



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMLU VE KARARLI ANGINA PEKTORİSLİ
HASTALARDA SERUM RAGE VE S100B DÜZEYLERİ, KORONER
ARTER HASTALIĞI ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Alper ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2018



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMLU VE KARARLI ANGINA PEKTORİSLİ
HASTALARDA SERUM RAGE VE S100B DÜZEYLERİ, KORONER
ARTER HASTALIĞI ŞİDDETİ İLE İLİŞKİSİ

Dr. Alper ÖZTÜRK

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Tunay ŞENTÜRK

BURSA-2018

İÇİNDEKİLER

Türkçe Özet.....	ii
İngilizce Özet.....	vi
Giriş.....	1
Koroner Arter Hastalığı.....	3
Ateroskleroz Patogenezi.....	4
Ateroskleroz Gelişim Evreleri.....	9
Plağın Yapısı ve Oluşturdukları Klinik Tablo Arasındaki İlişki.....	12
İskemik Kalp Hastalığı Klinik Çeşitleri.....	14
Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	21
Patofizyoloji	26
Miyokardial Nekroz Belirteçleri	33
Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığının Değerlendirilmesi.....	35
Akut Koroner Sendromda Risk Derecelendirilmesi.....	36
Koroner Arter Hastalığında İleri Glikasyon Ürünleri ve Reseptörlerinin Rolü	39
Gereç ve Yöntem	51
Bulgular.....	56
Tartışma ve Sonuç	63
Kaynaklar.....	68
Ekler.....	84
Kısaltmalar	85
Teşekkür.....	87
Özgeçmiş.....	88

ÖZET

Koroner arter hastalığı (KAH) karşımıza, kararlı (stabil) angina pectoris (SAP) ve akut koroner sendrom (AKS) şeklinde çıkabilmektedir. AKS terimi; kararsız angina pectoristen (USAP), ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ve ST elevasyonlu miyokard infarktüsüne (STEMİ) kadar değişen klinik sendromları kapsamaktadır.

İleri glikasyon ürünleri (AGEs) hücre yüzeyinde ileri glikasyon ürünleri reseptörü (RAGE) ile etkileşimi sonucunda hücre fonksiyonlarında etkilenmeler, gen ekspresyondaki değişiklikler, oksidatif stres, kronik inflamasyon, azalmış apoptozis, hücre göçü ve proliferasyonu gibi yanıtlar ortaya çıkmaktadır. Bu yolların ateroskleroz, kalp yetmezliği, malignite ve diyabetik komplikasyonlarda temel bir rol oynadığı kabul edilmektedir. RAGE'nin kanda çözünür formu (sRAGE) çözünür AGE'lere bağlanan yalancı bir reseptör olarak görev yapmaktadır ve AGE-RAGE etkileşimini engelleyerek hastalıklara karşı koruyucu rolünün olduğu düşünülmektedir.

S100B proteininin Ca^{+2} reseptör proteini olarak fonksiyon gördüğü, hücre yapısı, büyüme, enerji metabolizması ve hücre içi iletişim gibi çeşitli süreçleri düzenlediği düşünülmektedir.

Çalışmamızın birincil amacı stabil koroner arter hastalığı, AKS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında sRAGE ve S100B düzeyleri arasında tanı koymaya yardımcı bir farklılık varlığının araştırılması, sRAGE ve S100B düzeylerini etkileyen parametrelerin değerlendirilmesidir. Çalışmamızın ikincil amacı ise AKS hastalarında sRAGE ve S100B seviyelerinin başvuru anı, 6. saat ve 12. saat ölçümlerinin kendi aralarında ve troponin düzeyi ile karşılaştırılması, tanısal süreçte başarılarının karşılaştırılmasıdır.

Çalışmamıza 147'si erkek 85'i kadın olmak üzere 232 olgu dahil edildi. Olguların 36'sı (%15,5) sağlıklı kontrol, 70'i (%30,2) stabil koroner arter hastalığı ve 126'sı (%54,3) AKS grubuna dahildi. S100B kitindeki teknik sorun

nedeni ile S100B değerlendirilmesi yapılamadı, sRAGE ölçümleri değerlendirmeye alındı.

Kontrol grubu, stabil koroner arter hastaları ve AKS hastalarının başvuru anı ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmada sRAGE düzeyi açısından farklılık saptanmadı ($p=0,93$). sRAGE düzeyi tüm koroner arter hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p=0,77$). Başvuru sırasındaki sRAGE düzeyi troponin ve yaş ile bağımsız olarak ilişkili, sRAGE 12. saat düzeyi ise kreatinin ile bağımsız ilişkili saptandı.

sRAGE düzeyi, AKS hastalarında süre ilerledikçe düşüş eğiliminde olmakla birlikte bu düşüş eğilimi istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,062$). Başvuru anındaki sRAGE düzeyi ile 12. saat ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,03$).

Kadın popülasyonda tüm KAH olan bireylerin sRAGE düzeyi, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük izlendi ($p=0,02$). sRAGE biyobelirteçinin kadın popülasyonda hasta ve sağlıklı ayırımı yapılması için oluşturulan ROC analizinde eğri altında kalan alan %69,2 olarak hesaplanmış olup sRAGE için cut-off değer 315 pg/ml alındığında sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değer ve doğruluk oranları sırasıyla %74,2, %57,1, %30,7, %89,6 ve %71,4 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda tüm popülasyonda AKS, stabil koroner arter hastalığı ve kontrol grubu arasında ayırım yapılması için sRAGE düzeyinin başarılı bir biyobelirteç olmadığı ancak kadın popülasyonda ve 50 yaş üzerinde sağlıklı ile hasta grupları arasında ayırım için kullanılabileceği gösterilmiştir. AKS seyirinde, özellikle hastane başvuru anı ile 12. saat ölçümü arasında anlamlı olmak üzere, düşüş eğiliminde olduğu saptanmıştır. Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçların görüldüğü bu biyobelirteç için daha geniş popülasyonda ve uzun süreli takip içeren çalışmaların gerekliliği anlaşılmıştır.

Anahtar kelimeler: koroner arter hastalığı, akut koroner sendrom, sRAGE

SUMMARY

RAGE and S100B Levels in Stable Angina Pectoris and Acute Coronary Syndrome Patients, Their Relation with Coronary Artery Disease Severity

Coronary artery disease (CAD), can be presented as stable angina pectoris (SAP) or acute coronary syndrome (ACS). ACS includes unstable angina pectoris (UAP), non-ST-segment elevation acute myocardial infarction (NSTEMI) and ST-segment elevation acute myocardial infarction (STEMI).

Binding of advanced glycation end products (AGEs) with receptor for advanced glycation end products (RAGE) can activate certain pathways resulting in changes in gene expression, diminished apoptosis, oxidative stress, chronic inflammation, cell proliferation and migration. These pathways are considered responsible for atherosclerosis, heart failure, diabetic complications and malignant transformation. Soluble RAGE (sRAGE) acts as a decoy receptor for soluble AGEs and plays a protective role by preventing RAGE-AGE binding.

S100B protein is a receptor for Ca^{+2} with a moderating role for cell growth, energy metabolism and communication within cells. Diseases associated with high S100B levels are myocardial infarction, cardiopulmonary bypass operation, cerebrovascular event.

Primary aim of our study is to evaluate the differences, associated parameters and diagnostic value of sRAGE and S100B levels between patients with SAP, patients with ACS and healthy controls. Secondary aim of our study is to evaluate the change in sRAGE and S100B levels in patients with ACS. Diagnostic value and of sRAGE and S100B will be compared to troponin levels in patients with ACS.

Our study included 232 participants (147 male, 85 female). Study population consisted of 36 (15,5 %) healthy controls, 70 (30,2 %) patients with

SAP and 126 (54,3 %) patients with ACS. S100B measurements could not be performed due to technical problems.

Baseline sRAGE levels weren't significantly different between control group, patients with SAP and ACS ($p=0,93$). When compared between all coronary artery disease patients and healthy controls, sRAGE levels didn't reach a statistical significance either ($p=0,77$). Baseline sRAGE levels are correlated with age and troponin levels. sRAGE in 12th hour of ACS is correlated only with creatinine.

Measured sRAGE levels in ACS patients tended to decrease during time but this trend didn't reach statistical significance ($p=0,06$). sRAGE level at the 12th hour of ACS was significantly lower than baseline sRAGE ($p=0,03$).

When evaluated between all coronary artery disease patients and healthy controls in female population, sRAGE levels were significantly lower in patient group ($p=0,02$). The area under curve of ROC analysis for diagnostic accuracy of sRAGE levels for discriminating patients and healthy control population was 69,2 %. In addition to that, for cut-off value 315 pg/ml, calculated sensitivity, specificity, positive predictive value, negative predictive value and accuracy were as follows 74,2 %, 57,1%, 30,7 %, 89,6% and 71,4 %.

In conclusion, our study demonstrated that sRAGE level is not a valuable tool to differentiate healthy control group, SAP and ACS patients. However sRAGE can be useful for female or older population for discriminating patients and healthy control population. In the course of ACS, sRAGE showed a decrease significantly between baseline and 12th hour. It is clearer that more studies with bigger populations and longer duration of follow-up is needed to understand and use sRAGE as a biomarker in CAD.

Keywords: Coronary artery disease, acute coronary syndrome, sRAGE

GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH), günümüzde halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de hem morbidite hem de mortalite nedeni olarak ilk sırayı almaktadır (1). Dünya Sağlık Örgütü'nce hazırlanan 2020 yılındaki ölüm nedenleri listesinde KAH'ın birinci sırayı alması beklenmektedir (2). Yapılan çalışmalar koroner aterosklerozun önemli derecede geciktirilebilen veya önlenilebilen bir hastalık olduğunu vurgulamakta olup, risk faktörleri kontrol altına alınınca insidansı azaltılabilen çok faktörlü hastalıkların en sık karşılaşılan örneğidir (3).

Yaş, cinsiyet, sigara, hiperkolesterolemi, aile öyküsü, diyabetes mellitus (DM) ve hipertansiyon (HT) gibi endojen ve eksojen faktörlerin her biri KAH riskini belirgin olarak artırmaktadır. Fakat bu risk faktörleri olguların yalnızca bir kısmını açıklayabilmektedir. Bireylerin KAH riskini hesaplayabilmek için konuyla ilişkili başka risk faktörleri de araştırılmaktadır. Trombosit, beyaz kan hücreleri, damar duvarındaki endotel ve düz kas hücreleri ile makrofajlarda oluşan hücresel olaylar aterogenezin önemli bileşenleridir (4).

KAH karşımıza, kararlı (stabil) angina pectoris (SAP) ve akut koroner sendrom (AKS) şeklinde çıkabilmektedir. Kararsız angina pectoris (USAP), akut miyokard infarktüsü (MI) ve ani kalp ölümünden oluşan akut koroner sendromlara koroner arterlerde oluşan trombüs sebep olmaktadır. İskemik semptomlarla başvuran hastalarda miyokardial nekroz gelişmesi durumunda kanda kreatin kinaz MB fraksiyonu (CK-MB), troponin T ve troponin I gibi kardiyak belirteçlerin artması AKS tanısı için önem arz etmektedir. Kardiyak troponinler sadece MI tanısında kullanılmayıp prognoz göstergeleri olarak da klinikte yer bulmaktadır. Troponinlerin miyokard hasarını tespit etmek için altın standart olarak evrensel kabulü önündeki tek engel troponin konsantrasyonlarının özellikle böbrek yetersizliği, serebrovasküler olay, subaraknoid kanama, endokrin hastalıklar, polimiyozit, dermatomiyozit, hematolojik maligniteler gibi bazı kardiyak olmayan durumlarda da

yükseldiğinin saptanmasıdır. Bu sebeple alternatif biyomarker arayışları sürmektedir.

İleri glikasyon ürünleri (AGEs) protein, lipit, veya nükleik asitlerin üzerindeki şeker ve amin artıkları arasında nonenzimatik bir reaksiyon sonucu gelişir. İleri glikasyon ürünlerinin hücre yüzeyindeki reseptörü (RAGE) ile etkileşimi sonucunda hücre fonksiyonlarında etkilenmeler, gen ekspresyondaki değişiklikler, hücre göçü ve proliferasyonu gibi yanıtlar ortaya çıkmaktadır. Bu yolların ateroskleroz, kalp yetmezliği ve diğer diyabetik komplikasyonlarda temel bir rol oynadığı kabul edilmektedir. RAGE'nin kanda çözünür formu (sRAGE), iki şekilde oluşur, proteolitik bölünme yolu ile tam boy RAGE'den oluşur veya alternatif "splicing" ile oluşmaktadır. sRAGE'nin iki görevi mevcuttur; birincisi çözünür AGE'lere bağlanmak ve temizlemek (detoksifiye etmek), ikincisi de hücre yüzündeki RAGE'lere bağlanacak olan ligandları inhibe etmektir. Böylece sRAGE, hücre yüzündeki RAGE'lerin aktive olmasını engellemektedir ve AGE-RAGE etkileşimi ile oluşan hastalıklara karşı koruyucu rolünün olduğu düşünülmektedir.

Yakın zamanlarda, sRAGE seviyesi ile vasküler hastalıkların arasındaki ilişkiyi değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmış ve kardiyovasküler hastalığın varlığı ve şiddetini gösteren bir biyobelirteç olarak, sRAGE seviyesinin yüksek veya düşük olmasıyla ilgili karışık sonuçlar elde edilmiştir.

S100B proteinlerinin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte S100B proteininin büyük çoğunlukla hücre içi yerleşimi nedeniyle Ca^{+2} reseptör proteini olarak fonksiyon gördüğü, hücre yapısı, büyüme, enerji metabolizması ve hücre içi iletişim gibi çeşitli süreçleri düzenlediğini düşünülmektedir. S100B düzeyinde artışa neden olabilen patolojik durumlar arasında miyokard infarktüsü, kardiyopulmoner bypass operasyonu, iskemik inme yer almaktadır.

Çalışmamızın birincil amacı stabil KAH, AKS hastaları ve sağlıklı kontrol grubu arasında sRAGE ve S100B düzeyleri arasında tanı koymaya yardımcı bir farklılık varlığının araştırılması, sRAGE ve S100B düzeylerini etkileyen parametrelerin değerlendirilmesidir. Çalışmamızın ikincil amacı ise AKS hastalarında sRAGE ve S100B seviyelerinin başvuru anı, 6. saat ve 12.

saat ölçümlerinin kendi aralarında ve troponin düzeyi ile karşılaştırılması, tanısal süreçte başarılarının karşılaştırılmasıdır.

1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Tüm AMİ olgularında neden koroner arterlerdeki aterosklerotik süreçtir. Miyokard infarktüsünün yaklaşık %45'i 65 yaş altı hastalarda meydana gelirken; koroner arter hastalığından ölen erkeklerin %37'si, kadınların ise %29'u 55 yaşın altındadır (5). Koroner arter hastalığı, ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Resmi veriler ile Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verileri birlikte değerlendirildiği zaman ülkemizde tüm ölümlerin %45'inin kalp damar hastalıklarından, %36' sının kalp hastalıklarından, %32'sinin ise koroner kalp hastalığından kaynaklandığı görülmektedir (6). Ülkemiz genelinde KAH'ın yaygınlığı %3,8'dir. Toplumumuzda koroner kalp hastalığının yaygınlığı yaşla giderek artmakta olup 60 yaş üzerindeki kişilerin %15'ini etkilemektedir (7).

Koroner arter hastalığında altta yatan en önemli mekanizma aterosklerozdur. Risk faktörlerinin azaltılması, koroner arter hastalığının neden olduğu morbidite ve mortalitenin azaltılması için en önemli yapılması gereken yaklaşımdır. Koroner arter hastalığındaki major risk faktörleri; HT, dislipidemi, sigara ve DM' dur. Diğer risk faktörleri; aile anamnezi, fiziksel hareket azlığı, cinsiyet, obezite, hemostatik faktörler, homosisteinemi, alkol kullanımı, psikolojik faktörlerdir. Düzeltilebilir risk faktörlerinin kontrol altına alınabilmesi tedavinin etkinliğini artırır. Toplumumuzda koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri olarak sigara içimi, HT, obezite ve trigliserid yüksekliği ile bunlarla ilişkili olan yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) düzeyi düşüklüğü ön plana çıkmaktadır.

2. Ateroskleroz Patogenezi

Tüm dünyada epidemik hale gelen kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni ateroskleroz ve buna eklenen trombozdur. Türkiye’de her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı tipik bir çevre-gen etkileşimidir. Genetik eğilimi olan bireylerde çevresel risk faktörleri tetiği çekerek proinflamatuvar bir yanıt başlatır. Epidemiyolojik çalışmalar, sigara, kolesterol, hipertansiyon, diyabetes mellitus gibi risk faktörlerinin ateroskleroz gelişimindeki rolünü kanıtlamıştır. Deneysel çalışmalar ise bu risk faktörlerinin genel inflamatuvar bir yanıt başlatarak vücutta yaygın bir reaksiyon oluşturduğunu göstermiştir. Risk faktörlerine yanıt olarak hem sistemik akut faz reaktanları aktive olur, hem de endotelden bir sinyal trafiği başlar. Ateroskleroz arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı gelişen karmaşık bir inflamatuvar- fibroproliferatif yanıtıdır (8). Aterosklerozun hastalık süreci, primer olarak arter duvarın intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka, lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (9). Arteriyel travma, mediyal düz kas hücrelerinin, intima içine göç eden, fibroblasta benzer tamir hücrelerine fenotipik modifikasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır. Bu hücreler, intima içinde proliferer olur ve ekstraselüler matriksi oluştururlar. Travmaya vasküler yanıt ve ateroskleroz arasındaki benzerliklerin ışığında, Ross ve Glomset 1976'da, ateroskleroz patogenezi ile ilgili "hasara yanıt" hipotezini öne sürmüşlerdir (10). Lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücrelerine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır (11). Bu durum, diğer iyileşme reaksiyonlarında gelişen skar dokusuna benzeyen intimal plakların oluşmasına yol açar. İyileşme reaksiyonları, sürekli travma ile engellendiği zaman, skar dokusu çoğunlukla hipertrofiye uğrar. Bu durum, aterosklerotik plakların gerilemek yerine neden büyümeye devam ettiklerini de açıklayabilir (12).

Aterosklerotik lezyonlar daha çok lümen yüzeyi ile düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi kandaki partiküller arasında etkileşim süresinin artmış olduğu, düşük "shear" stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde

yerleşirler. Aterosklerozun klinik semptomları, plak gelişimi ve büyümesinden ziyade, oluşmuş plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ilişkilidir (11). Lipid birikimi ve fibrozisle birlikte plak gelişimi, nadiren, kan akımını önemli miktarda sınırlayacak derecede büyük lezyonlara neden olur.

2.1. Endotel Fonksiyon Bozukluğu

Endotel, insan vücudundaki en büyük organ sistemidir ve özelleşmiş tek tabaka hücrelerden oluşup mekanik ve hormonal stimulusları algılama ve bazı fonksiyonları gören vazoaktif maddeleri salıverme becerisine sahiptir. Bu fonksiyonlar arasında vasküler tonusun idamesi, antiinflamatuvar ve antitrombotik süreçler de yer almaktadır (13). Prostaglandin (PGI₂), nitrik oksit (NO), endotelin, anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi vazoaktif aminler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri ve tümör nekrozan faktör-alfa (TNF-alfa) ve interleukin-1 (IL-1) gibi endotel proliferasyonunu inhibe eden maddelerin üretimi, bu çok sayıdaki vazoaktif maddenin karşılıklı etkileşimi, vazokonstriksiyonla vazodilatasyon, trombozla antikoagülasyon arasında dengenin sağlanması ve inflamasyon sürecinin düzenlenmesinde rol alır. Endotel fonksiyon bozukluğu başladıktan sonra, aterosklerotik olay başlamış olarak kabul edilir.

Endotel hücre yüzeyinde, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücreler arası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) olarak adlandırılan iki geniş lökosit adezyon kategorisi bulunmaktadır (14). Selektinler yaygın bir diğer lökosit adezyon kategorisini oluşturmaktadır. Selektinlerin prototipi olan E-selektinin erken dönem aterogeneze çok az ilgisi olup genellikle polimorfonükleer lökositleri bir araya getirmektedir. Nadir olarak ta erken dönem ateromlarda saptanmaktadır (15). VCAM-1, ICAM-1 ve selektinler dolaşımda bulunan inflamatuvar hücreleri çeker ve yakalar, bunların subendotelial aralığa geçişini kolaylaştırır. Normal endotel oldukça seçici geçirgen bir bariyer olup (16), “non-trombojenik” bir yüzey ve pek çok vazoaktif madde ile bağ dokusu yapılarının sentezinden sorumlu olan metabolik olarak aktif bir dokudur. Endotel hücreleri arasındaki bağlar oldukça sıkıdır. Lipoproteinler gibi büyük moleküller, endotel bariyerini sadece plazmalemma vezikülleri aracılığıyla geçebilirler. Bu mekanizma kandaki lipoprotein

düzeyle ilişkilidir. Endotel zedelenmesi ile lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmüştür. Ancak, aterosklerozun gelişimini hızlandıran esas basamağın serbest lipoprotein girişi değil, bundan sonra gelişen oksidasyon gibi olaylar olduğu gösterilmiştir (17). İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonu da yine endotel hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Okside LDL kolesterolün oluşması aterogenezde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk temel basamaktır. Hasar görmemiş olan endotel yüzeyi heparan sülfatla kaplıdır ve salgıladığı PGI₂'e bağlı olarak nontrombojenik bir yüzey oluşturur. PGI₂ kuvvetli bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Bununla beraber, prokoagulan etkileri de olan ve von Willebrand faktörü gibi pıhtılaşma faktörleri de salgılayan endotelin, bu özelliğinin sadece yaralanma durumunda açığa çıktığı düşünülmektedir.

Damarlar normal şartlarda endotelial NO sentezi ve salıverilmesine bağlı olarak vazodilatasyon durumundadır. Endotel kaynaklı NO bilinen en güçlü vazodilatördür (18). NO ayrıca, konstriktif faktörlerin salınımını, düz kas hücre proliferasyonunu, inflamatuvar hücrelerin farklılaşmasını, lökosit adezyonunu, trombosit agregasyonunu ve doku faktörü üretimini inhibe eder (19). Bu saydığımız etkiler sağlam endotel gerektirmektedir (20). Endotel fonksiyon bozukluğunda rol alan bir diğer faktör endotelin-1'dir (ET-1) ve vasküler endotel hücreleri tarafından sentez edilen güçlü bir vazokonstriktör polipeptittir (21).

HT, DM, dislipidemi, sigara gibi risk faktörleri varlığında endotel kökenli konstriktif ve gevşetici faktörler arasındaki denge bozulur ve endotel fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır (22). Endotel fonksiyon bozukluğunun karakteristik özelliği NO'nin biyoaktivitesindeki azalmadır. Endotelial hasar genellikle LDL'nin oksidasyonu ile sonuçlanır. İnflamatuvar hücreler de okside LDL ile reaksiyon göstererek köpük hücreleri oluştururlar. Endotelial fonksiyon bozukluğu daha sonra subklinik ateroskleroza ve nihayetinde akut koroner ve vasküler sendromlara ilerleyebilir. Endotelial disfonksiyon genellikle aterosklerotik hastalıktan önce gelişmektedir ve şiddeti ne kadar fazlaysa kardiyovasküler hastalık riski o kadar fazladır.

2.2. Sitokinler ve Büyüme Faktörlerinin Etkisi

Gerek aterosklerozun başlamasında rol alan ve yukarıda sözü edilen adezyon moleküllerinin endotel yüzeyindeki miktarlarının artmasında, gerekse aterom plağının komplike olmasında sitokinlerin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. İnterlökin-1 β (IL-1 β) ve TNF- α gibi sitokinler endotel hücrelerinde VCAM-1 geninin “transkripsiyonuna” neden olarak aterosklerotik plağın oluşumuna yol açarlar. Aterom plağında bulunduğu gösterilen bir başka sitokin olan monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1), daha çok sayıdaki monositi plağın bulunduğu bölgeye çeker (23, 24). Lezyonda bulunan T-lenfositlerden salgılanan interferon- γ 'nin (IFN- γ) ise düz kas hücrelerinin apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasında rol aldığına inanılmaktadır (24, 25). İnterlökin-1 β ve TNF- α makrofajları aktive ederek metalloproteinaz salgılamalarını uyarırlar ki bu maddenin akut koroner sendromların oluşumundaki yeri bilinmektedir (16, 17).

Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü (PDGF), trombositlerin α granülleri içerisinde depo edilen güçlü bir mitojendir ve hücreler üzerine aynı zamanda kemotaktik etki de gösterebilmektedir. Düz kas hücre reseptörlerine bağlanan PDGF ile bu hücreler hem proliferer olur hem de bağ dokusu sentezini artırır.

Fibroblast Büyüme Faktörünü (FGF), yaralanan endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar salgırlar. Açığa çıkan fibroblast büyüme faktörü, hem düz kas hücrelerinin hem de endotel hücrelerinin çoğalmasını uyarır.

“Transforming growth factor” β (TGF- β), endotel hücreleri ve makrofajlardan salgılanır. TGF- β düşük dozlarda düz kas hücrelerinin sekresyon ve proliferasyonunu uyarır, yüksek dozlarda ise güçlü hücre proliferasyon inhibitörü olan bir büyüme faktörüdür. Ayrıca bağ dokusu yapılarının sentezini uyaran şu ana kadar tanımlanmış en güçlü ajandır.

2.3. Düşük Dansiteli Lipoprotein Oksidasyonu

LDL'nin oksidasyonu, lizofosfatidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları, endotelyum hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol oynayabilir (26). Hiperkolesterolemi gibi aterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanında bir takım değişiklikler olur. İlk saptanan değişiklik, subendotelyal intimada kan kaynaklı lipidlerin ve

endotelyum yüzeyinde lökosit adhezyon moleküllerinin görülmesidir. Sonuçta bu durum lökosit adezyon molekülü olan, VCAM-1'in ekspresyonuna yol açar.

