



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

**TİMOZİN BETA 4 VE KARDİYOTROPİN - 1 DÜZEYLERİNİN
AKUT KORONER SENDROM RİSK
SINIFLANDIRMASINDAKİ DEĞERİ**

**Dr. YUSUF ASLANTAŞ
TIPTA UZMANLIK TEZİ**

DÜZCE-2014



T.C.
DÜZCE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**TİMOZİN BETA 4 VE KARDİYOTROPİN - 1 DÜZEYLERİNİN
AKUT KORONER SENDROM RİSK
SINIFLANDIRMASINDAKİ DEĞERİ**

Dr. YUSUF ASLANTAŞ

KARDİYOLOJİ UZMANLIK TEZİ

Tez Danışmanı: Prof. Dr. HAKAN ÖZHAN

DÜZCE-2014

TEŞEKKÜR

Kardiyoloji eğitimimde, tezimin hazırlanmasında ve bütün yönleriyle ‘iyi bir hoca nasıl olmalı’ fikrini kazanmamda çok büyük katkıları olan, tanıma şansına erdiğim en özel insanlardan olan değerli hocam Prof. Dr. Hakan ÖZHAN’a,

Asistanlık eğitim dönemimde bizlerden hiçbir zaman yardım ve desteklerini esirgemeyen, bizlerin eğitimi için çok büyük gayretler gösteren, hekimlikleri yanında ‘insanlıkları’ ile de bize hep örnek olan, ‘arkadaşça ve hatta kardeşçe’ vakit geçirdiğim çok değerli hocalarım Doç. Dr. Enver Sinan ALBAYRAK, Doç. Dr. Yasin TÜRKER ve Yard. Doç. Dr. Osman KAYAPINAR’a,

Eğitimimin başlangıç yıllarında beraber çalışma şansı bularak bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, ‘ideallerine bakarak örnek aldığım’ değerli hocalarım Prof. Dr. Mehmet YAZICI, Doç. Dr. İsmail ERDEN ve Doç. Dr. Serkan BULUR’a,

Rotasyon yaptığım dönem boyunca yardımlarını esirgemeyen ve bana hekimlik adına ‘farklı bir bakış açısı’ kazandıran Dahiliye Anabilim Dalı öğretim üyeleri Doç. Dr. Yusuf AYDIN, Doç. Dr. Tansu SAV, Doç. Dr. Ali KUTLUCAN ve bu hocalarımın şahsında tüm Dahiliye Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Yine rotasyon yaptığım sürede bizlere ‘sıcacık’ ve de unutulmayacak bir çalışma ortamı sunan, insanlık adına bana farklı bir bakış açısı kazandıran Prof. Dr. Peri Meram ARBAK Prof. Dr. Ali Nihat ANNAKKAYA ve, Doç. Dr. Leyla Yılmaz AYDIN ve diğer Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı öğretim üyelerine,

Rotasyonlarda dostça çalışma imkanı bulduğum Göğüs Hastalıkları ve Dahiliye bölümlerinin çok değerli asistanlarına ve diğer çalışanlarına,

Sürekli içli-dışlı olduğumuz ve dostluklarını hiç esirgemeyen diğer bölümlerdeki sevgili asistan arkadaşlarıma,

Aynı ortamda çalışıp sürekli diyalog halinde olduğumuz ve güler yüzlerini hiç unutmayacağım Kardiyoloji Anabilim Dalı’nın bütün çalışanlarına,

4 yıl boyunca arkadaştan öte kardeşçe vakit geçirdiğim, mesailerimi nöbetlerimi paylaştığım, bir ömür hatıralarını anıp, hatırlarını soracağım bölümümdeki çok değerleri asistan arkadaşlarıma,

En zor zamanlarımda yanımda olan değerli annem, babam ve sevgili kardeşlerime,

Hayatıma anlam katan ve beni tamamlayan, asistanlık boyunca da bana hep destek olan sevgili eşime , asistanlığımın son senesinde evimizi şenlendiren, gözümüzün nuru biricik oğluma,

En içten ve sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Yusuf ASLANTAŞ

Düzce - 2014

TİMOZİN BETA 4 VE KARDİYOTROPİN - 1 DÜZEYLERİNİN AKUT KORONER SENDROM RİSK SINIFLANDIRMASINDAKİ DEĞERİ

ÖZET:

Koroner arter hastalığı (KAH) son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de mortalitenin ve morbiditenin başlıca nedeni olarak dikkati çekmektedir. Mortaliteyi azaltmak için akut koroner sendrom (AKS) hastalarında bugün kullanılan birçok risk sınıflandırması mevcuttur. AKS'nin yüksek olan mortalite ve morbiditesinin en aza indirilmesi için yeni risk göstergelerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada Kardiyotropin 1 (KT-1) ve Timozin Beta4 (Tb4) moleküllerinin AKS hastalarındaki düzeylerinin saptanması, hastane içi ve uzun dönem takip sonunda bu değerlerin klasik risk sınıflamaları ile uyumu ve hasalara ait risk algoritmalarına olası katkısının araştırılması amaçlandı.

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne Aralık 2011 – Aralık 2012 tarihleri arasında başvuran ve akut koroner sendrom tanısı alarak tedavi gören 177 (erkek:139, kadın:38) hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların hastaneye başvuru anındaki klinik bulguları, elektrokardiyografi bulguları ve laboratuvar değerleri kaydedildi. Gereken girişimsel ve medikal tedavi uygulandı. Tedavi sonuçları da göz önüne alınarak klasik risk skorları hesaplandı. Hastaneye başvuru anından itibaren 12-24 saat arasında alınan kan örneğinde KT-1 ve Tb4 düzeyleri ölçüldü. 6 aylık takip sonrası hastaların istenmeyen olay gerçekleşme oranları tespit edildi. KT-1 ve Tb4 düzeyleri ile klasik risk skorları ve 6 aylık takip sonrası istenmeyen olaylar arasında ilişki değerlendirildi.

Çalışmaya dahil edilen hastaların 20'si USAP (%11), 52'si NSTEMI (%29), 107'si STEMI (%60) tanısı aldı. Bu grupların Tb4 ve CT-1 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Tb4 ve CT-1 düzeyleri hastaların risk skorları ile karşılaştırıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerinin KT-1 ile sınırdan zayıf anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptandı ($p = 0,049$, $r = -0,17$). Syntax , Euroscore ,TIMI ve GRACE puan ile yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Ölüm, revaskülarizasyon ve serebrovasküler olay bileşik son

nokta olarak kabul edilerek yapılan değerlendirmede KT-1 ile Tb4 düzeyleri bağımsız bir risk oluşturmadı.

Hastane içi ve uzun dönem takip sonunda bu biyo-belirteçlerin prognostik bir değere sahip olmadığı ve klasik risk sınıflamaları ile elde edilen risk algoritmalarına katkısının olmadığı gösterildi.

Anahtar Kelimeler: Akut koroner sendrom, Kardiyotropin 1, Timozin Beta4

THE VALUE OF THYMOSIN BETA 4 AND CARDIOTROPIN 1 CONCENTRATIONS IN ACUTE CORONARY SYNDROME RISK CLASSIFICATION

ABSTRACT

Coronary artery diseases are currently leading the main cause of mortality and morbidity in our country as in the world. Many risk classifications were defined for reducing the acute coronary syndrome (ACS) patients' mortality rate. But we need new risk indicator to reduce high rate mortality in ACS patients. In our study, we want to measure cardiotropin-1 (CT-1) and thymosin beta4 (Tb4) levels in ACS patients. Finally we aimed to show correlation between Tb4,CT-1 and classic risk classifications.

This study includes 177 patients (male:139, female:38) who were diagnosed and treated for ACS in the Faculty of Düzce University between December 2011-December 2012. Patients' clinical and electrocardiographic findings, laboratory results were recorded when the patients admitted to hospital. As soon as the appropriate intervention and medical treatment was done. The classic risk points measured carefully. CT-1 and Tb4 levels were measured from blood sample between 12-24 hours after admission to hospital. Death, revascularization and cerebrovascular events were defined as major adverse events and major adverse events were determined after six months following. And finally, we compare the relationships between CT-1 and Tb4 levels, classic risk classifications and the results of six months following.

The diagnosis includes all types of acute coronary syndrome. 20 patients (11%); unstable angina, 52 patients (29%); non-ST elevation myocardial infarction, 107 patients (60%); ST elevation myocardial infarction. CT-1 and Tb4 levels were not significantly different between these three groups. CT-1 and Tb4 levels are compared to patients' risk scores. Only the left ventricular ejection fraction levels showed weak inverse significant correlation between CT-1 ($p = 0,049$, $r = -0,17$). Syntax, Euroscore, TIMI and GRACE points were not significantly correlated between CT-1

and Tb4. After the evaluation CT-1 and Tb4 levels were not become independent risk for major adverse events.

This study showed that these biomarkers have not a prognostic value for ACS patients during in hospital and long-term follow-up.

Key words: Acute coronary syndrome, Cardiotrophin 1, Thymosin Beta4

İÇİNDEKİLER

Önsöz.....	i
Özet.....	iii
İngilizce Özet (Abstract).....	v
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini.....	ix
1. Giriş ve Amaç	1
2. Genel Bilgiler	2
2.1. Koroner Arter Hastalığı ve Epidemiyolojisi.....	2
2.2. Akut Koroner Sendromlar	3
2.2.1. Patofizyoloji.....	4
2.2.2. Etyolojisi.....	6
2.2.2.1. Yaş ve Cinsiyet.....	6
2.2.2.2 Sigara.....	6
2.2.2.3 Dislipidemi.....	7
2.2.2.4 Diabetes Mellitus.....	7
2.2.2.5 Hipertansiyon.....	7
2.2.2.6 Diğer Risk Faktörleri.....	8
2.2.3. Akut Koroner Sendrom Tanısı ve Risk Sınıflaması.....	8
2.2.3.1. Klinik Belirti ve Bulgular.....	8
2.2.3.2. Fizik Muayene.....	9
2.2.3.3. Elektrokardiyografik Özellikler	9
2.2.3.4. Biyokimyasal Belirteçler	10
2.2.3.4.1. CK ve CKMB	10
2.2.3.4.2. Troponin I ve T.....	11

2.2.3.5. İnflamatuvar belirteçler.....	13
2.2.3.6. Diğer Biyokimyasal Belirteçler.....	14
2.2.4. Akut Koroner Sendromlarda Risk Puanları.....	14
2.2.4.1. GRACE Risk skoru.....	15
2.2.4.2.TIMI risk skoru.....	17
2.2.5.KAH ciddiyetini belirlemede kullanılan skorlar.....	19
2.2.5.1 Syntax skorlama sistemi.....	19
2.2.5.2.EuroSCORE.....	23
2.2.6. Akut Koroner Sendromda Kullanılabilecek Yeni Moleküller..	25
2.2.6.1. Kardiyotropin-1.....	25
2.2.6.2. Timozin Beta 4.....	27
3. Gereç ve Yöntem	28
4. Bulgular	31
4.1. Klinik ve demografik özellikler.....	31
4.2. Hastaların dağılımı ve uygulanan tedavi çeşitleri.....	33
4.3.Takipte yaşanan olaylar ve risk faktörleri ile karşılaştırmaları.....	35
4.4. Takipte olay yaşayanların olaysız hasta grubu ile karşılaştırılması.....	39
5. Tartışma	43
6. Sonuç	47
7. Kaynaklar	48
8. Şekiller ve Tablolar Listesi	56

SİMGE VE KISALTMALAR

AF	: Atrial Fibrilasyon
AHA	: Amerikan Kalp Cemiyeti
AKS	: Akut Koroner Sendrom
CABG	: Koroner Arter Bypass Cerrahisi
CK	: Serum Kreatin Kinaz
CKMB	: Serum Kreatin Kinaz Miyokardiyal İzofomu
CRP	: C-reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kalp Cemiyeti
EuroSCORE	: European System for Cardiac Operative Risk Evaluation
GRACE	: The Global Registry of Acute Coronary Events
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HsCRP	: Yüksek Duyarlıklı C-reaktif Molekül
HT	: Hipertansiyon
IL-1	: İnterlökin- 1
IL-6	: İnterlökin- 6
KAG	: Koroner Anjiyografi
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KOAH	: Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
KT-1	: Kardiyotropin 1
KVH	: Kardiyovasküler Hastalıklar
KY	: Kalp Yetmezliği
LDH	: Laktat Dehidrogenaz
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LV	: Sol Ventrikül
LVEF	: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

MI	: Miyokart Enfarktüsü
NSTEMI	: ST Yükselmesi Olmayan Miyokart Enfarktüsü
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PCI	: Perkutan Koroner Girişim
Re-MI	: Tekrar Miyokard Enfarktüsü
STEMI	: ST Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü
SVO	: Serebrovasküler Olay
SYNTAX	: SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
Tb4	: Timozin Beta 4
TIMI	: Thrombolysis in Myocardial Infarction
TG	: Trigliserid
USAP	: Kararsız Angina Pectoris
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VSD	: Ventriküler Septal Defekt

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar (KVH), özellikle de koroner arter hastalığı (KAH) tüm dünyada ölümlerin en sık sebebi olmaya devam etmektedir (1). KAH son yıllarda tüm dünyada olduğu gibi, ülkemizde de mortalitenin ve morbiditenin başlıca nedeni olarak dikkati çekmektedir.

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasına göre halkımızda yaklaşık olarak yılda toplam 230 bin yeni koroner olayın gerçekleştiği, koroner kökenli ölümün yaklaşık 66.000 erkek ile 61.000 kadında meydana geldiği tahmin edilmektedir (2).

KAH'ın klinik formları sessiz iskemi, kararlı anjina pectoris, kararsız anjina, miyokart enfarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölümdür. Damarlarda tıkalıcı lezyonlar oluşturup iskemik semptomlarla kendini gösteren aterosklerozun, ölümle sonuçlanabilen klinik biçimlere dönüşmesi, plaktaki akut değişiklikler ile olmaktadır. Aterom plağındaki yırtılma ile ortaya çıkan akut koroner sendrom (AKS)'lar ST yükselmeli miyokart infarktüsü (STEMİ), ST yükselmesi olmayan miyokart infarktüsü (NSTEMİ) ve kararsız angina pectoris (USAP) olarak üç gruba ayrılır. Bu ayırım, tedavi yaklaşımının belirlenmesinde, kısa ve uzun dönem prognoz tayininde de önemlidir.

Aterom plağında fokal inflamatuvar aktivite artışı aterosklerozun en karakteristik özelliklerinden birisidir. Bugün, artık inflamatuvar bir hastalık veya vasküler yatağın düşük yoğunluklu ve zaman zaman alevlenen inflamasyonu olarak kabul edilen aterosklerozda başta lenfositler ve monosit/makrofajlar olmak üzere birçok hücre aktif rol oynamaktadır.

AKS olaylarında inflamatuvar sistemin devreye girmesiyle dolaşım sistemine salınan birçok molekül olduğu bilinmektedir. Yüksek duyarlılık C-reaktif molekül (hsCRP), sistatin C, interlökin- 1(IL-1), interlökin- 6 (IL-6) bunlardandır ve prognozla ilişkilendirilmişlerdir (3,4). Kardiyotropin 1 (KT-1) ve timozin beta 4 (Tb4) son günlerde merak uyandıran ve üzerinde çalışmalar yapılan moleküllerdendir.

KT-1, IL- 6 ailesine mensup 201 amino asitli bir sitokindir. Kalp, böbrek, iskelet kası ve karaciğer başta olmak üzere birçok dokudan salınır. İlk olarak miyokardiyal hipertrofiyi tetikleyen molekül olarak tanımlanmıştır (5). Ayrıca bazı çalışmalarda KT-1'in AKS sonrasında arttığı gösterilmiştir(6,7). Hipertansiyon (HT) olan bireylerde plazma değerlerinin yüksek seyrettiğini gösteren çalışmalar da mevcuttur (8,9).

Tb4, 43 amino asitli, perikart, myokart ve koroner damarların gelişiminde önemli rolleri olan aktin bağlayıcı bir peptittir. Özellikle trombositler ve beyaz kan hücrelerinden salgılanır (10). Miyokardiyal gelişmede önemli rolleri olması nedeniyle AKS sonrası miyokardiyal hasarın iyileşmesinde rolleri olabileceği düşünülmüş ve bu amaçla araştırılmıştır. Bu çalışmalar neticesinde AKS sonrası Tb4 düzeylerinin arttığı gösterilmiştir(11).

