



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

**STABİL ANJİNALI HASTALARDA KORONER ARTER
HASTALIĞI CİDDİYETİ İLE FİBRİNOJEN/ALBUMİN ORANI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. LEYLA ÇİFTÇİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DİYARBAKIR-2016



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

**STABİL ANJİNALI HASTALARDA KORONER ARTER
HASTALIĞI CİDDİYETİ İLE FİBRİNOJEN/ALBUMİN ORANI
ARASINDAKİ İLİŞKİNİN ARAŞTIRILMASI**

**Dr. LEYLA ÇİFTÇİ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI
DOÇ. DR. HASAN KAYA**

DİYARBAKIR-2016

ÖNSÖZ

Tıpta Uzmanlık eğitimimde desteğini esirgemeyen ve yetişmemde emeği geçen Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof Dr Nizamettin TOPRAK'a, tezimin her aşamasında bana destek olan, her zaman yardımlarını gördüğüm değerli tez danışmanım Doç Dr Hasan KAYA'ya, uzmanlık eğitimim boyunca üstün bilgi ve deneyimlerinden istifade ettiğim, kutsal hekimlik sanatının inceliklerini öğrendiğim değerli hocam Prof Dr Said ALAN'a, tez çalışmamda yardımlarını esirgemeyen değerli hocam Yrd Doç Dr Murat Yüksel'e, değerli hocalarım Doç Dr Habib ÇİL'e, Doç Dr Faruk ERTAŞ'a, Doç Dr Mustafa OYLUMLU'ya, Doç Dr Mesut AYDIN'a, Doç Dr Nihat POLAT'a, Doç Dr Halit ACET'e, Yrd Doç Dr M. Ata AKIL'a ve Yrd Doç Dr M. Zihni BİLİK'e 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.

İÇİNDEKİLER

	Sayfalar
Önsöz	i
İçindekiler Dizini	ii
Özet	iv
İngilizce Özet (Abstract)	vi
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	viii
Tablolar Dizini	ix
Şekiller Dizini	x
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Arter duvarının anatomisi	2
2.2. Ateroskleroz	3
2.2.1. Aterosklerozun histopatolojisi	5
2.2.2. Aterogenez hipotezleri	9
2.2.3. Ateroskleroz patogenezi	11
2.2.4. Ateroskleroz patogenezinde rol alan maddeler	14
2.3. Akut faz reaktanlarının ateroskleroz ve inflamasyondaki önemi	17
2.3.1. C-reaktif protein	17
2.3.2. Fibrinojen	18
2.3.3. Lökositler	19
2.3.4. Albümin	19
2.4. Ateroskleroz risk faktörleri	21
2.5. Kararlı koroner arter hastalığı	23
2.5.1. Tanımlar ve patofizyoloji	23

2.5.2. Epidemiyoloji	24
2.5.3. Doğal seyir ve prognoz	25
2.5.4. Tanı ve değerlendirme	26
2.6. Syntax skoru	30
3. Gereç ve Yöntem	33
3.1. Çalışma popülasyonu	33
3.2. Yöntem	34
3.3. İstatistiksel analiz	35
3.4. Çalışma protokolü	36
4. Bulgular	37
4.1. Demografik ve klinik bulgular	37
4.2. Laboratuvar bulguları	39
4.3. Korelasyon analizleri	40
4.4. Multivariate logistik regresyon analizi	43
4.5. ROC Analizi	43
5. Tartışma	45
6. Sonuç	50
7. Kaynaklar	51

ÖZET

Amaç: Bu çalışmanın amacı, inflamatuvar bir süreç olan aterosklerozun yaygınlığını gösteren bir parametre olarak fibrinojen/albumin oranı ile koroner arter hastalığı ciddiyeti arasındaki ilişkiyi göstermektir.

Gereç ve Yöntem: Bu çalışma, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Hastanesinde Mart 2016 ile Haziran 2016 tarihleri arasında çalışmaya katılan 135 hasta üzerinde uygulandı. 40-85 yaş aralığındaki “Avrupa Kardiyoloji Derneği” 2013 Kararlı koroner arter hastalığı kılavuzuna göre stabil anjina pectoris tanısıyla koroner anjiyografi yapılmış hastalar çalışma kapsamına alındı. Syntax skoru ile aterosklerozun ciddiyeti değerlendirildi. Hastalar normal koroner arter (NKA) saptananlar kontrol grubu olarak (n=65), koroner darlık saptananlar da hasta grubu (n=70) olarak ikiye ayrıldılar. Hasta (koroner) grubu da Syntax skoruna göre iki alt gruba ayrıldı. Düşük Syntax skoru olan hastalar (n:45) bir grubu teşkil ederken orta-yüksek Syntax skoru olan hastalar (n:25) diğer grubu teşkil etti. Gruplar arasında demografik ve klinik özellikler benzerdi. Grupların fibrinojen/albumin oranı karşılaştırıldı.

Bulgular: Fibrinojen/albumin oranı kontrol grubunda $82,8 \pm 19,2$, koroner grubunda $103,8 \pm 47,0$ olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu ($p=0,001$). Fibrinojen/albumin oranı syntax skoru düşük olan grupta $91,8 \pm 25$, syntax skoru orta-yüksek olan grupta $125,5 \pm 66,3$ olarak saptandı ve aradaki fark istatistiksel açıdan anlamlı olarak bulundu ($p=0,011$). Syntax skoru derecesi ile fibrinojen/albumin oranı arasında istatistiksel olarak anlamlı zayıf derece pozitif korelasyon bulundu ($r=0,359$, $p=0,002$). Syntax skoru derecesi ile hastaların yaşı arasında da istatistiksel olarak anlamlı zayıf derece pozitif korelasyon bulundu ($r=0,282$, $p=0,018$).

NKA+düşük syntax skorlu gruba karşı orta-yüksek syntax skorlu grubu karşılaştırarak yapılan multivariate logistik regresyon analizinde fibrinojen/albumin oranı, hastaların yaş ve cinsiyetlerinin syntax skoru derecesini etkileyen değişkenler olduğu ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık oluşturduğu saptandı. Fibrinojen/albumin oranı için OR:1,031, %95 CI (1,014-1,048), $p<0,001$ idi. Verilerin ROC analizinde

fibrinojen/albumin oranının 85 ve üzeri değerlerinin %68 sensitivite, %57 spesifite ile koroner arter hastalığının ciddiyetini gösterdiği saptandı.

Sonuç: Plazma fibrinojen/albumin oranı syntax skoru orta- yüksek olan hasta grubunda syntax skoru düşük olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksektir. Fibrinojen/albumin düzeyleri koroner arter hastalığı ciddiyetinin ngrdrcsdr.

Anahtar Kelimeler; Albumin, fibrinojen, fibrinojen/albumin oranı, Syntax skoru, stabil anjına pektoris



ABSTRACT

Purpose: The object of this study is to show the correlation between fibrinogen/albumin ratio and severity of coronary artery disease as a indicative parameter of diffusiveness of atherosclerosis.

Material and methods: This study was conducted on 135 patients at Dicle University school of Medicine Department of Cardiology between March 2016 - June 2016. Patients who are between 40-85 ages and underwent coronary angiography diagnosed with stable angina pectoris according to the guideline of stable coronary artery disease published by European Society of Cardiology on 2013 are included in this study. The severity of atherosclerosis was assessed by using Syntax scores. Patients were divided into a control group (n=65) and a diseased group (n=70) according to existence of normal coronary artery (NCA) or of stenosis in coronary artery. According to syntax score the diseased group was divided into two subgroups. The patients (n=45) who have low syntax score constituted one group and the patients (n=25) who have medium-high syntax score constituted the other group. Groups were similar on demographic and clinical characteristics. Fibrinogen/albumin ratio of the groups were compared.

Results: Fibrinogen/albumin ratio was $82,8 \pm 19,2$ in the control group and $103,8 \pm 47,0$ in the coronary group. The difference between the two groups were found statistically significant ($p=0,001$). Fibrinogen/albumin ratio was $91,8 \pm 25$ in the coronary group with low syntax score and $125,5 \pm 66,3$ in the coronary group with medium-high syntax score. The difference between the two groups were found statistically significant ($p=0,001$). We found a statistically significant weak positive correlation between the degree of syntax score and fibrinogen/albumin ratio ($r=0,359$, $p=0,002$). We found also a statistically significant weak positive correlation between the degree of syntax score and age of the patients ($r=0,282$ $p=0,018$).

We found fibrinogen/albumin ratio, age and gender of the patients are the parameters affect the degree of syntax score and have a statistically significant difference when we compared the patients with NCA+ the patients with low degree syntax score against with medium-high degree syntax score in multivariate logistic regression analysis. OR:1,031 %95 CI (1,014-1,048) $p<0,001$ for fibrinogen/albumin

ratio. In ROC analysis, value ≥ 85 of fibrinogen/albumin ratio demonstrates the severity of coronary artery disease in 68% sensitivity and 57% specificity.

Conclusions: Plasma fibrinogen/albumin ratio in patients with high degree syntax score is statistically significantly higher than with low degree syntax score. Fibrinogen/albumin levels are a predictor of the severity of coronary artery disease.

Keywords: Fibrinogen, albumin, fibrinogen/albumin ratio, Syntax score, stable angina pectoris



SİMGELER ve KISALTMALAR

AA:	Araşidonik asit
ADP:	Adenozin difosfat
AKS:	Akut koroner sendrom
ALT:	Alanin aminotransferaz
AMP:	Adenozin monofosfat
AMI:	Akut miyokart enfarktüsü
ASAP:	Anstabil angina pectoris
AST:	Aspartat aminotransferaz
CRP:	C-reaktif protein
DM:	Diyabetes mellitus
EF:	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG:	Elektrokardiyografi
HB-GF:	Heparin-binding growth factor
HDL:	Yüksek dansiteli kolesterol
HPL:	Hiperlipidemi
HT:	Hipertansiyon
IFN- γ:	İnterferon- γ
IL-1β:	İnterlökin 1 beta
KAH:	Koroner arter hastalığı
KKAH:	Kararlı koroner arter hastalığı
KKH:	Koroner kalp hastalığı
LDL:	Düşük dansiteli kolesterol
MI:	Miyokart enfarktüsü
MRFIT:	Multiple Risk Factor Intervention Trial
NO:	Nitrik oksit
NCA:	Normal coronary artery
NKA:	Normal koroner arter
PKG:	Perkutan koroner girişim
SVEF:	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu
TF:	Doku faktörü
VKİ:	Vücut kitle indeksi

TABLÖLER

Tablo 1:	Göğüs ağrısının geleneksel klinik sınıflandırılması	27
Tablo 2:	Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti'ne göre anjina ciddiyetinin sınıflandırılması	28
Tablo 3:	Syntax skoru algoritması	32
Tablo 4:	Çalışmada dışlanan hastalıklar	33
Tablo 5:	Kontrol ve hasta (koroner) grubunun demografik ve klinik parametreleri	38
Tablo 6:	Syntax düşük ve syntax yüksek alt gruplarının klinik ve demografik parametreleri	39
Tablo 7:	Korelasyon bulguları	40
Tablo 8:	Multivariate lojistik regresyon analizi	43

ŞEKİLLER

Şekil 1:	Ateroskleroz'un Gelişim Teorisi	3
Şekil 2:	Aterosklerozda süreç	8
Şekil 3:	Fibrinojen / albümin oranı ile syntax skoru arasındaki ilişki	31
Şekil 4:	Yaş ile syntax skoru arasındaki ilişki	31
Şekil 5:	ROC Eğrisi	33



1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner kalp hastalığı (KKH), günümüzün önemli morbidite ve mortalite sebeplerindendir. Sistemik hipertansiyon, dislipidemi, sigara ve diyabet koroner arter hastalığı için iyi tanımlanmış majör risk faktörleridir. Koroner olaylar her zaman geleneksel risk faktörleri olan kişilerde ortaya çıkmamaktadır. Miyokart enfarktüsü ve inme gelişen hastaların neredeyse yarısında hiperlipidemi bulunmamaktadır. Bu yüzden yeni risk faktörleri ve belirteçlerin araştırılması gerekmiştir. Karotis intima media kalınlığı (KİMK), koroner kalsiyum skoru, fibrinojen, endotel disfonksiyonu, CRP ve homosistein gibi belirteçler aterosklerozla ilişkilendirilmiştir (1).