Plazmada LDL düzeyleri yükseldiği zaman, çok miktarda LDL endotelyumdan geçerek intimaya gider. Transendotelyal geçirgenliğin arttığı, arteryel ağacın dallanma bölgelerinde bu süreç hızlanır. LDL oksidasyonu, makrofajlar, monositler, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde oluşabilmektedir (27). Okside LDL (Oks-LDL), normal arterlerde bulunmayıp yalnızca aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlarda bulunmaktadır. Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması ile LDL'nin Oks-LDL'ye dönüşümü artmaktadır (28). İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda karotis ve koroner arterlerden alınan aterosklerotik plak örneklerinde Oks-LDL'nin varlığı dikkat çekmiştir. Aterosklerotik lezyonlardaki Oks-LDL'nin miktarı ile plazma Oks-LDL miktarının korele olduğu bildirilmiştir (29).

2.4. Köpük Hücre Oluşumu

Makrofajlar okside lipoproteinleri içine alma kapasitesi nedeniyle, kolesterolü biriktirir ve lipid dolu köpük hücresine dönüştürür. Köpük hücresi aterosklerozun öncü hücresidir. Brown ve Goldstein, makrofajların temizleyici reseptörler yoluyla, büyük miktarlardaki Oks-LDL'yi içlerine alabildiğini göstermişlerdir (30). Bu hücre yüzey reseptörleri birikmiş negatif yük içeren büyük moleküler şekilleri tanır; böyle şekiller, Oks-LDL'de bulunurlar, ama bakteri endotoksinleri ve diğer bazı makromoleküllerde de bulunurlar (31).

Böyle ligandlar lizozomların içine alınır ve parçalanırlar. Oks-LDL'de bulunan kolesterol esterleri hidrolize olur, serbest kolesterol sitoplazma içine kaçar ve tekrar esterifiye olarak kolesterol ester havuzu, makrofajlar içerisinde, intraselüler damlacıklar oluşturmaya başlar. Oks-LDL alımının devam etmesi ile makrofajın lipid yüklü köpük hücresine dönüşmesine kadar bu lipid damlacıkları birikir.

2.5. Lipid Çekirdeğinin Oluşumu

Lezyon ilerlemeye başladıkça hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Ekstrasellüler lipidin muhtemel iki kaynağı vardır; ya dolaşımdaki LDL'nin direkt olarak intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da köpük

hücrelerinin ölmesi sonucu depolanmış olan kolesterol esterlerinin açığa çıkmasıdır. Hücre dışı lipidin daha çok bu ikinci yoldan kaynaklandığı kabul edilmektedir. Sonuçta meydana gelen lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada bahsettiğimiz lipid çekirdeği üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur.

2.6. Fibröz Kılıf Oluşumu

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üzeri fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık çoğunlukla düz kas hücreleri ve onların üretmiş olduğu bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücre sayısı da artar. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyon fibroaterom olarak adlandırılır (32).

3. Ateroskleroz Gelişim Evreleri

3.1. Klasik Sınıflama

a. Yağlı çizgi: Esasen intimada birikmiş yağ damlacıklarıyla yüklü makrofajlardan (köpük hücreler) oluşur. Laboratuvar hayvanlarında yağlı çizgiler en kolay üretilen lezyonlardır ve serum kolesterol düzeyleri düşüncü tamamen gerilerler. Aynı anatomik bölgelerde oluştukları ve ara geçiş evreleri gözlemlendiği için genellikle yağlı çizgilerin daha ileri lezyonlara gelişebileceği kabul edilir (33). İnsanlarda da bu lezyonların bir kısmı aynı şekilde kalır ve hatta gerilerken, damar yatağının ateroskleroza yatkın bölgelerindekiler ise uygun koşulların varlığında ileri evre lezyonlara dönüşürler.

b. Yaygın intima kalınlaşması: İntimada, bağ dokusu içinde çok sayıda düz kas hücrelerinden oluşan bir yapıdır. Makrofajlar, T-lenfositler ve hücre dışı lipid birikintileri ise yapıyı oluşturan diğer elemanlarıdır.

c. Fibröz plak: Makroskopik olarak beyaz renkte olup ve genellikle damar yüzeyinden kabarıkırlar. İntima matriksi içerisinde çok sayıda düz kas hücresi, farklı miktarlarda makrofaj ve T-lenfositlerinin yanı sıra hücre içi ve dışı yağ birikimi mevcuttur. Çok yoğun bağ dokusundan oluşan bir fibröz başlık

ile örtülü olup bu lezyona kanama, tromboz veya da kalsifikasyon eklendiğinde komplike lezyondan söz edilir.

3.2. Amerikan Kalp Birliği (AHA) Sınıflaması

AHA, ateroskleroz lezyonlarını, ilerleme sürecini klinik sonuçlarla eşleştirerek altı tipe ve beş evreye ayırmıştır (34).

Evre 1: Küçük bir lezyondur ve genellikle 30 yaşın altındaki kişilerde görülür ve klinik bulgu vermezler. Tip I-III lezyonlar bu evreye girerler.

- **Tip I** lezyon en erken lezyondur. Az miktarda yağ birikimi ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir.
- **Tip II** lezyonda ise makrofaj sayısı artmıştır, ayrıca az sayıda T-hücresi, mast hücresi ve yağ yüklü düz kas hücreleri de bulunur.
 - Tip IIa lezyonlar, intimal kalınlaşmanın olduğu ateroskleroza yatkın yerlerde bulunan ilerleyici alt gruptur.
 - Tip IIb lezyonlar ise ilerlemezler.
- **Tip III** lezyonlar, klasik patolojide aterom diye nitelenen ilk lezyon tipidir ve ileride oluşacak klinik hastalığın bir göstergesi olarak kabul edilir. Tip II'den ayırım gösteren en önemli özelliği hücre dışı yağ birikintilerinin olmasıdır.

Evre 2: Bu evrede semptom olmamasına karşın, artık bir aterom plağı oluşmuştur. Tip IV ve Va lezyonları içerir.

- **Tip IV** lezyonun özelliği, hücre barındırmayan yağ havuzcuklarının görülmesidir. Bu havuzun etrafı düz kas hücreleri, inflamasyon hücreleri ve bağ dokusu ile sarılmıştır. Plak içinde damarlanma başlamıştır.
- **Tip Va** lezyonun temel özelliği, lipid çekirdek üzerinde ince bir fibröz başlık varlığıdır. Damarlanma ise daha da belirgindir. Evre 2 lezyonlar komplike olmaya açık lezyonlardır. İleri tip IV ve tip V plakların varlığı klinik semptomlara yol açar. Batı toplumlarında hemen herkeste plak bulunmasına karşılık herkeste İKH gelişmez. İKH gelişenlerde risk faktörleri ile plak sayısı ilişkilidir. Sigara, hiperlipidemi, HT ve DM gibi faktörler semptomu yol açabilecek plakların sayısını artırır.

Tip IV ve tip V plakların çoğu koroner anjiyografide görülemeyebilir. Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde media incelik atrofiye olarak plağın dışarı değil de içeri doğru tümsekleşmesine olanak sağlar. Ayrıca intimal bir plağın gelişmesi, arter duvarının yeniden yapılanmasına ve dış çapın kalınlaşmasına neden olarak plağın lümen boyutlarını etkilemeden yerleşmesine katkıda bulunur. İnvasküler ultrasonografi bu plakların saptanmasında yardımcıdır.

Evre 3: Tip VI lezyonları içerir.

- **Tip VI** lezyonlar, evre 2 lezyonların rüptürü, fissürleşmesi, ülserasyonu, erozyonu ya da çok daha seyrek olarak yeni gelişen kapillerlerden kanama sonucu oluşan lezyonlardır. Hasarlı plak üzerine trombüs oturur. Trombüs damarı tıkarsa evre 4 lezyon oluşur şayet tıkaç boyutta değilse, bu kez, damar çapındaki bu hızlı daralma angina pectorise neden olur.

Evre 4: Bu evrede de akut “komplike” olmuş tip IV lezyonlar vardır. Bu lezyonların evre 3’tekilerden farkı duvardaki oluşan trombüsün büyüklüğüdür. Tıkaçıcı bir trombüstür ve akut koroner sendromlara neden olur.

Evre 5: Evre 3 ile 4’teki lezyonlarda hasarın onarımı ve duvarda oluşan trombüsün organize olması sonucunda plağın boyutu büyür ve fibrotik tıkaçıcı lezyon türleri olan tip Vb ya da Vc lezyonlar oluşur.

- **Tip Vb ve Vc** lezyonlar, damar lümeninde kritik düzeyde daralma oluşturduklarından dolayı angina pectorise neden olurlar. Ancak bu lezyonlar ortaya çıkmadan önceki iskemik dönemde etkili bir kollateral dolaşım oluşturmuş ise sessiz kalıp klinik bulgu vermeyebilirler (35).

2003 yılında AHA’ nın bu sınıflamasına iki tip daha eklenmiştir.

- **Tip VII** lezyonlar Ellili yaşlardan sonra plakların mineral içeriğinin artmaya başlamasıyla kalsiyumun ilk sırayı aldığı minerallerin, plak kesit alanının yarısı ya da daha fazlasını kapladığı aterosklerotik lezyonlar olarak adlandırılmaktadır.

- **Tip VIII** lezyon ise lipid çekirdeğin bulunmadığı ancak intimanın, zaman zaman hiyalinize olan düzensiz yapıdaki onarıcı nitelikli fibröz bağ dokusu ile kalınlaştığı durum olarak adlandırılmaktadır. Bu lezyonlar tip V ve

VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüşebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmiş olur.

4. Plağın Yapısı ve Oluşturdukları Klinik Tablo Arasındaki İlişki

4.1. Kararlı (Stabil) Plak

Bir aterom plağının kararlı diye nitelendirilmesi komplike olma riskinin düşük olduğunu anlatır. Kararlı plakta baskın yapı fibröz başlıktır. Fibröz başlığın kalınlığı plağın her bölgesinde eşit düzeydedir. Bu özellik plağa mekanik travmalara karşı direnme yeteneği kazandırır. Plaktaki çevresel gerilme stresini azaltır (36). Kalın bir fibröz başlığa karşılık, lezyon hacminin en fazla %40'ını oluşturan lipid çekirdek vardır; düz kas hücresi ve kollajen bakımından zengin, inflamasyon hücresi bakımından fakirdir (9, 37). Düz kas hücresi ise, plağın mekanik gücünü hem artırıp ayrıca proliferasyon olarak ve kollajen salgılayarak yaralanmış olan plağın onarılmasını da sağlarlar (38). Yani aterom plağına kararlı olma özelliğini veren kalın fibröz başlığın temel elemanı düz kas hücreleridir Bu özellikleri taşıyan bir aterom plağı lümeninde kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyürse oluşturacağı klinik tablo kararlı angina pectoris olacaktır.

Şayet büyüme lümenine değil de dış tarafa doğru gelişirse, hacim olarak büyümüş bir aterom plağı olsa bile bu şekilde oluşan bir aterom plağının anjiyografik olarak görüntülenmesi mümkün olmayabilir (39).

4.2. Kararsız (Stabil Olmayan) Plak

Kolay hasar görebilecek, başka bir deyişle komplikasyon riski yüksek olan plaklar kararsız plak olarak nitelendirilirler. Kararlı plağın aksine; kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık, plak hacminin %40'ından fazlasını oluşturan lipid çekirdek, çok sayıda inflamasyon hücresine karşılık az sayıda düz kas hücresi içermektedir. Tip IV ve V lezyonlar, AHA sınıflamasına göre kararsız plaklardır. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluşturmakta olup, akut koroner sendromların %80-90'ından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. İlginç olarak bu tür yüksek riskli plaklar genellikle ana koroner damarların proksimal kısımlarında yerleşmiştir (40).

Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri, “omuz” bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. inflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. İnflamasyon hücrelerinin meydana getirdiği tahribat olaylarının hemodinamik olarak önemli olmayan ve klinik bulgu vermeyen, anjiyografik olarak görülmeyen küçük plaklarda da olabileceğini unutmamak gerekir.

Netice olarak zayıflayan fibröz başlık mekanik streslere (kan pulsasyonu gibi) karşı dirençsiz hale gelir. Fibröz başlığın hasarlanması sonucunda subendotel dokudaki adeziv ve prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşarak trombus oluşumunu tetikler (41). Endotel hasarı ile başlayan trombosit adezyonu, agregasyonu ve aktivasyonu ile devam eden süreç, yırtığın derecesi ve bu sırada kanın hiperkoagülabilitesi gibi faktörlere de bağlı olarak, sessiz seyredebileceği gibi USAP, AMİ, veya ani ölümlerle de sonlanabilir. Sonuçta plak yırtıldıktan sonra oluşan AKS'lerin ciddiyeti meydana gelen trombusun miktarı ile yakından ilişkilidir. Damar duvarındaki hasarın ciddiyeti, plak içindeki doku faktörü ile diğer trombojenik materyal, kanın hiperkoagülabilitesi ve vazospazm gibi hemodinamik faktörlerin karşılıklı etkileşimi trombusun en önemli belirleyicileridir.

Aterom plağının medya tabakasına kadar uzanan derin yırtılmalarıyla klinik olarak MI, yüzeysel plak hasarında ise USAP oluşur (42).

5. İskemik Kalp Hastalığı Klinik Çeşitleri

5.1. Akut Koroner Sendromlar

Koroner arter hastalığının mortalite ve morbiditesi yüksektir. KAH klinik olarak sessiz iskemi, SAP,USAP,MI, kalp yetmezliği ve ani ölüm şeklinde ortaya çıkabilir. Uzun yıllardır bu spektrumun merkezinde yer alan kararsız angina, kronik stabil angina ile AMİ arasında bir ara sendrom olarak kabul edilmiştir. Bir koroner arterin kan akımında arterin beslediği miyokard bölgesinde iskemiye yol açan ani bozulmaya bağlı tüm durumlar akut koroner sendromlar başlığında toplanmaktadır. Bu nedenle AKS terimi; USAP,

NSTEMİ ve STEMI'ne kadar değişen klinik sendromları kapsamaktadır. Kardiyak göğüs ağrısı şüphesi olan hastalar içinde AKS olanların ayırt edilmesi tanısal bir güçlük oluşturmaktadır; semptomları veya elektrokardiyografik özellikleri çok net olmayan kişilerde özellikle bu durum söz konusudur. Patolojik ve anjiyografik gözlemler sonucunda aterosklerotik plak rüptürü veya erozyonuna değişik derecelerde tromboz ve distal embolizasyon eklenmesi sonucu meydana gelen kararsız angina ve miyokard infarktüsünün, farklı klinik tablolar olduğu ortaya konmuştur.

Akut iskemik kalp hastalığı tanısı, Dünya Sağlı Örgütünün (WHO) belirlediği (43) üç kriterden en az ikisinin varlığı ile konulmaktadır. WHO' nun belirlediği bu kriterler; akut başlayan, ciddi ve uzamış karakterde göğüs ağrısı, önemli elektrokardiyografi değişikliğinin varlığı, ve serum kardiyak belirteç aktivitelerinde artıştan oluşmaktadır (44). Tanı ve tedavi zincirini başlatan önemli semptom göğüs ağrısıdır; fakat hastaların sınıflandırılması elektrokardiyografiye (EKG) dayalıdır. İki hasta kategorisiyle karşılaşılabılır;

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

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

ST yükselmeli bir MI geçirir (STEMİ). Tedavide amaç, primer anjiyoplasti veya fibrinolitik tedavi ile sürekli yeniden kanlanma sağlanmasıdır.

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

Bu hastalarda çeşitli EKG değişiklikleri olur. Daha çok, sürekli veya geçici ST segment çökmesi, T dalgasının tersine dönmesi, düz T dalgaları ve T dalgalarının yalancı normalleşmesi görülebilir veya başlangıçta hiçbir EKG değişikliği gözlenmez. Bu hastalarda ilk yapılması gereken, iskeminin ve semptomların hafifletilmesi, hastaların seri EKG ile izlenmesi ve kalp kası nekrozu belirteçlerinin yeniden ölçülmesidir. Takip sırasında ST yükselmesi olmayan AKS (NSTEMİ-AKS) tanısı alan hastalar, troponin ölçümlerine dayanarak daha ileride NSTEMİ veya USAP şeklinde isimlendirilir.

Başlangıç ön tanısı AKS olan hastaların kesin tanısı STEMI, NSTEMI, USAP olabileceği gibi "non-iskemik" kardiyovasküler olay (akut perikardit gibi) veya "non-kardiyak" göğüs ağrısı (özefagus spazmı gibi) durumları da olabilir. Tanısal doğruluğun artırılmasındaki başlıca unsurlar; hastanın başvurduğu merkezin ve hekimin AKS tanı ve tedavisi konusundaki deneyimi yanında, tanısal testlerin (EKG, kardiyak belirteçler) değerlendirmenin belli bir yöntem (algoritm) izlenerek yapılmasıdır (Şekil 1). AKS ön tanısı ile acil ünitesi veya koroner yoğun bakım ünitelerine yatırılan hastaların zaman kaybetmeden demografik özellikleri, kardiyovasküler öyküsü, risk profili, semptomları, fizik muayene bulgularının yanı sıra 12-derivasyonlu EKG ve kardiyak göstergelerinin değerlendirilmesi gerekir.



Şekil-1: Akut koroner sendromda tanı ve tedavi algoritması (44).

EKG: elektrokardiyogram, **STEMI:** ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü, **NSTEMI:** non- ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü

Genel olarak AKS; koroner arterlerde yırtılmış bir aterom plağı üzerinde gelişen trombosit aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin salınımı, vazokonstriksiyon ve trombüs formasyonu ile karakterizedir. Koroner arter içerisinde yaşanan bu karmaşık olay sonunda üç farklı sonuç oluşabilir.

Bunlar koroner arterin tam olarak tıkanması, koroner arterin tam olmayan darlığı ya da spontan reperfüzyondur (45). İskemik tipte göğüs ağrısı

ile acil ünitesine ambulans ile başvuran hastaların değerlendirildiği geniş kapsamlı bir çalışmada hastaların 1/3'üne akut MI, 1/3'üne USAP, ve 1/3'üne ise kalp dışı neden tanısı konulmuştur. Bu olguların yalnızca %1,5'inde hastane öncesi kardiyak arrest gelişmiştir (46).

5.1.1. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü:

Kalıcı ST segment yükselmesi genellikle akut total koroner tıkanmasına bağlı olarak gelişir. STEMI, dilaltı nitrata yanıt vermeyen 20 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı ile seyreder. Ard arda çekilen elektrokardiyografilerde ekstremitte derivasyonlarının iki ya da daha fazlasında en az 1 mm ST segment yükselmesi, göğüs derivasyonlarının iki ya da daha fazlasında ise en az 2 mm ST segment yükselmesi ve resiprokal ST segment depresyonu izlenir.

Göğüs ağrısı genellikle retrosternal ve prekordiyal bölgede baskı, yanma, ağırlık, ezilme veya sıkışma hissi şeklindedir. Bazen hastalar atipik ağrı, nefes darlığı, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı şikayetiyle başvurabilir.

Yaşlı, diyabetik veya postoperatif dönemdeki hastalarda AMİ, spesifik olmayan semptomlarla ve hiç semptom olmadan (sessiz miyokard infarktüsü) da oluşabilir (47). Akut MI tanısında kreatin kinaz (CK) ve bunun izoenzimi olan CK-MB geleneksel olarak kullanılmaktaysa da miyokard nekrozuna daha spesifik olan kardiyak troponin I ve T'nin duyarlılığının daha yüksek olması, günümüzde yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. Ancak bu enzimlerin hiçbiri hastaneye ilk başvuru sırasında akut MI ya da hasarını ekarte ettirecek düzeyde erken duyarlılığa sahip değildir. Bu nedenle hastaneye kabulden sonra ölçümler tekrarlanmalıdır.

STEMI'nin nedeni genellikle bir epikardiyal koroner arterin trombüs tarafından tam tıkanmasıdır. Hassas plağın yırtılmasından sonra kan ile temas eden plak içeriği, trombüs oluşumu için uygun bir yapı oluşturur. Ek olarak endotel fonksiyonlarının bozulması ile koroner arterde spazm da gelişir. Epikardiyal damarın tıkanmasından bir süre sonra miyokarda nekroz başlar. Nekroza uğrayan dokunun miktarına bağlı olarak klinik bulgular değişir. Hiçbir bulgu olmayabileceği gibi, ciddi kalp yetmezliği bulguları dahi görülebilir (48).

5.1.2. Kararsız Angina Pektoris

Koroner arterlerden bir yada daha fazlasında hassas plağın rüptürü sonucunda tam tıkaçıcı olmayan mural koroner trombus oluşumu ile karakterizedir. Kararsız angina pektoris plak distaline kan akımı kısmen devam etmektedir (49). Kanda kardiyak belirteçlerin artmaması ile NSTEMİ'den ayrılabilir.

“USAP tanımlamasında” 4 farklı ağırlık kategorisi tanımlanmaktadır (50):

1-İstirahat anginası: Angina istirahat halinde baslar ve genellikle 20 dk' dan uzun sürelidir.

2-Yeni başlayan angina: Son 2 ay içinde ve en az Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Sınıflaması (CCS)' na göre en az sınıf 3 şiddetindedir (Tablo 1).

3-İlerleyici angina: Daha önce stabil angina pektoris olarak tanımlanan olgularda, anginanın daha sık, daha uzun süreli ve en az bir CCS sınıfı ilerlemesi ve en az CCS sınıf 3 düzeyinde olmasıdır.

4-İnfarktüs sonrası angina: AMİ sonrası ilk 15 gün içinde angina olmasıdır.

Tablo-1: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Angina Pektoris Derecelendirmesi

Sınıf 1	Yürümek, merdiven çıkmak gibi sıradan fizik aktivite anginaya neden olmaz. Angina; zorlu, hızlı ve uzun süreli aktivitelerde ortaya çıkar.
Sınıf 2	Sıradan fizik aktivitede hafif kısıtlama vardır. Hızlı yürüme ya da merdiven çıkmada, yokuş çıkarken veya yemeklerden sonra, soğukta, rüzgarlı havalarda yapılan yürüyüş ya da merdiven çıkarken, emosyonel stres varlığında ya da uyandıktan sonraki birkaç saat içerisinde oluşur. Angina iki bloktan fazla yürümekle ya da bir kattan daha fazla merdiven çıkmakla ortaya çıkar.
Sınıf 3	Sıradan fizik aktivitede belirgin kısıtlanma vardır. Angina düz yolda bir iki blok mesafe yürümekle ya da bir kat merdiven çıkmakla ortaya çıkar.
Sınıf 4	Semptomlar olmadan hiçbir iş yapamaz, anginal semptomlar istirahat halinde de olabilir.

Bu tanıma uyan iskemik semptomlarla gelen hastaların bir kısmında miyokardial nekroz gelişmesi durumunda kanda kardiyak belirteçlerin artması ile NSTEMİ varlığından söz edilir. USAP ve NSTEMİ aynı patofizyoloji doğrultusunda geliştikleri ve benzer klinik sonuçlar doğurdıkları için, çoğunlukla NSTEMİ-STEMİ üst başlığı altında da ele alınabilmektedir.

USAP'ta, NSTEMİ'de olduğu gibi en sık saptanan EKG değişiklikleri, ST depresyonu, T dalga negatifleşmesi, T dalgasında düzleşme, T dalgasının yalancı normalleşmesi, daha az sıklıkta geçici ST segment yükselmesi veya spesifik olmayan EKG değişiklikleri olabileceği gibi bir kısım hastada başvuru sırasında EKG tamamen normal olabilir. Kararsız angina klasik olarak stabil angina ile MI arasında bir hastalık sürecidir. Koroner vazospazmdan trombüs oluşumuna ve koroner arter hastalığı yaygınlığını önemli olmayan stenozdan ciddi üç damar hastalığına kadar değişen geniş spektruma sahip bir hastalık olarak tanımlanır (51).

Kararsız angina ilk kez 1970'li yılların başlarında Conti ve ark. (52) ve Fowler (53) tarafından tanımlanmıştır. National Center for Health Statistics verilerine göre her yıl ABD'de 1.3 milyon kişi NSTEMİ-STEMİ (USAP/NSTEMİ) kliniği ile hastaneye başvurmaktadır. Bu sayı STEMİ için ise 350.000 civarındadır.

5.1.3. ST Segment Yükselmesi Olmayan Miyokard İnfarktüsü:

NSTEMİ, kardiyak ölüm ve MI'ye sebep olan, çoğunlukla aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı olarak gelişen klinik bir sendromdur. Çoğunlukla koroner arterlerden bir ya da daha fazlasında hassas plağın yırtılması sonucunda tam tıkaçıcı olmayan mural koroner trombüs oluşumu ile karakterizedir. Trombüs; NSTEMİ de trombositten zengin ve kısmen tıkaçıcıdır, öte yandan STEMİ'de ise fibrinden zengin ve tam tıkaçıcıdır (44).

EKG' de ST segment yüksekliği olmaksızın kardiyak enzimlerin artmasıyla karakterize miyokardiyal hücre nekrozudur.

USAP ve NSTEMİ'de EKG hem tanıda hem de prognozu belirlemede oldukça önemlidir. En sık saptanan EKG değişiklikleri ST segment çökmesi, T dalga tersleşmesi ve geçici ST segment yükselmesidir. Hastaların % 20 'sinde EKG normaldir (54). İskemik EKG değişiklikleri ile beraber semptomsuz olan

hastalar da mevcuttur. USAP ve NSTEMİ oluşum mekanizmaları ve klinik yansımaları açısından birbirine benzemekle beraber NSTEMİ'de iskemi daha şiddetli, uzun süreli ve yaygın olup geriye dönüşümsüz miyokard hasarı olan nekrozun göstergeleri bulunmaktadır (55).

Çalışmalar, NSTEMİ-AKS' in (NSTEMİ ve USAP) yıllık görülme sıklığının STEMI'den daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hastanedeki mortalite STEMI hastalarında NSTEMİ-AKS hastalarına göre daha yüksektir (sırasıyla, %7'ye karşı %5); fakat 6 ay sonunda her iki durumda da mortalite oranı çok benzerdir (sırasıyla, %12 ve %13). Hastaneye ulaşacak kadar yaşayan kişilerin uzun süreli izleminde ölüm oranlarının NSTEMİ-AKS bulunanlarda STEMI hastalarına göre daha yüksek olduğu ve 4 yıl sonunda iki kat fark bulunduğu gözlenmiştir (44).

