



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**AKUT KORONER SENDROM VE STABİL KORONER ARTER
HASTALARINDA GENSİNİ SKORUNA GÖRE HESAPLANAN KORONER
ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ İLE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

Dr. Taner KUŞTARCI

UZMANLIK TEZİ

BURSA-2012



T.C
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROM VE STABİL KORONER ARTER
HASTALARINDA GENSİNİ SKORUNA GÖRE HESAPLANAN KORONER
ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ İLE ORTALAMA TROMBOSİT HACMİ
DÜZEYLERİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Taner KUŞTARCI

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Prof. Dr. Ali AYDINLAR

BURSA-2012

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER.....	i
TÜRKÇE ÖZET.....	ii
İNGİLİZCE ÖZET.....	iv
GİRİŞ.....	1
Koroner Arter Hastalığı.....	2
Ateroskleroz Patogenezi.....	3
Ateroskleroz Gelişim Evreleri.....	9
Plağın Yapısı ve Oluşturdukları Klinik Tablo Arasındaki İlişki....	11
İskemik Kalp Hastalığı Klinik Çeşitleri.....	13
Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	20
Trombositler.....	25
Ortalama Trombosit Hacmi.....	27
GEREÇ ve YÖNTEM.....	30
BULGULAR.....	36
TARTIŞMA ve SONUÇ.....	51
KAYNAKLAR.....	58
KISALTMALAR.....	67
TEŞEKKÜR.....	69
ÖZGEÇMİŞ.....	70

ÖZET

Koroner kalp hastalığı gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de gerek mortalite, gerekse morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Akut koroner sendrom (AKS), aterosklerotik plaktaki rüptür ya da ülserasyon sonucu ortamda trombüs oluşmasıyla gelişmektedir. Burada trombositlerin aktivasyonu önemli rol oynar. Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir ve artmış trombotik potansiyele sahiptir. Çalışmamızda AKS ve stabil koroner arter hastalığı tanısı alarak koroner anjiyografi yapılmış olguların Gensini skoru kullanılarak hesaplanan koroner arter hastalığı ciddiyeti ile ortalama trombosit hacmi (OTH) düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi.

Çalışmaya, tümüne koroner anjiyografi uygulanmış kararsız angina pectoris (USAP), ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) ve ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI) tanılarını alan AKS vakaları ile stabil angina pectoris (SAP) olgularından oluşan toplam 159 hasta ve göğüs ağrısı nedeni ile yapılan koroner anjiyografide koroner arterleri normal olarak değerlendirilmiş kontrol grubunu oluşturan 41 olgu alındı. Tüm olgular tanılarına göre 5 gruba ayrıldı.

OTH ve trombosit sayısı, AKS'li hastalarda hastaneye yatışlarında, stabil angina ve kontrol grubu olgularında ise koroner anjiyografi öncesi rutin poliklinik takiplerinde çalışılmış hemogram sonuçları incelenerek değerlendirildi. Koroner anjiyografi sonuçlarına ulaşılarak koroner arter hastalığı ciddiyeti, Gensini skora sistemine uygun olacak şekilde belirlendi.

OTH düzeyleri, AKS'li olgularda, SAP ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu ($p < 0,001$), yine AKS hastalarında OTH ve Gensini skoru arasında pozitif korelasyon saptandı ($r: 0,230$, $p: 0,011$).

Sonuç olarak çalışmamızda, OTH düzeyleri, AKS' de anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu durum ilgili çalışmaları destekler niteliktedir ve OTH

düzeşinin yükselmesi koroner arter hastalığı ciddiyeti ile paralellik göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Ortalama trombosit hacmi, Gensini Skoru, Koroner Arter Hastalığı

SUMMARY

The Relationship Between Mean Platelet Volume and The Severity of Coronary Artery Disease Assessed by the Gensini Score in Acute Coronary Syndrome and Stable Coronary Artery Disease Patients

Coronary heart disease is the first reason of morbidity and mortality in our country as well as developed countries. Acute coronary syndrome (ACS) is occurred by thrombosis in the environment as a result of atherosclerotic plaque rupture or ulceration. Platelet activation plays an important role in this situation. Large platelets are metabolically and enzymatically more active and have increased thrombotic potential. In our study, the association between mean platelet volume (MPV) and severity of coronary heart disease which is calculated by Gensini score were evaluated in patients who are underwent coronary angiography with the diagnosis of ACS and stable coronary artery disease.

