

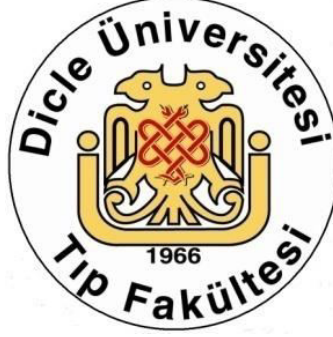


**T. C.
DİCLE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ST YÜKSELMESİZ MİYOKART
ENFARKTÜSÜ HASTALARINDA
FİBRİNOJEN/ALBÜMİN ORANI İLE SYNTAX
SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. MUHAMMED DEMİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2015



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

**ST YÜKSELMESİZ MİYOKART
ENFARKTÜSÜ HASTALARINDA
FİBRİNOJEN/ALBÜMİN ORANI İLE SYNTAX
SKORU ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. MUHAMMED DEMİR
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. FARUK ERTAŞ**

DİYARBAKIR-2015

TEŞEKKÜR

Tıpta Uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof Dr Sait ALAN'a, tezimin her aşamasında bana destek olan, her zaman yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Doç Dr Faruk ERTAŞ'a, uzmanlık eğitimim boyunca üstün bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, kutsal hekimlik sanatının inceliklerini öğrendiğim değerli hocam Prof Dr Nizamettin TOPRAK'a, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd Doç Dr Murat Yüksel'e, değerli hocalarım Doç Dr Hasan KAYA'ya, Doç Dr Abdulkadir YILDIZ'a, Doç Dr Habib ÇİL'e, Doç Dr Mesut AYDIN'a, Doç Dr Ebru ÖNTÜRK TEKBAŞ'a, Doç Dr Mehmet Ali ELBEY'e, Doç Dr Yahya İSLAMOĞLU'na, Yrd Doç Dr M. Ata AKIL'a, Yrd Doç Dr M. Zihni BİLİK'e, Doç Dr Mustafa OYLUMLU'ya, Doç Dr Nihat POLAT'a, Doç Dr Halit ACET'e ve Dr Adem Aktan'a Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda görevli tüm asistan doktor arkadaşlarıma, hemşirelerimize ve personellerimize teşekkür ederim.

Her zaman yanımda olan, varlıkları ile huzur duyduğum ve her konuda desteklerini hissettiğim; sevgili aileme teşekkür ederim.

Şubat 2016

Dr Muhammed DEMİR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR SAYFASI	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET.....	iv
ABSTRACT.....	vi
KISALTMALAR LİSTESİ.....	viii
TABLO LİSTESİ.....	ix
ŞEKİL LİSTESİ.....	x
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. ARTER DUVARININ ANATOMİSİ.....	3
2.2. ATEROSKLEROZ.....	4
2.2.1. Aterosklerozun histopatolojisi	6
2.2.2. Aterogenez Hipotezleri	10
2.2.3. Ateroskleroz Patogenezi	12
2.2.4. Ateroskleroz Patogenezinde Rol Alan Maddeler.....	16
2.3. AKUT FAZ REAKTANLARININ ATEROSKLEROZ VE İNFLAMASYONDAKİ ÖNEMİ.....	19
2.3.1. C-Reaktif Protein	19
2.3.2. Pentraxin 3	20
2.3.3. Homosistein	20
2.3.4. Amiloid A	20
2.3.5. Fibrinojen.....	21
2.3.6. Lökositler	22
2.3.7. Albümin	23
2.4. ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ.....	24
2.5. EPİDEMİYOLOJİ.....	27
2.6. AKUT KORONER SENDROM	27

2.6.1. Tanı	28
2.6.2. Klinik Tablo	29
2.6.3. Tanısal araçlar	29
2.6.4. Görüntüleme	32
2.6.5. Ayırıcı tanılar	33
2.7. SYNTAX SKORU	34
2.8. GENSİNİ SKORU	36
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU	38
3.2. YÖNTEM	39
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	40
3.4. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ	40
4. BULGULAR	41
4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR	41
4.2. LABORATUVAR BULGULARI	42
4.3. KORELASYON ANALİZLERİ	44
4.3.1. Yaş ve Kan Parametrelerinin Syntax ve Gensini Skoru İle Korelasyonu.....	44
4.3.2. Nötrofil, Lenfosit, Nötrofil / lenfosit Oranı Parametrelerinin Syntax ve Gensini Skoru İle Korelasyonu	45
4.3.3. Fibrinojen, Albümin, Fibrinojen / albümin Oranı Parametrelerinin Syntax ve Gensini Skoru İle Korelasyonu	46
4.4. MULTİVARIATE LOGİSTİK REGRESYON ANALİZİ	49
4.5. ROC ANALİZİ	50
5. TARTIŞMA	51
6. SONUÇ	61
7. KAYNAKLAR	62

ÖZET

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

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya Ocak 2015 ile Eylül 2015 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Hastanesi'ne başvuran 40-93 yaş aralığındaki “Avrupa Kardiyoloji Derneği” 2013 ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü kılavuzuna göre akut koroner sendrom tanısı almış 83 hasta alınmıştır. Syntax ve Gensini skoru ile aterosklerozun ciddiyeti ve yaygınlığı değerlendirildi. Hastalar Syntax skoruna göre düşük Syntax skoru (n:60), orta-yüksek Syntax skoru (n:23) olmak üzere iki gruba ayrıldı. Demografik ve klinik özellikler açısından benzer özellikli gruplar oluşturulmaya çalışıldı. Fibrinojen / albümin oranı iki grup arasında karşılaştırıldı.

Bulgular: Düşük Syntax skoru grubunda nötrofil / lenfosit oranı 3.68 ± 3.1 , orta-yüksek Syntax skoru grubunda 7.04 ± 4.27 ($p<0.001$) olarak saptandı. Düşük Syntax skoru grubunda fibrinojen / albümin oranı 80.71 ± 30.3 , orta-yüksek Syntax skoru grubunda 120 ± 49.72 ($p<0.001$) olarak saptandı. Düşük Syntax skoru grubunda D-dimer 0.63 ± 0.87 mg/dl, orta-yüksek Syntax grubunda 1.49 ± 1.18 mg/dl ($p<0.001$) olarak ölçülmüştür. Gensini skoruna göre istatistiksel olarak albümin, D-dimer değerleri anlamlı bulunmuştur; ancak fibrinojen / albümin oranı istatistiksel olarak anlamlı olmayıp “p değeri” 0.05 olarak bulunmuştur. Yapılan korelasyon analizlerinde nötrofil / lenfosit oranı ile Syntax skoru arasında zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak

anlamlıdır (**$r=0.450$, $p<0.001$**). D-dimer ile Syntax skoru arasında zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır (**$r=0.406$, $p<0.001$**). Fibrinojen / albümin oranı ile Syntax skoru arasında zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır (**$r=0.496$, $p<0.001$**). Fibrinojen / albümin oranı ile nötrofil / lenfosit oranı arasında çok zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır (**$r=0.219$, $p=0.04$**).

Syntax skoru değişkenini etkileyen faktörleri bulmak için yapılan multivariate logistik regresyon analizinde değişkenler arasında en anlamlı değişkenin fibrinojen / albümin oranı olduğu saptandı [**$p=0.01$, 95% CI (1.005-1.042)**]. Verilerin ROC analizinde fibrinojen / albümin oranının 85 ve üzeri değerleri %83 sensitivite, %68 spesifite ile koroner arter hastalığının ciddiyetini gösterir.

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

Anahtar Kelimeler; Fibrinojen, Albümin, Fibrinojen / albümin oranı, Nötrofil / lenfosit oranı, D-dimer, Syntax Skoru, Gensini Skoru

ABSTRACT

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

Material and methods: 83 patients between 40-93 ages who were admitted to Dicle University school of Medicine Department of Cardiology between January and September 2015 and diagnosed with acute coronary syndrome according to non-ST elevated myocardial infarction guidelines published on 2013 by European Society of Cardiology are included in this study. The severity and extent of atherosclerosis was assessed using Syntax and Gensini scores. Patients were divided into two groups according to their Syntax scores as medium-high Syntax score (n=23) and low Syntax scores (n=60). Groups were matched on demographic and clinical characteristics. Fibrinogen / albumin ratio of the groups were compared.

Results: Neutrophil / lymphocyte ratio was 3.68 ± 3.1 in low Syntax score group and 7.04 ± 4.27 in the mid-high Syntax score group, respectively ($p < 0.001$). Fibrinogen / albumin ratio was 80.71 ± 30.3 in low Syntax score group and 120 ± 49.72 in the mid-high Syntax score group, respectively ($p < 0.001$). D-dimer level was 0.63 ± 0.87 mg/dl in low Syntax score group, and 1.49 ± 1.18 mg/dl in the mid-high Syntax score group, respectively ($p < 0.001$). Albumin, fibrinogen, and D-dimer were found to be statistically meaningful according to Gensini score, however fibrinogen / albumin ratio was not statistically significant with a marginal p-value ($p = 0.05$). In correlation analysis, neutrophil / lymphocyte ratio and Syntax score showed a statistically significant weak positive correlation ($r = 0.450$, $p < 0.001$). D-dimer and Syntax score were also

statistically significantly correlated with a weak association ($r = 0.406$, $p < 0.001$). Fibrinogen / albumin ratio and Syntax score again demonstrated a weak positive correlation ($r = 0.496$, $p < 0.001$). Neutrophil / lymphocyte ratio and fibrinogen / albumin ratio were very weakly correlated, however it remained statistically significant as well ($r = 0.219$, $p = 0.04$).

In multivariate logistic regression analysis of factors affecting the Syntax score, the most significant variable was found to be fibrinogen / albumin ratio [$p = 0.01$, 95% CI (1005-1042)]. In ROC analysis, fibrinogen / albumin ratio values of 85 and above demonstrated 83% sensitivity and 68% specificity in indicating the severity of coronary artery disease.

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

Keywords: Fibrinogen, Albumin, Fibrinogen / albumin ratio, Neutrophil / lymphocyte ratio, D-dimer, Syntax Score, Gensini Score

KISALTMALAR LİSTESİ

AA: Araşidonik asit

ADP: Adenozin difosfat

AF: Atrium fibrilasyonu

AKS: Akut koroner sendrom

ALT: Alanin aminotransferaz

AMP: Adenozin monofosfat

AMI: Akut miyokart enfarktüsü

ASAP: Anstabil angina pectoris

AST: Aspartat aminotransferaz

CK: Kreatin kinaz

CRP: C-reaktif protein

DL: Dislipidemi

DM: Diyabetes mellitus

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

EKG: Elektrokardiyografi

HB-GF: Heparin-binding growth factor

HDL: Yüksek dansiteli kolesterol

HT: Hipertansiyon

IFN- γ : İnterferon- γ

IL-1 β : İnterlökin 1 beta

KKH: Koroner kalp hastalığı

LDL: Düşük dansiteli kolesterol

MI: Miyokart enfarktüsü

MRFIT: Multiple Risk Factor Intervention Trial

NO: Nitrik oksit

NSTE-AKS: ST yükselmesiz akut koroner sendromlar

NSTEMI: ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü

PKG: Perkutan koroner girişim

PTX3: Pentraxin 3

TG: Trigliserid

TF: Doku faktörü

TK: Total kolesterol

TNI: Troponin I

VKİ: Vücut kitle indeksi

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Üçüncü Evrensel Miyokart Enfarktüsü Tanımı	29
Tablo 2: Syntax Skoru Algoritması.....	36
Tablo 3: Çalışmada Dışlanan Hastalıklar	38
Tablo 4: Hastaların Demografik Ve Klinik Özellikleri.....	42
Tablo 5 : Gruplar Arası Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması (Syntax Skoru)	43
Tablo 6: Gruplar Arası Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması (Gensini Skoru).....	44
Tablo 7: Yaş ve Kan Parametrelerinin Syntax ve Gensini Skoru İle Korelasyonu.....	45
Tablo 8: Nötrofil, Lenfosit, Nötrofil / lenfosit Oranı Parametrelerinin Syntax ve Gensini Skoru İle Korelasyonu.....	46
Tablo 9: Fibrinojen, Albümin, Fibrinojen / albümin Oranı Parametrelerinin Syntax ve Gensini Skoru İle Korelasyonu	47
Tablo 10: Fibrinojen / albümin Oranı İle Nötrofil / lenfosit Oranı Arasındaki Pearson Korelasyonu	48
Tablo 11: Syntax Skoru İle Gensini Skoru Arasındaki Pearson Korelasyonu.....	48
Tablo 12: Multivariate Lojistik Regresyon Analizi	49
Tablo 13: ROC analizi	50

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Arter Duvarı Anatomisi.....	4
Şekil 2: Ateroskleroz Gelişimi.	6
Şekil 3: Tip I Aterosklerotik Lezyonun Progresyonu	7
Şekil 4: Tip II Aterosklerotik Lezyonların Progresyonu	8
Şekil 5: Tip IV Aterosklerotik Lezyonların Progresyonu.....	9
Şekil 6: Tip VI Aterosklerotik Lezyonların Progresyonu.....	9
Şekil 7: Aterogenezin hasara-cevap teorisi.....	12
Şekil 8: Temel Ateroskleroz Süreci.	16
Şekil 9: Adezyon Molekülleri ve Aterogenez.	18
Şekil 10: Koroner anjiyografide saptanan lezyonların koroner anatomik yerleşimlerine göre kullanılan çarpım faktörleri.....	38
Şekil 11: Koroner anjiyografide saptanan lezyonların darlık yüzdelerine göre çarpım faktörleri.....	39
Şekil 12: Fibrinojen / albümin oranı ile Syntax skoru arasındaki ilişki	48
ŞEKİL 13: ROC Eğrisi	50

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Ateroskleroz ve onun en ciddi komplikasyonu olan akut miyokart enfarktüsü (AMİ), kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde büyük gelişmelere rağmen, birçok ülkede kadın ve erkeklerde ölüm nedeni olarak başta gelmekte ve aynı derecede önemli olarak yaşamı kısıtlamaktadır (1). Koroner kalp hastalığı (KKH), günümüzde en önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık on iki milyon kişide koroner kalp hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir.

Sigara, dislipidemi, diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon gibi endojen ve eksojen faktörlerin herbiri AMİ riskini belirgin olarak artırmaktadır. Ancak bu faktörler olguların sadece bir kısmını izah etmektedir. Bireylerin AMİ riskini ortaya koymak için konuyla ilgili başka risk faktörleri de araştırılmaktadır(2).

Fibrinojen (Faktör I) yapısal olarak disülfid köprüleri ile kovalent bağlarla bir arada tutulan büyük bir ikili moleküldür. Fibrinojen fibrine dönüşerek trombosit agregasyonunda majör rol alır. Aynı zamanda plazma viskozitesini ve eritrosit agregasyonunu sağlar. Fibrinojenin plazma viskozitesi ile olan güçlü korelasyonu bilinmektedir (3-9). Özellikle artan fibrinojen düzeyleriyle bağıntılı olarak, kan hücrelerinde artmış agregasyon eğiliminin kan akım hızı üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir (10). Bu nedenle, tıkanıklık mevcut olan damarlarda, artmış plazma viskozitesine bağlı olarak oluşan azalmış kan akım hızı, aterosklerotik gelişim sürecini hızlandırmakta ve trombotik eğilimi arttırmaktadır (11-14). Akut faz yanıtı olarak sentezi ve salınımı artar. Bazı çalışmalarda artmış fibrinojen düzeyleri ile koroner arter hastalığı ve AMİ arasında ilişki gösterilmiştir (15,16).

Albümin majör plazma proteini olup normal değer aralığı 35-50 gr/l 'dir. Albümin, kan plazmasında bulunan en yaygın proteindir. Albümin platelet fosfolipaz A2 (PLA2) aktivitesini artırarak platelet fosfolipidlerinden araşidonik asit (AA) sentezini artırır. Ancak araşidonik asitten tromboksan A2 sentezini inhibe eder (17). Vasküler ADPaz damar endotelinde fonksiyon gösteren ADP'den AMP, AMP'den adenosin üreten bir enzimdir. AMP daha zayıf olarak, adenosin güçlü bir şekilde platelet inhibisyonu gösterir. Albümin'in çalışmalarda vasküler ADPaz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (18).

Albümin fibrinolizisi artırıp, kırmızı kan hücresi agregasyonunu inhibe eder. Fibrinojenin endotel hücrelerine bağlanmasını nötralize eder (19). Bu sayede albümin fibrinojenin birçok protrombotik etkisini antagoneze eder.

Serbest radikallere bağlı gelişen vasküler endotel hasarı aterogenez sürecinde önemli rol oynar. Okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) aterosklerozda kardinal role sahiptir (20). Albümin serbest radikallere bağlı vasküler endotel hasarını önler. Aynı zamanda albümin diabetik hastalarda antioksidan aktiviteyi modüle eder (21).

Albümin bir negatif akut faz reaktanı olup inflammatuar süreçlerde kan düzeyleri düşmektedir. İki büyük çalışmada, Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ve British Regional Heart Study çalışmasında düşük albümin düzeyi ile vasküler olay insidansında artış gösterilmiştir (22,23).

Bu araştırmanın amacı, inflammatuar bir süreç olan aterosklerozun yaygınlığını gösteren bir parametre olarak fibrinojen / albümin oranının klinik pratikte yerini almasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

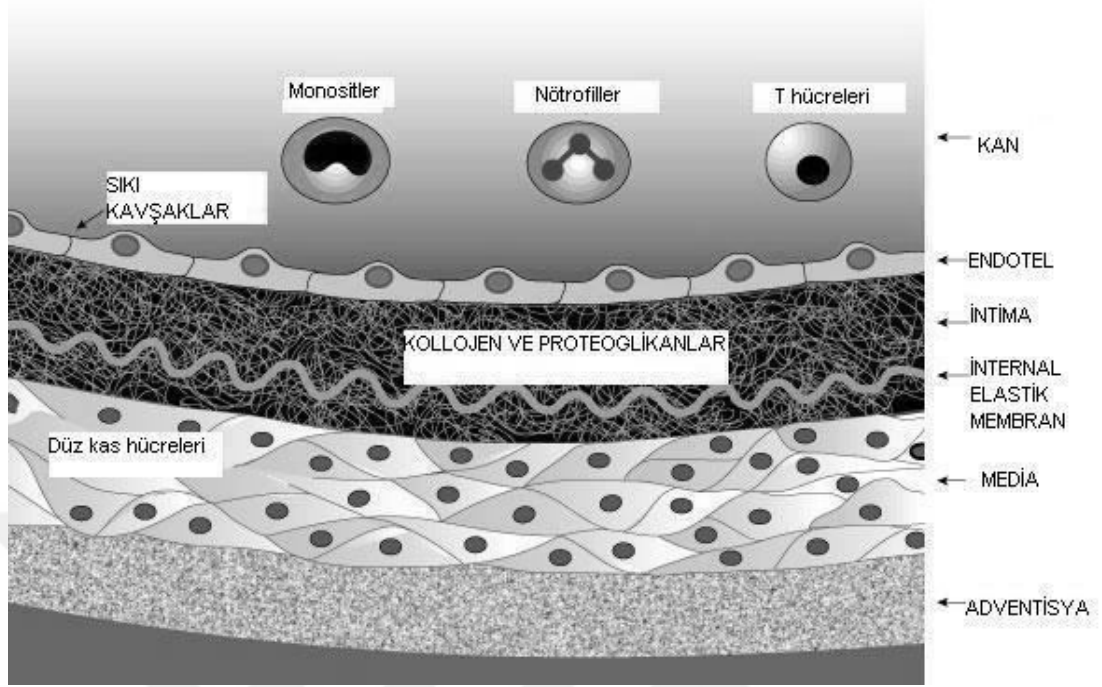
2.1. ARTER DUVARININ ANATOMİSİ

Arter duvarı histolojik olarak üç tabakadan oluşur: Arter çeperi ve kan arasında bariyer oluşturan tunika intima, düz kas tabakası olan tunika media ve bir bağ dokusu tabakası olan tunika adventisya (24).

Tunika intima: Endotel denen tek hücre tabakası, bazal membran ve az miktarda pirimitif mezenkimal hücrelerle birlikte olan bir bağ dokusundan oluşur. Endotel, damar lümeni içeriği ile arter çeperi arasında bir bariyer oluşturarak, duvar bütünlüğünü sağlamasının yanında, kan ile arter duvarı arasındaki geçirgenliğin kontrolünü de sağlar. Bu tabakada zamanla ilerleyici intimal kalınlaşma olur. Bu durum bağ dokusu lifleri, proteoglikanlar ve mezenkimal hücrelerin devamlı birikmesi ile oluşur. Mezenkimal hücrelerin kontraktile özelliğini kaybetmiş modifiye düz kas hücreleri olduğu düşünülmektedir.

Tunika media: Arter duvarının en kalın tabakasıdır. Tek bir hücre tipinden, vasküler düz kas hücresinden oluşmuştur. Vasküler düz kas hücresi arterin hücre kitlesini ve tunika medianın ekstrasellüler matriks bileşenlerini oluşturur. Düz kas hücreleri birbirlerine birleşme yeri kompleksleri ile yapışan uzun hücrelerdir. Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde organize olmuştur ve arter lümenini konsantrik daireler şeklinde çevrelerler. En küçük atar damarlar olan arteriyollerin tunika mediası tek bir damar düz kas hücre tabakasından oluşur. Küçük arterlerin benzer bir yapısı olmakla birlikte, mediyal damar düz kas hücre tabakası daha kalındır. Arteriyoller ve küçük arterler direnç damarları olarak isimlendirilirler ve damar direncini direkt olarak etkileyerek kan basıncının ayarlanmasında görev alırlar. Büyük ve orta büyüklükteki arterler ise iletken arterler olarak kabul edilirler ve tunika media tabakalarında bulunan yüksek orandaki elastin içerikleri bunları diğerlerinden ayırır. Tunika mediada bulunan düz kas hücreleri damar tonus ve kontraktilesini ayarlayan yapılardır.

Tunika adventisya: Arterin en dış tabakasını oluşturur. Tunika adventisya çevresinde bulunan bağ dokusu stroması ile devamlılık gösteren fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler, sempatik sinir uçları, kan damarları ve lenfatikleri içeren bir bağ dokusu tabakasıdır (Şekil 1). Normal arterde medianın iç kısmı ve intima avaskülerdir (24).



Şekil 1: Arter Duvarı Anatomisi

2.2. ATEROSKLEROZ

Tüm dünyada epidemik hale gelen kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni aterogenez ve buna eklenen trombozudur (25,26). Aterosklerozun oluşum ve gelişim mekanizmaları uzun yıllardır bilim adamlarının dikkatini çekmektedir. İlk olarak 1856’ da Alman patolog Rudolph Virchow aterosklerozun, plazma komponentlerinin arter duvarında inflamatuvar bir yanıt çıkardığı zaman gelişeceğini öne sürmüştür. Aterosklerozun tarihsel gelişiminde çok sayıda hipotez öne sürülmekle birlikte moleküler tıbbın da ilerlemesiyle, aterosklerozun patogenezi için daha spesifik hipotezler kurmak mümkün hale gelmiştir. Günümüzde bu çalışmalara dayanarak ortak bir hipotez ortaya koymak olasıdır (27). Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen kompleks bir inflamatuvar-fibroproliferatif yanıtıdır (25,26).