Orta ve uzun süreli dönemdeki bu farklılık hasta profillerinin farklı olmasına bağlanabilir; çünkü NSTEMİ-AKS hastaları daha yaşlı olma eğilimi gösterir ve bu hastalarda diyabet ve böbrek yetersizliği gibi komorbiditeler daha yaygındır. Bu fark ayrıca koroner arter ve damar hastalıkları yaygınlığının daha fazla olmasına veya inflamasyon gibi kalıcı tetikleyici faktörlere de bağlı olabilir (44).

5.2. Kararlı (Stabil) Angina Pektoris

Angina pektoris, miyokard iskemisi sonucu gelişen sendromu anlatan bir terimdir. Semptomların sıklığı ve süresine göre kararlı veya kararsız olarak sınıflandırılır. Anginal yakınmalar şayet haftalar içerisinde bir ilerleme göstermiyorsa kararlı (stabil) olarak tanımlanır. Stabil anginada semptomlar zaman içerisinde miyokard oksijen tüketimi, emosyonel strese veya sıcaklık değişikliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Genel olarak stabil angina pektoris tanımı, aterosklerotik plağın stabilitesi veya sessizliği ile bağlantılıdır. Ağrının süresi genellikle on dakikanın altındadır. Ağrıyı başlatıcı efor ya da duygusal etkinlik sonlandırıldıktan sonra veya dil altı nitratla bir-iki dakika içinde hızla kaybolur ve rezidüel ağrı kalmaz (56). Kararlı anginası olan hastaların yarısında istirahat EKG'si normaldir (57). Son 60 günden daha önce başlamış olması ve son 60 gündür tipik göğüs ağrısının sıklığı, süresi ya da başlatan nedenlerin özelliklerinde değişiklik olmaması ile USAP'tan ayrılır (58).

Stabil anginası olan hastaların çoğunda miyokard iskemisi, bir veya daha fazla koroner arterde kritik darlık sonucu gelişir (59). İstirahatte lezyonlu damardan gelen kan akımı yeterli iken, efor sırasında artan gereksinimi karşılayamaz ve angina gelişir. Artan iskeminin en önemli nedeni, kalpte ve vasküler yatakta egzersiz, mental ve emosyonel strese fizyolojik yanıt olarak norepinefrin salınmasıdır. Sempatik aktivasyon, taşikardi, hipertansiyon ve artmış kontraktileteye neden olarak miyokardiyal oksijen gereksiniminde artışa sebep olur (60, 61). Stabil koroner arter darlığında, ateş, tirotoksikoz, ağır yemek, terleme, hipoglisemi gibi kalp hızını artıran durumlar anginal atak oluşturabilir.

Kronik kararlı anginada da kararsız anginada olduğu gibi koroner vazokonstriksiyon nedeniyle oksijen sunumunda azalma gözlenebilir ve bu durumda oluşan angina "sunum anginası" olarak adlandırılır (62). Sabit eşikli anginada, angina oluşumunda vazokonstriksiyonun yeri azdır, angina sabit fiziksel aktivitelerde oluşur buna karşın değişken eşikli anginada ise aterosklerotik daralma zemininde dinamik vazokonstriksiyon mevcuttur.

Stabil anginalı hastalarda miyokardiyal enzimlerde değişiklik olmadığı gibi troponin düzeyleri de artmaz. Ağrı sırasında geçici fizik muayene bulguları olabilir, ancak istirahatta fizik muayene genellikle normaldir.

6. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Ateroskleroz, genler ve çevre arasındaki çok sayıda ve karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Çevresel faktörler plak oluşumu ve hastalığın ilerleme hızını belirgin şekilde etkileyerek, koroner kalp hastalığı gelişip gelişmeyeceğini belirler.

Erkeklerde yapılan otopsilerde aterosklerotik plak yaygınlığı ile en fazla orantılı bulunan üç faktör olan yüksek kolesterol, düşük HDL düzeyi ve yüksek kan basıncının, üçü birlikte bireysel değişkenliğin sadece %25'ini açıklayabilmektedir. Buna göre ateroskleroz oluşumu büyük oranda açıklanamamıştır (63). Kadınlar için ise yeterli veri bulunmamaktadır. Aynı koroner arterde bulunan yan yana oluşan ve aynı sistemik risk faktörlerine

maruz kalan plaklar bile birbirlerinden oldukça farklı olabilmektedir. Risk faktörleri; aterosklerotik süreci uzatması (plak yaygınlığı), oluşmuş plakların kararsız hale gelmesi (hassasiyet, erozyon ve rüptür), lokal (plak trombojenitesi) ya da sistemik faktörlerle trombozun uyarılması şeklinde etkili olabilir.

6.1. Değiştirilemeyen Risk Faktörleri

Bunlar; yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve etnik gruptur. Ailede erken başlangıçlı KAH öyküsünün, bir sonraki nesilde yüksek risk oluşturduğu iyi bilinmektedir. Erkek cinsiyet olması birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat daha fazladır. Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda ise 55 yaş ve üstünde olmak birçok çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak belirtilmektedir. KAH'a bağlı mortalitede, belirgin ve farklı coğrafi varyasyonlar, ilk bakışta önemli irksal farklılıklar olduğuna işaret eder. Ancak, değişik risk modellerine sahip toplumdan, başka bir topluma göç edenlerde, insidans da hızla belirginleşen büyük değişiklikler, yaşam tarzı ve davranışta farklılıkların, coğrafi heterojenitenin önemli bir bölümünü açıklayabildiğini gösterir (64).

6.2. Değiştirilebilen Risk Faktörleri

6.2.1. Dislipidemi

Yüksek serum total kolesterol ve LDL düzeyleri ile düşük yüksek HDL düzeyi KAH için bağımsız risk faktörleridirler (65). Kanıtlar, LDL kolesterolün primer aterojenik faktör olduğunu desteklemekte olup, kılavuzlar lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolü primer hedef olarak göstermektedir.

Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar ve lipid düşürücü çalışmaların yanı sıra deneysel çalışmalarda LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğu doğrulanmıştır (66). Plazmadaki yüksek LDL düzeyleri, LDL partiküllerinin arter duvarında oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (67). Bunların sonucunda Oks-LDL tarafından endotel hücre fonksiyonları bozulmaktadır. Serum kolesterol seviyeleri ile KAH riski arasındaki ilişki doğrusal olup, kolesterol düşürücü tedavinin KAH riskini azalttığını gösterilmiştir. Oks-LDL

kolesterolün oluşması ile aterogeneizde bir dizi zincirleme olayın başlangıcı tetiklenmiş olur.

Ortalama kolesterol düzeyinin yüksek olduğu toplumlarda düşük HDL düzeyi KAH'ı öngören önemli bir ölçüttür, ancak serum total ve LDL-kolesterol düzeylerinin düşük olduğu toplumlarda belirleyici olmayabilir (66).

En küçük lipoprotein olan HDL damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır. Düşük plazma HDL kolesterol düzeyleri ile koroner olay gelişme riski arasında da güçlü bir ilişki olup, HDL kolesterolde ortalama 1 mg/dl düşme ile KAH riski %2-3 artırmaktadır (68).

Son meta-analizler trigliserid yüksekliğinin de KAH için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Trigliserid yüksekliği sıklıkla metabolik sendromun bir ögesi olarak karşımıza çıkar.

6.2.2. Hipertansiyon

HT, KAH için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur. KAH, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (69). Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür (70). Artık izole sistolik HT'nin de toplam kardiyovasküler mortalite ve inme sonuçları açısından diyastolik kan basıncı kadar önemli olduğu bilinmekte ve etkili şekilde tedavisi önerilmektedir (71). Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik basınç yükselir ve diyastolik basınç düşer, böylece nabız basıncı artar. Sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki fark olarak tanımlanan nabız basıncı da kardiyovasküler olaylar açısından risk artışı ile ilişkilidir (72).

6.2.3. Diyabetes Mellitus

DM, KAH için bağımsız bir risk faktörü olup, erkek ve kadında KAH riskini sırası ile üç ile yedi kat artırmaktadır (73). KAH oluşumunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir (66). Tip II DM'li hastalarda insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal bir lipoprotein profili mevcuttur. Bu hastalarda yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol ve artmış trigliserid düzeyleri ile ilişkili bozuk bir lipoprotein profili

mevcuttur. Mİ hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, Mİ geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (74).

DM'nin birkaç mekanizma ile ateroskleroza yol açtığı bilinmektedir. Diyabette de sık rastlanan hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyi, bazı büyüme faktörleri ve hiperinsülineminin aterogeneizde rol oynadığı düşünülmektedir. DM'li hastaların sonuçta %80'inde koroner ateroskleroz gelişmektedir. DM trombotik olaylarda artışa neden olarak ateroskleroza bağlı olay riskine katkıda bulunabilir. DM'da trombosit aktivitesi artmış olup plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör 1 (PAI-1) düzeyleri yükselir. Diyabetik hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu sıklıkla gözlenir ve koroner tromboz nedeni olarak plak yırtılmasından çok endotel erozyonu ön plandadır (75). Metabolik sendrom ve insülin direnci de major kalp damar hastalığı risk faktörlerinden biridir. Diyabetik hastalarda koroner olayların çok sık görülmesi ve bu hastaların lezyonlarının yaygınlığı nedeniyle, DM artık kanıtlanmış KAH'a eşit derecede riskli kabul edilmektedir.

6.2.4. Sigara

Sigara ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki ilk olarak 1950' lerde bildirilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan prospektif çalışmalarda, sigaranın kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkileri açıkça ortaya konmuştur. Sigara tüketimi KAH açısından tek, en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Sigara içmek kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır. İçilen sigara miktarı ile bu risk doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu nedenle günde sadece birkaç sigara içmek bile risk oluşturmakta olup ve Mİ'nin riski, kişi sigara içmeyi kalıcı olarak bıraktığı zaman hızla azalır (76).

Sigara içenlerde Mİ ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (77). Pasif sigara içiciliği de koroner dolaşımda endotel fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir (71). Sigaranın kan basıncı, sempatik tonus üzerindeki istenmeyen akut etkileri ve miyokardiyal oksijen sunumunu azaltmasının ötesinde aterotromboz üzerinde farklı mekanizmalar aracılığıyla da etkileri vardır. Sigara içimi HDL kolesterol düzeyini düşürmekte ve LDL kolesterolün oksidasyonunu artırmakta, trombosit agregasyonunda artışa ve arter

endotelinin hasarına yol açmaktadır. Ayrıca sigara kullanımı spontan trombosit agregasyonunda, monositlerin endotel hücrelerine adezyonunda artma ve endotel kaynaklı fibrinolitik ve antitrombotik faktörlerin işlevlerinde veya düzeylerinde bozulmalara neden olmaktadır (78, 79).

6.2.5. Sedanter Yaşam Tarzı

Düzenli egzersiz miyokardın oksijen gereksinimini azaltır ve egzersiz kapasitesini artırır. Egzersiz yağlanmayı engelleyerek, DM insidansı ve kan basıncını düşürerek vasküler inflamasyon ve dislipidemi üzerine olumlu etkiler göstererek kalbi korur. Egzersizle ilgili güncel öneri, şiddetli fiziksel aktiviteden ziyade, orta düzeyli fiziksel aktiviteyi vurgular ve haftanın çoğu günlerinde, 30 dakika süren orta düzeyde aktiviteyi hedefler (80). Egzersiz ayrıca endotel hücre fonksiyon bozukluğunu iyileştirir; insülin duyarlılığını ve endojen fibrinolizi artırır. Düzenli fizik aktivite, ağırlığı kontrol etme özelliğine ek olarak, HDL kolesterolü yükseltir ayrıca kemik kitlesi ve formunu korumaya yardımcı olur

6.2.6. Obezite

Obezite ölçütü olarak kullanılan vücut kitle indeksi (VKİ) Dünya Sağlık örgütü tarafından yapılan sınıflamada VKİ:18.5 ile 24.9 kg/m² aralığı normal, 25 ile 29.9 kg/m² aralığı kilo fazlalığı, ≥30 kg/m² obezite, ≥40 kg/m² ileri derecede obezite olarak tanımlanmaktadır (81). Obez bireylerde CRP ve lipoprotein (a) düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (82). Ayrıca bağımsız bir risk faktörü oluşu yanında, HT, hiperkolesterolemi, düşük HDL kolesterol, hipertrigliseridemi ve tip II DM gibi diğer birçok risk faktörüyle birliktelik göstermektedir.

6.3. Yeni Kardiyovasküler Risk Faktörleri:

6.3.1. Homosistein

Homosistein diyetle bulunmayan esansiyel olmayan bir aminoasittir. Yüksek homosistein düzeyi, düz kas hücre proliferasyonu, endotel fonksiyon bozukluğuna ve ateroskleroz gelişimine yol açması nedeniyle koroner hastalıklarda bağımsız bir risk faktörü olduğu belirtilmiştir (83). Homosistein düzeyi artmasının, endotel fonksiyon bozukluğu, LDL kolesterol oksidasyonunun artması, arteriyel vazodilatasyonun bozulması, trombosit

aktivasyonu, inflamasyona yol açan interlökin-8 miktarının ve oksidatif stresin artması gibi olumsuz etkileri mevcuttur.

6.3.2. Yüksek Duyarlıklı CRP (Hs-CRP)

CRP, karaciğerde üretilen bir akut faz proteindir ve inflamasyonun spesifik olmayan biyokimyasal bir belirteçidir. Birçok çalışmada, CRP ve diğer inflamasyon belirteçlerinde yükselme ile seyreden kronik inflamatuvar ve otoimmün olaylarda kardiyovasküler riskin de arttığı görülmüştür. CRP'nin yüksek duyarlıklı analiz ile ölçüldüğünde (Hs-CRP) kişilerde; MI, inme, periferik arter hastalığı (PAH) ve ani ölüm riski ile bağımsız olarak ilişkili olduğu gösterilmiştir (84). Hs-CRP düzeyinin artması, tekrarlayan koroner olaylar, anjiyoplasti sonrası trombotik olaylar, kararsız angina pectoris ve koroner bypass sonrası kötü prognozla ilişkilidir (85).

6.3.3. Lipoprotein (a)

Lipoprotein (a), disülfid bağı ile apoprotein a polipeptid zincirine bağlanmış olan LDL partikülünden meydana gelmekte olup lipoprotein (a) seviyelerinin yüksek bulunması; kardiyovasküler hastalık, MI, beyin damar hastalığı, PAH, balon anjiyoplasti sonrası restenoz veya safen ven 'bypass' greft operasyonu sonrası restenoz arasında bağımsız bir ilişki olduğu çalışmalarda gösterilmiştir (86,87).

7. Patofizyoloji

Akut koroner sendromlar, aterosklerozun yaşamı tehdit eden klinik ortaya çıkış şekilleridir ve çoğunlukla akut tromboz ile tetiklenirler. Bu trombozlar beraberinde vazokonstriksiyonun eşlik edebildiği rüptüre olmuş veya aşınmış aterosklerotik plak üzerinde oluşur ve kan akımında kritik azalmaya hatta ani ölüme sebep olabilir (88,89,90). Nadir vakalarda akut koroner sendrom arterit, travma, spontan diseksiyon, tromboemboli, konjenital anomali, kokain kullanımı ve kardiyak kateterizasyon gibi non-aterosklerotik etiyolojilere bağlıdır.

Ateroskleroz, orta ve büyük çaplı arterleri tutan ve lipid birikimi ile giden kronik, multifokal, immunoinflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır (91).

Ateroskleroz yaşamın erken dönemlerinde başlar ve zamanla ilerler. İlerleme hızı önceden tahmin edilemez ve kişiler arasında belirgin farklar gösterir. Benzer şekilde kişinin risk faktörlerine maruziyeti ve ateroskleroza yatkınlığına bağlı olarak bireysel ateroskleroz evriminde de belirgin değişkenlikler gözlenebilir. Yine de ateroskleroza yatkın bireylerde bile obstrüktif ya da tromboza yatkın plakların gelişimi için pek çok dekad geçmesi gereklidir. Bu görece uzun zaman aralığı, tarama süreçleri ve risk azaltma girişimlerinin temelini oluşturur.

Seri anjiyografik ve patoanatomik gözlemler, koroner arter hastalığının doğal ilerlemesinde iki aşıkâr sürecin işlediğini göstermektedir. İlki temelde ateroskleroza bağlı yıllar içerisinde kademeli olarak lümende daralmayla sonuçlanan sabit ve genellikle geri döndürülebilir süreç; diğeri ise tromboz ve/veya vazokonstriksiyona bağlı oluşan, bu yavaş süreç sırasında ani ve önceden tahmin edilemeyen şekilde koroner arterlerde hızlı tıkanmaya sebep olan dinamik ve potansiyel olarak geri döndürülebilir süreçtir. Bu sebeple semptomatik koroner lezyonlarının çoğu değişik derecelerde kronik ateroskleroz ve akut trombüs içerir. Bu karışımın kesin doğası tam olarak bilinemediğinden çoğunlukla tabloyu tarif etmek için aterotromboz terimi kullanılmaktadır. Genel olarak aterosklerozun ön planda olduğu lezyonların kronik stabil anginadan sorumlu olduğu düşünülürken, trombüs oluşumunun ise akut koroner sendromlardaki sorumlu lezyonlarda kritik bileşen olduğu varsayılmaktadır (92,93).

7.1. Vasküler Endotel:

Tüm dolaşım sisteminin intimal yüzeyi tek kat halindeki endotel hücre katmanı ile örtülüdür. Yani normal koşullar altında, kan içeriğinin devamlı temas halinde olduğu tek yerleşik hücre tipi vasküler endoteldir. Yirminci yüzyılın başına kadar endotel hücreleri sadece kan akımına karşı basit bir bariyer olarak düşünülürken son yıllarda yapılan pek çok çalışma ile endotel hücrelerinin prostasiklin, endotelin-1, hiperpolarize edici faktör ve NO gibi pek çok aktif molekül üretmek hem vazomotor tonus hem de tromboz oluşum riskinde kritik bir rol oynadığı gösterilmiştir (94). Endotel disfonksiyonu, artmış oksidatif stres ve azalmış NO biyoüretimi ile ilişkilidir. NO, nitrik oksit sentaz

enzimi etkisinde L-argininden sentez edilir, vasküler tonusun ve reaktivitenin sağlanmasında çok önemli bir rol oynayan endotel-kaynaklı gevşeme faktörüdür (95).

Endotel disfonksiyonu bilinen tüm kardiyovasküler hastalıkların patogenezi ve klinik gidişatında rol oynar ve gelecek kardiyovasküler olay riski ile ilişkilidir (34). Sistemik endotelial disfonksiyon akut koroner sendrom hastalarının stabilitelelerinin bozulmasında major bir öngördürücüdür (96).

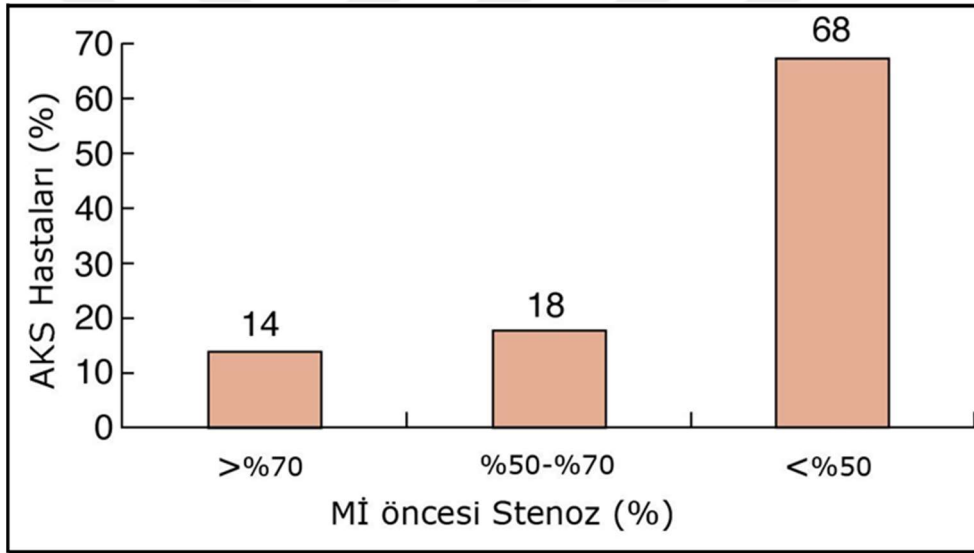
7.2. Aterosklerotik plak:

Aterosklerotik plak, fibrolipid bağ dokusundan kalın bir kapsül ile çevrili bir lipid merkez içerir. Merkez hem asellüler yağ kitlesi hem de intrasitoplazmik kolesterol damlaları içeren sayısız makrofaj barındırır. Benzer şekilde hücre dışındaki yağların çoğu -bir kısmı kristal formunda olmak üzere- kolesterol ve esterlerdir. Monositlerden farklılaşan makrofajlar arter lümenini terk ederek endoteli geçip plak içine invaze olur. Sonrasında gerçekleşen intrasellüler lipid birikimi nedeniyle bu makrofajlar "köpük hücre" olarak adlandırılır. Köpük hücreler fazlasıyla aktiftir ve doku faktörü, tümör nekrozis faktör alfa (TNF-alfa), interlökinler, metalloproteinazlar gibi pek çok prokoagulan ve inflamatuvar sitokinler üretirler. Tüm bu lipid kitlesi ve inflamatuvar hücreler; düz kas hücreleri, fibroblastlar ve miyofibroblastlar tarafından üretilen temel olarak kollajenden oluşan bir bağ dokusu kapsül ile çevrilidir. Fibröz kapsülün bir kısmı arter lümeni ile plak arasında devam eder ve bu bölüme plak başlığı adı verilir (97).

Koroner aterosklerotik plaklar biyolojik olduğu kadar yapısal olarak da heterojen bir bileşim gösterirler ve aynı koroner arterdeki komşu plaklar bile birbirinden çok farklı olabilmektedir. Koroner plakların en azından büyük çoğunluğu klinik açıdan sessiz kalacaktır. Gerçekte yaşam boyu çok az sayıda plak, tromboz ile komplike olur ve bu tromboza meyilli tehlikeli plaklara duyarlı plak denilmektedir. Duyarlı plakların kısa dönemli yüksek tromboz riski nedeniyle akut koroner sendromlara sebep olan plaklar oldukları düşünülmektedir (98).

Arteriyel yeniden şekillenme çift yönlüdür. Akut koroner sendromdan sorumlu plaklar genellikle görece daha büyük yapıda ve pozitif ya da dışa

doğru yeniden şekillenme olarak adlandırılan, belirgin potansiyel tehlike içeren damar duvarı hastalığı olmasına karşın normal lümen çapının korunduğu kompensatuvar genişleme gösterirler (99,100). Bu tip lezyonlar arter duvarında gizlidir ve anjiyografi ile tespit edilemeyebilir. İnfarktın sorumlu trombüslerin dörtte üçünün infarkt öncesi sadece hafif ya da orta dereceli darlığa neden olan plaklar üzerine olduğu kabul edilmektedir (Şekil-2). Bu nedenle miyokard infarktüslerin büyük çoğunluğu akut olay öncesi hemodinamik olarak anlamsız ve muhtemelen asemptomatik aterosklerotik lezyonlardan kaynaklanmaktadır. Tam tersine stabil anginadan sorumlu plaklar genellikle daha küçük yapıda olmakla birlikte bölgesel çekilmenin eşlik ettiği daha ciddi lümen daralmasına yol açarlar (100).



Şekil-2: Akut koroner sendrom (AKS) hastalarında miyokard enfarktüsü öncesi tahmini stenoz yüzdeleri (100).

Akut koroner sendromlara yol açan koroner trombüslerin yaklaşık %75'i plak rüptürü ile tetiklenir (88). Plak rüptürüne çoğunlukla normalde arter lümeni ile lipidden zengin merkeze sahip inflamasyona sahip plağı birbirinden ayıran fibröz başlıkta oluşan bir yapısal defekt neden olur. Rüptüre olmuş plakların morfolojik yapısına bakıldığında bazı özellikler dikkati çekmektedir: lipid birikimi, lokal düz kas hücre kaybının eşlik ettiği fibröz başlık incilmesi (101), aktive olmuş pek çok makrofajın yanısıra bazı mast hücreleri ve nötrofillerden kaynaklanan inflamasyon (93,102) ve plak içi kanama (103) gibi.

Bunun aksine düz kas hücresi aracılı iyileşme ve onarım süreci plağı stabilize eder ve rüptüre olmaktan korur (104). Plak büyüklüğü veya stenoz derecesi plak duyarlılığı açısından fazla bir anlam ifade etmemektedir (92). Ek olarak klinik gözlemler akut koroner sendromdan sorumlu lezyonların stabil anginadan sorumlu plaklara göre daha az kalsifiye olduğunu göstermektedir ki bu da kalsifikasyonun plak stabilizasyonu anlamına gelebileceğini düşündürmektedir (105).

Plak erozyonu terimi ise bozulmamış plak ve süperempoze trombüs için kullanılmaktadır. Trombüsle temas halindeki bölgede endotel kaybı gözlenirken plak bozulması söz konusu değildir (106). Bu plaklarla ilişkili trombojenik etkenin plak içinden çok plak dışından kaynaklandığı düşünülmektedir. Plak erozyonu tanımlamasının trombüs tablolarının küçük bir kısmından sorumlu olduğu varsayılmaktadır (kadınlarda yaklaşık %40 ve erkeklerde yaklaşık %20) (106). Erode olmuş plaklar üzerinde trombüs gelişiminin nedenleri tam olarak anlaşılammakla birlikte artmış agregasyon, hiperkoagülabilite, dolaşan kandaki doku faktörü ve/veya baskılanmış fibrinoliz suçlanan mekanizmalar arasındadır. Son zamanlarda yapılan bazı çalışmalar kandaki aktif lökositlerin mikropartiküller halinde aktif doku faktörünü, trombositler üzerine aktarabildiklerini göstermektedir (107,108). Buna bağlı olarak dolaşan kandaki bu tip doku faktörü kaynakları endotel soyulmasının olduğu alanlarda, plak erozyonunda olduğu gibi, plak kaynaklı doku faktörü yerine trombüs oluşumuna neden olabilmektedir.