159 patients were underwent with the diagnosis of unstable angina pectoris (USAP), ST segment elevated myocardial infarction (STEMI), non ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) and stable angina pectoris (SAP). 41 patients with normal coronary arteries, evaluated by coronary angiography are in control group. All subjects were divided in to five groups according to their diagnosis.

MPV and platelet count were analyzed from full blood count in ACS patients when hospitalized, in SAP and control cases with routine outpatient follow up results before coronary angiography. The severity of CAD was calculated using Gensini score.

In ACS patients, levels of MPV were significantly higher than SAP and control cases. Positive correlation was found between MPV and Gensini score in ACS cases ($r: 0,230$, $p: 0,011$).

As a result, levels of MPV were significantly higher in ACS patients. This result supports other related studies. Evaluation in levels of MPV shows correlation with severity of CAD.

Keywords: Mean Platelet Volume, Gensini Score, Coronary Artery Disease

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 koroner arter hastalığının birinci sırayı alması beklenmektedir (2). Yapılan çalışmalar koroner aterosklerozun önemli derecede geciktirilebilen veya önlenebilen 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 koroner arter hastalığı riskini belirgin olarak artırmaktadır. Fakat bu risk faktörleri olguların yalnızca bir kısmını açıklayabilmektedir. Bireylerin koroner arter hastalığı riskini hesaplayabilmek için konuyla ilişkili başka risk faktörleri de araştırılmaktadır. Bu konuda son zamanlarda ortalama trombosit hacmi (OTH) üzerinde gittikçe artan sıklıkta durulmaktadır (4). Trombosit, beyaz kan hücreleri, damar duvarındaki endotel ve düz kas hücreleri ile makrofajlarda oluşan hücresel olaylar aterogenezin önemli bileşenleridir (3).

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. Trombüs oluşumundan sorumlu olan olay aterosklerotik plaktaki ülserasyon veya rüptürdür. Bu olay sonrasında trombosit aktivasyonu çok önemli bir rol oynar (3, 5). Trombositlerin adezyon ve agregasyonu ile trombüs oluşup ardından koagüasyon sisteminin aktive olmasıyla stabil bir koroner fibrin trombüsü oluşumu gerçekleşir (3). Dolaşımda bulunan trombositler yoğunluk, boyut ve reaktivite açısından heterojen yapıya sahiptir. Artmış olan trombosit reaktivitesi kanama zamanının kısalmasına ve trombosit hacminin artmasına neden olmaktadır. OTH'nin yüksekliği daha reaktif ve büyük trombositlerin

varlığını gösterir. Trombosit boyut değişikliği, trombosit yıkım hızı arttığında, trombosit üretiminin artışı ile birlikte olan megakaryosit hacim artışıyla olmaktadır (6). Büyük trombositler metabolik ve enzimatik olarak daha aktiftir ve artmış trombotik potansiyel içerir (3, 5, 7). Bu aktif trombositler yüksek ölçüde glikoprotein IIIa ve P-selektin gibi prokoagülatör yüzey proteinleri salgılamaktadır (5). Bazı çalışmalar, koroner arter hastalıkları ve akut miyokard infarktüsünde OTH'nin arttığını göstermiştir (5, 8, 9). Artmış OTH'nin prognostik ve biyolojik değeri halen tartışmalı bir konu olup trombositlerin boyutlarındaki artışın nedenleri tam olarak açıklanamamıştır. Trombosit morfoloji ve fizyolojisi öncü hücresi olan megakaryositlerin parçalanması sırasında belirlenmektedir. Her ne kadar sebebi açıklanmamış olsa da artmış megakaryosit hacminin trombosit hacminde artışla ilişkili olduğu saptanmıştır (6).

Bu çalışmanın amacı, ortalama trombosit hacminin akut koroner sendrom ve stabil koroner arter hastalarındaki değerlerinin dağılımı, koroner ateroskleroz varlığı ve yaygınlığı ile ilişkilendirilmesi, ayrıca genel olarak kabul görmüş risk faktörleri olan yaş, cinsiyet, DM, hipertansiyon, ailede iskemik kalp hastalığı (İKH) öyküsü, sigara içimi ve hiperlipidemi arasındaki yeri ve olası öngörüşel değerini araştırmaktır.

1. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı, batı dünyasında en sık görülen ölüm nedenidir ve ciddi morbiditeye neden olur. Tüm akut miyokard infarktüsü olgularında neden koroner arterlerdeki aterosklerozdur. 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 (10). 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 (11). Ülkemiz genelinde koroner arter hastalığının yaygınlığı %3,8'dir. Toplumumuzda koroner kalp hastalığının yaygınlığı yaşla giderek artmakta olup 60 yaş üzerindeki kişilerin %15'ini etkilemektedir (12).

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' dir. 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 Dansteli Lipoprotein (HDL) düzeyi düşüklüğü ön plana çıkmaktadır.

2. Ateroskleroz Patogenezi

Tüm dünyada epidemik hale gelen kardiyovasküler hastalıkların en sık nedeni ateroskleroz ve buna eklenen trombozudur. 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 (13). Aterosklerozun hastalık süreci, primer olarak arter duvarının

intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka, lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (14). 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 (15). Lipoprotein kaynaklı lipidlerin ve özellikle oksidatif olarak modifiye olan lipidlerin birikmesinin arteri hasara uğrattığına ve düz kas hücrelerine bağımlı tamir sürecini başlattığına inanılmaktadır (16). 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 (vasküler iyileşme yanıtının normal koşullarda gelişmesine izin verildiğinde plaklar geriler) neden büyümeye devam ettiklerini de açıklayabilir (17).

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. Lipid birikimi ve fibrozisle birlikte plak gelişimi, nadiren, kan akımını önemli miktarda sınırlayacak derecede büyük lezyonlara neden olur (%70'den fazla lümen daralması).

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 (18). Prostasiklin (PGI₂), nitrik oksit (NO), endotelin, anjiotensin 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 interlökin-1 (IL-1) gibi endotel proliferasyonunu inhibe eden maddelerin üretimi, bu çok sayıdaki vazoaaktif maddenin karşılıklı etkileşimi, vazokonstrüksiyonla vazodilatasyon, trombozla antikoagülasyon arasında dengenin sağlanması ve inflamasyon sürecinin düzenlenmesinde rol alır. Endotel fonksiyon bozukluğu başladıktan sonra (endotel aktivasyonu), aterosklerotik olay başlamış olarak kabul edilir.

Endotel hücre yüzeyinde, vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve hücrelerarası adezyon molekülü-1 (ICAM-1) olarak adlandırılan İki geniş lökosit adezyon kategorisi bulunmaktadır (19). Selektinler yaygın bir diğer lökosit adezyon kategorisini oluşturmaktadır. Selektinlerin prototipi olan E-selektinin erken dönem aterogenezle çok az ilgisi olup genellikle polimorfonükleer lökositleri bir araya getirmektedir. Nadir olarak ta erken dönem ateromlarda saptanmaktadır (20). VCAM-1, ICAM-1 ve selektinler dolaşımında bulunan inflamatuvar hücreleri çeker ve yakalar, bunların subendotelyal aralığa geçişini kolaylaştırır. Normal endotel oldukça seçici geçirgen bir bariyer olup (21), "non-trombojenik" bir yüzey ve pek çok vazoaaktif 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 düzeyiyle 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 (22). 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 kaplı olmasına ve salgıladığı PGI₂'e bağlı olarak nontrombojenik bir yüzey oluşturur. PGI₂ kuvvetli bir vazodilatatör ve trombosit agregasyon inhibitörüdür. Bununla beraber, prokoagülan 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 (23). NO ayrıca, konstriktif faktörlerin salınımını, düz kas hücre proliferasyonunu, inflamatuvar hücrelerin farklılaşmasını, lökosit adezyonunu, trombosit agregasyonunu ve doku faktörü üretimini inhibe eder (24). Bu saydığımız etkiler sağlam endotel gerektirmektedir (25). Endotel fonksiyon bozukluğunda rol alan bir diğer faktör Endotelin-1'dir (ET-1) ve vasküler endotel hücreleri tarafından sentez edilen güçlü bir vazokonstriktör polipeptittir (26).

