

T.C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
Kardiyoloji Anabilim Dalı

**ST SEGMENT YÜKSELMESİ OLMAYAN
MİYOKARD İNFARKTÜSÜ GEÇİRMİŞ
HASTALARDA ORTALAMA TROMBOSİT
HACMİNİN MORTALİTE VE MORBİDİTE
ÜZERİNE ETKİSİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

(UZMANLIK TEZİ)
Dr.ALİ FUAD KARA

TEZ YÖNETİCİSİ
YRD.DOÇ.DR.EBRU ÖNTÜRK TEKBAŞ

DİYARBAKIR-2010

İÇİNDEKİLER

Sayfa no:

İÇİNDEKİLER	2
TEŞEKKÜR.....	4
ÖZET.....	5
ABSTRACT	6
TABLO LİSTESİ.....	7
ŞEKİL LİSTESİ.....	8
KISALTMALAR	9
1. GİRİŞ VE AMAÇ	11
2. GENEL BİLGİLER.....	13
2.1.Koroner Arter Hastalığı.....	13
2.2.Aterosklerozda Risk Faktörleri.....	13
2.3.Modifiye Edilemeyen Faktörler.....	13
2.4.Modifiye Edilebilir Faktörler.....	14
2.4.1.Dislipidemi	14
2.4.2.Sigara.....	15
2.4.3.Hipertansiyon.....	15
2.4.4.Diyabet.....	16
2.4.5.Sedanter Yaşam Tarzı.....	16
2.4.6.Obezite.....	17
2.5.Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri.....	17
2.5.1.Homosistein.....	17
2.5.2.İnflamatuvar Belirteçler.....	18
2.5.3.Lipoprotein (a).....	18
2.5.4.İnfeksiyon Ajanları	19
2.6.Arter Duvarı Anatomisi.....	19
2.7.Ateroskleroz Patogenezi.....	19
2.7.1.Endotel Disfonksiyonu.....	20
2.7.2.Düşük Dansiteli Lipoprotein'in Oksidasyonu.....	21
2.7.3.Köpük Hücre Oluşumu.....	21
2.7.4.Lipid Çekirdeğinin Oluşumu.....	21
2.7.5.Fibröz Kılıf Oluşumu.....	22
2.8.Koroner Arter Hastalığı'nın Tanısı	22

2.9. Koroner Arter Hastalığında Tedavi Yaklaşımları.....	24
2.10. Akut Koroner Sendrom.....	24
2.11. Epidemiyoloji ve Doğal Seyir.....	26
2.12. Fizyopatoloji.....	27
2.13. Hassas Plak.....	28
2.14. Plağın Yapısı ve Klinik Tablo Arasındaki İlişki	29
2.14.1. Kararlı (Stabil) Aterosklerotik Plak.....	29
2.14.2. Kararsız (Anstabil) Aterosklerotik Plak.....	29
2.15. Koroner Tromboz	18
2.16. Tanı ve Risk Değerlendirmesi.....	30
2.17. Trombositler.....	31
2.17.1. Ortalama Trombosit Hacmi.....	33
2.17.2. Ortalama Trombosit Hacmi'nin Klinik Yararları.....	34
2.17.3. Trombositler ve İskemik Kalp Hastalıkları.....	34
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	36
3.1. Grupların Oluşturulması.....	36
3.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri.....	36
3.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	36
4. Sonuçların İstatistikî Yöntemlerle Analizi	36
5. BULGULAR	38
6. TARTIŞMA.....	47
7. SONUÇLAR.....	48
8. KAYNAKLAR.....	49

TEŞEKKÜR

Hastanemizde huzurlu, güvenli ve verimli çalışma ortamı sağlayan Başhekim **Prof.Dr.Sait Alan'a** ,

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım ve her konuda desteğini eksik etmeyen Kardiyoloji AD Başkanı **Prof.Dr.M.Sıddık Ülgen** başta olmak üzere değerli hocalarım; **Prof.Dr.Nizamettin Toprak**, **Prof.Dr.Abdülaziz Karadede**, **Prof.Dr.Mehmet Yazıcı**, **Doç.Dr.M.Serdar Soydinç**, **Doç.Dr.Ömer Alyan**, **Yrd.Doç.Dr.Yahya İslamoğlu**, **Yrd.Doç.Dr.Zuhal Arıtürk Atılğan**, **Yrd.Doç.Dr.Habib Çil** ve **Uz.Dr.M.Ali Elbey'e**,

Tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen, danışmanım **Yrd.Doç.Dr.Ebru Öntürk Tekbaş'a**,

Birlikte eğitim gördüğüm asistan arkadaşlara ve Kardiyoloji AD'nin tüm çalışanlarına, Dahiliye rotasyonlarım boyunca her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım hocalarıma ve asistan arkadaşlara teşekkür ederim.

Uzun ve meşakkatli eğitim sürecim boyunca sevgisini, özverisini eksik etmeyen sevgili **Annem'e**, değerli **Eşim'e**, manevi destekleri daim olan **Ailem'e** saygılarımı ve sevgilerimi sunarım.

Dr.Ali Fuad Kara

ÖZET

Koroner arter hastalığı, mortalite ve morbidite oranları düşünüldüğünde Amerika Birleşik Devletleri ve diğer endüstrileşmiş ülkelerde tek başına en önemli hastalıktır. Halen tüm ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizde TEKHARF çalışmasının 2009'daki son verilerine göre yaklaşık 3,1 milyon kişide koroner arter hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir. Koroner kalp hastalığının ülkemizde yıllık mortalitesi erkeklerde binde 7.1, kadınlarda ise binde 3.5'tir.

Risk faktörlerinin azaltılması, Koroner arter hastalığının sebep olduğu morbidite ve mortalitenin azaltılması için yapılması gereken en önemli klinik yaklaşımdır. Koroner arter hastalığındaki major risk faktörleri hiperlipidemi, hipertansiyon, aile anamnezi, cinsiyet, sigara içimi ve diyabetes mellitustur. Son zamanlarda ortalama trombosit hacminde risk faktörü olduğu yönünde bulgular elde edilmiştir.

Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir ve artmış trombotik potansiyel içerir. Bu trombositler yüksek düzeyde P-selektin ve glikoprotein IIIa gibi prokoagülatör yüzey proteinleri salgılar.

Bu çalışmada, ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü geçirmiş hastalarda ortalama trombosit hacminin mortalite ve morbidite üzerine etkisi değerlendirildi. Çalışmaya 67'si kadın 170 ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü tanılı hasta ve 70'i kadın 179 kontrol olmak üzere toplam 349 kişi dahil edildi. Hastalardan alınan kan örnekleri biyokimya laboratuvarında çalışıldı.

NSTEMI hastalarında kontrol grubuna göre MPV değerleri anlamlı olarak yüksek bulundu. Hastane içi dönemde ve ilk iki yıl sonunda NSTEMI grubunda kalp nedenli mortalite ve morbiditede ortalama trombosit hacminin anlamlı olarak yüksek olduğu saptandı.

Anahtar Kelimeler; Koroner arter hastalığı, ST segment yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü, Ortalama trombosit hacmi, mortalite ve morbidite

ABSTRACT

Mortality and morbidity rates are considered, coronary artery disease is the most important diseases in the United States and other industrialized countries. Still it takes first place among all causes of death. In Turkey, according to recent data of TEKHARF study in 2009, approximately 3,1 million people are estimated to suffer coronary artery disease. The mortality rate of coronary artery disease is 0.5% in men, 0.3% in women in Turkey. Reduction of risk factors is the most important clinical approach to reduce morbidity and mortality of coronary artery disease. The major risk factors for coronary artery disease are hyperlipidemia, hypertension, family history, gender, smoking and diabetes mellitus. Recently some clues were found about mean platelet volume as a risk factor of coronary artery disease. Large platelets have an increased thrombotic potential due to high level secreted procoagulator surface proteins such as P-selectin and glycoprotein IIIa.

In this study, the effect of the mean platelet volume on mortality and morbidity were evaluated in patients with non-ST-segment elevated myocardial infarction. 170 patients (67 women) with non-ST-segment elevation myocardial infarction and 179 controls (70 women) were included in the study. Mean platelet volume, platelet and white blood cell count, hemoglobin, and hematocrit levels were measured in the blood samples which were collected from patients.

Non-ST-segment elevated myocardial infarction patients than the control group were significantly higher mean platelet volume values. Mean platelet volume was found to be significantly higher in the non-ST-segment elevated myocardial infarction group with cardiac mortality and morbidity in hospital period and at the end of the first two years.

Keywords; Coronary artery disease, non-ST-segment elevation myocardial infarction, mean platelet volume, mortality and morbidity.

TABLO LİSTESİ

Sayfa no:

Tablo 1. KAH risk faktörleri açısından grupların karşılaştırılması.....	38
Tablo 2. Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.....	40
Tablo 3. NSTEMI grubunda hastane içi dönemde ölen ve yaşayan hastaların hematolojik parametrelerin karşılaştırılması.....	41
Tablo 4. NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde kardiyak nedenli ölümler ile yaşayanların karşılaştırılması.....	42
Tablo 5. NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde AMI geçiren ve geçirmeyen hastaların karşılaştırılması.....	43
Tablo 6. NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde kalp yetmezliği atağı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması	44
Tablo 7. NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde CVO geçiren ve geçirmeyen hastaların karşılaştırılması.....	45
Tablo 8. NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde kardiyak olay (kardiyak nedenli ölüm, AMI, kalp yetmezliği atağı ve herhangi bir kardiyak nedene bağlı yatış) gözlenen ve gözlenmeyen hastaların karşılaştırılması.....	46

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa no:

Şekil 1. AKS’de tanı ve tedavi algoritması.....	26
Şekil 2. NSTEMI ve kontrol grubu yaş, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve nabız değerleri.....	39

KISALTMALAR

KAH; Koroner arter hastalığı
KKH; Koroner kalp hastalığı
MPV; Ortalama trombosit hacmi
AMI; Akut miyokard infarktüsü
NSTEMI; ST yükselmesi olmayan miyokard enfarktüsü
TK; Total kolesterol
LDL; Düşük dansiteli lipoprotein
HDL; Yüksek dansiteli lipoprotein
TG; Trigliserid
DM; Diyabetes mellitus
VKİ; Vücut kitle indeksi
CRP; C-reaktif protein
PAH; Periferik arter hastalığı
Lp (a); Lipoprotein (a)
VCAM-1; Vasküler hücre adezyon molekülü-1
ICAM-1; Hücrelerarası adezyon molekülü-1
NO; Nitrik oksit
ET-1; Endotelin-1
Ox-LDL; Okside LDL
HT; Hipertansiyon
PTCA; Perkutan Transluminal Koroner Anjioplasti
ACBG; Aortokoroner By-Pass Greftleme
AKS; Akut Koroner Sendrom
STE-AKS; ST yükselmesi bulunan akut koroner sendrom
STEMI; ST yükselmeli miyokard infarktüsü
NSTE-AKS; ST yükselmesi olmayan akut koroner sendrom
DKH; Düz kas hücresi
CCS; Kanada Kardiyovasküler Topluluğu
PG; Prostaglandin
TxA2; Tromboksan A2
PDGF; Trombosit kaynaklı büyüme faktörü
GP; Glikoproteinler
ADP; Adenozin difosfat

TDG; Trombosit dağılım genişliği
EDTA; Ethylenediaminetetraacetic asid
ACD; asid-sitrat-dekstroz
ATP; Adenozin trifosfat
SKB; Sistolik kan basıncı
DKB; Diyastolik kan basıncı
WBC; Beyaz küre sayısı
HB; Hemoglobin
HCT; Hematokrit
PLT; Trombosit sayısı

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde endüstrileşmiş ülkelerde ölümün önde gelen nedenlerindendir ve gelişmekte olan ülkelerde de 2020’de böyle olması beklenmektedir. Bunlar arasında, koroner arter hastalığı (KAH) kardiyovasküler hastalıkların en yaygın ortaya çıkan şeklidir ve yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir (1).

Koroner kalp hastalığı (KKH) gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de gerek mortalite, gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Ortalama yaşam süresinin uzaması ve gelişen tedavi olanakları nedeniyle daha yaşlı ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylara açık hasta sayısında artmaktadır. KAH, risk faktörleri kontrol altına alındığında insidansı azaltılabilen çok faktörlü hastalıkların muhtemelen en sık karşılaşılan örneğidir (2).

Yaş, cinsiyet, sigara içimi, aile öyküsü, hiperkolesterolemi, diabetes mellitus, hipertansiyon (HT) vb endojen ve eksojen faktörler KKH riskini belirgin olarak artırmaktadır. Ancak bu risk faktörleri olguların tamamını açıklamada yetersiz kalmaktadır. Bireylerin riskini hesaplayabilmek için ilgili başka risk faktörleri de araştırılmaktadır. Bu konuda son zamanlarda ortalama trombosit hacmi (MPV) üzerinde giderek artan sıklıkta durulmaktadır (3, 4).

KAH, stabil anjina ve akut koroner sendrom (AKS) şeklinde karşımıza çıkabilmektedir. Kararsız anjina pectoris, akut miyokard infarktüsü (AMI) ve ani kalp ölümünden oluşan AKS’lere koroner arterlerde oluşan trombüs neden olmaktadır. Trombüs oluşumuna yol açan aterosklerotik plaktaki rüptür ya da ülserasyondur. Bundan sonra trombositlerin aktivasyonu çok önemli bir rol oynar (4, 5). Trombositlerin adezyon ve agregasyonu ile trombüs oluşumunu, koagülasyon sisteminin aktive olmasıyla stabil bir koroner fibrin trombüsü oluşumu izler (5). Dolaşımdaki trombositler boyut, yoğunluk ve reaktivite açısından heterojendir. Artmış trombosit reaktivitesi kanama zamanının kısalmasına ve trombosit hacminin artmasına neden olmaktadır. Trombosit boyut değişikliği, trombosit yıkım hızı arttığında, trombosit üretiminin artışı ile birlikte olan megakaryosit hacim artışıyla olmaktadır (6). Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir ve artmış trombotik potansiyel içerir (4, 5, 7). Bu trombositler yüksek düzeyde P-selektin ve glikoprotein IIIa gibi prokoagülatör yüzey proteinleri salgılar (4).

Yapılan çalışmalarda KAH’da ve AMI’da MPV’nin arttığı gösterilmiştir (4, 8, 9). AMI sonrası yapılan kemik iliği biyopsilerinde megakaryositlerin ortalama stoplazma hacminin arttığı saptanmıştır (10). Artmış MPV’nin biyolojik ve prognostik değeri halen tartışmalıdır ve trombositlerin büyüklüğündeki artışın nedenleri tam olarak açıklanmamıştır.

Bu alışmada, ST segment yükselmesi olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI) geçiren hastalarda MPV'nin mortalite ve morbidite üzerine etkisini değerlendirmeyi hedefledik.

2.GENEL BİLGİLER

2.1.Koroner Arter Hastalığı

KAH, mortalite ve morbidite oranları düşünüldüğünde Amerika Birleşik Devletleri ve diğer endüstrileşmiş ülkelerde tek başına en önemli hastalıktır. Halen tüm ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Son yıllarda Batı Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'nde KKH mortalitesinde düşme olmasına karşın bu hastalıktan ölenlerin mutlak sayısında bir azalma olmamıştır. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1 milyon kişi AMI geçirmektedir (11).

KAH genellikle iş kariyeri edinilen yaşlarda oluşur. AMI'nın yaklaşık %45'i 65 yaş altı hastalarda meydana gelirken; KAH'dan ölen erkeklerin %37'si, kadınların ise %29'u 55 yaşın altındadır (12).

Ülkemizde TEKHARF çalışmasının 2009'daki son verilerine göre yaklaşık 3,1 milyon kişide KAH bulunduğu tahmin edilmektedir. KKH'nın ülkemizde yıllık mortalitesi erkeklerde binde 7.1, kadınlarda ise binde 3.5'tir (13).