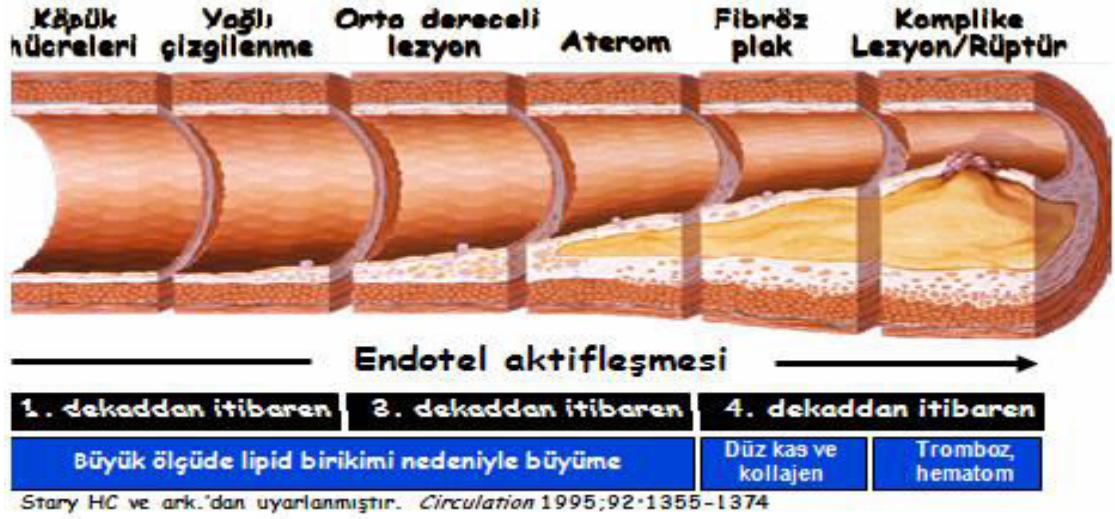
Ateroskleroz, aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte sistemik arterlerin etkilendiği kronik bir hastalıktır. Ateroskleroz primer olarak tunika

intimadan başlar. İntima tabakasının endotel ve subendotelyal bölgelerinde lipid birikimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve değişik derecelerde fibrozis izlenir. Ateroskleroz, damarları düzenli bir şekilde tutmaz; fokal tutulum özelliği gösterir. İleri evrelerde çeşitli lezyon tipleri bir arada görülse de, ateroskleroz birbirinden ayrı intimal plaklar ile karakterizedir. Ekstrasellüler lipid, köpüksü sitoplazması olan hücrelerdeki lipid ile düz kas hücrelerinin ürettiği kollajen gibi bağ dokusu elemanlarından oluşan plak içeriği, plaktan plağa değişkenlik gösterir.

Ateroskleroza bağlı olarak gelişen klinik semptom ve bulgular ise plak gelişimi, olgunlaşması ve plak boyutlarındaki artıştan çok mevcut plakların dejenerasyonu, plakta fissür gelişmesi veya plak rüptürü gibi plağa bağlı komplikasyonlarla ilişkilidir. Damar duvarının lipid içeriğe karşı verdiği inflamatuvar cevap ya da tamir yanıtı aterosklerotik plağın vazgeçilmez bir komponentidir (28).

Patologlara göre üç tip aterosklerotik plak vardır: **1.Yağlı çizgilenmeler**
2.Fibröz plaklar **3.Komplike lezyonlar**

Yağlı çizgilenmeler çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesiyle oluşurlar (köpük hücreler). Fibröz plaklarda ise lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde, hem de ekstrasellüler matriks içinde bulunurlar. Komplike lezyonlar ise lipidler, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematom veya kanama ile trombotik depozitler de içeren plaklardır. Komplike lezyonlar daha çok fibröz plağın rüptürü sonucu oluşurlar. 1990'lı yıllarda vasküler patologlar hassas plaklarda 3 karakteristik histolojik özelliği belirlemiştir; büyük bir lipid çekirdek, inflamasyon hücreleri birikimi ve ince fibröz başlık (29). Kararlı ve hassas plaklar arasında hem lipid kor genişliği hem de makrofaj hacminde belirgin farklılıklar vardır. Felton ve arkadaşları 334 insanda aort plaklarını incelemişler ve çatlamış plaklara sahip aortlarda, duyarlı lezyonlarda kararlı ateromlara göre 4 kat fazla lipid, 8 kat fazla makrofaj alanı ve üçte bir kalınlıkta fibroz başlık göstermişlerdir (30). Fakat yine bu üç karakteristik bulguya neden olan biyolojik olaylar kesin olarak aydınlatılamamıştır (Şekil 2).

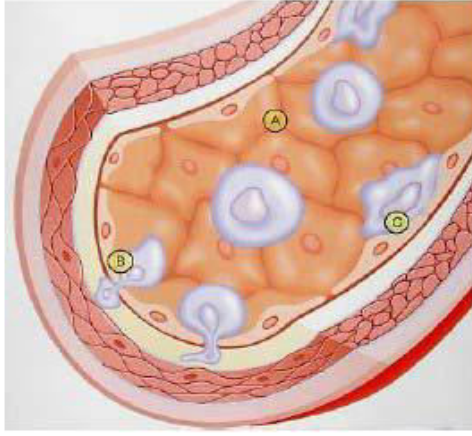


Şekil 2: Ateroskleroz Gelişimi. Duyarlı plağın rüptürü (%75) veya erozyonu (%25) sonucu akut koroner sendrom gelişir. Bu plakların; lipit içeriği fazla, düz kas hücresi az, makrofaj içeriği fazla, fibröz kapsülü ince ve doku faktörü içeriği yüksektir. Plaklar aktif (proteolitik enzimlerle) veya pasif olarak (fibröz kapsülün en güçsüz noktasından-omuz bölgesi) yırtılırlar.

2.2.1. Aterosklerozun histopatolojisi

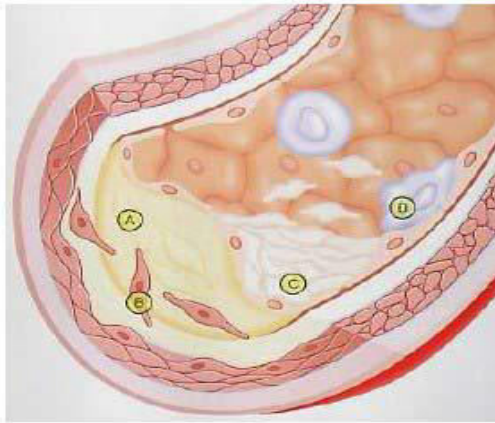
Amerikan Kalp Cemiyeti Damar Lezyonları Komitesi, lezyonun ilerleme sürecini sekiz farklı evreye ayıran histolojik sınıflama öne sürmüştür (31,32).

Tip I Lezyon: En erken aterosklerotik lezyondur ve minor lipid birikimleri ve nadir makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Koroner arterlerde bu lezyonlar çoğunlukla adaptif intimal kalınlaşmalar ile birlikte bulunurlar. Doğum sonrası bebeklerin neredeyse yarısında tip I lezyon vardır (Şekil 3).



Şekil 3: Tip I Aterosklerotik Lezyonun Progresyonu A-Endotel Geçirgenliği, B-Lökosit Göçü, C- Lökosit Adhezyonu

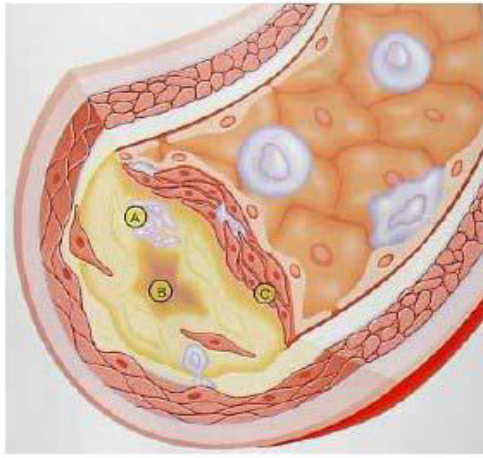
Tip II lezyon: Makrofaj köpük hücreleri daha fazla bulunur ve arterlerin iç yüzeyinde sarı, yüzeysel kabarcık çizgi olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde görünürler. Bu tip lezyonlarda az sayıda T hücreleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri bulunur. Tip II lezyonlar çocuklarda sık görülür. Tip II lezyonlar progresyona meyilli olup risk faktörlerinin devamı halinde yıllar sonra kalıcı aterosklerotik lezyonlara dönüşürler(Şekil 4).



Şekil 4: Tip II Aterosklerotik Lezyonların Progresyonu (A- Köpük Hücre Gelişimi, B-Kas Hücresi Göçü, C- Trombosit Adhezyon Ve Agregasyonu, D- Lökosit Adhezyonu Ve Girişi)

Tip III lezyon: Küçük ekstrasellüler lipid depozitleri mevcuttur. Lipidler makrofaj ve T hücrelerinin altında lezyonun en derin bölgelerinde birikir. Lipid depozitleri intimanın hücresel organizasyonunu bozar ve ekstrasellüler matriks kompartmanını genişletir. Bu lezyonlar zaman içerisinde aterom plağına dönüşürler. Tip I-III lezyonlar daha sonraki lezyonların öncüleri olmasına rağmen klinik semptomlara sebep olmazlar.

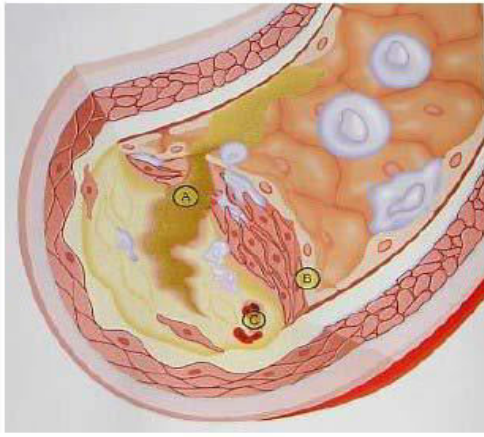
Tip IV lezyon: Ekstrasellüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid hem dejenere olmuş köpük hücrelerinden, hem de lipoprotein lipidlerin direkt birikiminden kaynaklanır. Lipid çekirdeği inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Normal görülen bir koroner arterin bir bölümünde tıkanıklık veya ciddi darlık geliştiği zaman yırtılmış tip IV lezyonlarda trombus oluşumu söz konusudur (Şekil 5). Tip IV lezyon çoğunlukla yarım ay şeklindedir ve damar duvarı kalınlığını artırır. Bu safhada lümen çapını korumak için arterde yeniden yapılanma oluşur.



Şekil 5: Tip IV Aterosklerotik Lezyonların Progresyonu (A- Makrofaj Birikimi, B- Nekrotik Çekirdek Oluşumu, C- Fibröz Tabaka Oluşumu)

Tip V lezyon: Yoğun bağ doku depolanması vardır ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeninden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır. Bu lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu sebeple arter duvarında yeniden yapılanma (remodeling) ile kompensasyon gelişemediğinden lümen çapı daralır.

Tip VI lezyon: Çoğunlukla tip V plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyonun gelişmesinin nedeni plak yırtılmasıdır ve subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar çoğunlukla gözlenir (Şekil 6). Akut miyokart enfarktüsü ve kararsız angina gibi klinik olaylar genellikle tip VI lezyona bağlıdır.



Şekil 6: Tip VI Aterosklerotik Lezyonların Progresyonu (A- Plak rüptürü, B- Fibröz Plak Kalınlaşması, C- Plak Kanaması)

Tip VII plaklarda yoğun kalsifikasyon vardır.

Tip VIII plaklar ise hemen hemen tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüştürülebilirse klinik açıdan büyük fayda elde edilmiş olur. Statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren pek çok çalışmalar vardır (33). İleri tip IV ve tip V plakların varlığı klinik semptomlara yol açar. Batı toplumlarında hemen herkeste plak bulunmasına karşılık herkeste iskemik kalp hastalığı (İKH) gelişmez. İKH gelişenlerde risk faktörleri ile plak sayısı ilişkilidir. Sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet gibi faktörler semptomla yol açabilecek plakların sayısını artırır (34). Tip IV ve tip V plakların çoğu koroner anjiyografide saptanmayabilir. Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde media inceliyor atrofiye olarak plağın dışarı değil de içeri doğru tümsekleşmesine olanak sağlar. Ayrıca intimal bir plağın gelişmesi, arter duvarının yeniden yapılanmasına ve dış çapın kalınlaşmasına

sebeup olarak plağın lümen boyutlarını değıştirmeden yerleşmesine katkıda bulunur. İntravasküler ultrasonografi bu plakların tespit edilmesinde yardımcıdır (33). Tip V plakların hepsinde ortak olarak fibromüsküler bir başlık bulunur. Bu başlık göreceli olarak kalın ve uniform olabilir veya araya giren ince alanlarla kalınlık değışebilir. Lipid çekirdek plak hacminin %10-70'ini oluşturabilir. İnflamatuvar aktivitenin derecesi de plak heterojenitesinin önemli bir parçasıdır (34).

2.2.2. Aterogenez Hipotezleri

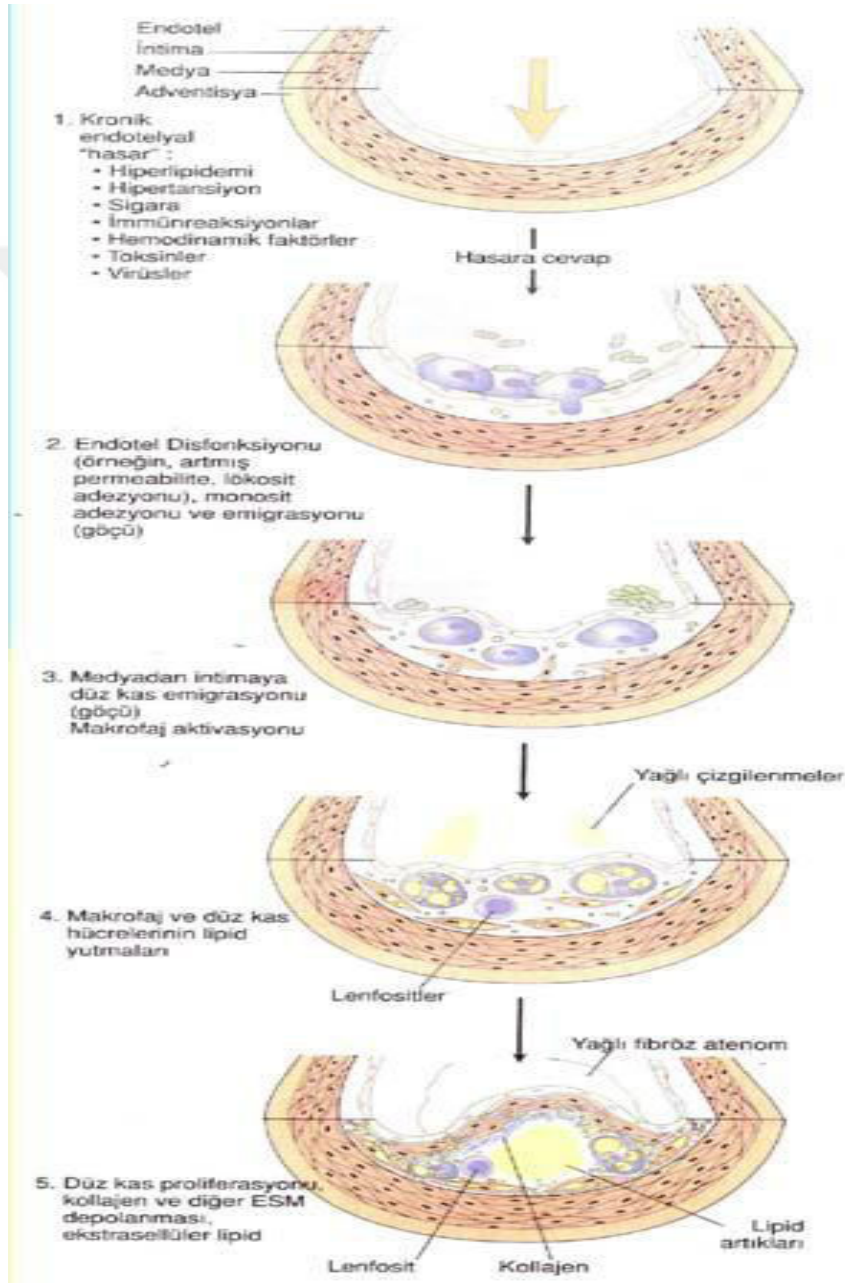
Ateroskleroz patogenezi için çok sayıda hipotez öne sürölmüştür. Son yıllarda üzerinde durulan ve en yaygın kabul gören hipotez, hasara karşı yanıt hipotezidir (35,36).

Hasara cevap hipotezi: Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, hasara cevap hipotezinin köşe noktasıdır (35). Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır (Şekil 7). Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ile enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna sebep olurlar. Bilinen risk faktörlerinin neredeyse hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL kolesterol) endotelde işlevsel bozukluğa neden olabilir. Endotel disfonksiyonu, tek hücre sırasından oluşan bu tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucu olarak gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına sebep olur (36). Endotel hasarı endotelin dökölmesini gerektirmez. Kaybolan endotel hücrelerinin hızla yerine konması endotel hasarının en basit göstergesi olabilir. Endotel permeabilitesinde değışiklikler, endotele lökosit adezyonunun artması, vazoaktif madde ve büyüme faktörlerinin salınması endotel disfonksiyonunu gösterir. Endotel hasarı endotel fonksiyonunu değıştirirken, önemli hücrel etkileşimlere sebep olmakta ve aterosklerotik lezyon gelişimine yol açmaktadır (37).

Hasara cevap hipotezinin kökeninde aşağıdaki özellikler vardır (35):

1. Endotel permeabilitesinde artış veya diğör endotel fonksiyon bozukluğü bulguları ile neticelenen genellikle hafif, fokal, kronik endotel hasarı alanları oluşması.

2. Esas olarak yüksek kolesterol içerikli LDL veya modifiye LDL ve aynı zamanda VLDL'ler olmak üzere lipoproteinlerin damar duvarı içine doğru geçişin artması.
3. Bu hasarlanma noktalarında endotel hücreleri, monosit / makrofajlar, T lenfositleri ve intima veya medyanın düz kas hücrelerini içeren bir dizi hücrel etkileşimlerin olması.
4. Ekstrasellüler matriks oluşumu ile beraber intimadaki düz kas hücrelerinin çoğalması.



Şekil 7: Aterogenezin hasara-cevap teorisi

Lipid hipotezi: En eski hipotezlerden biridir. Aterosklerozun damar duvarında lipid birikmesi ile oluştuğu gösterilmiştir. Ancak bu hipotez, kolesterol düzeyleri normal olan hastalarda gelişen aterosklerotik kalp hastalıklarını açıklayamamaktadır.

Trombojenik hipotez: Bu hipoteze göre, damar içinde oluşan trombüs yavaş yavaş arter duvarı içine girer ve ateroskleroza neden olur. Ancak bu hipotez immatür damarlardaki ateroskleroza açıklamaz. Trombüs bir neden değil bir sonuçtur.

Monoklonal Hipotez: Bu hipoteze göre aterosklerotik lezyon içindeki tüm hücrelerin kaynağı tek bir kas hücresidir. Virüsler, kimyasal ajanlar ve diğer mitojenlerin etkisi ile gelişen hücre transformasyonundan oluşan benign neoplaziler aterosklerotik lezyonu oluşturmaktadırlar (37).

2.2.3. Ateroskleroz Patogenezi

Plak oluşumunda ilk basamak, aterojenik lipoproteinlerin endotelden subendotelyal boşluğa geçmeleridir. Subendotelyal boşlukta lipoprotein birikimi ile lipoproteinlerin modifiye edilebilecekleri ve kümelenecekleri bir mikroçevre oluşur. LDL' nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır, bu nedenle LDL ekstrasellüler matriks içinde tutulur. Matriks proteoglikanlarının LDL'ye afinitesi vardır; böylece LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur. LDL intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL komponentlerinin degradasyonunu içeren bir seri modifikasyona uğrar. Modifikasyon enzimatik yollarla olabileceği gibi enzimatik olmayan yollarla da gerçekleşebilir. LDL'nin oksidasyonu lizofosfatidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları sinyal molekülü gibi davranıp endotel hücrelerini aktive eder ve VCAM-1 (Vascular cell adhesion molecule-1) ekspresyonuna neden olur (38). VCAM, monosit ve T lenfositler için reseptör görevi görür. Modifiye olan lipoproteinler daha aterojenik hale gelirler (39).

Hiperkolesterolemi gibi pro-aterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanlarında, subendotelyal intima tabakasındaki kan kaynaklı lipidlerin birikimine ilaveten endotel yüzeyinde de lökosit adezyon moleküllerinin arttığı gösterilmiştir (40). Pro-inflamatuar ve sitotoksik olan okside LDL, makrofaj çöpçü hücreleri tarafından

tanınarak hücre içine alınır. Makrofajların yaptığı fagositoz sonucunda hücre içi lipid birikimi ve köpük hücre oluşumu gözlenir (Şekil 8). Çöpçü reseptör doğal LDL reseptörü gibi down regüle olmaz ve düzensiz alımın devam etmesiyle hücre lipidle dolu hale gelir. Oluşan makrofaj köpük hücreleri, tümör nekrotizan faktör alfa (TNF-alfa) ile metalloproteinazların yanı sıra prokoagulan doku faktörünü de içeren çeşitlilikte, inflamatuvar sitokinleri üretir (41,42).

Lipoprotein retansiyonu ApoB ve matrix proteoglikanları arasındaki etkileşimler sonucu meydana gelir (43,44). Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerince üretilen kemotaktik sitokinlerin de indüksiyonu ile lipid birikimi ve modifikasyonu artar. Yağlı çizgilenme ise, endotel içerisinde köpük hücrelerinin ve T hücrelerinin ekstrasellüler kolesterolle birlikte birikmesidir.

Aktif makrofaj ve T hücrelerinin varlığı aterosklerotik plakta immünolojik bir reaksiyonun varlığını göstermektedir. İmmünglobulinlerin lezyonlardaki varlığı gösterilmiş olmakla birlikte B hücreleri insan plağında yer almamaktadır. Aynı şekilde, aterosklerotik arterleri çevreleyen tunika adventisyadaki inflamatuvar infiltratta plazma hücreleri olmasına rağmen plağın kendisinde bu hücreler yok denilecek kadar azdır. Yine immünite ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki, okside LDL'ye karşı oluşan oto-antikorların ateroskleroza olan hastalarda ve hastalığın deneysel modellerinde yüksek titrede gösterilmesi ile ortaya konmuştur. Okside LDL gibi modifiye edilmiş lipoproteinler dışında, aterojenik substrat olarak ateroskleroza tetikleyen başka moleküller de gösterilmiş olup, ısı şok proteini 60, Chlamydia pneumoniae proteinleri ve Herpes simplex tip 1 antijenleri bunlardan birkaçıdır (45).

Makrofajlar, hücre içlerine aldıkları modifiye lipoproteinleri, hücre membranlarında bulunan sınıf 2 histokompatibilite antijenleri (MHC sınıf 2) vasıtasıyla immün sistemin diğer hücrelerine sunarlar. Burada modifiye lipoproteinler antijen olarak immün reaksiyonların merkezinde yer alırlar. Antijen-MHC sınıf 2 kompleksleri, CD4 (+) T hücrelerince tanınır. T hücreleri aktive olarak otokrin büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgırlar. Bu durum sellüler sitotoksiteyi artırır.

İnsan aterosklerotik plağındaki T hücrelerinin çoğu, makrofaj aktivasyonu ve inflamasyona neden olan T helper-1 (Th-1) tipindedir. Plak gelişimi ve inflamasyonun

gelişiminde T hücrelerinin, özellikle de Th-1 hücrelerinin proinflamatuvar düzenleyici etkileri, yapılan birçok çalışma sonucunda gösterilmiştir (46). T helper hücrelerinin salgıladığı en önemli sitokin belirgin vasküler aktivitesi bulunan interferon gama (IFN-gama)'dır. IFN-gama major makrofaj aktive edici sitokindir. Fagositozu artırmak üzere makrofajları uyarır; TNF-alfa ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılatır; proteolitik enzimlerin açığa çıkmasına neden olarak büyük miktarda toksik oksijen radikalleri ve nitrik oksit (NO) oluşmasına neden olur (47). TNF-alfa, prokoagulan aktiviteyi uyarır. Meydana gelen tüm bu immün reaksiyonlar aterogeneze neden olarak, ateroskleroz gelişimini hızlandırır.