AKS hastalarında bugün kullanılan birçok risk sınıflandırması mevcuttur. Risk sınıflamaları reperfüzyon zamanını doğru belirlemek, hastayı yeterli süre hospitalize etmek, medikal tedavisi süresi ve dozunu uygun şekilde ayarlamak ve böylece mortaliteyi azaltmak için kullanılmaktadır. AKS'nin yüksek olan mortalite ve morbiditesinin en aza indirilmesi için yeni risk göstergelerine ihtiyaç duyulmaktadır. Bu çalışmada KT-1 ve Tb4 molekül düzeylerinin AKS hastalarındaki düzeylerinin saptanması, hastane içi ve uzun dönem takip sonunda bu değerlerin klasik risk sınıflamaları ile uyumu ve hasalara ait risk algoritmalarına olası katkısının araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığı ve Epidemiyolojisi

Halen kardiyovasküler hastalıklar sanayileşmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedeni olup 2020 yılında da durumun değişmemesi beklenmektedir (12). Bu hastalıklar arasında KAH en yaygın görüleni olup yüksek ölüm ve morbidite oranlarıyla ilişkilidir.

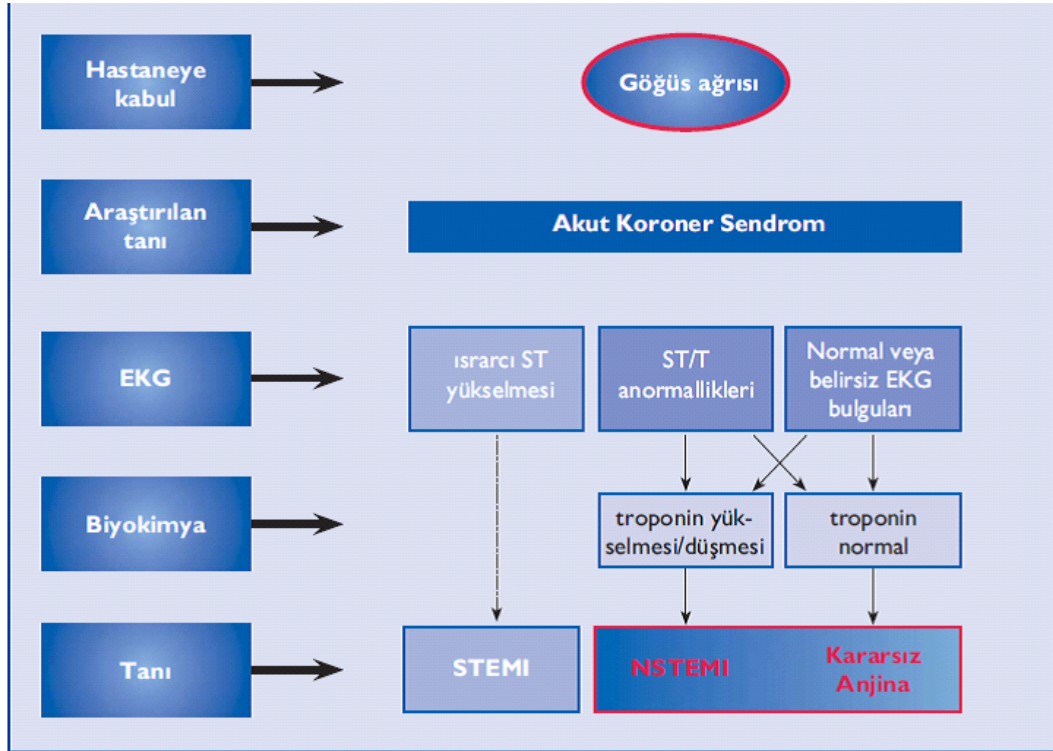
Amerika Birleşik Devletleri'nde KAH halen 35 yaş ve üzeri ölümlerin yaklaşık üçte birinden sorumludur. Avrupa'da ise yıllık 4.3 milyon ölümün % 48'i (kadınlar % 54, erkekler % 43) başta KAH ve inme olmak üzere kardiyovasküler hastalıklara bağlı olmaktadır(13).

Ülkemizde KAH prevalansı TEKHARF çalışmasının 1990 yılındaki kesit taramasında, insidansı ise 1998 yılına kadar süren izlemde araştırılmıştır. Bu çalışmaya göre erişkin nüfustaki KAH prevalansı %3.8'dir. KAH prevalansı 60-69 yaş arasında ise %14'u aşmaktadır. Yine bu çalışmadan elde edilen verilere göre KAH yıllık insidansı erkeklerde yüzbinde 840, kadınlarda ise yüzbinde 620 olarak belirlenmiştir. TEKHARF verilerine göre ülkemiz genelinde tüm ölümlerin %42'si KAH'a bağlıdır. KAH'nın yıllık mortalitesi ise erişkin erkeklerde yüzbinde 510, kadınlarda 530 bulunmuştur (14).

2.2. Akut Koroner Sendromlar

KAH'ın klinik formları sessiz iskemi, kararlı angina pectoris, kararsız angina, MI, kalp yetersizliği ve ani ölümdür. Damarlarda tıkalıcı lezyonlar oluşturup iskemik semptomlarla kendini gösteren aterosklerozun, ölümle sonuçlanabilen klinik biçimlere dönüşmesi, plaktaki akut değişiklikler ile olmaktadır. Aterom plağındaki yırtılma ile ortaya çıkan durumlar hayatı tehdit eden durumlardır ve bu durum AKS olarak tanımlanır.

AKS'ler tipik göğüs ağrısı ile gelmiş hastalarda bakılan kardiyak belirteçler ve çekilen 12-derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) sonucuna göre tiplendirilirler. AKS'ler STEMI, NSTEMI, USAP olarak üç gruba ayrılır (Şekil.1). Bu ayırım, tedavi yaklaşımının belirlenmesinde, kısa ve uzun dönem prognoz tayininde de önemlidir.



Şekil 1. AKS sınıflaması. EKG = elektrokardiyogram; NSTEMI = ST yükselmesiz miyokart enfarktusu; STEMI = ST-yükselmeli miyokart enfarktusu. (ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, European Heart Journal (2011) 32, 2999–3054 doi:10.1093/eurheartj/ehr236)

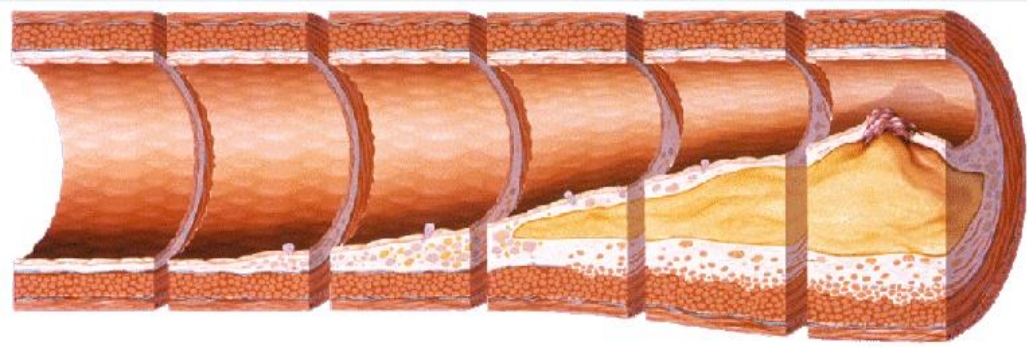
USAP, NSTEMİ ve STEMI sendromları aralıksız bir bütündür ve patofizyolojisi heterojen ve dinamiktir. Klinik tipin oluşumu arter hasarının ciddiyetine, oluşan trombüsün büyüklük ve tipine, iskeminin büyüklüğü ve süresine ve daha önceki miyokart nekrozunun miktarına bağlı olarak değişir.

2.2.1. Patofizyoloji

Akut koroner sendromlar farklı klinik belirtileriyle birlikte ortak bir fizyopatolojik temeli paylaşırlar. Genellikle yırtılmış veya aşınmış aterosklerotik koroner plak, akut trombozu tetikleyerek, vazokonstriksiyonla birlikte veya yalnız başına durumu ağırlaştırır, kan akımında ani ve kritik bir azalmaya neden olur. Karmaşık plak parçalanması sürecinde enflamasyonun önemli bir fizyopatolojik öge olduğu ortaya konmuştur. Nadiren, AKS ateroskleroz dışı bir nedene (örn: arterit,

travma, diseksiyon, tromboemboli, doğuştan anomaliler, kokain kötüye kullanımı veya kalp kateterizasyonu gibi) bağlı olabilir.

Koroner arterlerdeki, çoğu zaman lümeninde kritik olmayan düzeyde darlık, ince fibroz örtü ve fazla lipit içeriğiyle beraber yüksek inflamasyon etkinliği olduğu durumlarda komplikasyona yatkın plakların birindeki yaralanma akut olayı tetiklemektedir. Yaralanan plak, üzerindeki endotel örtüsünü yitirir. Antitrombotik etkinliği olan bu örtü ortadan kalkınca kandaki trombositler endotel altındaki kollajen ve von Willebrand faktörü ile karşılaşır ve glikoprotein Ib reseptörleri ile buralara yapışırlar (adezyon). Böylece başlayan trombotik süreç sonucu koroner damar lümeni tamamen ya da tama yakın tıkanır. Hastalarda iskemi gelişir ve göğüs ağrısı olur (Şekil 2).



Şekil 2. Koroner arter içerisinde plak oluşum aşamaları ve plak rüptürü sonrası tromboz ve akut koroner sendrom oluşumu

Aşırı fiziksel aktivite, aşırı ve yoğun lipit içeren gıda alımı, seksüel aktivite, emosyonel travma, akut enfeksiyonlar, kokain/amfetamin kullanımı ve aşırı soğuk gibi potansiyel tetikleyiciler nedeniyle stabil olmayan aterosklerotik plağın rüptür/erozyonu sonucu damar endotelinde hasar ile intrakoroner trombüs oluşumu ve neticede koroner kan akımı oklüzyonu nedeniyle AKS oluşmaktadır (15,16). Geriye dönüşü olmayan miyokart hasarı ve hücre ölümü, oklüzyon 20-40 dakikadan uzun sürerse gerçekleşir (17,18). Akut koroner sendromlardan sorumlu olan koroner trombüslerin yaklaşık %75'i plak rüptürü sonucu gelişmektedir (19,20).

2.2.2. Etyolojisi

AKS günümüzde koroner yoğun bakım ünitelerine kabulün en sık nedenidir ve bu kabullerin %30-50'sini oluşturur. Yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilen sigara, obezite, fiziksel inaktivite, yaşam tarzı değişiklikleri ve/veya ilaçlarla modifiye edilebilen lipit bozuklukları, HT, diyabetes mellitus (DM) ve insülin rezistansının yanı sıra yaş, cinsiyet ve aile hikayesi gibi modifiye edilemeyen faktörler ve Lipoprotein a, homosistein, trombotik ve inflamatuvar faktörler gibi yeni risk faktörleri ateroskleroz ile başlayıp AKS ile sonlanan süreçte çok önemli roller oynamaktadır (21,22)

2.2.2.1. Yaş ve Cinsiyet

Ateroskleroz oluşumu ve AKS gelişimi için en güçlü bağımsız risk belirteci yaştır. Erkekler arasında her bir dekad ile risk artışı gözlenir. Premenapozal dönemdeki kadınlar ile kıyaslandığında erkekler, yaklaşık 10 yaş erken KAH ile karşılaşmaktadır. Postmenapozal dönemde ise risk kadınlar için artmakta fakat yaş grupları arası değerlendirme yapıldığında bu risk erkeklerden daha düşük kalmaktadır (22) . Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür (23).

2.2.2.2 Sigara

Sigara çok sayıda hastalığın kanıtlanmış bir nedenidir ve sigara içenlerdeki tüm önlenebilir ölümlerin %50'sinden sorumludur, bu ölümlerin yarısı KVVH nedenlidir. Sigara her türlü KVVH riskinde artış ile ilişkilidir. SCORE risk tahminlerine göre, 10 yıllık ölümcül kardiyovasküler risk sigara içenlerde yaklaşık iki katına çıkar. Bununla birlikte, >60 yaşındaki sigara içenlerde miyokart enfarktüsü göreceli riski iki katına çıkarken, <50 yaşında sigara içenlerde göreceli risk sigara içmeyenlerden beş kat daha fazladır (24,25).

Son yıllarda kadınlarda sigara içme oranını birçok bölgede erkekleri yakalamış, hatta geçmiştir. Sigara ile ilişkili risk erkeklere göre kadınlarda oransal olarak daha yüksektir (26). Pasif içicilik de çok ciddi öneme sahiptir. Sigara içen bir eşle yaşayan sigara içmeyen birinde KVVH riski yaklaşık %30 oranında daha yüksektir (27).

2.2.2.3 Dislipidemi

Dislipidemi; total kolesterol, düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol, trigliserid (TG), apoprotein-B ve lipoprotein (a) yüksekliği veya yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol ve apoprotein A-1 düşüklüğü olarak tanımlanabilir. Hem genetik ve patolojik çalışmalar, hem de gözlemsel ve girişimsel çalışmalar dislipideminin, özellikle hiperkolesteroleminin, KVD gelişiminde temel rol oynadığını ortaya koymuştur. Yüksek serum LDL kolesterol ile düşük serum HDL kolesterol KAH için bağımsız major risk faktörleridir (28). Total ve LDL kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse aterosklerotik olay görülme riski o kadar fazladır (28,29). Şilomikronlar ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinler (VLDL) aterojenik değildir ama bu trigliseritten zengin lipoproteinlerin yüksek konsantrasyonları pankreatite yol açabilir.

2.2.2.4 Diabetes Mellitus

Kardiyovasküler hastalıklar diyabetik kişilerde morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenidir. Glisemik kontrolün iyileştirilmesinin diyabetik mikrovasküler komplikasyon (retinopati, nefropati ve nöropati) gelişme riskini önemli ölçüde düşürdüğü yönünde kesin kanıtlar bulunmaktadır. Diyabetli hastalar diyabeti olmayan hastalar ile karşılaştırıldığında, kardiyovasküler olaylara bağlı ölüm riskinin 2-6 kat arttığı bulunmuştur (30). Son zamanlarda Avrupa Kalp Cemiyeti (ESC)'nin bir açıklamasında belirttiği gibi 'diyabet bir kardiyovasküler hastalıktır' (31).

2.2.2.5 Hipertansiyon

Yüksek kan basıncı birçok epidemiyolojik çalışmada KKH, kalp yetersizliği, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı (PAH), böbrek yetersizliği ve daha yakın zamanda atriyal fibrilasyonun (AF) bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (32,33). Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35' inden HT sorumludur. Kan basıncında yükselme endotel fonksiyonlarında bozulmaya yol açarak ateroskleroz patogeneğinde rol almaktadır. Yapılmış çalışmalarda kan basıncındaki azalmanın kardiyovasküler olaylarda azalmaya yol açtığı görülmüştür. Bu nedenle

kan basıncı kontrolü, major kardiyovasküler olaylar için hem primer hem de sekonder korunmada kritik bir öneme sahiptir (34).

2.2.2.6 Diğer Risk Faktörleri

Yukarıda birkaç cümle ile açıklanan risk faktörlerinin dışında birçok risk faktörü daha vardır. Örneğin obezite Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) tarafından KAH için major bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır(35). Abdominal obezite, obezitenin neden olduğu riskleri artırır ve bel çevresi abdominal yağ miktarı ile korelasyon gösterir. Bir diğer risk faktörü düzensiz beslenme alışkanlığıdır. Bu durum DM ve dislipidemi oluşumu ile birebir ilişkilidir. Fiziksel inaktivite üzerinde durulması gereken bir risk faktörüdür. Çünkü düzenli fiziksel aktivite ve aerobik egzersiz eğitimi geniş bir yaş aralığında, sağlıklı bireyler, koroner risk faktörleri olan kişiler ve kalp hastalarında ölümcül ve ölümcül olmayan koroner olay riskini azaltır (36,37).