HT, DM, dislipidemi, sigara gibi risk faktörleri varlığında endotel kökenli konstriktif ve gevşetici faktörler arasındaki denge bozulur ve endotel fonksiyon bozukluğu ile sonuçlanır (27). Endotel fonksiyon bozukluğunun karakteristik özelliği NO'nun 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 aterosklerozun komplike olmasında sitokinlerin önemli bir yeri olduğu bilinmektedir. İnterlökin-1 β (IL-1 β) ve TNF- α gibi sitokinler endotel hücresinde VCAM-1 geninin "transkripsiyonuna" neden olarak aterosklerotik plağın oluşumuna yol açarlar. Aterosklerozda bulunduğu gösterilen bir başka sitokin olan Monosit Kemotaktik Protein-1 (MCP-1), daha çok sayıdaki monositi plağın bulunduğu bölgeye çeker (28, 29). Lezyonda bulunan T-lenfositlerden salgılanan interferon- γ 'nin (IFN- γ) ise düz kas hücrelerinin apoptozisine neden olarak plağın komplike olmasında rol aldığına

inanılmaktadır (29, 30). İnterlökin-1 β ve TNF- α makrofajları aktive ederek metalloproteinaz salgılamalarını uyarırlar ki bu maddenin akut koroner sendromların oluşumundaki yeri bilinmektedir (21, 22).

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 (31). 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 (32). Okside LDL (Ox-LDL), normal arterlerde bulunmayıp yalnızca aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlarda

bulunmaktadır. Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması ile LDL'nin Ox-LDL'ye dönüşümü artmaktadır (33). İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda karotis ve koroner arterlerden alınan aterosklerotik plak örneklerinde Ox-LDL'nin varlığı dikkat çekmiştir. Aterosklerotik lezyonlardaki Ox-LDL'nin miktarı ile plazma Ox-LDL miktarının korele olduğu bildirilmiştir (34).

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 Ox-LDL'yi içlerine alabildiğini göstermişlerdir (35). Bu hücre yüzey reseptörleri birikmiş negatif yük içeren büyük moleküler şekilleri tanırlar; böyle şekiller, Ox-LDL'de bulunurlar, ama bakteri endotoksinleri ve diğer bazı makromoleküllerde de bulunurlar (36). Böyle ligandlar lizozomların içine alınır ve parçalanırlar. Ox-LDL 'de bulunan kolesterol esterleri hidrolize olur, serbest kolesterol sitoplazma içine kaçır ve tekrar esterifiye olarak kolesterol ester havuzu, makrofajlar içerisinde, intraselüler damlacıklar oluşturmaya başlar. Ox-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 ürettiği 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.

3. Ateroskleroz Gelişim Evreleri

3.1. Klasik Sınıflama (37)

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 düşünce tamamen gerilerler. Aynı anatomik bölgelerde oluştukları ve ara geçiş evreleri gözlemlendiği için genellikle yağlı çizgilerin daha ileri lezyonlara gelişebileceği kabul edilir (38). 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 kabarıktırlar. 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 (39).

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, hipertansiyon ve DM gibi faktörler semptoma yol açabilecek plakların sayısını artırır.

Tip IV ve tip V plakların çoğu koroner anjiyografide görülemeyebilir. Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde media inceliye 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 tıkayıcı boyutta değilse, bu kez, damar çapındaki bu hızlı daralma angina pektorisine neden olur.

Evre 4: Bu evrede de akut “komplike” olmuş tip IV lezyonlar vardır. Bu lezyonların evre 3’tekilerden farkı duvardaki oluşan trombüsün büyüklüğüdür. Tıkayıcı 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 tıkayıcı lezyon türleri olan tip Vb ya da Vc lezyonlar oluşur.

- **TipVb** ve **Vc** lezyonlar, damar lümeninde kritik düzeyde daralma oluşturduklarından dolayı angina pektorisine neden olurlar. Ancak bu lezyonlar ortaya çıkmadan önceki iskemik dönemde etkili bir kollateral dolaşım oluşturmuş ise sessiz kalıp klinik bulgu vermeyebilirler (40).

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 (41). Kalın bir fibröz başlığa karşılık, lezyon hacminin en fazla %40'ını oluşturan lipid çekirdek vardır; düz kas hücresi ve kollojen bakımından zengin, inflamasyon hücresi bakımından fakirdir (14, 42). Düz kas hücresi ise, plağın mekanik gücünü hem arttırıp ayrıca proliferatif olarak ve kollojen salgılayarak yaralanmış olan plağın onarılmasını da sağlarlar (43). 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 (stabil) 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 (44).

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 (45).

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 prokoagulan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşarak trombus oluşumunu tetikler (46). 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 kararsız angina pectoris, akut miyokard infarktüsü, veya ani ölümle 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 (47).