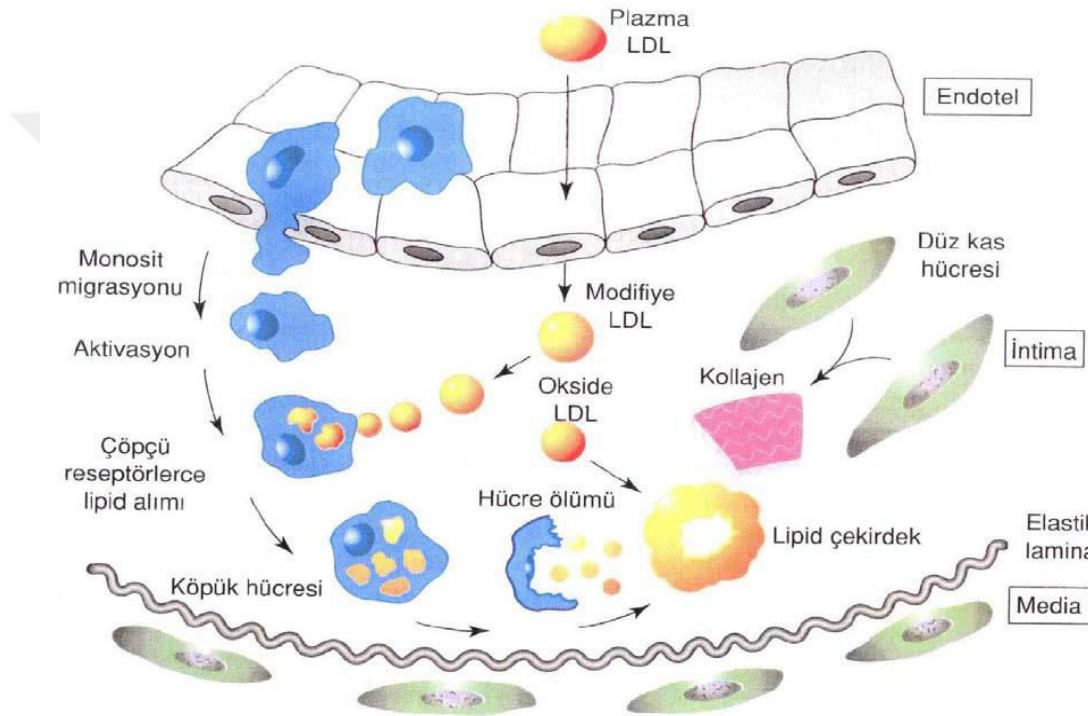
Lipid Çekirdek

Lipid çekirdek, intimanın bağ dokusu matriksindeki hücre kalıntılarından ve kolesterolden oluşan potansiyel boşluklardır. Ekstrasellüler lipidlerin bir kısmı doğrudan intimal matriks proteoglikanlarına bağlı olan LDL kaynaklıdır (24). Ancak lipid çekirdeğindeki kolesterol ve lipid esterleri büyük oranda ölen köpük hücrelerinin sitoplazmasından salınır. Makrofajlar LDL oksidasyonu ile oluşan lipid peroksidazlarla öldürülebilirler, ancak artık günümüzde makrofaj hücre ölümünün apoptozis yoluyla olduğuna dair kanıtlar bulunmaktadır (48). Makrofaj Koloni Stimulan Kemotaktik Faktör-1 (M-CSF-1) gibi büyüme faktörlerinin tükenmesi, özellikle hücresel plaklarda büyük miktarlarda bulunan TNF-alfa ile birlikte, apoptozisi indükleyebilir. Çekirdek içindeki makrofajların doku faktörü (TF) eksprese etmeleri de bu alanı arter lümenine maruz kaldığında trombojenik kılar (49).

Yağlı Çizgilenme ve Plak Oluşumu

Kollajen depolanması, düz kas hücre göçü ve çoğalması, çeşitli büyüme faktörlerinin etkisiyle gerçekleşir. Bu büyüme faktörleri düz kas hücreleri ve ortamdaki diğer hücreler tarafından salınır. Damar duvarında trombosit, fibrin ve trombin birikimi de düz kas hücre çoğalmasını uyarabilir. Düz kas hücrelerinin subendotelial aralığa göç etmeleri sonucunda lipid çekirdeği endotelial yüzeyden ayıran fibröz bir başlık oluşur. Buna fibröz başlık adı verilir. Proliferasyon, düz kas hücrelerinin temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) gibi sitokinlerce daha da uyarılmasıyla devam eder.

Lipid çekirdek, fibröz başlık ile endotelial yüzeyden ayrılmıştır ancak bu durum arter lümeninde daralmayla sonuçlanmıştır. Oluşan plaklar, IFN-gama yolu ile düz kas hücre proliferasyonunu düzenleyen T lenfositleri içerir. Plaklarda bulunan CD40 (+) T lenfositler, makrofajlarla etkileşerek aktivasyon, sitokin ekspresyonu, doku faktör ekspresyonu ve metalloproteinaz üretimine yol açarlar.



Şekil 8: Temel Ateroskleroz Süreci. Plazmadaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) intimaya girer, modifiye olur ve endotelde monosit migrasyonu ile sonuçlanan değişiklikleri başlatır. İntimada daha da fazla okside olan LDL, makrofajlar tarafından aktif biçimde alındığında köpük hücreleri oluşur. Makrofaj ölümüyle, lipidler serbest kalarak çekirdeği oluşturur. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan büyüme faktörleri, düz kas hücresinde büyümeyi ve bağ dokusu matriksinde sentezi uyarırlar (50).

2.2.4. Ateroskleroz Patogenezinde Rol Alan Maddeler

Adezyon Molekülleri (Şekil 9)

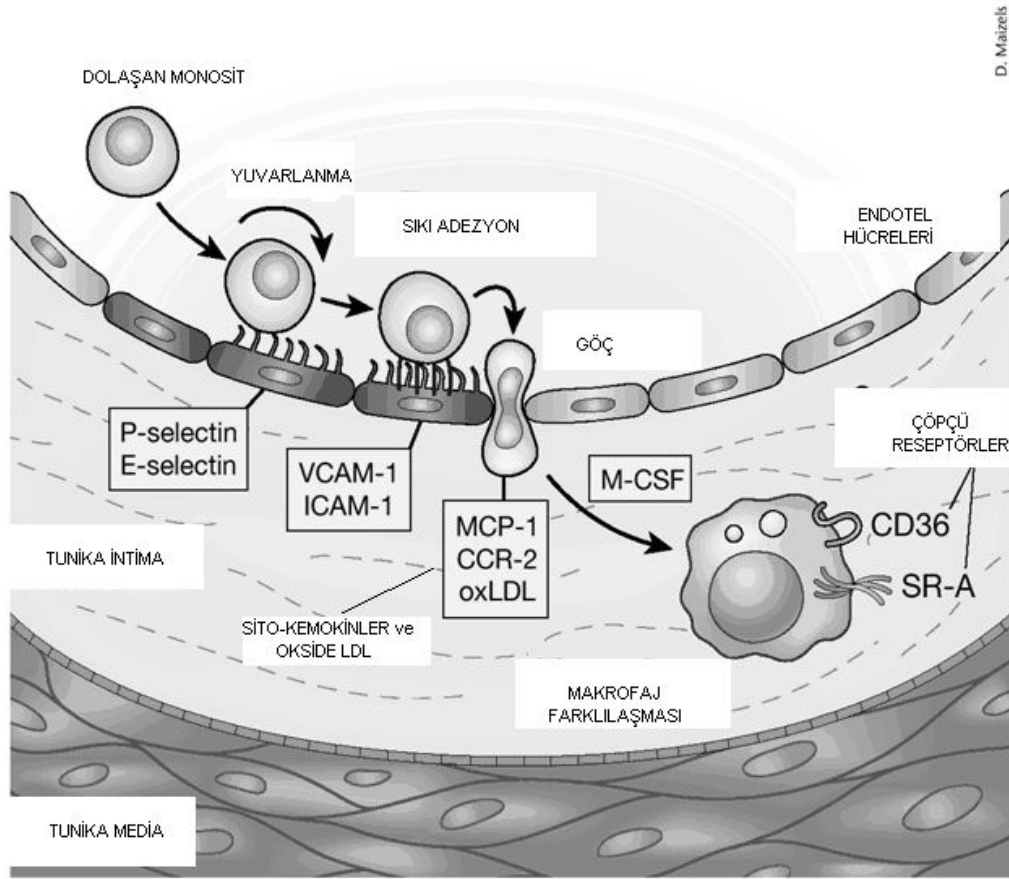
Endotel disfonksiyonu hücrelerin yüzeyinde daha çok adezyon moleküllerinin belirmesine neden olur (up-regulasyon). VCAM-1 ve "intercellular adhesion molecule-1" (ICAM-1) gibi moleküller lökositlerin endotel hücrelerine daha kolay tutunmasına neden olurlar. İnsanda henüz kanıtlanamasa bile inflamasyon hücrelerinin (özellikle monosit ve T-lenfositlerin) endotele tutunup daha sonra da endotel bariyerini aşması ateroskleroza başlatan olaylardan biri olarak kabul edilmektedir. Nitekim deneysel olarak, yüksek kolesterol içeren diyet ile beslenen tavşanların, lezyon oluşacak arter kesimlerinde, endotel yüzeyinde VCAM-1 düzeyinde artma olduğu gösterilmiştir (51,52).

Normal arterlerde bulunan laminar akım itme güçleri VCAM-1'in ekspresyonunu baskılayabilir. Aterosklerotik lezyonların sıklıkla olduğu bölgelerde (dallanma noktaları gibi) laminar akım bozulmuştur. Ayrıca normal laminar akım endotelial hücrelerden salınan nitrik oksiti artırır. Sabit düşük düzeyde nitrik oksit salınımı ile hem vazodilatasyon sağlanır hem de lökosit adezyonu engellenmiş olur. Hemodinamik güçlerdeki lokal bozukluklar hücresel mekanizmaları etkileyerek ateroskleroz eğilimini artırır.

Monositler ve lenfositler arteriyel endotel yüzeyindeki VCAM-1 reseptörüne tutunarak adhezyonu gerçekleştirir. Lökositler endotel duvarında, selektin ailesi moleküller ve reseptörler ile etkileşerek yuvarlanmaya başlarlar. Endotelial 'gap junction' lar vasıtası ile ekstravasküler alana geçmeden önce (diapedez), endotelial yüzeye sıkıca bağlanırlar (adezyon). Daha sonra intimanın içine girerler ve endotel hücreler arasından geçiş olur (transmigrasyon). Bu geçişi monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve diğer kemotaktikler kolaylaştırır. Lökosit birikiminde sitokinler de düzenleyici rol alırlar. Modifiye olmuş lipoproteinler de vasküler duvar hücrelerinden sitokin salınımını arttıracığından bu yol lipoproteinlerin modifikasyonu ve birikimi ile lökosit birikimi arasında ekstra bağlantı sağlar.

Bunların yanı sıra Platelet Endotelial Sellüler Adezyon Molekülleri (PECAM-1) ise dolaşımdaki hücrelerin damar duvarı ve daha alttaki dokulara ekstravazasyonunu sağlarlar. Glikoprotein yapısında olan integrinler hücrelerin birbirlerine ya da

çevrelerindeki yapılara tutunmalarını sağlar. Ayrıca, hücre zarındaki konumları nedeniyle, hücre dışı uyarıların hücre içi olayları başlatmasına aracılık yaparlar. Plak komplikasyonu sonucunda aktive olan trombositlerin endotel hücrelerine ve endotel altı yapılara tutunmasında rol oynayan glikoprotein IIb/IIIa reseptörleri integrin yapısındadır (53). Selektinler, öbür adezyon moleküllerinin aksine, proteinler yerine, karbonhidrat ve glikopeptidlere bağlanır. Endotel hücresinde bulunan E-selektin, lökositlerin bu hücrelere tutunmasını ve oradan da subendotelyuma geçişini sağlar. P-selektin (platelet kaynaklı) ateromada lökositlerin çağrılmasında ve lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanma hareketi yapmalarında etkilidirler (53).



Şekil 9: Adezyon Molekülleri ve Aterogenez.

Sitokinler

Aterosklerozun başlamasında, adezyon moleküllerinin endotel yüzeyindeki miktarlarının artmasında ve aterom plağının komplike olmasında sitokinlerin önemli bir yeri vardır. IL-6, esas olarak prokoagülan sitokindir. Fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü tip1, CRP düzeylerini artırır. Salgılanan kemotaktik maddelerle lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgılar. IL-1, TNF alfa, CRP gibi sitokinler, adezyon moleküllerinin salınımını artırır ve endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olurlar ve trombojenisiteyi artırırlar. CRP aynı zamanda monositleri uyararak koagülasyonda rol oynayan doku faktörü salınımını artırır. İnterlökin-1 β (IL-1 β) ve TNF- α gibi sitokinler endotel hücresinde VCAM-1 geninin transkripsiyonuna neden olarak aterosklerotik plağın oluşumuna yol açarlar.

Aterom plağında bulunduğu gösterilen bir başka sitokin olan MCP-1, daha çok sayıdaki monositi plağın bulunduğu bölgeye çeker (54). Lezyonda bulunan T lenfositlerin salgıladığı interferon- γ 'nın (IFN- γ) ise düz kas hücrelerinin apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasında rol aldığı inanılmaktadır (54,55). İnterlökin-1 β ve TNF- α makrofajları aktive ederek metalloproteinaz salgılamalarını uyarırlar ki bu maddenin akut koroner sendromların oluşumundaki önemi de bilinmektedir (56,57). Sitokinlerin bir başka önemi de, akut koroner sendromların prognozunu belirlemede giderek önem kazanan, akut faz reaktanlarının yapımını uyarmalarıdır (58).

Büyüme faktörleri

Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF): Trombositlerin α granülleri içerisinde depolanan çok güçlü bir mitojendir. Proliferasyon yeteneği olan bütün hücrelerde proliferasyonu uyarıcı güce sahiptir. Mitojenik etki gösterdiği hücreler üzerine aynı zamanda kemotaktik etki de gösterir. Düz kas hücre reseptörlerine bağlanan PDGF, hücre siklusunu uyararak DNA yapımına neden olur. Bunun sonucu hücrelerin bölünüp çoğalmasıdır. Bu etkileri yanında PDGF, düz kas hücrelerinin pinositoz yapmasını, protein ve RNA sentezini uyarır. Ayrıca hücre yüzeyindeki LDL reseptör sayısı artar. Bir başka deyişle bu mitojen ile karşılaşan düz kas hücreleri, hem proliferer olur hem de bağ dokusu sentezini artırır.

Fibroblast büyüme faktörü (FGF): Endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar yaralandıkları zaman içerdikleri fibroblast büyüme faktörünü salgırlar. Bu hücrelerde fibroblast büyüme faktörünün salgılanmasına neden olacak düzeyde bir hücre zarı hasarı oluştüğında, açığa çıkan fibroblast büyüme faktörü, gerek düz kas hücrelerinin ve gerekse endotel hücrelerinin proliferasyonunu uyarır.

Transforming growth factor β (TGF- β): Endotel hücreleri ve makrofajlardan salgılanır. Düşük dozlarda düz kas hücrelerinin sekresyon ve proliferasyonunu uyarır. Yüksek dozlarda ise güçlü bir hücre proliferasyon inhibitörüdür. Ayrıca kollajen, proteoglikan ve elastik lif proteinleri gibi bağ dokusu yapılarının sentezini uyaran bugüne kadar tanımlanmış en güçlü ajandır.

Heparin-binding epidermal growth factor (HB-GF): Düz kas hücreleri ve aktive olmuş makrofajlardan salgılanır. Düz kas hücreleri için en az PDGF kadar etkili bir mitojendir.

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

2.3.AKUT FAZ REAKTANLARININ ATEROSKLEROZ VE İNFLAMASYONDAKİ ÖNEMİ

Aterosklerotik plak rüptürü neticesinde izlenen trombosit agregasyonu ve tromboz akut iskemik sendromlara yol açar (59). İnflamasyon, aterosklerozun oluşumuna, gelişimine ve progresyonuna neden olur. Artmış serum akut faz reaktanlarını düzeyi ile aterosklerozun gelişimi, myokart enfarktüsü gibi yan etkiler arasındaki ilişki epidemiyolojik olarak dökümente edilmiştir (60-62). Bu moleküller serum C-reaktif protein (CRP), pentraxin 3 (PTX3), amiloid A, homosistein ve fibrinojendir (60-62).

2.3.1. C-Reaktif Protein

CRP karaciğerden sentez edilen bir plazma proteini olup sistemik inflamasyonu gösteren dinamik ve duyarlı bir belirteçtir (63). CRP düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'e bağlanıp aterosklerotik plaklarda gösterilmiştir. Bu nedenle akut koroner sendromlardaki (AKS) önemi araştırılmıştır (64-66). Yüksek CRP düzeyleri ile akut koroner sendromlar arasında ilişki gösterilmiştir (60-62). Liuzzo ve ark. (67) anstabil angina pectoris (ASAP) hasta grubunda artmış CRP ve serum amiloid A düzeyleri ile

miyokart hücre hasarı arasındaki ilişkiyi göstermiştir. Son analizlerde Chew ve ark. (68) perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda CRP düzeyini 1 aylık ölüm ve mi riskini öngördüren bir parametre olarak tespit etmişlerdir. CRP generalize inflamasyon ve aterogenezele ilişkili inflamasyonu gösteren iyi bir belirteçtir (69-71).

2.3.2. Pentraxin 3

PTX3, bir akut faz reaktanı olup vasküler inflamasyonu CRP'ye kıyasla daha iyi gösteren bir belirteç olduğuna inanılmaktadır. Stabil koroner arter hastalarında yüksek PTX3 düzeyleri artmış sistemik inflamasyonla ilişkili tüm nedenlere bağlı mortalite, kardiyovasküler olaylar, kalp yetmezliği ile ilişkili olaylar ile ilişkilendirilmiştir (72-75).

2.3.3. Homosistein

Son çalışmalarda yüksek homosistein düzeyleri ile yüksek troponin I (tnI) düzeyleri miyokart hasarını gösteren alternatif birer biyobelirteç olarak gösterilmişlerdir (76). Bu çalışmalarda yüksek homosistein düzeyleri daha sık tromboz olayları ile ve artmış troponin I düzeyleri ile ilişkili bulunmuştur. Kalp yetmezliği miyokart enfarktüsünün önemli bir klinik sonucudur. Renal yetersizliği bulunmayan AMİ hastalarında artmış homosistein düzeyleri kalp yetersizliğinin önemli bir öngörüdür (77).

Son çalışmalarda yüksek homosistein düzeyleri daha yaygın vasküler hastalığa işaret etmiştir. Ayrıca, yüksek homosistein düzeyi kardiyovasküler hastalıkların majör öngörüdür (78). Bu sonuçlarla homosistein düzeyleri ile koroner aterosklerotik hastalıkların ciddiyeti ve kardiyovasküler hastalıkların klinik pratikte riskini öngörürmede pozitif bir ilişki gösterilmiştir (78).

2.3.4. Amiloid A

Yüksek CRP düzeyinin kardiyovasküler olayları öngördüren bir belirteç olduğuna inanılmaktadır. Aynı şekilde serum amiloid A'nın da iyi bir prognostik faktör belirteci olarak kullanılabilir. Bunu aydınlatmak için Kosugue ve ark. (79) AKS sonrası 30 gün boyunca CRP düzeyleri ne olursa olsun artmış amiloid A düzeyinin kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğunu göstermiştir. Bu ilişki başka çalışmalarda da

gösterilmiştir. Yüksek amiloid A düzeyi olan grup düşük serum amiloid A düzeyi olan grup ile karşılaştırıldı. Amiloid A düzeyi yüksek olan grupta daha düşük ejeksiyon fraksiyonu (EF), daha fazla kardiyak rüptür, kardiyojenik şok, subakut tromboz ve daha çok kardiyak kökenli ölüm izlenmiştir (80).

Diğer risk faktörleri ile karşılaştırıldığında artmış serum amiloid A düzeyleri 3 yıl içindeki kardiyovasküler olayları hs-CRP düzeyleri kardiyavasküler kalp hastalığı ile ilişkili gösterilmediğinde iyi bir prediktör olarak kullanılabileceği gösterilmiştir. Ek olarak, serum amiloid A düzeyleri kardiyovasküler komplikasyonları göstermede çok güçlü bir prediktördür (81).

2.3.5. Fibrinojen

Fibrinojen (Faktör I) yapısal olarak disülfid köprüleri ile kovalent bağlarla bir arada tutulan büyük bir ikili moleküldür. Simetrik yarı molekülün her biri A α , B β ve γ adını alan üç değişik polipeptid zincirini içeren bir küme oluşturur. İki yarı molekül merkezi amino terminal bölgede anti paralel bir tarzda zincirler arası üç disülfid köprü ile birbirine bağlanır. Bunlardan ikisi γ zincirleri diğeri ise α zinciri arasındadır. B β ve γ zincirleri asparjin bağlı kompleks oligosakkaritler taşırlar. Bu zincirlerin üçü de karaciğerde sentezlenir. İlişkili olan genlerin üçü aynı kromozom üzerinde bulunur. İnsanlarda bu kromozomların ifadeleri birbirleri ile uyumlu olacak tarzda düzenlenir. 6 adet zincirin amino terminal bölgeleri bir takım disülfid bağları tarafından birbirleri ile yakın konumda tutulurken buna karşılık karboksi terminal bölgeleri birbirlerinden açılarak asimetrik olarak uzanmış bir molekül yapısının gelişmesine yol açmaktadır. Zincirlerin amino terminal uçlarında yer alan sırası ile fibrinopeptid A ve fibrinopeptid B olarak isimlendirilmiş bölümleri tirozin sülfatın yanı sıra aspartat ve glutamat kalıntılarının varlığı nedeniyle aşırı negatif yükler taşır. Bu negatif yükler plazmada fibrinojenin çözünürlülüğüne katkıda bulunur. Aynı zamanda fibrinojen molekülünün elektrostatik olarak birbirlerini uzaklaştırmalarına neden olarak agregasyonu engellemeye yardımcı olur (82).

Fibrinojen fibrine dönüşerek trombosit agregasyonunda majör rol alır. Aynı zamanda plazma vizkozitesini ve eritrosit agregasyonunu sağlar. Akut faz yanıtı olarak sentezi ve salınımı artar. Bazı çalışmalarda artmış fibrinojen düzeyleri ile koroner arter hastalığı ve AMI arasında ilişki gösterilmiştir (15,16).

Fibrinojen düzeyini düşüren bir ajan olmamasına karşın, bazı ajanlarla total kolesterol ve inflamasyon azaltıldığında fibrinojen düzeyleri de düşmüştür. Genetik polimorfizme bağlı değişen fibrinojen düzeyleri MI riskinde bir artışa yol açmaz. Tüm bu bulgular fibrinojenin koroner arter hastalığındaki önemine yönelik araştırmalar yapılmasına neden olmuştur.

AMI hastalarında gelecekteki fatal ya da nonfatal olayları ön gördürmede ihtilafli olmasına rağmen birçok çalışmada artmış fibrinojen düzeyleri koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (15,16). 1984 ve 1998 yılları arasında yapılan 22 çalışmayı kapsayan bir meta analizde plazma fibrinojen konsantrasyonu ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki incelendiğinde yüksek plazma fibrinojen düzeyi kardiyovasküler hastalık için yüksek riski göstermektedir (83).

2.3.6. Lökositler

Lökositoz, sıklıkla enfeksiyona ya da inflamasyona nadiren de kemik iliği hastalıklarına bağlıdır. Kortikosteroidler, lityum beta agonist gibi ilaçlar bazende fizyolojik stres olayları yol açar.

İskemik inme, periferik arter hastalığı, AMI hastalarında lökositler koroner arter hastalığının bir belirteci olması açısından değerlendirildi. İskemik olayları takiben ilk bir hafta içerisinde lökositoz özellikle de nötrofiller yüksek riskli hasta grubunda iskemik dolaşım hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (84).