Bu çalışmada iyi bilinen kardiyovasküler risk faktörlerinin yanında akut faz yanıtı olarak salınımı artan pozitif akut faz reaktanı fibrinojen ve negatif akut faz reaktanı olarak kan düzeyi düşen albüminin birlikte kullanılarak koroner arter hastalığı ciddiyetinin öngörülmesi amaçlanmıştır. Ayrıca vizkozitenin artmasının da koroner stenozun derecesini ve miyokart enfarktüsü (MI) riskini arttırdığı öne sürülmüştür. Bu çalışmada plazma vizkozitesi ile ilgili olan tam kan sayımı parametrelerinin stabil koroner arter hastalığının ciddiyeti ile ilişkisi araştırılacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ARTER DUVARININ ANATOMİSİ

Arter duvarını histolojide üç tabaka bulunur: tunika intima arter çeperi ve kan arasında bariyeri oluşturup, tunika media düz kas tabakasını ve tunika adventisya bağ dokusu tabakasını oluşturur (2).

Tunika intima: Tek hücre tabakalı endotelden oluşur, bazal membranla az miktarda pirimitif mezenkim hücrelerini de içerir.

Tunika media: Arterin duvarında en kalın tabaka olup, damarsal düz kas hücrelerinden meydana gelmiştir.

Tunika adventisya: Arterinlerin en dıştaki tabakasını oluşturur. Tunika adventisyada fibroblast, mast hücresi, adiposit, sempatik sinirlerin uçları, kan damarları ve lenfatikler bulunmaktadır. Normal arterlerde mediada iç kısımla intimal tabaka avasküler bir yapıdır (2).

2.2. ATEROSKLEROZ

KV hastalıkları meydana getiren en sık sebep aterogenezisle, üzerine eklenmiş trombozdur (3,4). İlk olarak 1856 yılında Rudolph Virchow aterosklerozun, plazmanın komponentlerinin arterlerin duvarlarında inflamatuvar bir cevap oluşturduğunda meydana geleceğini ileri sürmüştü. Ancak günümüzde ateroskleroz gelişimi, arterlerin intima tabakasında plazma kaynaklı aterojen lipoprotein birikimine karşı oluşan kompleks bir inflamatuvar fibroproliferatif reaksiyona bağlanmaktadır (3-5).

Aterosklerozla ilişkili olarak gelişen semptomlar ve bulgular mevcut plakların dejenerasyonuna, plakta fissür gelişmesine ve plakta rüptür gelişmesi benzeri plak bağımlı komplikasyonlar ile alakalıdır. Vasküler duvarın, lipidlerle dolu içeriğine karşı oluşturduğu inflamatuvar cevap veya onarım yanıtı plakta vazgeçilemez bir komponenttir (6).

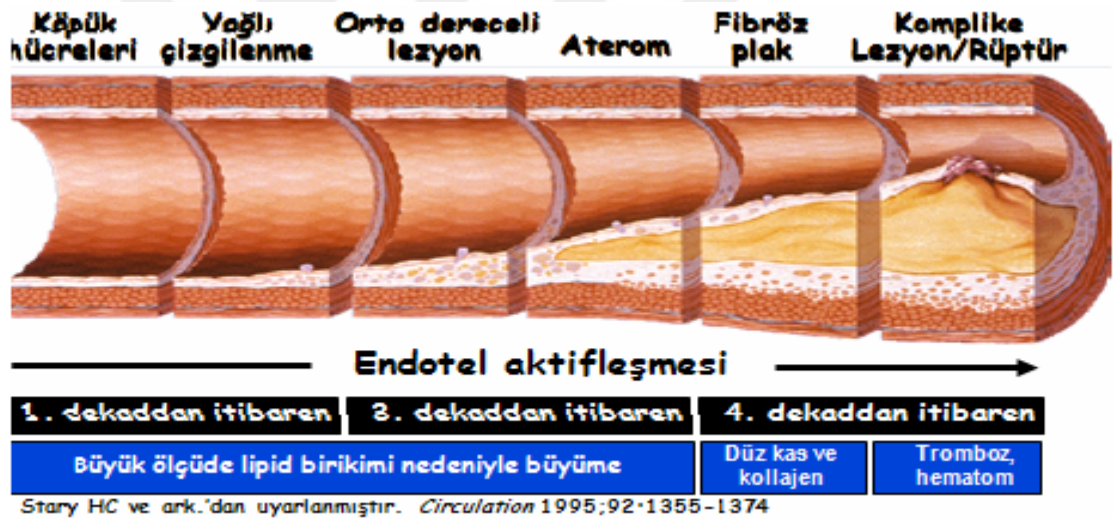
Patologlara göre üç tip aterosklerotik plak vardır:

1.Yağlı çizgilenme

2.Fibröz plak

3.Komplike lezyon

Yağlı çizgilenme lipid damlacıklarıyla dolmuş makrofajın intima tabakasında birikimiyle meydana gelir. Bunlara köpük hücreleri denir. Fibröz plaklardaysa lipidler köpük hücrelerinde ve hücre dışı matriksin içerisinde bulunurlar. Komplike lezyonlarda lipid, inflamatuvar hücre ve fibröz dokuya ilaveten hematomları ya da trombotikleşmiş depozitleri içerir. Komplike lezyonlar daha çok fibröz plağın rüptürü sonucu oluşurlar. Hassas plağın üç tipik histolojik özelliği vardır; büyükçe bir lipid çekirdek, inflamatuvar hücre birikmesi ve ince fibröz kep (7). Çatlayan plak içeren aortta, hassas lezyonda stabil ateroma nazaran dört kat fazla lipid ve sekiz kat fazla makrofaj alanıyla üçte bir kalınlığında fibröz kep vardır (8). Ancak bu durumlar kesin bir şekilde ortaya konulamamıştır (Şekil 1).



Şekil 1: Aterosklerozun Gelişim teorisi. Hassas plakta rüptür (%75) ya da erozyon (%25) ile AKS meydana gelir. Hassas plaklar lipidçe ve makrofajca zengin, düz kas hücrelerine fakirdir. Fibröz kapsülleri incedir ve doku faktör içerikleri artmıştır. Plağın yırtılması proteolitik enzimlerle ya da fibröz kapsülün en güçsüz noktası olan omuz bölgesinden olur.

2.2.1. Aterosklerozda histopatoloji

Amerikan Kalp Cemiyeti Damar Lezyonları Komitesince lezyonun progresyonu sekiz farklı evreye ayrılmıştır (9,10).

Tip I Lezyon: ilk önce oluşan lezyon olup çok az miktarda lipid birikimi ve nadir miktarda köpük hücrelerini içerir.

Tip II lezyon: Köpük hücreleri daha çok bulunmaktadır, arter duvarının iç kısmında sarı, kabarık yağlı çizgilenme biçiminde görünür.

Tip III lezyon: Bu lezyonlarda küçük hücre dışı lipid depozitleri mevcuttur. Lipidler makrofajlar ve T hücreleri altında, derin kısımlarda birikirler. Zamanla bu lezyon aterom plağa dönüşür. Buraya kadarki lezyonlar sonra oluşan lezyonların öncüleridirler ancak semptomlara sebep olmazlar.

Tip IV lezyon: Bu lezyonlarda hücre dışı lipid miktarları artmıştır. Hücrelerin olmadığı kolesterole zengin bir havuz meydana gelmiştir. İnflamatuvar hücreler lipid çekirdeğini sarmıştır ve ince düz kas hücre tabakasıyla birlikte bağ dokusundan oluşan bir örtü vardır. ile örtülmüştür. Yırtılmış tip IV lezyonlarda trombus meydana gelir. Bu lezyonlar genel olarak yarım ay şeklinde olup vasküler duvar kalınlaşmıştır. Bu safhada lümenin çapı, arterde oluşan remodelinge muhafaza edilir.

Tip V lezyon: Bu lezyonlarda yoğunca bir bağ doku depolanması olur, lipid çekirdek fibröz bir başlık ile sarılmıştır. Bu lezyon genellikle çok iridir ve bu sebeple arterde remodeling oluşmadığından lümenin çapı daralmıştır.

Tip VI lezyon: Bu lezyonlar genellikle Tip V plaklardaki tromboz ya da hematoma komplikasyonu ile oluşurlar. Lezyon oluşmasının sebebi plağın rüptürüdür. Anstabil anjina ve akut miyokart enfarktüsü gibi klinik durumlar genellikle Tip VI lezyonlarla ilişkilidir.

Tip VII plaklar kalsifiye olmuştur.

Tip VIII plakların tamamı kollajenle birlikte düz kas hücrelerince meydana getirilmiştir. Bu plaklar tip V ile tip VI plaklara nazaran daha stabil olup, tip V ve VI plakların tip VIII plaklara dönüşmesiyle klinik olarak anlamlı fayda sağlanır. Statinlerin bu şekilde plağın stabilize olmasını sağladığını gösteren bir çok çalışma vardır (11). İlerlemiş tip IV ile V plaklar semptomla sebep olur. Batılı topluluklarda çoğu insanda plağın varlığına rağmen herkeste İKH oluşmaz. Risk faktörleri plakların sayısı ile alakalıdır. Hastalık oluşarlarda DM, HPL, HT, sigara gibi unsurlar semptom oluşturabilecek plak sayısında artışa sebep olur (12).

2.2.2. Aterogenez Hipotezleri

Ateroskleroz patogeneğinde çok sayıda hipotez ileri sür÷lmüştür. En çok kabul edilen hipotez, hasara karşı oluşan yanıt hipotezidir (13,14).

Hasara yanıt hipotezi: Tekrar eden veya kronikleşen endoteldeki hasar, hasara yanıt hipotezinde en önemli aşamadır (13). Buradaki hipoteze göre olaylar endoteldeki disfonksiyonla tetiklenmektedir. Toksik, mekanik, metabolik, immün olay ve enfeksiyöz durumlar endotelde disfonksiyona sebebiyet verir. Sigara, HT, DM, HPL, okside LDL gibi klasik risk faktörlerinin çoğu endotelin işlevini bozmaktadır. Endotel tabakasının, kana vasküler duvar arasındaki bariyer fonksiyonu, seçici geçirgenliği, antitrombotik özelliği bozulur. Neticede oluşan inflamatuvar-proliferatif süreç ardından aterosklerotik plak gelişir (14). Aterosklerotik lezyonlar endoteldeki hasarın endotel disfonksiyona yol açması, hücre bazlı etkileşimlerin oluşması sonucunda meydana gelmektedir (15).

Hasara cevap hipotezinin kökeninde aşağıdaki özellikler vardır (14):

1. Genellikle hafif, fokal, kronik endotel hasarı alanları meydana gelmesi ile neticelenen endotel permeabilitesinde artış veya diğer endotel fonksiyon bozuklukları.
2. Esasen LDL ya da modifikasyona uğramış LDL'yle VLDL lipoproteinlerinin vasküler duvara doğru geçişinde artma olması.
3. Hasarlı alanlarda endotel hücrelerini, monosit ve makrofajları, T lenfositlerle intima'daki veya medya'daki düz kas hücrelerini kapsayan bir seri hücre bazında etkileşimin meydana gelmesi.
4. İntima'daki düz kas hücrelerinin çoğalması ve ekstrasellüler matriks oluşumu.

Bunun dışında lipit hipotezi, trombojenik hipotez ve monoklonal hipotezler de bulunmaktadır (15).

2.2.3. Ateroskleroz Patogenezi

Plakların oluşmasında öncelikle, aterojen lipoproteinler endotel duvarından endotel altına geçer. Bu lipoproteinlerin birikimiyle modifikasyon ve toplanma hasıl olur. LDL intima eliminasyonu sınırlı olup, LDL hücre dışı matrikste tutulur. Matriksteki proteoglikanların LDL afinitesi; LDL'nin matrikse bağlanması sağlar ve LDL'den oluşan bir havuz meydana gelir. İntimada LDL enzimatik veya

enzimatik olmayan bir seri değişikliğe uğrar. Agregasyon, oksidasyon ve degradasyondan oluşur bu modifikasyon. Oksidasyon ile lizofosfatidilkolin benzeri modifikasyona uğramış lipidler salınır. Bunların bir kısmı sinyal molekül gibi davranarak endoteldeki hücrelerin aktivasyonunu sağlar ve Vascular cell adhesion molecule-1 salınımına yol açar (16). VCAM, monosit ve T lenfositler için reseptör vazifesi görmektedir. Modifikasyona uğrayan lipoproteinler daha aterojenik olurlar (17).