5. İskemik Kalp Hastalığı Klinik Çeşitleri

5.1. Akut Koroner Sendromlar

Koroner arter hastalığının mortalite ve morbiditesi yüksektir. KAH klinik olarak sessiz iskemi, kararlı angina pectoris, kararsız angina, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve ani ölüm şeklinde ortaya çıkabilir. Uzun yıllardır bu spektrumun merkezinde yer alan kararsız angina, kronik stabil angina ile akut miyokard infarktüsü 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; kararsız angina pectoristen (USAP), ST elevasyonsuz MI (NSTEMI) ve ST elevasyonlu MI' a (STEMI) 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 ve ya erozyonuna değişik derecelerde tromboz ve distal embolizasyon eklenmesi sonucu meydana gelen karsız angina ve miyokard infarktüsünün, farklı klinik tablolar olduğu ortaya konmuştur.

Akut iskemik kalp hastalığı tanısı, Dünya Sağlık Örgütü'nün (WHO) belirlediği (48) 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 (48). 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.

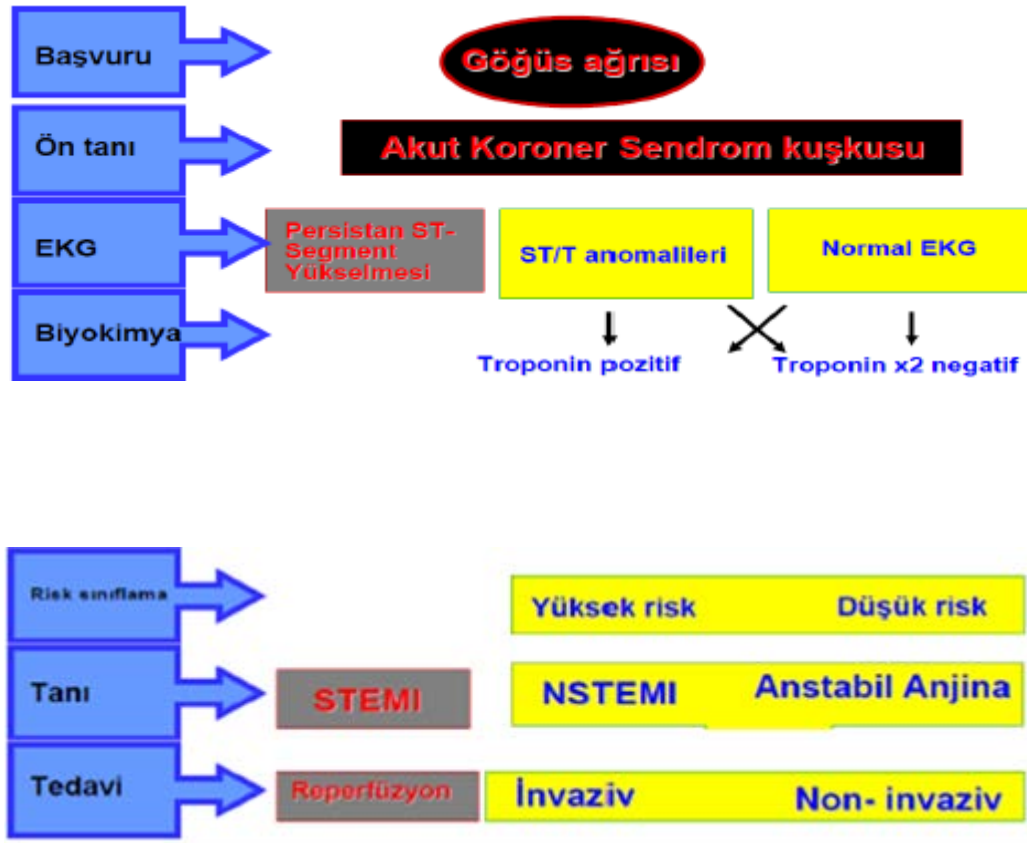
Bu, ST yükselmesi bulunan AKS (STE-AKS) olarak adlandırılır ve genellikle akut tam koroner tıkanmayı yansıtır. Bu hastaların çoğu sonunda ST yükselmeli bir MI geçirir (STEMI). Tedavide amaç, primer anjiyoplasti veya fibrinolitik tedavi ile sürekli yeniden kanlanma sağlanmasıdır.