Risk faktörlerinin azaltılması, KAH'ın sebep olduğu morbidite ve mortalitenin azaltılması için yapılması gereken en önemli klinik yaklaşımdır. Risk faktörlerinin belirlenmesi ve düzeltilmesi ilkesinin temelinde kişiye bağlı ve çevresel faktörlerin hastalık gelişimindeki istatistiksel riski arttırması yatmaktadır. Bu faktörlerin düzeltilmesi ise riski azaltır. KAH'daki major risk faktörleri hiperlipidemi, HT, sigara içimi ve diyabetes mellitustur (DM). Diğer risk faktörleri; fiziksel hareket azlığı, obezite, aile anamnezi, cinsiyet, hemostatik faktörler, homosisteinemi, alkol kullanımı, psikolojik faktörlerdir. Risk faktörlerini tanımak KAH riskini azaltmak için olanak sağlar. Düzeltilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınması tedavi etkinliğini artırır.

2.2.Aterosklerozda Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde KKH'nın önlenmesi ve KKH belirlenmiş olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi için gereklidir.

2.3.Modifiye Edilemeyen Faktörler

Modifiye edilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet, aile öyküsüdür. Ailede erken başlangıçlı KAH öyküsünün, bir sonraki nesilde yüksek riskle ilişkili olduğu, iyi bilinmektedir. Bu ilişki, ailede etkilenen kişi sayısı ile ifade edildiği için, şaşırtıcı şekilde sağlamdır. Yaşamın erken döneminde paylaşılan ortamı veya ortak genleri ne derecede yansıttığı, tam olarak belirgin değildir (14).

Cinsiyetin erkek olması birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirlemektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı

kadınlardan 3-6 kat daha fazladır. Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak çoğu çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak görülmektedir.

2.4.Modifiye Edilebilir Faktörler

2.4.1.Dislipidemi

Yüksek serum total kolesterol (TK) ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri ile düşük yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi KAH için bağımsız risk faktörüdürler (15). Kanıtlar, LDL kolesterolün primer aterojenik faktör olduğunu desteklemekte olup, kılavuzlar lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolü primer hedef olarak göstermektedir (16). Lipoproteinlerin çeşitli reseptörler vasıtası ile dolaşımdan, vücut sıvılarından ve interstisyel boşluklardan alınmalarından sonra, içerdikleri kolesterol ve triaçilgliseroller (trigliseridler) farklı yollarla metabolize olurlar.

Triaçilgliseroller adipoz ve kas dokularına taşınarak yağ asitleri olarak depolanır veya enerji üretimi için okside olurlar. Kolesterol ise karaciğer, barsak ve diğer ekstrahepatik dokular arasında devamlı olarak taşınır (17).

Yüksek LDL kolesterol seviyeleri, aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır. Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti, LDL partiküllerinin arter duvarında oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (18). Bu olayların sonucunda okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonları bozulmaktadır. Serum kolesterol seviyeleri ile KAH riski arasındaki ilişki doğrusal olup, kolesterol düşürücü tedavinin KAH riskini azalttığını gösterilmiştir. Güçlü LDL düşürücü ajanlar olan statinler ile yapılan çalışmaların sonucunda, LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile majör koroner olaylarda belirgin bir azalma gözlenmiştir (16).

Lipoproteinler albuminden çok daha büyük olduğundan endotel bariyerini ancak transsitoz yani plazmalemma vezikülleri aracılığıyla geçebilirler. Bu mekanizma lipoprotein reseptörlerinden bağımsızdır ve kandaki lipoprotein düzeyiyle ilişkilidir. Endotel zedelendiğinde, bu bariyer özelliğinin bozulduğu ve lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmüştür. Ancak, aterosklerozun gelişimini hızlandıran esas basamağın serbest lipoprotein girişi değil, bundan sonra gelişen olaylar (oksidasyon vs) olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (19).

İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonu da yine endotel hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Okside LDL kolesterolün oluşması aterogenezde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk temel basamaktır.

Düşük plazma HDL kolesterol düzeyleri ile koroner olay gelişme riski arasında da güçlü bir ilişki olup, HDL kolesterolde ortalama 1 mg/dl düşme, KAH riskini %2-3 artırmaktadır (20).

Genetik faktörler, yaşam tarzı, sigara, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı düşük HDL kolesterol düzeyleriyle ilişkilidir (21). Bunların yanısıra beta-blokerler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar da HDL kolesterolü düşürmektedir. Nikotinik asit, fibratlar ve statinler ise HDL kolesterol düzeyini yükseltmektedirler (22).

Son meta-analizler trigliserid yüksekliğinin KKH için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Obezite ve kilo fazlalığı, fizik aktivite azlığı, aşırı alkol alımı, aşırı karbonhidratlı beslenme (toplam enerji tüketiminin %60'ından fazlası), diyabet, kronik böbrek yetersizliği, nefrotik sendrom gibi hastalıklar, kortikosteroidler, östrojenler, retinoidler, yüksek doz beta bloker gibi ilaçlar ve ailevi kombine hiperlipidemi, ailevi hipertrigliseridemi, ailevi disbetalipoproteinemi gibi genetik bozukluklar trigliserid (TG) yüksekliğine neden olurlar. Trigliserid yüksekliği sıklıkla metabolik sendromun bir ögesi olarak karşımıza çıkar.

2.4.2.Sigara

Sigara tüketimi KAH açısından tek, en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Sigara içimi kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır. İçilen sigara miktarı ile bu risk doğrusal olarak artmaktadır. Sigara içenlerde AMI ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (23). Aktif sigara içiciliğinin yanı sıra sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Pasif sigara içiciliği de koroner dolaşımda endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (24). Sigara içimi HDL kolesterol düzeyini düşürmekte ve LDL kolesterolün oksidasyonunu artırmakta, trombosit agregasyonunda artışa ve arter endotelinin hasarına yol açmaktadır. Sigara içenlerde kanın fibrinojen düzeyinin ve viskozitesinin arttığı gösterilmiştir.

2.4.3.Hipertansiyon

HT, KKH için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur. KKH, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (25). HT, kadın ve erkekte, AMI riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır ve bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (26).

Kardiyovasküler risk açısından daha önceki yıllarda bilinenin aksine sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, diyastolik kan basıncı kadar önemlidir. Artık izole sistolik HT'un da toplam kardiyovasküler mortalite ve inme sonuçları açısından diyastolik kan basıncı kadar önemli olduğu bilinmekte ve etkili şekilde tedavisi önerilmektedir (24).

Yine sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki fark olarak tanımlanan nabız basıncı da kardiyovasküler olay açısından artmış riskle ilişkilidir (27).

HT'da KKH riskinin arttığını gösteren etkenler şunlardır; nabız basıncında artış, mikroalbuminüri (günde 30-300 mg), hiperürisemi, sol ventrikül hipertrofisi, dislipidemi, diyabet, obezitenin varlığı ve C-reaktif protein yüksekliği.

2.4.4.Diyabet

DM, KAH için bağımsız bir risk faktörü olup, erkek ve kadında KAH riskini sırası ile iki ile dört kat artırmaktadır (28). AMI hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, AMI geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (29). Tip II DM'li hastalarda insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal bir lipoprotein profili mevcuttur. Bu hastalarda yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol ve artmış TG düzeyleri ile ilişkili bozuk bir lipoprotein profili mevcuttur. Diyabet'in birkaç mekanizma ile ateroskleroza yol açtığı bilinmektedir. Diyabette de sık rastlanan hipertrigliseridemi ve düşük HDL örüntüsü, bazı büyüme faktörleri ve hiperinsülineminin aterogeneze rol oynadığı düşünülmektedir. Ayrıca diyabetik hastalarda tromboza eğilim de vardır. DM'de LDL kolesterol düzeyi normal olabilir, fakat küçük yoğun LDL kolesterol yüksek olabilir. Ayrıca lipoproteinler glikolize olabilir ve bu da fonksiyonlarında anormalliklere yol açar. DM'li hastaların sonuçta %80'inde koroner ateroskleroz gelişmektedir. Bunun ötesinde, kalp ve damar hastalık riskinin klinik diyabet ortaya çıkmadan çok önce arttığı gösterilmiştir. Benzer biçimde, metabolik sendrom ve insülin direnci de majör kalp damar hastalığı risk faktörlerinden biridir. Diyabetik hastalarda koroner olayların çok sık görülmesi ve bu hastaların lezyonlarının yaygınlığı nedeniyle, DM artık kanıtlanmış KAH'a eşit derecede riskli kabul edilmektedir. Diyabetik hastalarda mikroalbuminüri derecesinde nefropati bulunması risk oranını daha fazla artırır. Diyabetik hastalarda inme ve periferik damar hastalığı görülme sıklıkları da anlamlı derecede artmıştır (31).

Diyabetik hastalarda uzun dönemde KAH riskinin azaltılması için mevcut risk faktörlerine müdahale gereklidir. Bu hastalarda sıklıkla eşlik eden obezite, HT ve dislipidemi söz konusudur.

2.4.5.Sedanter Yaşam Tarzı

Düzenli egzersiz miyokardın oksijen gereksinimini azaltır ve egzersiz kapasitesini artırır. Egzersiz yağlanmayı engelleyerek, DM insidansı ve kan basıncını düşürerek vasküler enflamasyon ve dislipidemi üzerine olumlu etkiler göstererek kalbi korur. Egzersizin kalbi koruyucu etkileri; vücuttaki yağlanmayı, diyabet insidansını, kan basıncını azaltması; vasküler enflamasyon ve dislipidemi üzerine olumlu etkiler göstermesidir. Egzersiz ayrıca endotel hücre fonksiyon bozukluğunu iyileştirir; insülin duyarlılığını ve endojen fibrinolizi artırır.

Egzersizle ilgili güncel öneri, şiddetli fiziksel aktiviteden ziyade, orta düzeyde fiziksel aktiviteyi vurgular ve haftanın çoğu günlerinde, 30 dakikalık orta düzeyde aktiviteyi hedefler. Aktivite epizodları, en az 10 dakika sürmelidir. Amaç, aşırı bir kardiyorespiratuvar form sağlamak değil, aktif bir yaşam tarzı edinmek ve bunu idame ettirmektir. Düzenli fizik aktivite, ağırlığı kontrol etme özelliğine ek olarak, HDL kolesterolü yükseltir ve kemik kitlesi ve formunu korumaya yardımcı olur. Minör anksiyete ve depresyona karşı koruyucu olduğuna dair bulgular da vardır. Egzersiz kişinin kendini iyi hissettiği zamanlarda, açken veya yemekten iki saat sonra, yeterli sıvı alınarak, çok sıcak, nemli ve aşırı güneşli olmayan ortamda, rahat elbise ve ayakkabı ile yapılmalı, yavaş başlamalı ve yavaş sonlandırılmalıdır. Aşırı yorgunluk, göğüste baskı, ağrı ve benzeri rahatsızlık, nefes darlığı, kas, iskelet ve eklem ağrısı gibi yakınmalar ortaya çıktığında egzersize devam etmemeli ve doktora başvurulmalıdır (32).

2.4.6.Obezite

Obezite ölçütü olarak kullanılan vücut kitle indeksi (VKİ) Dünya Sağlık Örgütü tarafından yapılan sınıflamada VKİ:18.5-24.9 normal, 25-29.9 kilo fazlalığı, ≥ 30 obezite, ≥ 40 kg/m² ileri derecede obezite olarak tanımlanmaktadır (33). Obezite genel mortalitede de artışa yol açmaktadır. Tip 2 diyabeti olan olguların %67'sinde VKİ'nin kilo fazlalığı, yarısında ise obezite sınırlarında olduğu saptanmıştır. Eşlik eden metabolik anormallikler obezitenin derecesi ve süresi ile artmaktadır. Obez bireylerde CRP ve lipoprotein (a) düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (34).

Obeziteyi diğer koroner risk faktörlerinden ayıran başlıca özellik, bağımsız bir risk faktörü oluşu yanında HT, hiperkolesterolemi, düşük HDL kolesterol, hipertrigliseridemi ve tip II DM gibi diğer birçok risk faktörüyle birliktelik göstermesidir. Obezite ile KAH riski arasında doğrusal bir ilişki bulunduğu ve erişkin çağında orta derecede kilo alımının KAH riskini arttırdığı bilinmektedir.

2.5.Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri

2.5.1.Homosistein

Homosistein diyetle bulunmayan nonesansiyel bir aminoasittir. Diyetle alınan metionin hücre boşluğunda vitamin B6 ve B12 ko-faktörlüğü ile homosisteine dönüştürülür. Artmış homosistein seviyelerinin düz kas hücre proliferasyonu ve endotel hasarı veya disfonksiyonu yoluyla ateroskleroza neden olduğuna inanılır (35-37).

Artmış homosisteinin endotel disfonksiyonu, LDL kolesterolün artmış oksidasyonu, arteriyel vazodilatasyonun bozulması, artmış trombosit aktivasyonu, inflamasyona yol açan interlökin 8 miktarının artması ve artmış oksidatif stres gibi olumsuz etkileri mevcuttur (24).

2.5.2.İnflamatuvar Belirteçler

Kardiyovasküler riski belirleme yönünden en çok incelenen inflamatuvar markırlar C-reaktif protein (CRP) ve fibrinojendir. CRP, karaciğerde üretilen bir akut faz proteinidir ve protein inflamasyonun spesifik olmayan bir biyokimyasal belirteçidir. Düzeyi akut inflamatuvar durumlarda veya doku hasarında geçici olarak 1000 kata kadar artmakta, kronik inflamatuvar olaylarda ise sürekli yüksek değerler izlenmektedir. Birçok çalışmada, CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinde yükselme ile seyreden kronik inflamatuvar ve otoimmün olaylarda kardiyovasküler riskin de arttığı görülmüştür. Fonksiyonel olarak CRP, vasküler hastalığın ilerlemesini de etkilemektedir. CRP'nin inflamatuvar reaksiyonda birçok olayı aktive ettiği in vitro çalışmalar ile gösterilmiştir. İnflamasyonun basit bir belirteci olmaktan çok daha fazlası olarak CRP, lokal adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun artması, endotel nitrik oksit biyoaktivitesinin azalması, makrofajlar tarafından LDL alımını etkilenmesi gibi çok sayıda mekanizma üzerinden damarın zedelenebilirliğini etkileyebilmektedir (38). CRP'nin yüksek duyarlılık analizi ile ölçüldüğünde (Hs-CRP) kişilerde; AMI, inme, Periferik Arter Hastalığı (PAH) ve ani ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (39). Artmış Hs-CRP düzeyi tekrarlayan koroner olaylar, anjiyoplasti sonrası trombotik olaylar, kararsız angina pectoris ve koroner bypass sonrası kötü prognozla ilişkilidir (40).

Fibrinojen, CRP gibi bir akut faz reaktanıdır. Fibrinojen karaciğerde sentezlenen bir glikoproteindir. Trombin gibi pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonu, trombosit agregasyonu ve düz kas hücre proliferasyonunu stimüle eder (41). HT, diyabet, sigara, obezite, hiperlipidemi ve menopoza gibi risk faktörleri yüksek fibrinojen düzeyleri ilişkili bulunurken egzersiz, hormon replasman tedavisi ve yüksek HDL kolesterol durumunda fibrinojen düzeyleri düşük bulunmuştur (42). CRP ile karşılaştırıldığında öngörücü değerinin daha kısıtlı olması nedeniyle fibrinojen düzeyi ölçümü klinikte sınırlı olarak kullanılmaktadır. Yine fibrinojen düzeyi kişiler arasında CRP'den daha geniş bir aralıkta değişiklik göstermektedir.

2.5.3.Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a) disülfid bağı ile apoprotein a polipeptid zincirine bağlanmış olan LDL partikülünden oluşmaktadır. Lp (a) plazminojen için yarışmalı bir inhibitör olup endojen fibrinolizisi baskıladığı öne sürülmüştür. Lp (a) seviyelerinin yüksek bulunması; Kardiyovasküler hastalık, AMI, beyin damar hastalığı, periferik damar hastalığı, balon anjiyoplasti sonrası restenoz veya safen ven bypass greft operasyonu sonrası restenoz arasında bağımsız bir ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (43).

Yeni risk faktörleri içerisinde Hs-CRP, en yüksek öngörüşel değere sahiptir. Homosistein, fibrinojen ve lipoprotein (a)'nın aksine Hs-CRP global risk öngörüşüne prognoza ilişkin verilerde eklemektedir (24).