7.3. Koagülasyon:

Plazma koagülasyon proteinleri normalde dolaşan plazmada biyolojik olarak inaktif zimojen (proenzim) formu şeklinde bulunurlar. Vasküler sistemin tromboz rezistan doğasını etkileyen mekanik hasar ya da inflamasyon ve diğer sistemik uyarılar oluştuğunda koagülasyon sistemi aktiflenir. Eğer fizyolojik antitrombotik savunma alt edilebilirse sonuç trombosit ve fibrinden oluşan hemostatik trombüsün formasyonudur. Koagülasyon sisteminin lokal vasküler hasar ile tetiklendiği durumlarda tıkaçıcı hemostatik trombüs tam olarak yaralanmanın üzerinde oluşur ve bu bölgeye kısıtlı kalır (109).

Koagülasyon protein serisinin fibrin formasyonu ile niyahete ulaşan reaksiyonları, çoğunlukla şelale ya da kaskada benzetilmektedir. Koagülasyon kaskadı ileri derecede koordine ve plazma zimojenlerinin serin proteazlara seri aktivasyonunu içeren birbirine bağlı enzimatik reaksiyon zinciri ile regüle edilir. Her bir proteaz peptid bağlarını kopararak kendinden sonra gelen zimojen-proteaz dönüşümünü katalizler. Bu seri reaksiyonlar bir biyokimyasal amplifikatör görevi görür ve küçük bir başlatıcı stimulus yüksek miktarda son ürün olan fibrin oluşumu ile sonuçlanır.

Pıhtılaşma ekstrensek ya da doku faktörü ve intrinsek ya da temas aktivasyonu yolu olarak bilinen iki farklı yol ile gerçekleşir. Koagülasyon aktivasyonun bu iki yolağı esas koagülasyon enzimi olan trombinin oluşumu ile sonuçlanacak ortak bir reaksiyon dizisinde birleşir. Trombin sadece fibrinojenin fibrine dönüşümünü sağlamakla kalmaz aynı zamanda pek çok stratejik seviyeden koagülasyon sistemini geribildirim ile aktifleştirerek kaskadın devamlılığını temin eder. Doku faktörü olarak da bilinen ekstrensek yolun in vivo koşullarda koagülasyonu başlattığı düşünülmektedir. İntegral membran glikoproteini olan doku faktörünün hasarlanma ile aktifleşen endotel hücreleri ve normalde doku faktörü eksprese etmeyen kan hücreleri üzerinde sunulması ile koagülasyon tetiği çekilmiş olur (110,111). Alternatif olarak vasküler hasar ekstrasellüler alandaki düz kas hücreleri veya makrofajlar üzerinde eksprese edilen doku faktörü ile kanın karşılaşmasını da sağlayabilir. Diğer yandan intrinsek yolda pıhtılaşma negatif yüklü yüzeylerde özellikle ortamda iki temas faktörünün (prekallikrein ve yüksek molekül ağırlıklı kininojen) varlığında faktör XIIa'nın otoaktivasyonu ile aktif formuna dönmesi ile başlar (112). Fizyolojik olarak organizmada faktör XIIa'yı aktifleştirecek negatif yüklü yüzey bulunamamış olmakla birlikte bu yolak in vitro ortamda pıhtı oluşturulmasında sıklıkla kullanılmaktadır. Her iki yolun ortak noktası ile oluşan faktör Xa protrombinin trombine dönüşmesini sağlar. Trombin çok fonksiyonlu bir enzim olmasının yanı sıra en önemli görevi çözünür haldeki fibrinojenin çözülemeyen fibrin matrisine dönüşümünü sağlamaktır (113).

7.4. Trombositler

Trombositler dolaşımdaki ortalama ömürleri 7-10 gün arasında değişen, kemik iliğindeki megakaryositlerden kana salınan hücre parçalarıdır(114). Bu hücre parçalarının çekirdekleri yoktur ve bu sebeple çok az sayıda yeni protein sentezleme yetenekleri vardır. İntakt endotel, güçlü trombosit inhibitörlerini de içeren anti-trombotik özelliklere sahiptir. Vasküler intimal hasar ile endotelin anti-trombotik yeteneği lokal olarak bozulur ve dolaşan kan örtülü durumdaki trombojenik subendotelyal maddelerle temas haline geçer. Dolaşan kandaki trombositler vasküler bozulmayı tanır ve hasar bölgesine bağlanır. Bu adezyon yaralanma bölgesinde tek katmanlı bir trombosit yüzeyi oluşmasını sağlar. Trombosit adezyonu temel olarak endotel hücreleri ve megakaryositlerden sentezlendikten sonra plazmada hazır olarak bulunan von Willebrand faktör (vWF) aracılığı ile gerçekleşir. Bunun yanı sıra trombosit bağlanması subendotelyal kollajenle direk etkileşim ile de gerçekleşebilir. Adezyon sonrası trombositler aktifleşir. Aktive trombositler sitoplazmik granüllerinde bulunan ADP, serotonin, fibrinojen, vWF, tromboksan A2 ve büyüme faktörleri gibi hemostaza çeşitli yönlerden yardımcı maddeler salgırlar. Trombositlerden salınan granül içeriği ve tromboksan A2 gibi maddeler aracılığıyla trombosit aktivasyonun son aşaması olan trombosit agregasyonu uyarılır. Trombosit tıkaçının stabilizasyonu ve sabitlemesi koagülasyon kaskadının son ürünü olan fibrin ile gerçekleştirilir. Venöz dolaşımdaki gibi düşük "shear" kuvvetlerinin etkili olduğu alanlarda trombosit agregasyonunun moleküler yapışkanı fibrinojen iken arteriyel dolaşım gibi yüksek 'shear' kuvvetlerinin etkili olduğu bölgelerde vWF'ün kendisi trombosit adezyonunda ligand olarak davranır. Fibrinojen veya vWF glikoprotein IIb/IIIa integrin kompleksi içinde lokalize spesifik trombosit membran reseptörüne bağlanır. Trombosit yüzeyinde aktive olan integrinlere ligandların bağlanmasından sonra "dışarıdan-içeriye" denilen intratrombositler sinyal iletimi ile geridönüşümsüz agregasyon ve pıhtı çekilmesi başlatılmış olur (115,116). Pıhtı retraksiyonu trombosit üzerindeki glikoprotein IIb/IIIa ile ekstrasellüler fibrin ve intrasellüler aktin-miyosin filamentlerinin etkileşmesi ile gerçekleşir. Böylece trombositler birbirleriyle daha yakın temasa geçer ve çevre etkenlerden daha iyi korunan hemostatik tıkaç oluşmuş olur (117).

8. Miyokardiyal nekroz belirteçleri

Biyokimyasal belirteçler akut göğüs ağrısı ile başvuran hastaların değerlendirilmesinde çok önemli bir rol oynar. Rutin laboratuvar parametreleri yanında akut koroner sendromdan şüphelenilen hastalarda bakılan miyokard nekrozu göstergeleri sadece Mİ tanısında değil yüksek riskli hastaların belirlenmesinde de işlev görür. USAP hastalarında yapılan histopatolojik incelemelerde sorumlu arterin suladığı miyokard adasında fokal hücre nekrozları olduğu görülmüştür. Bu duruma tekrarlayan trombüs embolizasyonlarının sebep olduğu sanılmaktadır (118,119). Bu kadar küçük hücre yıkımları rutin CK ve CK-MB ölçümleri ile saptanamaz. Miyogloblin, CK ve CK-MB'ye göre daha hızlı yükselmekle birlikte miyokardiyal nekroz için spesifik değildir ve minor hasarlarda yükselmez.

CK, CK-MB ve miyogloblinin bu biyokimyasal kısıtlamaları nedeni ile 1990'ların başında minor miyokard hasarını saptamak için troponin T ve I ölçümlerine başlanmıştır. Troponin I ve T kas hücrelerindeki kontraktil aparatın bir komponentidir ve hem düz kas hem de miyokard kasında bulunur. Miyokarda ait troponinlerin genetik yapısının ve dolayısıyla aminoasit diziliminin farklı olması nedeni ile bu proteinlere spesifik antikorlarla ölçüm yapılmaktadır (120). CK-MB'nin iskelet kası travması gibi durumlarda yanlış pozitif şekilde yükselmesine karşılık miyokarda özel troponinlerin ölçümü kardiyak tutulumu çoğunlukla kesinleştirir. Miyokard infarktüsü hastalarında ilk 3-4 saat içinde troponinler yükselmeye başlar ve 2 haftaya kadar uzayan süreçte kanda tespit edilebilir düzeylerde kalır. CK-MB seviyelerinde artış olmayan anstabil angina hastalarının yaklaşık üçte birinde yüksek duyarlıklı troponin düzeylerinde küçük artışlar saptanabilmektedir (121).

Kardiyak troponinler sadece Mİ tanısında kullanılmayıp prognoz göstergeleri olarak da klinikte yer bulmaktadır. Yapılan pek çok çalışmada troponin I ve T'nin hem hastaneye yatışta hem de uzun dönemli izlemde artmış riskle yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. İlk olarak USAP hastalarını içeren küçük bir kohortta troponin T'nin ölüm ve hastane yatışı sürecinde gelişecek

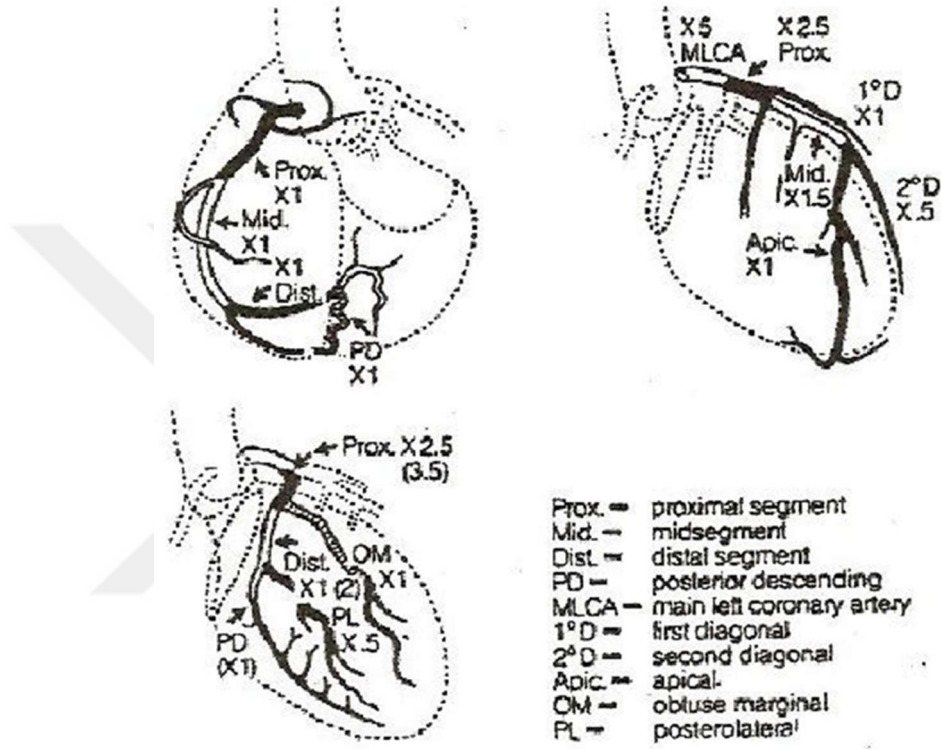
Mİ için yüksek risk göstergesi olduğu bildirilmiştir (122, 123). Daha sonraki bir çalışmada troponin değerinin 5 ayı aşan dönemde prognostik deger taşıdığı rapor edilmiştir (124, 125). GUSTO II A çalışmasının MI içeren subgrubunda tüm AKS spektrumunda troponin T'nin prognostik potansiyeli değerlendirilmiştir (126, 127). Hasta kabulü sonrası 2 saat içerisinde bir kez bakılan troponin T düzeyi 30 günlük mortalite ve diğer major komplikasyonlar için yüksek öngördürücü olarak bulunmuştur. Troponin T'nin prognostik degeri EKG bulgularından bağımsızdır ve CK-MB'e üstündür. TIMI III B çalışmasında troponin I'nın da benzer prognostik etkiye sahip olduğu, USAP ve NSTEMİ hastalarında mortalite ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir (127, 128).

Troponinlerin miyokard hasarını tespit etmek için altın standart olarak evrensel kabulü önündeki tek engel troponin konsantrasyonlarının özellikle böbrek yetersizliği gibi bazı kardiyak olmayan durumlarda da yükseldiğinin saptanmasıdır. Serebrovasküler olay, subaraknoid kanama, endokrin hastalıklar, polimiyozit, dermatomiyozit, hematolojik maligniteler gibi bazı durumlarda troponinler miyokard hasarı ile ilişkisiz yükselebilmektedir (129-131). Yoğun bakım ünitelerinde yapılan çalışmalarda troponinlerin septik hastalarda da artabildiği gösterilmiştir. Daha da önemlisi bu artışın sol ventrikül disfonksiyonu ve multi-organ yetersizliği varlığı ile bağlantılı olduğu saptanmıştır. Fakat troponinlerin hastanede yatış süresi veya sağkalım üzerine etkisi halen belirsizdir (132, 133).

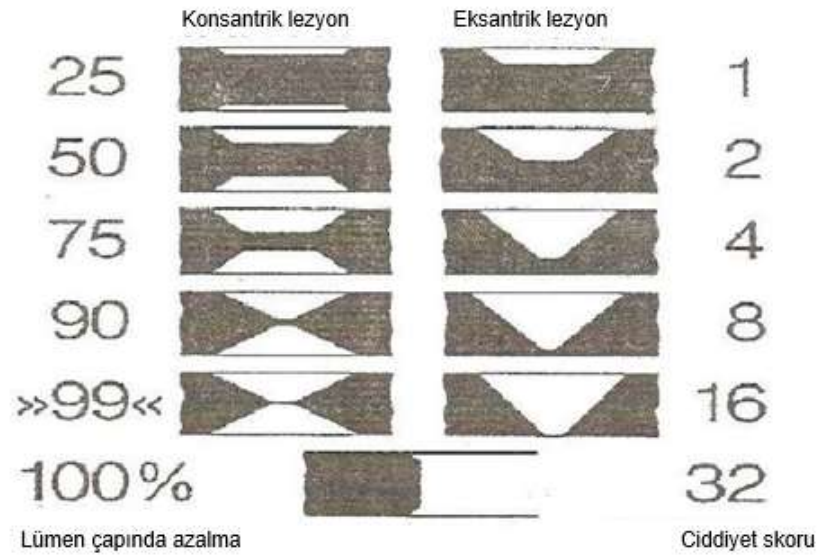
9. Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı: Gensini Skoru

Gensini skoru koroner arter ağacındaki stenoz ciddiyetini fonksiyonel önem değişkeni ve stenoz değişkenlerinin çarpımlarının toplamı ile değerlendiren bir skorlama sistemidir. Fonksiyonel önem değişkeni koroner arterleri proksimal-distal ve yan dallar şeklinde puanlar. Bu parametreye göre: sol ana koroner 5, proksimal sol ön inen arter (LAD) 2.5, mid-LAD 1.5, distal LAD 1, 1. Diagonal arter 1, 2. Diagonal 0.5, proksimal sirkumfleks arter (Cx) 2.5, distal Cx 1, obtus marginal arter 1, proksimal-mid-distal sağ koroner arter bölgeleri birer, posterior desendan ve posterolateral arterler birer puan alır

(Şekil-3). Stenoz çarpanı ise stenoz yüzdesine göre puan verir: %25 stenoz 1, %50 stenoz 2, %75 stenoz 4, %90 stenoz 8, %99 stenoz 16 ve %100 stenoz 32 puan alır (Şekil-4). Tanımlanan her bir koroner arter bölgesi stenoz yüzdesine göre verilen katsayı ile çarpılır. Tüm çarpımların toplamı ile Gensini skoru elde edilir (134).



Şekil-3: Gensini skoruna göre koroner segmentler (134)



Şekil-4: Gensini skoruna göre koroner stenoz derecelendirmesi (134)

10. Akut Koroner Sendromda Risk Derecelendirilmesi

Anjiyografi ve intravasküler ultrasonografi gibi yöntemlerle koroner anatominin incelendiği çalışmalarda sorumlu lezyona ek olarak birçok aktif plağın varlığı gösterilmiştir (135,136). Bu sebeple her ne kadar sorumlu lezyona yönelik agresif tedavi yaklaşımları başarıyla uygulansa da geride kalan bu aktif lezyonlar rekürren olay riskinin devam etmesine sebep olmaktadır. Anjiyografide birden fazla aktif plak varlığı ortaya konan hastalarda bazal C-reaktif protein (CRP) değerlerinin yüksek olduğu gösterilmiştir (136). Bu bulgular inflamasyon ile daha diffüz, aktif koroner hastalığı varlığı ve akut koroner olayı izleyen aylar- yıllar içerisinde gelişecek rekürren kardiyak olaylar arasında güçlü bir bağlantı olduğunu ortaya koymaktadır. Tüm bu bilgiler ışığında akut dönemde yüksek riskli hasta gruplarının belirlenmesi, uygulanacak tedaviye yol göstermesi yanısıra hastaların uzun dönemli sonuçlarının tahmininin de yapılabilmesi için tüm hastalara farklı risk modelleri ve skorları ile risk değerlendirmesi yapılması önerilmektedir.

Risk değerlendirmesi AKS'ın dinamik doğası gereği tek bir sefere ya da tek bir parametreye indirgenemez. AKS hastalarında başvuru özellikleri ile başlatılan risk değerlendirmesine ilerleyen safhalarda eklenen klinik özellikler,

biyokimyasal sonuçlar ve görüntüleme yöntemlerinin verdiği bilgiler ışığında devam edilmelidir. İlk değerlendirme başvuru sonrası çekilen EKG ile başlar. Buna göre hastalar ST elevasyonlu olan ve olmayan AKS gruplarına ayrılır. NSTEMI-AKS hastalarında troponinler akut risk değerlendirmesinde merkezi bir rol oynar. Dinamik ST segment depresyonu ve derin T dalga inversiyonunun eşlik ettiği persistan veya tekrarlayan angina yakınması olan hastalar, ventriküler taşikardi veya fibrilasyon gibi kritik malign aritmileri olan hastalar, hemodinamik olarak stabil olmayan hastalar troponin sonuçları beklenmeden yüksek riskli hasta grubu olarak kabul edilmelidir. Ek olarak DM, renal yetersizlik, sol ventrikül disfonksiyonu ve ileri yaş gibi özellikler de artmış risk ile ilişkilidir.

STEMI hasta grubunda kötü sonlanımı değerlendirmek için yapılan risk analizi hem akut faz hem de taburculuk sonrası tedavinin yönlendirilmesi ve terapötik kararlar için çok önemli olmakla birlikte hiçbir zaman tedavinin başlatılmasını geciktirmemelidir. Bakılacak beş tane görece basit bazal parametre ile STEMI hastalarının 30-günlük mortalite riskinin %90'dan fazlası değerlendirilebilir (137). GUSTO-1 çalışması ile riski arttırdığı gösterilen parametreler şunlardır : ileri yaş, düşük sistolik kan basıncı, Killip sınıfı, artmış kalp hızı ve anterior lokalizasyonlu infarkt. Diğer bağımsız risk faktörleri ise daha önce geçirilmiş infarkt öyküsü, boy, tedaviye kadar geçen süre, DM, HT,obesite, sigara kullanımınıdır. MI ile ilgili prognoz, tehdit altındaki miyokard alanı genişliği dolayısı ile koroner arter tıkanmasının yeri ile bağlantılıdır. Sol ana oklüzyonu gelişen hastaların çok azı reperfüzyon tedavisi için hastaneye ulaşabilmektedir. İlk septal arter öncesi sol ön inen arter tıkanıklığı olan hastalar erken ve geç dönemli mortalite açısından yüksek risk altındadır. Özellikle sağ ventrikül tutulumunun eşlik ettiği dominant bir sağ koroner arterin proksimal segmentten tıkanması da hastaya yüksek risk getirir.

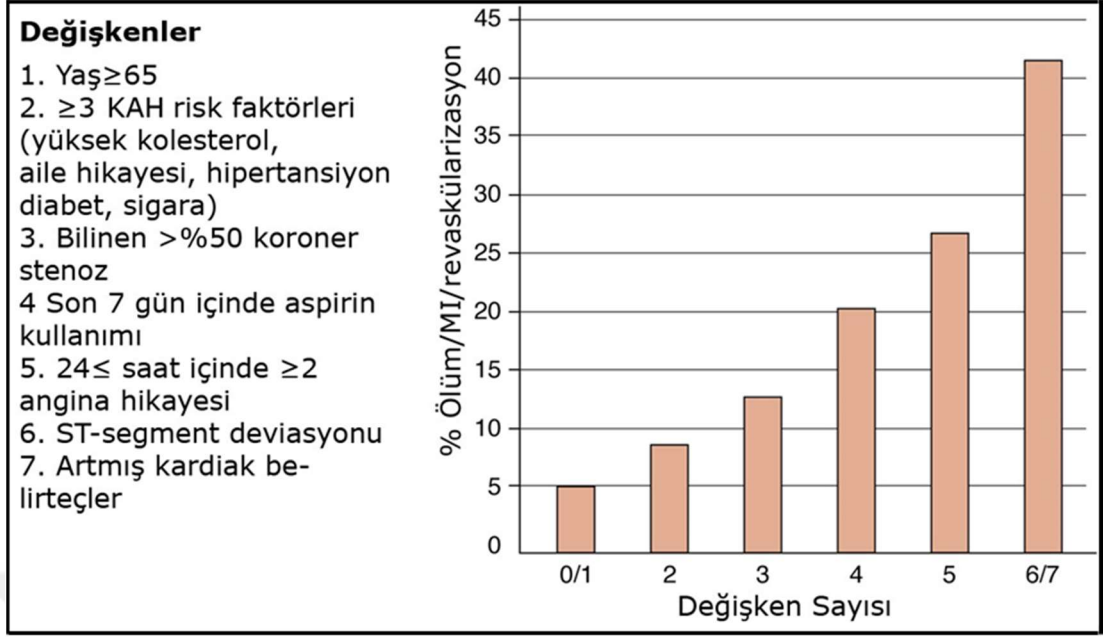
10.1 Risk Skorları

Risk skorları pek çok risk parametresini özetleyerek risk değerlendirmesinin daha iyi yapılmasını sağlar. Farklı birçok skor geliştirilmiş ve geniş hasta popülasyonları üzerinde denenmiştir. Klinikte kolay uygulanması ve sağladıkları bilgiler açısından en çok TIMI (Thrombolysis In

Myocardial Infarction) ve GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) skorları kullanılmaktadır.

GRACE risk skoru tüm AKS yelpazesini içeren seçilmemiş geniş bir hasta popülasyonu üzerinde yapılan uluslararası bir çalışmaya dayanmaktadır (138,139). Hastane içi ölüm ve taburculuk sonrası ilk 6 aydaki ölüm için bağımsız öngörme gücüne göre risk faktörleri tanımlanmıştır (140,141). Basitleştirilmiş hesaplama yaş, sistolik kan basıncı, kalp hızı, başvuru sırasındaki Killip sınıfı, serum kreatinin seviyesi, ST deviasyonu varlığı, artmış kardiyak biyobelirteçler ve kardiyak arrest gibi kolayca ulaşılabilen parametreler içermektedir. GRACE risk skoruna göre NSTEMI-AKS hastaları düşük, orta ve yüksek riskli olmak üzere üç gruba ayrılır. Günlük klinik pratikte GRACE risk skorunun hastanın kabulü ve taburculuk öncesi hesaplanması önerilmektedir. ST elevasyonlu hastalar için de benzer öngördürücü değeri olduğu gösterilmiştir (138).

TIMI risk skoru NSTEMI-AKS hastaları için TIMI-11B çalışma popülasyonunda çalışılmıştır ve sonrasında farklı hasta kohortları üzerinde geçerliliği kanıtlanmıştır (142). Olayları öngörmedeki değeri daha az olsa da kolay kullanımı nedeni ile klinik kullanımda tercih edilmektedir. STEMI için yapılan klinik çalışmalarla TIMI skoru başvuru sırasında yatak başında kolayca hesaplanabilen bir skor olduğunu göstermiştir (143,144). STEMI ve NSTEMI-AKS için iki farklı skorlama sistemi sunulmaktadır. STEMI hastaları için değişkenler yaş, DM, HT, angina varlığı, sistolik kan basıncı, kalp hızı, Killip sınıfı, kilo, anterior ST elevasyonu veya sol dal bloğu ve reperfüzyon tedavisine kadar geçen sürenin 4 saati aşmış olmasıdır. NSTEMI-AKS hastaları için ise yaş, 3 ve daha fazla koroner arter hastalığı risk faktörü, bilinen >%50 koroner stenoz öyküsü, son 1 hafta içinde aspirin kullanımı, ciddi angina, ST deviasyonu miktarı ve kardiyak biyobelirteç pozitifliği göz önüne alınır. Değişken sayısı arttıkça ölüm/miyokard infarktüsü/revaskülarizasyon riski de katlanarak artar (Şekil-5).



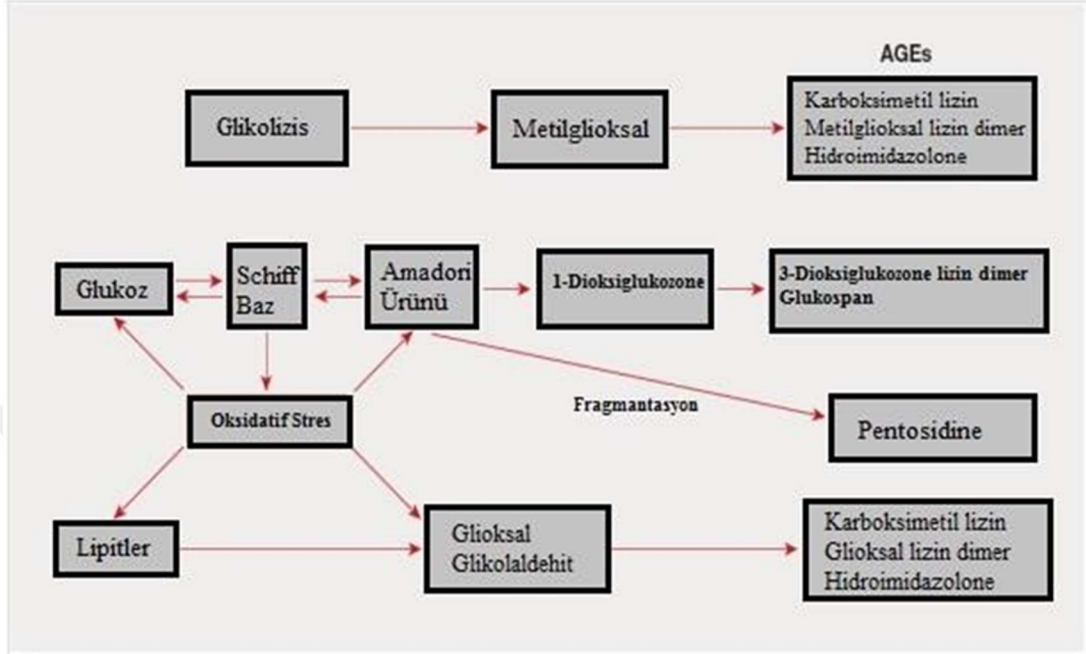
Şekil-5: TIMI skoruna göre NSTEMİ hastalarında değişkenler ile prognoz ilişkisi (143).