Son yıllarda C-reaktif protein (CRP) yüksekliğinin, inflamatuvar bir hastalık olduğu düşünülen aterosklerotik koroner arter hastalığıyla olan ilişkisini araştıran birçok çalışma yayınlanmıştır (38). CRP düzeyleri doku hasarı ve/veya akut inflamatuvar olaylarda geçici olarak artmakta, kronik inflamatuvar durumlarda ise sürekli yüksek kalmaktadır. Bu kronik ve sürekli yüksekliğin kardiyovasküler riski de artırdığı görülmüştür. Normal CRP değerlerinde bile subklinik inflamasyonun devam edebileceği ve aterosklerotik hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi, hsCRP düzeyinin tespitinin önemini ortaya koymuştur. Sonuç olarak yüksek hsCRP değerleri, bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir ve hsCRP değerlerinin tespiti, klasik risk yaklaşımına ek yarar sağlayabilir (39).

2.2.3. Akut Koroner Sendrom Tanısı ve Risk Sınıflaması

2.2.3.1 Klinik Belirti ve Bulgular

AKS'nin önde gelen semptomu tipik olarak göğüs ağrısıdır. ABD'de her yıl yaklaşık 8 milyon kişi, göğüs ağrısı veya akut koroner sendromun muhtemel akut belirtileri ile uyumlu diğer semptomatik şikayetlerle acil servise başvurmaktadır.

Tipik olarak bu hastaların yaklaşık yarısı ileri tetkik için yatırılırken, sadece %20'sinden azına AKS tanısı konulmaktadır.

AKS'de görülen göğüs ağrısı retrosternal yerleşimli, her iki omuza, üst ya da alt kollara, sırta, epigastriyuma ve alt çeneye yayılan, 20 dakikadan uzun süren, eforla ilişkisi olmayan dilaltı nitratlara yanıt vermeyen karakterdedir. Bu yakınmalara aşırı terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilmektedir. Ancak atipik belirtiler de seyrek görülmemektedir. Bu belirtiler epigastrik ağrı, sindirim zorluğu, bıçak saplanır gibi veya bir miktar akciğer zarı yangısı belirtileriyle birlikte göğüs ağrısı veya giderek artan nefes darlığını içerir. Çok gençler, kadınlar, yaşlılar ve diyabetli olgular atipik belirtilerin görüldüğü hasta grubunu oluştururlar.

2.2.3.2 Fizik Muayene

Fizik muayene; AKS hastalarında tanıdan çok, risk durumunu saptamak için daha faydalı bilgiler sunar. Fizik muayenede çoğunlukla normal bulgular saptanır. Fakat juguler ven basıncı yüksekliği, akciğer alanlarında yaş rallerin 1/2 alt alanlara kadar duyulması, galo ritminin ya da yeni ortaya çıkan sistol üfürümlerinin varlığı, hipotansiyon, taşikardi veya bradikardi varlığı AKS'li hastaların iskemik komplikasyonlar açısından yüksek riskli gruba girmesine neden olur (40).

2.2.3.3 Elektrokardiyografik Özellikler

AKS'den kuşkulanan hastalarda ilk tanısal araç 12 derivasyonlu EKG'dir. İlk tıbbi başvurudan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) çekilmeli ve uzman doktor tarafından hemen yorumlanmalıdır. İlk çekilen EKG normalse veya kesin sonuç vermiyorsa, hastada semptomlar geliştiğinde ilave EKG'ler çekilmeli ve EKG kayıtları asemptomatik durumda elde edilenlerle karşılaştırılmalıdır. Tipik göğüs ağrısı varsa normal bir EKG bile AKS'yi ekarte ettirmez.

NSTEMI ve USAP'da karakteristik EKG anormallikleri, ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değişiklikleri şeklindedir(41). Israrcı ST-yükselmesi STEMI'yi düşündürür. ST segment elevasyonuna göre infarkt lokalizasyonu şu şekilde yapılabilir:

Anteroseptal : V1-3
Lateral : D1, aVL, V6
Yüksek Lateral : D1, aVL
Anterolateral : D1, aVL, V3-6
Yaygın Anterior: D1, aVL, V1-6
İnferior : D2, D3 ve aVF
İnferolateral : D2, D3, aVF + V5-6
Sağ Ventrikül : V4R, V5R , V6R
Posterior : V1-2 (ST depresyonu)

Prognoz ve tedavi kritik olarak EKG'ye bağlıdır. 0,5mm ya da daha fazla ST segment çökmesinin 1 yılda ölüm/Mİ için önemli risk faktörü olduğu gösterilmiştir (42). İzole T dalga inversiyonu görülen hastaların seyri genellikle iyidir. Beş ya da daha fazla derivasyonda tersine dönmüş T dalgası bulunmasının daha yüksek riskle ilişkili olduğu gösterilmiştir(43).

2.2.3.4 Biyokimyasal Belirteçler

Kalp kası belirteçleri (miyokart markerleri) nekrozun bir başka değişle miyokart infarktüsünün göstergeleridir. Hücrelerin oksijensiz kalmalarından 2-4 saat sonra nekroze olmaları nedeniyle bu belirteçler de kanda o zaman yükselmeye başlarlar. AKS'de hem tanıda hem de prognozun değerlendirilmesinde önem taşırlar.

AKS'li hastaların tanısında, MI ve ölüm gibi ciddi komplikasyonların ön görülmesinde Troponin (I ve T), serum kreatin kinaz (CK) ve onun miyokardiyal izoformu (CK-MB) olan kardiyak belirteçlerin kanda ölçülmesi tanıda çok önemlidir. Miyogloblin, AMI'de CK-MB'ye göre daha erken yükselen bir belirteçtir, fakat duyarlılık açısından çok ciddi kullanım kısıtlılığı vardır. Laktat dehidrogenaz (LDH) spesifik bir ajan olmadığı için rutin kullanımda yoktur.

2.2.3.4.1. CK ve CK-MB

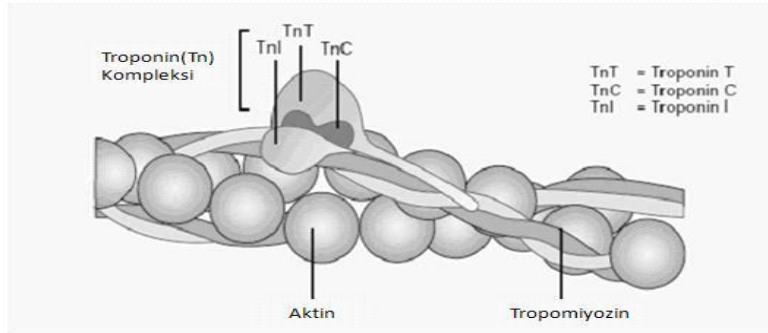
Kreatin kinaz sitozolik bir enzimdir. CK'nın elektroforezde üç komponenti bulunur. Bunlar MM iskelet kası ve az miktarda kalp kasına, BB beyine ve

böbreklere, MB kalp kasına aittir. CK ve CK-MB plazma aktivitesi, AKS başlangıcından sonra 4-8 saat içinde normal sınırları aşar, 20-24 saat içinde zirveye ulaşır ve 2-3 gün içinde normal düzeyine düşer. Trombolitik tedavi veya mekanik revaskülarizasyon yapıldığında daha erken zirve CK-MB düzeyine ulaşılır(44).

CK-MB aktivitesinin ölçümü, immunoinhibisyon teknolojisi ile yapılmaktadır. Bu ölçüm, M subünitinin inhibisyonu ile B aktivitesinin ölçümünün değerlendirilmesine dayandığı için özellikle beyin ve mide-barsak sistemi malignitelerinde artan B aktivitesinden dolayı CK-MB aktivitesinin yanlış yüksekliğine sebep olmaktadır. Ayrıca adenilat kinazın serumda yükseldiği hemoliz gibi durumlarda ve izoenzimlerin immunglobülinlerle kompleks yapması ile meydana gelebilen atipik CK formlarının yani makro CK varlığı da, CK-MB aktivitesinin yanlışlıkla yüksek bulunmasına neden olmaktadır.

2.2.3.4.2. Troponin I ve T

Troponinler, iskelet kası ve kardiyak myositlerde aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponinler, kalp kası hasarının sensitif ve spesifik belirteçleridirler. Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır: Troponin I , Troponin T, Troponin C. (şekil. 3)

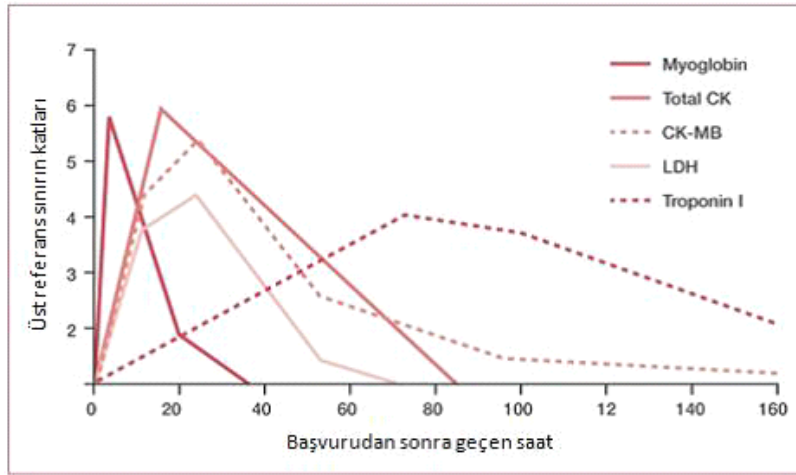


Şekil.3: Troponin kompleksi

Troponin T ve troponin I'nın kardiyak izoformları sadece kardiyak miyositlerinde eksprese olur. Bu yüzden, kardiyak troponin T ve I'nın belirlenmesi miyokart hasarına spesifik olup bu belirteçlere yeni altın standart rolünü kazandırır. Kardiyak troponinler tanıyı belirleme ve riski sınıflandırmada önemli bir rol oynamakta, NSTEMI ile kararsız anginanın ayırımına olanak sağlamaktadır. Troponin

salınımı infarktüs başlangıcından sonra 4-8 saatte başlar, 24-48 saat içinde pik yapar ve infarktüsden sonra 10-14 gün kadar yüksek kalır. (Şekil.4)

Birçok klinik çalışmada, troponin T ve troponin I'nın hastanede yatışın akut fazında ve uzun süreli izlem döneminde artan risk ile bağlantılı olduğu gösterilmiştir. İlk 24 saat zarfında pik değer, en bağımsız prognostik bilgiyi sağlamıştır ve düşük riskli grubun belirlenmesinde CK-MB'den daha üstün olduğu görülmüştür (45).



Şekil.4: Akut iskemik miyokard infarktüsünden sonra kardiyak belirteçlerin salınım zamanları

CK-MB'den farklı olarak kardiyak hasar olmadığı takdirde plazmada kardiyak troponinin hiç bulunmaması gerekir. Bu nedenle plazmada saptanan bütün değerler, analitik nedenlere bağlı artefaktlar hariç patolojik kabul edilmelidir. Ancak bu yaklaşım kullanılırken kardiyak troponinlerin KAH dışı myokard hasarı yapan durumlarda da yükselebileceği ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği göz ardı edilmemelidir (Tablo 1.)

Tablo 1. Akut koroner sendromlar dışında yüksek troponin düzeylerinin olası nedenleri

*Kronik veya akut böbrek işlev bozukluğu	*Kalp kontuzyonu, ablasyonu, pacing, kardiyoversiyon veya endomiyokardiyal biyopsi
*Ağır konjestif kalp yetersizliği-akut ve kronik	*Hipotiroidi
* Hipertansiyon krizleri	*Apikal balonlaşma sendromu (Tako-Tsubo kardiyomiyopatisi)
*Taşı – veya bradiaritmiler	*İnfiltratif hastalıklar orn. amiloidoz, hemokromatoz, sarkoidoz, skleroderma
* Akciğer embolisi, ağır pulmoner hipertansiyon	*İlaç toksisitesi, örn: adriyamisin, 5-florourasil, herseptin, yılan zehirleri
*Yangılı hastalıklar örn: miyokardit	*Vücut yüzeyinin % 30'dan fazlasını etkileyen yanıklar
*İnme veya subaraknoit kanama olmak üzere akut sinir sistemi hastalıkları	*Rabdomiyoliz
*Aort diseksiyonu, aort kapağı hastalığı veya hipertrofik kardiyomiyopati	*Kritik hastalar, özellikle solunum yetmezliği veya sepsisi olanlar

2.2.3.5. İnflamatuvar belirteçler

Son 10 yıl içinde, ateroskleroz patogenezinde ve komplikasyonlarının gelişiminde inflamasyonun rolü konusunda önemli kanıtlar elde edilmiştir. Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki ilişkinin açık bir şekilde tanımlanması, dolaşımdaki inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemede yol gösterici olup olmayacağı sorusunu gündeme getirmiştir. Bu belirteçler arasındaki en yoğun kanıtlar hsCRP ile ilişkilidir. CRP karaciğerde üretilen pentamerik bir akut faz reaktanıdır (46). Hepatositler tarafından CRP sentezi transkripsiyon evresinde IL-6 tarafından uyarılır ve bu uyarıya IL-1B artırıcı etki yapar (47).

CRP düzeyleri doku hasarı ve/veya akut inflamatuvar olaylarda geçici olarak artmakta, kronik inflamatuvar durumlarda ise sürekli yüksek kalmaktadır. Bu kronik ve sürekli yüksekliğin kardiyovasküler riski de artırdığı görülmüştür. Normal CRP değerlerinde bile subklinik inflamasyonun devam edebileceği ve aterosklerotik

hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi, hsCRP düzeyinin tespitinin önemini ortaya koymuştur.

Yüksek hsCRP düzeylerinin NSTE-AKS hastalarında neden yükseldiği tam bilinmemektedir. Miyokardiyal hasar ayrıca bir inflamatuvar stimulus olduğuna göre, miyokardiyal hasar tarafından indüklenen inflamatuvar süreç kronik inflamatuvar duruma eklenmektedir. Bu iki durumun uzun dönem sonuçları etkilediği tahmin edilmektedir.

Kardiyovasküler prognoz ile hsCRP arasındaki ilişki ilk kez AKS nedeniyle başvuran hastalarda gösterilmiştir. Kararsız anginası olup hsCRP düzeyi >3 mg/L olan hastalarda iskemik olay görülme sıklığı, hsCRP düzeyi <3 mg/L olanlara göre daha yüksek bulunmuştur (48). HsCRP düzeyi yüksek olan kişilerin agresif tedaviden neden daha fazla yarar gördüğü de bu bulgu ile açıklanabilir. Diğer inflamatuvar belirteçler ile karşılaştırıldığında, CRP'nin KAH riskini saptamadaki yeri daha belirgindir (49).

2.2.3.6. Diğer Biyokimyasal Belirteçler

Bozulmuş böbrek fonksiyonları AKS hastalarında uzun dönem mortalitenin güçlü göstergesidir (50). Çok daha yakın zamanda hastanede yatış sırasında elde edilen açlık kan şekeri düzeylerinin, hastaneye kabul anında yapılan ölçümlere göre mortaliteyi daha iyi öngörebildiği açıklığa kavuşmuştur. Birçok rutin hematolojik değişken de daha kötü bir prognozu öngörmektedir. Anemik hastaların sürekli daha yüksek bir risk altında olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde hastaneye kabul sırasında daha yüksek kan hücresi sayıları veya daha düşük trombosit sayıları da daha kötü bir prognozla ilişkilidir.

2.2.4. Akut Koroner Sendromlarda Risk Puanları

AKS'ler klinik, iskemi derecesi, koroner anatomi ve prognoz açısından heterojen bir grup meydana getirirler. Bu geniş yelpazenin içinde birden fazla klinik sorun olup, ortak özellikleri, hızlı karar verilip tedavi planı yapılması gereken klinik durumlar olmasıdır. Bu planın yapılması aşamasında da risk belirlenmesinin önemli rolü vardır. Klinik karar verme süreci için riskin sayısal değerlendirilmesi yararlıdır.

İskemi ve kanama risklerini değerlendirme amacıyla farklı sonuçlar ve zaman dilimleri için birkaç skor geliştirilmiştir. Kısa ve orta vadede iskemik olayları

öngören birkaç risk skoru arasında en yaygın biçimde The Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) ve Thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) risk skorları kullanılmaktadır.

2.2.4.1. GRACE Risk skoru

Doğrudan karşılaştırmalara dayanan **GRACE** risk skoru iyi bir ayırt edici güce sahip olduğundan hem hasta kabul hem de hastaneden çıkışta riskin en doğru sınıflandırmasını sağlamaktadır. Ancak risk değerlendirmesinin karmaşıklığı risk hesaplanması için bilgisayar veya kişisel yardımcı yazılımın kullanılmasını gerektirir. Bu hesaplama sanal ortamda da (<http://www.outcomes.org/grace>) yapılabilir (51).