Nötrofiller

Nötrofiller trombus formasyonuna yol açarlar. Akut stres, travma, AMI gibi durumlarda dolaşımda nötrofil sayısı hızla artar. AKS, stabil angina, sistamik inflamatuvar hastalıklarda nötrofil aktivasyonu karşılaştırıldı. AMI erken tanısında ve risk sınıflamasında nötrofil sayısının ek bir yararı olup olmadığı açısından gözlemsel,

prospektif, çok merkezli çalışma yapıldı. Bu çalışmada göğüs ağrısı olan AMI hastalarında nötrofillerin erken tanıda ek bir yararının olmadığı ancak ölüm riski artmış hasta grubunu ayırt etmede etkin olduğu gösterildi (85).

2.3.7. Albümin

Albümin majör plazma proteini olup normal değer aralığı 35-50gr/l 'dir. Birçok endojen (bilirubin, hormonlar ve yağ asitleri) ve eksojen(ilaçlar) moleküllere bağlanır. Albümin, kan plazmasında bulunan en yaygın proteindir. Kanda bulunan proteinlerin %60'ını oluşturur. Ayrıca, doku sıvılarında, özellikle kas ve deride, az miktarda gözyaşı, ter, mide suları ve safrada da bulunur. Vücuttaki toplam albüminin %30-40'ı kandadır. Yağ asitleri ve çeşitli başka maddeleri kanda taşımasının yanı sıra en önemli işlevi, kan ile doku sıvıları arasında suyun dengelenmesini (osmotik basıncı) sağlamaktır.

Albümin, suda çözünürlükleri düşük olan yağ asitlerinin kandaki başlıca taşıyıcısıdır. Bunun yanı sıra, oksijen serbest radikallerine bağlanarak bunları kontrol altına alır, ayrıca bilirubin (hem molekülünün yıkımı sırasında ortaya çıkar) gibi suda çözünmeyen bazı toksik metabolizma ürünlerine bağlanarak onları zararsız kılar. Albümin, bir kısmı yüksek konsantrasyonda zehirli olabilecek olan çeşitli metal iyonlarına da bağlanabilir. Pekçok fizyolojik süreçte yer alan nitrik oksit (NO) kandaki başlıca taşıyıcısı da gene albümindir. Bu maddelere bağlanması sayesinde albümin hem bu maddelerin kandaki konsantrasyonlarını düşük ve zararsız düzeylerde tutar, hem de onların ihtiyaç duyuldukları yerlere ulaşmalarını sağlar (86). Albüminin bir diğer özelliği de kan pH'sini kısmen tamponlayabilmesidir.

Albümin plaletelet fosfolipaz A2 (PLA2) aktivitesini artırarak plaletelet fosfolipidlerinden araşidonik asit (AA) sentezini artırır. Ancak araşidonik asitten tromboksan A2 sentezini inhibe eder (87). Tromboksan sentaz aktivitesi ile PGH2'den tromboksan A2 sentezlenir. Albümin izomeraz aktivitesini artırarak PGH2 oluşumunu baskılayıp plaletelet agregasyonu üzerine inhibe edici etkisi olan PGD2 sentezini artırır.

Vasküler ADPaz damar endotelinde fonksiyon gösteren adenozin difosfat (ADP)'dan adenozin monofosfat (AMP), AMP'den adenozin üreten bir enzimdir. AMP daha zayıf olarak, adenozin güçlü bir şekilde platelet inhibisyonu gösterir. Albümin'in çalışmalarda vasküler ADPaz aktivitesini artırdığı gösterilmiştir (88).

Albümin fibrinolizisi artırıp, kırmızı kan hücresi agregasyonunu inhibe eder. Fibrinojenin endotel hücrelerine bağlanmasını nötralize eder (19). Bu sayede albümin fibrinojenin birçok protrombotik etkisini antagone eder.

Serbest radikallere bağlı gelişen vasküler endotel hasarı aterogenez sürecinde önemli rol oynar. Azalmış antioksidan düzeyleri, vitamin E ve C düzeyleri artmış iskemik kalp hastalığı ile ilişkilidir. Okside LDL aterosklerozda kardinal role sahiptir (20). Bu nedenle birçok çalışmada albümin bir antioksidan role sahip midir diye ilgi alanı olmuştur. Kuzey Finlandiya çalışmasında albümin içeren antioksidanlar koroner arter hastalığına bağlı mortaliteyi azaltmıştır (89). Aynı zamanda albümin diyabetik hastalarda antioksidan aktiviteyi modüle eder (21).

İki büyük çalışmada, Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ve British Regional Heart Study çalışmasında düşük albümin düzeyi ile vasküler olay insidansında artış gösterilmiştir (22,23).

2.4. ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörleri, modifiye edilebilir risk faktörleri ve sabit risk faktörleri olarak ayrılmaktadır. Cinsiyet ve genetik (aile öyküsü) sabit risk faktörlerini oluşturmakta iken, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, diyabetes mellitus, obezite, sedanter yaşam tarzı, sosyal sınıf, sigara içmek ve A tipi kişilik ise modifiye edilebilir risk faktörleri olarak kabul edilmektedir (90).

Klasik risk faktörlerine ilaveten; endotel disfonksiyonu, lipoprotein (a), homosistein ve C reaktif protein (CRP) düzeyleri yüksekliği yeni risk faktörleri olarak kabul edilmektedirler.

Yaş: AHA klavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak önemli bir risk faktörüdür.

Cinsiyet: Menapoz öncesi dönemde koroner arter hastalığına kadınlarda erkeklerden daha az rastlanmaktadır. Menapoz sonrası dönemde, 60 yaş ve üzerinde erkek ve kadın arasındaki risk eşitlenmektedir. Bunun nedeni reproduktif dönemde kadınlardaki östrojenin koruyuculuğudur. Östrojen üretiminin azaldığı menopoz sonrası dönemde, serum LDL düzeyi artmakta ve HDL düzeyi azalmaktadır. Premenapozal kadınlarda eğer diyabet mevcutsa bu koruyuculuk ortadan kalkmaktadır (91).

Aile hikayesi: Aile öyküsü olanlarda aterosklerozun çocukluk yaşlarında başladığı düşünülerek daha ciddi ve erken yaşlarda araştırılmalıdır. Aile öyküsü pozitif olanlarda; koroner arter hastalığı riski 1,3-1,6 kat artmıştır (92). Ayrıca bu grupta, genetik yatkınlık, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitus gibi birkaç risk faktörü bir arada olabilir (90).

Sigara: Sigara içen sağlıklı genç erişkinlerde endotel bağımlı vazodilatasyonda doza bağlı ve geriye dönebilen bir bozulma saptanmıştır (93). Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerde, sigara içenlerde sigara içmeyenlerden daha sık koroner trombüs saptanmıştır (94). Mevcut bilgiler, sigaranın doku faktör ekspresyonunu artırarak plağın trombojenitesini arttırabileceğini düşündürmektedir (95).

Hipertansiyon: Ateroskleroz, koroner kalp hastalığı ve stroke gelişmesi için bir risk faktörüdür. Kan basıncı yüksekliği ne kadar erken yaşta başlamış ve şiddetli ise koroner damarlarda ateroskleroz o kadar fazladır. Kan basıncı yüksekliği yanında nabız basıncı da esastır. Nabız basıncı, sistolik basınç ile diyastolik basınç arasındaki farktır. Framingham çalışmasının verilerine göre ateroskleroz oluşumu açısından nabız basıncı, diyastolik ve sistolik basınçların yüksekliklerinden daha önde gelir (96).

Hiperlipidemi: Düşük serum HDL, yüksek LDL ve de total kolestrerol bağımsız büyük risk faktörleridir (97). LDL' nin aterogenezdaki önemi büyüktür. Bunda, küçük çaplı oluşundan dolayı bu molekülün intimaya girebilmesi, birikmesi ve modifikasyonu etkilidir. LDL, karaciğerden diğer dokulara kolesterolü taşır. LDL yüksekliği damar duvarında kolesterolden zengin aterom plağı oluşumu ve gelişiminde başta sayılan

sorunlu etkenlerdendir. Diğer lipoproteinler VLDL ve şilomikronlar molekül yapılarındaki büyüklük nedeni ile LDL gibi damar duvarından geçemezler. Bu nedenle aterogeneze açısından etkili değildirler (98).

Diyabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom: Diyabet oluşturduğu mikroanjiopati ve makroanjiopati nedeni ile güçlü bir kardiyovasküler risk faktörüdür (99). Buna da, vasküler hücrelerde yapısal değişiklikler, endotel ve intima değişiklikleri, kapiller permeabilite değişiklikleri, pıhtılaşma faktör değişiklikleri, hiperinsülinemi ve insülin direnci ile neden olmaktadır. İnsülinin kendisi bir büyüme faktörü olup düz kas hücre proliferasyonunu uyarır. Metabolik sendrom, klinik açıdan son dönemlerde tanımlanmış ve çok hızlı evrim gösteren bir alandır. Metabolik sendrom ve insülin direnci sendromunun belki de en önemli özelliği, hem kardiyovasküler hastalıklar (KVH) hem de tip 2 diyabet açısından anlamlı risk altındaki hastaların tanımlanmasına hizmet etmesidir. Yaygınlığı son dönemlerde çok hızlı bir artış göstermekle birlikte, içerdiği komponentler nedeniyle koroner kalp hastalığı yönünden önemli bir sağlık sorunu oluşturmaktadır. Temel olarak obezite, hipertrigliseridemi, hipertansiyon, insülin direnci gibi komponentleri içermekte ve kardiyovasküler hastalıklar yönünden önemli risk teşkil etmektedir.

Lipoprotein(a): Kardiyovasküler risk faktörü olarak lipoproteinle ilişkili yeni bir bağımsız faktör olarak belirlenmiştir. Lipoprotein (a) seviye artışlarının plazminojenin trombolitik aktivitesini inhibe ettiği ileri sürülmüştür.

Fibrinojen ve D-Dimer: Plazma fibrinojen düzeyi, platelet agregasyonunu ve kan akışkanlığını etkiler, plazminojen bağlanmasıyla etkileşir ve trombinle beraber pıhtı oluşumunun son basamağını yönlendirir. Fibrinojen; yaş, obezite, sigara, diyabet, LDL kolesterol düzeyi, alkol kullanımı, egzersiz düzeyi ve ters olarak HDL düzeyi ile ilişkilidir (100). Fibrinojen, CRP gibi bir akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar yanıtla artar. Gothenburg ve Framingham, kardiak araştırmalarında fibrinojen düzeyi ile kardiyovasküler risk arasında anlamlı pozitif ilişki saptamıştır (101). Fibrinojen ölçüm ve standardizasyonu yetersizdir ve birçok çalışmada gösterildiği gibi CRP' ye göre prediktif değerinin daha azdır. Bu nedenle fibrinojenin klinikte kullanım alanı sınırlı kalmıştır. D-dimer, dolaşımdaki fibrin döngüsünün genişliğini yansıtır. Klinikte D-

dimerin arteriyel trombozu öngörmede kullanılması sınırlıdır. Şüpheli venöz tromboemboli değerlendirilmesinde ise güçlü klinik kullanıma sahiptir.

2.5. EPİDEMİYOLOJİ

Koroner kalp hastalığı (KKH), günümüzde en önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık on iki milyon kişide koroner kalp hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir. Erkeklerde, KKH prevalansının 40 ile 49 yaşları arasında %7, 50 ile 59 yaşları arasında %13, 60 ile 69 yaşları arasında % 16 ve 70 ile 79 yaşları arasında %22 olduğu bildirilmiştir. Kadınlarda ise erkeklere kıyasla daha düşük oranlarda seyretmektedir. Kadınlarda aynı yaş gruplarında sırasıyla %5 , %8 , % 11ve % 14 tür (102). Ülkemizde ise (TEKHARF çalışması) erişkinlerde KKH prevalansı % 3,8 olarak tespit edilmiştir. Erkeklerde %4,1, kadınlarda ise %3,5dir. Erkeklerde 40 ile 49 yaşları arasında %3,2, 50 ile 59 yaşları arasında %7,8, 60 ile 69 yaşları arasında %17,2 ve 70 yaş üstünde % 3,7dir. Kadınlarda ise yaş aralıklarına göre sırasıyla %1,4, %8,3, %11,3 ve %11,5 olarak bulunmuştur.

Miyokart enfarktüsü geçiren hastaların 6 yıllık takibinde miyokart enfarktüsü riski erkeklerde %18, kadınlarda % 35dir. Anjina gelişimi erkeklerde % 27, kadınlarda %14, kalp yetersizliği erkeklerde %22, kadınlarda % 46 ve inme erkeklerde % 8, kadınlarda % 11 olarak bulunmuştur (103). Bu hastalıkta ölüm oranı 25 ile 34 yaşları arasında erkeklerde kadınlardan 3 kat daha yüksek iken, 75 ile 84 yaşları arasında oran 1,6 kata düşmektedir (104). Görüldüğü gibi diğer kalp hastalıklarına oranla yüksek morbidite ve mortalite oranlarına sahip olan KKH' ın erken tanınması ve müdahalesi oldukça önemlidir.

2.6. AKUT KORONER SENDROM

ST yükselmesiz akut koroner sendromlar (NSTE-AKS), aterosklerozun yaşamı tehdit edici belirtisini temsil eder. Genellikle yırtılmış veya aşınmış aterosklerotik koroner plak, akut trombozu tetikleyerek, vazokonstriksiyonla birlikte veya yalnız başına durumu ağırlaştırır, kan akımında ani ve kritik bir azalmaya neden olur. Karmaşık plak parçalanması sürecinde enflamasyonun önemli bir fizyopatolojik öge olduğu ortaya konmuştur. Nadiren, AKS ateroskleroz dışı bir nedene (örn: arterit, travma, diseksiyon, tromboemboli, doğuştan anomaliler, kokain kötüye kullanımı veya kalp kateterizasyonu gibi) bağlı olabilir. Mevcut tedavi stratejilerinin doğru biçimde kullanılması için kırılğan plak, koroner tromboz, kırılğan hasta, endotel işlev bozukluğu, hızlı seyirli aterotromboz, ikincil NSTE-AKS mekanizmaları ve miyokart hasarı gibi kilit fizyopatolojik kavramların anlaşılması gerekir. AKS'nin habercisi olan lezyonlar genellikle anjiyografik değerlendirmede ince başlıklı fibroaterom, geniş bir plak, kısa bir lümen veya bu karakteristik özelliklerin kombinasyonu şeklinde hafif belirtilerdir (105).

2.6.1. Tanı

Miyokart enfarktüsü (MI), elektrokardiyografik (EKG) bulgular, miyokart nekrozunun biyokimyasal belirteçlerinin (biyobelirteçler) yükselmesi ve görüntülemeyi kapsayan klinik özellikleri ile tanınabilir veya patolojik olarak tanımlanabilir (Tablo 1). Dünya genelinde ölüm ve iş göremezliğin başlıca nedenidir. AKS'nin önde gelen semptomu tipik olarak göğüs ağrısıdır. NSTE-AKS'de pratik tanı yöntemi EKG'ye dayanarak (EKG'de ısrarcı ST yükselmesinin olmaması) diğer tanıların dışlanması şeklindedir. Biyolojik belirteçler (troponinler) ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü (NSTEMI) ve kararsız anjinayı birbirlerinden daha iyi ayırt eder. Ayırıcı tanıları dışlamak veya değerlendirmeye dahil etmek için görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır.

Tablo 1: Üçüncü Evrensel Miyokart Enfarktüsü Tanımı

Miyokart enfarktüsünün tanımı
Akut miyokart enfarktüsü için kriterler
Akut miyokart enfarktüsü (ME) terimi, akut miyokart iskemisi ile uyumlu klinik bir durumda miyokart nekrozu kanıtı varsa kullanılmalıdır. Bu koşullar altında aşağıdaki kriterlerden herhangi biri ME tanısını karşılar: • Kardiyak biyobelirteçlerden en az bir değerin 99. persantil üst referans sınırının (ÜRS) üstünde olması ile birlikte, biyobelirteç değerlerinde [cercihen kardiyak troponin (kTn)] yükselme ve/veya düşüşün sapcanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı: ♦ İskemi belirtileri. ♦ Yeni veya yeni olduğu düşünülen anlamlı ST-segment-T dalgası (ST-T) değişiklikleri veya yeni sol dal bloğu (SoDB). ♦ EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi. ♦ Yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme ile kanıtlanması. ♦ Anjiyografi veya otopside intrakoronar trombus belirlenmesi. • Kardiyak biyobelirteçler ölçülmeden veya biyobelirteç değerleri yükselmeden gerçekleşen, miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni SoDB ile birlikte kardiyak ölüm. • Perkütan koroner girişimle (PKG) ilişkili ME, bazal kTn seviyesi normal ($\leq 99.$ persantil ÜRS) olan hastalarda kTn değerinin (keyfi olarak tanımlanan) $>5 \times 99.$ persantil ÜRS'ye yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ve sabit veya düşmekte olan hastalarda kTn değerinde $>20\%$ artış olarak tanımlanır. Ek olarak, (i) miyokart iskemisi düşündüren belirtiler veya (ii) yeni iskemik EKG değişiklikleri veya (iii) işlem komplikasyonları ile uyumlu anjiyografik bulgular, veya (iv) yeni canlı miyokart kaybı ya da yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gerekmektedir. • Stent trombozu ile ilişkili ME, kardiyak biyobelirteçlerde en az bir değerin $>99.$ persantil ÜRS üstünde olması ile birlikte artış/veya düşüş gözlenmesi ve miyokart iskemisi varlığında anjiyografi ve/veya otopside tespiti olarak tanımlanır. • Koroner arter baypas greftleme (KABG) ile ilişkili ME, bazal kTn değerleri normal ($\leq 99.$ persantil ÜRS) olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerinin (keyfi olarak belirlenmiş) $>10 \times 99.$ persantil ÜRS kadar yükselmesi olarak tanımlanır. Ek olarak, (i) yeni patolojik Q dalgaları veya SoDB, veya (ii) anjiyografik olarak belirlenen yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığı, veya (iii) yeni canlı miyokart kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir.
Geçirilmiş miyokart enfarktüsü için kriterler
Aşağıdakilerden kriterlerden herhangi biri geçirilmiş ME tanısını karşılar: • İskemik olmayan nedenlerin yokluğunda, belirtiler olsun olmasın, patolojik Q dalgaları. • İskemik olmayan nedenlerin yokluğunda incelenmiş ve kasılma kusuru olan bölgesel canlı miyokart kaybının görüntüleme ile kanıtı. • Geçirilmiş ME'nin patolojik bulguları.

2.6.2. Klinik Tablo

NSTE-AKS'nin tipik klinik belirtisi sternum arkasında algılanan, sol kol, boyun ve çeneye yayılan, aralıklı gelip genellikle birkaç dakika süren veya kalıcı ağrı veya baskı hissidir ('anjina'). Bu yakınmalara aşırı terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilmektedir. Ancak atipik belirtiler de seyrek görülmemektedir (106). Bu belirtiler epigastrik ağrı, sindirim zorluğu, bıçak saplanır gibi veya bir miktar akciğer zarı yangısı belirtileriyle birlikte göğüs ağrısı veya giderek artan nefes darlığını içerir. Atipik belirtiler daha çok yaşlı (> 75 yaş) hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetmezliği veya demansı olan kişilerde gözlenmektedir (106,107). Göğüs ağrısının olmaması hastalığın yeterince tanınmaması ve tedavi edilmemesine yol açar (108). EKG özellikle normal veya normale yakın olduğunda tanı ve tedavi açısından zorlukla karşılaşılır. Aksine ventrikül içi ileti kusurları veya sol ventrikül hipertrofisi gibi altta yatan patolojiler nedeniyle kontrol EKG'si anormal olduğunda tanı kolaylaşır (109).

2.6.3. Tanısal araçlar

Fizik muayene

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Kalp yetersizliği veya hemodinamik kararsızlık doktoru tanı ve tedaviyi hızlandırmaya teşvik etmelidir. Fizik muayenenin önemli bir hedefi de göğüs ağrısı, iskemiye bağlı olmayan kalp bozuklukları (örn: akciğer embolisi, aort diseksiyonu, perikardit, kalp kapağı hastalıkları) veya akut akciğer hastalıkları gibi potansiyel kalp dışı nedenleri örn: pnömotoraks, pnömoni, plevra efüzyonu dışlamaktır. Bu açıdan üst ve alt ekstremitelerden ölçülen kan basınçları arasında farklılıklar, düzensiz nabız, kalp üfürümleri, sürtünme sesi, palpasyonla ağrı ve karın içi kitleler NSTE-AKS dışı tanılara işaret eden fiziksel bulgulardır. Soluk deri, aşırı terleme ve tremor gibi diğer fiziksel bulgular anemi ve tirotoksikoz gibi durumu ağırlaştırıcı patolojileri gösterebilir.

Elektrokardiyogram

NSTE-AKS'den kuşkulanan hastalarda ilk tanısal araç istirahat sırasında çekilen 12 derivasyonlu EKG'dir. İlk tıbbi başvurudan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) çekilmeli ve uzman doktor tarafından hemen yorumlanmalıdır (110). NSTE-AKS'nin karakteristik EKG anormallikleri, ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değişiklikleri şeklindedir (111). Israrcı ST-yükselmesi (> 20 dk) farklı bir tedaviyi gerektiren ST elevasyonlu miyokart enfarktüsü(STEMI)'nü düşündürür (112). İlk çekilen EKG normalse veya kesin sonuç vermiyorsa, hastada semptomlar geliştiğinde ilave EKG'ler çekilmeli ve EKG kayıtları asemptomatik durumda elde edilenlerle karşılaştırılmalıdır. Özellikle sol ventrikul hipertrofisi veya miyokart enfarktüsü öyküsü olanlarda mümkünse önceki EKG'lerle karşılaştırma önemlidir.

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

Özellikle sirkumfleks atardamarın beslediği alandaki iskemiyile izole sağ ventrikül iskemisi sıklıkla rutin 12 derivasyonlu EKG’de gözden kaçmakla birlikte sırasıyla V7-V9, V3R ve V4R derivasyonlarında saptanabilmektedir. İskemik ataklar sırasında ara sıra geçici dal blok atakları oluşmaktadır.

Biyolojik belirteçler

Kardiyak troponinler tanıyı belirleme ve riski sınıflandırmada önemli bir rol oynamakta, NSTEMI ile kararsız anjının ayrımına olanak sağlamaktadır. Troponin kreatin kinaz (CK) veya izoenzimi CKMB ve miyogloblin gibi klasik kalp enzimlerine göre daha özgül ve duyarlı bir belirteçtir. Kardiyak troponin düzeylerinin yükselmesi miyokart hücre hasarını göstermektedir. Yırtılmış veya aşınmış bir plaktan kopan trombositlerden zengin trombüslerin distalde emboliler oluşturmaları sonucu NSTEMI-AKS gelişebilmektedir. O halde troponin aktif trombüs oluşumunu gösteren bir belirteç olabilir (113). Miyokart iskemisi ortamında (göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri veya yeni oluşmuş kalp duvarı hareket anormallikleri) troponin düzeylerindeki artış miyokart enfarktüsünün göstergesidir (111).

Miyokart enfarktüsü hastalarında ilk kez bulgular ortaya çıktıktan sonraki yaklaşık 4 saat içinde troponinler yükselir. Kontraktıl bileşenlerde proteoliz nedeniyle troponinler 2 hafta kadar yüksek düzeyde kalabilir. NSTEMI-AKS’de küçük çaplı troponin yükselmeleri genellikle 48-72 saat içinde kaybolmaktadır. Troponin T ile troponin I arasında önemli bir farklılık yoktur.