Deney hayvanları HPL gibi proaterojenik faktörlere maruz bırakılmış ve bunların, intima tabakalarında, kandan menşey alan lipid birikimine ek olarak endotelin yüzey kısmında da lökosit adhezyon moleküllerinin çoğaldığı gösterilmiş (18). Proinflamatuvar-sitotoksik olan okside LDL, çöpçü hücrelerce tanınır hücreye alınmaktadır. Makrofajlar fagositozla hücrede lipidleri biriktirir ve köpük hücrelerinin meydana gelmesi izlenir. (Şekil 8). Çöpçü reseptörler natür LDL reseptörlerine benzer şekilde down regülasyona uğramadığından, irregüler alınının devamıyla hücreler lipidlerle dolar. Meydana gelen makrofaj köpük hücreleri, TNF-alfa ile metalloproteinazları ve prokoagülan doku faktörü dahil, inflamatuvar sitokinleri oluşturur (19,20).

Lipoprotein retansiyonu ApoB ve matrix proteoglikanları arasında oluşan etkileşim ile olur (21,22). Endotel ve düz kas hücreleri tarafında üretilmiş kemotaktik sitokinlerle, lipidlerin birikmesi ve modifikasyonu artar. Yağlı çizgilenmeler, endotelde köpük ve T hücrelerinin hücre dışı kolesterol ile birikmeleridir.

Aktive makrofajla T hücreleri aterosklerozlu plakta immün reaksiyonu gösterir. İmmünglobulinlerin lezyondaki varlığı gösterilmekle beraber B hücreleri plakta bulunmamaktadır. Benzer olarak, aterosklerozlu arteri saran tunika adventisya bölümündeki inflamatuvar infiltrat içinde plazma hücreleri bulunduğu halde plakta bu hücreler çok azdır. İmmünite ile ateroskleroz oluşumu arasındaki bağlantı, oksidasyona uğramış LDL'ye karşı meydana gelen otoantikorların aterosklerozlu kişilerde ve hastalık deneysel modelinde yüksek titrede gösterilmesiyle kanıtlanmıştır. Aterojen substratlardan ateroskleroz sürecini kolaylaştıran diğer bazı molekül çeşitleri; Isı şok proteini 60, Chlamydia pneumoniae proteinleriyle Herpes simplex tip 1 antijenleridir (23).

Makrofajlar, hücreye aldığı modifikasyona uğramış lipoproteinleri, hücrenin membranındaki MHC-2 aracılığıyla immün sistem hücresine sunar. Buradaki modifikasyona uğramış lipoprotein antijenik bir yapı olarak immünolojik reaksiyonların merkezindedir. Antijen/MHC-2 kompleksleri, CD4 (+) T hücreleri tarafından tanınır ve T hücre aktivasyonu ile otokrin büyüme faktörleriyle sitokinler salgılanır. Böylece sellüler sitotoksosite artar.

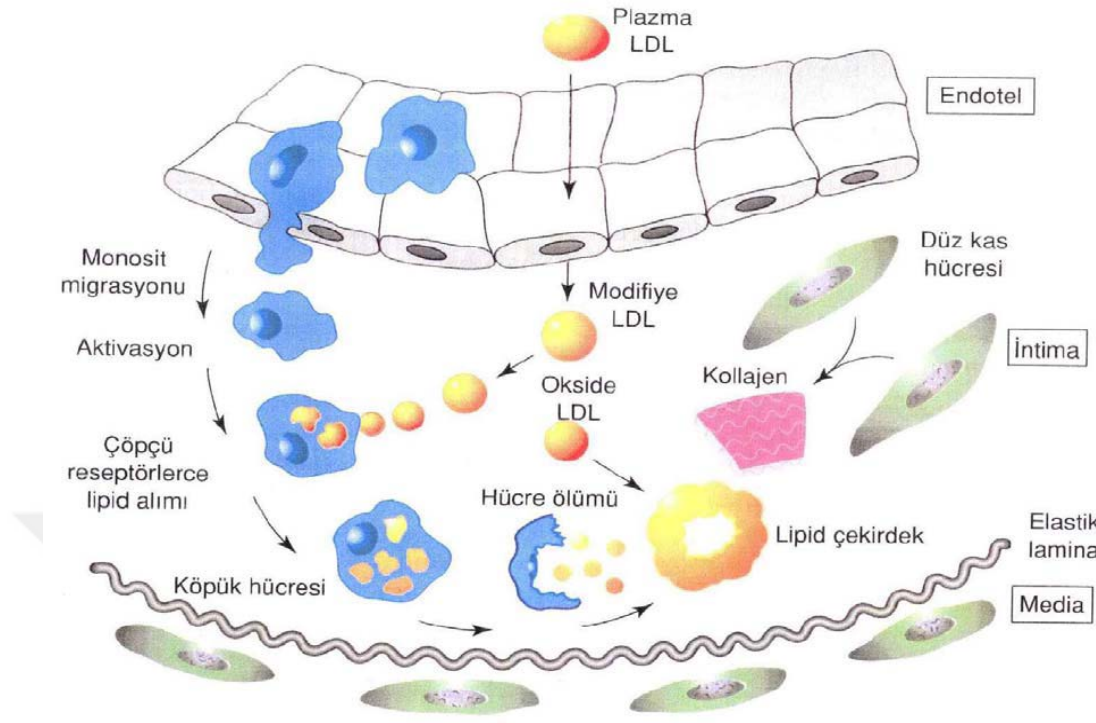
Aterosklerotik plaktaki T hücreleri genellikle, makrofajların aktivasyonuna ve inflamasyona sebep olan T helper 1 tipindedir. Plağın oluşumunda ve inflamasyon gelişmesinde T hücreleri, özellikle de T helper 1 hücreleri pro-inflamatuar regüle edici etkileriyle rol alır (24). Th-1 hücrelerinin salgılamış olduğu en önemli sitokin bariz vasküler aktivitesi olan IFN-gama'dır. IFN-gama fagositozun artması için makrofajların uyarılmasını sağlar; TNF α ile IL-1 gibi inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına böylece proteolitik enzimlerin meydana gelmesine sebep olarak çok miktarlarda toksik oksijen radikalleriyle nitrik oksit oluşumuna yol açar (25). Oluşan bütün bu immün reaksiyonlar, ateroskleroz oluşumunu kolaylaştırır.

Lipid Çekirdek

Lipid çekirdeği, intimaldaki bağ doku hücre kalıntıları ve kolesterolce meydana getirilen potansiyel boşluktur. Hücre dışı lipidlerin bir bölümü direkt olarak intimal proteoglikanlara bağlı LDL kaynaklıdır (2). Makrofajlar LDL oksidasyonu ile meydana gelen peroksidazlarla öldürülebilirler, fakat günümüzde makrofaj hücre ölümünün apoptozis aracılığıyla olduğuna inanılmaktadır(26). MCSF-1 gibi büyüme faktörlerinin tükenmiş olması, hücresel plaklarda çok miktarda olan TNF α ile beraber, apoptozisin indüklenmesine yol açar. Çekirdekdeki makrofajlarca TF salınması da bu bölgeyi trombojenik yapar (27).

Yağlı Çizgilenmeler ve Plakların Oluşması

Düz kas hücrelerinin endotel altına göçü ile lipid çekirdeğin endotel yüzeyinden ayrılmasını sağlayan fibröz bir başlık meydana gelir. Buna fibröz başlık denir.



Şekil 2: Aterosklerozda süreç. LDL intimaya geçer, burada modifikasyona uğrar. Böylece monosit göçüyle sonuçlanan değişiklikler başlamış olur. İntimada daha da çok oksidasyona maruz kalan LDL, makrofajlarca aktif şekilde alınınca köpük hücreleri meydana gelir. Makrofajların ölümü ile, lipidler serbestleşerek çekirdek oluşturulur. Endotel hücreleri ile makrofajlarca exprese edilen büyüme faktörleri, düz kas hücrelerinde proliferasyonu ve bağ dokusunun matriksindeki sentez olayını tetiklerler (28).

2.2.4. Aterosklerozun patogenezi etkileyen molekül ve faktörler

Adezyon Molekülleri Endotelin disfonksiyone olması hücre yüzeyindeki adezyon molekülü sayısını artırır. ICAM-1 ve VCAM-1, lökositlerde endotel hücrelerine kolay tutunma kabiliyetini artırır. Yüksek kolesterolli diyetle beslenen tavşanlarda, lezyonlu arter bölümlerinde, endotelin yüzeyinde VCAM-1 seviyelerinin arttığı gösterilmiştir.(29,30).

Monosit ve lenfositlerin endotelin yüzeyinde VCAM-1 reseptörüne tutunması ile adezyon gerçekleşir. Lökosit endotelde, selektin ailesinden molekül ve reseptörlerle etkileşince yuvarlanma başlar.Gap junction lar ile hücre dışı bölgeye

geçiş öncesi endotel yüzeyine sıkı adezyon gerçekleşir. Akabinde intima'ya geçerler ve endotelin hücreleri arasından transmigre olurlar. Buradaki transmigrasyonu MCP-1 ve öbür kemotaktik ajanlar kolaylaştırır. Sitokinler de lökosit birikmesinde regüle edicidirler. Lipoproteinler modifiye olunca damar duvarı hücrelerinden sitokinlerin salınmasını artırır, böylece lipoprotein modifikasyon ve birikimi ile lökositlerin birikimi arasında artı bir bağlantı sağlanmış olur.

İntegrinler hücrelerin birbirine ve ya çevresindeki yapılara tutunmasını sağlamaktadır. Plağın komplike olması ile aktivasyona uğrayan trombositlerin endoteldeki hücrelere ve subendotel yapıya tutunmasında rol alan Glikoprotein IIb/IIIa reseptörlerinin yapısı da integrindir (31). E-Selektinin ve P-selektinin de lökositlerin çağrılmasında ve göçünde rolü vardır (31).

Sitokinlerin etkisi

Sitokinler aterosklerozun başlangıcında, adezyon moleküllerin endotelde miktarlarının artmasında, plağın komplike olması aşamasında rol alır. Esas koagülasyon öncüsü sitokin IL-6'dır. İnterlökin 1, TNF - α , C-reaktif protein gibi sitokin grubu, adezyon moleküllerinde salınmayı artırır ve endotele daha fazla lökositin ve LDL'nin bağlanmasına sebep olup ve trombojeniteyi artırır.

Bir diğer sitokin MCP-1, daha fazla sayıda monositi plak bölgesine çeker (32). IFN- γ 'nın düz kas hücrelerinde apoptozise sebep olup plakta hasara yol açtığına inanılır (32,33). İL-1 β ve TNF alfa makrofaj aktivasyonu ile metalloproteinazın salgılanmasını uyarır, bu madde akut koroner sendromların oluşumundaki önemli rol alır (34,35). Sitokinler ayrıca, akut faz reaktan yapımını uyarır (36).

Büyüme faktörleri: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü, fibroblast büyüme faktörü, transforme edici büyüme faktörü β , heparin bağlayıcı epidermal büyüme faktörü, insülin benzeri büyüme faktörü gibi faktörler çeşitli aşamalarda ateroskleroz sürecinde rol alırlar.

2.3. AKUT FAZ REAKTANLARININ ATEROSKLEROZ VE İNFLAMASYONDAKİ ÖNEMİ

Aterosklerotik plak rüptürü neticesinde izlenen trombosit agregasyonu ve tromboz akut iskemik sendromlara yol açar (37). 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 (38-40). Bu moleküller serum C-reaktif protein (CRP), pentraxin 3, amiloid A, homosistein ve fibrinojendir (38-40).

2.3.1. C-Reaktif Protein

CRP karaciğerden sentez edilen bir plazma proteini olup sistemik inflamasyonu gösteren dinamik ve duyarlı bir belirteçtir (41). CRP düşük dansiteli lipoprotein (LDL)'e bağlanıp aterosklerotik plaklarda gösterilmiştir. Bu nedenle akut koroner sendromlardaki (AKS) önemi araştırılmıştır (42-44). Yüksek CRP düzeyleri ile akut koroner sendromlar arasında ilişki gösterilmiştir (28-40). Liuzzo ve ark. (45) 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. (46) perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastalarda CRP düzeyini 1 aylık ölüm ve mi riskini öngördüren bir parametre olarak tespit etmişlerdir. CRP generalize inflamasyon ve aterogenezle ilişkili inflamasyonu gösteren iyi bir belirteçtir (47-49).

2.3.2. Fibrinojen

Faktör I olarak da bilinen fibrinojen yapıcı disulfid köprüler ile kovalent bağlarla bir arada tutulmuş büyük bir ikili moleküldür (50).

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 (51,52).

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 KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak belirtilmiştir (51,52). 1984 - 1998 yıllarında, 22 çalışmayı içeren metaanalizde fibrinojen konsantrasyonu ile kardiyovasküler hastalık arasında ilişki incelenmiş, yüksek fibrinojen seviyesinin kardiyovasküler hastalıklar için yüksek riski gösterdiği saptanmıştır. (53).