GRACE, AKS'nin bütün spektrumlarını içeren ve uluslararası kayıtları temel alan, hastane içinde ve taburculuk sonrası 6 ayda olan ölümler açısından bağımsız prediktif güce sahip risk tahmin yöntemidir. Yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin seviyesi, başvuru sırasındaki killip sınıfı, ST depresyonu varlığı, kardiyak belirteçler ve kardiyak arrest hesaplamaya dâhil edilmiştir (Tablo 2.) .

Tablo 2. GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan)

Yaş <40 40 - 49 50 - 59 60 - 69 70 - 79 ≥ 80	Puan 0 18 36 55 73 91	Kalp hızı <70 70 - 89 90 - 109 110 - 149 150 - 199 >200	Puan 0 7 13 23 36 46
Sistolik kan basıncı (mmHg) <80 80 - 89 100 - 119 120 - 139 140 - 159 160 – 199 >200	63 58 47 37 26 22 0	Killip sınıfı Sınıf I Sınıf II Sınıf III Sınıf IV	0 21 43 64
Kreatinin (mg/dL) 0 -0.39 0.4 -0.79 0.8 -1.19 1.2 –1.59 1.6 –1.99 1 – 3.99 >4	2 5 8 11 14 23 31	Başvuruda kardiyak arrest Kardiyak belirteç artışı ST segment sapması	43 15 30

Bu hesaplamalar sonucu ortaya çıkan puan ile hastane içi, taburculuk ve 6. ay mortalite oranları gösterilmiş olur (Tablo.3).

Tablo 3. GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri

Risk kategorisi	GRACE skoru	Hastane içi ölüm (%)
Düşük	≤ 108	<1
Orta	109- 140	1- 3
Yüksek	>140	>3
Risk kategorisi	GRACE skoru	Taburculuk sonrası 6 ayda ölüm (%)
Düşük	≤ 88	<3
Orta	89- 118	3- 8
Yüksek	>118	>8

GRACE skor sistemi ile ilgili çalışmalarda tek değişken analizinde, 6 aylık mortaliteyi göstermede en önemli tahmin parametresi Killip sınıflaması ve ileri yaş bulunmuştur. Çok değişkenli analizde ise en yüksek ölüm riski oranı, kardiyak arrest ve ileri yaş olarak saptanmıştı. Killip sınıflaması klinik olarak hemodinamik değerlendirmeyi amaçlamaktadır ve başlı başına bir risk skalası olarak da kullanılmaktadır (Tablo.4).

Tablo 4. Killip Sınıflaması ve Mortalite Oranları

	Semptom	Sıklık	Mortalite
Killip 1	Kalp yetersizliği bulgusu yok	%40-50	%6
Killip 2	S3+ Bilateral Akciğerde ½ altında ral	%30-40	%17
Killip 3	S3+ Bilateral Akciğerde yaygın ral (Akut pulmoner ödem)	%10-15	%38
Killip 4	Kardiojenik şok	%5-10	%81

2.2.4.2.TIMI risk skoru

TIMI risk skoru kriterleri, TIMI 11B ve ESSENCE çalışmalarına dayanılarak ortaya konmuştur (52). TIMI risk skoru sisteminin olayları kestirebilme gücü GRACE skor sistemine göre daha azdır. Advers olayları tahmin etmede kesinliği daha az olmasına karşın kullanım kolaylığı, yaygın bir şekilde kabulünü sağlamıştır. Genel olarak basitçe kullanılabilirliği nedeniyle kabul gören, TIMI risk skor değeri başvuru sırasında bulunan, yedi adet değişkenin toplanması sonucunda belirlenir. Her bir değişkene bir puan verilir. Tablo 5’de görüldüğü gibi değişkenler sırasıyla: 65 yaş veya üstünde olmak, KAH için en azından 3 risk faktörüne sahip olmak, HT, hiperlipidemi, DM, sigara, aile öyküsü, önceden bilinen %50’den fazla koroner darlığa sahip olmak, son 24 saatte, en azından 2 kez angina atağı geçirmek, son bir hafta içinde aspirin kullanımı, yükselmiş kardiyak enzim seviyeleri, EKG’de ST-segment değişikliğinden oluşmaktadır. Bu faktörler ST yükselmesiz AKS hastaları için kullanılmaktadır.

Tablo 5. TIMI risk skrolama sisteminde kullanılan parametreler (ST Yükselmesiz AKS için)

TIMI Skor parametreleri	Puan
Yaş>65	1
Yeni gelişen ST değışikliğı	1
KAH için>3 risk faktörü	1
Bilinen $\geq$ %50 koroner stenoz, postMI, PTCA ve CABG	1
Son 24 saatte $\geq$ 2 anjinal atak	1
Son 7 gün içinde ASA alımı	1
CK-MB ve / veya Kardiyak Troponinler de yükselme	1

Tablo 6'ya göre risk skor değerine karşılık gelen mortalite yüzdeleri gözlenmektedir. Yüksek risk skoru; 14 günlük ölüm, yeni veya tekrarlayan MI ve revaskülarizasyon gerektiren tekrarlayan iskemi insidansında artış ile orantılıdır.

Tablo 6. TIMI Skor sistemine göre mortalite yüzdesi

TIMI skor değeri	Mortalite
0-1	%4.7
2	%8.3
3	%13.2
4	%19.9
5	%26.2
6-7	%40.9

STEMI hastaları için de TIMI risk skoru hesaplanabilmektedir ve bu durumda Tablo 7'de belirtilen parametreler kullanılmaktadır.

Tablo 7. TIMI risk skortlama sisteminde kullanılan parametreler (STEMI hastaları için)

TIMI Skor parametreleri	Puan
Yaş >75	3
Yaş 65-75	2
Diabetes mellitus, Hipertansiyon veya angina	1 (total)
Sistolik kan basıncı <100mmHg	3
Kalp hızı >100/dk	2
Killip sınıf II-IV	2
Kilo <67kg	1
Anterior ST elevasyonu veya sol dal bloğu	1
Tedaviye kadar geçen süre >4 saat	1

Bu parametreler sonucu elde edilen risk skoru ile tüm nedenlere bağlı 30 günlük mortalite için risk tahmini yapılmaktadır.

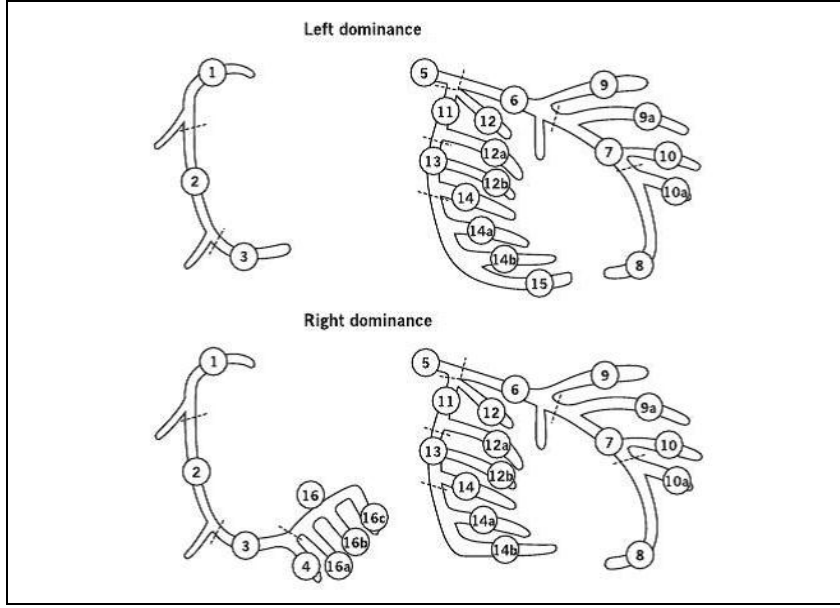
2.2.5.Koroner arter hastalığının ciddiyetini belirlemede kullanılan skorlar

2.2.5.1 Syntax skortlama sistemi

Anjiyografik olarak lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve lezyonun yerleşimi gibi özellikler göz önünde bulundurularak hazırlanan Syntax skortlama sistemi, koroner arter yatağının değerlendirilmesinde önemli veriler sunmaktadır (53). Bu skortlama sistemi, üç damar ve/veya sol ana koroner arter lezyonu olan hastalarda perkütan girişim veya cerrahi tedavi açısından en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacıyla planlanan “*SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery*” (Syntax) isimli çalışma için hazırlanmıştır (54). Syntax skoru aşağıda Tablo 8, Tablo 9 ve Şekil 5’de belirtilen lezyon yerleri, dereceleri ve tipleri değerlendirmek suretiyle hesaplanmaktadır.

Tablo 8. Leaman skorlamasındaki segment ağırlık faktörleri

Segment No	Sağ baskın sistem	Sol baskın sistem
1 RCA proksimal	1	0
2 RCA orta	1	0
3 RCA distal1	0	
4 Arka inen arter	1	-
16 RCA posterolateral dalı	0.5	-
16a RCA posterolateral dalı	0.5	-
16b RCA posterolateral dalı	0.5	-
16c RCA posterolateral dalı	0.5	-
5 Sol ana koroner arter	5	6
6 LAD proksimal	3.5	3.5
7 LAD orta	2.5	2.5
8 LAD apikal	1	1
9 Birinci diagonal	1	1
9a Birinci diagonal (yan dal)	1	1
10 İkinci diagonal	0.5	0.5
10a İkinci diagonal (yan dal)	0.5	0.5
11 Proksimal Cx arter	1.5	2.5
12 Intermediate/anterolateral arter	1	1
12a Obtuse marginal	1	1
12b Obtuse marginal	1	1
13 Distal Cx arter	0.5	1.5
14 Sol posterolateral	0.5	1
14a Sol posterolateral	0.5	1
14b Sol posterolateral	0.5	1
15 Arka inen arter	-	1



Şekil 5. Syntax skrolama sistemi (segment baskınlık durumu)

Tablo 9. Syntax skorlama sistemi (lezyonun karakteristik özelliği)

<u>Lezyon'un karakteristik özelliği</u>	
Lezyon ölçümleri	
- Total tıkanıklık	x5
- Lezyon derecesi (50-99%)	x2
Total tıkanıklık	
- Yaş >3ay veya bilinmeyen	+1
- Kör güdük	+1
- Köprü	+1
- birici segment görülebilir TO +1/ görünemeyen arka kısım	
- yan dal (YD) - evet, YD <1.5mm**	+1
- evet, YD < & $\geq$ 1.5mm	+1
Trifukasyon	
- 1 hasta segment	+3
- 2 hasta segment	+4
- 3 hasta segment	+5
- 4 hasta segment	+6
Bifurkasyon	
- Tip A, B, C	+1
- Tip D, E, F, G	+2
- Açılanma <70°	+1
Aorto osteal darlık	+1
Şiddetli Tortiyoze	+2
Uzunluk > 20mm	+1
Ağır kalsifikasyon	+2
Trombüs	+1
<u>"Diffuse hasta"/küçük damarlar</u>	
+1/ her segment için	
x: çoklu , +: eklenen	
* SYNTAX algoritminde yüzde olarak tıkanıklık sorusu yoktur,%50-99 ve tam tıkanıklık göz önüne alınmıştır.	

2.2.5.2.EuroSCORE

Avrupa’da sekiz ülke genelinde 128 merkezde (Almanya, Fransa, İngiltere, İtalya, İspanya, Finlandiya, İsveç,) koroner arter bypass cerrahisi (CABG) yapılan 19.030 hastaya ait 68 adet preoperatif risk faktörü, sonuçlar (sağ kalım) ve 29 operatif değişken ile ilgili veri tabanı analiz edilerek beklenen mortalite için geliştirilmiş skorumlama sistemidir.

Yüksek risk grubundaki hastalarda beklenen mortalite ile gerçekleşen mortalite arasında en iyi uyum European System for Cardiac Operative Risk Evaluation (EuroSCORE) tarafından sağlanmaktadır. Tablo 10’da görüldüğü gibi risk faktörlerinden her birisine aditif ve lojistik risk hesaplaması için katsayılar verilmiştir.

EuroSCORE risk sınıflamasında 9 tanesi hastaya ait risk faktörü, 4 tanesi kalbe ait risk faktörü ve 4 tanesi de operasyona ait risk faktörü olmak üzere toplam 17 adet risk faktörü değerlendirilmektedir. Hastaya ait risk faktörleri; yaş, kadın cinsiyet, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), Periferik Arter Hastalığı (PAH), nörolojik fonksiyon bozukluğu, serum kreatinin > 2.26 mg/dl, infektif endokardit, kritik preoperatif durum, daha önceden geçirilmiş kardiyak cerrahi’dir. Kalbe ait risk faktörleri ise; USAP, sol ventrikül disfonksiyonu (orta düzeyde [% 30- 50] veya ciddi düzeyde [<%30]) , 90 gün içerisinde geçirilmiş MI, pulmoner hipertansiyon (pulmoner arter basıncının 60 mmhg üzerinde olmasıdır). Operasyona ait risk faktörleri; acil operasyon, CABG operasyonuna ilave açık kalp operasyonu, torasik aort cerrahisi, MI sonrası ventriküler septal defekt (VSD) gelişimidir.

Tablo.10: EuroSCORE, skor sisteminde kullanılan parametreler

Hastayla ilgili faktör	Tanımlama	Skor
Yaş	60 yaşın üzerinde her 5 yıl için ek 1 puan	1
KOAH	Akciğer hastalığı için uzun süre bronkodilatör veya steroid kullanımı	1
Kalp dışı arter hastalığı	Kladyasyon, karotis arter oklüzyonu veya %50 üzerinde stenoz, ve/veya abdominal aort, ekstremit arterleri veya karotis arterlerinde geçirilmiş veya planlanmış girişim.	2
Nörolojik disfonksiyon	Haraket kabiliyetini veya günden güne hareket fonksiyonlarını azaltan şiddetli hastalık	2
Geçirilmiş kalp ameliyatı	Perikardın açılmış kalp operasyonu	3
Serum kreatinin düzeyi	Preoperatif >200 µmol/L (ya da 2.25 mg/dl) üzerindeki değerler	3
Kararsız angina	Anestezi odasına ulaştığı esnada i.v nitrat gerektiren istirahat ağrısı	2
Yakın zamanda geçirilmiş MI	< 90 gün	2
Pulmoner Hipertansiyon	Sistolik PA > 60mm Hg	2
Acil operasyon	Anjiyografi ile aynı gün yapılan ameliyat	2
İzole CABG dışı ameliyat	Koroner bypass ameliyatına ilave veya bağımsız major kardiyak ameliyat	2
Toraksik aort cerrahisi	Çıkan, arkus veya inen aort hastalıkları	3
Diabetes Mellitus	İnsülin medikasyonu alanlar	2
Cinsiyet	Kadın cinsiyet	1
Sol ventrikül disfonksiyonu	Orta veya SVEF %30-50 Kötü veya SVEF <%30	1 3
Kritik preoperatif durum	Preoperatif ventriküler taşikardi veya fibrilasyon, önlenmiş ani ölüm, preoperatif kalp masajı, anestezi odasına ulaşmadan önce preoperatif ventilasyon, preoperatif inotropik destek, IABP uygulanması veya preoperatif böbrek yetmezliği (anüri veya oligüri <10 ml/saat)	3
Post MI VSD	MI sonrası gelişen VSD	4

Tablo 10'a göre hesaplanan standart EuroSCORE hesaplanmasında ; ≤ 2 skoru düşük risk grubunu, 3- 5 skor değeri orta risk grubunu > 5 skor değeri ise yüksek risk grubunu ifade etmektedir. EuroSCORE skor değerlerine karşılık gelen

mortalite değerleri; düşük riskli hastalar için %0,8, orta riskli hastalar için %3, yüksek riskli hastalar için %11,2 olup tüm hastalar için mortalite %4,7 olarak belirlenmiştir.