Son on yılda sayısız enflamatuvar belirteç içinden yüksek duyarlılıklı (ydCRP) analizleriyle ölçülmüş CRP en yaygın biçimde incelenmiş ve olumsuz olaylarla ilişkilendirilmiştir. Troponin negatif NSTEMI-AKS hastaları arasında bile yüksek ydCRP (>10 mg/L) düzeylerinin uzun dönemde oluşan olum oranlarının (6 ay-4 yıl arası) öngördürücü faktörleri olduğuna ilişkin sağlam kanıtlar mevcuttur (114-118). FRISC çalışması yüksek ydCRP düzeylerinin ilk tipik atak sırasında yüksek ölüm oranlarıyla ilişkili olduğunu ve bu riskin 4 yıl boyunca sürekli arttığını doğrulamıştır (119). Bu artış PKG planlanması için gönderilen geniş hasta kohortlarında da gözlenmiştir. Sürekli yüksek duyarlılıklı CRP düzeylerine sahip hastalar en yüksek riski taşımaktadır (120). Ancak yd-CRP’nin AKS tanısında hiçbir rolü yoktur.

Yeni biyolojik belirteçler

Risk değerlendirmesini daha çok iyileştirme ve AKS tanısını daha erken dönemde dışlamak için çok sayıda biyolojik belirteç test edilmiştir. Vasküler enflamasyon süreçlerini daha spesifik biçimde yansıtan biyolojik belirteçler ve oksidatif stres belirteçleri altta yatan mekanizmaları yansıtmada çok yüksek potansiyele sahiptir. Bu belirteçler arasında miyeloperoksidaz, büyüme farklılaşma faktör-5 ve lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A-2 umut verici seçenekleri temsil etmektedirler (121-124). Yağ asidi bağlayıcı protein (125) veya iskemiyi modifiye edici albümin (126) ve yine sistemik stres belirteçlerinin (kopeptin) ölçümleriyle (127) daha erken dönemde AKS tanısı konabilmektedir. Ancak bu testlerin özellikle yüksek duyarlılıklı troponin testlerine kattıkları ilave yararın henüz değerlendirilmemiş olması şimdilerde bu testlerin rutin kullanım için önerilmelerini engellemektedir.

2.6.4. Görüntüleme

İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri

İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri içinde hızlı ve yaygın biçimde bulunabilirliği nedeniyle akut ortamda ekokardiyografi en önemli görüntüleme yöntemidir. KAH hastalarında sol ventrikül fonksiyonu en önemli prognostik değişken olup ekokardiyografiyle kolayca ve doğru biçimde değerlendirilebilir. Deneyimli ellerde iske mi sırasında geçici segmental hipokinezi veya akinezi saptanabilir. Ayrıca, ayırıcı tanı lar arasında aort diseksiyonu, akciğer embolisi, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve perikart efüzyonu da tanımlanabilir (128). O halde acil servislerde veya göğüs ağrısı ünitelerinde rutin olarak ekokardiyografi olanağı bulunmalı ve her hastada kullanılmalıdır.

İnvaziv görüntüleme (koroner anjiyografi)

Koroner anjiyografi KAH'ın varlığı ve şiddet derecesi hakkında benzersiz bilgiler sağladığından altın standart bir incelemedir. AKS'de sıklıkla var olan dinamik bileşeni dışlamak için koroner anjiyografinin koroner atardamar içine damar genişletici ilaçlar (nitratlar) vermeden önce ve sonra çekilmesi önerilir. Hemodinamik acıdan risk altında olan hastalar (örn: akciğer ödemi, hipotansiyon veya ağır yaşamı tehdit edici

ritim düzensizlikleri) için koroner içi enjeksiyonların sayısını sınırlamak ve sol ventrikul anjiyografisi uygulamasından kaçınmak için aort içine balon yerleştirdikten sonra anjiyografik inceleme önerilebilir. Yüksek riskli hastalarla ayırıcı tanının kesin olmadığı hastalarda tanısal amaçlı acil anjiyografi çekilmelidir .Semptomları devam eden veya tanısal EKG değişiklikleri yokluğunda akut trombotik tıkanmaların (örn: sirkumfleks atardamar) tanımlanması açısından anjiyografi özellikle önem taşımaktadır.

TIMI -3 B (129) ve FRISC-2 (130) çalışmalarının verileri kararsız koroner sendromları olan hastaların % 30-38'inde tek, % 44-59'unda (damar çapında % 50'den fazla daralma) birden fazla damarın tutulduğunu göstermiştir. Sol ana damarda daralma ise % 4-8 oranında görülmektedir. Birden fazla damarı veya sol ana damarı tutulmuş hastalar ciddi kardiyak olaylar açısından son derece yüksek riskli hastalardır. İlişkin EKG bulguları ve bölgesel kalp duvarı hareket anormallikleri bağlamında koroner anjiyografi bulguları sıklıkla suçlu lezyonun tanımlanmasına olanak tanır. Anormal görüntüler, düzensiz sınırlar, üseraysan, flu görüntü ve dolma defektleri gibi tipik anjiyografik görüntüler koroner atardamar içinde trombus varlığını düşündürür. Şiddet derecesini değerlendirmenin zor olduğu lezyonlarda ilk olaydan 5 günden uzun zaman geçtikten sonra uygulanan intravasküler ultrasonografi veya fraksiyonel akış rezervi çalışmaları tedavi stratejisini kararlaştırmada yararlı olmaktadır (131).

2.6.5. Ayırıcı tanıları

Birçok kalp veya kalp dışı rahatsızlık NSTEMI-AKS'yi taklit edebilmektedir. Hipertrofik kardiyomiyopati ve kalp kapak hastalığı (örn: aort darlığı veya aort yetersizliği) gibi altta yatan kronik patolojiler tipik NSTEMI-AKS semptomları, yükselmiş kardiyak biyobelirteçleri ve EKG değişiklikleriyle ilişkili olabilmektedir (132). Bazen paroksizmal atriyal fibrilasyon (AF) AKS'yi taklit eder. Bu hastaların bir bölümünde KAH'de bulunduğundan tanısal süreç zorlaşabilir.

Farklı etiyolojilere sahip miyokardit, perikardit veya miyoperikardit NSTEMI-AKS'nin tipik anjinasına andıran göğüs ağrısı ve kardiyak biyobelirteçlerde artış, EKG değişiklikleri ve kalp duvarı hareket bozukluklarıyla ilişkili olabilmektedir. Üst solunum yoluyla ilişkilendirilen gribal enfeksiyona benzer ateşli bir rahatsızlık yukarıda belirtilen patolojilerden önce ortaya çıkar veya bunlara eşlik eder. Özellikle üst solunum

yolu enfeksiyonları sıklıkla NSTE-AKS'den önce gelir veya ona eşlik eder. Miyokartit veya miyoperikarditin kesin tanısı sıklıkla yalnızca hastanede yatış sırasında konulabilmektedir.

Yaşamı tehdit edici kalp dışı rahatsızlıklar da dışlanmalıdır. Bu rahatsızlıklar arasında bulunan akciğer embolisine nefes darlığı, göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri ve NSTE-AKS'da görülen kardiyak biyobelirteçlerde yükselmeler eşlik edebilmektedir. D-dimer testleri, ekokardiyografi ve BT tercih edilen tanısal testlerdendir. Mümkünse alternatif bir görüntüleme tekniği olarak akciğer atardamarlarının MRG anjiyografisi çekilebilir. Önemli bir ayırıcı tanı olarak aort diseksiyonu da göz önüne alınabilir. Diseksiyon koroner atardamarları da içine aldığı aort diseksiyonunun bir komplikasyonu olarak NSTE-AKS oluşabilir. Ayrıca, inmeye de EKG değişiklikleri, kalp duvarı hareket anormallikleri ve kardiyak biyobelirteç düzeylerinde artış eşlik edebilir. Aksine, nadiren miyokart iskemisi yalnızca baş ağrısı ve baş dönmesi gibi atipik semptomlarla ortaya çıkabilir.

2.7. SYNTAX SKORU

Syntax skoru bir bilgisayar programı aracılığı ile ardışık, interaktif bir dizi soru ile hesaplanır. 12 temel soruyu içerir. İki gruba bölünebilir. İlk üç soru dominansi, lezyonların toplam sayısı ve lezyonların bulunduğu damar segmentini kapsamaktadır. Her lezyonun bulunduğu segment 1'den 16'ya kadar numaralandırılır. İzin verilen toplam lezyon sayısı 12 ile sınırlıdır. Lezyonlar nümerik olarak üçüncü sorudan itibaren hesaplanır. Her lezyon bir ya da daha fazla damar segmentini kapsayabilir. Bu durumda her segment skora katkıda bulunacaktır.

Son dokuz soru her lezyonun teker teker karakteristiğini sorgulamaktadır. Burada ilk olarak damarın total olup olmadığına değinilir. Eğer total olduğu belirtilirse sonrasında birkaç ayrıntılı soru daha sorulacaktır. Bu sorular da yan dalın olup olmadığı, varsa damar çapının genişliğinin kaç olduğu ile ilgilidir. Eğer yan dal yoksa ya da damar çapı <1.5 mm ise müdahale gerektirmeyeceğinden otomatik olarak bir sonraki basamağa geçip trifürkasyon, bifürkasyon lezyonunun olup olmadığını

soracaktır. Eğer yan dal damar çapı >1.5 mm ise total oklüde ve bifürkasyon lezyonları için algoritmaya göre sorular sorulacaktır. Aynı durum total olmayan lezyonları da içermektedir. Bifürkasyon ya da trifürkasyon lezyonları dışında geriye kalan tüm sorular evet ya da hayır şeklinde cevap verilecektir. Son soru damarda diffüz hastalık olup olmadığı ile ilgilidir. Evet cevabı verilirse difüz hasta olan segmentler yeniden işaretlenecektir (Tablo 2).

Syntax skorunun önemli bir özelliği lezyon temelli olmasıdır. Her lezyon için ayrı skor hesaplanır. Her lezyondan ayrı ayrı edinilmiş toplam puan Syntax skoru olarak hesaplanır. Algoritma tamamlandıktan sonra her lezyonun karakteristiği, puanı rapor edilir.

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

Synergy between percutaneous coronary intervention with taxus and cardiac surgery (SYNTAX) çalışmasında, üç damar ya da sol ana koroner arter hastalığı olan 1800 hasta KABG ya da PKG koluna randomize edildi. SYNTAX çalışmasının 5 yıllık sonuçlarının yayınlanması başlangıç bulgularını doğruladı ve PKG grubunda, büyük ölçüde artmış tekrarlayan revaskülarizasyondan dolayı, 12 ayda daha yüksek oranda majör kardiyak veya serebrovasküler olay vardı (133-135). 5 yıllık takipte, tüm nedenlerden ölüm PKG ile %13,9 ve KABG ile %11,4'tü ve kardiyak ölüm KABG lehine %9 ve %5,3'tü ($p=0.003$). Ayrıca KABG ile MACE anlamlı olarak azaldı. İlginç olarak, bu faydada SYNTAX skorunun üst iki tertili etkili olmuştur; SYNTAX skoru 22 ve daha az olduğunda tüm sonlanım noktalarında PKG ve KABG etkili olmasına rağmen, özellikle SYNTAX skoru 33 ve daha fazla olanlarda 5 yılda KABG lehine açık bir fayda vardı. Orta ya da yüksek SYNTAX skoru olan hastalarda, PKG ile MACE anlamlı olarak arttı (ara skor, KABG grubunda %25,8, PKG grubunda %36; $p=0.008$; yüksek skor, %26,8 vs. %44,0; $p=0.0001$).

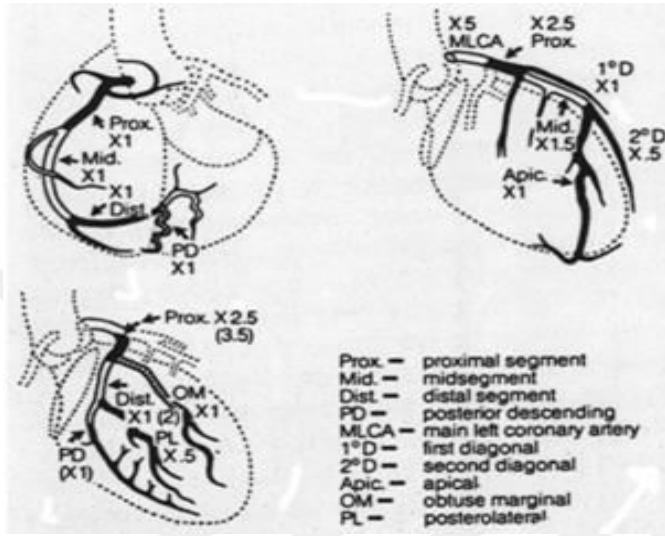
Tablo 2: Syntax Skoru Algoritması

1. Dominansi
2. Lezyonların sayısı
3. Lezyonların bulunduğu segmentler
4. Total oklüzyon
I. Kapsadığı segment sayısı
II. Total oklüzyonun yaşı(>3 ay)
III. Kör kütük
IV. Köprü kollateraller
V. Lezyon sonrasında antegrad ya da retrograd dolum ile görülebilen ilk segment
VI. Yan dal tutulumu
5. Trifürkasyon
I. Hasta segmentlerin sayısı
6. Bifürkasyon
I. Tipi
II. Distal damar ile yan dal arasındaki açı < 70 derece
7. Aorto osteal lezyon
8. Yaygın tortüyoze
9. Lezyon uzunluğu > 20 mm
10. Ağır kalsifikasyon
11. Trombüs
12. Difüz damar hastalığı

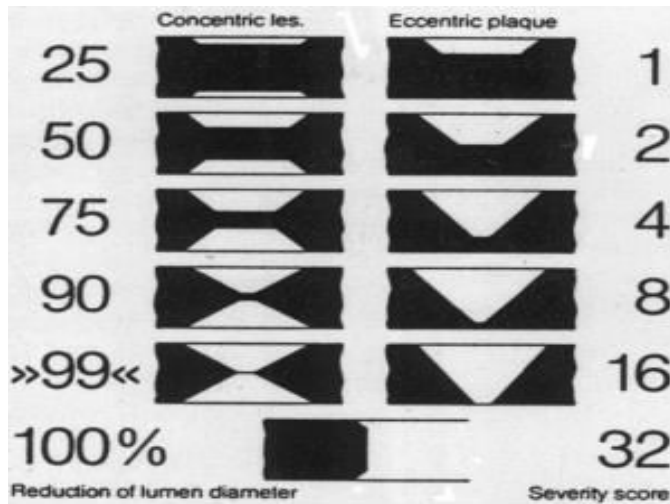
2.8. GENSİNİ SKORU

Koroner arter hastalığının yaygınlığını değerlendirmek için kullanılan bir skorlama sistemidir. Bu skorlama sistemine göre anjiyografik darlık derecesi; %0-25 arası için 1 puan, %25-50 arası için 2 puan, %50-75 arası için 4 puan, %75-90 arası için 8 puan, %90-99 arası için 16 puan %100 tam tıkalı lezyon için 32 puan verildi. Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile

çarpılır. (Sol ana koroner lezyonu için 5 puan, proksimal sol ön inen dal ve sol sirkumfleks arter için 2.5 puan; orta sol inen arter lezyonu için 1.5 puan; birinci diyagonal dal ve obtus marjinal dalları ve sağ koroner arter için 1 puan; ikinci diyagonal ve sol sirkumfleks arter posterolateral dal için 0.5 puan) ve çıkan sonuçlar toplanarak Gensini Skoru elde edilir.



Şekil 10: Koroner anjiyografide saptanan lezyonların koroner anatomik yerleşimlerine göre kullanılan çarpım faktörleri



Şekil 11: Koroner anjiyografide saptanan lezyonların darlık yüzdelere göre çarpım faktörleri

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışmaya Ocak 2015 ile Eylül 2015 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Hastanesi'ne başvuran 40-93 yaş aralığındaki “Avrupa Kardiyoloji Derneği” 2013 kılavuzuna göre akut koroner sendrom tanısı almış 83 hasta alınmıştır. AKS tanısı için hastalara hemogram, biyokimya, D-dimer, fibrinojen, troponinin I ve CK-MB çalışılmıştır. Çalışmaya katılmayı reddeden, hakkında bilgi alınamayan hastalar çalışmaya alınmadı. Her hastaya araştırmanın kapsamı hakkında bilgi verildi ve katılım için imzalı onam formu alındı. Bilgiler hasta ya da birinci derece yakınlarından edinildi.

Çalışmaya alınan hastalar, Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2013 ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü kılavuzu esas alınarak Tablo 1'de görülen tanı kriterlerine göre belirlendi. Standart femoral yolla uygulanan koroner angiografi neticesinde Syntax ve Gensini skoru ile aterosklerozun ciddiyeti ve yaygınlığı değerlendirildi. Hastalar Syntax skoruna göre düşük Syntax skoru (n:60), orta-yüksek Syntax skoru (n:23) olmak üzere iki gruba ayrıldı. 83 hastanın Gensini skorunu hesaplanarak medyan değer 50 olarak saptandı. 50'nin altı düşük, üstü yüksek Gensini skoru kabul edilerek sınıflandı. Çalışmaya toplam 83 hasta dahil edildi. Çalışmada dışlanma kriterlerini de Tablo 3'de görülen AKS ile benzer kliniği olan hastalıklar, ağır sistemik hastalıklar ya da inflamasyon kaynaklı fibrinojen, albümin düzeyini değiştirmesi muhtemel olan hastalıklardı.

Tablo 3: Çalışmada Dışlanan Hastalıklar

1.Pulmoner emboli
2.Kronik karaciğer hastalığı
3.Kronik böbrek yetmezliği
4.Kronik akciğer hastalıkları
5.Bağ dokusu hastalıkları
6.Malignite
7.Son bir ay içerisinde ağır travma ya da cerrahi operasyon geçirmiş olması
8.Akut ya da kronik enfeksiyon
9.Son 4 hafta içerisinde geçirilmiş iskemik serebrovasküler olay
10.Prostetik kalp kapak hastalıkları

3.2. YÖNTEM

Tüm hastaların demografik ve klinik verilerinin çıkarılması için: Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi [vücut ağırlığı/boyun karesi (kg/m^2)], sigara kullanımı, HT (antihipertansif ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen hipertansiyon veya iki kez kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg üzerinde olması), DM (diyet veya ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen diyabet veya açlık serum glukoz düzeyinin 126 mg/dl üzerinde olması), dislipidemi (ACC/AHA 2013 güncel kılavuzuna göre) sorgulandı.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan acil servis veya polikliniğe başvurudan sonra yatar pozisyonda, ön kol ön yüzünden kola bandaj uygulanmadan kanlar alındı. Hemogram; Wbc (beyaz küre), nötrofil, lenfosit, Mpv (ortalama trombosit hacmi), biyokimyasal parametreler; açlık kan şekeri (glukoz), üre, kreatinin, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), total protein, albümin, kardiyak enzimler; troponin I, CK-MB, koagülasyon parametreleri; D-dimer ve fibrinojen çalışıldı.

Lipid düzeyleri ile ilgili ölçümler oda sıcaklığında 3000 devirde santrifüjle ayrılan serumda yapılmıştır. Total kolesterol (TK), yüksek dansiteli kolesterol (HDL), trigliserid (TG), kreatin kinaz ve kreatin kinaz-MB düzeyi Konelab kitlerle (Konelab Corporation, Ruukintie 18, FIN-02320 Espoo, Finland) sırasıyla, Konelab 60i ve Thermo Clinical Labsystems (Thermo Clinical Labsystems Oy Ratostic 2, Vantaa, Finland) cihazlarında değerlendirilmiştir. Hastalarda LDL kolesterol düzeyi Friedewald formülü (23) ile hesaplanmıştır. Troponin I düzeyi heparinli tüpe alınan tam kandan Innotracc kit (Innotrac Diagnostics Oy, Turku, Finland) ile bakılmıştır.

Hastaların beyaz küre, eritrosit, hemoglobin, hemotokrit, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ölçüleri, nötrofil, lenfosit, Mpv düzeyi tanımlanan şekilde K₃ EDTA'lı tüpe alınan kanda oda sıcaklığında 2 saat bekletildikten sonra, Sysmex SE 9000 analizör (Roche Diagnostics, Germany) cihazında belirlenmiştir. Plazma fibrinojen düzeyi Claus Clotting metodu ile Sysmex CA 1500 cihazında, D-dimer düzeyi AQT90 Flex cihazında ölçüldü. Biyokimya parametreleri rutin olarak hastane merkez biyokimya laboratuvarında ölçüldü. 12 kanallı elektrokardiyografi cihazı ile 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV kalibrasyon ile 12 derivasyonlu yüzey EKG kayıtları alındı.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

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

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

3.4. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışma ile ilgili protokol hazırlandıktan sonra, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (**Onay tarihi:** 23/10/2015 ve **numarası:**140). Çalışmaya alınan tüm hastalara ikinci Helsinki deklarasyonunda bildirilen, insan üzerinde yapılan araştırmalardaki etik prensiplere uygun olarak çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.

4. BULGULAR

4.1. DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR

Çeşitli nedenlerden dolayı çalışmaya katılamayan veya çalışmaya katılmayı reddeden hastalar değerlendirme dışı bırakıldı. Grupların temel özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 4’de verilmiştir. Çalışmaya toplam 83 hasta alındı. Bunların 60’ı düşük Syntax skoru, 23’ü de orta-yüksek Syntax skoruna sahip olan hastalardı. Çalışmaya katılanların 51’i (%61.44) erkek, 32’si (%38.55) kadındı. Düşük Syntax skoru grubunun 38’i (%68.3) erkek, 22’si (%36.7) kadındı. Orta-yüksek Syntax skoru grubunda erkek sayısı 13 (%56.5), kadın sayısı 10 (%43.5). Ancak cinsiyet açısından her iki grup karşılaştırıldığında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu ($p=0.75$). Hipertansiyon 46 (%55.4) hastada mevcuttu. Düşük Syntax skoru grubunda 33 (%55), orta-yüksek Syntax skoru grubunda 13 (%56.5) hasta hipertansiyon öyküsüne sahipti. Ancak HT açısından her iki grup istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.90$). DM 18 (%21.6) hastada mevcuttu. Düşük Syntax skoru grubunda 17 (%28.3), orta-yüksek Syntax skoru grubunda 11 (%47.8) hasta DM öyküsüne sahipti. Ancak DM açısından her iki grup istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.15$). DL 43 (%51.8) hastada mevcuttu. Düşük Syntax skoru grubunda 30 (%50), orta-yüksek Syntax skoru grubunda 13 (%56.5) hasta dislipidemi (DL) öyküsüne sahipti. Ancak DL açısından her iki grup istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.77$). Sigara 29 (%34.9) hastada mevcuttu. Düşük Syntax skoru grubunda 21 (%35), orta-yüksek Syntax skoru grubunda 8 (%34.7) hasta sigara öyküsüne sahipti. Ancak sigara açısından her iki grup istatistiki olarak karşılaştırıldığında anlamlı bir fark yoktu ($p=0.98$). Çalışmaya alınan bireylerde ortalama yaş düşük Syntax skoru grubunda 67.01 ± 12.24 yıl, orta-yüksek Syntax skoru grubunda 70.65 ± 10.14 yıldır. İstatistiki olarak gruplar arasında yaş açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.20$). Çalışmaya alınan bireylerde vücut kitle indeksi (VKİ) düşük Syntax skoru grubunda $26.83 \pm 4.5 \text{ kg/m}^2$, orta-yüksek Syntax skoru grubunda $26.28 \pm 5.1 \text{ kg/m}^2$ olarak ölçüldü. İstatistiki olarak gruplar arasında VKİ açısından anlamlı bir farklılık yoktu ($p=0.62$).