2.3.3. Lökositler

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

İskemik inme, periferik arter hastalığı, AMI hastalarında lökositler koroner arter hastalığının bir belirtici olması açısından değerlendirildi. İskemik olayları takiben ilk bir hafta içerisinde lökositoz özellikle de nötrofiller yüksek riskli hasta grubunda iskemik dolaşım hastalıkları ile ilişkili bulunmuştur (54).

Nötrofiller

Nötrofiller trombus formasyonuna yol açarlar. Akut stres, travma, AMI gibi durumlarda dolaşımında 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 (55).

2.3.4. Albümin

Albümin majör plazma proteini olup normal değer aralığı 35-50gr/l 'dir. Birçok endojen (bilurubin, hormonlar ve yağ asitleri) ve eksojen(ilaçlar) moleküllere bağlanır. Albümin, plazmadaki en yaygın protein olup kandaki proteinlerin %60'ını teşkil eder.

Suda çözünürlüğü az olan yağ asitlerinin kanda en önemli taşıyıcısı albümindir. Ayrıca, serbest oksijen radikallerine bağlanıp onları kontrol eder, bilirubin gibi suda çözünmeyen metabolizmanın toksik ürünlerine bağlanarak bunları zararsızlaştırır (56).

Albümin plaletelet fosfolipaz A2 (PLA2) aktivitesini artırarak plaletelet fosfolipidlerinden araşidonik asit (AA) sentezini artırır. Ancak araşidonik asitten tromboksan A2 sentezini inhibe eder (57). 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 (58).

Albümin fibrinolizisi artırıp, kırmızı kan hücresi agregasyonunu inhibe eder. Fibrinojenin endotel hücrelerine bağlanmasını nötralize eder (59). Bu sayede albümin fibrinojenin birçok protrombotik etkisini antagoneze 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 (60). 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 (61). Aynı zamanda albümin diyabetik hastalarda antioksidan aktiviteyi modüle eder (62).

İki büyük çalışmada, Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ve British Regional Heart Study çalışmasında düşük albümin düzeyi ile vasküler olay insidansında artış gösterilmiştir (63,64).

2.4. ATEROSKLEROZDA RİSK FAKTÖRLERİ

Bunlar, modifiye edilebilen ve sabit risk faktörleri başlığı altında 2 ye ayrılır. Genetik ve cinsiyet sabit risk faktörlerini oluşturur, Obezite, HT, HPL, DM, sedanter

hayat, sosyal sınıfı, sigara içiciliği ve A tipinde kişilik ise modifiye edilebilen faktörlerdir (65).

Bu faktörlere ek olarak; endotelde disfonksiyon, lipoprotein (a), homosistein ve CRP seviyesi yüksekliği yeni risk faktörleri olarak kabul edilmektedirler.

Yaş: Erkeklerde 45 yaş ve üstü, kadınlarda 55 yaş ve üstü olmak.

Cinsiyet: Menapozdan önce KAH'a kadınlarda erkeklerden daha az rastlanır. Menapozdan sonra, 60 yaş ve üzerinde bu risk eşitlenir. Reprodüktif çağda östrojen koruyuluğu bu farka sebep olur. Menapozdan sonra östrojen yapımı azalır ve LDL seviyesi artıp, HDL seviyesi düşer (66).

Aile öyküsü: Aile hikayesi pozitiflerde; KAH riski 1,3 ile 1,6 kat arasında yükselmiştir (67). Bunlarda, genetik meyil, obezite, HT, HPL, DM gibi risk faktörleri beraber görülebilir (65).

Sigara: Sağlıklı gençlerden sigara içenlerde endotele bağımlı vazodilatasyonda doz bağılı ve reversibl bozulma gösterilmiştir. (68). KAH'ın neden olduğu ani ölümlerde, sigara içicilerde içmeyenlere göre daha fazla koroner trombus gösterilmiştir. (69). Sigara doku faktör ekspresyonunda artışa sebep olarak plak trombojenitesini artırır (70).

Hipertansiyon: KKH, ateroskleroz, inme gelişimi için risk faktörüdür. Koroner damarlardaki aterosklerozun yaygınlığı, kan basıncı yüksekliğinin başlama yaş ve şiddeti ile orantılıdır ve sistolik basınç ile diyastolik basınç arasındaki fark olan nabız basıncı aterosklerozun meydana gelmesi açısından sistolik ve diyastolik basınçlardan daha önemlidir (71).

Hiperlipidemi: Total kolesterolün ve LDL kolesterolün yüksekliği, düşük serum HDL si, bağımsız risk faktörleridir (72). LDL, çapı küçük olduğundan intimaya kolay girer ve birikip modifiye olur. Bu nedenle ateroskleroz sürecinde önemli rol alır. Karaciğerden dokulara kolesterolü LDL taşımaktadır.. LDL'nin yüksek oluşu vasküler duvarda kolesterolce yoğun aterom plak oluşumu ve gelişiminde sorumludur. Öteki lipoproteinlerden VLDL ve şilomikron grubu yapıca büyük olmaları sebebi ile LDL gibi vasküler duvardan geçemezler. Bu sebeple aterosklerozda önemli rol almazlar (73).

Diyabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom: Mikro ve makroanjiopatiye sebep olması nedeni ile diyabet kuvvetli bir KV risk faktörüdür (74). Metabolik sendrom temelde obezite, yüksek trigliserit seviyesi, HT, insüline direnç gibi komponentler içermektedir ve KVH açısından önemli risk oluşturur.

Lipoprotein(a): Lipoprotein (a)'nın seviyesinde artışlar plazminojen trombolitik aktivitesinde inhibisyona yol açar.

Fibrinojen ve D-Dimer: Fibrinojen seviyesi, trombosit agregasyonunu ve kanın akışkanlığını etkilemektedir ve plazminojenin bağlanması ile etkinleşir, trombin ile birlikte pıhtının oluşmasında son basamağı yönlendirmektedir. Fibrinojen yaşla, obeziteyle, sigarayla, diyabetle, LDL kolesterol düzeyiyle, alkol kullanımıyla, egzersiz seviyesi ile ve ters olarak HDL seviyesiyle bağlantılıdır (100). Kardiyak araştırmalarda fibrinojenin seviyesiyle KV risk arasında anlamlı pozitif ilişki gösterilmiştir (75). D-dimer, dolaşımdaki fibrinin döngüsündeki yaygınlığı gösterir. D-dimer arteriel trombozu öngörmede sınırlı kullanıma sahiptir. Şüpheli venöz tromboembolinin araştırılmasındaysa kuvvetli klinik kullanıma sahiptir.

2.5. KARARLI KORONER ARTER HASTALIĞI

2.5.1 Tanımlar ve patofizyoloji

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

İskemi sonuçları:

-İskemi bölgesinden gelen venöz kanda artmış hidrojen ve potasyum iyonu seviyesi

-Ventrikülde diyastolik, akabinde sistolik disfonksiyon ile karakterli segmenter duvar hareket bozuklukları

-ST/T dalga değişiklikleri

-Anjina (76,77).

2.5.2. Epidemiyoloji

Klinik prezentasyon çeşitli olduğundan, hastalığın prevalansını ve insidansı saptamak zordur. Epidemiyolojik olarak, stabil anjina esasen öyküye dayanan bir tanımlama olup bu sebeple klinik karar esas alınır. Rose anjina anket özgülüğü %80-95’ir, fakat duyarlılık, klinik tanı EKG bulguları ve KA ile karşılaştırıldığı zamana %20-80 arasında değişkenliği göstermektedir (78).

Anjina prevalansı iki cinsiyette de yaş ile beraber artarak, kadınlarda 45 ile 64 yaş aralığında %5-7 olurken, 65 ile 84 yaş aralığında %10-12’ye, erkeklerde 45 ile 64 yaş aralığında %4-7 iken 65 ile 84 yaş aralığında %12-14’e çıkmaktadır (79). İlginçtir ki, orta yaştaki kadınların anjina sıklığı erkeklerinkinden yüksektir. Kadınlarda fonksiyonel koroner arter hastalığı prevalansı (mikrovasküler anjina gibi) daha yüksek olduğundan ileri yaşla bu sonuçlar tersine döner (80,81).

Eldeki kayıtlara göre, batı toplumlarında 45 ile-65 yaş aralığındaki erkeklerde komplikasyon gelişmeyen anjina pektoris yıllık insidansı yaklaşık %1,0, 65 yaş altı kadınlardaysa insidans bunun biraz üstüne çıkmaktadır (79,82). Yaş ile beraber bariz bir artış olmaktadır, 75 ile 84 yaş aralığında kadınlar ve erkeklerde insidans %4 civarına gelmektedir. (82). Anjinanın insidansı koroner arter hastalığı mortalitesinde gözlemlenen uluslararası değişikliğe paraleldir (82,83).

Zamanla koroner arter hastalığına bağlı yıllık ölüm oranında düşüş meydana geldiği varsayılmaktadır (84). Fakat, hikayesinde koroner arter hastalığı tanısı almış olanların prevalansı değişmemiştir. Bu sonuç, koroner arter hastalığı hikayesi olanların prognozunun iyileştiğini düşündürür. Tanısal yöntemlerin sensitivitesinin artışı da, prevalans artışına katkıda bulunur.

Yakın zamandaki klinik verilerle, stabil anjinalı olup koroner anjiyografisinde stenoz saptanmayan hastalardan üçte ikisinde koroner vazomotor disfonksiyon olduğu düşünülmektedir (85).

2.5.3. Doğal seyir ve prognoz

Hastaların çoğunda, ilk bulgu endotelde disfonksiyon ile mikrovasküler hastalık olmaktadır. Bunlar, hastalığa bağlı komplikasyonların risk artışı ile bağlantılıdır (86-88).

Eldeki verilere göre, yıllık mortalite oranı %1,2-2,4 arasında olup (89-94) kardiyak ölümden yıllık insidans %0,6 ile 1,4 arasında, ölümcül olmayan miyokart

enfarktüsü insidansıysa Anjina için İkinci Randomize Girişim Tedavisi çalışmasına (92) göre %0,6, Revaskularizasyon ve Agresif İlaç Kullanarak Klinik Sonuçların Değerlendirilmesi çalışmasına (89) göre %2,7 arasında değişmektedir. Bu sonuçlarla gözlemsel kayıt dataları örtüşmektedir (76,95).

Sağlığın Devamı için Aterotrombozun Azaltılması çalışması KKAH olan topluluklarda prognoz hastalığın başlangıcındaki klinik, fonksiyonel ve anatomik özelliklere göre çeşitlilik arz edebileceğini göstermektedir (96).

Koroner arter hastalığı gelişmesine sebep olan klasik risk faktörleri(97-99), HT (100) HPL (101) DM (102) sedanter yaşam (103) obez olmak (104) sigara (100,104) ve aile hikâyesi (105) muhtemelen aterosklerozdaki süreci hızlandırdıkları için, prognozu olumsuz etkilemektedir. Fakat uygun tedaviyle bu riskler azaltılabilir (106-108). Hastalık şüphesi ya da tanısı olanlarda kalp hızındaki yükseklik de kötü prognoza işaret eder (109). Genellikle, SVEF düşmüş, kalp yetersizlikli, çoklu damar hastalıklı, koroner stenozları daha çok proksimal kısımlarda yerleşmiş, lezyonun derecesi daha yüksek, iskemisi yaygın, işlevsel kapasitesi kötü, yaşı ileri, şiddetli depresyon ve ciddi anjinası olanlarda prognoz kötüdür (110-113)

2.5.4. Tanı ve değerlendirme

Kararlı KAH'nın tanısında ve değerlendirmesinde; bariz HPL, glikoz yüksekliği ya da öteki biyokimyasal risk faktörleri araştırılır ve stres test ya da koroner görüntüleme gibi spesifik kardiyak araştırmalara başvurulur (77).

2.5.4.1 Belirti ve bulgular

Dikkatli anamnez göğüs ağrısı tanısının mihenk taşıdır. Çoğu olguda, iyi bir anamnezle tatmin edici tanıyı elde edebiliriz, tanının doğrulanması, öbür tanıların dışlanması, alttaki hastalığın ciddiyetinin belirlenmesi için genellikle fizik muayene ve nesnel tetkiklerin yapılması gereklidir (114).