(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 (NSTEMI-AKS) tanısı alan hastalar, troponin ölçümlerine dayanarak daha ileride NSTEMI 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) değerlendirilmesinin 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 (49)

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 (50). 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 (51).

5.1.1. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü:

Kalıcı ST segment yükselmesi genellikle akut total koroner tıkanmasına bağlı olarak gelişir. ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (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 akut miyokard infarktüsü, spesifik olmayan semptomlarla ve hiç semptom olmadan (sessiz miyokard infarktüsü) da oluşabilir (52). Akut MI tanısında kreatin kinaz (CK) ve bunun izoenzimi olan MB (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 miyokardda nekroz başlar. Nekroza uğrayan dokunun miktarına bağlı olarak klinik bulgular değişir. Hiçbir bulgu olmayabileceği gibi, ciddi kalp yetmezliği bulguları dahi görülebilir (53).

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 pektoriste (USAP) plak distaline kan akımı kısmen devam etmektedir (54). Kanda kardiyak belirteçlerin artmaması ile NSTEMI'den ayrılabilir.

“USAP tanımlamasında” 4 farklı ağrı kategorisi tanımlanmaktadır (55):

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: Akut MI 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 ST yükselmesiz miyokard infarktüsü varlığından söz edilir. Kararsız angina ve ST yükselmesiz miyokard infarktüsleri aynı patofizyoloji doğrultusunda geliştikleri ve benzer klinik sonuçlar doğurdıkları için, çoğunlukla NSTE-AKS üst başlığı altında da ele alınabilmektedir.

USAP'ta, NSTEMI'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 anginayla miyokard infarktüsü arasında bir hastalık sürecidir. Koroner vazospazmdan trombus oluşumuna ve koroner arter hastalığı yaygınlığını önemli olmayan stenozdan ciddi üç damar hastalığına kadar değişen geniş spektruma sahip bir hastalık olarak tanımlanır (56). Kararsız angina ilk kez 1970' li yılların başlarında Conti (57) ve Fowler (58) tarafından tanımlanmıştır. National Center for Health Statistics verilerine göre her yıl ABD'de 1.3 milyon kişi NSTE-AKS (USAP/NSTEMI) kliniği ile hastaneye başvurmaktadır. Bu sayı STEMI için ise 350.000 civarındadır.

5.1.3. ST Segment Yükselmesi Olmayan Miyokard İnfarktüsü:

ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsü (NSTEMI), kardiyak ölüm ve miyokard infarktüsüne 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 trombus oluşumu ile karakterizedir. Trombus; NSTEMI de trombositten zengin ve kısmen tıkaçıcıdır, öte yandan STEMI'de ise fibrinden zengin ve tam tıkaçıcıdır (49). EKG' de ST segment yüksekliği olmaksızın kardiyak enzimlerin artmasıyla karakterize miyokardiyal hücre nekrozudur.

USAP ve NSTEMI'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 (59). İskemik EKG değişiklikleri ile beraber semptomsuz olan hastalar da mevcuttur. USAP ve NSTEMI oluşum

mekanizmaları ve klinik yansımaları açısından birbirine benzemekle beraber NSTEMI'de iskemi daha şiddetli, uzun süreli ve yaygın olup geriye dönüşümsüz miyokard hasarı olan nekrozun göstergeleri bulunmaktadır (60).

Çalışmalar, NSTE-AKS' in (NSTEMI ve USAP) yıllık görülme sıklığının STEMI'den daha yüksek olduğunu göstermektedir. Hastanedeki mortalite STEMI hastalarında NSTE-AKS hastalarına göre daha yüksektir (sırasıyla, %7'ye karşı %5); fakat 6 ay sonunda her iki durumda da mortalite oranı çok benzerdir (sırasıyla, %12 ve %13). Hastaneye ulaşacak kadar yaşayan kişilerin uzun süreli izleminde ölüm oranlarının NSTE-AKS bulunanlarda STEMI hastalarına göre daha yüksek olduğu ve 4 yıl sonunda iki kat fark bulunduğu gözlenmiştir (49).

Orta ve uzun süreli dönemdeki bu farklılık hasta profillerinin farklı olmasına bağlanabilir; çünkü NSTE-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 (49).

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 (61). Kararlı anginası olan hastaların yarısında istirahat EKG'si normaldir (62). 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 (63).