Tablo 4: Hastaların Demografik Ve Klinik Özellikleri

Demografik ve Klinik Özellikler	Düşük Syntax N:60	Orta-Yüksek Syntax N:23	P
Erkek	38(%68.3)	13(%56.5)	
Cinsiyet(%)			0.750
Kadın	22(%36.7)	10(%43.5)	
HT (%)	33(%55)	13(%56.5)	0.90
DM (%)	17(%28.3)	11(%47.8)	0.155
DL(%)	30(%50)	13(%56.5)	0.774
Sigara(%)	21(%35)	8(%34.7)	0.985
Yaş ort.(yıl)	67.01±12.24	70.65±10.14	0.20
VKİ(kg/m ²)	26.83±4.5	26.28±5.1	0.62

4.2. LABORATUVAR BULGULARI

Gruplar arası laboratuvar bulguları Syntax ve Gensini skorlarıyla ayrı ayrı karşılaştırıldı. İstatistiksel olarak Syntax skoruna göre Mpv ve lenfosit düzeyleri dışında diğer parametreler anlamlı bulunmuştur. Düşük Syntax skoru grubunda Wbc $9.15 \pm 2.78/\text{mm}^3$, orta-yüksek Syntax grubunda $13.17 \pm 4.99/\text{mm}^3$ ($p<0.001$). Düşük Syntax skoru grubunda Mpv 7.93 ± 1.44 f/l, orta-yüksek Syntax grubunda 8.04 ± 1.56 f/l ($p=0.75$). Düşük Syntax skoru grubunda nötrofil 6.06 ± 2.52 , orta-yüksek Syntax grubunda 10.13 ± 4.2 ($p<0.001$). Düşük Syntax skoru grubunda lenfosit 2.08 ± 0.89 , orta-yüksek Syntax grubunda 1.66 ± 0.55 ($p=0.42$). Düşük Syntax skoru grubunda nötrofil / lenfosit oranı 3.68 ± 3.1 , orta-yüksek Syntax grubunda 7.04 ± 4.27 ($p<0.001$). Düşük Syntax skoru grubunda fibrinojen 282.78 ± 93.6 mg/dl, orta-yüksek Syntax grubunda 360.9 ± 136.9 mg/dl ($p=0.004$). Düşük Syntax skoru grubunda albümin 3.57 ± 0.41 g/dl, orta-yüksek Syntax grubunda 3.09 ± 0.42 g/dl ($p<0.001$). Düşük Syntax skoru grubunda Fibrinojen / albümin oranı 80.71 ± 30.3 , orta-yüksek Syntax grubunda 120 ± 49.72 ($p<0.001$). Düşük Syntax skoru grubunda D-dimer 0.63 ± 0.87 mg/dl, orta-yüksek Syntax grubunda 1.49 ± 1.18 mg/dl ($p<0.001$) olarak ölçülmüştür (Tablo 5).

Tablo 5 : Gruplar Arası Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması (Syntax Skoru)

Parametre	Düşük Syntax N:60	Orta-Yüksek Syntax N:23	P
Wbc(/mm ³)	9.15±2.78	13.17±4.99	< 0.001
Mpv(f/l)	7.93±1.44	8.04±1.56	0.750
Nötrofil	6.06±2.52	10.13±4.2	< 0.001
Lenfosit	2.08±0.89	1.66±0.55	0.420
Nötrofil / lenfosit Oranı	3.68±3.1	7.04±4.27	< 0.001
Fibrinojen(mg/dl)	282.78±93.6	360.9±136.9	0.004
Albümin(g/dl)	3.57±0.41	3.09±0.42	< 0.001
Fibrinojen / albümin Oranı	80.71±30.32	120±49.72	< 0.001
D-dimer(mg/dl)	0.63±0.87	1.49±1.18	< 0.001

Gensini skoruna göre istatistiksel olarak albümin, D-dimer anlamlı bulunmuş olup Fibrinojen / albümin oranı istatistiksel olarak anlamlı olmayıp ancak “p değeri” 0.05 olarak bulunmuştur. Düşük Gensini skoru grubunda Wbc $9.6 \pm 3.08/\text{mm}^3$, yüksek Gensini grubunda $10.94 \pm 4.6/\text{mm}^3$ ($p=0.122$). Düşük Gensini skoru grubunda Mpv 7.72 ± 1.46 f/l, yüksek Gensini skoru grubunda 8.2 ± 1.46 f/l ($p=0.141$). Düşük Gensini skoru grubunda nötrofil 6.53 ± 2.96 , yüksek Gensini skoru grubunda 7.86 ± 4 ($p=0.09$). Düşük Gensini skoru grubunda lenfosit 2.1 ± 0.9 , yüksek Gensini skoru grubunda 1.8 ± 0.72 ($p=0.134$). Düşük Gensini skoru grubunda nötrofil / lenfosit oranı 3.99 ± 3.6 , yüksek Gensini skoru grubunda 5.24 ± 3.92 ($p=0.133$). Düşük Gensini skoru grubunda fibrinojen 283.6 ± 103.1 mg/dl, yüksek Gensini skoru grubunda 325.7 ± 118.16 mg/dl ($p=0.08$). Düşük Gensini skoru grubunda albümin 3.62 ± 0.37 g/dl, yüksek Gensini skoru grubunda 3.24 ± 0.48 g/dl ($p<0.001$). Düşük Gensini skoru grubunda Fibrinojen / albümin oranı 79.46 ± 31.74 , yüksek Gensini skoru grubunda 104 ± 44.8 ($p=0.05$). Düşük Gensini skoru grubunda D-dimer 0.63 ± 0.98 mg/dl, yüksek Gensini skoru grubunda 1.1 ± 1.04 mg/dl ($p=0.03$) olarak ölçülmüştür (Tablo 6).

Tablo 6: Gruplar Arası Kan Parametrelerinin Karşılaştırılması (Gensini Skoru)

Parametre	Düşük Gensini N:42	Yüksek Gensini N:41	P
Wbc(/mm ³)	9.6±3.08	10.94±4.6	0.122
Mpv(f/l)	7.72±1.46	8.2±1.46	0.141
Nötrofil	6.53±2.96	7.86±4	0.09
Lenfosit	2.1±0.9	1.8±0.72	0.134
Nötrofil / lenfosit Oranı	3.99±3.6	5.24±3.92	0.133
Fibrinojen(mg/dl)	283.6±103.14	325.7±118.16	0.08
Albümin(g/dl)	3.62±0.37	3.24±0.48	< 0.001
Fibrinojen / albümin Oranı	79.46±31.74	104±44.8	0.05
D-dimer(mg/dl)	0.63±0.98	1.1±1.04	0.03

4.3. KORELASYON ANALİZLERİ

4.3.1. Yaş ve Kan Parametrelerinin Syntax ve Gensini Skoru İle Korelasyonu

Tablo 7’de gösterildiği gibi yaş ve Syntax skoru arasında çok zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.226$, $p=0.004$). Wbc ile Syntax skoru arasında orta derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.528$, $p<0.001$). Mpv ile Syntax skoru arasında çok zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamsızdır ($r=0.094$, $p=0.397$). D-dimer ile Syntax skoru arasında zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.406$, $p<0.001$).

Tablo 7: Yaş ve Kan Parametrelerinin Syntax ve Gensini Skoru İle Korelasyonu

	Yaş	Wbc	Mpv	D-dimer
<u>Syntax Skoru</u>				
Pearson Korelasyonu(r)	0.226	0.528	0.094	0.406
P Değeri	0.04	< 0.001	0.397	< 0.001
<u>Gensini Skoru</u>				
Pearson Korelasyonu(r)	0.290	0.375	0.131	0.339
P Değeri	0.08	< 0.001	0.236	0.002

Aynı zamanda Tablo 7’de yaş ve kan parametrelerinin Gensini skoru ile korelasyonu gösterilmiştir. Yaş ve Gensini skoru arasında zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamsızdır ($r=0.290$, $p=0.08$). Wbc ile Gensini skoru arasında zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.375$, $p<0.001$). Mpv ile Gensini skoru arasında çok zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamsızdır ($r=0.131$, $p=0.236$). D-dimer ile Gensini skoru arasında zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.339$, $p=0.002$).

4.3.2. Nötrofil, Lenfosit, Nötrofil / lenfosit Oranı Parametrelerinin Syntax ve Gensini Skoru İle Korelasyonu

Tablo 8’de gösterildiği gibi nötrofil ve Syntax skoru arasında orta derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.555$, $p<0.001$). Lenfosit ile Syntax skoru arasında zayıf derecede negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=-0.218$, $p=0.04$). Nötrofil / lenfosit oranı ile Syntax skoru arasında zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.450$, $p<0.001$).

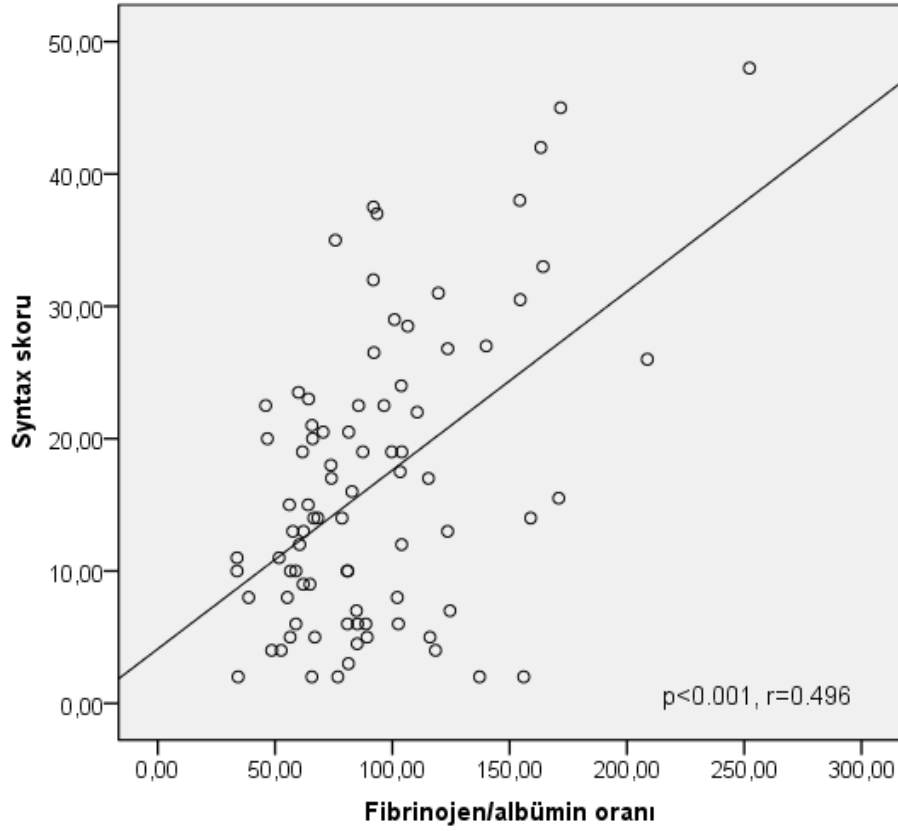
Tablo 8: Nötrofil, Lenfosit, Nötrofil / lenfosit Oranı Parametrelerinin Syntax ve Gensini Skoru İle Korelasyonu

	Nötrofil	Lenfosit	Nötrofil / lenfosit Oranı
<u>Syntax Skoru</u>			
Pearson Korelasyonu(r)	0.555	-0.218	0.450
P Değeri	< 0.001	0.04	< 0.001
<u>Gensini Skoru</u>			
Pearson Korelasyonu(r)	0.413	-0.264	0.390
P Değeri	< 0.001	0.01	< 0.001

Tablo 8’de gösterildiği gibi nötrofil ve Gensini skoru arasında zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.413$, $p<0.001$). Lenfosit ile Gensini skoru arasında zayıf derecede negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=-0.264$, $p=0.01$). Nötrofil / lenfosit oranı ile Gensini skoru arasında zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.390$, $p<0.001$).

4.3.3. Fibrinojen, Albümin, Fibrinojen / albümin Oranı Parametrelerinin Syntax ve Gensini Skoru İle Korelasyonu

Tablo 9’de gösterildiği gibi fibrinojen ve Syntax skoru arasında zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.364$, $p=0.001$). Albümin ile Syntax skoru arasında orta derecede negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=-0.504$, $p<0.001$). Şekil 12 de ve tablo 9’da gösterildiği gibi Fibrinojen / albümin oranı ile Syntax skoru arasında zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.496$, $p<0.001$).



Şekil 12: Fibrinojen / albümin oranı ile Syntax skoru arasındaki ilişki

Tablo 9: Fibrinojen, Albümin, Fibrinojen / albümin Oranı Parametrelerinin Syntax ve Gensini Skoru İle Korelasyonu

	Fibrinojen	Albümin	Fibrinojen / albümin Oranı
<u>Syntax Skoru</u>			
Pearson Korelasyonu(r)	0.364	-0.504	0.496
P Değeri	0.001	< 0.001	< 0.001
<u>Gensini Skoru</u>			
Pearson Korelasyonu(r)	0.407	-0.469	0.517
P Değeri	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Tablo 9’da gösterildiği gibi fibrinojen ve Gensini skoru arasında zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.407$, $p<0.001$). Albümin ile Gensini skoru arasında zayıf derecede negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=-0.469$, $p<0.001$). Fibrinojen / albümin oranı ile Gensini skoru arasında orta derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.517$, $p<0.001$).

Tablo 10’da gösterildiği gibi Fibrinojen / albümin oranı ile nötrofil//lenfosit oranı arasında çok zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.219$, $p=0.04$).

Tablo 10: Fibrinojen / albümin Oranı İle Nötrofil / lenfosit Oranı Arasındaki Pearson Korelasyonu

Fibrinojen / albümin Oranı	
Pearson Korelasyonu(r)	0.219
P Değeri	0.04

Tablo 11’de gösterildiği gibi Syntax skoru ile Gensini skoru arasında çok güçlü derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0.900$, $p<0.001$).

Tablo 11: Syntax Skoru İle Gensini Skoru Arasındaki Pearson Korelasyonu

Syntax Skoru	
Pearson Korelasyonu(r)	0.900
P Değeri	< 0.001

4.4. MULTIVARIATE LOGİSTİK REGRESYON ANALİZİ

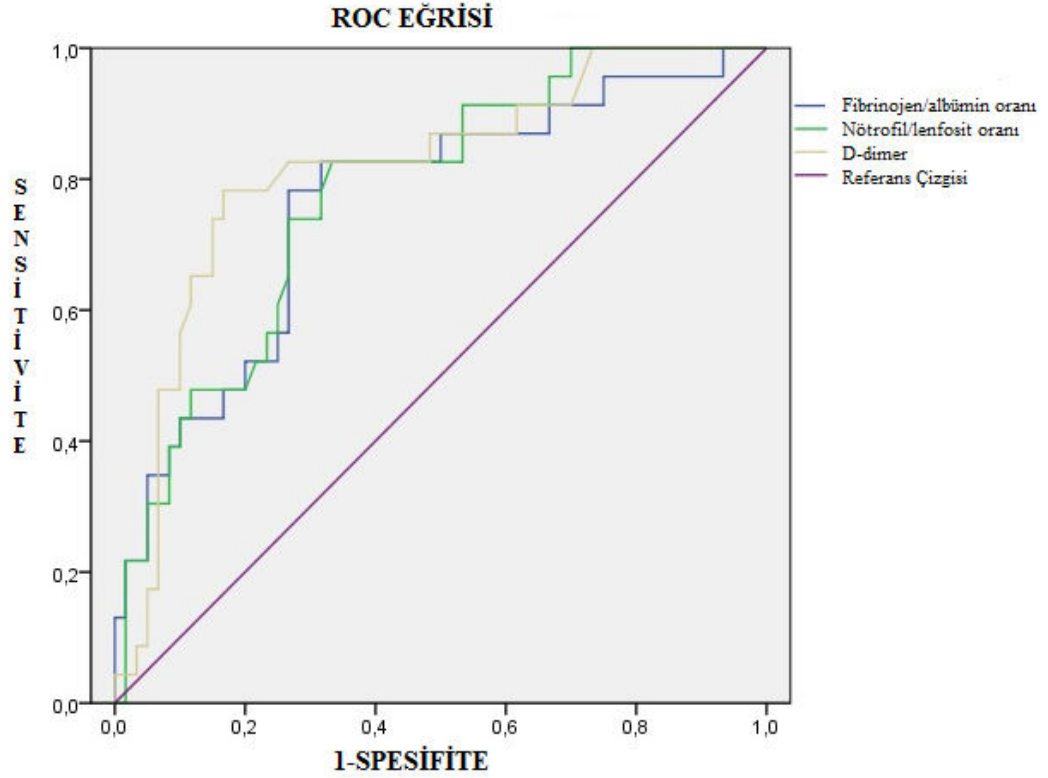
Syntax skoru değişkenini etkileyen faktörleri bulmak için yapılan multivariate logistik regresyon analizinde değişkenler arasında en anlamlı değişkenin Fibrinojen / albümin oranı olduğu saptandı [$p=0.01$, %95 CI(1.005-1.042)]. Buna göre Fibrinojen / albümin değerindeki 1 artış Syntax skorunun yüksek olma olasılığını %2 artırmaktadır. Nümerik olarak 50 artış riski 2 katına çıkarmaktadır (Tablo 12). Odds Ratio (OR) değerinin 1.02 gibi düşük çıkması Fibrinojen / albümin düzeyinin geniş dağılım aralığına sahip olmasından kaynaklanmaktadır. Fibrinojen / albümin değerinin dağılım aralığı ise 33.78-252.25'dir.

Tablo 12: Multivariate Lojistik Regresyon Analizi

Parametre	OR	%95 CI	P
Yaş	0.98	0.92-1.04	0.59
Cinsiyet	1.39	0.35-5.4	0.63
BMI	0.96	0.82-1.13	0.66
DL	0.45	0.22-11.7	0.25
Sigara	1.62	0.36-7.2	0.52
HT	1.72	0.41-7.2	0.45
DM	0.39	0.08-1.7	0.22
Nötrofil / lenfosit Oranı	1.18	0.97-1.4	0.08
Fibrinojen / albümin Oranı	1.02	1.005-1.042	0.01
D-dimer	1.75	0.86-3.55	0.12

4.5. ROC ANALİZİ

Verilerin ROC analizinde Fibrinojen / albümin oranı ile Syntax skoru arasında korelasyon mevcuttu($p<0.001$). Fibrinojen / albümin oranının 85.38 ve üzeri değerleri %83 sensitivite,%68 spesifite ile koroner arter hastalığının ciddiyetini gösterir.



ŞEKİL 13: ROC Eğrisi

Tablo 13: ROC analizi

	AUC	%95 CI	P	Cutoff	Sensitivite	Spesifite
Fibrinojen / albümin oranı	0.76	0.64-0.88	< 0.001	≥ 85.38	%83	%68
Nötrofil / lenfosit oranı	0.77	0.67-0.88	< 0.001	≥ 0.515	%83	%73
D-dimer	0.81	0.70-0.92	< 0.001	≥ 3.49	%83	%67

5. TARTIŞMA

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

Ateroskleroz ve onun en ciddi komplikasyonu olan akut miyokart enfarktüsü, kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde büyük gelişmelere rağmen, birçok ülkede kadın ve erkeklerde ölüm nedeni olarak başta gelmekte ve aynı derecede önemli olarak yaşamı kısıtlamaktadır (1). Koroner kalp hastalığı (KKH), günümüzde en önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Amerika Birleşik Devletlerinde yaklaşık on iki milyon kişide koroner kalp hastalığı bulunduğu tahmin edilmektedir.

Sigara, dislipidemi, diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon, insülin direnci, metabolik sendrom, sedanter yaşam, yüksek homosistein düzeyi, yüksek CRP düzeyi, yüksek fibrinojen düzeyi, kadınlarda östrojen düşüklüğü gibi endojen ve eksojen faktörlerin herbiri AMI riskini belirgin olarak artırmaktadır (136-138). Ancak bu faktörler olguların sadece bir kısmını izah etmektedir. Bireylerin AMI riskini ortaya koymak için konuyla ilgili başka risk faktörleri de araştırılmaktadır (2).

Koroner olayların tümü çok sayıda geleneksel risk faktörleri olan kişilerde ortaya çıkmamaktadır. Özellikle miyokart enfarktüsleri ve inmelerin neredeyse yarısı hiperlipidemisi olmayan kişilerde ortaya çıkmaktadır. Bu da yeni risk faktörleri ve belirteçlerin araştırılmasını sağlamış ve koroner kalsiyum skoru, karotis intima media kalınlığı (KİMK), CRP, fibrinojen, endotel disfonksiyonu ve homosistein gibi belirteçlerin de aterosklerozla ilişkili olduğu saptanmıştır (136).

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

Literatürde fibrinojen düzeyi ve kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişkiyi araştıran birçok çalışma ve metaanaliz mevcuttur. İsveç'te bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan gelişigüzel belirlenmiş, yaş ortalaması 50 olan 792 erkeği kapsayan toplam 13,5 yıllık takip neticesinde yapılan prospektif Gothenburg çalışmasında 129 kardiyovasküler olay gözlenmiş; ortalama fibrinojen düzeyi 330 mg/dL ve 360 mg /dL olan gruplar karşılaştırılmış ve fibrinojenin kardiyovasküler hastalıkları öngörmesi açısından önemli bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (139). Bilinen kardiyovasküler hastalığı olan ortalama yaşı 70 olan, 965 erkek ve kadın hastanın alındığı prospektif Toss çalışmasında 6 aylık takip neticesinde 137 olay izlenmiş olup yüksek fibrinojen düzeyi ile ilişkili riskin bağımsız olduğu ve miyokart nekrozunda prognoz açısından önemli bir parametre olduğu sonucuna varılmıştır (140).

İngiltere'de kardiyovasküler hastalığı bilinmeyen gelişigüzel belirlenmiş 40 ile 64 yaş arası 1494 erkeğin alındığı toplam 10 yıllık takip sürecini içeren prospektif NPHS (Northwich Park Heart Study) çalışmasında 106 kardiyovasküler olay gözlemlendi. Fibrinojen düzeyi 290 ± 59 mg/dL ve 315 ± 71 mg/dL olan gruplar karşılaştırıldığında takip süresinin ilk 5 yılı içerisinde yüksek fibrinojen düzeyi ile kardiyovasküler risk arasında güçlü ilişki tespit edilmiştir (141). 10 yıllık takibin yapıldığı prospektif CSCHDS (Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies) çalışmasına 45 ile 59 yaşları arasında 4641 sağlıklı erkek bireyler alındı. 571 kardiyovasküler olay görüldü. Fibrinojen düzeyi 364 ± 81 mg/dL ile 398 ± 89 mg/dL olan gruplar karşılaştırıldığında yüksek fibrinojen düzeyinin kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucuna varıldı (142).

Amerika Birleşik Devletlerinde bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan kadın ve erkek bireyleri kapsayan Framingham ve ARIC (Atherosclerosis Risk in Communities Study) çalışmasında fibrinojen düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki incelenmiş. Yüksek fibrinojen düzeylerinin artmış kardiyovasküler olaylarla ilişkili olduğu ve bağımsız bir risk faktörü olduğu sonucu elde edilmiştir. 12 yıllık takibin yapıldığı prospektif Framingham çalışmasında yaşları 49 ile 79 arasında değişen 554 erkek ve 761 kadın birey alınmıştır. Fibrinojen düzeyi ortalama 291 ± 56 mg/dL bulundu. Erkek grubunda 164 ve kadın grubunda 147 kardiyovasküler olay gözlemlendi (141).

ARIC çalışmasında yaşları 45 ile 64 arasında değişen 6297 erkek ve 8180 kadın hasta 5,2 ve 5,5 yıllık takibi sonrasında erkeklerde fibrinojen düzeyi 295 ± 65 mg/dL ile 320 ± 65 mg/dL ve kadınlarda 306 ± 65 mg/dL ile 346 ± 65 mg/dL olan gruplar karşılaştırıldı. Fibrinojenin kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu ispatlandı (143). ECAT (European Concerted Action on Trombosis and Disabilities), BIP (Bezafibrte Infaction Prevention Study), Finrisk, PVCMETRA (Prevention cardiovasculaire en Medecine du Travail) çalışmalarında da benzer sonuçlar elde edildi ve fibrinojenin kardiyovasküler hastalık için risk faktörü olduğu tespit edilmiştir (144-149). 1984 ve 1998 yılları arasında gerçekleştirilmiş toplam 22 çalışmayı içeren bir metaanalizde plazma fibrinojen düzeyi ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki araştırılmış ve yüksek plazma fibrinojen konsantrasyonunun kardiyovasküler hastalık için yüksek riski gösterdiği anlaşılmıştır (150).