11. Koroner Arter Hastalığında İleri Glikasyon Ürünlerin (AGE) ve Reseptörlerin (RAGE) rolü

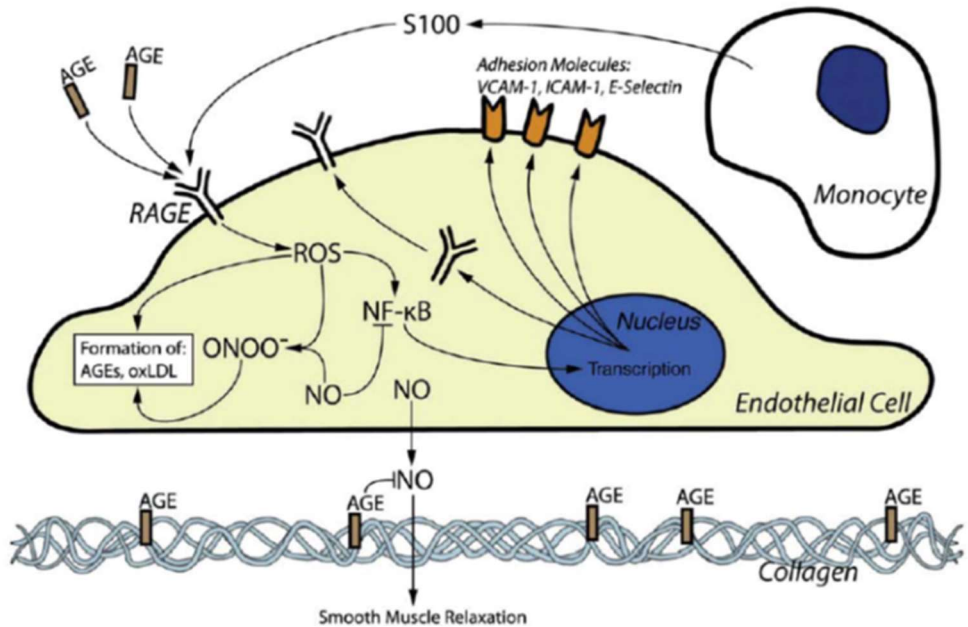
11.1 İleri Glikasyon Ürünleri (AGEs)

İleri glikasyon ürünleri (AGEs) protein, lipit, veya nükleik asitlerin üzerindeki şeker ve amin artıkları arasında nonenzimatik bir reaksiyon sonucu gelişir (145). Bu nedenle ileri glikasyon ürünlerin birçoğu kısmen birbirine karışmış glukoz ve lipit reaksiyonlarından oluşur (Şekil-6-7-8). Bu ürünlerin varlığı hücre yapısına bazı mekanizmalarla zarar vermektedir. Bunlardan en önemlisi ekstrasellüler matriksin bazal membranındaki anahtar moleküller arasındaki çapraz bağlantılar kurmak ve hücre yüzeyinde AGE'lerin RAGE ile etkileşimi sonucu olarak hücre fonksiyonlarını değiştirmektir (146,147). İleri glikasyon ürünlerin endojen formunun olduğu gibi, dış kaynaklardan da oluşabilir, örneğin sigara ve bazı gıdalar (148,149). Yüksek protein ve yağ içeren gıdalar, örneğin, et, peynir, yumurta sarısı, AGE'lerden zengin gıdalardır, ancak karbonhidrattan zengin gıdalarda AGE miktarı düşüktür. Diyabetik hastalarda kontrol grubuna kıyasla yapılan çalışmalar diyetle alınan

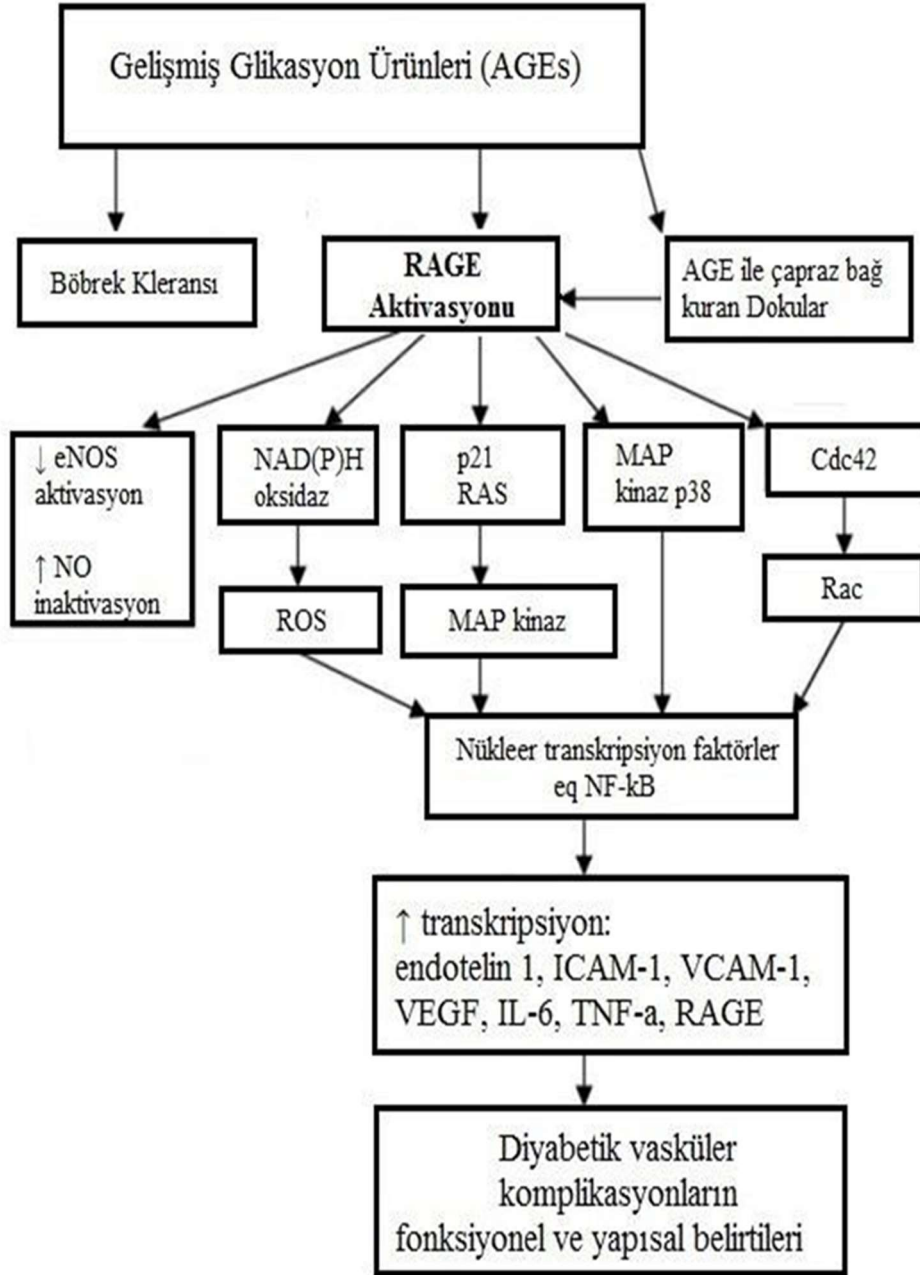
AGE miktarının kan konsantrasyonlarında artışa neden olduğunu göstermiştir (150).



Şekil-6: İleri glikasyon ürünlerinin oluşumu (151)



Şekil-7: RAGE ve S100 moleküllerinin hücre içinde oluşturduğu tepkimeler
ICAM: interselüler adhezyon molekülü, **VCAM**: vasküler hücre adhezyon molekülü, **ROS**: Reaktif oksijen ürünleri, **NO**: nitrik oksit, **AGE**: ileri glikasyon ürünleri (152).



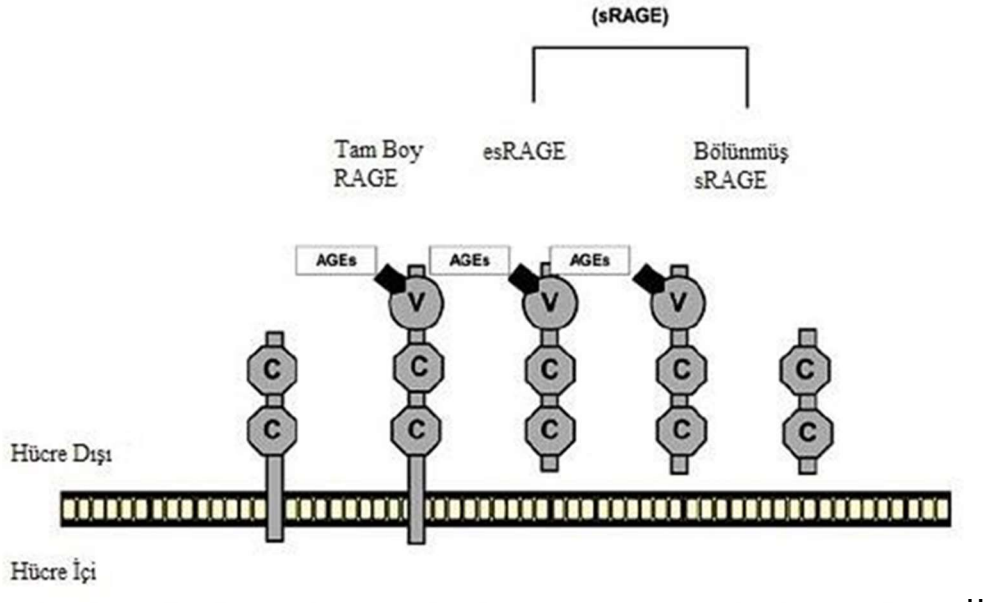
Şekil-8: AGE/RAGE SİSTEMİNİN ETKİLERİ

Cdc-42: Cell division cycle 42 protein, **eNOS:** endotelial nitrik oksit sentetaz, **ICAM-1:** interselüler adhezyon molekülü-1, **VCAM-1:** vasküler hücre adhezyon molekülü, **MAP:** mitojen-aktivasyon protein, **NAD(P)H:** nikotinamide dinükleotid fosfat, **NO:** nitrik oksit, **ROS:** reaktif oksijen ürünleri, **eNOS:** endotelial nitrik oksit sentetaz, **VEGF:** vasküler endotelial büyüme faktörü, **TNF-a:** doku nekrotizan faktör-a, **RAGE:** ileri glikasyon ürünleri reseptörü (153).

11.2. İleri Glikasyon Ürünlerin Reseptörü (RAGE)

İleri glikasyon ürünlerin reseptörü (RAGE), immünglobulin (Ig) ailesine mensup olan çoklu-bağ (multi-ligand) tip I transmembran bir glikoproteindir (154). Bu reseptör, AGE'lerin en önemli hedeflerinden biridir. Birçok hücrede bulunan RAGE'nin hücre dışı bölgesinde bir "V" tipi ile iki "C" tipi immünglobulin etki alanı vardır (155), AGEs büyük kısmı V bölgesine bağlanır. RAGE'nin kanda çözünür formu (sRAGE), iki şekilde oluşur, proteolitik bölünme yolu ile tam boy RAGE'den oluşur ve ya alternatif "splicing" ile oluşmaktadır, son metotla oluşan RAGE'ye, esRAGE (endogenous secretory RAGE) denir ve transmembran etki alanı yoktur(156). (Şekil 8,9). sRAGE ile esRAGE'yi bire bir karşılaştıran çalışmalarda, esRAGE'nin düzeyi 2.5 kat sRAGE'den düşük olduğu saptanmıştır (157). Tüm bu RAGE varyantları kan dolaşımında bulunan çözünür formu (Total sRAGE'yi) oluşturmaktadır. Bu nedenle bazı kaynaklarda sRAGE'ye Total sRAGE demektedir. sRAGE'nin iki görevinin olduğu düşünülmektedir, birincisi çözünür AGE'lere bağlanmak ve temizlemek (detoksifiye etmek), ikincisi de hücre yüzündeki RAGE'lere bağlanacak olan ligandları inihibe etmektir. Böylece sRAGE, hücre yüzündeki RAGE'lerin aktive olmasını engellemektedir ve AGE-RAGE etkileşimi ile oluşan hastalıklara karşı koruyucu rolünün olduğu düşünülmektedir (155). Bu özelliklerden dolayı, sRAGE doğal olarak var olan AGE/RAGE etkileşimini inihibe eden ve kanda dolaşan RAGE ligandlarını gidermek ve nötralize etmekle sorumludur (158). Bu AGE-RAGE kompleksleri daha sonra böbrek yoluyla ve az miktarda karaciğer yoluyla temizlenir. RAGE, diyabette, Alzheimer hastalığı, sistemik amiloidoz ve tümör gelişimi gibi birçok patolojik süreçlerde rol oynamakta (159). Bazı fizyolojik fonksiyonlarda, nöronal gelişme, sağ kalma ve yenilenme gibi araçlık etmektedir. Aynı zamanda proinflamatuvar reaksiyonlarda da kısmen rol almaktadır (160). Gelişimde, RAGE önemli ölçüde katkıda bulunmaktadır, özellikle merkezi sinir sisteminin gelişiminde (161). Endotel ve düz kas hücreleri, mononükleer fagositler, perisitler, nöron, kardiyak miyositler ve hepatositler gibi birçok erişkinlerin hücrelerinde bulunmakta (162). RAGE ligandları, AGEs, Amiloid-B (AB), Peptide, HMG-1(Amfotirin olarakta bilinir), ve S100 protein ailesinin birçok üyelerini içerir (163). RAGE endotelial hücreler,

damar düz kası hücreleri ve kardiyomiyositler dâhil birçok hücrenin yüzeyinde bulunan ve AGE'ler dahil birçok ligandı bağlayan bir molekül olup bazı patolojik durumlara neden olmaktadır (Tablo-2). Bu bağlanma, gen ekspresyondaki değişiklikler, hücre göçü ve proliferasyonu gibi değişik yanıtlara sebep olmaktadır. Bu yolların ateroskleroz, KY ve diğer diyabetik komplikasyonlarda temel bir rol oynadığı kabul edilmektedir (158).



Şekil-9: RAGE varyantları(164)

Tablo-2: RAGE Ligandlarının Klinik Özellikleri

RAGE ligandları	Klinik Özellikler
AGEs	Diyabetik ve üremik komplikasyonlar, Ateroskleroz, Yaşlanma
S100	İnflamatuvar yanıt, romatoid artrit, İnflamatuvar barsak hastalığı, multipil skleroz, ateroskleroz
HMGB-1	Santral sinir sisteminin Ontojenezi, tümör invazyonu, anjiyogenez ve metastaz
B Sheet Fibril	Alzheimer hastalığı, amiloidoz
B2-integrin Mac-1	Lökosit yapışıklığı, inflamatuvar yanıt

AGEs: ileri glikasyon ürünleri **HMGB-1:** High Mobility Group Box-1 proteini

Doğal bir şekilde gelişen çözümlü RAGE (sRAGE)'lerin çeşitleri (Splice Variants) saptanmıştır ve RAGE aktivitesinin endojen inhibitörü olarak görev yapmaktadır (155).

İleri glikasyon ürünlerinin reseptörü (RAGE), ilk başta, AGE'lere bağlanabilme özelliğiyle bilinmekte. AGE'ler lipit ve proteinlerin enzimatik olmayan glikasyon ve oksidasyon sonucu oluşmakta (162). Normal yaşlanmada bu süreç oluşur, ancak diyabette bu süreç, özellikle hiperglisemi etkisiyle önemli ölçüde hızlanır (158). AGE/RAGE etkileşimi diyabetin patofizyolojisinde rolünün olduğuna inanılmaktadır (154). Diyabetik hasta damarlarında, monosite ve podositelerde, AGE'ler ve RAGE'ler dolaşmaktadır (163). Bazı çalışmalarda diyabeti olan kemirgen hayvanlarda, antikor ile RAGE'yi bloke etmek damarlarda ateroskleroz lezyonunun oluşumunu durdurmuştur ve yara iyileşmesine yardımcı olmuştur (165). Bir deneyde RAGE'den yoksul farelerde nefropati oluşturmak başarısız olmuştur (166), bunun aksine aşırı RAGE varlığı bir başka çalışmada, diyabetik nefropati ve retinopatiye yol açmıştır (167, 168).

RAGE, aynı zamanda amiloidle karakterize olan fibrinlerin B-katman reseptörüdür. Amiloid-B (A-B) peptide, Alzheimer hastalığında var olan nörodejeneratif plakların birincil bileşenidir. Alzheimer hastalığında, beyinde RAGE seviyesinin yüksek olduğu görülmüştür (162). A-B peptide ile endotel hücre, nöronlar ve mikroglia üzerindeki RAGE'lerin etkileşimi, reaktif oksijen türleri (ROS) oluşturmaya ve pro-inflamatuvar faktörler üretmesine yol açar, bu da Alzheimer hastalığındaki alta yatan nörodejeneratif mekanizmasıdır (162, 169). RAGE'nin, HMG-1 (High Mobility Grup box 1) ligandı ile etkileşimi, hücre motilitesini kontrol etmektedir. Hayvan modellerinde HMG-1/RAGE fonksiyonunu bloke etmek, tümör büyümesi ve metastazını baskılamaktadır (170). S100 protein ailesinden birkaç üye RAGE ligandıdır ve tümör nekroz faktör (TNF) gibi, pro-inflamatuvar sitokinleri indükler (171,172). sRAGE başarılı bir şekilde AGE'lere bağlanıp antagonist rolü oynamaktadır (173), böylece hücre yüzeydeki reseptörler ile yarışıp RAGE aracılı yan etkileri ortadan kaldırmaktadır (174).

11.3. Kardiyovasküler Hastalıklarda Biyobelirteç Olarak sRAGE

Yakın zamanlarda, çözünür RAGE (sRAGE) seviyesi ile vasküler hastalıkların arasındaki ilişkiyi değerlendiren çeşitli çalışmalar yapılmıştır. Falcone ve ark. (175) 2005 yılında diyabeti olmayan erkeklerde, ilk kez

insanlarda sRAGE ile ilgili bir çalışma yapmışlar. İtalyan hastalarda anjiyografik olarak koroner arter hastalığı tanısı konan hastalarda sRAGE seviyesine bakmışlar. Düşük RAGE seviyesi, başka vasküler hastalık risk faktörlerinden bağımsız olarak, koroner arter hastalığı için yüksek risk olarak saptanmıştır (175). Başka çalışmalarda da vasküler hastalık ya da vasküler risk faktörlerinin sRAGE seviyesinin düşük olması ile ilişkili bulunmuştur. Bunlardan, esansiyel hipertansiyon (176), kardiyovasküler hastalık risk skorlaması (177), oksidatif stres (178), hiperkolesterolemi (179), vasküler demans (180), aterotrombotik inme (181), tip 1 ve tip 2 diyabet hastalıklarıdır (177). Ancak bu yayınların aksine, Japon'larda, diyabet ve koroner arter hastalığında sRAGE seviyesinin yüksek olduğuna dair çalışmalar yapıldı ve yayınlandı (182,183). Koyama ve ark. (184) 2008 yılında yaptıkları çalışmada, sRAGE seviyesinin kalp yetmezliği şiddetiyle ilişkili olduğu ve kalp yetmezliği için bağımsız bir prediktör olduğunu düşünmüşlerdir. Nakamura ve ark. (185) bir başka çalışmada, tip 2 diyabetik hastalarda sRAGE'nin seviyesi diyabet olmayanlara göre daha yüksek ve koroner arter hastalığı varlığıyla ilişkili olduğunu saptamışlardır. 2010 yılında İspanya'da yapılan bir çalışmada, kalp yetmezliği hastalarında, kanda sRAGE seviyesinin, iskemik etiyoloji ve koroner arter lezyonun derecesiyle ilişkili olduğunu ve sRAGE'nin, AGE seviyesinden bağımsız olarak, kalp yetmezliği şiddeti ile ilgili bir belirteç olarak kullanılabileceği savunulmuştur (186). Aynı yılda Nin ve ark. (187) tarafından yayınlanan, Hollanda'da 12 yıl takipli bir çalışmada, tip 1 diyabette yüksek sRAGE seviyesi, fatal ve non-fatal kardiyovasküler hastalıkları ve mortalite ile ilişkili olduğunu bulmuşlardır. The Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS) Çalışmasından analiz edilen 2011 yılında Colhoun ve arkadaşlarının yayınladığı, tip 2 diyabetik hastalarda, yüksek sRAGE seviyesi koroner arter hastalığı ile ilişkili ancak inme ile ilişkisiz saptamışlar (188). Ocak 2013'te yayınlanan, Japon nüfusunda ortalama 5.6 yıl takip süresi olan bir çalışmada, sRAGE düzeyinin yüksek olması, tip 2 diyabeti olan Japon hastaların, kardiyovasküler riskini artırdığı gösterilmiştir (189).

Görüldüğü gibi kardiyovasküler hastalığın varlığı ve şiddetini gösteren çalışmalarda, bir biyobelirteç olarak, sRAGE seviyesinin yüksek veya düşük olmasıyla ilgili karışık sonuçlar elde edilmiştir.

11.3. Protein S100B

1965'te Moore; sinir sistemine spesifik olduğunu düşündüğü proteini sığır beyninden izole etmiş ve nötral pH'ta satüre amonyum sülfata %100 çözüldüğünden bu fraksiyon S100B olarak isimlendirilmiştir (190, 191). 1999 yılında yayınlanan bir çalışmada periferik S100B proteini insan melanoma hücrelerinde saptandı (192). S100B Proteinin yapısı ve metabolizması: S100B geninin pozisyonu 21. kromozomun uzun kolunda lokalizedir. S100B proteini temelde beynin gri cevherinde özellikle astrosit ve schwann hücrelerinde bulunan sitoplazmik asidik kalsiyum bağlayan bir proteindir. Protein birkaç homo ve heterodimerik formda mevcut bulunmaktadır. İki immünolojik ayrı alt ünitesi α (MW:10.400Da) ve β 20 (MW:10500Da)'dır. S100B izoformu 21000 Da'luk homodimer β - β olarak bulunmuştur. Her bir S100B alt birimi heliks-loop-heliks Ca^{+2} bağlama motifi içermektedir. İki F hand metal iyon bağlama lopu olduğu bildirilmektedir (193). S100B asidik Ca^{+2} bağlayan bir protein olmakla beraber S100B $\beta\beta$ dimerinin 4 Cu^{+2} bağlayabileceği belirtilmiştir. Ayrıca S100B proteinlerinin Zn'ye affinitesi olduğu gösterildi (192, 193). S100B proteini böbrekte metabolize edilmekte ve idrarla atılmaktadır. S100B eliminasyonunun β -2 mikroglobuline benzer şekilde diğer küçük proteinlerle aynı olduğu kabul edilmektedir (193, 194). S100B proteinlerinin fonksiyonu tam olarak bilinmemekle birlikte S100B proteininin büyük çoğunlukla hücre içi yerleşimi nedeniyle Ca^{+2} reseptör proteini olarak fonksiyon gördüğü düşünülmektedir. Zimmer ve ark. S100B'nin hücre yapısı, büyüme, enerji metabolizması ve hücre içi iletişim gibi çeşitli süreçleri düzenlediğini ileri sürmüşlerdir (191). S100B'den son yıllarda nörotropik sitokin olarak bahsedilmektedir. Ayrıca S100B proteini aksonal büyüme, glial proliferasyon ve Ca^{+2} homeostazisi ile ilgili bulunmuştur (194, 195). Sıçanlarda, doğumda siyatik sinir kesisi sonrasında S100B uygulamasıyla yapılan tedavinin motor nöron ölümünü önlediği ve lezyonlu tarafın motor nöron çapını koruduğu görülmüş ve bu sonuçlara göre S100B'nin motor nöronlar için nörotropik faktör

olduğu belirtilmiştir. S100B'nin hasarlı motor nöron bozukluklarında tedavi edici potansiyele sahip olabileceği belirtilmiştir (196). Hayvan modelleri kullanılarak yapılan çalışmalarda S100B'nin öğrenme ve hafızada rol oyanayabileceği belirtilmiştir (192). S100B'nin saptandığı dokular: S100B protein ailesinin aminoasit dizi homolojisi ve benzer yapısal özelliklere göre yaklaşık 18 ye içerdiği gösterilmiştir. Proteinler dokuya spesifik eksprese edilir ve farklı subsellüler lokalizasyona sahiptirler. S100 proteini α veya β alt birim konfigürasyonuna bağlı çeşitli formlarda bulunabilmektedir. β alt birimi beyne spesifiktir (190, 192). Alt birimlere göre incelendiğinde; S100 $\alpha\alpha$ izoformu iskelet kası, kalp ve böbrekte, S100 $\alpha\beta$ izoformu glial hücrelerde ve melanositlerde, S100 $\beta\beta$ izoformu gliyal hücreler, schwan hücreleri, Langerhans hücrelerinde bulunduğu gösterilmiştir (190, 197).