Anjina pectoris; ağrının yerleşim yeriyle, karakter ve süresiyle , efor ile ya da diğer presipite edici veya rahatlatıcı faktörlerle ilişkilidir. Bu ağrı genel olarak, sternum yanına yerleşmiştir, fakat epigastrik bölgeden çene altına ya da dişlere, kürek kemikleri arasından kollara, el bileğiyle parmaklara dek hissedilebilmektedir. Baskı, daralma ya da ağırlık hissi sıkıntı hissini tarif eder; ki zaman da boğaz sıkıcı, daraltıcı ya da yanma tarzındadır. Dispne,yorgunluk, bayılma, , bulantı, huzursuz

olma ve kötü bir olay olacakmış hissi gibi daha az spesifik belirtiler de olabilir. Dispne hastalığının tek bulgusu olabilir ve bu bulguyu akciğer hastalığına bağlı dispneden ayırmak zor olabilir.

Sıkıntı hissi 10 dk kadar sürer.Egzersizle, özel faaliyetler veya emosyonel stres ile ilişkidir ,bu faktörlerin ortadan kalkmasıyla ağrı kaybolur.. Anjina yürümenin devam etmesiyle ya da tekrar egzersiz yapılmasıyla azalabilir (115). Nitratlar anjinayı hafifletir.

Anjina tanımları Tablo 1’de gösterilmektedir (116). Atipik anjina, nitratlara yanıt verir fakat presipite edici faktörü bulunmaz. Koroner vazospazm ihtimali de gözardı edilmelidir (117). Atipik anjina, yerleştiği yer ve şekil bakımından anjina benzeri olan, efor ile tetiklenen ama efordan bir müddet sonra başlayıp, nitratlara iyi yanıt vermeyen ağrı olan mikrovasküler anjinayı da kapsamaktadır (118).

Tablo 1 Göğüs ağrısının geleneksel klinik sınıflandırılması (77)

Tipik anjina	Aşağıdakilerin tamamını içerir: • Sternum arkasında tanımlanan nitelikte ve sürede rahatsızlık duyulması, • Eforla ya da emosyonel stresle tetiklenmesi • Dinlenmekle ve/veya nitrat ile dakikalar içerisinde geçmesi.
Atipik anjina	Yukarıdaki özelliklerin 2 tanesini kapsar.
Anjina dışındakiler	Yukarıdaki özelliklerin sadece bir tanesine karşılık gelir veya hiçbiri bulunmamaktadır.

Anjina dışı olgularda ağrının kardiyak olmayan sebepleri araştırılmalıdır(114).

Kanada Kardiyovasküler Cemiyetinin sınıflaması stabil anjinanın derecelendirilmesi sıkça kullanılan bir sınıflama sistemidir (Tablo 2).

Tablo 2: Kanada Kardiyovasküler Cemiyetine göre angina ciddiyetinin sınıflandırılması (119)

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

a: Yaklaşık olarak 100-200 metre ye eşdeğerdir.

Anjina pektoristen şüphelenilen bir hastanın fizik muayenesi; anemi, hipertansiyon, kalp kapak hastalığı, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati veya aritmilerin varlığını ortaya koyma açısından önemlidir. Ayrıca pratisyen hekimlerin vücut kitle indeksini (VKİ) ölçmeleri, kalp dışı damar hastalıklarının varlığını araştırmaları [periferik nabız palpasyonu, karotid ve femoral arterlerin dinlenmesi ve ayrıca ayak bileği-kol indeksinin ölçülmesi] ve tiroit, böbrek hastalığı veya diyabet gibi eşlik eden klinik durumlara ait belirtileri incelemeleri önerilir. Ayrıca, çarpıntı ile belirtilerin tekrarlatılmasına da çalışılmalıdır (bu KKAH tanısı olasılığını zayıflatır) (120).

2.5.4.2. Non-invaziv kardiyak incelemeler

2.5.4.2.1 Temel tetkikler

Kararlı KAH'dan şüphe edilenlerde birinci basamak tetkikler; biyokimyasal laboratuvar testleri, istirahatte çekilen EKG, aritm şüphesi varsa ambulatuvar EKG izlemi, istirahatte bakılan ekokardiyografi, endikeyse göğüs röntgenini içerir.

2.5.4.2.1.2 İskemi tanısında stres testleri

2.5.4.2.1.3 Koroner anotomoyi değerlendiren non-invaziv teknikler

Bilgisayarlı tomografi

Kalsiyum skorlaması

Koroner bilgisayarlı tomografik anjiyografi

Manyetik rezonans koroner anjiyografi

2.5.4.3. İnvaziv koroner anjiyografi

2.6. 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 3).

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 (121-123). 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 3: 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

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. ÇALIŞMA POPÜLASYONU

Çalışmaya Mart 2016 ile Haziran 2016 tarihleri arasında, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kalp Hastanesi'ne başvuran ve yapılan rutin tetkikler sonrası 40-85 yaş aralığındaki “Avrupa Kardiyoloji Derneği” 2013 Kararlı koroner arter hastalığı kılavuzuna göre stabil anjina pectoris (SAP) tanısı ile koroner anjiyografi yapılan toplam 135 hasta dahil edildi.

SAP tanısı alıp çalışmaya katılmayı reddeden, hakkında bilgi alınamayan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Her hastaya araştırmanın kapsamı hakkında bilgi verildi ve katılım için imzalı onam formu alındı. Bilgiler hasta ya da birinci derece yakınlarından edinildi. Hastalara rutin tanı anında maruz kalacağı işlemler dışında hiçbir ek uygulama ya da girişimsel bir müdahalede bulunulmadı. SAP tanısı ile çalışmaya alınan hastalara hemogram, biyokimya, , fibrinojen, albümin, CRP, lipit paneli, D-dimer çalışıldı.

Standart femoral yolla uygulanan koroner anjiyografi neticesinde normal koroner arteri (NKA) olan 65 hasta kontrol grubu olarak alındı. Koroner arterlerinde Syntax skoruna göre anlamlı darlık saptanan 70 hasta ise koroner grubu olarak alındı. Koroner grubu ise syntax skoru ≤ 22 olanlar düşük syntax skorlu alt grup (n=45) ve syntax skoru ≥ 23 olanlar orta-yüksek syntax skorlu alt grup (n=25) olarak ikiye ayrıldı.

Tablo 4’de görülen hastalıklardan herhangi birine sahip olan SAP hastaları çalışma kapsamı dışında bırakıldı. Ayrıca fibrinojen, albümin, D-dimer gibi biyokimyasal parametrelerinden herhangi biri eksik çalışılan hastalar da çalışma kapsamı dışında bırakıldı.

Tablo 4: Çalışmada Dışlanan Hastalar

1.Kronik karaciğer hastalığı
2.Kronik böbrek yetmezliği
3.Kronik akciğer hastalıkları
4.Bağ dokusu hastalıkları

5.Malignite
6.Son bir ay içerisinde ağır travma ya da cerrahi operasyon geçirmiş olması
7.Akut ya da kronik enfeksiyon
8. Kalp kapak hastalıkları
9. Şiddetli kalp yetmezliği
10. Akut koroner sendromlar

3.2. YÖNTEM

Tüm hastaların demografik ve klinik verilerinin çıkarılması için: Yaş, cinsiyet, vücut kitle indeksi [vücut ağırlığı/boyun karesi (kg/m²)], 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 dâhil 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, 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 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 (64) ile hesaplanmıştır.

Hastaların beyaz küre, eritrosit, hemoglobin, hemotokrit, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ölçüleri, nötrofil, lenfosit, Mpv düzeyi tanımlanan şekilde K3 ETDA'lı tüpe alınan kanda oda

sıcaklığında 2 saat bekletildikten sonra, Sysmex SE 9000 analyzer (Roche Diagnostics, Germany) cihazında belirlenmiştir. Plazma fibrinojen düzeyi Claus Clotting metodu ile Symex 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 13" 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, kategorik 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.

ROC analizi ile fibrinojen/albumin oranının koroner arter hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini gösteren kestirim değerleri araştırıldı. Ciddi koroner arter hastalığının bağımsız öngördürücülerinin belirlenmesi için multivariate logistic regresyon analizi kullanıldı. Logistic regresyon modelinde koroner arter hastalığı için risk faktörleri kullanıldı ve sonuçlar Odd's oranları ve %95 güven aralıkları ile birlikte gösterildi.

Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi “p” değeri ile yorumlandı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Çalışma ile ilgili protokol hazırlandıktan sonra, Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu’ndan onay alındı (**Onay tarihi:** 25/03/2016 ve **numarası:**248). 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. Kontrol grubu ile hasta grubunun klinik ve demografik özelliklerinin karşılaştırılması Tablo 5 te verilmiştir. Çalışmaya toplam 135 hasta alındı. Kontrol grubuna 65 kişi, koroner grubuna 70 kişi alındı. Çalışmaya katılanların 79'u (%58,51) erkek, 56'sı(%41,49) kadındı. Cinsiyet açısından 2 grup arasında anlamlı fark yoktu (p:0,158). Hipertansiyon 67 (%49,6) hastada mevcuttu. HT açısından gruplar arasında istatistiki açıdan anlamlı bir fark yoktu (p:0,549). DM 31 (%22,96) hastada mevcuttu. Kontrol grubu ile koroner grubu karşılaştırıldığında DM açısından anlamlı fark (p:0,015) vardı. Kontrol grubunda 9 (%14), koroner grubunda 22 (%31) hasta DM öyküsüne sahipti. Hiperlipidemi (HPL) 18 (%13,33) hastada mevcuttu. HPL açısından gruplar arasında istatistiki olarak anlamlı bir fark yoktu (p: 0,177). Sigara 35 (%25,92) hastada mevcuttu. İstatistiksel olarak 2 grup arasında sigara açısından anlamlı fark yoktu(p:0,467). Çalışmaya alınan bireylerde ortalama yaş kontrol grubunda 60,8±9,4, koroner grubunda 63,4±10,2 saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu (p değeri 0,136) . Çalışmaya alınan bireylerde vücut kitle indeksi (VKİ) kontrol grubunda 29,9±6,3, koroner grubunda 29,3±4,6 saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı fark yoktu(p:0,781).

Hasta grubu syntax skoru değerine göre 2 alt gruba ayrıldı (Tablo 6). Bunların 45'i düşük Syntax skoru, 25'i de orta-yüksek Syntax skoruna sahip olan hastalardı. Düşük Syntax skorlu grubun 28'i (%62) erkek, 17'si (%38) kadındı. Orta-yüksek Syntax skorlu grupta erkek sayısı 17 (%68), kadın sayısı 8 (%43.5) idi. Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında 2 alt grup arasında istatistiki olarak anlamlı fark yoktu (p: 0,629). DM düşük Syntax skorlu grupta 15(%33), orta-yüksek Syntax skorlu grupta 7(%28) hastada vardı. DM açısından düşük ve orta-yüksek syntax grupları arasında anlamlı fark yoktu (p=0,645).). Düşük Syntax skorlu grupta HPL si olanların sayısı 15(%33), orta-yüksek Syntax skorlu grupta 5(20) idi, iki grup arasında HPL açısından istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu(p:0,395). Düşük Syntax skorlu grupta sigara içenlerin sayısı 15(%33), orta-yüksek Syntax skorlu grupta 5(20) saptandı. İki grup arasında sigara açısından istatistiksel olarak anlamlı

fark yoktu(p:0,237). Çalışmaya alınan bireylerde ortalama yaş düşük Syntax skoru grubunda 61,3±10,8 yıl, orta- yüksek Syntax skoru grubunda 67,1±8,0 yıl olarak saptandı. İstatistiki olarak syntax skoru düşük ve yüksek grup arasında yaş açısından anlamlı fark vardı (p:0,030).VKİ düşük Syntax skoru grubunda 29,9 ± 4,3 kg/m², orta-yüksek Syntax skoru grubunda 28,4 ± 5,2 kg/m² olarak ölçüldü. İstatistiki olarak gruplar arasında VKİ açısından anlamlı bir farklılık yoktu (p : 0,224).