Fibrinojenin plazma viskozitesi ile olan güçlü korelasyonu bilinmektedir (3-9). Özellikle artan fibrinojen düzeyleriyle bağıntılı olarak, kan hücrelerinde artmış agregasyon eğiliminin kan akım hızı üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir (10). Bu nedenle, tıkanıklık mevcut olan damarlarda, artmış plazma viskozitesine bağlı olarak oluşan azalmış kan akım hızı, aterosklerotik gelişim sürecini hızlandırmakta ve trombotik eğilimi arttırmaktadır (11,14).

Daha önceki çalışmalarda plazma viskozitesi ile koroner arter hastalığının ciddiyeti araştırılmıştır. Junker ve arkadaşlarının yaptığı miyokart enfarktüsü geçiren 1142 erkek hasta üzerinde yaptığı çalışmada damar hastalığının ciddiyeti arttıkça plazma viskozitesinde artış izlenmiştir (151). Fibrinojenin plazma viskozitesini belirleyen major protein olduğu düşünülürse bizim çalışmamızda da Gensini ve Syntax skoruna göre ciddiyeti belirlenmiş koroner arter hastalığında fibrinojen düzeyi yükseldikçe skorların da artmış olduğu izlenmiştir. Syntax skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.001$) bir artış olduğu ancak Gensini skoruna göre ise istatistiksel olarak anlamlı artmadığı ancak p değerinin 0.05 olduğu, yani nümerik olarak belirgin bir artış olduğu izlenmiştir.

Gensini skorunun net alt ve üst kestirim değerleri yoktur. Hastaların Gensini skorlarının ortalama değerlerine göre medyan değeri 50 alınmış olup altı düşük, 50 ve üstü yüksek Gensini skoru olarak ele alınmış olduğundan böyle bir sonuç ortaya  kmış olabilir.

Bilindiği üzere koroner arter hastalığının ciddiyyetini gösteren birçok skarlama sistemi mevcuttur. Ancak Sullivan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bütün angiografik skarlamlar birbirine benzer  kmıştır (152). Ancak yine de Syntax skarlama sisteminde koroner lezyonlar diğer skarlama sistemlerine göre lezyon karakteristikleri, bifürkasyon ya da trifürkasyon özellikleri, anatomik yerleşimi, trombüs yükü, kollateral dolaşım özelliği gibi birçok açıdan çok daha ayrıntılı ele alındığı için bu çalışmamızda referans skarlama sistemi olarak kullanılmıştır ve çalışmanın sonuçları bu skarlama sistemi merkezinde yorumlanmıştır. Bizim  alışmamızda Syntax skoruna göre fibrinojen düzeyi ile Syntax skoru arasındaki ilişki literatür ile uyumlu bulunmuştur.

Yüksek plazma fibrinojen düzeyi gerek yıkımı sonucu oluşan fibrin gerekse de plazma viskozitesini artırdığından dolayı ateroskleroza meyili artırır (153). Bu durum stabil ve anstabil koroner arter hastalığında, periferik oklüziv arter hastalığında ve serebrovasküler hastalıklarda gösterilmiştir (154). Tataru ve arkadaşlarının yapmış olduğu miyokart enfarktüsü sonrası hayatta kalan 1112 erkek, 299 kadın stabil koroner arter hastası ve bilinen kardiyovasküler semptomları olmayan rastgele secilmiş 326 erkek, 138 kadın hastanın kontrol grubu olarak seçildiği bir çalışmada artmış plazma fibrinojen düzeyinin daha yaygın koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu izlenmiştir. Aynı zamanda koroner arter hastalığına ek olarak periferik arter hastalığı olanlarda sadece koroner arter hastalığı bulunanlara göre istatistiksel açıdan daha yüksek fibrinojen düzeyleri izlenmiştir (155).

Koichi Honda ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada fibrinojen düzeyi ile koroner arter hastalığının ciddiyyeti arasındaki ilişki gösterilmiştir (156). 25 ile 82 yaş arasında 229 hasta (162 erkek, 67 kadın) koroner angiografi neticesinde > %75 darlığa sahip olan lezyon sayısı ve Gensini skoru ile koroner arter hastalığının ciddiyyeti belirlenmiş olup fibrinojen düzeyi ile karşılaştırılmıştır. Erkek hasta grubunda yüksek fibrinojen düzeyi ile aterosklerotik ciddiyyet arasında istatistiki olarak anlamlı bir ilişki tespit edilmiştir. Kadın hasta grubunda da benzer sonuçlar olup ancak istatistiksel olarak

anlamli sonuç elde edilmemiştir. Bizim alışmamızda cinsiyete göre bir değerlendirme yapılmamıştır. Çalışmamızın Gensini skoru esas alınırsa Honda ve arkadaşlarının yaptığı çalışmanın kadın alt grup sonuçları ile uyumlu olup erkek alt grup sonuçları ile uyumlu değildir. Toplam hasta sayısı referans alınırsa Gensini skoruna göre bizim yaptığımız çalışmanın sonuçları Honda ve arkadaşlarının sonuçları ile uyumlu değildir. Bunun sebebi çalışmamıza alınan hasta sayısının az oluşu ve Gensini skorunun net kestirim değerlerine sahip olmayaşından kaynaklanabilir. Bunun için daha çok hasta grubunda daha geniş çaplı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Literatürde plazma proteinlerinde, akut miyokart enfarktüsü sırasında meydana gelişen değişiklikler ile ilgili yapılmış birçok çalışma bulunmaktadır. Bu çalışmalarda da akut miyokart enfarktüsü sırasında plazma proteinleri değerlerinde azalma meydana geldiği gözlenmiştir (157).

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

Albümin bir negatif akut faz reaktanı olup inflamatuvar süreçlerde plazma konsantrasyonu düşmektedir. Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda düşük plazma albümin konsantrasyonu ile kardiyovasküler mortalite arasında ilişki gösterilmiştir (22,23). İki büyük çalışmada, Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ve British Regional Heart Study çalışmasında düşük albümin düzeyi ile vasküler olay insidasında artış gösterilmiştir (22,23).

Narang ve arkadaşlarının retrospektif olarak gerçekleştirdiği ortalama yaşı 31 ile 81 arasında değişen 376 stabil koroner arter hastasının alındığı bir çalışmada serum fosfor düzeyi ile koroner arter hastalığının yaygınlığı arasında pozitif korelasyon ($p=0.003$), serum plazma albümin düzeyi ($p=0.004$), kalsiyum düzeyi ile negatif korelasyon izlenmiştir (158). Bizim alışmamızda da benzer şekilde hem Syntax hem de Gensini skoruna göre negatif korelasyon izlenmiş olup istatistiksel açıdan anlamlidir.

Ancak bizim çalışma NSTEMI hastalarında yapılmış olup Narang ve arkadaşlarının çalışması ise stabil koroner arter hastalığını kapsamaktadır. Ancak yine de aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğu düşünüldüğünde sonuçların benzer şekilde çıkmış olması uygundur.

Joki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada hemodiyaliz önerilen son dönem böbrek hastalarında plazma albümin düzeyi ile koroner arter hastalığının ciddiyeti araştırılmıştır. Çalışmaya ortalama yaşı 63 olan 100 hasta kabul edildi. Aterosklerozun ciddiyeti %75 ve üzerinde darlığı olan damar sayısı ve Gensini skoru ile belirlendi. 64 hastada KAH tespit edildi. 41 tanesinde çoklu damar hastalığı mevcuttu. Logistik regresyon analizinde yaş, diyabet ve hipoalbüminemi çoklu damar hastalığı ile belirgin bir şekilde ilişkilendirildi. Lineer regresyon analizinde ise yaş ve diyabet ile Gensini skoru arasında pozitif korelasyon, VKİ ve albümin ile negatif korelasyon izlendi. Bu çalışmada yaş ve plazma albümin düzeyi düşüklüğü ile çoklu damar hastalığı ve Gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gösterildi (159). Bizim çalışmamızda yaş ile Syntax skoru arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmekle birlikte Gensini skorunda istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Ancak albümin düzeyi bu çalışma ile benzer çıkmıştır. Bu çalışmadan farklı olarak çalışmamızda kronik böbrek yetersizliği dışlama kriteri olarak belirlenmiştir.

Sherif ve arkadaşları diyabetik hasta grubunda HBA1C, mikroalbüminüri ile Gensini skoruna kullanılarak koroner arter hastalığının ciddiyeti ile olan ilişkisini araştırmışlar. Çalışmaya yaşları 39 ile 70 arasında değişen 100 Tip 2 DM (diyabetes mellitus) hastası alınmıştır. Mikroalbüminüri ile Gensini skoru arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p<0.001$). HBA1C ile Gensini skoru arasında pozitif korelasyon izlenmiştir ($p<0.001$). Yaş arttıkça ve Tip 2 DM süresi uzadıkça da Gensini skoru ile pozitif korelasyon izlenmiştir. Bizim çalışmamızda ise yaş ile Gensini skoru arasında zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel açıdan anlamsızdır ($p=0.008$). Ancak Syntax skoru ile çok zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($p=0.004$), (160).

Lekatsas ve arkadaşları diyabeti olmayan 87 normoalbuminürik, 47 mikroalbuminürik hastada Gensini skoru ve Hamsten skoru ile koroner arter hastalığının ciddiyetini ve yaygınlığını araştırmışlar. Mikroalbuminüri olan hasta grubunda belirgin olarak Gensini ve Hamsten skorları daha yüksek çıkmıştır (161).

Sukhija ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada diyabetik ve mikroalbuminürik hasta grubunda nondiyabetik ve normoalbuminüri olan gruba göre daha ciddi ve yaygın koroner arter hastalığını tespit etmişlerdir (162). Deveci ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada mikroalbuminüri ile koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti arasındaki ilişki Gensini skoru kullanılarak araştırılmıştır. Mikroalbuminüri ile koroner arter hastalığının ciddiyeti arasında güçlü bir ilişki bulunmuştur (163).

Parvizi ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 228 hasta çalışmaya alınmış ve angiografik olarak hastalar iki gruba ayrılmışlar. 114 hasta iki damar, 114 hastada üç damar hastası olmak üzere iki gruba ayrılmışlar. Her iki grupta da kontrol grubuna göre idrar albumin/kreatinin oranı daha yüksek çıkmıştır ($p<0.001$). Bu çalışma idrar albumin/kreatinin oranı ile ateroskleroz ciddiyeti ve yaygınlığı arasındaki güçlü ilişkiyi göstermiştir (164).

Diyabetes mellitus'a bağlı gelişen ciddi proteinüriye bağlı hipoalbuminemi gelişebilir (165). Artmış renal yetersizliğe bağlı gelişen proteinüri, mikroalbuminüri artmış vasküler olaylar ile ilişkilidir (166). Yine benzer şekilde diyabetik hastalarda plazma fibrinojen düzeyi yükselmektedir (167,168). Sigara içiciliğinin de plazma albumin konsantrasyonu düşüklüğü ile ilişkisi gösterilmiştir. British Regional Heart Study çalışmasında sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük plazma albumin düzeyleri izlenmiştir (22). Yine hipertansif nefropatiye bağlı gözlenen albuminüri hipoalbuminemiye yol açabilmektedir. Bazı ilaçlar da plazma albumin düzeyini etkilemektedir. Örneğin; angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, statinler, mineraloreseptör antagonistleri gibi ilaçlar plazma albumin düzeyini etkilemektedir. Bu çalışmada hastaların kullandığı ilaçların kullanımının dikkate alınmamış olması çalışmanın kısıtlılıklarındandır. Ancak bu çalışmada gruplar arasında HT, DM ve sigara içiciliği açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktur.

Literatürde daha çok mikroalbuminüri ile koroner arter hastalığının yaygınlığı ve ciddiyeti araştırılmış olmakla beraber kısıtlı sayıda çalışmada doğrudan plazma albümin konantrasyonu ile koroner arter hastalığının yaygınlığı araştırılmıştır. Bizim çalışmamızda ise fibrinojen ve plazma albüminini içeren Fibrinojen/albümin parametresi aterosklerozun yaygınlığının değerlendirmesinde kullanılmıştır. Daha önceden literatürde böyle bir parametre ile aterosklerozun ciddiyeti değerlendirilmemiştir.

Yine bu çalışmada koroner arter hastalığının ciddiyeti nötrofil / lenfosit oranı, D-dimer düzeyleri ile araştırılmıştır. İnflamasyon ateroskleroz gelişiminde esas rolü oynamaktadır (169,170). WBC, nötrofil, lenfosit bilinen koroner arter hastalığı olanlarda kardiyovasküler mortaliteyi öngördüren markerlar olarak önceki çalışmalarda gösterilmiştir (171-174). Stabil koroner arter hastalığında yüksek nötrofil / lenfosit oranı artmış kardiyovasküler mortalite ile ilişkilidir (173,174). STEMI hastalarında artmış nötrofil / lenfosit oranı uzun dönemde mortalite ile ilişkilendirilmiştir (175).

Şahin ve arkadaşlarının yapmış olduğu bir çalışmada (176) primer koroner angioplasti uygulanmış 840 tane STEMI hastasının koroner arter hastalığının ciddiyeti Syntax skoru ile belirlendi. Nötrofil / lenfosit oranı ile Syntax skoru arasındaki ilişki incelendi. Syntax skoruna göre hastalar düşük, orta ve yüksek Syntax skoru olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Syntax skoru yüksek olan grup ile orta ve düşük olan gruplar ayrı ayrı karşılaştırıldı. Syntax skoru yüksek olan grup her iki gruba göre istatistiksel olarak anlamlı olarak daha yüksek nötrofil / lenfosit oranına sahipti ($p < 0.001$). Yine multivariate logistik regresyon analizinde nötrofil / lenfosit oranı, yaş, ejeksiyon fraksiyonu, diyabet ile Syntax skoru arasında anlamlı ilişki tespit edildi. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde nötrofil / lenfosit oranı sırasıyla düşük ve orta-yüksek Syntax grubu arasında sırasıyla (3.68 ± 3.1 , 7.04 ± 4.27 , $p < 0.001$) anlamlı çıktı. Ancak bizim çalışmada hastalar; yüksek Syntax skoruna sahip olan az sayıdaki hastadan dolayı ($n=7$) düşük ve orta-yüksek Syntax grubu olarak iki gruba ayrılmıştı ve NSTEMI hasta grubundan hasta profili seçilmişti.

Aterogenezin inflamatuvar bir süreç olduğu (169) düşünüldüğünde bu uyumun tespit edilmiş olması literatür ile uyumludur. Yine bizim çalışmamızda Syntax skoruna göre yaş ve DM ile koroner arter hastalığının yaygınlığı arasında yapılan multivariate logistik regresyon analizinde ilişki bu çalışmadan farklı olarak gösterilmemiştir.

D-dimer ile koroner arter hastalığının ciddiyeti arasında literatürde sınırlı sayıda çalışma mevcuttur. Plazma D-dimer konstanrasyonu çapraz bağlarla birbirine bağlanmış fibrinin fibrinolitik aktivite ile yıkımının yaygınlığını gösterir.

Tataru ve arkadaşlarının (177) yapmış olduğu bir çalışmada D-dimer ile aterosklerozun yaygınlığı araştırılmıştır. Bu çalışmaya 1112 erkek, 299 kadın hasta akut miyokart enfarktüsü sonrası ortalama 36 ± 5.6 gün sonra alınmıştır. Bilinen kardiyovasküler hastalığı olmayan 326 erkek, 138 kadın da kontrol grubu olarak alınmıştır. Aterosklerozun yaygınlığı KAH, KAH+PAH, KAH+PAH+SVH, KAH+sol ventrikül anevrizması olmak üzere dört gruba ayrılarak belirlenmiştir. Aterogenezin yaygınlığı ile D-dimer arasında anlamlı ilişki izlenmiştir. Aterosklerotik lezyon içeren damar sayısına göre 1 damar, 2 damar, 3 damar olarak ayrıldığında yine D-dimer ile damar hastalığının ciddiyeti arasında istatistiksel olarak anlamlı sonuç izlenmiştir. Bu çalışmada yaş ile birlikte plazma D-dimer konsantrasyonunda anlamlı artış izlenmiştir. Bizim çalışmamızda da benzer şekilde D-dimer düzeyi arttıkça Gensini ve Syntax skoru da artış göstermiş olup sırasıyla istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.03$, $p<0.001$).

Koenig ve arkadaşlarının (178) yaptığı bir çalışmada stabil koroner arter hastalarında plazma D-dimer düzeyi ile aterogenezin ciddiyeti araştırılmıştır. Çalışmaya angiografik olarak belirlenen 321 adet stabil koroner arter hastası, 477 kişi kontrol grubu olarak alınmıştır. KAH yaygınlığı 3 farklı skorlama sistemi ile belirlenmiştir. Stabil koroner arter hastaları ile kontrol grubu arasında D-dimer düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenirken ($p<0.001$); plazma D-dimer düzeyi ile herhangi bir skorlama sistemi ile aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti arasında bir ilişki gösterilmemiştir. Bizim çalışmamızda plazma D-dimer düzeyi ile hem Gensini hem de Syntax skoru ile aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyeti arasında ilişki gösterilmiştir.

Sonuç olarak; bu çalışmada aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğu, pozitif akut faz reaktanı olan fibrinojenin yükseldiği, negatif akut faz reaktanı olan albüminin plazma konstantrasyonunun düştüğü, yine plazma vizkozitesini belirleyen en önemli molekül olan fibrinojenin inflamasyona bağlı artmış düzeyleri kan viskozitesini de artırarak aterogenezi hızlandıracağı düşüncesinden yola çıkarak bu iki parametreyi bir arada kullanarak Fibrinojen / albümin oranına bakarak koroner arter hastalığının ciddiyetini ve yaygınlığını gösterdik. Fibrinojen / albümin oranı ile nötrofil / lenfosit oranı ile arasında ($r=0.219$, $p=0.04$) arasında istatistiksel açıdan anlamlı pozitif korelasyon tespit edilmiş olması bu hipotezimizi desteklemektedir. Çalışmada iki farklı koroner skorlama kullanılmış olup ikisi arasında güçlü pozitif korelasyon mevcuttur ($r=0.9$, $p<0.0019$).

6. SONUÇ

Çalışmamızda plazma Fibrinojen / albümin oranı Syntax skoru orta-yüksek olan hasta grubunda Syntax skoru düşük olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksektir. Fibrinojen / albümin oranı için 85.38 değeri cut-off olarak alınırsa %83 sensitivite,%68 spesifite ile koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyetinin öngördürücüsüdür.

Çalışmamızda plazma nötrofil / lenfosit oranı ile Fibrinojen / albümin oranı arasındaki ilişki incelenmiş, literatürle uyumlu olarak aralarında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmıştır. Yine çalışmamızda Fibrinojen / albümin değerindeki 1 artış Syntax skorunun yüksek olma olasılığını %2 artırmaktadır. Nümerik olarak 50 artış riski 2 katına çıkarmaktadır. Sonuç olarak; Fibrinojen / albümin düzeyleri koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyetinin öngördürücüsüdür.

7. KAYNAKLAR

- 1.** 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.
- 2.** Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, Jordanova N, Christ G, Thalhammer R, Huber K, Sunder-Plassmann R. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117:399-404.
- 3.** Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O' Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation.* 1991; 83:836-844.
- 4.** Dowe GDO, Drummond MM, Lorimer AR, Hutton I, Forbes CD, Prentice CRM, Barbenel JC. Relation between extent of coronary artery disease and blood viscosity. *BMJ.* 1980; 290: 673- 674.
- 5.** Lowe GD, Wood DA, Douglas JT, Riemersma RA, Macintyre CC, Takase T, Tuddenham EG, Forbes CD, Elton RA, Oliver MF. Relationships of plasma viscosity, coagulation and fibrinolysis to coronary risk factors and angina. *Thromb Haemost.* 1991;65:339-343.
- 6.** Bonithon-Kopp C, Levenson J, Scarabin PY, Guillauneuf MT, Kirzin JM, Malmejac A, Guize L. Longitudinal associations between plasma viscosity and cardiovascular risk factors in a middle-aged French population. *Atherosclerosis.* 1993;104:173-182.
- 7.** Letcher RL, Chien S, Pickering TG, Sealey JE, Laragh JH. Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects: role of fibrinogen and concentration. *Am J Med.* 1981;70:1195-1202.
- 8.** Lowe GD, Mc Ardle BM, Stromberg P, Lorimer AR, Forbes CD, Prentice CR. Increased blood viscosity and fibrinolytic inhibitor in type II hyperlipoproteinemia. *Lancet.* 1982;1:472-475.
- 9.** Van Breugel HF, de Groot PG, Heethaar RM, Sixma JJ. Role of plasma viscosity in platelet adhesion. *Blood.* 1992;80:953-959.

- 10.** Schmid-Schoenbein H. Microrheology of erythrocytes, blood viscosity, and the distribution of blood flow in microcirculation. In: Guyton A, Cowley AW, eds. *International Review of Physiology: Cardiovascular Physiology, II*. Baltimore, Md: University Park Pres; 1976:1-62.
- 11.** Becker RC. The role of blood viscosity in the development and progressin of coronary artery disease. *Cleve Chin J Med*. 1993;344:711- 714.
- 12.** Ernst E, Koenig W. Hemorheology, trombogenesis and atherosclerosis. *Semin Thromb Hemost*. 1993;19:99-103.
- 13.** Rabbani LE, Loscalzo J. Recent obzervations on the role of hemostatic determinants in the development of the atherotrombotic plaque. *Atherosclerosis*. 1994;105:1-7.
- 14.** Somer T, Meiselman HJ. Disorders of blood viscosity. *Ann Med*. 1993;25:31-39.
- 15.** Tousoulis D, Papageorgiou N, Androulakis E, Briasoulis A, Antoniadis C, Stefanadis C. Fibrinogen and cardiovascular disease: genetics and biomarkers. *Blood Rev*. 2011;25(6):239–245.
- 16.** Reinhart WH. Fibrinogen – marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med*. 2003;8(3):211–216.
- 17.** Gresele P, Deckmyn H, Huybrechts E, Vermynlen J. Serum albumin enhances the impairment of platelet aggregation with thromboxane synthase inhibition by increasing the formation of prostaglandin D2. *Biochem Phamcul* 1984; 33: 2083-8.
- 18.** Barradas M A, Mikhailidis D P, Dandona P. The effect of nonesterified fatty acids on vascular ADP-degrading enzyme activity. *Diabetes Res Clin Pract* 1987; 3: 9-19.
- 19.** Delvos U, Preissner K T, Muller-Berghaus G. Binding of fibrinogen to cultured bovine endothelial cells. *Thromh Haemostas* 1985;53:26-31.
- 20.** Thorne S A, Abbot S E, Winyard P G, Blake D R, Mills P G. Extent of oxidative modification of low density lipoprotein determines the degree of cytotoxicity to human coronary artery cells. *Heart* 1996; 75: 11-16.
- 21.** Asayama K, Uchida N, Nakane T et a/. Antioxidants in the serum of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Free Radical Bid Med* 1993; 15: 597-602.
- 22.** Phillips A N, Shaper A G, Whincup P H. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer and other causes. *Lancer* 1989; ii: 1434-6.

- 23.** Kuller L H, Eichner J E, Orchard T J, Grandits G A, McCallum L, Tracy R P. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991; 134: 1266-77.
- 24.** Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70:1177-209.
- 25.** Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch35, p. 1065-1093.
- 26.** Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited;2001. p. 1.1. 1-12
- 27.** Crawford kardiyoloji Cilt-1,1-1.7 , 2003.
- 28.** Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 1993 Apr 29;362(6423):801-9.
- 29.** Davies MJ. The Composition of Coronary-Artery Plaques. *N Engl J Med* 1997;336(18):1312– 14.
- 30.** Felton CV, Crook D, Davies MJ, Oliver MF. Relation of Plaque Lipid Composition and Morphology to the Stability of Human Aortic Plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17(7):1337–1345.
- 31.** Sary HC, Chandler A, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committe on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-63.
- 32.** Sary HC. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Arteriosclerosis and Coronary Artery Disease* Lippincott- Raven 1996-Philadelphia 1463-74.
- 33.** Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited;2001. p. 1.1. 1- 12.
- 34.** Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch36, p. 1095-1105.