2.2.6. Akut Koroner Sendromda Kullanılabilecek Yeni Moleküller

2.2.6.1 Kardiyotropin-1

KT-1, IL- 6 ailesine mensup 201 amino asitli bir sitokindir. IL-6 ailesinden olan sitokinler yapısal ve fonksiyonel olarak birbiri ile ilişkili olan bir grup sitokindir. Bunlar arasında IL-6, IL-11, Lökotrien inhibe edici faktör, Onkostatin M, Silier nörotrofik faktör, ve KT-1 yer almaktadır. Bunlar aynı zamanda gp130 grubu sitokinler olarak da bilinmektedir. Çünkü hepsinin transdüser proteini gp130'dur. Bu transdüser protein sitokinlerin reseptör komplekslerinde bulunur. Hepsinin, JAK/STAT ve p42/44 MAK sinyal yollarını adipositlerinde kullandığı gösterilmiştir. Dahası, bu sitokinlerin her birinin birbiri ile etkileşim içerisinde olduğu belirlenmiştir (55).

Kalp, böbrek, iskelet kası ve karaciğer başta olmak üzere birçok dokudan salınır. KT-1 ilk olarak 1990'da, kardiyomiyosit hipertrofinin bir mediyatörü olarak tanımlanmıştır (56). Esansiyel HT'da anjiyotensin ile ilişkili kan seviyelerinin arttığı belirlenmiş olup HT'un tedavisi ile gerilediği bildirilmiştir (57). Ayrıca normotansif ancak obez bireylerde sol ventrikül kitle indeksi ile KT-1 plazma seviyesinin ilişkili olduğu bildirilmiştir (58). Daha sonraki çalışmalarda ise bu proteinin kardiyomiyositlerin ve nöron hücrelerinin diferansiyasyonunda rol oynadığı ve kardiyomiyosit apoptozunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Miyokard hücrelerinin hem büyümesi hem de sürvisini devam ettirebilmesi için gereklidir. Potent bir kardiyomiyosit sürvi faktörüdür. Antiapoptotiktir. Sitoprotektif, fibrozise yolaçıcı, hipertrofik etkileri vardır (Patolojik durumlardaki etkisi). Kardiyak miyofibroblast proliferasyonu ve kontraksiyonu üzerine TGF-beta-1 ile kombine etkileri mevcuttur.

Esas olarak kardiyogenez ve birçok kardiyak patoloji ile ilişkili olmasına (HT, sol ventrikül hipertrofisi, iskemik kalp hastalığı, valvüler kalp hastalıkları) ve majör etkilerini KV sistem üzerinde göstermesine rağmen kardiyospesifik bir protein değildir ve aynı zamanda yaralanmaya ve enfeksiyona yanıt olarak, akut faz reaktanı olarak da plazma seviyesi artar, inflamasyonda, immün cevapta, hematopoezde, KC

rejenerasyonunda, nöronal rejenerasyonda, embriyonel gelişimde de rol oynar.

Hepatoprotektif etkileri vardır, normal karaciğerde eksprese edildiğinden, proapoptotik sinyallere karşı koruyucu mekanizma olarak da görev yapmaktadır. Hem santral sinir sisteminde hem de periferik sinir sisteminde nöroregülatuvar olarak görev yapar ve serebral iskemiye karşı da nöroprotektif etkileri mevcuttur. Doz bağımlı bir şekilde miyokart ağırlığını artırır. Plazma KT-1 seviyesi HT'da arttığı gibi ayrıca ventrikül gerilimi ile de salınımı stimule olur. HT'da, hem in vivo hem de in vitro ortamlarda KT-1 seviyesinin arttığı gösterilmiştir (59).

KAH'da ve valvüler kalp hastalıklarında da plazma KT-1 seviyesi artar. Ventriküler yeniden biçimlenme sırasında KT-1 ekspresyonu artar. Dolayısı ile ventrikül hipertrofisinden kalp yetmezliğine (KY) geçiş sürecinde bu protein önemli olabilir. KY sürecinde plazma seviyesinin bozulan sol ventrikül fonksiyonları ile korele olarak arttığı da bilinmektedir. KY'nde serum seviyesi 658 pg/mL'nin üzerine çıktığı zaman mortalitenin arttığı gözlenmiştir. Ancak bu seviye eşik olarak kullanılamamıştır.

Miyofibroblastlar, miyokardiyal yara iyileşmesinde önemli rol oynar. Ayrıca, hem canlı miyokart dokusunda hem de infarktlı skar dokusunda kollajen birikimine neden olur, miyokardiyal sertleşmeye, disfonksiyona neden olabilir. KY'nde kronik dönemde hem dokuda hem de plazmada KT-1 seviyesi artar. AKS sonrasında gelişen KY'nin ve ölümün bağımsız öngörenlerindendir (60).

En son çalışmalarda, adipoz dokunun KT-1 sitokini için bir kaynak doku olduğu ve metabolik sendromda (MS)'da seviyelerinin arttığı gösterilmiştir (61).

Özet olarak, KT-1 proteini kardiyoprotektif bir mediyatör iken, patolojik sürecin ilerlemesi ile birlikte kan seviyesinin artışı ve uzun dönemli maruziyette gelişen kardiyak eksantrik hipertrofi süreci preklinik KVVH'tan KY'ne doğru ilerleyebilmekte, yani uzun dönemli ve amacını aşan dozlarda ve süreçlerdeki maruziyetinde sistolik disfonksiyona yol açabilmektedir.

Serum KT-1 değerleri için belirlenmiş bir eşik değer mevcut değildir. Ancak genel olarak sağlıklı bireylerde serum KT-1 seviyesinin 10-29.5 fmol/L arasında değişmekte olduğu, hasta bireylerde ise 79-549 fmol/L arasında değişim göstermekte olduğu bildirilmiştir.

2.2.6.2.Timozin Beta 4

Tb4, 43 amino asitli, ilk olarak timus bezinde saptanan, rejenerasyon, remodeling ve yaralanan dokuların iyileşmesinde önemli rolleri olan bir moleküldür. Endotelial hücre göçü, apoptozis, epikardiyal kök hücre farklılaşmasının stimülasyonu, ve anti-inflamatuar etkileri kapsayan geniş biyolojik etkileri olan bir moleküldür. Ayrıca perikart, miyokart ve koroner damarların gelişiminde önemli rolleri olan aktin bağlayıcı bir peptittir.

Eritrositler hariç birçok hücreden salgılanır. Özellikle de trombositler ve beyaz kan hücrelerinden salgılanır (10). Doku hasarı ve trombüs oluşumu durumlarında plazma konsantrasyonları yükselmektedir. Trombozis olduğu zaman, Tb4 bu bölgesinde fibrin ve kollajen ile çapraz bağ kurarak faktör 13'ün aktifleşmesini sağlamaktadır(62). Kaur ve ark.'nın yaptığı çalışmada da normalde düşük konsantrasyonlarda bulunan Tb4'ün (200–500 µg/ml) trombosit aktivasyonu ve adezyonu sonrası yüksek konsantrasyonlara (>1000 µg/ml) ulaştığı gösterilmiştir. Bunun sonucu da adezyon hızı normale dönmektedir.(63).

Miyokardiyal hücre büyümesinde, kalbin şekillenmesinde, koroner vaskülogeneziste önemli rolleri vardır. Miyokardiyal gelişmede önemli rolleri olması nedeniyle AKS sonrası miyokardiyal hasarın iyileşmesinde rolleri olabileceği düşünülmüş ve bu amaçla araştırılmıştır. Fare deneylerinde, miyokardiyal hasar oluşturulduktan sonra fareye verilen Tb4'ün apoptozisi engellediği ve miyokardiyal iyileşmeyi hızlandırdığı gösterilmiştir (64). Ayrıca miyokart hasarı sonrası yeniden damar oluşumu ve hücre göçünü arttırdığı; inflamasyon, fibrozis ve apoptozisi azalttığı gösterilmiştir(65).

Yapılan bu fare çalışmalarından sonra AKS sonrası Tb4 düzeylerinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir. (66). Yeşilay ve ark. ülkemizde 2011 yılında yaptıkları çalışmada da akut MI sonrası Tb4 düzeylerinin anlamlı oranda arttığı gösterilmiştir(11).

Son yıllarda yapılan çalışmalarda akut miyokart hasarı sonrası eksojen olarak intraperitoneal ve intramiyokardiyal uygulanan Tb4'ün sol ventrikül (LV) fonksiyonlarını ve yeniden yapılanmasını iyileştirdiği gösterilmiştir (67,68)

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Düzce Üniversitesi Araştırma ve Uygulama Hastanesi'ne Aralık 2011 – Aralık 2012 tarihleri arasında başvuran ve akut koroner sendrom tanısı alarak tedavi gören 177 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışma prospektif olarak dizayn edildi. Çalışma Düzce Üniversitesi Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır.

Çalışmaya alınan hastalar USAP, NSTEMI ve STEMI tanıları ile izlendiler. Hastalar çoğunlukla acil servisten yatırılmış olup yatış esnasında hastalara kontrol amaçlı böbrek fonksiyon testleri, hemogram, lipit paneli, hs-CRP, CK, CKMB, troponin değerleri ölçüldü. Takibinde 24-48. saat aralığında pik CK, CKMB ve troponin düzeyleri tekrar ölçüldü.

Hastalara ulusal akut koroner sendrom kılavuzuna uygun tedavi başlandı. Uygun olanlar için invaziv tedavi stratejisi seçildi. STEMI tanısı alan hastalar mekanik revaskülarizasyon amaçlı hızlıca katater laboratuvarına alındı. Koroner lezyonlar, kantitatif anjiyografi yöntemiyle iki deneyimli kardiyolog tarafından yorumlandı. Lezyonlar değerlendirilerek uygun tedavi stratejisi belirlendi. Uygun olan lezyonlar için stent ve balon işlemi uygulandı. TIMI 2-3 akım sağlanması durumunda işlem başarılı olarak değerlendirildi. İlk başvurusunu koroner anjiyoplasti imkânı olmayan merkezlere yapan ve trombolitik tedavi alan hastalar da çalışmaya dâhil edildi. Bu hastalara 24 saat içinde koroner anjiyografi uygulandı. USAP ve NSTEMI tanısı alan hastalara ise uygun risk hesabı yapılarak çoğunlukla ilk 24 saatte koroner anjiyografi (KAG) uygulandı. Çoklu damar hastalığı veya ana koroner lezyonu saptanan hastalar, risk hesaplama yöntemleri de uygulanarak CABG amacıyla kalp damar cerrahisi servisine devredildi.

Hastalara ilk başvuru sırasında çekilen EKG bulguları, laboratuvar bulguları, kardiyak biyo belirteçleri, risk faktörleri, özgeçmişleri dikkate alınarak risk hesaplamaları uygulandı. USAP ve NSTEMI tanısı alan hastalara tablo 2 ve tablo 3 kullanılarak GRACE risk skoru hesaplandı. Toplam puan 1-8 arası düşük risk, 89-118 orta risk, 119-263 yüksek risk olarak kabul edildi. Tüm hasta grupları için ise

tablo 5, tablo 6, tablo 7 kullanılarak TIMI risk skoru hesaplandı. Skor değerlerine göre 0-2 puan düşük riskli, 3-5 orta riskli, 5-7 puan yüksek risk olarak kabul edildi.

Hastalara girişimsel tedavi uygulanması esnasında koroner anjiyografi görüntüleri incelenerek SYNTAX ve EUROSCORE puanları hesaplandı. Bu hesaplamalar için tablo 8, tablo 9, tablo 10 ve şekil 5 kullanıldı. Standart EuroSCORE puanı 0-2 arası düşük risk, 3-5 orta riski, 6 ve üstü değerler yüksek risk olarak gruplandırıldı. Lojistik EuroSCORE değeri ise EuroSCORE Matrix 1.0 Datamatrix Information Systems, Inc. Version 1.0, Build 5.0 yazılımı ile internetten 2010 yılında güncelleştirilen euroscor.org sitesinden otomatik olarak veriler girilerek hesaplandı.

Syntax skoru için de her lezyonun morfolojik özellikleri göz önünde bulundurularak tayin edilen bir katsayı ile, lezyon puanlarını ayrı ayrı hesaplayan bir yazılım vasıtasıyla Syntax skoru hesaplandı (Syntax score calculator v2.02, www.syntaxscore.com).

KT-1 ve Tb4 için kan örneği 10 cc'lik EDTA'lı tüpe, her hasta için 2 adet olacak şekilde 5 cc kan alındı. Göğüs ağrısının başlangıcından sonra 12-48 saat arasında alınan kan örneği için venöz ve arteriyel kan kullanılmış olup tercihan antekübital fossa venden ve femoral arterden örnekler alındı. Açlık-tokluk durumu göz önünde bulundurulmadı. Tüpe alınan kan örneği önce santrifüj edildi ve çalışılma anına kadar -20 derecede bekletildi.

KT-1 ölçümü için “Human Cardiotrophin-1 ELISA” isimli, CK-E90167 katalog numaralı, EASTBIOPHARM firmasına ait kit kullanıldı. Tb-4 ölçümü için “Human Thymosin Beta 4 ELISA” isimli, CK-E90261 katalog numaralı, EASTBIOPHARM firmasına ait kit kullanıldı.

KT-1 ve Tb4 kitleri ile KT-1 ve Tb4 seviyeleri DNM-9602 MicroPlate Reader manuel okuma cihazında, manuel yöntemle okundu. Daha sonra yıkama işlemi için DNX-9620 MicroPlate Washer cihazı kullanılmak sureti ile otomatik yıkama yapıldı. ELISA yöntemi ile 450 nm dalga boyunda okundu. Okuma işlemindeki tüm değerlendirmeler manuel olarak yapıldı.

Elde edilen Tb4 ve KT-1 değerleri ile ölçülen klasik risk skorları, moleküller, koroner anatomi durumu, tedavi başarı sonucu ayrı ayrı karşılaştırıldı. Primer son

nokta olarak ölüm, tekrar miyokard enfarktüsü geçirme (re-MI) ve SVO olayları kabul edildi. KT-1 ve Tb4 seviyeleri ile bu olaylar karşılaştırıldı.

Ayrıca 6 aylık takip sonucu hastalar tekrar değerlendirildi. Ölüm, re-MI, SVO primer son nokta olarak değerlendirildi. Yeniden girişim ihtiyacı olup olmadığı sorgulandı. Bu değerlendirilen parametreler bilinen risk sınıflamaları ile ve Tb4 ve KT-1 ile tekrar karşılaştırıldı.

İstatistiksel analiz: İstatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 15.0 programı kullanıldı. Sayısal veriler ortalama±standart sapma, kategorik veriler yüzde olarak belirtildi. İki grup arasında sayısal değerlerin karşılaştırılmasında Student t-testi kullanıldı. Biyo belirteç düzeyleri ile ilişkili değişkenlerin tespitinde Pearson Korelasyon analizi kullanıldı. Hastane içi ve 6 aylık takite gelişen advers olayların bağımsız belirteçleri ise çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile yapıldı. *p* değerinin <0.05 olması anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

4.1. Klinik ve demografik özellikler

Tüm hastaların demografik özellikleri, biyokimyasal değerleri Tablo 11’de özetlendi. Hastaların ortalama yaşı $59,4 \pm 15$ olarak saptandı. Hastaların %78,5’i (n= 139) erkekti. Kohortta toplam 38 kadın hasta vardı. Ortalama kan basıncı $90,9 \pm 22$ olarak ölçüldü. Ortalama hsCRP $29,2 \pm 60$, troponin I $43,1 \pm 57$, total kolesterol $183,9 \pm 46$, açlık kan şekeri $142,3 \pm 60$, kreatin 1.02 ± 49 olarak ölçüldü.

Ortlama GRACE puanı $97,5 \pm 27$, TIMI puanı $4,1 \pm 3$, Syntax puanı $12,4 \pm 9$, euroscore puanı $4,6 \pm 7$ olarak saptandı. Ortalama kardiyotropin-1 değeri $177,4 \pm 199$ fmol/L, timozin beta 4 $1096,8 \pm 533$ µg/ml olarak ölçüldü (Tablo 11).