TABLO 5: Kontrol (NKA) ve hasta (koroner) grubunun demografik ve klinik parametreleri

	NKA (n=65)	Koroner (n=70)	P
Yaş, yıl	60,8±9,4	63,4±10,2	0,136
Erkek cinsiyet (%)	34 (52)	45 (64)	0,158
Kilo, kg	79,4±14,6	77,9±10,9	0,490
Boy, cm	163,4±10,3	163,9±8,1	0,748
VKİ, kg/m²	29,9±6,3	29,3±4,6	0,781
HT (%)	34(52)	33(47)	0,549
DM (%)	9(14)	22(31)	0,015
Sigara (%)	15(23)	20(29)	0,467
Hiperlipidemi (%)	6 (9)	12(17)	0,177
Fibronojen, mg/dl	311,8±63,4	357,9±93,9	0,003
Albumin, g/dl	3,8±0,32	3,6±0,4	0,001
f/a oranı	82,8±19,2	103,8±47,0	0,001
D-dimer ,mg/dl	0,6±0,8	0,6±0,4	0,710
CRP, mg/dl	0,5±0,6	0,7±1,1	0,356
CBC,M/μL	5,1±0,7	4,9±0,8	0,035
Hdl, mg/dl	47,5±10,4	44,2±10,0	0,061
Ldl, mg/dl	118,4±34,4	116,6±41,0	0,790
Trig, mg/dl	178,6±118,7	179,5±97,1	0,963
Kolest, mg/dl	199,3±40,4	194,1±47,0	0,492
EF, %	59±3	58±5	0,166
Syntax skoru	0	17,6±11,7	<0,001

NKA: Normal koroner arter, VKİ: Vücut kitle indeksi, f/a: fibrinojen/albumin, nlr: nötrofil lenfosit oranı, trig: trigliserid, kolest: kolesterol, EF: Ejeksiyon fraksiyonu

Tablo 6: Syntax düşük ve Syntax orta- yüksek alt gruplarının klinik ve demografik parametreleri

	Syntax düşük (≤22),n=45	Syntax orta- yüksek (≥23), n=25	P
Yaş,yıl	61,3±10,8	67,1±8,0	0,030
Erkek cinsiyet (%)	28(62)	17(68)	0,629
Kilo,kg	78,9±11,2	75,9±10,3	0,268
Boy,cm	163,1±8,1	165,4±8,1	0,275
BMI, kg/m ²	29,9±4,3	28,4±5,2	0,224
HT (%)	20(44)	13(52)	0,544
DM (%)	15(33)	7(28)	0,645
Sigara (%)	15(33)	5(20)	0,237
Hiperlipidemi (%)	9(20)	3(12)	0,395
Fibrinojen, mg/dl	335,5±78,4	398,0±107,2	0,007
Albumin, g/dl	3,7±0,3	3,5±0,6	0,244
f/a oranı	91,8±25,7	125,5±66,3	0,011
D-dimer,mg/dl	0,5±0,4	0,7±0,4	0,073
CRP, mg/dl	0,5±1,0	0,9±1,3	0,269
Hdl ,mg/dl	43,8±10,5	45,0±9,4	0,643
Ldl,mg/dl	111,2±43,8	125,6±34,9	0,169
Trig,mg/dl	182,0±106,5	175,0±79,1	0,773
Kolest,mg/dl	188,7±46,6	203,7±46,9	0,202
Syntax skoru	10,1±5,3	31,0±6,8	<0,001

VKİ: Vücut kitle indeksi, f/a: fibrinojen/albumin, nlr: nötrofil lenfosit oranı, trig: trigliserid, kolest: kolesterol, EF:Ejeksiyon fraksiyonu

4.2. LABORATUVAR BULGULARI

Gruplar arası laboratuvar bulguları Syntax skoruna göre karşılaştırıldı. Kontrol grubunda fibrinojen değeri 311,8± 63,4 hasta grubunda 357,9± 93,9 saptandı, istatistiksl açıdan anlamlı fark vardı (p:0,003). Syntax skoru düşük grupta fibrinojen değeri 335,5±78,4, syntax skoru orta-yüksek grupta 398,0±107,2 saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (p:0,007). Kontrol grubunda albumin değeri 3,8±0,32, koroner grubunda 3,6±0,4 olarak saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı fark

vardı (p:0,001). Kontrol grubunda f/a oranı $82,8 \pm 19,2$, koroner grubunda f/a oranı $103,8 \pm 47,0$ olarak saptandı, istatistiksel olarak anlamlı fark vardı (p:0,001). Syntax skoru düşük grupta f/a oranı $91,8 \pm 25$, syntax skoru orta-yüksek grupta f/a oranı $125,5 \pm 66,3$ olarak saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (p:0,011). Kontrol grubunda CBC değeri $5,1 \pm 0$, iken koroner grubunda CBC değeri $4,9 \pm 0,8$ saptandı, istatistiksel açıdan anlamlı fark vardı (p:0,035).

4.3. KORELASYON ANALİZLERİ

4.3.1. Yaş ve Kan Parametrelerinin Syntax ve f/a oranı ile korelasyonları

Tablo 7’de gösterildiği gibi yaş ve Syntax skoru arasında zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0,282$ $p=0,018$). Fibrinojen ile Syntax skoru arasında zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0,327$ $p=0,006$). Syntax skoru ile f/a arasında zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0,359$, $p=0,002$). D-dimer ile Syntax skoru arasında zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0,279$ $p=0,025$).

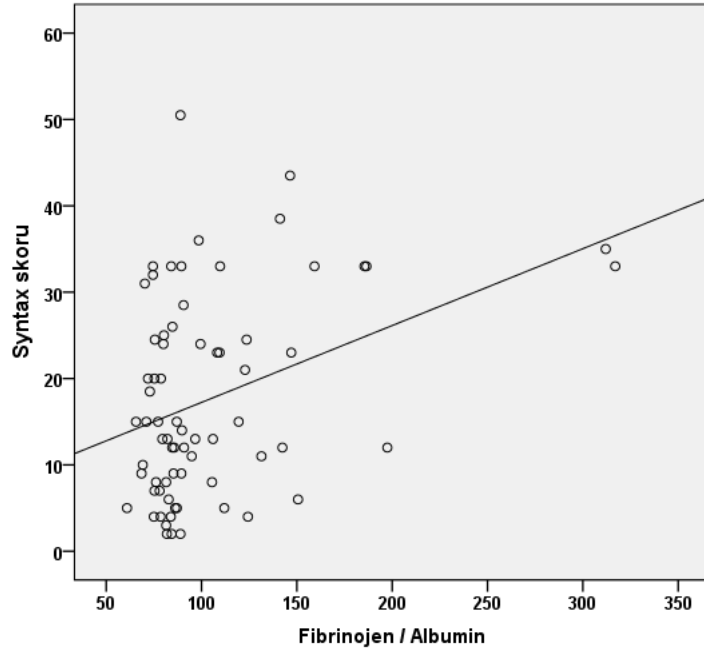
Tablo 7: KORELASYON BULGULARI

	Syntax skoru	Fibrinojen/Albumin oranı
Yaş	$r=0,282$ $p=0,018$	$r=0,079$ $p=0,516$
Fibrinojen	$r=0,327$ $p=0,006$	$r=0,891$ $P<0,001$
Fibrinojen/Albumin oranı	$r=0,359$ $p=0,002$	
D-dimer	$r=0,279$ $p=0,025$	$r=0,569$ $p<0,001$
Albumin	$r=-0,269$ $p=0,024$	$r=-0,819$ $p<0,001$
CRP	$r=0,111$ $p=0,366$	$r=0,313$ $p=0,009$
Ejeksiyon fraksiyonu	$r=-0,297$ $p=0,012$	$r=0,098$ $p=0,418$
Syntax skoru		$r=0,359$

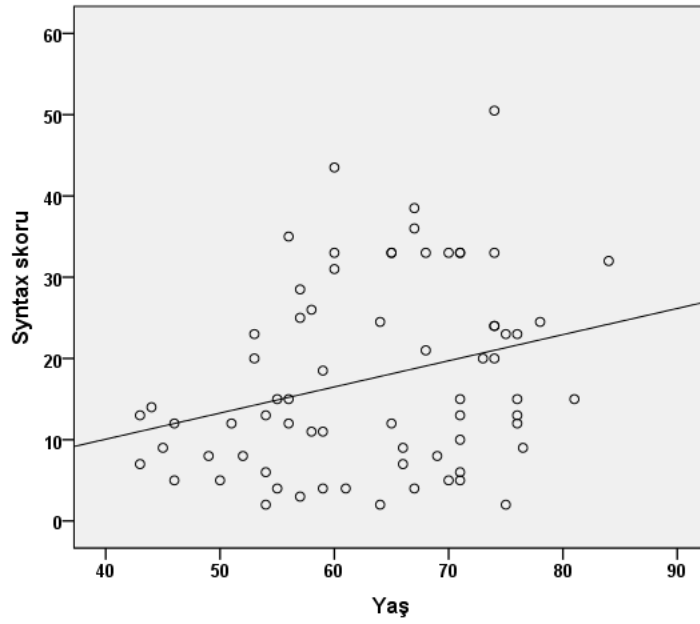
Albumin ve Syntax skoru arasında zayıf derecede negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=-0,269$, $p=0,024$). CRP ile Syntax skoru arasında çok zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamsızdır ($r=-0,111$, $p=0,366$). EF ile Syntax skoru arasında zayıf negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=-0,297$, $p=0,012$).

Tablo 7’de gösterildiği gibi yaş ve f/a skoru arasında çok zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamsızdır ($r=0,079$, $p=0,516$). Fibrinojen ile f/a skoru arasında yüksek derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0,891$, $p<0,001$). D-dimer ile f/a skoru arasında orta derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0,569$, $p<0,001$). Albümin ile f/a skoru arasında yüksek derecede negatif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=-0,819$, $p<0,001$).

CRP ve f/a skoru arasında zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0,313$, $p=0,009$). EF ile f/a skoru arasında çok zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamsızdır ($r=0,098$, $p=0,418$). Syntax ile f/a skoru arasında zayıf pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0,359$, $p=0,002$) (şekil 3). Yaş ile syntax skoru arasında zayıf derecede pozitif korelasyon olup istatistiksel olarak anlamlıdır ($r=0,282$, $p=0,018$) (şekil 4).



Şekil 3: Fibrinojen / albümin oranı ile Syntax skoru arasındaki ilişki



Şekil 4: Yaş ile Syntax skoru arasındaki ilişki

4.4. MULTİVARIATE LOGİSTİK REGRESYON ANALİZİ

Syntax skoru değişkenini etkileyen faktörleri bulmak için NKA+düşük syntax skorlu gruba karşı orta-yüksek syntax skorlu grubu karşılaştırarak yapılan

multivariate lojistik regresyon analizinde değişkenlerden fibrinojen/albumin oranı, yaş ve cinsiyetin orta-yüksek syntax skoru için öngördürücü olduğu saptandı. Fibrinojen/albumin oranında OR:1,031, $p<0.001$, %95 CI: (1,014-1,048) saptandı (Tablo 8).

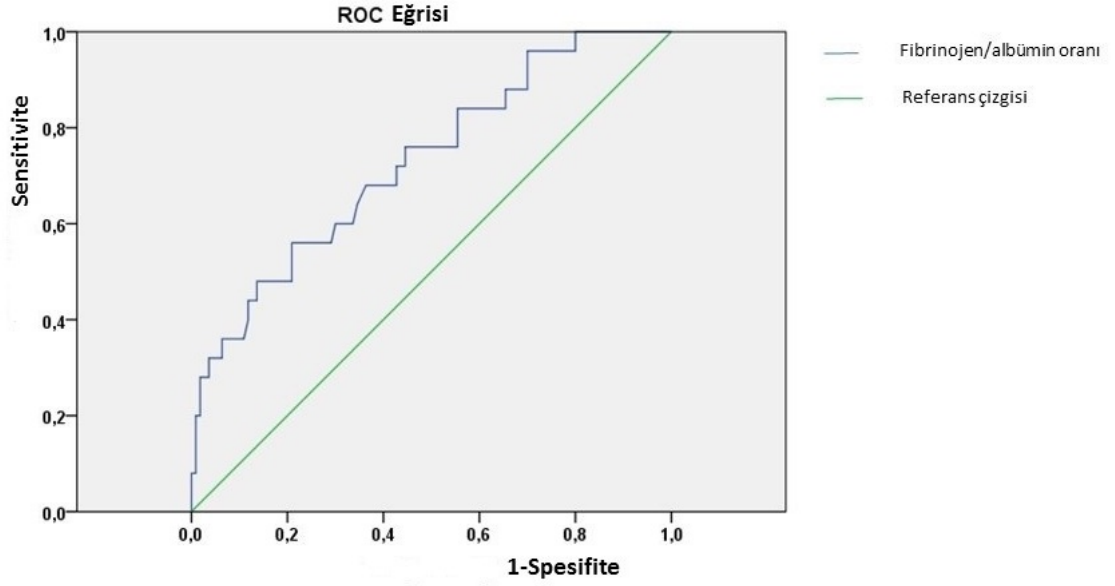
Tablo 8: Multivariate Lojistik Regresyon Analizi

Parametre	OR	%95 CI	P
Yaş	1,074	1,006-1,148	0,033
Cinsiyet	3,338	1,014-10,982	0,047
Fibrinojen/albumin oranı	1,031	1,014-1,048	< 0,001
HPL	1,495	0,238-9,392	0,668
Sigara	2,349	0,530-10,407	0,261
HT	1,968	0,591-6,654	0,270
DM	0,708	0,189-2,660	0,609

OR: odd's oranı, CI: confidence interval

4.5. ROC ANALİZİ

Verilerin ROC analizinde fibrinojen/albumin oranı ile Syntax skoru arasında korelasyon mevcuttu ($p<0.001$). Fibrinojen/albumin oranının 85 ve üzeri değerleri %68 sensitivite, %57 spesifite ile koroner arter hastalığının ciddiyetini gösterir (şekil 5). Burada area under the curve (AUC) değeri 0,729 ve %95 güven aralığı (0,618-0,840) saptandı.