2.5.4.İnfeksiyon Ajanları

Hem virüslerin hem de bakterilerin neden olduğu enfeksiyonların aterosklerotik plakların ilerlemesinde rol aldıkları düşünülmektedir. Özellikle Chlamydia pneumoniae, Helicobacter pylori, herpes simplex virus, Cytomegalo virus ve Coxsaki virüsler başlıca suçlanan patojenlerdir.

2.6.Arter Duvarı Anatomisi

Normal arter anatomik olarak üç tabakadan oluşur; arter duvarı ve dolaşan kan arasında bariyer oluşturan tunika intima, kalın kas tabakası olan tunika media ve çevredeki organların bağ dokusu ile birleşen ve bağ dokusu tabakası olan tunika adventisyadır (20).

Tunika intima; tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimayı oluşturmaktadır. İntima tabakası, media tabakasından internal elastik membran ile ayrılır (44).

Tunika media; arter duvarının en geniş tabakası olan media tabakası, vasküler düz kas hücrelerinden oluşmuştur. Vasküler düz kas hücreleri, arterin hücre kütlelerinin büyük kısmını oluşturmaktadır. Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde organize olup, arter lümenini konsantrik daireler şeklinde çevreler. Adventisya tabakasından eksternal elastik membran ile ayrılır.

Tunika adventisya; arter duvarının en dış kısmını oluşturan adventisya tabakası bağ dokusu yapısındadır. iç kısmı fibröz olup, kollagen ve elastinden oluşmaktadır. Adventisya tabakası, bunların yanında fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler ve sempatik sinir uçlarını da içermektedir (44).

2.7.Ateroskleroz Patogenezi

Aterosklerozun hastalık süreci, primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka, lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (45). Arteriyel travma, mediyal düz kas hücrelerinin, intima içine göç eden, fibroblasta benzer tamir hücrelerine fenotipik modülasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır.

Bu hücreler, intima içinde proliferasyon gösterir ve ekstraselüler matriksi oluşturmaya başlar. Arteriyel tamir sürecinin hemen hemen tamamen intima tabakası içinde gelişmesinin nedeni bilinmemektedir, ama daha uygun mekanik özellikler buna neden olabilir (14). Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerliklerin ışığında, Ross ve Glomset 1976'da, ateroskleroz patogenezi için, "hasara yanıt" hipotezini öne sürmüşlerdir (46).

Lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücresine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır (47). Bu durum, diğer iyileşme reaksiyonlarında görülen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açar. İyileşme reaksiyonları, sürekli travma ile engellendiği zaman, skar dokusu çoğunlukla hipertrofiye uğrar. Bu durum, aterosklerotik plakların gerilemek yerine (vasküler iyileşme yanıtının normal koşullarda gelişmesine izin verildiğinde plaklar geriler) neden büyümeye devam ettiklerini de açıklayabilir (14).

Daha çok lümen yüzeyi ile LDL gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu, düşük shear stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler. Bu durum, lipoproteinlerin transendotelial diffüzyonunda artışla ve hiperlipidemi varlığında, subendotelial matrikste lipid birikiminde artışla ilişkilidir. Vasküler permeabilite üzerinde etkisi olabilecek diğer bir risk faktörü, homosisteinemi, çünkü homosisteinin yüksek konsantrasyonları, endotel tabakasındaki hücrelerde hasara neden olabilir (14).

Aterosklerozun klinik semptomları, plak gelişimi ve büyümesinden ziyade, oluşmuş plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ilişkilidir. Lipid birikimi ve fibrozisle birlikte plak gelişimi, nadiren, kan akımını önemli ölçüde sınırlayacak derecede büyük lezyonlara neden olur (%75'den fazla lümen daralması). Bu durumda bile, koroner arterlerde oluştuğunda, plağın yavaş oluşumu, küçük kollateral damarların oluşması için yeterli zaman sağlamış olur.

2.7.1.Endotel Disfonksiyonu

Endotelium insan vücudundaki en büyük organ sistemidir ve tek tabaka özelleşmiş hücrelerden oluşur. Mekanik ve hormonal stimulusları algılama ve bazı fonksiyonları gören vazodilatör maddeleri salıverme becerisi bulunmaktadır. Bu fonksiyonlar arasında vasküler tonusun idamesi, antitrombotik ve antienflamatuar süreçler yer almaktadır (48).

Endotel hücre yüzeyinde belli bazı lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonu monositler ve T-hücrelerinin endotele adezyonunu düzenlemektedir. İki geniş lökosit adezyon kategorisi bulunmaktadır. İmmünglobulin üst ailesi üyeleri vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1)'dir (49). Selektinler yaygın bir diğer lökosit adezyon kategorisini oluşturmaktadır. Selektinlerin prototipi olan E-selektinin erken dönem aterogeneze çok az ilgisi vardır. E-selektin tercihen polimorfonükleer lökositleri bir araya toplamaktadır. Nadiren erken dönem ateromlarda saptanmaktadır (50). VCAM-1, ICAM-1 ve selektinler dolaşan inflammatuar hücreleri çeker ve yakalar, bunların subendotelial aralığa göçünü kolaylaştırır.

Normal endotelial hücreler, bu molekülleri taşımazlar ama anormal arteriyal shear stresi, okside olmuş subendotelial lipid ve diyabetik hastalarda arter duvarında ileri glikolizasyon

ürünleri, bunların ortaya çıkmasını uyarabilir. Aterosklerozun gelişmesinde selektinler ve adezyon moleküllerinin önemi yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur. VCAM-1 ve ICAM-1 endotel disfonksiyonunu belirlemede kullanılan kan parametrelerinden biridir (51).

Damarlar normal şartlarda büyük ölçüde endotelial nitrik oksit (NO) sentezi ve salıverilmesine bağlı olarak vazodilatasyon durumundadır. NO, endotelde L-arjinin'den NO sentaz ile üretilir (52). Endotel kaynaklı NO bilinen en güçlü vazodilatördür (53). NO, vazorelaksasyona neden olur, konstriktif faktörlerin salınımını, düz kas hücre proliferasyonunu, inflamatuvar hücrelerin farklılaşmasını, lökosit adezyonunu, trombosit agregasyonunu ve doku faktörü üretimini inhibe eder (54). Bu vazoaaktif, antiproliferatif, antiinflamatuvar, antitrombotik etkiler sağlam endotel gerektirmektedir (52). NO aktivitesindeki azalma media tabakasında kalınlaşmaya ve/veya miyointimal hiperplaziye neden olur, vasküler lezyonların gelişimi hızlanır ve bu da ateroskleroz gelişimine katkıda bulunur (53). Endotel disfonksiyonun da rol alan bir diğer faktör Endotelin-1'dir (ET-1). ET-1, endotelin polipeptit ailesine ait olan ve vasküler endotel hücreleri tarafından sentez edilen potent bir vazokonstriktör polipeptittir (55). Sağlıklı bireylerde endotel uyarısının baskın etkisi vazodilatasyondur.

Ancak HT, DM, dislipidemi, sigara gibi risk faktörleri varlığında endotel kökenli konstriktif ve gevşetici faktörler arasındaki denge bozulur ve endotel disfonksiyonu ile sonuçlanır (56). Endotel disfonksiyonunun karakteristik özelliği antiaterosklerotik molekül olan NO'nun biyoaktivitesindeki azalmadır (57). Endotelial disfonksiyonda uygunsuz vazokonstriksiyon oluşur. Endotelial hasar genellikle yüksek shear stres ve yüksek oksidatif stresten kaynaklanır ve oksidatif stres düşük dansiteli lipoproteinlerin oksidasyonuna yol açar. Bu ürünler anormal NO sentezine ve eş zamanlı olarak vazokonstriksiyon, inflamasyon ve koagülasyonu arttıran maddelerin salıverilmesine sebep olur. İnflamatuvar hücreler okside LDL ile reaksiyon göstererek köpük hücreleri oluştururlar. Bu da endotelial hücre ölümü ve/veya disfonksiyonu, hücre dışı matriks sindirimi vasküler düz kas proliferasyonuna sebep olur. Endotelial disfonksiyon daha sonra subklinik ateroskleroza ve nihayetinde akut koroner ve vasküler sendromlara ilerleyebilir.

Endotelial disfonksiyon genellikle aterosklerotik hastalıktan önce olduğundan endotel disfonksiyonunun erken dönemde belirlenmesi ateroskleroz için yüksek riskli hastalara daha erken tanı konmasını sağlayabilir. Endotel disfonksiyonunun şiddeti ne kadar fazlaysa kardiyovasküler hastalık riski o kadar fazladır. Endotel disfonksiyonu olan hastalarda koroner arterler anjiyografik olarak normal olsa bile miyokard iskemisi gelişebilir (sendrom X) (58).

2.7.2. Düşük Dansiteli Lipoprotein Oksidasyonu

LDL'nin oksidasyonu, lizofosfatidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları, endotelyum hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol oynayabilir (59). Bu durum, lökosit adhezyon molekülü olan, VCAM-1'in ekspresyonuna yol açar. VCAM-1, monositler ve T lenfositleri için bir reseptördür (60). LDL'nin oksidasyonu monositler, makrofajlar, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde oluşabilmektedir (61). Okside LDL (Ox-LDL), normal arterlerde bulunmayıp sadece makrofajlarda aterosklerotik lezyonlarda bulunmaktadır. Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümünü arttırmaktadır (62). Günümüzde LDL oksidasyonu ve ateroskleroz arasındaki ilişki, endotelial hücrelere Ox-LDL aracılı hasar ispatlandığı zaman ilk olarak ortaya çıkmıştır. İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda karotis ve koroner arterlerden alınan aterosklerotik plak örneklerinde Ox-LDL'nin varlığı dikkat çekmiştir. Aterosklerotik lezyonlarda Ox-LDL'nin miktarı ile plazma Ox-LDL arasında da korelasyon olduğu bildirilmiştir (63).

2.7.3.Köpük Hücre Oluşumu

Makrofaj, aterosklerotik lezyonun oluşmasında çok önemli bir rol oynar. Okside lipoproteinleri içine alma kapasitesi nedeniyle, kolesterolü biriktirir ve lipid dolu köpük hücresine dönüştürür. Köpük hücresi, aterosklerozun prototip hücresidir. Brown ve Goldstein, makrofajların, önemli miktarda normal, yerli LDL almadığını gözlemişlerdi. Ancak, temizleyici reseptörler yoluyla, büyük miktarlarda okside LDL'yi içlerine alabiliyorlardı (64). Bu hücre yüzey reseptörleri, birikmiş negatif yük içeren "makromoleküler şekiller'i" tanıyorlardı; böyle şekiller, okside LDL'de bulunurlar, ama bakteri endotoksinleri ve diğer bazı makromoleküllerde de bulunabilirler (65). Böyle ligandlar, temizleyici reseptörlere bağlanırlar, lizozomların içine alınır ve parçalanırlar. Okside LDL'de bulunan kolesterol esterleri, hidrolize olur ve serbest kolesterol sitoplazma içine kaçar. Sitosolik enzimler tarafından yeniden esterifiye olur ve kolesterol ester havuzu, makrofaj içinde, intraselüler damlacıklar oluşturmaya başlar.

Okside LDL'nin alımının devam etmesi ile makrofaj, lipid yüklü köpük hücresine dönüşene kadar, bu lipid damlacıkları birikir. Yağlı çizgilenme, esasen sağlam endotelyumda, köpük hücrelerinin bir miktar T hücresi ve ekstraselüler kolesterolle (büyük ölçüde lipoproteinler) birlikte birikmesidir (14).

2.7.4.Lipid Çekirdeğinin Oluşumu

Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin olası iki kaynağı vardır; dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması yada köpük hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan

kolesterol esterlerinin açığa çıkmasıdır. Hücre dışı lipidin çoğunluğunun bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada lipid çekirdeğin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur (66).

2.7.5.Fibröz Kılıf Oluşumu

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık yoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayısı da artar. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona fibroaterom denir. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz tabakanın miktarı, plağın zedelenebilirliğini belirler (66).

2.8. Koroner Arter Hastalığının Tanısı

KAH'dan korunma yöntemlerinin yanısıra doğru tanı ve tedavinin uygulanması da çok önemlidir. Girişimsel olan ve olmayan çok sayıda tanı yöntemi olmakla beraber, koroner anjiyografi bizim için altın standart olmaya devam etmektedir.

Egzersiz elektrokardiyografi stres testi; gerek KAH tanısı, gerekse prognoz ve revaskülarizasyon sonrası değerlendirme amacıyla uzun yıllardır yaygın olarak kullanılmaktadır. Uygun hastalarda çok güvenli bir prosedürdür. Ortalama duyarlılık %70, özgüllük ise %75 dolayındadır. Miyokard perfüzyon tek foton emisyon kompütarize tomografi; Talyum-201 ya da teknesyum-99m işaretli maddelerden birisi (sestamibi, tetrafosmin) ile tek foton emisyon kompütarize tomografi kullanılarak miyokard perfüzyonunun görüntülenmesi, göğüs ağrısıyla gelen hastalarda KAH'ın saptanması ve kronik KAH olan yada yeni AMI geçiren hastalarda risk değerlendirilmesi amacıyla en sık kullanılan radyonüklid görüntüleme tekniği olarak ortaya çıkmıştır. İşlemin duyarlılığı %98, özgüllüğü ise %93 dolayındadır. En önemli avantajı miyokardiyal canlılık hakkında bilgi vermesidir.

Egzersiz radyonüklid ventrikülografi; stres koşullarında global ve bölgesel ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi, KAH'ı saptamak ve sonlanımı değerlendirmek için miyokard perfüzyon sintigrafisine bir alternatiftir. Ancak duyarlılığı ve özgüllüğü daha düşüktür. Bu nedenle çok tercih edilen bir yöntem değildir.

Ekokardiyografi; istirahat ekokardiyografisi sol ventrikül segment hareketleri, sistolik ve diastolik disfonksiyon varlığı, geçirilmiş AMI varlığında anevrizma yada trombüs mevcudiyeti ve AMI'nın mekanik komplikasyonlarının varlığı hakkında bilgi verir.

Elektron ışını kompütarize tomografi; koroner arter duvarındaki kalsiyum, koroner ateroskleroz için duyarlı ve özgül bir belirteçtir. Semptomatik ya da asemptomatik hastalarda

EBCT görüntüleme bilgisi kullanılarak, aterosklerotik olay riskini saptamak için koroner arter kalsiyum skoru geliştirilmiştir. Koroner arter kalsiyum skoru yüksek olan hastalarda koroner olay insidansının yüksek olduğu belirtilmiştir. Yaygın kullanımı için daha geniş klinik deneyimlere ihtiyaç vardır.

Kardiyak magnetik rezonans görüntüleme, kardiyovasküler morfoloji, fonksiyon, perfüzyon ve canlılığı değerlendirmede çok değerli bir yöntem olma potansiyeline sahiptir. Hatta koroner damarların görüntülenmesi bile mümkün olabilmektedir. Bazı çalışmalarda duyarlılık %81, özgüllük %99 olarak gösterilmiştir ancak bu yöntem daha geniş tecrübelerle ihtiyaç duymaktadır.

Koroner anjiyografi; bir takım kısıtlılıklarına rağmen günümüzde halen KAH tanısı için altın standart olarak kabul edilmektedir. Tıkalı KAH için kesin tanı konulmasında yararlı bir prosedürdür. Kabul edilebilir bir komplikasyon oranına sahiptir. Bu komplikasyonlar inme, AMI, böbrek yetersizliği, allerjik reaksiyonlar, periferik damar yaralanmaları ve ölümdür. Koroner anjiyografi damarlardaki darlığın derecesi ve lokalizasyonunu göstermektedir. Ancak anjiyografik görüntülerin değerlendirilmesinde önemli ölçüde gözlemciler arası uyumsuzluk izlenmektedir. Yüksek maliyetinden dolayı her göğüs ağrılı hastaya kesin tanı amacıyla rutin olarak yapılması önerilmez. Öncelikle girişimsel olmayan testler düşünülmelidir.

Sol ventrikülografi; sol ventrikül sistolik fonksiyonları, segment hareketleri ve kapak yetersizlikleri hakkında fikir verir.

Koroner anjiyoskopi; küçük fiberoptik endoskoplara kullanılarak koroner arter lümeni içerisinde direkt olarak görsel inceleme yapma metodudur. Kan, distalde tuzlu su püskürten proksimal oklüzör balonuyla görüntü alanından uzaklaştırılır. Bu yöntem aterosklerotik plaklarla ilgili patofizyolojik bilgiler sağlamıştır ancak rutin kullanımda sabit bir yer elde edememiştir.