S100B düzeyinde fizyolojik değişiklikler: Nörolojik lezyonlu hastalarda S100B, nöron spesifik enolaz (NSE), miyelin basic protein (MBP) düzeylerinin BOS'ında incelendiği çalışmalar santral sinir sisteminde (SSS) hücre hasarının derecesi ile proteinlerinin konsantrasyonu arasında kantitatif bir ilişki olduğunu göstermiştir (198, 199). Yaş ve cinsiyetin S100B konsantrasyonlarına etkisi: 1-66 yaşlar arasındaki insanlarda 79 nek, referans aralığı oluşturmak amacıyla incelendiğinde NSE, S100B, MBP'de yaşla orantılı benzer bir artış saptanmıştır (Yılda %1 kadar). Nörolojik hastalıklarda SSS'ne spesifik proteinler değerlendirildiğinde yaşa göre referans değerlerinin kullanılmasının gerektiği bildirilmiştir (200). Geçmişte nörolojik bozukluk hikayesi olmayan hastalarda BOS S100B proteini konsantrasyonlarında erkekler ve kadınlar arasında anlamlı fark saptanmış ve erkeklerde daha yüksek değerlerin ölçüldüğü gösterilmiştir (199, 200). BOS' ta yaşla ilişkili S100B artışının birkaç açıklaması olabilir. Artan yaşa bağlı miyelin kaybının artışı, hücrelerdeki düzeyinin yaşa bağlı artışına rağmen hücre "turnover" sayısının sabit kalışı, yaşlılıkta azalan BOS akımına bağlı yarı mrn artışı. Farklı nörolojik hastalıklı olgularda BOS'da S100B değerleri incelendiğinde hem yaş hem de cinsiyeti göz önüne almanın önemi vurgulanmaktadır (200). S100B düzeyinde artışa neden olabilen patolojik durumlar (190, 192) kardiyopulmoner "bypass" sonrası, alzheimer hastalığı, Down sendromu, multipl skleroz kardiyak arrest

sonrası, minör ve majör kafa travması, intrakranial tümörler, akut ensefalomyelit, menenjit, subaraknoid kanama, iskemik inme, intraserebral kanama, Jakob-Creutzfeldt hastalığı, Parkinson hastalığı, intoksikasyon, multipl myelom, majör depresyon, myokard infarktüsü. Ancak kardiyopulmoner “bypass” ve kardiyak arrest sonrası, minör ve majör kafa travmaları, iskemik inme ve Jakob-Creutzfeldt hastalığı dışındaki patolojik durumlarda S100B'nin tanısasal ve prognostik değeri iyi incelenmemiştir. Ayrıca çalışmalarda daha çok BOS düzeylerinin incelendiği görülmektedir (191, 197, 199). Periferik kanda S100B proteini ve klinik önemi ilk defa 1995'te 126 melanomlu hastada incelenmiş ve hastaların periferik kanında S100B düzeyleri (analizde $\alpha\beta$, $\beta\beta$ dimerleri ölçülmüş) hastalık ilerleyişinin bir ölçüsü olarak saptanabilmiştir (192). S100B ekspresyonundaki artış Alzheimer ve Down sendromlu hastalarda plak oluşumunda patolojik faktör olarak gösterilmiştir (201). S100B'nin Down sendromlu çocuklarda BOS ve serumda artışı 21. kromozomun duplikasyonu ve kan beyin bariyeri geçirgenliğinde artışla ilişkili olabileceği belirtilmektedir (202). Nöronlarda hasarla ilişkili uyarıya cevap olarak astrositler ve mikroglial hücrelerinde interlökin-6 (IL-6) sentezlenebilmektedir (202, 203). Nörotropik sitokin S100B protein ve IL-6 Alzheimer hastalarının beyinde yüksek düzeyde saptanmıştır (204). S100B protein IL-6 salınımını uyarabilmektedir.

Nöral dokulara spesifik olduğu düşünülen S100B protein düzeyinin kardiyovasküler hastalıklarda nasıl seyir gösterdiği, tanı ve prognozda anlamlı olup olmadığı araştırılmaktadır.

GEREÇ VE YÖNTEM

Bu araştırma projesi, Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'na sunulmuş olup 12 Nisan 2016 tarih ve 2016-7/4 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Kardiyoloji Polikliniği'ne 01.09.2015 -01.01.2016 tarihleri arasında göğüs ağrısı nedeniyle başvurmuş hastalar arasından rastgele seçilen, kararlı angina pektorisle başvuran ve koroner anjiyografi endikasyonu konularak koroner anjiyografisi yapılan hastalar (hasta sayısı 70) ile akut koroner sendrom (USAP, STEMİ, NSTEMİ) tanısı ile koroner bakım ünitesine yatırılan ve koroner anjiyografisi yapılan 40-80 yaş arası bireylerden (hasta sayısı 126) oluşmaktadır. AKS ile başvuran hastalarda başvuruda, 6. ve 12. saatlerde serum RAGE ve S100B düzeyleri değerlendirilmiştir. SAP grubundaki hastalar özgeçmişinde bu hastalığa ait belirti bulunmayan göğüs ağrısı şikayeti ile polikliniğe başvuran ve koroner anjiyografi yöntemi ile SAP kesin tanısı konulan bireylerden oluşmuştur. Koroner arter hastalığının ciddiyeti Gensini skorlama sistemi ile belirlenmiştir.

Çalışmanın kontrol grubunu ise benzer yaş ve cinsiyet profiline sahip, herhangi bir kronik hastalık öyküsü olmayan sağlıklı bireyler oluşturmaktadır. Sağlıklı gönüllüler Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Polikliniği'ne göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve yapılan tahlil ve tetkik sonucunda herhangi patoloji saptanmayan (koroner arter hastalığı tanısı dışlanan) bireylerden oluşmaktadır. Sağlıklı gönüllülerin olduğu gruba 36 kişi dahil edilmiştir.

Çalışmaya zemin oluşturacak anamnez özellikleri, kan biyokimyası ile hemogramı içeren laboratuvar bilgileri eksiksiz olarak yatış dosyalarından taranan ve hemodinami arşivinden koroner anjiyografi sonuçlarına ulaşılan toplam 232 olgu, anamnez özellikleri içinde yer alan yaş, cinsiyet, sigara, HT, hiperlipidemi ve DM varlığı açısından rastgele olarak seçilmiştir.

AKS olarak değerlendirilmiş olan hastalar, EKG bulguları ve kardiyak enzim düzeylerine göre STEMİ, NSTEMİ ve USAP olmak üzere üç farklı gruba içermekteydi. 30 dakikadan uzun süren istirahat anginası ile acil servise

başvurmuş, EKG’de ardışık en az iki derivasyonda ≥ 1 mm ST yükselmesi olan ve kardiyak enzim düzeyleri yükselmiş olan 59 hasta STEMİ grubuna, ST yükselmesi olmadan (dinamik ST-T değişikliği ile) kardiyak enzimleri yükselmiş 60 hasta NSTEMİ grubuna dahil edildi. Son 48 saat içinde istirahat anginası olup, ST-T değişikliği gözlenen, ancak miyokard nekrozunu yansıtan kardiyak enzim düzeyleri tekrarlayan ölçümlerde normal olarak saptanmış olan 7 hasta USAP grubunu oluşturdu. En az altmış gündür devam eden efor anginası olup, son altmış gündür ağrının karakterinde ve şiddetinde değişiklik olmamış 70 hasta da SAP grubunda yer aldı. Bu hastalar, yapılan non-invaziv testler (pozitif efor testi, iskemi saptanan miyokard perfüzyon sintigrafisi) ya da risk faktörleri nedeniyle elektif koroner anjiyografi planlanmış yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı diğer gruplar ile benzer olan hastalardan seçilmiştir.

Çalışma kapsamından çıkarılan hasta kriterleri: 1. Miyokardit şüphesi olanlar 2. Tanısı konmuş iskelet kas sistemi hastalığı olanlar 3. Tanısı konmuş kanser öyküsü olanlar 4. Major cerrahi ve travma geçiren hastalar (son 3 ay içinde) 5. Ciddi Böbrek yetmezliği (kreatinin >2 mg/dl) veya karaciğer yetmezliği(ALT $>2x$ üst limit) 6. Ciddi kalp yetmezliği(NYHA sınıf III-IV) 7. Akut ya da kronik enfeksiyöz hastalıklar ya da otoimmün hastalıklar 8. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunu imzalamamış olanlar 9. Komplikasyon gelişen (Mİ, ölümcül aritmi, koroner diseksiyon, girişim bölgesinde cerrahi müdahale gerektirecek ciddi hematoma, ölüm vb.) Bu özelliklere sahip hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

1. RAGE

Serum RAGE düzeyleri, RayBiotech “Human RAGE ELISA Kiti” ile mikro-ELİSA yöntemiyle ölçüldü. Kit içinde hazır bulunan liyofilize haldeki standart çözülerek, diluenti ile değişik konsantrasyonlarda standartlar elde edildi. Kit prosedürüne uygun olarak çalışılan standart ve örneklerin absorbansları “Analytic Jena AG” cihazında 450 nm’de ölçüldü. Standartların konsantrasyonları ve absorbansları ile oluşturulan eğri grafiğinin formülü

yardımıyla tüm örneklerin absorbanlarının karşılık geldiği konsantrasyonlar pg/mL biriminden hesaplandı.

1.1. Örnek Toplanması

Olgulardan antekübital venden (Becton Dickinson, ABD) 0.18 x 40 mm'lik iğne yardımı ile (Vacutainer, Becton Dickinson, ABD) ile jelli kuru tüpe serum elde etmek amacıyla kan örnekleri alındı. Alınan örnekler 3000 x rpm' de 10 dakika santrifüj edildikten sonra porsiyonlara bölündü. Porsiyonlanan serum örnekleri çalışılincaya kadar -80°C'de depolandı.

1.2. Cihazlar

- 1- Santrifüj, "Hettich EBA 20" (Almanya)
- 2- Karıştırıcı (vorteks), "Heidolph" (Almanya)
- 3- Otomatik pipet (20-200 mL), "Eppendorf" (Almanya)
- 4- Otomatik pipet (200-1000 mL), "Eppendorf" (Almanya)
- 5- Derin dondurucu (-80 °C), "Sanyo" (Japonya)
- 6- Elisa Okuyucu,"Analytic Jena AG" (Almanya)

1.3. Ticari Kitler

- 1- Human RAGE ELISA kiti (RayBiotech, Norccross, GA, USA)

2. S100B

S100B kitindeki teknik sorun nedeni ile S100B değerlendirilmesi yapılamamıştır.

3. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

Total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL kolesterol düzeyleri ile kan üre, kreatinin, AST, ALT değerleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında Abbott Architect C16000 marka cihaz kullanılarak çalışılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarındaki kan örneklerinden, Sysmex XT-1800i marka hemogram cihazı ile hemogram değerleri çalışılmıştır.

4. Koroner Anjiyografi Değerlendirmesi

Koroner anjiyografi işlemleri Judkins tekniği ile femoral arterden 6F introducer kullanılarak Siemens koroner anjiyografi cihazı (Axiom Artis BC biplane) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Selektif sol koroner anjiyografi çekimleri standart 6 pozisyonda, sağ koroner anjiyografi çekimleri ise 2 pozisyonda yapılmıştır. Koroner arterlerde \geq % 50 şeklinde izlenmiş lezyonlar kritik koroner darlıklar olarak değerlendirilip, $<$ %50 olarak saptanmış lezyonlar ise kritik düzeyde olmayan koroner arter hastalığı olarak belirlenmiştir.

Gensini skoru, koroner arter hastalığının yaygınlığını belirlemek için koroner arterlerdeki darlığın şiddet derecesi ve darlığın bölgesel önemi dikkate alınarak hesaplanmıştır (116).

5. İstatistiksel Yöntem

Verilerin analizi SPSS for Windows 22.0 paket programında yapıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımının normale yakın olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile araştırıldı. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma veya ortanca [25-75] olarak nominal değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak gösterildi.

En az biri normal dağılmayan ya da ordinal olan değişkenler arası ilişkiler için korelasyon katsayıları ve istatistiksel anlamlılıklar Spearman testi ile hesaplandı.

Sürekli değişkenlerin ortalamalar yönünden farkının önemliliği bağımsız grup sayısı iki olduğunda Student's t testi ile, grup sayısı 3 olduğunda ise ANOVA testi ile değerlendirildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılıma uymayan verilerin grup ortancalarının karşılaştırılması için bağımsız 2 grup varlığında Mann-Whitney U testi, bağımsız 3 grup varlığında ise Kruskal-Wallis testi kullanıldı. Kruskal Wallis test istatistiği sonuçlarının önemli bulunması halinde farka neden olan durumları belirlemek amacıyla; post hoc Tukey veya parametrik olmayan çoklu karşılaştırma testi kullanıldı.

Aynı grup içinde tekrarlayan ve normal dağılıma uymayan 2'den çok ölçüm sonucunun karşılaştırılması ve istatistiksel anlamlılığının değerlendirilmesi için Friedman testi kullanıldı.

$p < 0,05$ için sonuçlar istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



BULGULAR

Çalışmamıza 147'si erkek 85'i kadın olmak üzere 232 olgu dahil edildi. Olguların 36'sı (%15,5) sağlıklı kontrol, 70'i (%30,2) stabil koroner arter hastalığı ve 126'sı (%54,3) AKS grubuna dahildi. Hastaların yaş ortalaması 51 [45-57] yıl olarak bulundu. En sık saptanan komorbiditeler sırasıyla HT (%69,4), DM (%48,3), hiperlipidemi (%12,5)'dir. Tüm popülasyonun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri Tablo-3'de verilmiştir.

Tablo-3: Popülasyonun demografik, klinik ve laboratuvar özellikleri

Yaş	51 [45-57]
Erkek cinsiyet n (%)	147 (%63,4)
Hipertansiyon n (%)	161 (%69,4)
Diyabet n (%)	112 (%48,3)
Hiperlipidemi n (%)	29 (%12,5)
Aktif sigara içiciliği n (%)	44 (%19)
Aile anamnezi n (%)	27 (%11,6)
Kreatinin (mg/dl)	0,82 [0,76-0,98]
Total kolesterol (mg/dl)	197 [162-260]
LDL (mg/dl)	138 [98-165]
HDL (mg/dl)	32 [28-34]
Trigliserit (mg/dl)	265 [218-347]
Hb (gr/dl)	14,54 ± 0,64

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, **HDL:** yüksek dansiteli lipoprotein, **Hb:** hemoglobin

Belirtildiği üzere ölçülen sRAGE düzeyi, KAH ile ilişkili serum parametreleri ve komorbiditeler tüm olgularda değerlendirildi. Gruplar arasındaki klinik özellikler ve laboratuvar parametreleri açısından farklılıklar Tablo-4'te özetlenmiştir. HT, DM ve aile anamnezi açısından gruplar arasından farklılık izlenirken laboratuvar parametrelerinde gruplar arasında farklılık saptanmadı. Kontrol grubu, SAP hastaları ve AKS hastalarının

başlangıç ölçümleri arasında yapılan karşılaştırmada sRAGE düzeyi açısından farklılık saptanmadı (p=0,93). sRAGE düzeyi tüm KAH ve sağlıklı kontrol grubu arasında karşılaştırıldığında da istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı (284,39 [179,79 – 363,39] vs 250,21 [196,34 – 381,40] pg/ml, p=0,77).

Tablo-4: Çalışma gruplarının demografik özellikleri

	Kontrol grubu (n=36)	Stabil koroner arter hastaları (n=70)	Akut koroner sendrom hastaları (n=126)	p
Yaş	48,5[36,2-52,5]	50 [47,7-57,2]	51 [45-57,2]	0,06
Erkek cinsiyet, n(%)	22 (%61,1)	47 (%67,1)	78 (%61,9)	0,85
HT, n(%)	0	64 (%91,4)	97 (%76,9)	<0,0001
DM, n(%)	0	41 (%58,5)	71 (%56,3)	<0,0001
Hiperlipidemi, n(%)	1 (%2,7)	11 (%15,7)	17 (%13,4)	0,07
Sigara içiciliği, n(%)	1 (%2,7)	20 (%28,5)	23 (%18,2)	0,26
Aile anamnezi, n(%)	1 (%2,7)	18 (%25,7)	8 (%6,3)	<0,0001
Kreatinin (mg/dl)	0,78 [0,76-0,94]	0,78[0,78-0,86]	0,82 [0,76-0,98]	0,29
Total kolesterol (mg/dl)	197 [162-257]	197 [162-248]	197 [164,2-260]	0,26
LDL (mg/dl)	138,8 [97,2-163]	138 [74,8-157]	138,8 [98-165]	0,21
HDL (mg/dl)	32 [28-34]	32 [28-34]	32 [28-36]	0,39
Trigliserit (mg/dl)	265 [218-332,5]	265 [218-289]	265 [112-347]	0,80
Hb (gr/dl)	14,4 ± 0,72	14,6 ± 0,59	14,5 ± 0,64	0,25
sRAGE (pg/dl)	250,21 [196,34- 381,40]	244,41 [168,97- 401,47]	254,68 [182,26- 334,08]	0,93

LDL: düşük dansiteli lipoprotein, **HDL:** yüksek dansiteli lipoprotein, **Hb:** hemoglobin

Çalışmaya alınan tüm olguların KAH ile ilişkili parametreler ve sRAGE düzeyi arasında korelasyon ilişkisi değerlendirildi. Yaş, kreatinin, kolesterol ve troponin değerleri ile sRAGE düzeyi arasında istatistiksel anlamlı korelasyon ilişkisi gösterilemedi (Tablo-5).

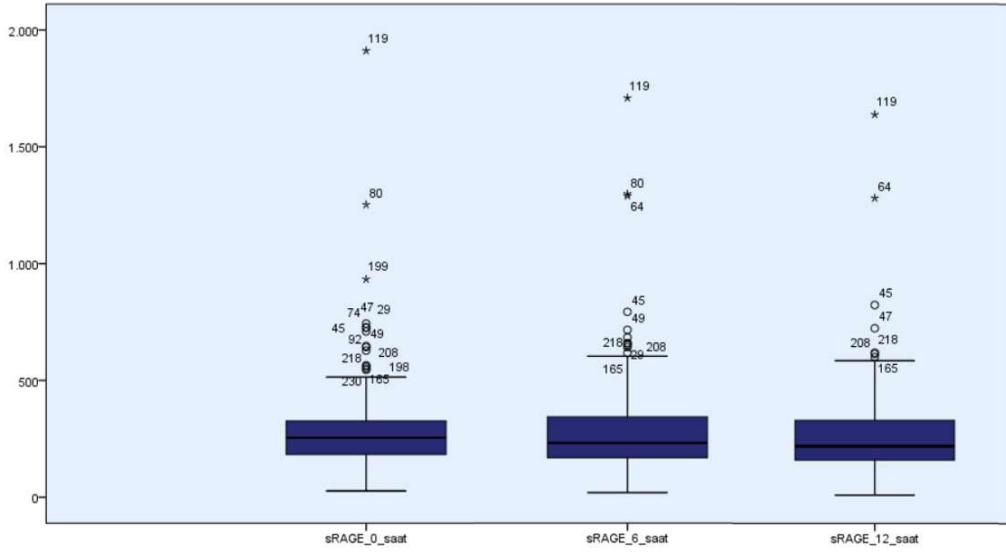
Tablo-5: sRAGE düzeyi ile korelasyon gösteren parametreler

	r	p
Yaş	-0,104	0,11
Kreatinin	0,090	0,16
Total kolesterol	0,082	0,21
LDL	0,069	0,3
HDL	-0,028	0,67
Trigliserit	0,05	0,39
Troponin başvuru anında	0,019	0,83

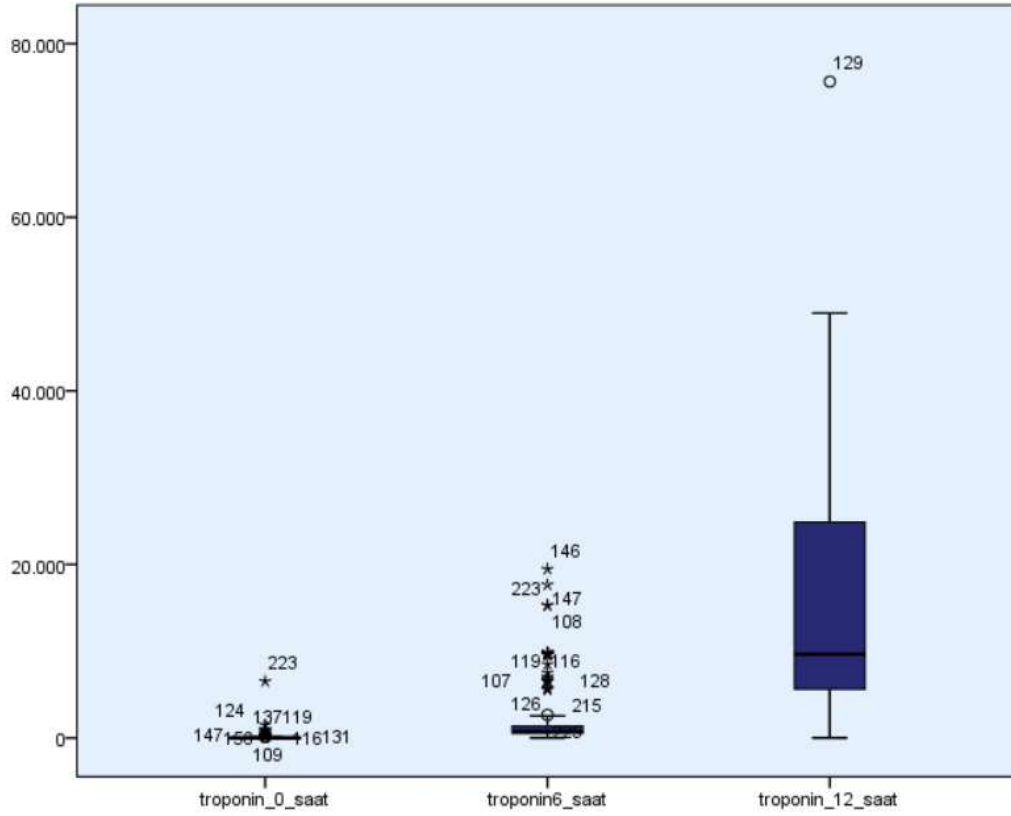
Yüksek duyarlıklı troponin I ve sRAGE düzeyi akut koroner sendrom hastalarında başvuru esnasında, 6. saat ve 12. saatte ölçüldü. sRAGE düzeyleri başvuru anında, 6 ve 12. saatte sırasıyla 254,68 [182,26 - 334,08], 231,7 [167,08 - 348,85] ve 219,44 [159,31 - 330,12] pg/ml olarak ölçüldü. sRAGE düzeyi AKS hastalarında süre ilerledikçe düşüş eğiliminde olmakla birlikte bu düşüş trendi istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p=0,062$). sRAGE başvuru anı ve 6. saat ölçümleri ile 6. saat ve 12. saat ölçümleri arasında anlamlı farklılık izlenmemiş ($p=0,15$, $p=0,27$) olmakla beraber başvuru anı ve 12. saat ölçümleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptandı ($p=0,03$) (Şekil-10). AKS hastalarında başvuru anında, 6. saatte ve 12. saatte ölçülen yüksek duyarlıklı troponin I düzeyinin ise zamanla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde artış gösterdiği saptandı ($p<0,001$) (Şekil-11). sRAGE düzeyinin, AKS hastalarında başvuru esnasında, 6. saat ve 12. saatte troponin düzeyi ile korelasyon göstermediği izlendi ($p>0,05$).

AKS hastaları içinde STEMİ ve NSTEMİ hastaları analize alındığında, başvuru anında troponin değeri ≥ 35 pg/ml olan hasta sayısı 54 idi. Başvuru anında troponin düzeyine göre pozitif ve negatif olarak 2 gruba ayrılan STEMİ ve NSTEMİ hastaları arasından sRAGE düzeyi karşılaştırıldığında, pozitif grubun sRAGE düzeyinin daha yüksek olduğu (271,94 [186,55-391,62] vs 233,42 [172,18-314,31] pg/ml, $p=0,07$) izlendi ancak istatistiksel anlamlılık sağlanamadı. sRAGE 6. ve 12. saat ölçümleri için benzer bir farklılık izlenmedi.

AKS içinde USAP hastaları ile STEMİ ve NONSTEMİ hastaları arasında sRAGE düzeyi başvuru anında ($p= 0,54$), 6. saat ($p= 0,48$) ve 12. saat ($p= 0,97$) ölçümlerinde farklılık saptanmamıştır.



Şekil-10: sRAGE düzeyinin akut koroner sendromda seyri



Şekil-11: Troponin düzeyinin akut koroner sendromda seyri

sRAGE düzeyini bağımsız olarak etkileyen parametrelerin değerlendirilmesi amacıyla çoklu lineer regresyon testi yapıldı. Bağımsız değişkenlerin sRAGE düzeyini öngörme gücü zayıf (%10,6-12,5) olmakla birlikte, sRAGE düzeyi başvuru sırasındaki troponin düzeyi ve yaş ile bağımsız olarak ilişkili ve ters orantılı izlendi (Tablo-6).

Tablo-6: sRAGE düzeyini bağımsız olarak etkileyen parametreler

	B (regresyon katsayısı)	Beta (düzeltilmiş korelasyon katsayısı)	p
Yaş	-0,006	-0,178	0,04
Kadın cinsiyet	-0,054	-0,089	0,31
DM varlığı	-0,075	-0,127	0,15
Troponin başvuru anında	-0,0001	-0,232	0,009
Kreatinin	0,32	0,145	0,10
LDL	-0,0001	-0,031	0,77

DM: diyabet, **LDL:** düşük danisteli lipoprotein

AKS hastalarında 12. saat sRAGE düzeyini bağımsız olarak etkileyen parametreler değerlendirildiğinde ise kreatinin düzeyi ($p=0,01$) doğru orantılı saptanmıştır (Tablo-7).