Stabil anginası olan hastaların çoğunda miyokard iskemisi, bir veya daha fazla koroner arterde kritik darlık sonucu gelişir (64). 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 (65, 66). 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 (67). 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 (68). 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 (69).

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 (70). Kanıtlar, LDL kolesterolün primer aterosklerotik 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 (71). Plazmadaki yüksek LDL düzeyleri, LDL partiküllerinin arter duvarında oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (72). Bunların sonucunda okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonları bozulmaktadır. Serum kolesterol seviyeleri ile KAH riski arasındaki ilişki doğrusal olup, kolesterol düşürücü tedavinin KAH riskini azalttığını gösterilmiştir. Okside 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 (71). 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 (73).

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 (74). Sistemik arteryel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür (75). 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 (76). 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 (77).

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 (78). KAH oluşumunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir (71). 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. MI hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, MI geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (79).

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 I (PAI-I) düzeyleri yükselir. Diyabetik hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu sıklıkla gözlenir ve koroner tromboz nedeni olarak plak yırtılmasından çok endotel erozyonu ön plandadır (80). 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 MI'nin riski, kişi sigara içmeyi kalıcı olarak bıraktığı zaman hızla azalır (81).

Sigara içenlerde MI ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (82). Pasif sigara içiciliği de koroner dolaşımda endotel fonksiyon bozukluğuna neden olabilmektedir (83). 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 (84, 85).

6.2.5. Sedarter 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 (86). 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:18.5-24.9 normal, 25-29.9 kilo fazlalığı, ≥ 30 obezite, ≥ 40 kg/m² ileri derecede obezite olarak tanımlanmaktadır (87). Obez bireylerde CRP ve lipoprotein (a) düzeylerinin de yüksek olduğu gösterilmiştir (88). 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 (89). 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 (90). Hs-CRP düzeyinin artması, tekrarlayan koroner olaylar, anjiyoplasti sonrası trombotik olaylar, kararsız angina pectoris ve koroner bypass sonrası kötü prognozla ilişkilidir (91).

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 (92).

7. Trombositler

Trombositler hemostaz, tromboz ve koagülasyonda esansiyel bir rol oynayan kan hücreleridir. Kemik iliğinde megakaryositlerce oluşturulur, hemopoetik sistemin en büyük hücreleri olan megakaryositler, trombositlere kemik iliğinde ya da periferik kana çıkınca özellikle pulmoner kapillerden geçerken bölünür. Giemsa ile boyanmış yaymada trombositler küçük, çekirdeksiz, ovoid veya yuvarlak yapıda, gri-mavi sitoplazmaya sahip, mor-kırmızı granüller içeren hücrelerdir. Normalde $7,06 \pm 4,85 \mu\text{m}^3$ hacminde, $3,6 \pm 0,7 \mu\text{m}$ çapında ve $0,9 \pm 0,3 \mu\text{m}$ kalınlıktadır. Periferik kandaki konsantrasyonu normalde $150-400 \times 10^9/\text{L}$ 'dir. Yarı ömrü 8-12 gün olan

trombositlerin yarıdan fazlası dalakta olmak üzere doku makrofaj sistemi tarafından uzaklaştırılır.

Trombositler 4 farklı granül içerir; bunlar, α -granül, yoğun cisimler (dense bodies), lizozomlar ve mikroperoksizomlardır. Trombositlerin agonistler tarafından uyarılmasını takiben granüller yüzey ile bağlantılı kanaliküler sistem ile birleşerek içeriklerini dolaşıma verirler. DNA ve nükleus içermedikleri halde hücrenin tüm fonksiyonlarını gösterir. Dens granüller ADP substansları, serotonin ve kalsiyum iyonlarını içerir. Trombositlerdeki α -granüller, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), trombosit faktör 4, β -tromboglobulin, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitörü içerir. Trombositlerde ayrıca mitokondriler, lizozomlar ve glikojen granülleri de bulunur. Trombosit membran ve granülleri de trombositlerin progenitör hücresi olan megakaryositlerce oluşturulur (3).