Şekil 5: ROC Eğrisi

5. TARTIŞMA

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

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 albuminin 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 (124). 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 (125).

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 (126). 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 (127).

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 (126).

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 (128). 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 (129-135). 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 (53).

Fibrinojenin plazma viskozitesi ile olan güçlü korelasyonu bilinmektedir (136-142). Özellikle artan fibrinojen düzeyleriyle bağıntılı olarak, kan hücrelerinde artmış agregasyon eğiliminin kan akım hızı üzerine olumsuz etkisi bilinmektedir (143). Bu nedenle, tıkanıklık mevcut olan damarlarda, artmış plazma viskozitesine bağlı olarak oluşan azalmış kan akım hızı, aterosklerotik gelişim sürecini hızlandırmakta ve trombotik eğilimi arttırmaktadır (144,145).

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 (146). Fibrinojenin plazma viskozitesini belirleyen major protein olduğu düşünülürse bizim çalışmamızda da Syntax skoruna göre ciddiyeti belirlenmiş koroner arter hastalığında fibrinojen düzeyi yükseldikçe skorların da artmış olduğu izlenmiştir. Syntax skoruna göre istatistiksel olarak anlamlı (p) bir artış olduğu izlenmiştir.

Bilindiği üzere koroner arter hastalığının ciddiyetini gösteren birçok skarlama sistemi mevcuttur. Ancak Sullivan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada bütün angiografik skarlamlar birbirine benzer çıkmıştır (147). 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 çalışmamızda 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 (148). Bu durum stabil ve anstabil koroner arter hastalığında, periferik oklüziv arter hastalığında ve serebrovasküler hastalıklarda gösterilmiştir (149). 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 (150).

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 (63,64). İki büyük çalışmada, Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT) ve British Regional Heart Study çalışmasında düşük albümin düzeyi ile vasküler olay insidasında artış gösterilmiştir (2,151).

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 (152). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde Syntax skoruna göre albümin ile negatif korelasyon izlenmiş olup istatistiksel açıdan anlamlıdır.

Diyabetes mellitüsa bağlı gelişen ciddi proteinüriye bağlı hipoalbüminemi gelişebilir (153). Artmış renal yetersizliğe bağlı gelişen proteinüri, mikroalbüminüri artmış vasküler olaylar ile ilişkilidir (154). Yine benzer şekilde diabetik hastalarda plazma fibrinojen düzeyi yükselmektedir (155,156). Sigara içiciliğinin de plazma albümin konsantrasyonu düşüklüğü ile ilişkisi gösterilmiştir. British Regional Heart Study çalışmasında sigara içenlerde içmeyenlere göre daha düşük plazma albümin düzeyleri izlenmiştir (63). Yine hipertansif nefropatiye bağlı gözlenen albüminüri hipoalbüminemiye yol açabilmektedir. Bazı ilaçlar da plazma albümin düzeyini etkilemektedir. Örneğin; angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörleri, statinler, mineraloreseptör antagonistleri gibi ilaçlar plazma albümin 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. Fibrinojen/albümin parametresi daha önceden Karahan ve arkadaşları tarafından kronik venöz yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmiş ve bu hastalığın öngördürücülüğünde tek başına fibrinojen ya da albümin değerinden daha spesifik ve sensitif olduğu gözlenmiştir (157). Ancak bu parametrenin koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı belirlemede kullanılması konusunda ise herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Bu açıdan bu çalışmamız bu konudaki boşluğu doldurmayı amaçlamıştır.

Sonuç olarak; bu çalışmada aterosklerozun inflamatuvar bir süreç olduğu, pozitif akut faz reaktanı olan fibrinojenin yükseldiği, negatif akut faz reaktanı olan albüminin plazma konantrasyonun 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 kullanıp fibrinojen/albümin oranına bakarak koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı ile ilişkisini gösterdik.

6. SONUÇ

Çalışmamızda plazma fibrinojen/albümin oranı Syntax skoru yüksek olan hasta grubunda Syntax skoru düşük olan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı bir şekilde yüksektir. Fibrinojen/albümin oranı için 85 değeri kestirim değeri olarak alındığında %68 sensitivite, %57 spesifite ile koroner arter hastalığı yaygınlığı ve ciddiyetinin öngördürücüsüdür.

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

7. KAYNAKLAR

1. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H, Schillinger M, Exner M, Mannhalter C, et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol.* 2002;117:399-404.
2. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev.* 1990;70:1177-1209.
3. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart.* 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch35, p. 1065-1093.
4. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP,
5. Crawford kardiyoloji Cilt-1,1-1.7, 2003.
6. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature.* 1993; 29(362):801-809.
7. Davies MJ. The Composition of Coronary-Artery Plaques. *N Engl J Med.* 1997;336(18):1312–1314.
8. 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.
9. Stry HC, Chandler A, Dinsmore R, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation.* 1995;92:1355-1363.
10. Stry HC. The histological classification of atherosclerotic lesions in human coronary arteries. *Arteriosclerosis and Coronary Artery Disease* Lippincott-Raven 1996-Philadelphia 1463-74.
11. 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.
12. Davies MJ. Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart.* 10th ed. Hill Medical Publishing Division; 2001. p. 1095-1105.

13. Basic Pathology, Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. Temmuz 2000. Sayfa 283-89.
14. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şti. Sayfa 101-190.
15. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474.
16. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 2003;14(5):421-430.
17. Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, Witztum JL. ApoEdeficient 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.
18. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science.* 1996;3(272):685-688.
19. 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):1123-1130.
20. 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.
21. 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):205-222.
22. 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.
23. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(12):1876-1890.
24. 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.
25. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, Warrier RR, et al. Cross-regulatory roles of interleukin (IL) 12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest* 1996;97(9):2130-2138.
 26. 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.
 27. 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.
 28. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cell and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BHJ*. 1993;69:30-37.
 29. Libby P. Atherom: More than mush. *Lancet*. 1996;348 (supp 1):s4-7.
 30. Celermajer DS. Endothelial dysfunction: Does it matter? Is it reversible? *J Am Coll Cardiol*. 1997;30:325-333.
 31. Hillis GS, Flapan AD. Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical prespective. *Heart* 1998;79:429-431.
 32. Libby P. Molecular bases of acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-2850
 33. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671
 34. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis - an update. *NEJM*. 1986; 314:488.
 35. 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;9:908-918.
 36. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J* 1999 (supp T): T19-26.
 37. Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115–126.

38. 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.
39. Beck BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in “active” coronary artery disease. *Am J Cardiol.* 1990;65(3):168–172.
40. 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.
41. Pepys MB, Hirschfeld GM. C-reactive protein: a critical update. *J Clin Invest.* 2003;111: 1805–1812.
42. 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;156:230–3s42.
43. Pepys MB, Rowe IF, Baltz ML. C-reactive protein: binding to lipids and lipoproteins. *Int Rev Exp Pathol.* 1985;27:83–111.
44. Zhang YX, Cliff WJ, Schoefl GI, Higgins G. Coronary C-reactive protein distribution: its relation to development of atherosclerosis. *Atherosclerosis.* 1999;145:375–379.
45. 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.
46. 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.
47. 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.
48. 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.
49. 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.
50. Murray R.K . et al. A lange Mediactal Book.Harper’s biochemistry.1993

51. 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.
52. Reinhart WH. Fibrinogen – marker or mediator of vascular disease? *Vasc Med.* 2003;8(3):211–216.
53. Maresca G, Di Blasio A, Marchioli R, Di Minno G. Measuring plasma fibrinogen to predict stroke and myocardial infarction. An update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(6):1368-1377.
54. Grau AJ, Boddy AW, Dukovic DA, Buggle F, Lichy C, Brandt T, Hacke W; CAPRIE Investigators. Leukocyte count as an independent predictor of recurrent ischemic events. *Stroke.* 2004;35(5):1147–1152.
55. Meissner J, Irfan A, Twerenbold R, Mueller S, Reiter M, Haaf P, Reichlin T, et al. Use of neutrophil count in early diagnosis and risk stratification of AMI. *Am J Med.* 2011;124(6): 534–542.
56. 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)
57. Purdon A D, Rao A K. Interaction of albumin, arachidonic acid and prostanoids in platelets. *Prostagl Leukotr Essntl Faty Acids.* 1989;35:213-218.
58. 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(1):9-19.
59. Delves U, Preissner K T, Muller-Berghaus G. Binding of fibrinogen to cultured bovine endothelial cells. *Thromb Haemostas* 1985;53:26-31.
60. 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.
61. 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.
62. Asayama K, Uchida N, Nakane T et al. Antioxidants in the serum of children with insulin-dependent diabetes mellitus. *Free Radical Biol Med.* 1993;15:597-602.

63. Phillips A, Shaper AG, Whincup PH. Association between serum albumin and mortality from cardiovascular disease, cancer and other causes. *Lancet* 1989;16(2):1434-1436.
64. Kuller LH, Eichner JE, Orchard TJ, Grandits GA, McCallum L, Tracy RP. The relation between serum albumin levels and risk of coronary heart disease in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Am J Epidemiol* 1991;1(134):1266-1277.
65. Dörtlemes Ö: Akut miyokart enfarktüsü risk faktörleri, etyopatogenez, epidemiyoloji Kardiyoloji günleri 5. Eğitim toplantısı der. 1997;4-18.
66. 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.
67. 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; 120:963-969.
68. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium dependent dilation in healthy young adults. *Circulation*. 1993;88(5):2149-2155.
69. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Eng J Med* 1997;336:1276-1282.
70. 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.
71. Franklin SS, Khan SA, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999;100:354-360.
72. Grundy SM, Posternak R, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations. *Circulation* 1999;100(13):1481-1492.
73. Wood D, Backer GD, Faergeman O, Graham I, Mancia G, Pyörälä K. Prevention of coronary heart disease in clinical practice. *Eur Heart J*. 1998;19:1434-1503.
74. Yenigün M, Ataoğlu HE, Temiz LÜ. Kardiyovasküler diabet. *Haseki Tıp Bülteni*. 2003;41(3):170-181.