- 35.** Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-89.
- 36.** Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şti. Sayfa 101-190.
- 37.** İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474.
- 38.** Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. Curr Opin Lipidol. 2003;14(5):421-30.
- 39.** Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, Witztum JL. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum. Arterioscler Thromb. 1994;14(4):605-616.
- 40.** Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. Science. 1996;272(5262):685-8.
- 41.** Rayment NB, Moss E, Faulkner L, Brickell PM, Davies MJ, Woolf N, Katz DR. Synthesis of TNF alpha and TGF beta mRNA in the different micro-environments within atheromatous plaques. Cardiovasc Res 1996;32(6):1123-30.
- 42.** Annex BH, Denning SM, Channon KM, Sketch MH Jr, Stack RS, Morrissey JH, Peters KG. Differential expression of tissue factor protein in directional atherectomy specimens from patients with stable and unstable coronary syndromes. Circulation 1995;91(3):619-22.
- 43.** Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. Atherosclerosis 1998;139(2):205-22.
- 44.** Kovanen PT, Pentikainen MO. Decorin links low-density lipoproteins (LDL) to collagen: a novel mechanism for retention of LDL in the atherosclerotic plaque. Trends Cardiovasc Med 1999;9(3-4):86-91.
- 45.** Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2001;21(12):1876-90.
- 46.** Frostegard J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, Hansson GK. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques:

dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145(1):33-43.

47. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, Warrier RR, Pham N, Fogelman AM, Modlin RL. Cross-regulatory roles of interleukin (IL) 12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996;97(9):2130-8.

48. Ball RY, Stowers EC, Burton JH, Cary NR, Skepper JN, Mitchinson MJ. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995;114(1):45-54.

49. Badimon JJ, Lettino M, Toschi V, Fuster V, Berrozpe M, Chesebro JH, Badimon L. Local inhibition of tissue factor reduces the thrombogenicity of disrupted human atherosclerotic plaques: effects of tissue factor pathway inhibitor on plaque thrombogenicity under flow conditions. *Circulation* 1999;99(14):1780-1787.

50. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cell and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BJH* 1993;69:30-7.

51. Libby P. Atherom: More than mush. *Lancet* 1996;348 (supp 1): s4-s7.

52. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol* 1997;30:325-33.

53. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical prespective. *Heart* 1998;79:429-31.

54. Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-50

55. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71

56. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *NEJM* 1986; 314:488.

57. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesion in cholesterol fed rabbits. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible site of arteries. *Arteriosclerosis* 1989;9:908-18.

58. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J* 1999 (supp T): T19-T26.

59. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999;340(2):115–126.

60. Harris TB, Ferrucci L, Tracy RP, et al. Association of elevated interleukin-6 and C-reactive protein levels with mortality in elderly. *Am J Med.* 1999;106(5):506–512.

61. Beck BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in “active” coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990;65(3): 168–172.
62. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J.* 1982;47(3):239–243.
63. Pepys MB, Hirschfeld GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest* 2003; 111: 1805–12.
64. de Beer FC, Soutar AK, Baltz ML, Trayner IM, Feinstein A, Pepys MB. Low density lipoprotein and very low density lipoprotein are selectively bound by aggregated C-reactive protein. *J Exp Med* 1982; 156: 230–42.
65. Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol* 1985; 27: 83–111.
66. Zhang YX, Cliff WJ, Schoefl GI, Higgins G. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1999; 145: 375–79.
67. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med.* 1994;331(7):417–424.
68. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation.* 2001;104(9): 992–997.
69. de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, et al. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res.* 1999;42(1):240–245.
70. Kuller LH, Tracy RP, Shaten J, Meilahn EN. Relation of C-reactive protein and coronary artery disease in the MRFIT nested case-control study. *Multiple Risk Factor Intervention Trial.* *Am J Epidemiol.* 1996;144(6):537–547.
71. Noh HJ, Kwon NH, Joo SB. Severity of coronary atherosclerosis; influence of metabolic syndrome risk factor clustering and hs-CRP. *Korean Circ J.* 2006;36(12):802–808.

- 72.** Latini R, Maggioni AP, Peri G, et al; Lipid Assessment Trial Italian Network (LATIN) Investigators. Prognostic significance of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*. 2004;110(16):2349–2354.
- 73.** Dubin R, Li Y, Ix JH, Shlipak MG, Whooley M, Peralta CA. Associations of pentraxin-3 with cardiovascular events, incident heart failure, and mortality among persons with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Am Heart J*. 2012;163(2): 274–279.
- 74.** Jenny NS, Arnold AM, Kuller LH, Tracy RP, Psaty BM. Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease and all-cause death: the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2009;29(5): 594–599.
- 75.** Lee DH, Jeon HK, You JH, et al. Pentraxin 3 as a novel marker predicting congestive heart failure in subjects with acute coronary syndrome. *Korean Circ J*. 2010;40(8):370–376.
- 76.** Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C reactive protein. Serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994; 15: 81-83.
- 77.** Washio T, Nomoto K, Watanabe I, Tani S, Nagao K, Hirayama A. Relationship between plasma homocysteine levels and congestive heart failure in patients with acute myocardial infarction. *Homocysteine and congestive heart failure*. *Int Heart J*. 2011;52(4):224–228.
- 78.** Agoşton-Coldea L, Mocan T, Seicean A, Gătfossé M, Rosenstingl S. The plasma homocysteine concentrations and prior myocardial infarction. *Rom J Intern Med*. 2010;48(1):65–72.
- 79.** Kosuge M, Ebina T, Ishikawa T, et al. Serum amyloid A is a better predictor of clinical outcomes than C-reactive protein in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Circ J*. 2007;71(2):186–190.
- 80.** Katayama T, Nakashima H, Takagi C, et al. Prognostic value of serum amyloid A protein in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2005;69(10):1186–1191.
- 81.** Johnson BD, Kip KE, Marroquin OC, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute. Serum amyloid A as a predictor of coronary artery disease and cardiovascular outcome in women: the National Heart, Lung, and Blood Institute-Sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE). *Circulation*. 2004;109(6):726–732.

- 82.** Murray R.K. et al. A large Medical Book. Harper's biochemistry.1993
- 83.** Maresca G et al. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. An update. American Heart Association. 1999
- 84.** Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, et al; CAPRIE Investigators. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke*. 2004;35(5):1147–1152.
- 85.** Meissner J, Irfan A, Twerenbold R, et al. Use of neutrophil count in early diagnosis and risk stratification of AMI. *Am J Med*. 2011;124(6): 534–542.
- 86.** Regulation of Albumin Metabolism M A Rothschild, M Oratz, and S S Schreiber (1975) *Annual reviews of Medicine* Vol. 26: 91-104. (İngilizce) *Clinical Methods* Third Edition Walker, H.K. Hall, W.D.; Hurst, J.W.; editors Stoneham (MA): Butterworth Publishers; c1990 (İngilizce)
- 87.** Purdon A D, Rao A K. Interaction of albumin, arachidonic acid and prostanoids in platelets. *Prostagl Leukotr Essntl Faty Acids: Revs* 1989; 35: 213-8.
- 88.** Barradas M A, Mikhailidis D P, Dandona P. The effect of nonesterified fatty acids on vascular ADP-degrading enzyme activity. *Diabetes Res Clin Pract* 1987; 3: 9-19. Mikhailidis D P, Barradas M A, Maris A. Jeremy
- 89.** Luoma P V, Nayha S, Sikkilä K, Hassi J. High serum alphatocopherol, albumin, selenium and cholesterol, and low mortality from coronary heart disease in northern Finland. *J Intern Med* 1995;237;49-54
- 90.** Dörtlemeç Ö. Akut miyokart enfarktüsü risk faktörleri, etyopatogenezi, epidemiyoloji Kardiyoloji günleri 5. Eğitim toplantısı der. 1997; 4-18.
- 91.** Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for health care professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1146.
- 92.** Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120:963-9.
- 93.** Celermajer D.S. Sorenson K.E. Georgakopoulos D. et al. : Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of

endotheliumdependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88:2149-2155.

94. Burke A.P. Farb A. Malcom G.T. et al.: Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Eng J Med* 1997; 336:1276-1282.

95. Moreno P.R. Leon M.N. Vyalkov V.A. et al.: Coronary plaque composition and tissue factor in cigarette smokers (abstr). *Circulation* 1998; 98(suppl I):I-145.

96. Franklin SS, Khan SA, et al. Is pulse presurre useful in predicting risk for coronary heart disease. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.

97. Grundy SM, Posternak R, et al. Assesment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assesment equations. *Circulation* 1999; 100: 1481-1492.

98. Wood D, Backer GD, et al. Prevention of coronary heart disease in clinical practise. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503.

99. Yenigün M, Ataoğlu HE, Temiz LÜ. Kardiovasküler diabet, Haseki Tıp Bülteni, 2003, cilt41, sayı 3, sayfa 170-181.

100. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*.2002;287:356-359.

101. Kendall DM, Harmel AP. The metabolic syndrome, type 2 diabetes, and cardiovascular disease. Understanding the role of insulin resistance. *Am J Manag Care*. 2002;8:s635-653.

102. Thom TJ, Kannel WB, Incidence, prevalance and mortality of cardiovascular disease in the United States. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, eds *Hurst's The Heart*. 9th ed. New York: Mcgraw-Hill Companies ; 1998.

103. Onat A, Şurdum Avcı G, şenocak M, Örnek E, Özcan R: Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri sıklığı Taraması: 1. Yöntemin tarifi. *Türk Kardiol Dern Arş* 1991; 19:9.

104. Onat A, Şurdum Avcı G, şenocak M ve ark: Türkiye’de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri sıklığı taraması: 3. kalp hastalıkları prevalansı. *Türk Kardiol dern Arş* 1991; 19:26-33.

105. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys

PW. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011;364:226–235.

106. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–253.

107. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144: 1012– 1017.

108. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461–469.

109. Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;91:224–227.

110. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr. Kirk JD, Smith SC Jr. Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram. 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437– 442.

111. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634– 2653.

- 112.** Van deWerf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, Filippatos G, Fox K, Huber K, Kastrati A, Rosengren A, Steg PG, Tubaro M, Verheugt F, Weidinger F, Weis M. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008;29:2909–2945.
- 113.** Okamatsu K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, Mizuno K. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;109:465–470.
- 114.** James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)- IV substudy. *Circulation* 2003;108:275–281.
- 115.** Steg PG, FitzGerald G, Fox KA. Risk stratification in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: troponin alone is not enough. *Am J Med* 2009;122: 107-108.
- 116.** Thygesen K, Mair J, Mueller C, Huber K, Weber M, Plebani M, Hasin Y, Biasucci LM, Giannitsis E, Lindahl B, Koenig W, Tubaro M, Collinson P, Katus H, Galvani M, Venge P, Alpert JS, Hamm C, Jaffe AS. Recommendations for the use of natriuretic peptides in acute cardiac care: a position statement from the Study Group on Biomarkers in Cardiology of the ESC Working Group on Acute Cardiac Care. *Eur Heart J* 2011;10.1093/eurheartj/ehq509.
- 117.** Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol* 2000; 35:1535–1542.
- 118.** Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol* 1998;31: 1460–1465.

- 119.** Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139–1147.
- 120.** Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein, and all-cause mortality. *Heart* 2008;94:457–462.
- 121.** Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440–1445. ESC Guidelines Page 48 of 56
- 122.** Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349: 1595–1604.
- 123.** Wollert KC, Kempf T, Peter T, Olofsson S, James S, Johnston N, Lindahl B, Horn-Wichmann R, Brabant G, Simoons ML, Armstrong PW, Califf RM, Drexler H, Wallentin L. Prognostic value of growth-differentiation factor-15 in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115: 962– 971.
- 124.** Morrow DA, Sabatine MS, Brennan ML, de Lemos JA, Murphy SA, Ruff CT, Rifai N, Cannon CP, Hazen SL. Concurrent evaluation of novel cardiac biomarkers in acute coronary syndrome: myeloperoxidase and soluble CD40 ligand and the risk of recurrent ischaemic events in TACTICS-TIMI 18. *Eur Heart J* 2008;29:1096– 1102.
- 125.** Viswanathan K, Kilcullen N, Morrell C, Thistlethwaite SJ, Sivananthan MU, Hassan TB, Barth JH, Hall AS. Heart-type fatty acid-binding protein predicts long-term mortality and re-infarction in consecutive patients with suspected acute coronary syndrome who are troponin-negative. *J Am Coll Cardiol* 2010; 55:2590–2598.
- 126.** Van Belle E, Dallongeville J, Vicaut E, Degrandart A, Baulac C, Montalescot G. Ischemia-modified albumin levels predict long-term outcome in patients with acute myocardial infarction. The French Nationwide OPERA study. *Am Heart J* 2010;159:570–576.
- 127.** Reichlin T, Hochholzer W, Stelzig C, Laule K, Freidank H, Morgenthaler NG, Bergmann A, Potocki M, Noveanu M, Breidthardt T, Christ A, Boldanova T, Merki R,

Schaub N, Bingisser R, Christ M, Mueller C. Incremental value of copeptin for rapid rule out of acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2009;54:60–68.

128. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr. Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/ AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162.

129. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545–1556.

130. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708–715.

131. Tonino PA, De Bruyne B, Pijls NH, Siebert U, Ikeno F, van' t Veer M, Klauss V, Manoharan G, Engstrom T, Oldroyd KG, Ver Lee PN, MacCarthy PA, Fearon WF. Fractional flow reserve versus angiography for guiding percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2009;360:213–224.

132. Hasdai D, Lev EI, Behar S, Boyko V, Danchin N, Vahanian A, Battler A. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:623–629.

133. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, Feldman TE, van den Brand M, Bass EJ, Van Dyck N, Leadley K, Dawkins KD, Mohr FW. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;360:961–972.

- 134.** Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stahle E, Dawkins KD, Mohr FW, Serruys PW, Colombo A. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;32:2125–2134.
- 135.** Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Stahle E, Colombo A, Mack MJ, Holmes DR Jr, Morel MA, Van Dyck N, Houle VM, Dawkins KD, Serruys PW. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629–638. ESC Guidelines 3003f
- 136.** Libby P et al: Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135.
- 137.** Resnick HE et al: Diabetes and cardiovascular disease. *Annu Rev Med* 2002; 53: 245.
- 138.** Ridker PM: Clinical application of CRP for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003; 107: 363.
- 139.** Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, Larsson B, Welin L, Tibblin G. Fibrinogen as risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Eng J Med*.1984;311:501-505
- 140.** Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation*. 1997;96:4204–4210
- 141.** Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, Haines AP, Jameson JD, Mellows S, Miller GJ, North WRS, Strling Y, Thompson SG. Haemostatic function and ischemic heart disease: The Northwick park heart study. *Lancet*. 1986;I:533– 537
- 142.** Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JWG, Beswick AD, Baker IA, Elwood PC. Fibrinogen viscosity and the ten year incidence of ischaemic heart disease: The Caerphilly and Speedwell Studies. *Eur Heart J*. 1996; 17:1814 –1820
- 143.** Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation*. 1997;96:1102–1108

- 144.** Thompson SG, Kienast J, Pyke SDM, Haverkate F, van de Loo J, for the European Concerted Action on Thrombosis, and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. *N Engl J Med.* 1995;332:635– 641
- 145.** Thompson SG, Calori G, Thomson JM, Haverkate F, Duckert F. The Impact of Sequential quality assessment exercises on laboratory performance: The Multicentre ECAT Angina Pectoris Study. Report from the European Concerted Action on Thrombosis, and Disabilities (ECAT). *Thromb Haemost.* 1991;65:149 –152
- 146.** Benderly M, Graff E, Reicher-Reiss H, Behar S, Brunner D, Goldbourt U, for the Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study Group. Fibrinogen is a predictor of mortality in coronary heart disease patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1996;16:351–356
- 147.** Lee A. J. Lowe GDO, Woodward M. Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudicatio, coronary heart disease and family history: The Scottish Heart Health Study. *Br Heart J.* 1993;69:338 –342
- 148.** Salomaa V, Rasi V, Pekkanen J, Vahtera E, Jauhiainen M, Vartiainen E, Myllyla G, Ehnholm C. Haemostatic factors and prevalent coronary heart disease: The FINRISK haemostasis study. *Eur Heart J.* 1994;15: 1293–1299
- 149.** Levenson J, Giral P, Raziavian M, Gariepy J, Simon A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995;15:1263–1268
- 150.** Maresca G et al. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. An update. American Heart Association. 1999
- 151.** Ralf Junker, Jürgen Heinrich, Hans Ulbrich¹, Helmut Schulte, Rainer Schönfeld, Ekkehart Köhler, Gerd Assmann Relationship Between Plasma Viscosity and the Severity of Coronary Heart Disease, *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18:870-875
- 152.** Sullivan DR, Marwick TH, Freedman SB, et al. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. *Am Heart J* 1990;119:1262-1266.
- 153.** Mannucci PM. Recent progress in the pathophysiology of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995;16 suppl A ():25–30.

- 154.** Lowe GDO. Fibrinogen and cardiovascular disease: historical introduction. *Eur Heart J* 1995; 16 suppl A ():2–5.
- 155.** Tataru, Mira-Christine, Schulte, Helmut; von Eckardstein, Arnold, Heinrich, Jürgen, Assmann, Gerd, Koehler, Ekkehart. Plasma fibrinogen in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Coronary Artery Disease: May 2001 - Volume 12 - Issue 3 - pp 157-165 Pathophysiology and Natural History* .
- 156.** Koichi Handa, Suminori Kono, Keijiro Saku, Jun Sasaki, Tomoki Kawano, Yasushi Sasaki, Tadayuki Hiroki, Kikuo Arakawa. Plasma fibrinogen levels as an independent indicator of severity of coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* Volume 77, Issues 2–3, June 1989, Pages 209-213
- 157.** Holm J, Ravn J, Ingemann Hansen S. *Scand J Urol Nephrol*. 2006;40(4):339-44
- 158.** Rajiv Narang, Deborah Ridout, Chris Nonis, Jaspal S Kooner, Serum calcium, phosphorus and Albumin levels in relation to the angiographic severity of coronary artery disease, *International Journal of Cardiology* Volume 60, Issue 1, 27 June 1997, Pages 73–79
- 159.** Nobuhiko Joki, Hiroki Hase, Yuri Tanaka, Yasunori Takahashi, Tomokatsu Saijyo, Hiroyaou Ishikawa, Yoji Inishi, Yoshihiko Imamura, Hisao Hara, Taro Tsunoda and Masato Nakamura, Relationship between serum albumin level before initiating haemodialysis and angiographic severity of coronary atherosclerosis in end-stage renal disease patients, *Nephrol Dial Transplant* (2006) 21: 1633–1639 doi:10.1093/ndt/gfl037 Advance Access publication 17 February 2006
- 160.** Ahmed El Sherif, Mohamed Khaled, Ahmed Ibrahim, and Mohamed M. Elhattab, Association Of Glycosylated Haemoglobin Level And MicroAlbuminuria With The Severity Of Coronary Artery Disease, *Journal of American Science*, 2011;7(12)
- 161.** Ioannis Lekatsas, MD, Athanasios Kranidis, MD, Georgios Ioannidis, MD, Christos Kalofoutis, MD, Antonios Tavernarakis, MD, Nikolaos Thalassinis, MD, Anastasios Kalofoutis, MD, Lambros Anthopoulos, MD, Spyridon Koulouris, MD, Comparison of the extent and severity of coronary artery disease in patients with acute myocardial infarction with and without microAlbuminuria, *The American Journal of Cardiology* Volume 94, Issue 3, 1 August 2004, Pages 334–337

- 162.** Rishi Sukhija, MD, Wilbert S.Aronow, MD, Priyanka Kakar, MD, Luis Garza, MD, Rajesh Sachdeva, MD, Anjan Sinha, MD, Jawahar L. Mehta, MD, PhD. Relation of MicroAlbuminuria and Coronary Artery Disease in Patients With and Without Diabetes Mellitus, *The American Journal of Cardiology* Volume 98, Issue 3, 1 August 2006, Pages 279–281
- 163.** Onur Sinan Deveci, MD, Giray Kabakci, MD, FESC, Erol Tulumen, MD, Sercan Okutucu, MD, Hakan Aksoy, MD, Ergun Baris Kaya, MD, Ugur Canpolat, MD, Kudret Aytemir, MD, FESC, Lale Tokgozoglu, MD, FESC, FACC, Ali Oto, MD, FESC, FACC, The Relationship Between MicroAlbuminuria and the Presence and Extent of Coronary Atherosclerosis, *ANGIOLOGY* February 2010 vol. 61no. 2 184-191
- 164.** Parvizi R, Rahbani M, Salmasi SH, et al. Relationship between microalbuminuria and extent of coronary atherosclerotic lesions. *Iran Heart J* 2005;6(1,2):20–5
- 165.** Tietz N W, Finley P R. *Clinical Guide to Laboratory Tests*. Philadelphia: W B Saunders, 1983: 17.
- 166.** Gruden G, Cavallo-Perin P, Romagnoli R, Ruiu G, Pagano G. Plasma beta-thromboglobulin and platelet factor 4 are not increased in insulin-dependent diabetic patients with microalbuminuria. *Acta Diabetol* 1994; 31: 130-2.
- 167.** Ernst E. Resch K L. Therapeutic interventions to lower plasma fibrinogen concentration. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl. A): 47-53.
- 168.** Koenig W. Recent progress in the clinical aspects of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995; 16 (Suppl. A): 54-9.
- 169.** Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126.
- 170.** Libby P. What have we learned about the biology of atherosclerosis? The role of inflammation. *Am J Cardiol*. 2001;88(7B):3J-6J.
- 170.** Gurm HS, Bhatt DL, Lincoff AM, et al. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart*. 2003;89(10):1200-1204.
- 171.** Gurm HS, Bhatt DL, Gupta R, Ellis SG, Topol EJ, Lauer MS. Preprocedural white blood cell count and death after percutaneous coronary intervention. *Am Heart J*. 2003;146(4):692-698.

- 172.** Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of neutrophils, lymphocytes, and monocytes, cause-specific mortality and coronary heart disease: the NHANES-I epidemiologic follow-up study. *Ann Epidemiol.* 2005;15(4):266-271.
- 173.** Horne BD, Anderson JL, John JM, et al; Intermountain Heart Collaborative Study Group. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2005; 45(10):1638-1643.
- 174.** Papa A, Emdin M, Passino C, Michelassi C, Battaglia D, Cocci F. Predictive value of elevated neutrophil-lymphocyte ratio on cardiac mortality in patients with stable coronary artery disease. *Clin Chim Acta.* 2008;395(1-2):27-31.
- 175.** Nuñez J, Nuñez E, Bodí V, et al. Usefulness of the neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality in ST segment elevation myocardial infarction. *Am J Cardiol.* 2008;101(6): 747-752.
- 176.** Durmuş, Yıldırım Şahin, MD, Zafer Elbasan, MD, Mustafa Gür, MD, Ali Yıldız, MD, Onur Akpınar, MD, Yahya Kemal İçen, MD, Caner Türkoğlu, MD, Kamuran Tekin, MD, Osman Küloğlu, MD, and Murat Çaylı, MD, Neutrophil to Lymphocyte Ratio Is Associated With the Severity of Coronary Artery Disease in Patients With ST-Segment Elevation Myocardial Infarction *Angiology* 64(6) 423-429
- 177.** M.-C. Tataru, J. Heinrich, R. Junker, H. Schulte, A. von Eckardstein, G. Assmann and E. Koehler. D-dimers in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *European Heart Journal* (1999) 20, 1493–1502 Article No. euhj.1999.1519.
- 178.** Wolfgang Koenig, Dietrich Rothenbacher, Albrecht Hoffmeister, Martin Griesshammer, Hermann Brenner. Plasma Fibrin D-Dimer Levels and Risk of Stable Coronary Artery Disease Results of a Large Case-Control Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21:1701-1705.

















