İntravasküler ultrasonografi; kateter uçlu iki boyutlu bir ultrason probu kullanılarak yapılan girişimsel bir işlemdir. Arter lümeni ve duvarını aynı anda gösterir. Şüpheli bir lezyonun ve çevresinin çok açık olarak görüntülenmesini, koroner anjiyografik olarak saptanamayan lokal hastalığın yada intimal diseksiyonların tanınmasını ve arteriyel duvar yada plak içerisinde kalsifikasyonun saptanmasını sağlar. Tedavinin seçimini etkileyebilir. Rutin olarak kullanılmayan pahalı bir işlemdir (14).

2.9.Koroner Arter Hastalığında Tedavi Yaklaşımları

KAH'da tedavinin amacı, semptomları gidererek yaşam kalitesini artırma yanında, AMI ve AMI'ya bağlı ölümleri önlemektir. Yaşam tarzı değişiklikleri ve bazı ilaçlar her iki amaca da hizmet eder. Bazı durumlarda revaskülarizasyon gibi girişimlere de ihtiyaç duyulabilir.

Aterosklerotik risk faktörlerini araştırma, değiştirilebilir risk faktörlerini değiştirmeye yönelik çabalar ve prognozu etkileyecek yaşam tarzı değişikliklerini içeren genel tedbirler tedavinin önemli bir bölümüdür (67).

Farmakolojik tedavide aspirin, nitratlar, beta-blokerler, kalsiyum kanal blokerleri (bazı hastalarda), anjiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri gibi ilaçlarla beraber kişide bulunan risk faktörlerinin düzeltilmesine (lipid düşürücü, HT ve DM kontrolü) yönelik tedavi de önerilmektedir.

Girişimsel tedavi yaklaşımlarında Perkutan Transluminal Koroner Anjioplasti (PTCA), İntrakoroner stentler ve Aortokoroner By-Pass Greftleme (ACBG) cerrahisi gibi yöntemler kullanılmaktadır.

2.10.Akut Koroner Sendrom

İskemik kalp hastalığının klinik ortaya çıkış şekilleri arasında sessiz iskemi, kararlı angina pectoris, kararsız angina, AMI, kalp yetmezliği ve ani ölüm vardır. Avrupa’da tüm akut tıbbi hastaneye yatışların çok büyük bir oranını göğüs ağrısı bulunan hastalar oluşturur. Kardiyak ağrı kuşkusu bulunan çok büyük oran içinde Akut Koroner Sendrom (AKS) olanların ayırt edilmesi tanısallık bir güçlük oluşturmaktadır; bu güçlük, semptomları veya elektrokardiyografik özellikleri çok açık olmayan kişilerde özellikle söz konusudur. Çağdaş tedaviye karşın, AKS hastalarında ölüm, AMI ve yeniden hastaneye yatış oranları çok yüksektir (1).

Farklı klinik ortaya çıkış şekillerinde AKS’nin büyük oranda ortak bir zemin taşıdığı kesin olarak ortaya konulmuştur. Patolojik, anjiyoskopik ve biyolojik gözlemlerde, üzerine farklı düzeylerde tromboz ve distal emboli binen aterosklerotik plak yırtılması veya aşınmasının miyokardın normalden az kanlanmasına neden olduğu ve AKS’lerin çoğunda bunun temel fizyopatolojik mekanizmayı temsil ettiği gösterilmiştir.

AKS yaşamı tehdit edici bir aterosklerotik hastalık olduğu için, hekimlerin her bir hastaya özel farmakolojik tedavi ya da koroner revaskülarizasyon stratejisi geliştirmeye yönelik zamanında kararlar almasına olanak sağlamak amacıyla risk katmanlandırma ölçütleri geliştirilmiştir. Tanı ve tedavi zincirini başlatan önemli semptom göğüs ağrısıdır; fakat hastaların sınıflandırılması elektrokardiyografiye dayalıdır ki hasta kategorisiyle karşılaşılabılır:

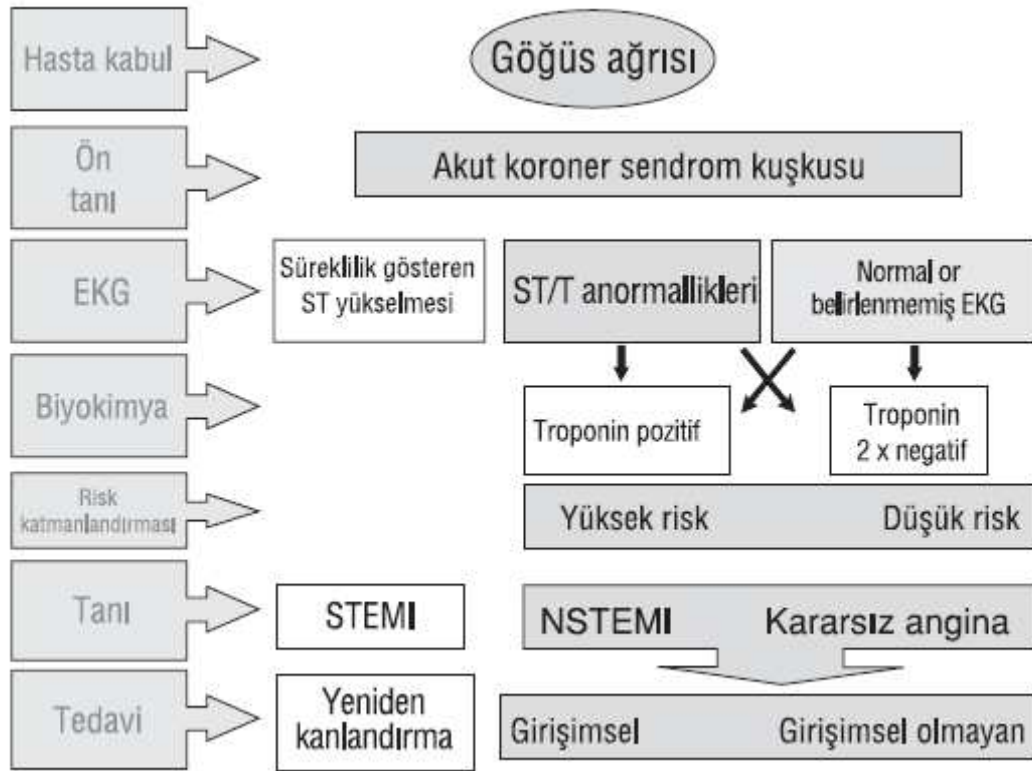
(i) Tipik akut göğüs ağrısı ve süreklilik gösteren (>20 dakika) ST segment yükselmesi bulunan hastalar.

Bu, ST yükselmesi bulunan AKS (STE-AKS) olarak adlandırılır ve genellikle akut tam koroner tıkanmayı yansıtır. Bu hastaların çoğu sonunda ST yükselmeli bir AMI geçirir

(STEMI). Tedavide amaç, primer anjiyoplasti veya fibrinolitik tedavi ile sürekli yeniden kanlanma sağlanmasıdır.

(ii) Akut göğüs ağrısı bulunan, ama sürekli ST segment yükselmesi bulunmayan hastalar.

Bu hastalarda daha çok, sürekli veya geçici ST segment çökmesi veya T dalgasının tersine dönmesi, düz T dalgaları, T dalgalarının yalancı normalleşmesi görülür veya başlangıçta hiçbir EKG değişikliği gözlenmez. Bu hastalarda ilk strateji iskeminin ve semptomların hafifletilmesi, hastaların seri EKG ile izlenmesi ve kalp kası nekrozu belirteçlerinin yeniden ölçülmesidir. Ortaya çıkışında, ilk tanı olan STE olmayan AKS (NSTEMI-AKS) troponin ölçümlerine dayanarak daha ileride NSTEMI veya kararsız angina şeklinde sınıflandırılacaktır (Şekil 1). Belli sayıda hastada, daha sonra ayırıcı tanıda KAH'ın semptomların nedeni olmadığı aşılacaktır. Tedavi nihai tanıya göre yönlendirilmelidir (1).



Şekil 1. AKS’de tanı ve tedavi algoritması (1).

2.11.Epidemiyoloji ve Doğal Seyir

NSTEMI-AKS tanısının konulması STEMI tanısından daha güçtür ve bu nedenle yaygınlığının hesaplanması da zordur. Ayrıca, son yıllarda, hücre ölümünün daha duyarlı ve daha özgül biyobelirteçlerinin kullanımını dikkate alan yeni bir AMI tanısı ortaya çıkmıştır. Bu bağlamda, STEMI’ye nazaran NSTEMI-AKS yaygınlığı çoğul tarama ve kayıtlara dayanarak

saptanmıştır (1). Genelde, veriler NSTE-AKS yıllık görülme sıklığının STEMI'den daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. NSTE-AKS ve STEMI arasındaki oran zaman içinde değişmiştir, çünkü STEMI'ye nazaran NSTE-AKS oranı artmıştır; ancak, bu evrimin ardındaki nedenlere ilişkin net bir açıklama yoktur (1).

NSTE-AKS örüntüsündeki bu değişiklik gerçekte hastalık tedavisindeki değişikliklere ve son 20 yılda KAH'tan korunmaya yönelik çabaların daha fazla olmasına bağlanabilir (1). Genelde, bu kayıt ve taramalara dayanarak NSTE-AKS için yıllık hastaneye başvuru sıklığının 1000 kişi başına 3 civarında olduğu gösterilmiştir. Bugüne kadar, merkezi sağlık istatistiği için ortak bir merkez olmadığından bir bütün olarak Avrupa'ya ilişkin net hesaplar yoktur. Ancak, hastalığın görülme sıklığı Avrupa ülkeleri arasında büyük oranda değişiklik göstermekte, batıdan doğuya gittikçe farklılaşarak, Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinde daha yüksek görülme sıklığı ve ölüm oranı ortaya çıkmaktadır. Genelde, NSTE-AKS prognozu dünya çapında 100.000'den fazla hastayı içeren taramalardan elde edilebilir. Veriler, tutarlı bir şekilde, tarama popülasyonlarındaki 1 ve 6 ay sonunda gözlenen mortalite oranının rastgele yöntemli klinik çalışmalara göre daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hastanedeki mortalite STEMI hastalarında NSTE-AKS hastalarına göre daha yüksektir (sırasıyla, %7'ye karşı %5); fakat 6 ay sonunda her iki durumda da mortalite oranı çok benzerdir (sırasıyla, %12 ve %13). Hastaneye ulaşacak kadar yaşayan kişilerin uzun süreli izleminde ölüm oranlarının NSTE-AKS bulunanlarda STE-AKS bulunanlara göre daha yüksek olduğu ve 4 yıl sonunda ikikat fark bulunduğu gözlenmiştir (1). Orta ve uzun süreli dönemdeki bu fark hasta profillerinin farklı olmasına bağlı olabilir; çünkü NSTE-AKS hastaları daha yaşlı olma eğilimi gösterir ve bu hastalarda diyabet ve böbrek yetersizliği gibi komorbiditeler daha sıktır. Bu fark ayrıca koroner arter ve damar hastalıkları yaygınlığının daha fazla olmasına veya enflamasyon gibi kalıcı tetikleyici faktörlere bağlı olabilir (1). Tedaviye ilişkin yansımalar aşağıdaki gibidir.

- NSTE-AKS, STEMI'den daha sıktır.
- Olayların başvurudan önce veya hemen sonra görüldüğü STEMI'nin tersine, NSTE-AKS'de bu olaylar günler ve haftalar boyu sürebilir.
- 6 aydan sonra, STEMI ve NSTE-AKS mortalitesi benzerdir.

Bu durum NSTE-AKS için kullanılacak tedavi stratejilerinin akut faz ve uzun süreli tedavi gereksinimlerine hitap etmesi gereğini ortaya koymaktadır.

2.12.Fizyopatoloji

Ateroskleroz, kronik, çok odaklı immünoenflamatuvar, fibroproliferatif ve temelde yapı birikimi nedeniyle orta büyüklükteki ve büyük arterlerde ortaya çıkan bir hastalıktır (1). KAH

iki farklı süreci içerir: Sabit ve çok az tersine çevrilebilir olan, onyıllar içinde damar lümeninin aşamalı olarak daralmasına neden olan bir süreç (ateroskleroz) ve dinamik ve potansiyel olarak geriye çevrilebilir olan ve yavaş ilerlemeye ani ve beklenmedik şekilde nokta koyarak hızlı tam veya kısmi koroner tıkanmaya yol açan süreç (tromboz veya vazospazm veya herikisi birlikte). Böylece, belirti veren koroner lezyonlar kronik ateroskleroz ve akut trombozun karşımını değişken oranda içerir. Bu karışımını kesin yapısı hastada bilinemediğı için, aterotromboz terimi sık kullanılır. Genellikle, kronik kararlı anginadan sorumlu lezyonlarda ateroskleroz baskınken AKS'den sorumlu lezyonların kritik bileşenini tromboz oluşturur (1). AKS, genellikle akut tromboz ile başlayan aterosklerozun yaşamı tehdit edici bir belirtisini temsil eder. Tromboz, yırtılan veya aşınan bir aterosklerotik plak ile başlar; birlikte vazokonstriksiyon bulunur veya bulunmaz; ancak kan akımında ani ve önemli bir azalma gerçekleşir. Plak yırtılması karmaşık süreci içinde temel fizyopatolojik unsurun enflamasyon olduğı ortaya çıkarılmıştır. Ender olgularda, AKS'nin arterit, travma, diseksiyon, tromboemboli, konjenital anomaliler, kokain kullanımı ve kalp kateterizasyonu komplikasyonları gibi ateroskleroz dışı nedenleri olabilir. Tedavi stratejilerinin anlaşılması için önemli olan bazı temel fizyopatolojik unsurlar daha ayrıntılı ele alınacaktır.

2.13.Hassas Plak

Ateroskleroz, sürekli, çizgisel bir süreç değildir. Tersine, kararlı ve kararsız evreleri birbirinin yerini alan bir hastalıktır. Semptomlardaki ani ve beklenmedik değişikliklerin plak yırtılması ile ilişkili olduğı görülmektedir. Kararlı plaklar ile karşılaştırıldığında kararsızlığa ve yırtılmaya yatkın plaklarda büyük bir lipid çekirdeğı vardır, düz kas hücrelerinin yoğunluğu düşüktür, enflamatuar hücre konsantrasyonu yüksektir ve lipid çekirdeğini örten fibröz başlık incedir (1). Plak hassasiyeti plağın bulunduğu yere ve plak boyutuna, çepeçevre duvar gerilimine ve luminal plak yüzeyi üzerindeki akımın etkisine de bağılıdır. Plak yırtılmasına ek olarak, plak aşınması da AKS'ye neden olan bir diğerk mekanizmadır. Aşınma ortaya çıktığında trombüs plak yüzeyine yapışır; öte yandan, plak yırtılması durumunda trombüs lipid çekirdeğe kadar ulaşan daha derin katmanları içerir. Trombüse pozitif yeniden biçimlenme ile uyum sağlanmazsa bu durum plağın büyümesi ve hızlı ilerleme göstermesine katkıda bulunabilir. Fibröz başlık genellikle yüksek konsantrasyonda tip I kollajen içerir ve yüksek çekme gerilimini kırılmadan destekleyebilir.

Ancak, fibröz başlık büyüme faktörünün modüle ettiğı kollajen sentezi ve eyleme geçmiş makrofajlardan köken alan proteazlar ile yıkım arasındaki sürekli denge halinde dinamik bir yapıdır. Düz kas hücrelerinin apoptozu da başlık dokusunu zayıflatabilir ve plak yırtılması lehine ortam hazırlar. Patolojik çalışmalarda makrofaj infiltrasyonu varlığı sürekli

gösterilmiştir; yırtılmış plaklarda makrofaj oranı kararlı plaklara göre 6-9 kat daha fazladır ve yırtılmış plaklar plak yırtılma yerindeki makrofajları harekete geçirebilecek ve düz kas hücre proliferasyonunu kolaylaştıracak çeşitli sitokinleri salgılayabilecek aktive olmuş T lenfositlerinin varlığı ile karakterizedir. Bu hücreler hücre dışı matriksi sindiren proteazları üretebilirler.