Tablo 11. Genel Karakteristikler

Yaş, yıl	59,4 ± 15
Erkek	139
Kadın	38
Ortalama tansiyon, mmHg	90,9 ± 22
Nabız, bpm	80,4 ± 18
hsCRP, mg/dl	29,2 ± 60
Troponin I, ng/ml	43,1 ± 57
CKMB, mg/dl	133,1 ± 157
LDL, mg/dl	111,9 ± 36
HDL, mg/dl	42 ± 25
Total kolesterol, mg/dl	183,9 ± 46
Trigliserit, mg/dl	154,7 ± 94
Açlık kan şekeri, mg/dl	142,3 ± 60
Kreatinin, mg/dl	1.02 ± 49
Ürik asit, mg/dl	6,2 ± 9
GGT, mg/dl	35,6 ± 36
Syntax score	12,4 ± 9
Euro score	4,6 ± 7
Timi puan	4,1 ± 3
Grace puan	97,5 ± 27
EF; %	45,5 ± 9
Timozin beta4, µg/ml	1096,8 ± 533
Kardiyotropin 1, fmol/L	177,4 ± 199

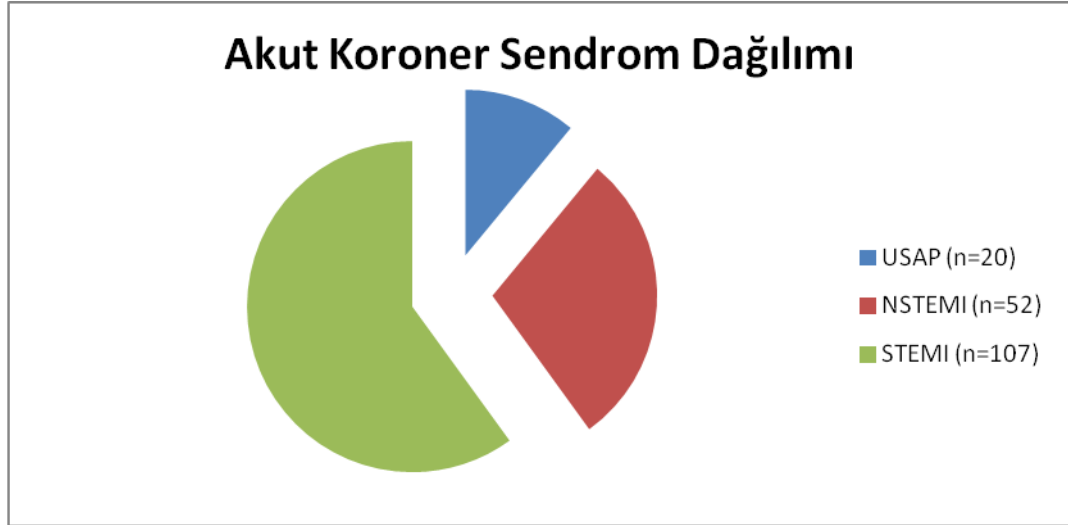
Çalışmaya dahil edilen hastalarda diyabet %31 (n=54), hipertansiyon %49 (n=88), dislipidemi %18 (n=32), sigara içiciliği %61 (n=106), KAH aile öyküsü %24 (n=24), KAH öyküsü %14 (n=25) oranında saptandı (Tablo.12).

Tablo 12. Risk faktörlerine göre hasta sayıları

Risk Faktörü	Sayı (n)	Yüzde (%)
DM	54	31
HT	88	50
Dislipidemi	32	18
Sigara	103	61
Aile Öyküsü	42	24
KAH Öyküsü	25	14

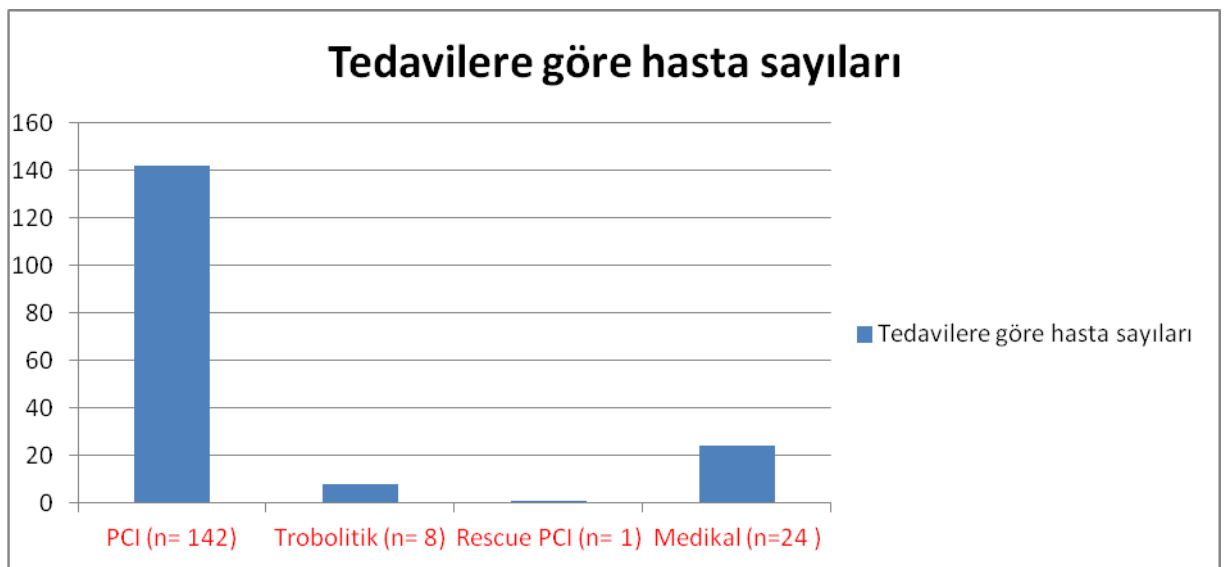
4.2. Hastaların dağılımı ve uygulanan tedavi çeşitleri

Şekil 6’da görüldüğü üzere çalışmaya dahil edilen hastaların 20’si USAP (%11), 52’si NSTEMI (29), 107’si STEMI (%60) tanısı aldı.



Şekil 6. Akut koroner sendrom dağılımı

Çalışmaya dahil edilen 177 hastanın klinik durumlarına göre her birine farklı bir tedavi uygulandı (şekil.7). 142 hastaya direk stent, 9 hastaya trombolitik tedavi uygulandı. Bir hastada kurtarıcı (rescue) perkutan koroner girişim (PCI) işlemi gerekti. Bütün hasta grupları içinde 24 hastaya herhangi bir girişimsel koroner girişim uygulanmadan medikal tedaviye bırakıldı. Bu 24 hastanın 14'ünde yaygın çoklu damar hastalığı, 7'sinde ise kritik olmayan darlıklar mevcuttu. 3 hasta spontan reperfüzyon sonrası medikal tedaviye bırakıldı ve 2 hasta ise girişim yapılamadan ex oldu.



Şekil 7. Tedavilere göre hasta sayıları

Çalışmaya dahil edilen hastaların takip edilen süre içerisinde 116'sında hiçbir olay yaşanmadı. Toplam 10 hastaya CABG kararı verildi ve bunların 3'ü opere oldu, 3'ü operasyonu reddetti, 5'i ise hastaneden taburcu olamadan kaybedildi. Toplam hastane içi mortalite 13 kişide gerçekleşti. 6 aylık takip sonunda 3 hasta daha öldü. 31 hastada ise revaskülarizasyon (tekrar girişim) gerekti (tablo.13). 3 hastaya ise takipte ulaşılamadı (lost to follow-up).

4.3.Takipte yaşanan olaylar ve risk faktörleri ile karşılaştırmaları

Hastalar 6 aylık periyod boyunca takip edildi. Bu takip neticesinde 116 hastada herhangi bir semptom gelişmedi ve herhangi bir girişim uygulanmadı. Toplamda 16 hastada ölüm gerçekleşti. Bunların 13'ü hastane içi ölüm olarak gerçekleşti. 8 hastada ilk girişim esnasında kritik başka darlıklar saptandığı için elektif stent işlemi uygulandı. 31 hastada ise takip sırasında yeni bir AKS atağı olduğu için yeniden girişim ihtiyacı oluştu. Bu hastalardan 3'ü CABG ile tedavi edildi. (Tablo 13.).

Tablo 13. Takipte yaşanan olaylar

Yaşanan Olay	Hasta Sayısı
Asemptomatik	116
Elektif PCI	8
Revaskülarizasyon	31
Hastane içi ölüm	13
Takip eden 6 ay içinde ölüm (taburculuk sonrası)	3
CABG	3

Hasta gruplarının her biri için Tb4 ve CT-1 düzeyleri değerlendirildi. Gruplar arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi (Tablo 14).

Tablo 14. Akut koroner sendrom tiplerindeki Timozin Beta4 ve Kardiyotropin 1 düzeylerinin karşılaştırılması

	USAP	NSTEMI	STEMI	<i>p</i> değeri
Timozin Beta4	1098 ± 675	1030 ± 487	1136 ± 529	0,51
Kardiyotropin 1	182 ± 68	156 ± 87	187 ± 251	0,657

Tb4 ve CT-1 düzeyleri hastaların risk skorları ile karşılaştırıldı. Bu iki molekülün birbirleri üzerine zayıf anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı ($p < 0,001$, $r = 0,26$). Bunun dışında Tablo 15'te görüldüğü üzere sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) değerinin KT-1 ile sınırda zayıf anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptandı ($p = 0,049$, $r = -0,17$). Syntax , Euroscore ,TIMI ve GRACE puan ile yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir korelasyon izlenmedi.

Tablo 15. AKS hastalarında Timozin Beta4 ve Kardiyotropin değerlerinin diğer risk göstergeleri ile korelasyon analizi

	Timozin Beta4		Kardiyotropin 1	
	<i>p</i> değeri	<i>r</i> değeri	<i>p</i> değeri	<i>r</i> değeri
LVEF	0,60	-0,046	0,049	-0,17
Syntax score	0,24	0,09	0,07	0,14
Euroscore	0,46	-0,05	0,40	0,06
Timi puan	0,47	0,05	0,07	0,13
Grace puan	0,46	-0,08	0,91	0,01

Çalışmamızda ölüm, revaskülarizasyon ve serebrovasküler olay (SVO) bileşik son nokta olarak kabul edildi. Olay yaşayan hastalar için bağımsız belirteçler karşılaştırıldı (Tablo 16). Bağımsız belirteçlerden sadece Syntax skoru anlamlı

farklılık gösterdi. Buna göre Syntax skorundaki her 1 puan artışı %11’lik olay riski artışı ile birlikte idi. (p=0,02 , OR 1,109 (1,04 – 1,184)). KT-1 ile Tb4 düzeyleri ise bağımsız bir risk oluşturmadı. Tb4 anlamlı olmayan negatif yönde bir ilişki gösterdi.

Tablo 16. Hastaların primer son nokta (ölüm,re-MI, SVO) açısından bağımsız belirteçleri

	P değeri	OR
Yaş	0,65	0,991 (0,952 – 1,031)
Açlık kan şekeri	0,44	1,004 (0,994 – 1,013)
Syntax skoru	0,002	1,109 (1,04 – 1,184)
Euroscore	0,69	1,023 (0,915 – 1,143)
Timi puan	0,07	1,319 (0,969 – 1,794)
LVEF	0,90	0,995 (0,924 – 1,073)
HT	0,11	2,648 (0,787 – 8,909)
Sigara	0,065	3,353 (0,926 – 12,145)
Aile öyküsü	0,59	0,689 (0,177 – 2, 682)
Timozin Beta4	0,07	0,999 (0,997 – 1,000)
Kardiyotropin 1	0,48	1,002 (0,996 – 1,008)

Klasik risk skorları, primer son nokta açısından bağımsız belirteçlerin değerlendirildiği modelden çıkarıldığında yalnızca LVEF ve AKŞ değerleri anlamlı farklılık gösteren bağımsız belirteç olarak saptandı (Tablo 17.).

Tablo 17. Klasik risk skorları çıkarılmış olarak hastaların primer son nokta (ölüm, re-MI, SVO) açısından bağımsız belirteçleri

	P değeri	OR
Yaş	0,29	1,018 (0,985 – 1,052)
Açlık kan şekeri	0,026	1,009 (1,001 – 1,018)
LVEF	0,015	0,934 (0,884 – 0,987)
HT	0,136	2,208(0,779 – 6,256)
Sigara	0,123	2,384 (0,790 – 7,200)
Aile öyküsü	0,727	0,810 (0,248 – 2, 644)
Timozin Beta4	0,37	1,000(0,998 – 1,001)
Kardiyotropin 1	0,404	1,001 (0,998 – 1,004)

Exitus olan hastalar için ayrıca bağımsız belirteç analizi yapıldı (Tablo 18). Primer son nokta (ölüm,MI, SVO) gelişen hastalarda olduğu gibi sadece syntax score anlamlı farklılık gösterdi. Tb4 yine negatif yönde korelasyon sergiledi.

Tablo 18. Ölen hastalar için bağımsız belirteçler

	P değeri	OR
Yaş	0,21	0,968 (0,919 – 1,019)
Ortalama tansiyon	0,76	0,993 (0,948 – 1,040)
Syntax skoru	0,001	1,171 (1,063 – 1,291)
TIMI puan	0,070	1,496 (0,968 – 2,312)
LVEF	0,062	0,876 (0,762 – 1,007)
Timozin Beta4	0,116	0,998 (0,996 – 1,000)
Kardiyotropin 1	0,47	0,999 (0,995 – 1,002)

Exitus olan hastalar için standart risk skorları modele sokulmadığında elde edilen bağımsız belirteç tablosunda sadece LVEF değeri anlamlı bağımsız belirteç

olarak saptandı (Tablo19.). Klasik risk skorlarında kullanılan birçok parametre – tıkalı damar sayısı, önceden KAH öyküsü, multirisk varlığı, yaş ...gibi – direk olarak ölen hastalar üzerinde etkili olmaktadır. Bu nedenle ölen ve primer son nokta gelişen hasta gruplarında bu standart skorlar alınmayarak yeniden değerlendirme yapıldı.

Tablo 19. Klasik risk skorları modelden çıkarılmış olarak değerlendirme sonucu ölen hastalar için bağımsız belirteçler

	P değeri	OR
Yaş	0,843	0,996 (0,960 – 1,034)
AKŞ	0,395	1,005 (0,994 – 1,016)
LVEF	0,004	0,886 (0,815 – 0,963)
HT	0,777	1,287 (0,224 – 7,381)
Sigara	0,094	0,211 (0,034 – 1,301)
Aile öyküsü	0,801	0,742 (0,073 – 7,541)
Timozin Beta4	0,876	1,000 (0,998 – 1,001)
Kardiyotropin 1	0,617	0,998 (0,989 – 1,007)

Tb4 olay yaşayan hastalarda ters korelasyon göstermesi nedeniyle STEMI ve NSTEMI hasta gruplarında da değerlendirildi. Buna göre NSTEMI hastalarında ters anlamlı korelasyon gösterdiği saptandı ($p= 0,029$, OR 0,994 (0,989 - ,999)). STEMI hastalarında ise yine ters yönde ama anlamlı olmayan korelasyon sergiledi ($p= 0,089$, OR 0,999 (0,997 – 1,000)).

4.3.Takipte olay yaşayanların olaysız hasta grubu ile karşılaştırılması

Hastaların risk hesaplamaları, laboratuvar değerleri ve uygulanan tedaviler göz önüne alınarak ölen ya da olay yaşayan hasta grupları değerlendirildi. Bu karşılaştırma sonucunda en anlamlı etkenler Syntax Skoru, Euroscore, TIMI puan ve LVEF olarak saptandı ($p<0,001$ herbiri için). Ayrıca GRACE puanı da ölen

hastalarda anlamlı yüksek bulundu. Kan basıncı (p=0,001) ve CKMB değeri de yaşayan hastalarda anlamlı derece de düşük idi (Tablo 20).