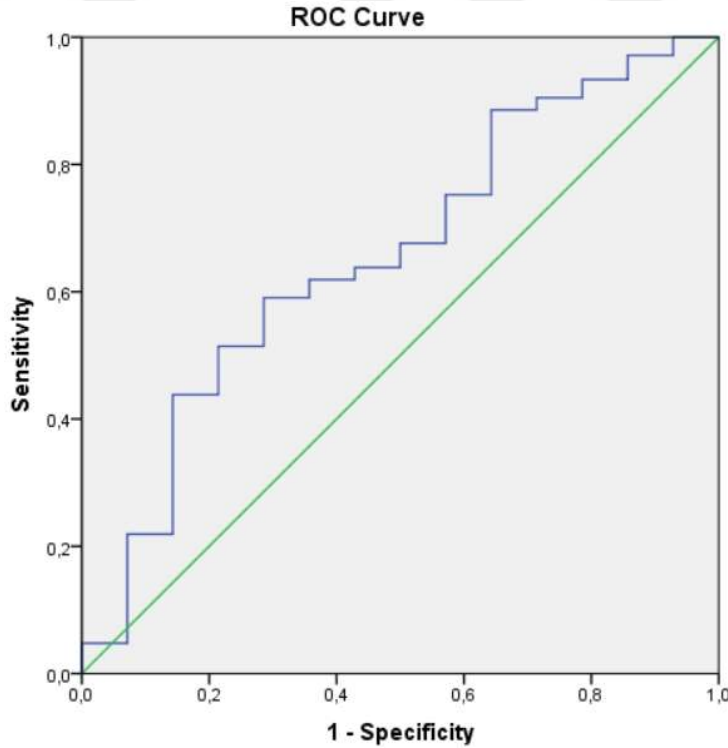
Tablo-7: 12. saat sRAGE düzeyini bağımsız olarak etkileyen parametreler

	B (regresyon katsayısı)	Beta (düzeltilmiş korelasyon katsayısı)	p
Yaş	-0,003	-0,101	0,26
Kadın cinsiyet	-0,003	-0,005	0,95
DM varlığı	-0,069	-0,112	0,22
Troponin 12. saat	-,366	-0,156	0,08
Kreatinin	0,518	0,224	0,01
LDL	-0,001	-0,140	0,21

DM: diyabet, **LDL:** düşük danisteli lipoprotein

sRAGE düzeyi, yaş parametresinden bağımsız olarak etkilendiğinden, tüm popülasyon içinden 50 yaş ve üzeri katılımcılar değerlendirmeye alındı. 50 yaş ve üzeri popülasyonda 14 kontrol, 35'i stabil koroner arter hastası ve 70'i AKS hastası olan toplam 105 hasta değerlendirmeye alındı. Kontrol grubu, stabil ve AKS hastaları arasında sRAGE düzeyi açısından anlamlı farklılık izlenmedi ($p=0,16$). Kontrol grubunda sRAGE düzeyi 279,14 [231,85-460,35]

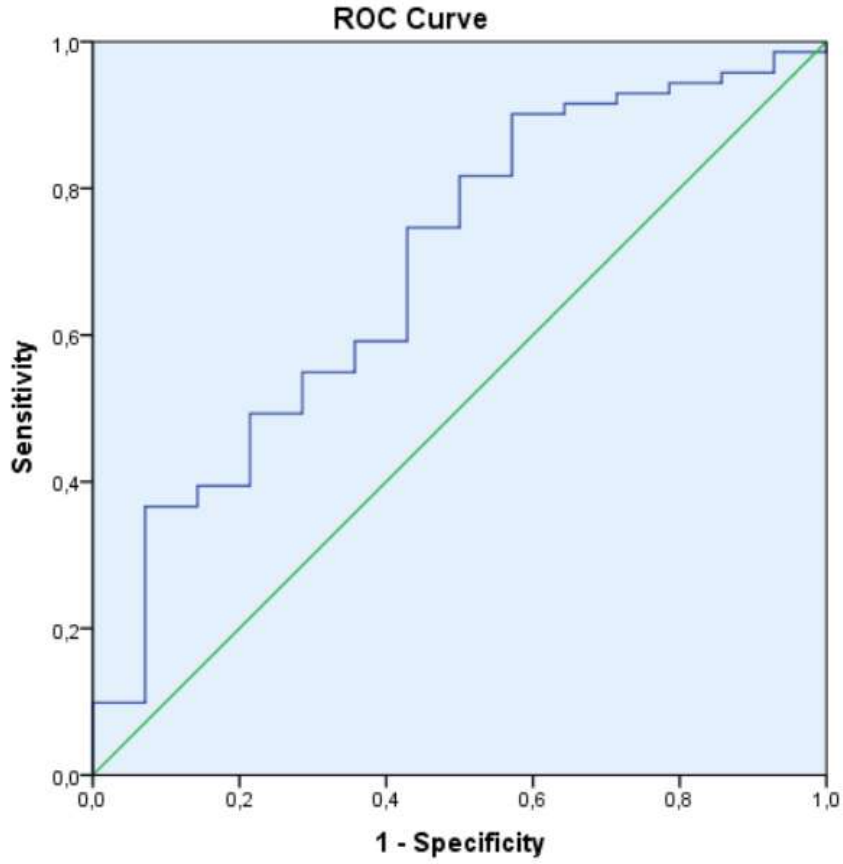
pg/ml iken tüm hastaların sRAGE düzeyi 235,89 [174,30-315,02] pg/ml olarak ölçüldü. Hasta popülasyonunun sRAGE düzeyi, sağlıklı kontrol grubundan daha düşük izlendi, ancak bu gözlem istatistiksel anlamlılığa ulaşamadı ($p=0,058$). 50 yaş ve üzeri popülasyonda hasta ve sağlıklı ayırımı yapılması için oluşturulan ROC analizinde (Şekil-12) eğri altında kalan alan %65,6 olarak hesaplanmış olup sRAGE için cut-off değeri 272,84 pg/ml için %63,8 sensitivite ve %57,1 spesifiteye ulaşmıştır. sRAGE için cut-off değer 315 pg/ml alındığında ise, 50 yaş ve üzeri popülasyonda hastaları ayırmada sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değer ve doğruluk oranları sırasıyla %75,2, %42,8, %18,7, %90,8 ve %71,4 olarak hesaplanmıştır.



Şekil-12: 50 yaş ve üzeri popülasyonda hasta ve sağlıklı ayırımı yapılması için oluşturulan ROC analizi

sRAGE düzeyi, 14'ü kontrol, 23'ü stabil koroner arter hastası ve 48'i akut koroner sendrom hastasından oluşan 85 bireyden oluşan kadın popülasyonda değerlendirildi. Kontrol grubu, stabil ve AKS hastaları arasında sRAGE düzeyi açısından anlamlı farklılık izlenmedi (346,18 [253,53 – 506,71] ve 260,87 [93,88 - 400,98] ve 265,2 [184 – 305,95] pg/ml, $p=0,07$). Tüm hastaların sRAGE düzeyi 261,67 [147,90 – 326,22] pg/ml olarak ölçüldü. Hasta

popülasyonun sRAGE düzeyi, sağlıklı kontrol grubundan anlamlı olarak daha düşük izlendi ($p=0,02$). sRAGE biyobelirtecinin kadın popülasyonda hasta ve sağlıklı ayırımı yapılması için oluşturulan ROC analizinde (Şekil-13) eğri altında kalan alan %69,2 olarak hesaplanmış olup sRAGE için cut-off değer 315 pg/ml alındığında sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değer ve doğruluk oranları sırasıyla %74,2, %57,1, %30,7, %89,6 ve %71,4 olarak hesaplanmıştır.



Şekil-13: Kadın popülasyonda hasta ve sağlıklı ayırımı yapılması için oluşturulan ROC analizi

TARTIŞMA VE SONUÇ

Stabil koroner arter hastaları, akut koroner sendrom hastaları ve kontrol grubu arasında sRAGE düzeyi açısından çalışmamızda anlamlı fark saptanmadı ($p=0,93$). Tüm koroner arter hastalığı olan grup ile sağlıklı kontrol grubu arasında da sRAGE ayırıcı özellik göstermemiştir. Basta ve ark. (205) koroner arter hastalığı olan 265 kişi üzerinde yaptıkları çalışmada NSTEMİ ve SAP hastaları arasında sRAGE düzeylerinde bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ancak NSTEMİ hastaları troponin pozitif ve negatif olarak ayrıldığında sRAGE düzeyi troponin negatif grupta daha düşük saptanmıştır. Bizim çalışmamızda da AKS hastaları troponin düzeyine göre gruplandırıldığında troponin negatif hastalarda sRAGE düzeyinin daha düşük olma eğilimi gösterdiği izlenmiştir ($p=0,07$). Falcone ve ark. (206) tümü koroner arter hastası olan 860 hasta ile yaptıkları çalışmada, sRAGE düzeyi akut koroner sendromda stabil koroner arter hastalarına göre anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. AKS hastaları içerisinde ise STEMİ hastalarında USAP hastalarına göre daha düşük düzeyde sRAGE saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise 196 hastada oluşan tüm koroner arter hastaları içinde AKS ve SAP hastaları arasında anlamlı fark izlenmedi ($p=0,82$). Cai ve ark. (207) 420 AKS hastası, 211 SAP olan hasta ve 251 hasta kontrol grubundan oluşan çalışmalarında s100B, s100A6, s100P ve sRAGE düzeylerini karşılaştırmıştır. Hastalarda semptomlarından 24 saat sonra biyobelirteç ölçümü yapılmıştır. Serum s100B, s100A6 ve s100P seviyeleri AKS grubunda SAP ve kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur. SAP ve kontrol grubu arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır. Aynı çalışmada sRAGE seviyesi ile yapılan karşılaştırmada AKS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı fark saptanmıştır. SAP ve kontrol grubu karşılaştırmasında ise anlamlı fark saptanmamıştır. Bizim çalışmamızda AKS ile SAP hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p= 0,82$). Ancak AKS grubu içerisinde 12. saatteki sRAGE düzeyleri başvuru anındaki düzeylerine göre anlamlı olarak daha düşük

saptandı ($p= 0,03$). Çalışmalarımız arasındaki bu farklılık Cai ve ark. (207) 24. saat ölçümünü değerlendirmeye almalarının bir sonucu ve sRAGE düzeyinin ancak 12. saatten sonra anlamlı düşüş göstermesinin sonucu olabilir. Park ve ark. (208) 54 STEMİ hastası ile 54 normal koroner anjiyografiye sahip kontrol grubu arasında yaptığı karşılaştırmada bizim çalışmamızdan ve diğer çalışmalardan farklı olarak STEMİ hastalarında sRAGE düzeyinin anlamlı olarak yüksek bulmuştur. Bu farklı sonuç sRAGE düzeyinin ölçüm zamanlarının farklı oluşu ve reperfüzyon hasarı ile ilişkili anlık artışlara bağlanabilir (209).

Çalışmamızda AKS hasta grubunda başvuru anı, 6. ve 12. saat sRAGE düzeylerinde bir düşüş eğilimi izlenmiş ($p= 0,06$) bununla birlikte başvuru anına göre ve 12. saat arasında anlamlı fark izlemiştir ($p= 0,03$). Jensen ve ark. (209) primer işleme alınan 80 STEMİ hastasında yaptığı 4 ölçümde işlemden sonra sRAGE düzeyinde artış takiben birinci ve ikinci günde sRAGE düzeyinde düşüş izlenmiştir. İşlemden sonra ve birinci günde alınan sRAGE düzeyleri kardiyak disfonksiyon ile ilişkili iken birinci günde yapılan ölçüm enfark alanı ile ilişkili saptanmıştır. sRAGE pikinin troponin düzeyi yükselmeden önce ortaya çıktığı da belirtilmiştir. Bizim çalışmamızda başvuru ile 12. saat arasında gösterilen anlamlı farklılık, sRAGE düzeyinin düşüş eğiliminin olaydan sonra birinci günden önce gösterilebileceğini kanıtlamaktadır. Raposiras-Rubin ve ark. (210) 215 AKS hasta grubunda yaptıkları uzun dönem araştırmasında sRAGE düzeyleri hastane yatış ve taburculuk sonrasında araştırılmıştır. AKS ile yatış sonrası ilerleyen günlerde artan sRAGE düzeyi reperfüzyona bağlanmıştır. Yükselen sRAGE seviyesinin hastane yatış süresi ile ilişkili olduğu, hastane yatışı sırasında yeni gelişen kardiyak olayların bu seviyeyi değiştirdiği görülmüştür. Bu çalışmada ortalama takip süresi 366 gündür. Çalışmada sonlanım noktası kardiyak ölüm, tekrar gelişen infarktüs ve kalp yetmezliği gelişimi olarak belirlenmiştir. Alt grup ayırımına bakıldığında sRAGE düzeyinin günler içerisindeki değişimi açısından USAP, NSTEMİ ve STEMİ arasında, bizim çalışmamızda olduğu gibi, anlamlı fark saptanmamıştır. Hastane yatışı sırasında sonlanım noktası açısından sRAGE düzeyi anlamlı saptanmıştır ancak uzun dönem takibi

açısından anlamlı fark bulunmadığı görülmüştür. Simm ve ark. (211) 90 koroner arter “by-pass” operasyonu uygulanan hastaların pre-operatif, per-operatif, ve post-operatif ölçülen sRAGE düzeyleri karşılaştırmasında sRAGE düzeyinin reperfüzyon ile düştüğü uzun süreli yüksek sRAGE düzeyinin ise yoğun bakım ihtiyacı, entübasyon süresi ve artmış inotrop ihtiyacı ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

Çalışmamızda sRAGE düzeyi ile yaş, kreatinin, kolesterol ve troponin düzeyleri arasında Spearman korelasyon testine göre anlamlı bir korelasyon izlenmemiştir. Ancak yapılan lineer regresyon analizlerinde sRAGE başvuru anındaki sRAGE düzeyi ile yaş ve başvuru anındaki troponin düzeyi arasında bağımsız bir ilişki gösterilmiştir. Buna ek olarak AKS grubunda 12. saat sRAGE düzeyi ile kreatinin arasında bağımsız bir ilişki gösterilmiştir. sRAGE düzeyi ile ilişki gösteren parametreler pek çok çalışmada değerlendirilmiş ve birbiri ile çelişkili pek çok sonuç elde edilmiştir. Simm ve ark. (211) yaş ile birlikte sRAGE düzeyinde artış eğilimi göstermiş ise de Jensen ve ark. (209) ile Falcone ve ark. (206) yaptıkları çalışmalarda böyle bir ilişki göstermemiştir. Falcone ve ark. (206) total kolesterol ve trigliserid düzeyini sRAGE ile ters orantılı bulmuşken, Loomis ve ark. (212) ile Raposeiras-Roubin ve ark. (210) anlamlı ilişki saptamamıştır. Loomis ve ark. (212) hastaların VKİ ile sRAGE arasında ilişki göstermiş, Gurecka ve ark. (213) obez hasta grubunda normal kilolu hastalara göre daha düşük sRAGE düzeyi olduğunu ve adiponektin ile ilişkisi olduğunu göstermiş olsa da Jensen ve ark. (209) ile Falcone ve ark. (206) yaptıkları çalışmalarda böyle bir ilişki göstermemiştir. Loomis ve ark. (212) ile Gurecka ve ark. (213) renal fonksiyonlar ile sRAGE arasında anlamlı bir korelasyon saptamış olsa da Jensen ve ark. (209) ile Falcone ve ark. (216) yaptıkları çalışmalarda böyle bir ilişki göstermemiştir. Jensen ve ark. (209) ile Raposeiras-Roubin ve ark. (210) sigara içiciliği ile sRAGE düzeyleri arasında bizim çalışmamızda olduğu gibi anlamlı fark saptamamışlardır. Bu çelişkili sonuç ve farklılıklar çalışmaya dahil edilen hasta sayısı, hastaların özellikleri ve sRAGE düzeyi ölçüm farklılıklarından kaynaklanmış olabilir.

Çalışmamız AKS sürecinde sRAGE ve troponinin düzeylerinin başvuru anı, 6. saat ve 12. saat değerlerinin karşılaştırıldığı ilk çalışmadır.

Serum sRAGE düzeyinin farklı hastalıklarla olan ilişkisi değerlendirildiğinde DM ve hipertansiyon sıklıkla karşımıza çıkmaktadır. Bizim çalışmamızda, Simm ve ark. (211), Cai ve ark. (207) ile Jensen ve ark. (209) çalışmasında olduğu gibi DM varlığı sRAGE düzeyi ile ilişkili saptanmamıştır. Ancak Selvin ve ark. (214) 1201 katılımcı ile yaptığı uzun dönem takip çalışmasında katılımcıların sRAGE düzeyi incelenmiş olup DM ve koroner arter hastalığının mortalite açısından düşük sRAGE düzeylerinin anlamlı olduğu ancak iskemik serebrovasküler olay açısından anlamlı olmadığı saptanmıştır. Siyah ırk, erkek cinsiyet, yüksek vücut kitle indeksi ve yüksek c-reaktif protein düzeyleri ile düşük sRAGE düzeylerinin korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Loomis ve ark. (212) diyabetik ve kötü glisemik kontrolü olan hastaların diğer hastalardan daha düşük sRAGE düzeyine sahip olduğunu göstermiştir.

sRAGE düzeyi ve KAH ilişkisi ile ilgili mevcut çalışmalarda yaş aralığının etkisi değerlendirilmemiştir. Çalışmamızda 50 yaş ve üzeri popülasyonda sRAGE düzeyinin KAH olan ve olmayan popülasyonun birbirinden ayırımında kullanılabileceğini destekleyen bulgular (AUC %65,6) saptanmıştır. Bu ayırım için cut-off değer 315 pg/ml alındığında ise, 50 yaş ve üzeri popülasyonda hastaları ayırımında sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değer ve doğruluk oranları sırasıyla %75,2, %42,8, %18,7, %90,8 ve %71,4 olarak hesaplanmıştır.

Kadın ve erkek cinsiyet arasında sRAGE düzeyi açısından farklılık Gurecka ve ark. (213) tarafından santral obezitesi olan popülasyonda gösterilmiştir. Çalışmamızda KAH olan kadın popülasyonun sRAGE düzeyinin sağlıklı kadın popülasyondan anlamlı daha düşük olduğu ve sRAGE düzeyinin cut-off değer 315 pg/ml alındığında sensitivite, spesifite, negatif prediktif değer, pozitif prediktif değer ve doğruluk oranları sırasıyla %74,2, %57,1, %30,7, %89,6 ve %71,4 olarak hesaplanmıştır.

Sonuç olarak çalışmamızda tüm popülasyonda AKS, stabil koroner arter hastalığı ve kontrol grubu arasında ayırım yapılması için sRAGE düzeyinin başarılı bir biyobelirteç olmadığı ancak kadın popülasyonda ve 50 yaş üzerinde sağlıklı ile hasta grupları arasında ayırım için kullanılabileceği

gösterilmiştir. AKS seyirinde, özellikle hastane başvuru anı ile 12. saat ölçümü arasında anlamlı olmak üzere, düşüş eğiliminde olduğu saptanmıştır. sRAGE düzeyi, akut koroner sendrom tanısında troponin düzeyleri kadar değişim göstermemiştir. Çeşitli çalışmalarda farklı sonuçların görüldüğü bu biyobelirteç için daha geniş popülasyonda ve daha uzun süreli takip içeren çalışmaların gerekliliği anlaşılmıştır.



KAYNAKLAR

- 1 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation* 2000;102:1193-209.
- 2 Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1436-42.
- 3 Kristensen SD. The platelet-vessel wall interaction in experimental atherosclerosis and ischaemic heart disease with special reference to thrombopoiesis. *Dan Med Bull* 1992;39:110-27.
- 4 Chu SG, Becker RC, Berger PB et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost* 2010;8:148-56.
- 5 Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991;83:356-62.
- 6 Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001;29:8-19.
- 7 Onat A (Editör). Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. İçinde: TEKHARF. İstanbul: Orhan Matbaacılık; 2000. 16-23.
- 8 Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. In: Hurst's The Heart. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds), 10th edition. USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. 1065-93.
- 9 Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- 10 Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 1976;295:420-5.
- 11 Steinberg D, Parthasarathy S, Carew TE, Khoo JC, Witztum JL. Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity. *N Engl J Med* 1989;320:915-24.
- 12 Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji vol. 1, 1.baskı. Çeviri editörü Turkes U, İstanbul: And Yayıncılık; 2003.

- 13 Nagai M, Kamide K, Rakugi H et al. Role of endothelin-1 induced by insulin in the regulation of vascular cell growth. *Am J Hypertens* 2003;16:223-8.
- 14 Nakashima Y, Raines EW, Plump AS, Breslow JL, Ross R. Upregulation of VCAM-1 and ICAM-1 at atherosclerosis-prone sites on the endothelium in the ApoE-deficient mouse. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:842-51.
- 15 Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 2003;9:263-8.
- 16 Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med* 1986;314:488-500.
- 17 Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989;9:908-18.
- 18 Curgunlu A, Uzun H, Bavunoglu I et al. Increased circulating concentrations of asymmetric dimethylarginine (ADMA) in white coat hypertension. *J Hum Hypertens* 2005;19:629-33.
- 19 Yang Y, Loscalzo J. Regulation of tissue factor expression in human microvascular endothelial cells by nitric oxide. *Circulation* 2000;101:2144-8.
- 20 Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003;145:943-51.
- 21 Irving RJ, Noon JP, Watt GC, Webb DJ, Walker BR. Activation of the endothelin system in insulin resistance. *QJM* 2001;94:321-6.
- 22 Sainani GS, Maru VG, Mehra AP. Role of endothelin-1 in genesis of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2005;57:121-7.
- 23 Libby P. Atheroma: more than mush. *Lancet* 1996;348 Suppl 1: s4-7.
- 24 Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995;91:2844-850.
- 25 Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-71.
- 26 Navab M, Berliner JA, Watson AD et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak. A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:831-42.
- 27 Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans* 2001;29:358-62.
- 28 Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003;168:99-106.
- 29 Ndrepepa G, Braun S, von Beckerath N et al. Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease. *Clin Chim Acta* 2005;360:178-86.
- 30 Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997;272:20963-6.

- 31 Krieger M, Acton S, Ashkenas J et al. Molecular flypaper, host defense, and atherosclerosis. Structure, binding properties, and functions of macrophage scavenger receptors. *J Biol Chem* 1993;268:4569-72.
- 32 Ross R (eds). *The pathogenesis of atherosclerosis*, 5th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1997.
- 33 Sary HC, Chandler AB, Glagov S et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-78.
- 34 Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995;92:1355-74.
- 35 Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126-46.
- 36 Vallace P. Oxford Text Book of Medicine. In: *Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology*. Weatherall DJ LJ, Warrell DA (eds), 3 edition. Oxford, UK: Oxford Medical Publ; 1996. S:295-300.
- 37 Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease - from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999;147:3-10.
- 38 Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993;69:30-7.
- 39 Stemerman MB, Ross R. Experimental arteriosclerosis. I. Fibrous plaque formation in primates, an electron microscope study. *J Exp Med* 1972;136:769-89.
- 40 Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004;90:1385-91.
- 41 Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J* 1993;69:377-81.
- 42 Kultursay H. The concept of high risk in coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;2:61-4.
- 43 Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. *Circulation* 1979;59:607-9.
- 44 Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol* 2008;27:1063-143.
- 45 Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes 2. *N Engl J Med* 1992;326:310-18.

- 46 Hargarten K, Chapman PD, Stueven HA et al. Prehospital prophylactic lidocaine does not favorably affect outcome in patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1990;19:1274-9.
- 47 Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. *Am J Geriatr Cardiol* 2001;10:345-7.
- 48 Maseri A, Crea F, Kaski JC, Davies G. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovasc Dis* 1992;35:1-18.
- 49 Ambrose JA, Winters SL, Arora RR et al. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986;7:472-8.
- 50 Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989;80:410-4.
- 51 Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998;97:1195-206.
- 52 Conti CR, Brawley RK, Griffith LS et al. Unstable angina pectoris: morbidity and mortality in 57 consecutive patients evaluated angiographically. *Am J Cardiol* 1973;32:745-50.
- 53 Fowler NO. "Preinfarctional" angina. A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management. *Circulation* 1971;44:755-8.
- 54 Cannon CP, McCabe CH, Stone PH et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997;30:133-40.
- 55 Braunwald E, Antman EM, Beasley JW et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction--summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines Committee on the Management of Patients With Unstable Angina. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:1366-74.
- 56 Roberts KB, Califf RM, Harrell FE, Jr. et al. The prognosis for patients with new-onset angina who have undergone cardiac catheterization. *Circulation* 1983;68:970-8.
- 57 Cox J, Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scale for angina pectoris: is it time for refinements? *Ann Intern Med* 1992;117:677-83.
- 58 Connolly DC, Elveback LR, Oxman HA. Coronary heart disease in residents of Rochester, Minnesota. IV. Prognostic value of the resting electrocardiogram at the time of initial diagnosis of angina pectoris. *Mayo Clin Proc* 1984;59:247-50.
- 59 Thadani U. Management of patients with chronic stable angina at low risk for serious cardiac events. *Am J Cardiol* 1997;79:24-30.
- 60 Freedman SB, Wong CK. Triggers of daily life ischaemia. *Heart* 1998;80:489-92.

- 61 Deanfield JE, Maseri A, Selwyn AP et al. Myocardial ischaemia during daily life in patients with stable angina: its relation to symptoms and heart rate changes. *Lancet* 1983;2:753-8.
- 62 Opie LH. From Cell to Circulation. In: *The Heart*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998. S:287.
- 63 Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983;3:187-98.
- 64 Stenhouse NS, McCall MG. Differential mortality from cardiovascular disease in migrants from England and Wales, Scotland and Italy, and native-born Australians. *J Chronic Dis* 1970;23:423-31.
- 65 Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Jr., Fuster V. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1348-59.
- 66 Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RW, Assman G. Coronary heart disease in high-risk populations: lessons from Finland. *Eur Heart J* 1990;11:462-71.
- 67 Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992;85:1927-38.
- 68 Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989;63:42-7.
- 69 Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996;275:1571-6.
- 70 Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995;130:580-600.
- 71 Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In: *Braunwald's Heart Disease*. Braunwald E, Zipes DP, Libby P(eds), 7 th edition: Elsevier Saunders; 2005. S:939-59.
- 72 Staessen JA, Gasowski J, Wang JG et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000;355:865-72.
- 73 Mosca L, Grundy SM, Judelson D et al. Guide to Preventive Cardiology for Women.AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation* 1999;99:2480-4.
- 74 Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 1998;339:229-34.
- 75 Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med* 1997;336:1312-4.