Invitro olarak, makrofajlar insan fibröz başlıklarından elde edilen kollajenin yıkımını başlatır ve proteaz inhibitörleri bu süreci engelleyebilir.

2.14.Plağın Yapısı ve Klinik Tablo Arasındaki İlişki

2.14.1.Kararlı (Stabil) Aterosklerotik Plak

Komplike olma riski düşük olan plaklar kararlı plak olarak nitelendirilir. Kararlı plakta baskın yapı fibröz başlıktır. Kalın bir fibröz başlığa karşılık, lezyon hacminin en fazla %40'ını oluşturan lipid çekirdek vardır; Düz kas hücreleri (DKH) ve kollojen bakımından zengin, inflamasyon hücresi bakımından fakirdir. DKH'ler plağın mekanik gücünü arttırmakla kalmayıp, proliferasyon olarak ve kollojen salgılayarak hasarlanmış plağın onarılmasını da sağlarlar. Kararlı aterosklerotik plağı lümeninde kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyür ise oluşturacağı klinik tablo kararlı angina pectoristir.

2.14.2.Kararsız (Anstabil) Aterosklerotik Plak

Kolay hasar görebilecek, komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plak olarak nitelendirilirler. Kararlı plağın aksine; kollojen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık, plak hacminin %40'ından fazlasını oluşturan lipid çekirdek, çok sayıda inflamasyon hücresine karşılık az sayıda DKH içerir. Tip IV ve V lezyonlar, AHA sınıflamasına göre kararsız plaklardır. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluştururken, AKS'lerin %80-90'ından sorumludurlar. Kararsız plakların hasarlanmaya en açık bölgeleri, omuz bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Proinflamatuvar sitokinler, lipidler, antijenler ve mikroorganizmalar inflamatuvar hücreleri aktive eder. Bir yandan matriks metalloproteinazlar fibröz başlığı parçalarken, öte yandan sitokinler (interferon- γ ve TNF- α) DKH'ların proliferasyonu ve sentezini inhibe ettiğinden plağın onarım mekanizması da bozulmuş olur. Neticede zayıflayan fibröz başlık mekanik streslere (kan pulsasyonu gibi) karşı dirençsiz hale gelir. Fibröz başlığın hasarlanması sonucunda subendotel dokudaki adeziv ve prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşarak trombüs oluşumunu tetiklerler. Bu da AKS'nin gelişmesine yol açar. Bir aterosklerotik plağın komplike olması için koroner arteri kritik düzeyde daraltması gerekmez. Miyokard iskemisine neden

olmayacak kadar küçük plaklar da, eğer kararsız özelliklere sahiplerse, zedelenerek AKS'ye yol açabilirler (68).

2.15.Koroner Tromboz

AKS gelişmesinde trombozun oynadığı merkezi rol, otopsi verileri ve sorumlu lezyon bölgesinde trombüslerin anjiyografik ve anjiyoskopik olarak saptanması yoluyla yaygın biçimde kanıtlanmıştır. Ayrıca, trombin oluşumu ve trombosit aktivasyonu belirteçlerinin saptanması ve antitrombotik tedaviler ile sonlanımın iyileştiğine ilişkin kanıtların bulunması AKS'de trombozun rolü ile ilgili bilgilerimize katkıda bulunmuştur (1). AKS'de koroner tromboz, genellikle hassas bir plak bölgesinde gelişir. Plak yırtıldıktan sonra açıkta kalan lipidden zengin çekirdek oldukça trombojeniktir ve yüksek konsantrasyonda doku faktörü içerir. Tromboz, plak yırtılması veya aşınması bulunan bölgeden başlayabilir ve damar darlığının şiddetinde hızlı değişikliklere yol açarak tama yakın veya tam damar tıkanmasına neden olabilir. Trombüs STEMI'de fibrinden zengin ve tam tıkayıcıdır. Öte yandan, NSTE-AKS'de trombosit zengin ve kısmen veya aralıklı tıkayıcıdır (1).

Kendiliğinden ortaya çıkan tromboliz geçici trombotik damar tıkanması yarı/tıkanması ataklarını ve bununla ilişkili geçici iskemiye açıklayabilir. Plak yırtılma bölgesindeki trombosit zengin trombüs küçük parçacıklara bölünebilir ve daha aşağıdaki kan akımı bölgelerine tıkaçlık yaparak arteriyol ve kılcal damarları tıkayabilir. Bu trombosit tıkaçları sorunlu damarın kanlandığı miyokarda küçük nekroz alanlarına neden olarak miyokard nekrozu belirteçlerinin salgılanmasına yol açabilir (1).

2.16.Tanı ve Risk Değerlendirmesi

AKS'de tanı ve risk değerlendirmesi birbiriyle yakından ilişkilidir. AKS tanısı konulması ve ayırıcı tanıların dışlanması süreci içinde, risk defalarca değerlendirilir ve tedavi açısından kılavuz olarak işlev görür. NSTE-AKS bulunan hastalar AMI, AMI yinelemesi veya ölüm açısından yüksek risk altındadırlar. Risk iki kısımlı olarak değil, çok yüksek riskli hastalardan düşük riskli hastalara doğru uzanan bir süreklilik durumu olarak görülmelidir. Klinik ortaya çıkış ve öykü NSTE-AKS klinik ortaya çıkış şekli çok çeşitli semptomları kapsar (1).

Geleneksel olarak, birkaç ortaya çıkış şekli ayırt edilmektedir:

- Dinlenme durumunda uzun süreli (>20 dakika) angina ağrısı,
- Yeni başlayan (de novo) şiddetli angina [Kanada Kardiyovasküler Topluluğu (CCS) Sınıflandırmasına göre Sınıf III]
- Daha önce kararlı olan anginanın en az CCS III angina özelliği ile (kreşendo angina) kısa süre önce kararsız hale gelmesi veya
- AMI sonrası angina.

Hastaların %80'inde uzun süreli ağrı gözlenirken, yalnızca %20'sinde de novo veya hızlanmış angina gözlenir. ST yükselmesi olan ve olmayan AKS ayırıcı tanısının semptomlara dayanarak güvenilir biçimde ayırt edilemeyeceğinin kaydedilmesi önemlidir (1).

NSTE-AKS'nin klinikte tipik ortaya çıkış şekli sol kol, boyun veya çeneye yayılan aralıklı (genellikle birkaç dakika süren) veya sürekli olabilen retrosternal basınç veya ağırlıktır ("angina"). Bu semptomlara terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilir. Ancak, NSTE-AKS'nin atipik ortaya çıkış şekilleri de ender değildir (1). Atipik semptomlar arasında epigastrik ağrı, kısa süre önce başlayan sindirim güçlüğü, batıcı göğüs ağrısı, plöretik özellikleri olan göğüs ağrısı veya nefes darlığında artış yer almaktadır.

Atipik yakınmalar genellikle genç (25-45 yaş) ve yaşlı (>75 yaş) hastalarda, kadınlarda ve diyabet, kronik böbrek yetersizliği veya demans hastalarında görülür. Göğüs ağrısının yokluğu, hastalığın tanısının gerçekte olduğundan daha düşük oranda konulmasına ve gereğinden az tedavi edilmesine yol açar. EKG normal veya normale yakın olduğunda veya tersine, ventrikül içi iletim kusurları veya sol ventrikül hipertrofisi gibi altta yatan nedenlere bağlı olarak başlangıçta EKG anormal olduğunda tanı ve tedaviye ilişkin sorunlar ortaya çıkar. Semptomlara ilişkin bazı özellikler KAH tanısını destekler ve tedaviye kılavuzluk eder. Semptomların fiziksel zorlanma ile alevlenmesi veya dinlenme ya da nitrat tedavisi ile giderilmesi iskemi tanısını doğrulayıcıdır. Dinlenme durumunda görülen semptomlar, yalnızca fiziksel zorlanma durumunda görülenlerden daha kötü prognozludur. Aralıklı semptom görülenlerde, indeks olaydan önceki atak sayılarındaki artışın sonlanım üzerinde etkisi olabilir. Taşikardi, hipotansiyon veya kalp yetersizliği semptomlarının ortaya çıkması kötü prognoz göstergesidir ve hızlı tanı ve tedavi gerektirir. Anemi, enfeksiyon, enflamasyon, ter veya metabolik ya da endokrin (özellikle tiroid) hastalıkları gibi NSTE-AKS'yi alevlendirebilecek ya da başlatabilecek klinik durumların saptanması önemlidir (1).

2.17.Trombositler

Trombositler, küçük, çekirdeksiz, oval / yuvarlak diskoid şekilli 2-4µm çapında özelleşmiş kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur. Hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Periferik kanda normal konsantrasyonu 150-400x10⁹/L'dir. Trombositlerin yarı ömrü 8-12 gündür, yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır. Trombositler protein sentezi için düşük kapasitededir. Nukleus ve DNA içermemelerine karşın hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir (69). Membran fosfolipidleri prostaglandin (PG) ve tromboksan A2

(TxA₂) sentezine öncülük edecek substratları içerir. Trombositlerdeki membran sistemi; yüzeyle ilişkili kanaliküler sistem, dens tubuler sistem ve mikrotubullerin sirkumferensiyal bandı; trombosit boyutu, kontraksiyonu ve granül salınımında önemli roller üstlenir. Dens granüller adenosin difosfat (ADP) substansları, serotonin ve kalsiyum iyonları içerir. Trombositlerdeki α -granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4, β -tromboglobulin, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de vardır. Trombosit granül ve membranı trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur (5) Kanamayı durdurma, trombositlerin primer fonksiyonu olarak ilk kez 1920’de Duke tarafından tanımlanmıştır. Endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), von Willebrand faktör ve plazmadaki fibronektin bu süreçte önemli roller oynar. Subendotelyal yapılara adezyon, temel olarak kollajenin GP Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit yüzeyinde bulunan integrin reseptör ailesine ait GP reseptörlerinden biri olan GPIIb-IIIa reseptörleri en çok bulunan GP’lerden biridir (her trombositte 80.000 kadar). İstirahat durumunda GPIIb-IIIa reseptörlerinin fibrinojene afinitesi düşük düzeydedir. Agonist uyarılması ile bu reseptörde konformasyonel değişiklikler olarak fibrinojene afinite belirgin şekilde artar. Trombosit agregasyonu temel olarak GPIIb-IIIa’ya bağlı fibrinojen ile olur. Trombosit uyarılması için en önemli agonistler, ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotoninidir (14). Damar duvarına trombositlerin yapışması, PGI₂ gibi endotelyal vazodilatatör faktörleri ve nitrik oksit gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır (5). Adezyon gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlar ve yüzeyi düzensiz bir hal alır. Yüzeyinde bir çok radyal oluşum ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin güçlü bir şekilde kasılması sonucu granüllerden proagregatuar faktörlerin (TxA₂, ADP, serotonin, kalsiyum ve trombosit aktive edici faktör) sentez ve salınımlarının uyarılması, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır (14).

Trombositler aterosklerotik lezyonlarının başlangıcında da önemli bir rol oynar. Trombositlerin α -granüllerinden salınan PDGF damar düz kasının büyümesini uyarır ve fibroblastlar ile inflamatuvar hücreler için kemotaktiktir (2). Aterogenezin hemen her aşamasında lezyon üzerinde trombosit kümeleri veya mural trombüsler görülebilir. Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri granüllerde (α granülleri) çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaktif maddeler taşırlar. Endotel hasarında olduğu gibi herhangi bir biçimde tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu, sonuçta degranülasyona ve bu maddelerin salıverilmesine neden olur. Büyük

olasılıkla bu mekanizma aterogeneizde rol oynamaktadır. Yüksek katekolamin düzeyi, stres ve sigaranın, trombosit agregasyonunu artırarak, bu mekanizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir. Trombositler, komplike aterosklerotik plaktaki en önemli hücreler olup, içerdikleri granüllerde çeşitli sitokin ve vazoaktif maddeler taşırlar. Hassas aterosklerotik plağın bütünlüğünün bozulmasıyla aktive olan trombositler, salgıladıkları sitokinler ile fissüre ya da rüptüre olarak komplike olan aterosklerotik bölgede toplanarak trombüs oluşumuna neden olurlar ve böylelikle AKS'lere yol açarlar.

2.17.1.Ortalama Trombosit Hacmi

Elektronik ölçüm cihazlarından önce MPV, ortalama eritrosit hacmine benzer şekilde, hematokrit tipi mikrosantrifüj tüpünde ölçülen trombositkrit'in trombosit sayısına bölünmesi ile ölçülürdü. Günümüzde değişik hücre boyutlarının elektronik hücre sayıcılarında başarılı bir şekilde ölçülmesi, MPV'nin, klinikte ve araştırmalarda sıklıkla değerlendirilmesine olanak sağlamıştır.

Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak MPV'nin de yükseldiği gösterilmiştir. Büyük trombositler daha yoğun granüller içerirler. Klinik olarak İdyopatik Trombositopenik Purpurada olduğu gibi, trombosit ömrünün azaldığı durumlarda boyut ve yoğunluğun genç trombosit popülasyonu ile korele olarak arttığı belirlenmiştir. Ciddi trombositopenilerde düşük MPV'nin kanama epizodlarına yakınlıkla korele olduğu gösterilmiştir (70). Daha yoğun granüller içeren büyük trombositler açıkça daha fazla biyokimyasal, fonksiyonel ve metabolik yeterlilik taşırlar. Trombosit büyüklüğü artmış megakaryosit sayısı ile de ilişkilidir (71).

Normalde trombositler megakaryositlerden serbestleştiği zaman heterojendir, hepsi yeni oldukları için büyük ve yoğun değildirler, aynı zamanda küçük ve daha az yoğun olabilirler (71). Ancak trombosit yapımını stimüle eden bir neden varsa sadece MPV artmakla kalmaz, aynı zamanda trombosit dağılım genişliği (TDG) de artar. Myeloproliferatif hastalıklar ve esansiyel trombositozun reaktif trombositozların ayırımında MPV ve TDG önem taşır (72, 73). Radyoizotop çalışmaları büyüklük ve yoğunluğun trombosit yaşıyla azaldığını göstermiştir. Akut trombositopenilerde trombosit boyut ve yoğunluk artışının, megakaryosit boyutu, ploidi ve sitoplazmik organellerinin değişiminden önce olması, stimülasyonun direkt megakaryosit parçalanması üzerine etkiğini düşündürmektedir (5, 71, 74). Megakaryositlerdeki nükleer değişiklikler, artan trombosit sayısının izleyen stimülasyonuna bağlı olabilir (71, 74).

Megakaryositlerin artmış trombosit boyutuna proliferatif bir yanıt oluşturduğu, trombosit kitlesi normale döndüğünde hacmin de normale döndüğü gösterilmiştir. Trombosit kitlesinin

yerine konamadığı, artmış yıkımla giden kronik durumlarda MPV yüksekliği, düşük ya da sınırda trombosit sayısı ile birliktedir. Yetersiz trombopoezi olan, kemoterapi almış ya da kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda ise MPV normalden küçük olmaktadır (71).

MPV Ölçümünde Yöntemle İlişkili Değişkenler; Tam kan sayımı ve beyaz küre dağılım analizinde antikoagülan olarak Ethylenediaminetetraacetic asid (EDTA)'ın kullanımı önerilmektedir (75). Sitrat ise daha çok koagülasyonla ilgili çalışmalarda kullanılmaktadır (76). Trombosit sayımının tam kanda yapılması tercih edilmektedir. Trombosit volümünün normal dağılımı 2-20 fL arasında değişiklik göstermektedir.

MPV ısıdan ve kullanılan antikoagülandan etkilenmektedir. Trombosit hacmi potasyumlu EDTA'lı tüplere alınan kanlarda, asid-sitrat-dekstroz (ACD)'lu tüpe alınanlara göre daha büyük ölçülmekte ve büyüklük farkı zamanla artmaktadır (9, 71, 77, 78). MPV, EDTA'lı kan örneklerinde 30 dakika sonra, antikoagülan kullanılmaksızın 30 saniye içinde bakılanlara göre, %12-20 arasında değişen değerlerde artış göstermektedir (6, 78, 79), EDTA'lı kan örnekleri 60-120 dakika bekletilirse bu artış %3.4 oranında olmaktadır (79). Sitratlı kan örneklerinde de trombosit hacmi 1-2 saat içinde %3-10 oranında artmaktadır K3 EDTA ile antikoagüle edilen kanlarda MPV, 30-180 dakikalar arasında oda ve +4°C'de dipiridamol ve EDTA+dipiridamol ile yapılanlara göre anlamlı şekilde düşük kalmaktadır (76). Isıya bağlı trombosit boyut artışı ACD'li kan örneklerinde de olmaktadır (71).

