuniyet Derecesi : Yok
Görev Yerleri : Ç.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı
Dernek Üyelikleri : Yok
Alınan Burslar : Yok
Yabancı Dil : İngilizce