Tablo 20. Ölen ve hayatta kalan hastaların risk hesaplamalarına, laboratuvar değerlerine ve uygulanan tedavilere göre karşılaştırılması

	Exitus (n= 16)	Yaşayan (n=161)	P değeri
Yaş	66,8 ± 20	58,5 ± 14	0,041
Kilo	76,8 ± 22	77,5 ± 12	0,84
Trombolitik ve PCI saati	7,2 ± 3	6,1 ± 5	0,49
Ortalama Tansiyon	74,0 ± 23	92,8 ± 20	0,001
Nabız	85,3 ± 22	79,6 ± 17	0,22
Hs-crp	70,5 ± 92	25,3 ± 55	0,016
Troponin I	62,1 ± 59	40,9 ± 56	0,17
CKMB	250,8 ± 347	121,5 ± 124	0,003
LDL	107,4 ± 27	112,2 ± 40	0,67
HDL	45,9 ± 8	41,7 ± 25	0,55
Total Kolesterol	174,0 ± 31	184,8 ± 46	0,41
Trigliserit	108,3 ± 26	159,0 ± 96	0,07
Açlık kan şekeri	179,1 ± 78	138,2 ± 56	0,012
Kreatinin	1,3 ± 1	0,99 ± 0,27	0,015
Ürik asit	6,1 ± 1	6,3 ± 9	0,96
GGT	37,2 ± 30	35,6 ± 37	0,88
Syntaxscore	22,9 ± 12	11,4 ± 7	<0,001
Euroscore	15,9 ± 17	3,5 ± 4	<0,001
TIMI puan	7,4 ± 3	3,7 ± 2	<0,001
GRACE puan	129,4 ± 8	96,2 ± 26	0,036
Girişim damar sayısı	1,09 ± 0,3	1,02 ± 0,14	0,177
Stent çapı	2,8 ± 0,22	3,0 ± 0,47	0,179
Toplam stent uzunluğu	26,5 ± 10	20,8 ± 8	0,092
LVEF	35,3 ± 5	46,8 ± 8	<0,001
Timozin beta4 (µg/ml)	1004 ± 534	1110 ± 537	0,45
Kardiyotropin 1(fmol/lt)	163,9 ± 86	178,2 ± 208	0,78

Ölen ve yaşayan hastalar özgeçmişleri dikkate alınarak tekrar karşılaştırıldı. Buna göre hipertansiyona sahip olup AKS yaşayan hastalarda ölüm oranı anlamlı olarak yüksek izlendi. Sigara içiciliği ile ölüm arasında ise negatif anlamlı ilişki mevcuttu (Tablo 21).

Tablo 21. Yaşayan ve ölen hastaların hasta özgeçmişleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Yaşayan (n=158)	Exitus (n=16)	p değeri
Kadın	33 (21)	5 (31)	0,339
DM	47 (30)	7 (44)	0,256
HT	76 (48)	12 (75)	0,04
Hiperlipidemi	20 (19)	8 (12)	0,523
Sigara içiciliği	103 (65)	2 (12)	<0,001
Aile öyküsü	41 (26)	1 (6)	0,122
KAH öyküsü	22 (14)	3 (19)	0,6
STEMI	88 (56)	13 (81)	0,268

Olay yaşayan ve olaysız hastalar da özgeçmişlerine göre karşılaştırıldı. Burada da olay yaşayan hastalarda hipertansiyon anlamlı olarak daha az saptandı. Sigara içiciliği önceki tablodakine benzer şekilde olay yaşamayanlarda anlamlı olarak daha az oranda saptandı. Ayrıca yaş arttıkça olay yaşama riski anlamlı olarak yüksekti (Tablo 22).

Tablo 22. Olay yaşıyan ve yaşamayan hastaların hasta özgeçmişleri açısından karşılaştırılması

Değişken	Olaysız (n=127)	Olay yaşıyan(n=47)	p değeri
Kadın	27 (21)	11 (23)	0,761
DM	35 (28)	19 (40)	0,11
HT	56 (44)	32 (68)	0,005
Hiperlipidemi	20 (16)	12 (25)	0,139
Sigara içiciliği	83 (65)	22 (47)	0,026
Aile öyküsü	36 (28)	6 (13)	0,033
KAH öyküsü	16 (13)	9 (19)	0,274
STEMI	74 (58)	27 (27)	0,742
Yaş	58 ± 15	64 ± 15	0,023

5. TARTIŞMA

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar, özellikle de koroner arter hastalığı tüm dünyada ölümlerin en sık sebebi olmaya devam etmektedir (1). Damarlarda tıkalıcı lezyonlar oluşturup iskemik semptomlarla kendini gösteren aterosklerozun, ölümle sonuçlanabilen klinik biçimlere dönüşmesi, plaktaki akut değişiklikler ile olmaktadır. Aterom plağındaki yırtılma ile ortaya çıkan AKS'ler STEMI, NSTEMI ve USAP olarak üç gruba ayrılır.

AKS tanısı alan hastalarda kabul anında ve hastane içi izlemde risk sınıflamalarının son derece önemli bir yeri vardır. Bu sınıflamalara göre hastaların tedavi seçimi tamamen değişir. Erken dönem mortalite ve morbiditenin öngörülebilmesi, revaskularizasyon stratejisinin belirlenebilmesine ve yüksek riskli hastaların saptanarak oluşabilecek muhtemel komplikasyonlara karşı erken önlem alınabilmesine, tedavi başarısı ve prognoz açısından değerlendirmelere bu sınıflamalar imkân vermektedir.

GRACE risk skoru çalışması, AKS ile başvurmuş hastalarda 6 aylık sürede ölüm ve yeniden AKS geçirme riskini klinik açıdan ortaya koyabilmek için tasarlanmış bir çalışmadır. 1999-2002 yılları arasında 17,142 hastalık GRACE kayıt çalışması yapılmıştır. Bu süre içerisinde 717 (%4,8) kişi primer sonlanım noktası olarak kabul edilen ilk 6 ay içinde ölmüştür. Bu bulgular neticesinde 9 faktörün prognozu doğrudan etkilediği gösterildi. Böylece skor hesaplamasında; yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, periferik arter hastalığı, başvuru serum kreatin değeri, kalp yetmezliği öyküsü, Killip sınıfı, EKG'de ST segment çökmesi varlığı, kardiyak enzim yüksekliliği ve kardiyak arrest durumları kullanılmıştır(69).

TIMI risk skoru, ESSENCE ve TIMI11B çalışmalarında alınan AKS tanısı almış 1957 hastanın 1994-1996 ve 1996-1998 yılları arasında takip edilmesi neticesinde ortaya konmuştur. Hastaların başvuru anındaki bulguları göz önüne alınarak pratik bir prognoz tahmini sağlayan skor sistemi elde edildi. Yedi faktörün prognozu doğrudan etkilediği ortaya konarak risk hesaplama yöntemide dahil edildi (70).

Kardiyovasküler hastalıklarda risk ölçümü ve prognoz tayininde sürekli yeni sınıflamalar veya yeni moleküller gündeme gelmektedir. Bu amaçla son yıllarda giderek ilgi oluşturan KT-1 ve Tb4 moleküllerini AKS hastalarında değerlendirdik.

Çalışmamızda elde ettiğimiz veriler incelendiğinde öncelikle USAP, NSTEMI ve STEMI grupları arasında KT-1 ve Tb4 düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık izlenmedi. Ölçtüğümüz değerlerin dağılımı her üç grupta bulunan hastalar arasında benzer oranlarda saptandı. Çalışmamızın dizaynı bu moleküller ile AKS hastalarındaki klasik risk skalalarını karşılaştırmak olduğu için AKS olmayan katılımcıları içeren kontrol grubu almadık.

KT-1 molekülü değerlendirildiğinde; hastane içi ve taburculuk sonrası mortaliteyi değerlendirmek için çok sık kullanılan GRACE ve TIMI risk skorları ile KT-1 arasında anlamlı bir ilişki izlenmemiştir. Koroner görüntüleme sonrası tedavi stratejisini belirlemede kullanılan ve yapılacak tedaviye göre mortalite hakkında bilgi veren Syntax ve Euro skorları ile de karşılaştırılan KT-1 anlamlı bir ilişki sergilemedi. Sadece LVEF değerinin KT-1 ile sınırda zayıf anlamlı negatif korelasyon gösterdiği saptandı ($p = 0,049$, $r = -0,17$). LVEF değeri düştükçe KT-1 düzeyi anlamlı olarak daha yüksek ölçüldü. Yapılan bir çalışmada KKY sürecinde plazma KT-1 seviyesinin bozulan sol ventrikül fonksiyonları ile korele olarak arttığı da bilinmektedir (60). Bu çalışmaya benzer şekilde bizim hastamızda da yüksek KT-1 değerleri ile ileri KKY korele izlenmiştir.

Miyokardiyal iskemi durumlarında KT-1 seviyesinin yükseldiği, prognoz ve mortalite hakkında bilgi verdiği KT-1 ile ilgili yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (71,72,73). Bizim çalışmamızda da KT-1 seviyesi iskemi derecesi ile korele olarak artmış ancak istatistiksel anlamlılığa ulaşmamıştır. KT-1 kalp yetmezliği gelişmiş hastalarda kalp kasındaki artan üretim ile kanda artmaktadır. Kalp kasındaki bu üretim artışı myokard iskemik hasarı ile doğru orantılı olarak olmaktadır (64,74). Genellikle çalışmalarda AKS sonrası KT-1 ölçümü için alınan kan örneği 24-48. saat aralığında alınmıştır (74). Çalışmamızda ise 12-36 saat arası kan örneği almamız yeterince yüksek değerlerin saptanmasının önüne geçmiş olabilir.

Çalışmamızda primer son nokta olarak 6 aylık takipte ölüm, revaskülarizasyon ve svo kabul edildi. Bileşik son nokta yaşayan ya da ölen

hastaların değerleri diğer hastalardan farklı değildi. Sohail Q. Khan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada post-mi hastalarda KT-1 bakılmış ve ölen hastalarda KT-1 düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bizim sonucumuzun anlamlı olmayışında aynı şekilde kan örneği alma zamanlamasının etkisi olmuş olabilir.

Tb4 değerlendirildiğinde; Syntax , Euroscore ,TIMI ve GRACE puan ile yapılan karşılaştırmalarda anlamlı bir korelasyon izlenmedi. Akut koroner sendrom hastalarında Tb4 düzeyi ile ilgili literatürde tek çalışma mevcuttur. Ülkemizde 2011 yılında Yeşilay ve ark.'nın yaptıkları bu çalışmada, STEMI sonrası Tb4 düzeylerinin anlamlı olarak arttığı gösterilmiştir (11). Bu çalışmada STEMI hastaları ile kontrol grubu alınmıştır. STEMI hastalarında başvuru anında ve reperfüzyon sonrası 48. saatte Tb4 seviyeleri bakılmış ve anlamlı yükseklik izlenmiş. Ayrıca kontrol grubu ile STEMI başlangıcında alınan Tb4 seviyeleri karşılaştırıldığında STEMI hastalarında Tb4 düzeyi anlamlı olarak düşük izlenmiştir. Bu durumu açıklayacak herhangi bir mekanizma öne sürülememiştir. Çalışmamızda hastalardan tek sefer örnek aldığımız için AKS başlangıcı ve sonrası Tb4 düzeyi karşılaştırılamadı. Buna rağmen iskemik hasar düzeyini yansıtan risk skorları ile Tb4 düzeyinde anlamlı değişiklik izlenmedi. Bu sonuçlara göre bahsi geçen iki biyomarkerin AKS ile gevşek bir prognostik bilgi taşıdığı iddia edilebilir.

Primer son nokta olarak kabul edilen SVO, revaskülarizasyon ve ölüm ile Tb4 düzeyi karşılaştırıldığında aralarında anlamlı bir ilişki izlenmedi. Negatif yönde anlamlı olmayan bir ilişki ortaya çıkması literatürle yayınlanan hayvan deneylerindeki sonuçlar ile çelişmektedir. Yapılan birçok fare deneyinde miyokardiyal hasar sonrası Tb4 seviyesi anlamlı oranda yüksek çıkmıştır (66,67). Elde ettiğimiz değerler, Yeşilay ve ark.'nın STEMI hastalarında erken dönemde alınan Tb4'ün kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük çıkması ile benzer yönde bir bulgudur. Bu konuda yapılan çalışmaların azlığından dolayı Tb4 düzeylerinin AKS'da neden azaldığı belli değildir. Sadece ölen hastalar incelendiğinde de Tb4 düzeyi aynı şekilde negatif yönde anlamlı olmayan bir ilişki göstermiştir. Tb4'ün miyokardiyak iyileşmede, apoptozu ve inflamasyonu azaltmada, vaskülogenezis ve miyokardiyal yeniden şekillenmede olumlu etkiler sağladığı yapılan hayvan deneylerinde açıkça ortaya konmuştur (75). Bu konuda AKS sonrası uygulanan tedavi protokolünde ileride yer alabilecek bir moleküldür. Bu konuda insan

çalışmalarına ihtiyaç vardır. Hayvan çalışmalarında miyokard hasarı sonrası, iskemik hasar ile doğru orantılı olarak anlamlı yüksek Tb4 düzeyleri ölçülmesi (66)AKS sonrası prognoz hakkında fikir verebileceğini düşündürmektedir.

Tb4 düzeylerinin negatif ilişkisi STEMI ve NSTEMI hastalarında ayrı ayrı değerlendirildiğinde, NSTEMI hastalarında saptanan ters korelasyonun anlamlılığa ulaşması ($p= 0,029$, OR 0,994 (0,989 - ,999), STEMI hastalarında ise yine ters yöndeki korelasyonun ($p= 0,089$, OR 0,999 (0,997 – 1,000) anlamlılığa ulaşmaması, Tb4'ün pıhtılaşma kaskadı sırasında üretim ve etkileşimi ile ilişkili olabilir. AKS sonrası ölçülen KT-1 seviyesi miyokart hasarı ile doğru orantılı olarak artmaktadır. Çalışmamızda da LVEF değeri düştükçe KT-1 düzeyi yüksek ölçülmüştür. Her ne kadar bizim çalışmamızda anlamlı çıkmamış olsa da diğer çalışmalarda da gösterildiği üzere AKS sonrası KT-1 düzeyi prognoz hakkında bilgi vermektedir. (69,70). AKS sonrası ölçülen KT-1 ile miyokart hasar oranı öngörülebilir ve prognoz hakkında fikir yürütülebilir. Ayrıca kronik kalp yetmezliği gelişmiş hastalarda takip süresinde ölçülen KT-1 değerleri de prognoz hakkında fikir vermektedir(72). Öte yandan KT-1'in biyolojik etkileri incelendiğinde miyokart hasarı sonrası artarak apoptozu azalttığı, yara iyileşmesini hızlandırdığı gösterilmiştir(60). MI sonrası eksojen KT-1 verilmesi araştırılmaktadır ve gelecekte yeni bir tedavi modeli olarak kullanılabilecek bir yöntem olabilir.

Diğer parametrelere bakıldığında ölen ve yaşayan grupların karşılaştırmasında, Syntax ve Euroscore değerleri ile mortalite arasında son derece anlamlı bir ilişki ortaya çıkmıştır ($p<0,001$). Skorlama sistemi olarak zaten tüm dünyada kullanılan sistemlerdir. Benzer şekilde TIMI risk skoru ile de mortalite arasında anlamlı ilişki ortaya çıkmıştır ($p<0,001$). TIMI 11B ve ESSENCE çalışmaları ile güvenilirliği açıkça ortaya konmuş olan TIMI risk sınıflaması da son derece yaygın kullanılan bir skorlama sistemidir. Ölen ve yaşayan hasta grupları arasında anlamlı olarak etkisi olan diğer parametreler LVEF değeri, yaş ve ortalama tansiyon değeridir. Laboratuar parametresi olarak ise CKMB, hsCRP, kreatin ve AKŞ anlamlılık göstermiştir. AKŞ, ve EF'nin skorlar dışlandığında bağımsız belirteç olarak ortaya çıkması diyabet kontrolü ve kalp yetmezliği varlığının bu hasta grubunda önemini vurgulamaktadır.

Yaşayan ve ölen hastalar özgeçmişleri açısından değerlendirildiğinde yalnızca HT özgeçmişine sahip olmanın anlamlı mortalite artışı ile ilişkili olduğu saptandı. Diğer taraftan sigara içiciliği ile ölüm arasında ters yönde anlamlı bir ilişki ortaya çıkması irdelenmeye değer bir bulgudur. Az miktarda (günlük 1 ila 4 adet) sigara içilmesi bile koroner arter hastalığı riskini önemli ölçüde arttırdığı ispatlanmış bir durumdur (76). Sigara içen hastalarda gelişmiş yan dal desteği olması AKS sonrası mortalitenin az olmasını açıklayan bir neden olabilir.

6. SONUÇ

Bu çalışmada KT-1 ve Tb4 molekül düzeylerinin AKS formları içinde farklı olmadığı, diğer bir ifadeyle STEMI, NSTEMI ve USAP hastalarındaki düzeylerinin benzer olduğu saptandı. Hastane içi ve uzun dönem takip sonunda bu biyo belirteçlerin pronostik bir değere sahip olmadığı ve klasik risk sınıflamaları ile elde edilen risk algoritmalarına katkısının olmadığı gösterildi.