2.17.2. Ortalama Trombosit Hacmi'nin Klinik Yararları

Trombosit stimülasyonu ya da trombosit üretimi düzeyi ile MPV'nin ilişkili olduğu açıkça bilinmesine karşın, MPV ve TDG'nin klinik yararı tümüyle uygulanmamaktadır. Bu durum kısmen yöntemle ilişkili sorunlarla açıklanabilir. Son yıllarda, trombositopeniler (6, 74), trombositozlar (6, 72, 73), konjenital trombosit hastalıkları, sepsis, tiroid hastalıkları (hipertiroidide yüksek (80). hipotiroidide düşük (81), Kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (82), splenektomi, mikrositik anemiler, serebral infarktüs (83-85), kronik venöz yetmezlik (78), gebelikte HT ve preeklampsi, organik sol ventrikül toksisitesi gibi pek çok konuda MPV'nin klinik yararı üzerine yapılmış çalışmalar vardır. Ancak standart bir yöntemle ve daha stabil kan örneklerinin hazırlanması ile yapılacak MPV ölçümleri öncelikle vasküler hastalıklar olmak üzere pek çok klinik durumun tanı ve izleminde yararlı olabilir (71).

2.17.3. Trombositler ve İskemik Kalp Hastalıkları

Trombositler ve onların damar duvarı ile etkileşimleri, koroner ateroskleroz ve komplikasyonlarının patogenezinde önem taşır. AMI ve ani kalp ölümleri daha çok sabah saatlerinde olmaktadır. Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda trombosit agregasyonunun (86) günün sabah saatlerinde arttığı gösterilmiştir. Ateroskleroz yaşla progresyon göstermekte

ve erkeklerde daha hızlı gelişmektedir. Kanama zamanı yaşla birlikte azalmaktadır. Yaşlılarda trombositler ADP ve kollagene daha duyarlıdır. İdrarla atılan TxA2 ve PGI2 metabolitleri yine yaşla artmaktadır. Sağlıklı erkeklerde yine sağlıklı kadınlara göre kanama zamanı daha kısadır. Trombositlerin rolü ve özellikle dolaşımdaki trombositlerin artmış reaktivitesinin yol açtığı proaterojenik ya da trombojenik durum, iskemik kalp hastalığı ve komplikasyonlarının ana nedenlerinden biridir. Trombosit reaktivitesini gösteren laboratuvar testlerinin standardizasyonundaki güçlükler ve kardiyovasküler ya da diğer ilaçların trombositler üzerindeki olası etkileri bu konudaki kontrollü çalışmaları güçleştirmektedir (5). Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda AMI (4, 7-9, 87-89), stabil olmayan angina pectoris (7, 90), iskemik kalp hastalığı (90, 91), ve konjestif kalp yetmezliğinde MPV'nin arttığı gösterilmiştir (92).

3.GEREÇ ve YÖNTEM

3.1.Grupların Oluşturulması

01.01.2007-01.01.2008 tarihleri arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği'ne AKS ön tanısı ile yatırılan, rutin tetkik, görüntüleme ve tedavi uygulamaları yapılan ve çalışma protokolünü kabul eden 500 hasta çalışmaya alındı.

Elektrokardiyografisinde ST elevasyonu olmayıp, kardiyak enzim (CK-MB ve troponin) artışı saptanan ve koroner anjiyografide KAH tanısı konulmuş 170 hasta (ortalama yaş; 62 yıl) NSTEMI grubu olarak çalışmaya dahil edildi. Kardiyak enzim artışı olmayan, koroner anjiyografisi normal olarak saptanan göğüs ağrısı kardiyak olmayan 179 hasta (ortalama yaş; 60 yıl) ise kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

Hastalardan, herhangi bir ilaç verilmeden önce EDTA'lı tüplere tam kan örnekleri alındı. Örnekler alındıktan sonraki ilk bir ile ikinci saatler arasında Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarı'nda çalışıldı. Hastaların biyokimyasal parametreleri ilk çalışılan kan örneklerinin sonuçlarına göre değerlendirildi.

Hastaların hastanede yatış süresi içerisindeki kardiyak kökenli ve tüm nedenlere bağlı ölümler hastane içi ölüm olarak değerlendirildi.

Hastaların taburcu edildikten sonraki ilk iki yıl içerisinde kalp yetmezliği atağı, AMI ve diğer kardiyak nedenlere (aritmî, kararsız angina vb.) bağlı hastaneye yatış, serebrovasküler olay geçirme, kardiyak kökenli ve tüm nedenlere bağlı ölümler araştırıldı.

Hastane içi sonlanımlar hakkındaki bilgi, hastaların kendisi veya takip eden doktor ile yapılan görüşmeler ve hastane kayıtlarından elde edildi. İkinci yıl takiplerinde hastaların kendisi, yakınları ya da takiplerini yapmakta olan klinisyenleriyle yapılan telefon görüşmelerinden ve merkezimize tekrarlayan semptomlar nedeniyle başvuran hastaların hastane kayıtlarından elde edilen bilgilerden faydalanıldı.

3.2.Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Dicle Üniversitesi Kardiyoloji Kliniğine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuru sonucu yatırılan ve kardiyak enzim ölçümleriyle NSTEMI tanısı konmuş olan toplam 170 (67 kadın) hasta çalışma grubuna dahil edildi.

2. Dicle Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği'ne göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve koroner anjiyografisi normal olarak değerlendirilen toplam 179 (70 kadın) hasta kontrol grubu olarak çalışmaya dahil edildi.

3. Bilgilendirilmiş onay formunu okuyup çalışma protokolünü kabul edenler çalışmaya alındı.

3.3.Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. Dicle Üniversitesi Kardiyoloji Kliniği'ne AKS ön tanısı ile yatırılan ancak rutin tetkik ve görüntülemesi tamamlanamayan veya eksik kalan hastalar,
2. Anemi, malignite ve/veya hematolojik hastalık saptananlar,
3. Ciddi karaciğer, kalp ve böbrek yetersizliği olan hastalar,
4. Son bir hafta içerisinde antiagregan, antikoagülan, antiinflamatuvar ilaç kullanmış olan hastalar,
5. Bağ doku hastalığı olan hastalar,
6. Ciddi enfeksiyonu olan hastalar,
7. STEMI veya stabil olmayan anjina tanısı alan hastalar,
8. Bilgilendirilmiş onay formunu okuyup çalışma protokolünü kabul etmeyen hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

4.Sonuçların İstatistikî Yöntemlerle Analizi

Çalışmada iki grubun kategorik değişkenlerinin karşılaştırılmasında ki-kare (chi-square), devamlı değişkenler içinde normal dağılıma uygunluk gösteren grup ortalamalarının karşılaştırılmasında Independent Simple t-testi kullanıldı. Normal dağılıma uygunluk göstermeyen farklı iki grup arasındaki sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U testi kullanıldı. SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 16.0 programı kullanıldı. Tüm veriler ortalama $\pm$ standart sapma şeklinde verildi. Karşılaştırmalarda p değeri < 0.05 olması durumunda anlamlı kabul edildi.

5. BULGULAR

NSTEMI grubundaki toplam 170 hastanın 67'si kadın (%39), kontrol grubunda ise toplam 179 kişinin 70'i kadınlardan (%39) oluşmaktaydı. (Tablo 1)

Yaş ortalaması NSTEMI grubunda 63.6 ± 12.5 , kontrol grubunda ise 60.8 ± 8.8 'di. Sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri NSTEMI grubunda sırası ile 127.1 ± 23.4 mmHg, 78.5 ± 12.7 mmHg, kontrol grubunda ise sırası ile 126.0 ± 11.4 mmHg, 78.0 ± 7.2 mmHg idi. Her iki grup arasında yaş, sistolik ve diyastolik kan basıncı değerleri açısından anlamlı fark saptanmadı (Şekil 2).

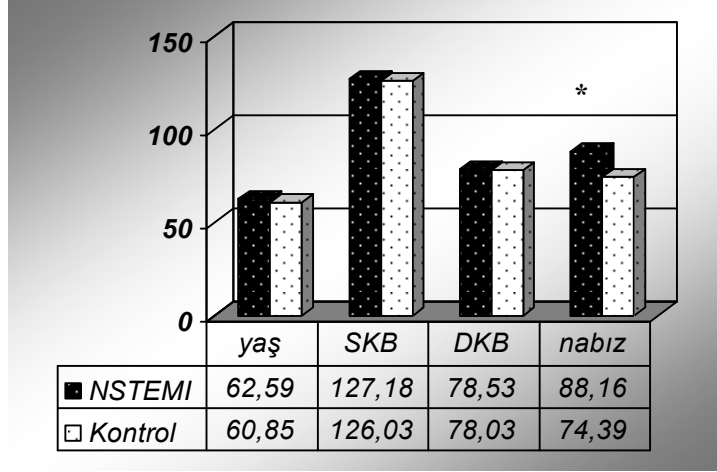
Nabız sayısı NSTEMI grubunda 88.1 ± 14.9 atım/dakika, kontrol grubunda ise 74.3 ± 9.5 atım/dakika olup anlamlı fark saptandı (Şekil 2).

NSTEMI ve kontrol gruplarında risk faktörlerinden DM, AMI, sigara ve CVO'da anlamlı fark gözlenirken, cinsiyet, HT, aile öyküsü, PAH ve dislipidemi açısından anlamlı fark saptanmadı (Tablo 1).

Tablo 1. KAH risk faktörleri açısından grupların karşılaştırılması.

Değişken		NSTEMI (n=170)	Kontrol (n=179)	p
Cinsiyet	Erkek	103 (%61)	109 (%61)	AD
	Kadın	67 (%39)	70 (%39)	
Hipertansiyon	Var	85 (%50)	76 (%42)	AD
	Yok	85 (%50)	103 (%58)	
Diyabetes Mellitus	Var	102 (%60)	26 (%15)	<0,001
	Yok	68 (%40)	153 (%85)	
Akut Miyokard İnfarktüsü	Var	24 (%14)	0 (%0)	<0,001
	Yok	146 (%86)	179 (%100)	
Aile Öyküsü	Var	28 (%16)	29 (%16)	AD
	Yok	142 (%84)	150 (%84)	
Sigara	Var	77 (%45)	45 (%25)	<0,001
	Yok	93 (%55)	134 (%75)	
Serebrovasküler Olay	Var	6 (%3)	1 (%0,5)	<0,05
	Yok	164 (%97)	178 (%99,5)	
Periferik Arter Hastalığı	Var	0 (%0)	0 (%0)	AD
	Yok	170 (%100)	179 (%100)	
Dislipidemi	Var	35 (%20)	24 (%13)	AD
	Yok	135 (%80)	155 (%87)	

AD; anlamlı değil



Şekil 2. NSTEMI ve kontrol grubu yaş, sistolik kan basıncı (SKB), diyastolik kan basıncı (DKB) ve nabız değerleri.

Çalışma grupları laboratuvar parametreleri açısından karşılaştırıldığında NSTEMI grubunda; glukoz, üre, kreatin, beyaz küre sayısı (WBC) ve MPV değerlerinin anlamlı olarak yüksek, hemoglobin (HB), hematokrit (HCT) ve trombosit sayısının (PLT) ise anlamlı olarak düşük olduğu saptandı (Tablo 2).

Tablo 2. Grupların laboratuvar değerlerinin karşılaştırılması.

Değişken	NSTEMI (n=170)	Kontrol (n=179)	p
Glukoz (mg/dL)	145,5±72,2	98,8±26,6	<0,001
Üre (mg/dL)	58,9±39,8	33,1±10,3	<0,001
Kreatin (mg/dL)	1,5±1,6	0,8±0,2	<0,001
Beyaz Küre Sayısı (K/UL)	11,5±4,5	7,7±2,2	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	12,8±2,2	13,6±1,5	<0,001
Hematokrit (%)	38,5±6,6	41,1±4,6	<0,001
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	10,2±1,6	8,9±1,1	<0,001
Trombosit Sayısı (K/UL)	279,3±72	310,6±66,9	<0,001

NSTEMI grubunda hastane içi dönemde 15 (%9) ölüm vakası gözlemlendi. Kontrol grubunda ise ölüm görülmedi. Ölen hastalar ile yaşayanların hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında WBC ve MPV değerlerinin ölenlerde anlamlı olarak daha yüksek, PLT değerlerinin ise anlamlı olarak daha düşük olduğu saptandı. HB ve HCT değerlerinde ise fark saptanmadı (Tablo 3).

Tablo 3. NSTEMI grubunda hastane içi dönemde ölen ve yaşayan hastaların hematolojik parametrelerin karşılaştırılması.

Değişken	Ölen (n=15)	Yaşayan (n=155)	p
Beyaz Küre Sayısı (K/UL)	16,4±6,7	11,1±4	<0,001
Hemoglobin (g/dl)	12,5±2,2	12,8±2,2	AD
Hematokrit (%)	38,3±6,2	38,5±6,7	AD
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	11,3±1,7	10,1±1,6	<0.05
Trombosit Sayısı (K/UL)	207,5±31,4	286,3±71,3	<0,001

Hastaların iki yıllık takiplerinde NSTEMI grubunda kardiyak nedenlere bağı 38 kişide (%22) ölüm gözlenirken kontrol grubunda ölüm görülmedi. NSTEMI grubunda ölen ve yaşayan hastaların hematolojik parametreleri karşılaştırıldığında WBC ve MPV değerlerinin ölenlerde anlamlı olarak yüksek, HB, HCT ve PLT değerlerinin ise anlamlı olarak düşük olarak saptandı (Tablo 4).

Tablo 4. NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde kardiyak nedenli ölümler ile yaşayanların karşılaştırılması.

Değişken	Ölen (n=38)	Yaşayan (n=132)	p
Beyaz Küre Sayısı (K/UL)	13,2±5,7	11±4	<0,05
Hemoglobin (g/dl)	11,7±2,1	13,1±2,1	<0,001
Hematokrit (%)	35,5±6,1	39,3±6,6	<0,05
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	11,3±1,4	9,9±1,6	<0,001
Trombosit Sayısı (K/UL)	216,9±41,2	297,3±69	<0,001

NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde 42 kişinin (%25) AMI nedeni ile tekrar hastaneye yatırıldığı tespit edildi. Kontrol grubunda ise vaka görülmedi. Reinfarktüs geçirenler ile geçirmeyenler arasında MPV, WBC, HB ve HCT değerlerinde fark saptanmazken, PLT değeri reinfarktüs geçirenlerde ise anlamlı olarak düşük saptandı (Tablo 5).

Tablo 5. NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde AMI geçiren ve geçirmeyen hastaların karşılaştırılması.

Değişken	AMI (+) (n=42)	AMI (-) (n=128)	p
Beyaz Küre Sayısı (K/UL)	11,7±4,5	11,5±4,5	AD
Hemoglobin (g/dl)	12,9±1,9	12,8±2,3	AD
Hematokrit (%)	38,6±5,6	38,4±7	AD
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	10,6±1,9	10,1±1,5	AD
Trombosit Sayısı (K/UL)	251±54,9	288,6±74,7	<0,05

NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde kalp yetmezliği atağı ile hastaneye yatış yapılan 44 hasta (%26) tespit edildi. Kontrol grubunda ise görülmedi. Bu hastaların WBC, MPV, HB, HCT ve PLT değerlerinde fark saptanmadı (Tablo 6).

Tablo 6. NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde kalp yetmezliği atağı olan ve olmayan hastaların karşılaştırılması.