- 76 Jamrozik K, Vessey M, Fowler G et al. Controlled trial of three different antismoking interventions in general practice. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984;288:1499-503.
- 77 Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975;1:415-20.
- 78 Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med* 2003;138:891-7.
- 79 Newby DE, McLeod AL, Uren NG et al. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation* 2001;103:1936-41.
- 80 Pate RR, Pratt M, Blair SN et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-7.
- 81 Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000;894:i-xii, 1-253.
- 82 Rao SV, Donahue M, Pi-Sunyer FX, Fuster V. Results of Expert Meetings: Obesity and Cardiovascular Disease. Obesity as a risk factor in coronary artery disease. *Am Heart J* 2001;142:1102-7.
- 83 Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA* 1995;274:1049-57.
- 84 Albert CM, Ma J, Rifai N, Stampfer MJ, Ridker PM. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. *Circulation* 2002;105:2595-9.
- 85 Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;105:1412-5.
- 86 Cantin B, Gagnon F, Moorjani S et al. Is lipoprotein(a) an independent risk factor for ischemic heart disease in men? The Quebec Cardiovascular Study. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:519-25.
- 87 Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83 : 361–6.
- 88 Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell* 2001;104 : 503–16
- 89 Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104 : 365–72.
- 90 Burke AP, Virmani R, Galis Z, Haudenschild CC, Muller JE. 34th Bethesda Conference: Task force 2 What is the pathologic basis for

- new atherosclerosis imaging techniques? *J Am Coll Cardiol.* 2003;41(11):1874-86.
- 91 Hoffmann U, Brady TJ, Muller J. Cardiology patient page. Use of new imaging techniques to screen for coronary artery disease. *Circulation* 2003;108:e50-3.
- 92 Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med* 1993;329:2002-12.
- 93 Moncada S, Higgs EA (eds): *The Vascular Endothelium*. New York, Springer,2006.
- 94 Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899-906.
- 95 Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of sySTEMic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the "vulnerable" patient. *Circulation* 2004;110:1926-32
- 96 Schaar JA, Muller JE, Falk E et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J.* 2004;25(12):1077-82.
- 97 Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002;105:939-43.
- 98 Vink A, Schoneveld AH, Richard W et al. Plaque burden, arterial remodeling and plaque vulnerability: determined by sySTEMic factors? *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(3):718-23
- 99 Genome-wide association study of 14,000 cases of seven common diseases and 3,000 shared controls. *Nature* 2007;447:661-78
- 100 Naruko T, Ueda M, Haze K et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation.* 2002;106(23):2894-900.
- 101 Kaartinen M, van der Wal AC, van der Loos CM, et al. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. *J Am Coll Cardiol.* 1998;32(3):606-12.
- 102 Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med.* 2003;349(24):2316-25.
- 103 Schwartz SM, Virmani R, Rosenfeld ME. The good smooth muscle cells in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2000;2:422-9.
- 104 Beckman JA, Ganz J, Creager MA, Ganz P, Kinlay S. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(10):1618-22.
- 105 Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20(5):1262-75.
- 106 Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2001;86:420-6.

- 107 Bogdanov VY, Balasubramanian V, Hathcock J, Vele O, Lieb M, Nemerson Y. Alternatively spliced human tissue factor: a circulating, soluble, thrombogenic protein. *Nat Med.* 2003;9(4):458-62.
- 108 Fernández-Ortiz A, Badimon JJ, Falk E et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *J Am Coll Cardiol.* 1994;23(7):1562-9.
- 109 Braunwald's Heart Disease, International Edition, Eighth Edition, Saunders Elsevier 2008.
- 110 Mann KG, Butenas S, Brummel K: The dynamics of Thrombin formation. *Arteriosler Thromb Vacs Biol*, 2003; 23:17.
- 111 Versteeg HH, Ruf W:Emerging insights in tissue factor-dependent signaling events. *Semin Thromb Hemost*, 2006;32:24.
- 112 Kitchens CS: The contact system. *Arch Pathol Lab Med* 2002;126:1382.
- 113 Mosesson MW: Fibrinogen structure and fibrin clot assembly. *Semin Thromb Hemost*, 1998;24:169.
- 114 Kaushansky K: The molecular mechanisms that control thrombopoiesis. *J Clin Invest* 2005;115:3339.
- 115 Shattil SJ, Newman PJ: Integrins: Dynamic scaffolds for adhesion and signaling in platelets. *Blood* 2004;104:1606.
- 116 Bennett JS: Structure and function of platelet integrin alfa IIb beta3. *J Clin Invest* 2005;115:3363.
- 117 Brass LF, Zhu L, Stalker TJ: Minding the gaps to promote thrombus growth and stability. *J Clin Invest* 2005;115:3385
- 118 Falk E, Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation* 1985;71:699-708.
- 119 Davies MJ, Thomas AC, Knapman PA, Hangartner JR. Intramyocardial platelet aggregation in patients with unstable angina suffering sudden ischemic cardiac death. *Circulation*, 1986;73(3):418-27.
- 120 Katus HA, Looser S, Hallermayer K et al. Development and in vitro characterization of a new immunoassay of cardiac troponin T. *Clin Chem.* 1992;38(3):386-93.
- 121 Gerhardt W, Katus H, Ravkilde J et al. S-troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S-creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem.* 1991;37(8):1405-11.
- 122 Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med.* 1992;327(3):146-50.
- 123 Wu AH, Abbas SA, Green S et al. Prognostic value of cardiac troponin T in unstable angina pectoris. *Am J Cardiol.* 1995;76(12):970-2.
- 124 Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B et al. Cardiac-specific

- troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 1996;335(18):1342-9.
- 125 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;93:1651–7.
- 126 Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med.* 1997;337(23):1648-53.
- 127 Heeschen C, Goldmann BU, Moeller RH, Hamm CW. Analytical performance and clinical application of a new rapid bedside assay for the detection of serum cardiac troponin I. *Clin Chem.* 1998;44(9):1925-30.
- 128 Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis. CAPTURE Investigators. Chimeric c7E3 AntiPlatelet Therapy in Unstable angina REfractory to standard treatment trial. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(6):1535-42.
- 129 Heeschen C, Goldmann BU, Terres W, Hamm CW. Cardiovascular risk and therapeutic benefit of coronary interventions for patients with unstable angina according to the troponin T status. *Eur Heart J.* 2000;21(14):1159-66.
- 130 Rao SV, Ohman EM, Granger CB et al. Prognostic value of isolated troponin elevation across the spectrum of chest pain syndromes. *Am J Cardiol.* 2003;91(8):936-40.
- 131 Missov E, Calzolari C, Davy JM, Leclercq F, Rossi M, Pau B. Cardiac troponin I in patients with hematologic malignancies. *Coron Artery Dis.* 1997;8(8-9):537-41.
- 132 Kobayashi S, Tanaka M, Tamura N, Hashimoto H, Hirose S. Serum cardiac troponin T in polymyositis/dermatomyositis. *Lancet.* 1992;340(8821):726.
- 133 Turner A, Tsamitros M, Bellomo R. Myocardial cell injury in septic shock. *Crit Care Med* 1999;27:1775–80.
- 134 Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983;51:606.
- 135 Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: An angioscopic study. *J Am Coll Cardiol* 2001;37:1284-8.
- 136 Zairis MN, Papadaki OA, Manousakis SJ, et al. C-reactive protein and multiple complex coronary artery plaques in patients with primary unstable angina. *Atherosclerosis* 2002;164:355-9.
- 137 Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ et al. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation.* 1995;91(6):1659-68.
- 138 Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ et al. Prediction of risk of death

- and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006;333(7578):1091.
- 139 Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O et al. Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med*. 2003;163(19):2345-53.
- 140 Fox KA, Goodman SG, Klein W et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J*. 2002;23(15):1177-89.
- 141 de Araújo Gonçalves 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(9):865-72.
- 142 Antman EM, Cohen M, Bernink PJ et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000;284(7):835-42.
- 143 Morrow DA, Antman EM, Charlesworth A et al. TIMI risk score for ST-elevation myocardial infarction: A convenient, bedside, clinical score for risk assessment at presentation: An intravenous nPA for treatment of infarcting myocardium early II trial substudy. *Circulation*. 2000;102(17):2031-7.
- 144 Morrow DA, Antman EM, Parsons L, et al. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA*. 2001;286(11):1356-9.
- 145 Brownlee M. Biochemistry and molecular cell biology of diabetic complications. *Nature* 2001;414:813-20.
- 146 Stirban AO, Tschoepe D. Cardiovascular complications in diabetes: targets and interventions. *Diabetes care* 2008;31 Suppl 2:S215-21.
- 147 Jakus V, Rietbrock N. Advanced glycation end-products and the progress of diabetic vascular complications. *Physiological research / Academia Scientiarum Bohemoslovaca* 2004;53:131-42.
- 148 Nicholl ID, Stitt AW, Moore JE, Ritchie AJ, Archer DB, Bucala R. Increased levels of advanced glycation endproducts in the lenses and blood vessels of cigarette smokers. *Mol Med* 1998;4:594-601.
- 149 Koschinsky T, He CJ, Mitsuhashi T et al. Orally absorbed reactive glycation products (glycotoxins): an environmental risk factor in diabetic nephropathy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 1997;94:6474-9.
- 150 Uribarri J, Cai W, Sandu O, Peppas M, Goldberg T, Vlassara H. Diet-derived advanced glycation end products are major contributors to the body's AGE pool and induce inflammation in healthy subjects. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2005;1043:461-6.
- 151 Marchetti P. Advanced glycation end products (AGEs) and their receptors (RAGEs) in diabetic vascular disease. *Medicographia*, vol. 31, no. 3, s:256, 2009.

- 152 Farmer DG, Kennedy S. RAGE, vascular tone and vascular disease. *Pharmacol Ther.* 2009;124(2):185-94.
- 153 Goh SY, Cooper ME. Clinical review: The role of advanced glycation end products in progression and complications of diabetes. *J Clin Endocrinol Metab* 2008;93:1143-52.
- 154 Bucciarelli LG, Wendt T, Rong L et al. RAGE is a multiligand receptor of the immunoglobulin superfamily: implications for homeostasis and chronic disease. *Cellular and molecular life sciences : CMLS* 2002;59:1117-28.
- 155 Tai K, Hitoshi M, Tomonori S et al. ST resolution after mechanical reperfusion closely correlates with myocardial salvage and associated with patients prognosis after acute anteroseptal MI. *Journal of Cardiac Failure* 2004;10:S157-S157.
- 156 Barlovic DP, Thomas MC, Jandeleit-Dahm K. Cardiovascular disease: what's all the AGE/RAGE about? *Cardiovascular & hematological disorders drug targets* 2010;10:7-15.
- 157 Kusunoki S, Hitoshi S, Kaida K, Arita M, Kanazawa I. Monospecific anti-GD1b IgG is required to induce rabbit ataxic neuropathy. *Annals of Neurology* 1999;45:400-403.
- 158 Stern DM, Yan SD, Yan SF, Schmidt AM. Receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) and the complications of diabetes. *Ageing research reviews* 2002;1:1-15.
- 159 Sajithlal G, Huttunen H, Rauvala H, Munch G. Receptor for advanced glycation end products plays a more important role in cellular survival than in neurite outgrowth during retinoic acid-induced differentiation of neuroblastoma cells. *The Journal of biological chemistry* 2002;277:6888-97.
- 160 Hori O, Brett J, Slattery T et al. The receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a cellular binding site for amphotericin. Mediation of neurite outgrowth and co-expression of RAGE and amphotericin in the developing nervous system. *The Journal of biological chemistry* 1995;270:25752-61.
- 161 Brett J, Schmidt AM, Yan SD et al. Survey of the distribution of a newly characterized receptor for advanced glycation end products in tissues. *The American journal of pathology* 1993;143:1699-712.
- 162 Yan SD, Chen X, Fu J et al. RAGE and amyloid-beta peptide neurotoxicity in Alzheimer's disease. *Nature* 1996;382:685-91.
- 163 Brownlee M, Cerami A, Vlassara H. Advanced glycosylation end products in tissue and the biochemical basis of diabetic complications. *The New England journal of medicine* 1988;318:1315-21.
- 164 Barlovic DP, Thomas MC, Jandeleit-Dahm K. Cardiovascular disease: what's all the AGE/RAGE about? *Cardiovasc Hematol Disord Drug Targets*;10:7-15.
- 165 Schmidt AM, Yan SD, Stern DM. The dark side of glucose. *Nature medicine* 1995;1:1002-4.

- 166 Park L, Raman KG, Lee KJ et al. Suppression of accelerated diabetic atherosclerosis by the soluble receptor for advanced glycation endproducts. *Nat Med* 1998;4:1025-31.
- 167 Wendt TM, Tanji N, Guo J et al. RAGE drives the development of glomerulosclerosis and implicates podocyte activation in the pathogenesis of diabetic nephropathy. *The American journal of pathology* 2003;162:1123-37.
- 168 Yamamoto Y, Yamagishi S, Yonekura H et al. Roles of the AGE-RAGE system in vascular injury in diabetes. *Annals of the New York Academy of Sciences* 2000;902:163-70.
- 169 Lue LF, Walker DG, Brachova L et al. Involvement of microglial receptor for advanced glycation endproducts (RAGE) in Alzheimer's disease: identification of a cellular activation mechanism. *Experimental neurology* 2001;171:29-45.
- 170 Huttunen HJ, Fages C, Rauvala H. Receptor for advanced glycation end products (RAGE)-mediated neurite outgrowth and activation of NF-kappaB require the cytoplasmic domain of the receptor but different downstream signaling pathways. *The Journal of biological chemistry* 1999;274:19919-24.
- 171 Hofmann MA, Drury S, Fu C et al. RAGE mediates a novel proinflammatory axis: a central cell surface receptor for S100/calgranulin polypeptides. *Cell* 1999;97:889-901.
- 172 Huttunen HJ, Kuja-Panula J, Sorci G, Agneletti AL, Donato R, Rauvala H. Coregulation of neurite outgrowth and cell survival by amphotericin and S100 proteins through receptor for advanced glycation end products (RAGE) activation. *The Journal of biological chemistry* 2000;275:40096-105.
- 173 Kislinger T, Fu C, Huber B et al. N(epsilon)-(carboxymethyl)lysine adducts of proteins are ligands for receptor for advanced glycation end products that activate cell signaling pathways and modulate gene expression. *J Biol Chem* 1999;274:31740-9.
- 174 Hanford LE, Enghild JJ, Valnickova Z et al. Purification and characterization of mouse soluble receptor for advanced glycation end products (sRAGE). *J Biol Chem* 2004;279:50019-24.
- 175 Falcone C, Emanuele E, D'Angelo A et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary artery disease in nondiabetic men. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2005;25:1032-7.
- 176 Geroldi D, Falcone C, Emanuele E et al. Decreased plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end-products in patients with essential hypertension. *Journal of hypertension* 2005;23:1725-9.
- 177 Basta G, Sironi AM, Lazzerini G et al. Circulating soluble receptor for advanced glycation end products is inversely associated with glycemic control and S100A12 protein. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91:4628-34.

- 178 Devangelio E, Santilli F, Formoso G et al. Soluble RAGE in type 2 diabetes: association with oxidative stress. *Free radical biology & medicine* 2007;43:511-8.
- 179 Santilli F, Bucciarelli L, Noto D et al. Decreased plasma soluble RAGE in patients with hypercholesterolemia: effects of statins. *Free radical biology & medicine* 2007;43:1255-62.
- 180 Emanuele E, D'Angelo A, Tomaino C et al. Circulating levels of soluble receptor for advanced glycation end products in Alzheimer disease and vascular dementia. *Archives of neurology* 2005;62:1734-6.
- 181 Montaner J, Perea-Gainza M, Delgado P et al. Etiologic diagnosis of ischemic stroke subtypes with plasma biomarkers. *Stroke; a journal of cerebral circulation* 2008;39:2280-7.
- 182 Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H et al. Circulating advanced glycation end products (AGEs) and soluble form of receptor for AGEs (sRAGE) are independent determinants of serum monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) levels in patients with type 2 diabetes. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2008;24:109-14.
- 183 Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H et al. Serum levels of sRAGE, the soluble form of receptor for advanced glycation end products, are associated with inflammatory markers in patients with type 2 diabetes. *Mol Med* 2007;13:185-9.
- 184 Koyama Y, Takeishi Y, Niizeki T et al. Soluble Receptor for advanced glycation end products (RAGE) is a prognostic factor for heart failure. *Journal of cardiac failure* 2008;14:133-9.
- 185 Nakamura K, Yamagishi S, Adachi H et al. Elevation of soluble form of receptor for advanced glycation end products (sRAGE) in diabetic subjects with coronary artery disease. *Diabetes/metabolism research and reviews* 2007;23:368-71.
- 186 Raposeiras-Roubin S, Rodino-Janeiro BK, Grigorian-Shamagian L et al. Soluble receptor of advanced glycation end products levels are related to ischaemic aetiology and extent of coronary disease in chronic heart failure patients, independent of advanced glycation end products levels: New Roles for Soluble RAGE. *European journal of heart failure* 2010;12:1092-100.
- 187 Nin JW, Jorsal A, Ferreira I et al. Higher plasma soluble Receptor for Advanced Glycation End Products (sRAGE) levels are associated with incident cardiovascular disease and all-cause mortality in type 1 diabetes: a 12-year follow-up study. *Diabetes* 2010;59:2027-32.
- 188 Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington P et al. Total soluble and endogenous secretory receptor for advanced glycation end products as predictive biomarkers of coronary heart disease risk in patients with type 2 diabetes: an analysis from the CARDS trial. *Diabetes* 2011;60:2379-85.

- 189 Fujisawa K, Katakami N, Kaneto H et al. Circulating soluble RAGE as a predictive biomarker of cardiovascular event risk in patients with type 2 diabetes. *Atherosclerosis* 2013;227(2):425-8.
- 190 Shaaban A M, Harmer M, Vaughan R. Serum S100 protein as a marker of cerebral damage during cardiac surgery. *Br J Anaesth* 2000;85:287-98.
- 191 Zimmer DB, Cornwall EH, Landar A, Song W, The S100 protein family: history, function, and expression. *Brain Res Bull* 1995;37:417-429.
- 192 Kaskel P, Berking C, Sander S, Volkenandt M, Peter RU, Krahn G. S-100 protein in peripheral blood: a marker for melanoma metastases. *J Am Acad Derm* 1999;41:962-69.
- 193 Heizmann CW. Diagnosis of Creutzfeldt-Jakob disease. Subtypes of S100 proteins must be identified. *BMJ* 1999;20:538-42.
- 194 Fano G, Mariggio M, Angelella P, Antonica N, Fulle S, Callissano P. The S-100 protein causes an increase of intracellular calcium and death of PC cells. *Neuroscience* 1993;53:919-25.
- 195 Hunter M J, Walter J C. High level expression and dimer characterization of the S-100 EF-hand proteins. *J Biol Chem* 1998;273:12427-35.
- 196 Waski Y, Shiojima T, Kinoshita M. S100 beta prevents the death of motor neurons in newborn rats after sciatic nerve section. *J Neurol Sci* 1997;151:7-12.38
- 197 Büttner T, Weyers S, Postert T. S-100 Protein: Serum marker of focal brain damage after ischemic territorial MCA infarction. *Stroke* 1997;28:1961-5.
- 198 Lamers KJ, van Engelen BG, Gabreels FJ, Hommes OR, Borrn GF, Wavers RA. Cerebrospinal neuron-specific enolase, S-100 and myelin basic protein in neurological disorders. *Acta Neurol Scand* 1995;92:247-51.
- 199 Oystein N, Langbakk B, Romner B. Age and Sex-Related Changes of S-100 Protein Concentrations in Cerebrospinal Fluid and Serum in Patients with No Previous History of Neurological Disorder. *Clin Chem* 1997;43:541-3.
- 200 Engelen BG, Lamers KJ, Gabreels FJ, Wever RA, Geei WJ, Borm GF. Agerelated changes of neuron-specific enolase. S-100 protein, and myelin basic protein concentration in cerebrospinal fluid. *Clin Chem* 1992;38:813-6.
- 201 Schmidh S. S100B: pathogenic and pathophysiologic significance in neurology. *Nervenarzt* 1998;69:639-46.
- 202 Lindberg L, Olsson AK, Anderson K, Jöki P. Serum S-100 protein levels after pediatric cardiac operations: a possible new marker for postoperative cerebral injury. *J Thor Cardiovasc Surg* 1998;116:281-5.
- 203 Frei K, Malipiero UV, Leist T P, Zinkemagel RM, Fontana A. On the cellular source and function of interleukin-6 produced in the central nervous system in viral diseases. *Eur J Immun* 1989;19:689-94.

- 204 Wunderlich MT, Wallesch CW, Goertler M. Release of neurobiochemical markers of brain damage is related to the neurovascular status on admission and the site of arterial occlusion in acute ischemic stroke. *J Neurol Sci* 2004;227:49-53.
- 205 Basta G, Del Turco S, Marchi F et al. Elevated soluble receptor for advanced glycation end product levels in patients with acute coronary syndrome and positive cardiac troponin I. *CoronArtery Dis*. 2011;22(8):590-4.
- 206 Falcone C, Bozzini S, D'Angelo A et al. Plasma levels of soluble receptor for advanced glycation end products and coronary atherosclerosis: possible correlation with clinical presentation. *Dis Markers*. 2013;35(3):135-40.
- 207 Cai XY, Lu L, Wang YN et al. Association of increased S100B, S100A6 and S100P in serum levels with acute coronary syndrome and also with the severity of myocardial infarction in cardiac tissue of rat models with ischemia-reperfusion injury. *Atherosclerosis*. 2011;217(2):536-42.
- 208 Park HJ, Baek JY, Shin WS et al. Soluble receptor of advanced glycated endproducts is associated with plaque vulnerability in patients with acute myocardial infarction. *Circ J*. 2011;75(7):1685-90.
- 209 Jensen LJ, Lindberg S, Hoffmann S et al. Dynamic changes in sRAGE levels and relationship with cardiac function in STEMI patients. *Clin Biochem*. 2015;48(4-5):297-301.
- 210 Raposeiras-Roubín S, Rodiño-Janeiro BK, Paradelo-Dobarro B et al. Fluorescent advanced glycation end products and their soluble receptor: the birth of new plasmatic biomarkers for risk stratification of acute coronary syndrome. *PLoS One*. 2013;8(9):e74302.
- 211 Simm A, Philipp C, Friedrich I et al. Intraoperative sRAGE kinetics. A new age-related outcome predictor of cardiac surgery. *Z Gerontol Geriatr*. 2014;47(8):666-72.
- 212 Loomis SJ, Chen Y, Sacks DB et al. Cross-sectional Analysis of AGE-CML, sRAGE, and esRAGE with Diabetes and Cardiometabolic Risk Factors in a Community-Based Cohort. *Clin Chem*. 2017;63(5):980-9.
- 213 Gurecká R, Koborová I, Csongová M, Šebek J, Šebeková K. Correlation among soluble receptors for advanced glycation end-products, soluble vascular adhesion protein-1/semicarbazide-sensitive amine oxidase (sVAP-1) and cardiometabolic risk markers in apparently healthy adolescents: a cross-sectional study. *Glycoconj J*. 2016;33(4):599-606.
- 214 Selvin E, Halushka MK, Rawlings AM et al. sRAGE and risk of diabetes, cardiovascular disease, and death. *Diabetes*. 2013;62(6):2116-21.

EKLER

KISALTMALAR

AGEs: ileri glikasyon ürünleri

AKS: akut koroner sendrom

AMİ: akut miyokard infarktüsü

BOS: beyin omurilik sıvısı

CCS : Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Sınıflaması

CRP: c-reaktif protein

DM: diyabetes mellitus

ET-1: Endotelin-1

FGF: fibroblast büyüme faktörü

HDL: yüksek dansiteli lipoprotein

Hs-CRP: yüksek duyarlıklı c-reaktif protein

HMG-1: High Mobility Grup box 1 ligandı

HT: hipertansiyon

ICAM-1: hücrelerarası adezyon molekülü-1

IFN- γ : interferon- γ

IL-1: interlökin-1

IL-1 β : İnterlökin-1 β

KAH: koroner arter hastalığı

LDL: düşük dansiteli lipoprotein

MBP: myelin basic protein

MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1

Mİ: miyokard infarktüsü
NO: nitrit oksit
NSE: nöron spesifik enolaz
NSTEMİ: st elevasyonsuz miyokard infarktüsü
Oks-LDL: Okside LDL
PAH: periferik arter hastalığı
PAI-I: plazminojen aktivatör inhibitör I
PDGF: trombosit kaynaklı büyüme faktörü
PGI₂: prostasiklin
RAGE: ileri glikasyon ürünlerinin reseptörü
ROS: reaktif oksijen türleri
SAP: stabil (kararlı) angina pektoris
sRAGE: ileri glikasyon ürünlerinin çözümlenmiş reseptörü
STEMİ: st elevasyonlu miyokard infarktüsü
TGF- β : Transforming growth factor β
TNF-alfa: tümör nekrozan faktör-alfa
USAP: unstabil (kararsız) angina pektoris
VCAM-1: vasküler hücre adezyon molekülü-1
VKİ: beden-kitle indeksi

TEŞEKKÜR

Her zaman yanımda olan, bana her zaman desteklerini hissettiren, iyi bir hekim olabilmem için fedakarlıklarını asla esirgemeyen sevgili eşime ve aileme,

Asistanlık eğitimim süresince birlikte çalışmaktan onur duyduğum, hekimlik adına attığım her adımda ve öğrendiğim her bir kelimedede emeği olan ve desteklerini hiçbir zaman esirgemeyen saygıdeğer hocalarım, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali AYDINLAR'a, 7 gün 24 saat tez danışmanlığımı yapan Doç. Dr. Tunay ŞENTÜRK'e, Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyeleri Prof. Dr. Osman Akın SERDAR, Prof. Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ, Prof. Dr. Dilek YEŞİLBURSA, Prof. Dr. Mustafa YILMAZ ve Prof. Dr. Bülent ÖZDEMİR'e,

Tez projesinin ilerlemesinde yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Arzu YILMAZTEPE ORAL'a ve projenin finansmanını sağlayan Uludağ Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'ne

Asistanlık sürecimde birlikte çalıştığım, zor günlerimi olduğu kadar güzel günlerimi de paylaştığım değerli asistan arkadaşlarıma,

Asistanlığım süresince yardımlarını esirgemeyen tüm Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına

En içten teşekkürlerimle...

ÖZGEÇMİŞ

09.12.1985 tarihinde Samsun'da doğdum. İlköğrenimimi 1992-1997 yılları arasında, orta ve lise öğrenimimi ise 1997-2004 yılları arasında Ordu'da tamamladım. 2004 yılında tıp lisans eğitimi için Tokat Gaziosmanpaşa Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2010 yılında fakülteyi tamamladıktan sonra Fatsa Devlet Hastanesi'nde pratisyen hekim olarak göreve başladım. Eylül 2012 tarihinde girdiğim Tıpta Uzmanlık Sınavı sonucunda Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimi almaya hak kazandım. Halen bu bölümde uzmanlık eğitimime devam etmekteyim.