Çalışmamızın kısıtlılıkları göz önüne alınırsa bu konuda yeni çalışmalara ihtiyaç duyulduğu açıktır. En önemli kısıtlılık seri ölçümün yapılamamış olması olarak ortaya çıkmıştır. Hem Tb4 hem de KT-1'in miyokardiyal hasar oluşumunda düzeyi dinamik olarak değişen moleküller olduğu göz önüne alındığında tek bir ölçümün yeterli prognostik veriyi yansıtamadığı sonucu ortaya çıkmaktadır. Tek bir ölçüm yapılacaksa bunun zamanlamasının da yapılacak çok sayıda benzer çalışma ile tespitine ihtiyaç vardır.

7. KAYNAKLAR

1. 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. *Eur Heart J* 2012 doi:10.1093/eurheartj/ehs092.
2. Onat A, Kahraman G, Ökçün B, Dönmez K, Keleş İ, Sansoy V. Türk Erişkinlerinde Ölüm ve Koroner Olaylar: TEKHARF Çalışması Kohortunun 5-Yıllık Takibi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 1996;24(1):8-15
3. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation* 2005;111:3481–3488.
4. Lee KW, Lip GY, Tayebjee M, Foster W, Blann AD. Circulating endothelial cells von Willebrand factor, interleukin-6, and prognosis in patients with acute coronary syndromes. *Blood* 2005;105:526–532.
5. Pennica D, King KL, Shaw KJ, Luis E, Rullamas J, Luoh S-M, et al. Expression cloning of cardiotrophin 1, a cytokine that induces cardiac myocyte hypertrophy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1995;92:1142e6.
6. Talwar S, Squire IB, O'Brien R, Downie PF, Davies JE, Ng LL. Plasma cardiotrophin-1 following acute myocardial infarction: relationship with left ventricular systolic dysfunction. *Clin Sci* 2002; 102:9e14.
7. Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE, Ng LL. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart* 2000;84:421e4.
8. Lopez B, Gonzalez A, Lasarte JJ, Sarobe P, Borrás F, Díaz A, et al. Is plasma cardiotrophin-1 a marker of hypertensive heart disease? *J Hypertens* 2005;23:625e32.
9. Pemberton CJ, Raudsepp SD, Yandle TG, Cameron VA, Richards AM. Plasma cardiotrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated

by ventricular stretch. *Cardiovasc Res* 2005;68:109e17.

10. Hannappel, E. & M. van Kampen. 1987. Determination of Thymosin α_1 in human blood cells and serum. *J. Chromatogr.* **397**: 279–285.

11. Asuman Biçer Yeşilay, M.D.,† Özlem Karakurt, M.D.,§ Ramazan Akdemir, M.D., Thymosin α_1 levels after successful primary percutaneous coronary intervention for acute myocardial infarction, *Arch Turk Soc Cardiol* 2011;39(8):654-660

12. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–1504.

13. Rayner M, Petersen S. European cardiovascular disease statistics 2008. British Heart Foundation: London / <http://www.heartstats.org/homepage.asp>

14. Onat A. Erişkinlerimizde koroner kalp hastalığı prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Onat A, TEKHARF, İstanbul, 16-23, 2000.

15. Berkalp B. Aterom Plağı Morfolojisi ve Klinikle İlişkisi. *T. Klin. J Cardiol.* 2004; 17: 61-71.

16. Lippy P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am. J. Cardiol.* 2000; 86 (8B): 3J-8J; discussion 8J-9J. Review.

17. Hamm CW, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute Coronary Syndromes: Pathophysiology, Diagnosis and Risk Stratification. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW. *The ESC Textbook of Cardiovas Medicine*. 2006. p. 338-47.

18. Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Prog Cardiovasc Dis* 2002; 44:369-80.

19. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al., eds. *Hurst's the Heart*. New York: McGraw-Hill; 2004. p. 1123-39.

20. Davies MJ. The pathophysiology of coronary syndromes. *Heart* 2000. 83: 361-6.

21. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc.* 2009;84(10):917-38.

22. Hamm CW, Möllmann, H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndromes. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, editors. *The ESC Textbook of*

Cardiovascular Medicine. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009. P 535-97.

23. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474

24. Edwards R. The problem of tobacco smoking. BMJ 2004;328:217–219.

25. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. BMJ 1998;316:1043–1047

26. Huisman M, Kunst AE, Mackenbach JP. Inequalities in the prevalence of smoking in the European Union: comparing education and income. Prev Med 2005;40:756–764.

27. Law MR, Morris JK, Wald NJ. Environmental tobacco smoke exposure and ischaemic heart disease: an evaluation of the evidence. BMJ 1997;315:973–980.

28. Chen Z, Peto R, Collins R. Serum cholesterol concentration and coronary heart disease in population with low cholesterol concentrations. BMJ 303:276-82, 1991.

29. Leren P. The Oslo diet-heart study: Eleven-year report. Circulation 42:935-42, 1970.

30. Baigent C, Keech A, Kearney PM, Blackwell L, Buck G, Pollicino C et al. Efficacy and safety of cholesterol-lowering treatment: prospective meta-analysis of data from 90,056 participants in 14 randomised trials of statins. Lancet. 2005;366(9493):1267-78.

31. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 100:1134-46, 1999.

32. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990;335:765–774.

33. Wattigney WA, Mensah GA, Croft JB. Increasing trends in hospitalization for atrial fibrillation in the United States, 1985 through 1999: implications for

primary prevention. *Circulation* 2003;108:711–716.

34. Hamm CW, Möllmann H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lücher TF, Serruys PW, editors. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009. P 535-97.

35. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 97:2099-309, 1998.

36. Taylor RS, Brown A, Ebrahim S, Jolliffe J, Noorani H, Rees K, Skidmore B, Stone JA, Thompson DR, Oldridge N. Exercise-based rehabilitation for patients with coronary heart disease: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Med* 2004;116:682–692.

37. Richardson CR, Kriska AM, Lantz PM, Hayward RA. Physical activity and mortality across cardiovascular disease risk groups. *Med Sci Sports Exerc* 2004;36:1923–1929.

38. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 607-19.

39. Yıldırım A. Yeni bir risk faktörü olarak yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP). *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2005;33(6):360-371.

40. Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL, Char DM. AHA Council on Clinical Cardiology. *Circulation* 111:2699-710, 2005.

41. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707–713.

42. Hyde TA, French JK, Wong C-K. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 84:379-85, 1999.

43. Holmvang L, Lüscher MS, Clemmensen P. Very early risk stratification using combined ECG and biochemical assessment in patients with unstable coronary artery disease. *Circulation* 98:2004-9, 1998.

44. Apple FS, Wu AHB, Jaffe AS. European Society of Cardiology and American

Collage of Cardiology guidelines for redefinition of myocardial infarction: how to use existing assays clinical trials. *Am Heart J* 144:981-6, 2002.

45. Lindahl B, Venge P, Wallentin L. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. The FRISC study group. *Circulation*. 1996 May 1;93(9):1651-7.

46. 93. Black GJ, Kushner I, Samols D. C-reactive protein. *Biol Chem* 279:487-90, 2004.

47. Kushner I, Jiang SL, Zhang D, Lozanski G, Samols D. Do post-transcriptional mechanism participate in induction of C-reactive protein and serum amyloid A by IL-6 and IL-1? *Ann N Y Acad Sci* 762:102-7, 1995.

48. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo JR, Rebuzzi AG, Pepys MB. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 331:417-24, 1994.

49. Blake GJ, Ridker PM. Inflammatory bio-markers and cardiovascular risk prediction. *J Intern Med* 252:283-94, 2002.

50. Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115:e356–e375.

51. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005;26:865–872.

52. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 284: 835- 42.

53. EuroInterv.2005;1:219-227 Georgios Sianos MD, PhD; Marie-Angèle Morel BSc; Arie Pieter Kappetein MD, PhD; Marie-Claude Morice MD; Antonio Colombo MD; Keith Dawkins MD; Marcel van den Brand, MD, PhD; Nic Van Dyck, RN; Mary E Russell, MD; Friedrich W. Mohr, MD; Patric MD, PhD

54. Boersma E, Harrington RA, Moliterno DJ, et al. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary syndromes: a meta-analysis of all major randomised clinical trials. *Lancet*. 2002;359:189-198.
55. Zvonic S, Baugh JE Jr, Arbour-Reily P, Mynatt RL, Stephens JM. Department of Biological Sciences, Louisiana State University, Baton Rouge, Louisiana 70803, USA. Cross-talk among gp130 cytokines in adipocytes. *J Biol Chem*. 2005 Oct 7;280(40):33856-63.
56. López B, Castellano JM, González A, Barba J, Díez J. Division of Cardiovascular Sciences, University Clinic, University of Navarra, Pamplona, Spain. Association of increased plasma cardiotrophin-1 with inappropriate left ventricular mass in essential hypertension. *Hypertension*. 2007 Nov;50(5):977-83.
57. López B, Castellano JM, González A, Barba J, Díez J. Division of Cardiovascular Sciences, Centre for Applied Medical Research, and the Department of Cardiology and Cardiovascular Surgery, University Clinic, University of Navarra, Pamplona, Spain. Association of Increased Plasma Cardiotrophin-1 With Inappropriate Left Ventricular Mass in Essential Hypertension. *Hypertension*. 2007 Sep 10.
58. Malavazos AE, Ermetici F, Morricone L, Delnevo A, Coman C, Ambrosi B, Corsi MM. Endocrinology Unit, Department of Medical and Surgical Sciences, University of Milano, Istituto di Ricovero e Cura a Carattere Scientifico Policlinico, San Donato, San Donato Milanese, Milan, Italy. Association of Increased Plasma Cardiotrophin-1 With Left Ventricular Mass Indexes in Normotensive Morbid Obesity. *Hypertension*. 2008 Jan 7.
59. Pemberton CJ, Raudsepp SD, Yandle TG, Cameron VA, Richards AM. Christchurch Cardioendocrine Research Group, Department of Medicine, Christchurch School of Medicine and Health Sciences, University of Otago, 2 Riccarton Avenue, P.O. Box 4345, Christchurch, New Zealand. Plasma cardiotrophin-1 is elevated in human hypertension and stimulated by ventricular stretch. *Cardiovasc Res*. 2005 Jun 22.
60. Khan SQ, Kelly D, Quinn P, Davies JE, Ng LL. Cardiotrophin-1 predicts death or heart failure following acute myocardial infarction. *J Card Fail*. 2006 Oct;12(8):635-40.

61. Natal C, Fortuno MA, Restituto P, Colina MI, Diez J, Varo n. Cardiotrophin-1 is expressed in adipose tissue and it is up-regulated in the metabolic syndrome, *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2007 Oct 16.
62. Huff, T., A. Otto, *et al.* 2002. Thymosin β 4 is released from human blood platelets and attached by factor XIIIa (transglutaminase) to fibrin and collagen. *FASEB J.* **16**: 691– 696.
63. Kaur, H., R. Heeney, *et al.* 2010. Whole blood, flow-chamber studies in real-time indicate a biphasic role for thymosin β - 4 in platelet adhesion. *Biochemica et Biophysica Acta* **1800**: 1256–1261.
64. Bock-Marquette I, Saxena A, White MD, Dimaio JM, Srivastava D. Thymosin β 4 activates integrin-linked kinase and promotes cardiac cell migration, survival and cardiac repair. *Nature* 2004;432(7016):466–72.
65. Bock-Marquette, I., A. Saxena, M.D. White, *et al.* 2004. Thymosin β 4 activates integrin-linked kinase and promotes cardiac cell migration, survival and cardiac repair. *Nature* **432**: 466–472.
66. Following AMI and resuscitation in a pig model, levels of endogenous T β 4 were shown to increase significantly.
67. Bock-Marquette, I., A. Saxena, M.D. White, *et al.* 2004. Thymosin β 4 activates integrin-linked kinase and promotes cardiac cell migration, survival and cardiac repair. *Nature* **432**: 466–472.
68. Smart, N., S. Bollini, K.N. Dube, *et al.* 2011. De novo cardiomyocytes from within the activated adult heart after injury. *Nature* **474**: 640–644.
69. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS , A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry, *JAMA.* 2004 Jun 9;291(22):2727-33
70. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ , The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making, *JAMA.* 2000 Aug 16;284(7):835-42.
71. Hishinuma S, Funamoto M, Fujio Y, Kunisada K, Yamauchi- Takiyara K. Hypoxic stress induces cardiotrophin-1 expression in cardiac myocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 1999; 264:436-

72. Talwar S, Squire IB, Downie PF, Davies JE, Ng LL. Plasma N terminal pro-brain natriuretic peptide and cardiotrophin 1 are raised in unstable angina. *Heart* 2000;84(4):421–4.
73. Talwar S, Squire IB, O'Brien RJ, Downie PF, Davies JE, Ng LL. Plasma cardiotrophin-1 following acute myocardial infarction: relationship with left ventricular systolic dysfunction. *Clin Sci (Lond)* 2002;102(1):9–14.
74. Khan SQ, Kelly D, Quinn P, Davies JE, Ng LL. Cardiotrophin-1 predicts death or heart failure following acute myocardial infarction. *J Card Fail* 2006;12:635–40.
75. Bock-Marquette I, Saxena A, White MD, Dimaio JM, Srivastava D. Thymosin beta4 activates integrin-linked kinase and promotes cardiac cell migration, survival and cardiac repair. *Nature* 2004;432(7016):466–72.
76. Willet WC, Green A, Strampher MJ, et al. Relative and absolute excess risks of coronary heart disease among women who smoke cigarettes. *N Engl Med.* 1987. (317[21]);1303-1309.

8. ŞEKİLLER VE TABLOLAR LİSTESİ

TABLolar

Tablo 1: Akut koroner sendromlar dışında yüksek troponin düzeylerinin olası nedenleri

Tablo 2: GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan)

Tablo 3: GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri

Tablo 4: Killip Sınıflaması ve Mortalite Oranları

Tablo 5: TIMI risk skollama sisteminde kullanılan parametreler (ST Yükselmez AKS için)

Tablo 6: TIMI Skor sistemine göre mortalite yüzdesi

Tablo 7: TIMI risk skollama sisteminde kullanılan parametreler (STEMI hastaları için)

Tablo 8: Leaman skollamasındaki segment ağırlık faktörleri

Tablo 9: Syntax skollama sistemi (lezyonun karakteristik özelliği)

Tablo 10: EuroSCORE, skor sisteminde kullanılan parametreler

Tablo 11: Genel Karakteristikler

Tablo 12: Risk faktörlerine göre hasta sayıları

Tablo 13: Takipte yaşanan olaylar

Tablo 14: Akut koroner sendrom tiplerindeki Timozin Beta4 ve Kardiyotropin 1 düzeylerinin karşılaştırılması

Tablo 15. AKS hastalarında Timozin Beta4 ve Kardiyotropin değerlerinin diğer risk göstergeleri ile korelasyon analizi

Tablo 16. Hastaların primer son nokta (ölüm,MI, SVO) açısından bağımsız belirteçleri

Tablo 17. Klasik risk skorları çıkarılmış olarak hastaların primer son nokta (ölüm,MI, SVO) açısından bağımsız belirteçleri

Tablo 18. Ölen hastalar için bağımsız belirteçler

Tablo 19. Klasik risk skorları modelden çıkarılmış olarak değerlendirme sonucu ölen hastalar için bağımsız belirteçler

Tablo 20. Ölen ve hayatta kalan hastaların risk hesaplamalarına, laboratuvar değerlerine ve uygulanan tedavilere göre karşılaştırılması

Tablo 21. Yaşayan ve ölen hastaların hasta özgeçmişleri açısından karşılaştırılması

Tablo 22. Olay yaşayan ve yaşamayan hastaların hasta özgeçmişleri açısından karşılaştırılması

ŞEKİLLER

Şekil 1: AKS sınıflaması. EKG = elektrokardiyogram; NSTEMI = ST yukselmesiz miyokart enfarktusu; STEMI = ST-yukselmeli miyokart enfarktusu. (ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation, European Heart Journal (2011) 32, 2999–3054 doi:10.1093/eurheartj/ehr236)

Şekil 2: Koroner arter içerisinde plak oluşum aşamaları ve plak rüptürü sonrası tromboz ve akut koroner sendrom oluşumu

Şekil 3: Troponin kompleksi

Şekil 4: Akut iskemik miyokard infarktüsünden sonra kardiyak belirteçlerin salınım zamanları

Şekil 5: Syntax skorumlama sistemi (segment baskınlık durumu)

Şekil 6: Akut koroner sendrom dağılımı

Şekil 7. Tedavilere göre hasta sayıları