Değişken	Kalp Yetmezliği (+) (n=44)	Kalp Yetmezliği (-) (n=126)	p
Beyaz Küre Sayısı (K/UL)	12±5,1	11,4±4,3	AD
Hemoglobin (g/dl)	12,5±2,4	12,9±2,1	AD
Hematokrit (%)	38±7,3	38,6±6,4	AD
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	10,7±1,9	10,1±1,5	AD
Trombosit Sayısı (K/UL)	315,1±76,5	300±79	AD

NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde CVO nedeni ile hastaneye yatış yapılan 10 hasta (%6) saptandı. Kontrol grubunda ise CVO görülmedi. CVO geçiren hastaların WBC, MPV, PLT, HB ve HCT değerlerinde fark saptanmadı (Tablo 7).

Tablo 7. NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde CVO geçiren ve geçirmeyen hastaların karşılaştırılması.

Değişken	CVO (+) (n=10)	CVO (-) (n=160)	p
Beyaz Küre Sayısı (K/UL)	11,8±4,9	11,5±4,5	AD
Hemoglobin (g/dl)	12,9±1,7	12,8±2,2	AD
Hematokrit (%)	37,5±6	38,5±6,7	AD
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	9,7±1,5	10,3±1,7	AD
Trombosit Sayısı (K/UL)	293,9±72,3	278,4±72,1	AD

NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde kardiyak olay (kardiyak nedenli ölüm, AMI, kalp yetmezliği atağı ve herhangi bir kardiyak nedene bağlı yatış) gözlenen 101 hasta (%59) saptandı. Kontrol grubunda ise vaka görülmedi. Hastaların WBC, HB, HCT ve PLT değerlerinde fark saptanmadı. MPV değeri ise anlamlı olarak yüksek saptandı (Tablo 8).

Tablo 8. NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde kardiyak olay (kardiyak nedenli ölüm, AMI, kalp yetmezliği atağı ve herhangi bir kardiyak nedene bağlı yatış) gözlenen ve gözlenmeyen hastaların karşılaştırılması.

Değişken	Kardiyak Olay (+) (n=101)	Kardiyak Olay (-) (n=69)	p
Beyaz Küre Sayısı (K/UL)	11,9±5	10,9±3,6	AD
Hemoglobin (g/dl)	12,6±2,2	13,1±2,2	AD
Hematokrit (%)	37,9±6,5	39,3±6,8	AD
Ortalama Trombosit Hacmi (fL)	10,5±1,7	9,8±1,5	<0,05
Trombosit Sayısı (K/UL)	271,3±78	291,1±60,9	AD

TARTIŞMA

Ateroskleroz ve onun komplikasyonu olan AMI, dünyanın pek çok ülkesinde ölüm ve yaşam kısıtlamasının en önemli nedenidir. Aterosklerozu başlatan ve ilerlemesine yol açan biyokimyasal ve hücrel olaylar tümüyle açıklanabilmiş değildir. Geneleksen risk faktörlerinin yanında, özellikle genç hastalarda genetik risk faktörleri önemli rol oynayabilmektedir (93).

Homosistein, Hs-CRP, lipoprotein (a) ve enfeksiyon ajanları gibi yeni kardiyovasküler risk faktörlerinin yanında, MPV'nin de bunlardan biri olabileceği üzerinde giderek artan sıklıkta durulmaktadır (1, 3, 4).

Yüksek MPV, KKH'ye sahip hastalarda AMI için bağımsız bir risk faktörüdür (4). Diyabetes mellitus (94), hiperkolesterolemi (95) ve renal arter stenozlu (96), hastalarda artmış trombosit boyutu rapor edilmiştir. Sigara içenlerde de trombosit boyutu yüksek bulunmuştur (79).

Bugüne dek yapılan çalışmalarda AMI'da (4, 9), stabil olmayan angina pektoris (90), koroner arter hastalığında (90, 91) ve katekolamin düzeyi ile ilişkisiz olarak konjestif kalp yetmezliğinde (9) MPV'nin arttığı gösterilmiştir.

Efor ile MPV'nin değerlendirildiği bir çalışmada efor testi öncesi MPV değerleri koroner arter hastaları ve kontrol grubunda benzer bulunmuş, fakat efor testi sonrası koroner arter hastalarında MPV değerleri başlangıca göre daha yüksek tespit edilmiştir. Yüksek seyretmesinin nedeni koroner arter hastalarında fibrinolitik sistemin yetersizliğine bağlanmıştır (97).

Yeşilbursa ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, akut koroner olaylarda MPV'nin artmış, PLT'nin ise azalmış olduğu tespit edilmiştir (98).

Pizzuli ve arkadaşları kararsız anginalı hastalarla, kararlı anginalı ve kardiyak olmayan göğüs ağrılı hastalarda MPV'yi karşılaştırmış ve kararsız anginalı hastalarda MPV'nin daha yüksek, PLT'nin ise daha düşük olduğunu bulmuşlardır (10). Acil anjiyoplasti gereksinimi olan kararsız anginalı olgularda MPV daha da yüksek tespit edilmiştir. Büyük hacimli trombositlerin koroner arterde trombus oluşumuna katkıda bulunduğunu ve PLT azalmasına neden olduğunu bildirmişlerdir (10).

Doğan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AMI ve kararsız anginalı hastalarda MPV kararlı anginalı hastalar ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ancak PLT'de farklılık saptanmamıştır (99).

Şenaran ve arkadaşları yaptıkları çalışmada KAH olan hastalar ve kontrollerde MPV'yi karşılaştırmışlar, AMI ile kararsız anjina pektoris olan hastalarda MPV'nin kontrollere göre anlamlı yüksek olduğunu bildirmişlerdir (7).

Biz de çalışmamızda literatür bilgilerini destekleyen sonuçlar elde ettik. Çalışma verilerimizin değerlendirilmesinde; NSTEMI grubunda MPV değerlerini kontrol grubuna göre anlamlı daha yüksek, PLT'yi ise anlamlı daha düşük saptadık. Ek olarak; glukoz, üre, kreatin, WBC değerlerinin anlamlı yüksek, HB ve HCT değerlerinin ise anlamlı düşük olduğunu bulduk. Nitekim bu ek veriler de literatür ile uyumludur.

AKS'lerde trombositler hızlı tüketildiği için kemik iliğinde üretilen trombositlerin henüz olgunlaşmadan büyük hacimli olarak salındığı ifade edilmektedir (100). Kemik iliğinde hızlı üretilen trombositlerin ortalama hacimlerinin daha fazla olduğu saptanmıştır. Ayrıca koroner olaylarda küçük hacimli trombositlerin büyüklere göre daha önce tüketilmesi sonucu dolaşımda daha az kalmalarının da MPV'deki artışın nedeni olabileceği öne sürülmüştür (88, 101).

AKS'lerin gelişiminde kronik inflamasyonun alevlenerek aterom plağının rüptürüne neden olduğu düşünülmektedir. İnflamatuar yanıtta sorumlu olan interlekin-6'nın AKS'li hastalarda kontrollere göre yüksek bulunduğu gösterilmiştir (102). Interlekin-6'nın kemik iliğinde trombopoiez safhasında trombosit hacminde artışa neden olduğu gösterilmiştir (103).

Sigara içilmesi, ateroskleroz için risk faktörleri taşıyan yaşlı hastalarda MPV'yi artırmaktadır. Kario ve arkadaşları 142 erişkin aterosklerotik risk faktörleri olan ve olmayan, sigara kullanan ve kullanmayan kişileri alarak sigaranın arteriyel hastalıklarda MPV üzerine etkilerini araştırmışlardır. Ateroskleroza olan sigara içenlerde MPV en yüksekken, ateroskleroza olmayan sigara içenlerde de MPV anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve sigarayı bıraktıktan 1-3 ay sonra MPV belirgin olarak azalmıştır (79).

Biz de NSTEMI grubunda sigara içen hasta sayısının anlamlı daha yüksek olduğunu saptadık. Nitekim bu grupta MPV değeri de kontrol grubuna oranla anlamlı daha yüksekti.

Daha fazla sayıda yoğun granüller içeren büyük trombositler nedeni ile bir trombosit hacim ölçüsü belirteci olan MPV değeri ile anjiyografik restenoz gelişim riski arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (104-106).

Yüksek MPV'nin koroner anjiyoplasti sonrası restenoz olasılığını sözü edilen tüm risk faktörlerinden bağımsız olarak gösterebileceği bildirilmiştir (107). Endler ve arkadaşları bilinen koroner hastalığı olanlar ve AMI olan hastalar üzerinde yaptıkları çalışmalarında, 11.6 fL'den yüksek olan MPV'nin DM, HT ve sigara içiminide içeren değişkenler arasında, AMI'yi göstermede bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermişlerdir (4).

Osuna ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, AMI'nın geç fazında MPV yükselmesinin, rekürren AMI ve ölüm için bağımsız bir öngörücü, yatış sırasında saptanan yüksek MPV'nin de, kalp yetersizliği için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürmüşlerdir (108).

AMI'da ilk başvuruda yüksek MPV değerleri saptanan hastalarda mortalite ve revaskülarizasyon gereksiniminin daha fazla olduğu ve bu hastaların takip ve tedavisine özen gösterilmesi gerektiği bildirilmektedir (109).

Martin ve arkadaşları AMI geçiren ve hiçbir diabetik olmayan 1716 hastayı, ilk AMI'den 6 ay sonra ölçülen verilerle, iki yıllık rekürren AMI ve sürvi açısından değerlendirdikleri araştırmalarında; MPV, serum fibrinojen düzeyi, plazma viskozitesi ve beyaz küre sayısının istatistiksel olarak anlamlı bağımsız risk faktörleri olduğunu öne sürmüşlerdir (87).

Bizim çalışmamızda da, NSTEMI grubunda hastane içi dönemde ölen hastaların MPV ve WBC değerleri yaşayanlara oranla anlamlı daha yüksek, PLT ise anlamlı daha düşüktü. Benzer şekilde NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde kardiyak nedenlere bağlı ölenlerde MPV ve WBC değerleri diğer hastalara oranla anlamlı yüksekti.

Reinfarktüs geçiren hastalarda da MPV değeri geçirmeyenlere oranla daha yüksekti. Ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildi. Çalışma daha fazla sayıda hasta ile yapılmış olsaydı, farkın istatistiksel anlamlılığa ulaşabileceğini düşünüyoruz. PLT ise anlamlı daha düşüktü.

Sağlıklı kişilerde trombosit fonksiyonlarının yaş ile ilişkisinin değerlendirildiği bir çalışmada agregasyon ve sekresyon bakımından bir farklılık saptanmamıştır. Yine aynı çalışmada kolesterol değeri ile trombosit fonksiyonları arasında ilişki bulunmamıştır (110). Akut iskemik olaylardan sonra trombosit hacmi artışının takip eden günlerde normale döndüğü çalışmalarla gösterilmiştir. Deniz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada, iskemik stroklu hastalarda MPV yüksekliğinin zamanla normalleştiği, sebat eden yüksekliğin ise kötü prognozla ilişkili olduğu sonucuna vardılar (111). Benzer şekilde miyokard infarktüsünden sonra da artan MPV zamanla normalleşmektedir. Yüksek seyreden değerler komplikasyonlarla ilişkilidir (112).

Aterosklerozun bir diğer önemli komplikasyonu olan serebrovasküler hastalıklarda da MPV'nin prognostik değeri araştırılmış, geçici iskemik atak ve inme hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek MPV ölçümleri saptanmış (83) ve bunun inme için bağımsız bir değişken olduğu gösterilmiştir (85).

Sharpe ve Trinick DM'li hastalarda ve sağlıklı kontrollerde MPV'yi karşılaştırmışlar ve DM'lilerde MPV'nin sağlıklı kontrollere göre anlamlı arttığını göstermişlerdir (113).

Bath ve arkadaşları yaptıkları çalışmada, 5 yıl içinde inme ya da geçici iskemik atak geçiren 6105 hastayı ortalama 3.9 yıl takip etmişler ve öncesinde serebrovasküler hastalık öyküsü olan yüksek riskli kişilerde inme riski ile MPV arasında pozitif bir birliktelik göstermişlerdir.

MPV'deki her 1 fL'lik artışın inme riskinde %12'lik artmış rölatif risk ile birlikte olduğunu göstermişlerdir. Bu gözlenen birliktelik diğer belirleyici etmenlerden bağımsızdır (114).

Nadar ve arkadaşları yaptıkları çalışmada CVO için bir risk faktörü olan HT'nin MPV  zerine olan etkisini incelemişler ve hipertansif hastalarda MPV'nin HT'si olmayan hastalara göre anlamlı yüksek olduğunu, 6 aylık izlemde sistolik ve diastolik kan basıncında düşüş gözlenenlerde MPV'nin de anlamlı düştüğünü bildirmişlerdir (115).

Çalışmamızda NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde CVO nedeni ile hastaneye yatışı yapılan hasta oranı %5'di. CVO geçiren hastaların MPV ve diğer hematolojik parametrelerini ge irmeyenlerle karşılaştırdığımızda anlamlı fark saptamadık. Sonuçlarımızın literatürden farklı olmasının hasta sayımızın az olması ile ilişkili olabileceğini düşündük.

Hendra ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada (116), AMI geçirmiş 59 diyabetik ve 88 nondiyabetik hasta ile, AMI geçirmemiş 50 diyabetik ve 100 nondiyabetik hastanın MPV, trombosit sayısı, TDG kıyaslanması yapılmıştır. Diyabetik olmayan hastalarda MPV ve TDG, AMI geçirmiş veya geçirip ciddi kalp yetersizliği gelişmemiş olanlarla benzer bulunmuştur. DM'si olup da AMI geçiren grup, infarktüs geçirmeyen diyabetiklerle kıyaslandığında, MPV ve TDG anlamlı olarak büyük bulunmuştur. Ciddi kardiyak yetersizlik gelişen vakalar, orta derecede yetersizliği olan ya da hiç kalp yetersizliği gelişmeyenlerle karşılaştırıldığında MPV'nin artmış olduğu saptanmıştır. Artmış MPV trombosit aktivitesindeki artışla veya fazla miktarda agregasyon yeteneği olan büyük trombositlere bağlı olabilir. Anormal trombosit fonksiyonunun, AMI geçiren DM'li hastaların prognozuna kötü katkıda bulunabileceği düşünülebilir.

NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde kalp yetmezliği atağı ile hastaneye yatış yapılan hasta oranı %26 idi. Bu hastaların MPV değerleri kalp yetmezliği g zlenmeyenlere göre daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel fark saptamadık.

Trowbridge ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada ise, koroner yoğun bakım ünitesine ardı ardına gelen 175 hasta değerlendirilmiştir. Olguların 103' ne klinik olarak AMI tanısı konulmuştur (AMI grubu). 72'sinde ise göğüs ağrısı ve EKG'lerinde miyokardiyal iskemi bulguları olup akut AMI'nın diğer bulguları bulunmamaktaydı (kontrol grubu). AMI grubu, iki değişkenli Gauss istatistiğine göre trombosit sayımı ve trombosit hacmi parametreleri değerlendirilerek iki gruba ayrıldı. AMI grubunun %65'lik büyük bölümünde MPV yüksek, trombosit sayısı düşük bulunmuştur. AMI grubunun geri kalanı ise kontrol grubundan farksız olduğu saptanmış. Hacim dispersiyonu, asimetri ve konveksite açısından değerlendirildiğinde MPV yüksek hastalarda, belirgin olarak farklılık saptanmış. Bu şekildeki TDG, İKH'nin pretrombotik bir göstergesi olduğu d ş n lm ştir. Böyle bir hastada, bu tip bir trombosit

profilinin bulunması halinde, uygun tedavi ile AMI riski azaltılabilir olduğunu ileri sürmüşlerdir (8).

Biz çalışmamızda ilk iki yıl içerisinde toplam kardiyak olay sıklığını da inceledik. NSTEMI grubunda ilk iki yıl içerisinde kardiyak olay (kardiyak nedenli ölüm, AMI, kalp yetmezliği atağı ve herhangi bir kardiyak nedene bağlı yatış) gözlenen 101 (%59) hasta tespit ettik. Kardiyak olay gözlenenlerde MPV'nin anlamlı olarak daha yüksek olduğunu saptadık.