75. 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.
76. Crea F. Chronic ischaemic heart disease. In. *ESC textbook of cardiology*. Oxford: Oxford University Press; 2010.
77. Task Force Members, Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013;34(38):2949-3003.
78. Rose GA, Blackburn H. Cardiovascular survey methods. *Monogr Ser World Health Organ* 1968;56:1–188.
79. National Institutes of Health NH, Lung, and Blood Institute. *Morbidity & Mortality: 2012 Chart Book on Cardiovascular, Lung, and Blood Diseases*. Bethesda, MD: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2012.
80. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, Rogers WJ, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J* 2001;141:735–741.
81. Han SH, Bae JH, Holmes DR Jr, Lennon RJ, Eeckhout E, Barsness GW, Rihal CS, et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J* 2008;29:1359–1369.
82. HemingwayH, McCallum A, Shipley M, Manderbacka K, Martikainen P, Keskimaki I. Incidence and prognostic implications of stable angina pectoris among women and men. *JAMA* 2006;295:1404–1411.
83. Ducimetiere P, Ruidavets JB, Montaye M, Haas B, Yarnell J. Five-year incidence of angina pectoris and other forms of coronary heart disease in healthy men aged 50–59 in France and Northern Ireland: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME) Study. *Int J Epidemiol* 2001;30:1057–1062.
84. Roger VL, GoAS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, BravataDM, Dai S, Ford ES, et al. Heart disease and stroke statistics: 2012 update: a report from the american heart association. *Circulation* 2012;125:e2–e220.
85. Ong P, Athanasiadis A, Borgulya G, Mahrholdt H, Kaski JC, Sechtem U. High prevalence of a pathological response to acetylcholine testing in patients with

- stable angina pectoris and unobstructed coronary arteries. The ACOVA Study (Abnormal COronary VAse motion in patients with stable angina and unobstructed coronary arteries). *J Am Coll Cardiol* 2012;59:655–662.
86. Kitta Y, Obata JE, Nakamura T, Hirano M, Kodama Y, Fujioka D, Saito Y, et al. Persistent impairment of endothelial vasomotor function has a negative impact on outcome in patients with coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:323–330.
 87. Gulati M, Cooper-DeHoff RM, McClure C, Johnson BD, Shaw LJ, Handberg EM, Zineh I, et al. Adverse cardiovascular outcomes in women with nonobstructive coronary artery disease: a report from the Women's Ischemia Syndrome Evaluation Study and the St James Women Take Heart Project. *Arch Intern Med* 2009;169:843–850.
 88. Jespersen L, Hvelplund A, Abildstrom SZ, Pedersen F, Galatius S, Madsen JK, Jorgensen E, et al. Stable angina pectoris with no obstructive coronary artery disease is associated with increased risks of major adverse cardiovascular events. *Eur Heart J* 2012;33:734–744.
 89. Boden WE, O'Rourke RA, Teo KK, Hartigan PM, Maron DJ, Kostuk WJ, Knudtson M, et al. Optimal medical therapy with or without PCI for stable coronary disease. *N Eng J Med* 2007;356:1503–1516.
 90. Chung SC, Hlatky MA, Faxon D, Ramanathan K, Adler D, Mooradian A, Rihal C, et al. The effect of age on clinical outcomes and health status BARI 2D (Bypass Angioplasty Revascularization Investigation in Type 2 Diabetes). *J Am Coll Cardiol* 2011;58:810–819.
 91. Frye RL, August P, Brooks MM, Hardison RM, Kelsey SF, MacGregor JM, Orchard TJ, et al. A randomized trial of therapies for type 2 diabetes and coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;360:2503–2515.
 92. Henderson RA, Pocock SJ, Clayton TC, Knight R, Fox KA, Julian DG, Chamberlain DA. Seven-year outcome in the RITA-2 trial: coronary angioplasty versus medical therapy. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1161–1170.
 93. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, Just H, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet* 2004;364:849–857.

94. Steg PG, Greenlaw N, Tardif JC, Tendera M, Ford I, Kaab S, Abergel H, et al. Women and men with stable coronary artery disease have similar clinical outcomes: insights from the international prospective CLARIFY registry. *Eur Heart J* 2012;33:2831–2840.
95. Daly CA, De Stavola B, Sendon JL, Tavazzi L, Boersma E, Clemens F, Danchin N, et al. Predicting prognosis in stable angina: results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study. *BMJ* 2006;332:262–267.
96. Steg PG, Bhatt DL, Wilson PW, D'Agostino R Sr, Ohman EM, Rother J, Liao CS, Hirsch AT, Mas JL, Ikeda Y, Pencina MJ, Goto S. One-year cardiovascular event rates in outpatients with atherothrombosis. *JAMA* 2007;297:1197–1206.
97. Bayturan O, Kapadia S, Nicholls SJ, Tuzcu EM, Shao M, Uno K, Shreevatsa A, et al. Clinical predictors of plaque progression despite very low levels of low-density lipoprotein cholesterol. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2736–2742.
98. Chhatiwalla AK, Nicholls SJ, Wang TH, Wolski K, Sipahi I, Crowe T, Schenck P, et al. Low levels of low-density lipoprotein cholesterol and blood pressure and progression of coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2009;53:1110–1115.
99. Kronmal RA, McClelland RL, Detrano R, Shea S, Lima JA, Cushman M, Bild DE, et al. Risk factors for the progression of coronary artery calcification in asymptomatic subjects: results from the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Circulation* 2007;115:2722–2730.
100. Nicholls SJ, Hsu A, Wolski K, Hu B, Bayturan O, Lavoie A, Uno K, et al. Intravascular ultrasound-derived measures of coronary atherosclerotic plaque burden and clinical outcome. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2399–2407.
101. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, Suchindran CM, Leon A, Rifkind BM, Tyroler HA. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Eng J Med* 1990;322:1700–1707.
102. Bayturan O, Tuzcu EM, Uno K, Lavoie AJ, Hu T, Shreevatsa A, Wolski K, et al. Comparison of rates of progression of coronary atherosclerosis in patients with diabetes mellitus versus those with the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 2010;105:1735–1739.
103. Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M, Albus C, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical

practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited ex-perts) * Developed with the special contribution of the European Association ESC Guidelines 2007 for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). Eur Heart J 2012;33:1635–1701.

104. Frey P, Waters DD, DeMicco DA, Breazna A, Samuels L, Pipe A, Wun CC, et al. Impact of smoking on cardiovascular events in patients with coronary disease receiving contemporary medical therapy (from the Treating to New Targets [TNT] and the Incremental Decrease in End Points Through Aggressive Lipid Lowering [IDEAL] trials). Am J Cardiol 2011;107:145–150.
105. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, Cheng VY, Dey D, Lin FY, Achenbach S, et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). Am J Cardiol 2013;111:1081–1086.
106. Nicholls SJ, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel RM, Libby P, Raichlen JS, et al. Effect of two intensive statin regimens on progression of coronary disease. N Eng J Med 2011;365:2078–2087.
107. Mock MB, Ringqvist I, Fisher LD, Davis KB, Chaitman BR, Kouchoukos NT, Kaiser GC, et al. Survival of medically treated patients in the coronary artery surgery study (CASS) registry. Circulation 1982;66:562–568.
108. Harris PJ, Harrell FE Jr., Lee KL, Behar VS, Rosati RA. Survival in medically treated coronary artery disease. Circulation 1979;60:1259–1269.
109. Diaz A, Bourassa MG, Guertin MC, Tardif JC. Long-term prognostic value of resting heart rate in patients with suspected or proven coronary artery disease. Eur Heart J 2005;26:967–974.
110. Califf RM, Armstrong PW, Carver JR, D'Agostino RB, Strauss WE. 27th Bethesda Conference: matching the intensity of risk factor management with the hazard for coronary disease events. Task Force 5. Stratification of patients into high, medium and low risk subgroups for purposes of risk factor management. J Am Coll Cardiol 1996;27:1007–1019.
111. Califf RM, Mark DB, Harrell FE Jr, Hlatky MA, Lee KL, Rosati RA, Pryor DB et al. Importance of clinical measures of ischemia in the prognosis of patients with documented coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1988;11:20–26.

112. Ladwig KH, Roll G, Breithardt G, Budde T, Borggrefe M. Post-infarction depression and incomplete recovery 6 months after acute myocardial infarction. *Lancet* 1994;343:20–23.
113. Frasure-Smith N, Lesperance F, Talajic M. Depression following myocardial infarction. Impact on 6-month survival. *JAMA* 1993;270:1819–1825.
114. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, Kontos MC, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010;122:1756–1776.
115. Lockie TP, Rolandi MC, Guilcher A, Perera D, De Silva K, Williams R, Asress KN, et al. Syn-ergistic adaptations to exercise in the systemic and coronary circulations that underlie the warm-up angina phenomenon. *Circulation* 2012;126:2565–2574.
116. Diamond GA. Aclinically relevant classification of chest discomfort. *J Am Coll Cardiol* 1983;1:574–575.
117. Lanza GA, Sestito A, Sgueglia GA, Infusino F, Manolfi M, Crea F, Maseri A. Current clinical features, diagnostic assessment and prognostic determinants of patients with variant angina. *Int J Cardiol* 2007;118:41–47.
118. Lanza GA, Crea F. Primary coronary microvascular dysfunction: clinical presentation, pathophysiology, and management. *Circulation* 2010;121:2317–2325.
119. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, Caso P, et al. ESCGuidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011;32:2999–3054.
120. Boesner S, Haasenritter J, Becker A, Karatolios K, Vaucher P, Gencer B, Herzig L, et al. Ruling out coronary artery disease in primary care: development and validation of a simple prediction rule. *CMAJ* 2010;182:1295–1300.
121. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, Stahle E, et al. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. *N Eng J Med* 2009;360:961–972.

122. Kappetein AP, Feldman TE, Mack MJ, Morice MC, Holmes DR, Stahle E, Dawkins KD, et al. Comparison of coronary bypass surgery with drug-eluting stenting for the treatment of left main and/or three-vessel disease: 3-year follow-up of the SYNTAX trial. *Eur Heart J* 2011;32:2125–2134.
123. Mohr FW, Morice MC, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, Mack MJ, et al. Coronary artery bypass graft surgery versus percutaneous coronary intervention in patients with three-vessel disease and left main coronary disease: 5-year follow-up of the randomised, clinical SYNTAX trial. *Lancet* 2013;381:629–638.
124. 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.
125. 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.
126. Meade TW, Brozovic M, Chakrabarti RR, Haines AP, Iameson JD, Mellows S, Miller GJ, et al. Haemostatic function and ischemic heart disease: The Northwick park heart study. *Lancet*. 1986;6(2):533– 537.
127. 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(12):1814 –1820.
128. 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.
129. 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.
130. 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.

131. 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.
132. 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.
133. Lee A. J, Lowe GDO, Woodward M, Tunstall-Pedoe H. Fibrinogen in relation to history of prevalent hypertension, diabetes, stroke, intermittent claudication, coronary heart disease and family history: The Scottish Heart Health Study. *Br Heart J* 1993;69:338 –342.
134. Salomaa V, Rasi V, Pekkanen J, Vahtera E, Jauhiainen M, Vartiainen E, Myllylä G, et al. Haemostatic factors and prevalent coronary heart disease: The FINRISK haemostasis study. *Eur Heart J* 1994;15: 1293–1299.
135. Levenson J, Giral P, Raziavian M, Garipey J, Simon A. Fibrinogen and silent atherosclerosis in subjects with cardiovascular risk factors. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995;15:1263–1268.
136. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, Bainton D, O' Brien JR, Whitehead PJ, Elwood PC. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease: the Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation*. 1991;83(3):836-844.
137. 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.
138. Lowe GD, Wood DA, Douglas JT, Riemersma RA, Macintyre CC, Takase T, Tuddenham EG, et al. Relationships of plasma viscosity, coagulation and fibrinolysis to coronary risk factors and angina. *Thromb Haemost*. 1991;65:339-343.
139. 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.

140. 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.
141. 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.
142. Van Breugel HF, de Groot PG, Heethaar RM, Sixma JJ. Role of plasma viscosity in platelet adhesion. *Blood.* 1992;80:953-959.
143. Schmid-Schoenbein H. Microrheology of erythrocytes, blood viscosity, and the distribution of blood flow in microcirculation. In: Guyton A, Cowley AW, eds. *International Review of Physiology: Cardiovascular Physiology, II.* Baltimore, Md: University Park Press; 1976:1-62.
144. Becker RC. The role of blood viscosity in the development and progression of coronary artery disease. *Cleveland Clin J Med.* 1993;344:711-714.
145. Somer T, Meiselman HJ. Disorders of blood viscosity. *Ann Med.* 1993;25:31-39.
146. Junker R, Heinrich J, Ulbrich H, Schulte H, Schönfeld R, Köhler E, Assmann G. Relationship between plasma viscosity and the severity of coronary heart disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1998;18(6):870-875.
147. 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.
148. Mannucci PM. Recent progress in the pathophysiology of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995;16:25-30.
149. Lowe GDO. Fibrinogen and cardiovascular disease: historical introduction. *Eur Heart J* 1995; 16:2-5.
150. Tataru MC, Schulte H, von Eckardstein A, Heinrich J, Assmann G, Koehler E. Plasma fibrinogen in relation to the severity of arteriosclerosis in patients with stable angina pectoris after myocardial infarction. *Coron Artery Dis.* 2001;12(3):157-65.
151. 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.

152. Narang R, Ridout D, Nonis C, Kooner JS. Serum calcium, phosphorus and albumin levels in relation to the angiographic severity of coronary artery disease. *Int J Cardiol.* 1997 27;60(1):73-79.
153. Tietz N W, Finley P R. *Clinical Guide to Laboratory Tests.* Philadelphia: W B Saunders, 1983: 17.
154. 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. *Actu Diaherd* 1994;31:130-132.
155. Ernst E, Resch K L. Therapeutic interventions to lower plasma fibrinogen concentration. *Eur Heart J* 1995;16: 47-53.
156. Koenig W. Recent progress in the clinical aspects of fibrinogen. *Eur Heart J* 1995;16: 54-9.
157. Karahan O, Yavuz C, Kankilic N, Demirtas S, Tezcan O, Caliskan A, Mavitas B. Simple blood tests as predictive markers of disease severity and clinical condition in patients with venous insufficiency. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015: Epub ahead of print doi: 10.1097/MBC.0000000000000478.