8.SONUÇLAR

- NSTEMI hastalarında MPV değeri artmıştır.
- NSTEMI hasta grubunda hastane içi dönemde ve iki yıl içerisinde ölenlerde MPV daha yüksektir.
- NSTEMI hasta grubunda ilk iki yıl içerisinde herhangi bir kardiyovasküler olay geçirenlerde de MPV daha yüksektir.
- Çalışma sonuçlarımıza dayanarak MPV'nin NSTEMI geçiren hastalarda klinik olarak önemli bir yere sahip olduğunu düşünmekteyiz. Artmış MPV'nin NSTEMI gelişimine katkıda bulunacağı kanısındayız.
- Koroner ateroskleroz ve NSTEMI için tanımlanan risk faktörleri arasında MPV'nin de yerini alması gerektiğini düşünmekteyiz.
- Basit ve ucuz bir yöntemle belirlenebilmesi MPV'nin önemli bir üstünlüğüdür.
- Ateroskleroz ve akut miyokard infarktüsü için tanımlanan risk faktörleri arasında, daha geniş ölçekli hasta gruplarında araştırılarak, klinik uygulamada hak ettiği yeri alması gerektiğini düşünmekteyiz.

9. KAYNAKLAR

1. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2008 Jan;29(2):277-8.
2. Elliott WJ. Cardiovascular risk factors. Which ones can and should be remedied? *Postgrad Med*. 1994 Sep 1;96(3):49-50, 53-4, 58 passim. Review.
3. Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost*. 2010 Jan;8(1):146-7.
4. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol*. 2003 Jan;120(1):169-70.
5. Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull*. 1992 Apr;39(2):110-27.
6. Bessman JD. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. *Am J Hematol*. 1984 Feb;16(2):161-70.
7. Senaran H, Ileri M, Altinbaş A, et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol*. 2001 May;24(5):405-8.
8. Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease? *Thromb Haemost*. 1987 Aug 4;58(2):714-7.

9. Erne P, Wardle J, Sanders K, et al. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thromb Haemost.* 1988 Apr 8;59(2):259-63.
10. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, et al. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J.* 1998 Jan;19(1):80-4.
11. Smith SC Jr, Blair SN, Criqui MH, et al. Preventing heart attack and death in patients with coronary disease. *Circulation.* 1995 Jul 1;92(1):2-4.
12. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, et al. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation.* 1991 Jan;83(1):356-62.
13. Onat A. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. 2009.
14. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji 1. baskı. İstanbul, And Yayıncılık, 2003;1:1-8.
15. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 1999 Oct;34(4):1348-59.
16. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17;106(25):3143-421.
17. Hergenç G. Lipoprotein Fizyolojisi. Türkiye Klinikleri. *Journal of Internal Medicine Sciences.* 2005;1(20):1-11.

18. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation*. 1992 May;85(5):1927-38.
19. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis*. 1989 Nov-Dec;9(6):908-18.
20. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, et al. Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol*. 1989 May 2;63(16):42H-47H.
21. Genest JJ Jr, Martin-Munley SS, McNamara JR, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation*. 1992 Jun;85(6):2025-33.
22. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, et al. American College of Cardiology; American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina). *Circulation*. 2003 Jan 7;107(1):149-58.
23. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet*. 1975 Feb 22;1(7904):415-20.
24. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. *Braunwald's Heart Disease*. 7 th Edition. Elsevier Saunders. 2005;36:939-959.
25. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996 May 22-29;275(20):1571-6.

26. Wong ND, Cupples LA, Ostfeld AM, et al. Risk factors for long-term coronary prognosis after initial myocardial infarction: the Framingham Study. *Am J Epidemiol.* 1989 Sep;130(3):469-80.
27. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet.* 2000 Mar 11;355(9207):865-72.
28. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation.* 1999 Sep 7;100(10):1134-46.
29. Haffner SM, Lehto S, Rönkämaa T, et al. 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 Jul 23;339(4):229-34.
30. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* 15th Edition. 2001:1377-1387.
31. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Ana İlkeleri. TKD, 2006.
32. Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA.* 1995 Feb 1;273(5):402-7.
33. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. Geneva: WHO; 2000.
34. Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer FX, et al. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity as a risk factor in coronary artery disease. *Am Heart J.* 2001 Dec;142(6):1102-7.

35. Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. *J Am Coll Cardiol*. 1993 Sep;22(3):854-8.
36. Wall RT, Harlan JM, Harker LA, et al. Homocysteine-induced endothelial cell injury in vitro: a model for the study of vascular injury. *Thromb Res*. 1980 Apr 1-15;18(1-2):113-21.
37. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1994 Jul 5;91(14):6369-73.
38. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*. 2000 Oct 31;102(18):2165-8.
39. Albert CM, Ma J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation*. 2002 Jun 4;105(22):2595-9.
40. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation*. 2002 Mar 26;105(12):1412-5.
41. Griffin BP, Topol EJ. *Manual of Cardiovascular Medicine*. Lippincott Williams & Wilkins, 2th Edition USA, 2004;525:550-555.
42. Weksler BB. Hemostasis and thrombosis in Douglas PS (ed): *Cardiovascular health and disease in women*. Philadelphia, WB Saunders. 1993;58:231-38.
43. Cantin B, Gagnon F, Moorjani S, et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Mar 1;31(3):519-25.
44. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis-prone regions. A report from the Committee on Vascular

Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1992 Jan;85(1):391-405.

45. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999 Jan 14;340(2):115-26.

46. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis. *N Engl J Med*. 1976 Aug 19;295(8):420-5.

47. Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, et al. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med*. 1989 Apr 6;320(14):915-24.

48. Nagai M, Kamide K, Rakugi H, et al. Role of endothelin-1 induced by insulin in the regulation of vascular cell growth. *Am J Hypertens*. 2003 Mar;16(3):223-8.

49. Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, et al. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1998 May;18(5):842-51.

50. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med*. 2003 Jun;9(6):263-8

51. Topol EJ, Califf RM, Thomas JD, et al. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2005;1:5-56.

52. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J*. 2003 Jun;145(6):943-51.

53. Curgunlu A, Uzun H, Bavunoğlu I, et al. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in white coat hypertension. *J Hum Hypertens*. 2005 Aug;19(8):629-33.

54. Yang Y, Loscalzo J. Regulation of tissue factor expression in human microvascular endothelial cells by nitric oxide. *Circulation*. 2000 May 9;101(18):2144-8.
55. Irving RJ, Noon JP, Watt GC, et al. Activation of the endothelin system in insulin resistance. *QJM*. 2001 Jun;94(6):321-6.
56. Sainani GS, Maru VG, Mehra AP. Role of endothelin-1 in genesis of coronary artery disease. *Indian Heart J*. 2005 Mar-Apr;57(2):121-7.
57. Wheatcroft SB, Kearney MT, Shah AM, et al. Vascular endothelial function and blood pressure homeostasis in mice overexpressing IGF binding protein-1. *Diabetes*. 2003 Aug;52(8):2075-82.
58. Murphy JG, Lloyd MA. *Mayo Clinic Cardiology Concise Textbook*. 2008;715-1338.
59. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arter Thromb Vasc Biol*. 1996 Jul;16(7):831-42.
60. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science*. 1991 Feb 15;251(4995):788-91.
61. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans*. 2001 May;29(Pt 2):358-62.
62. Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M, et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis*. 2003 May;168(1):99-106.
63. Ndrepepa G, Braun S, von Beckerath N, et al. Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease. *Clin Chim Acta*. 2005 Oct;360(1-2):178-86.
64. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem*. 1997 Aug 22;272(34):20963-6.

65. Krieger M, Acton S, Ashkenas J, et al. Molecular flypaper, host defense, and atherosclerosis. Structure, binding properties, and functions of macrophage scavenger receptors. *Biol Chem*. 1993 Mar 5;268(7):4569-72.
66. Bayram AA. Tanısı yeni konulmuş hipertansiyon, hiperlipidemi ve hipertansiyon birlikte bulunan bireylerin diyet yağ asidi örüntüsü ve beslenme alışkanlıklarının değerlendirilmesi. Yüksek Lisans Tezi. Hacettepe Üniv. Sağlık Bilimleri Ens. Diyetetik Prog. Ankara. 2006.
67. Öztürk Ü. Aterosklerotik Okluziv Koroner Arter Hastalığı Ve Koroner Arter Ektazisi İle Normal Koroner Arter Anatomili Olgularda Adiponektin Düzeylerinin Karşılaştırılması. Uzmanlık Tezi, Elazığ: Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Bölümü, 2007.
68. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006;2:1-9.
69. Guyton, Arthur C. Textbook of medical physiology eighth edition. 1991 W. B. Saunders company philadelphia, USA Ch 36 Hemoastasis and blood coagulation p 390 and 397
70. Eldor A, Avitzour M, Or R, et al. Prediction of haemorrhagic diathesis in thrombocytopenia by mean platelet volume. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1982 Aug 7;285(6339):397-400.
71. Threutte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med*. 1993 Dec;13(4):937-50.
72. Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin Chem*. 1997 Jun;43(6 Pt 1):1072-6.
73. Sehayek E, Ben-Yosef N, Modan M, et al. Platelet parameters and aggregation in essential and reactive thrombocytosis. *Am J Clin Pathol*. 1988 Oct;90(4):431-6.
74. Corash L, Chen HY, Levin J, et al. Regulation of thrombopoiesis: effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. *d*. 1987 Jul;70(1):177-85.

75. Recommendations of the International Council for Standardization in Haematology for Ethylenediaminetetraacetic Acid Anticoagulation of Blood for Blood Cell Counting and Sizing. International Council for Standardization in Haematology: Expert Panel on Cytometry. *Am J Clin Pathol*. 1993 Oct;100(4):371-2.
76. Macey M, Azam U, McCarthy D, et al. Evaluation of the anticoagulants EDTA and citrate, theophylline, adenosine, and dipyridamole (CTAD) for assessing platelet activation on the ADVIA 120 hematology system. *Clin Chem*. 2002 Jun;48(6 Pt 1):891-9.
77. Nishioka T, Yokota M, Tsuda I, et al. Flow cytometric analysis of platelet activation under calcium ion-chelating conditions. *Clin Lab Haematol*. 2002 Apr;24(2):115-9.
78. Davis WP, Graham P. The effect of hypotonicity on the mean platelet volume of patients with thrombo-embolism. *Clin Lab Haematol*. 1992;14(4):307-14.
79. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol*. 1992;14(4):281-7.
80. Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, et al. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol*. 1988 Mar;27(3):190-3.
81. van Doormaal JJ, van der Meer J, Oosten HR, et al. Hypothyroidism leads to more small-sized platelets in circulation. *Thromb Haemost*. 1987 Dec 18;58(4):964-5.
82. Wedzicha JA, Cotter FE, Empey DW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxaemia. *Thorax*. 1988 Jan;43(1):61-4.
83. Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA. Platelet indices in patients with occlusive carotid artery disease. *Angiology*. 1994 May;45(5):361-5
84. Tohgi H, Suzuki H, Tamura K, et al. Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke*. 1991 Jan;22(1):17-21.

85. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, et al. Platelet size in stroke patients. *Stroke*. 1995 Jun;26(6):995-9.
86. Barbash GI, Reiner J, White HD, et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: mechanism of the "smoker's paradox" from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *Global Utilization of Streptokinase and Tissue-Plasminogen Activator for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol*. 1995 Nov 1;26(5):1222-9.
87. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet*. 1991 Dec 7;338(8780):1409-11.
88. Dalby Kristensen S, Milner PC, Martin JF. Bleeding time and platelet volume in acute myocardial infarction--a 2 year follow-up study. *Thromb Haemost*. 1988 Jun 16;59(3):353-6.
89. Mathur A, Robinson MS, Cotton J, et al. Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost*. 2001 Jun;85(6):989-94.
90. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, et al. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J*. 1998 Jan;19(1):80-4.
91. Henning BF, Zidek W, Linder B, et al. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res*. 2002;25(2):103-8.
92. Lundergan CF, Reiner JS, McCarthy WF, et al. Clinical predictors of early infarct-related artery patency following thrombolytic therapy: importance of body weight, smoking history, infarct-related artery and choice of thrombolytic regimen: the GUSTO-I experience. *Global Utilization of Streptokinase and t-PA for Occluded Coronary Arteries. J Am Coll Cardiol*. 1998 Sep;32(3):641-7.
93. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolaemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet*. 1999 Oct 9;354(9186):1234-41.

94. Tschoepe D, Roesen P, Esser J, et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost*. 1991 Oct;17(4):433-8.
95. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis*. 1996 Mar;7(2):157-61.
96. Bath PM, Missouris CG, Buckenham T, et al. Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin Sci (Lond)*. 1994 Aug;87(2):253-7.
97. Yilmaz MB, Saricam E, Biyikoglu SF, et al. Mean platelet volume and exercise stress test. *J Thromb Thrombolysis*. 2004 Apr;17(2):115-20.
98. Yeşilbursa D, Yuvaç U, Serdar A ve ark.: Akut koroner sendrom ve kararlı anginada trombosit hacim ve sayısındaki değişiklikler. *T Klin Kardiyoloji* 2003;16:93-96.
99. Doğan A, Altınbaş A, Özgüner F ve ark. Akut Koroner Sendromlarda Trombosit Hacmi. *Türk Girişimsel Kardiyoloji Dergisi*. 5, 86-89 (2001).
100. Sewell R, Ibbotson RM, Phillips R, et al. High mean platelet volume after myocardial infarction: is it due to consumption of small platelets? *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1984 Dec 8;289(6458):1576-8.
101. High mean platelet volume after myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1985 Jan 19;290(6463):238-9.
102. Biasucci LM, Vitelli A, Liuzzo G, et al. Elevated levels of interleukin-6 in unstable angina. *Circulation*. 1996 Sep 1;94(5):874-7.
103. Brown AS, Hong Y, de Belder A, et al. Megakaryocyte ploidy and platelet changes in human diabetes and atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Apr;17(4):802-7.

104. Tavit Y, Sen N, Yazici HU, et al. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res.* 2007;120(2):245-50. Epub 2006 Dec 4.
105. Haver VM, Gear AR. Functional fractionation of platelets. *J Lab Clin Med.* 1981 Feb;97(2):187-204.
106. Smyth DW, Martin JF, Michalis L, et al. Influence of platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenosis. *Eur J Clin Invest.* 1993 Jun;23(6):361-7.
107. Butkiewicz AM, Kemon H, Dymicka-Piekarska V, et al. Beta-thromboglobulin and platelets in unstable angina. *Kardiol Pol.* 2003 Jun;58(6):449-55.
108. Pabón Osuna P, Nieto Ballesteros F, Moríñigo Muñoz JL, et al. The effect of the mean platelet volume on the short-term prognosis of acute myocardial infarct. *Rev Esp Cardiol.* 1998 Oct;51(10):816-22.
109. Yuvañç U, Çiçek D, Yesilbursa D ve ark. Akut miyokard infarktüsünde ortalama trombosit hacminin bir yıllık mortalite ve revaskülarizasyon ihtiyacı üzerine etkisi. *MN-Kardiyoloji Derg* 2004;11:416-20.
110. Sucak GT, Yagcı M, Ersöz G ve ark. Sağlıklı kişilerde platelet fonksiyonlarının yas ile ilişkisinin tam kan agregometresi ile araştırılması. *Türkiye Tıp Dergisi Dahili Tıp Bilimleri* 2000;7:118-23
111. Deniz O, Çelikbas M, Degirmenci S ve ark. İskemik stroklu hastalarda trombosit sayısı, trombosit volümü ile bunların serebral infarkt çapı ve prognozla ilişkisi. *Atatürk Üni Tıp Bül* 1997;29:429-32.)
112. Açikel M, Erol K, Bozkurt E ve ark. Akut miyokard infarktüsünde ortalama trombosit hacmi ile erken dönem komplikasyonlar arasındaki ilişki. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001;29:229-32

113. Sharpe PC, Trinick T. Mean platelet volume in diabetes mellitus. *Q J Med.* 1993 Nov;86(11):739-42.
114. Bath P, Alpert C, Chapman N, et al; PROGRESS Collaborative Group. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke.* 2004 Mar;35(3):622-6
115. Nadar SK, Lip GY, Blann AD. Platelet morphology, soluble P selectin and platelet P-selectin in acute ischaemic stroke. The West Birmingham Stroke Project. *Thromb Haemost.* 2004 Dec;92(6):1342-8.
116. Hendra TJ, Oswald GA, Yudkin JS. Increased mean platelet volume after acute myocardial infarction relates to diabetes and to cardiac failure. *Diabetes Res Clin Pract.* 1988 May 19;5(1):63-9.