Trombositlerin primer fonksiyonu kanamayı durdurma olup ilk kez 1920'de Duke tarafından tanımlanmıştır. Trombosit membranındaki glikoproteinler (GP), von Willebrand faktör ve plazmadaki fibronektin aracılığı ile endotel bütünlüğü bozulduğunda ya da hasara uğradığında trombositler damar duvarına yapışmaya başlarlar. Subendotelyal yapılara adezyon, esas olarak kollajenin GP Ia-IIa reseptörlerine bağlanması ve von Willebrand faktörün GP Ib reseptörlerine bağlanması yoluyla olur. Trombosit yüzeyinde bulunan GP reseptörlerinden biri olan GPIIb-IIIa reseptörleri her trombositte 80.000 kadar olup en çok bulunan GP'lerden biridir.

İstirahat durumunda GPIIb-IIIa reseptörlerinin fibrinojene afinitesi düşük düzeyde olup agonist uyarılması ile bu reseptörde değişiklikler olarak fibrinojene afinite belirgin şekilde artış gösterir. Trombosit agregasyonu temel olarak GPIIb-IIIa'ya bağlı fibrinojen ile olur. ADP, epinefrin, trombin, kollajen ve serotonin trombosit uyarılması için en önemli agonistlerdir. Damar duvarına trombositlerin yapışması, PGI₂ gibi endotelyal vazodilatatör faktörleri ve NO gibi trombosit adezyonunu önleyen faktörleri uyarır (3). Adezyon işlemi gerçekleştiğinde trombositler şişmeye başlayıp yüzeyleri düzensizleşir. Yüzeylerinde radyal oluşumlar ortaya çıkar. Kontraktil proteinlerinin kasılması sonucu granüllerden TxA₂, ADP, ve platelet aktive

edici faktör, serotonin, kalsiyum gibi proagregatuar faktörlerin faktör sentez ve salınımlarının uyarılışı, trombosit aktivasyonu ve agregasyonunu artırır.

Trombositler aterosklerotik lezyonlarının başlangıcında da önemli bir rol oynar. Trombositlerin α -granüllerinden salınan PDGF damar düz kasının büyümesini uyarmakla beraber fibroblastlar ile inflamatuar hücreler için kemotaktiktir. Trombosit kümeleri veya mural trombüsler aterogenezin hemen her aşamasında lezyonlar üzerinde izlenebilir. Protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri granüllerde (α granülleri) çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaktif maddeler bulundurlar. Endotel hasarı ile tetiklenen trombosit aktivasyonu ve agregasyonu bu maddelerin salıverilmesine neden olur. Bu mekanizma büyük olasılıkla aterogenezde rol oynamaktadır. Stres, sigara ve yüksek katekolamin düzeylerinin trombosit agregasyonunu artırarak, bu mekanizmayı hızlandırdığı düşünülmektedir.

7.1. Ortalama Trombosit Hacmi

Günümüzde değişik hücre boyutlarının elektronik hücre sayıcılarında başarılı bir şekilde ölçülmesi, ortalama trombosit hacminin, klinikte ve araştırmalarda sıklıkla değerlendirilmesine olanak sağlamıştır. Son yıllarda OTH, trombosit fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmiştir (93, 94).

Daha büyük trombositlerin daha reaktif olması nedeniyle genel popülasyonda OTH, artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir. Çeşitli çalışmalarda OTH'nin aterosklerotik hastalıklar için gösterge olduğu saptanmıştır (95). Trombopoezin arttığı durumlarda, dolaşımda genç trombositlerin artmasına bağlı olarak ortalama trombosit hacminin de yükseldiği gösterilmiştir. Büyük trombositler daha yoğun granüller içerirler.

Klinik olarak trombosit ömrünün azaldığı durumlarda genç trombosit popülasyonu ile korele olarak boyut ve yoğunluğun arttığı belirlenmiştir. Daha büyük trombositlerin daha aktif olması nedeni ile trombosit hacmi, trombosit fonksiyonlarının belirleyicilerinden biridir. Büyük trombositler metabolik olarak daha aktiftir (93, 95) ve küçük olanlara göre adezyona ve agregasyona da daha yatkındır (93, 94). Trombosit hacmi ayrıca artmış TxA2 sentezi, artmış

serotonin, platelet faktör-4 ve β -tromboglobulin salınımı, adezyon molekülü ekspresyonu ve GP Ib ve GPIIb-IIIa reseptör ekspresyonu gibi platelet işlevinin göstergeleri ile ilişkilidir (96). Normalde trombositler megakaryositlerden serbestleştiği zaman heterojendir, hepsi büyük ve yoğun değildirler, aynı zamanda küçük ve daha az yoğun olabilirler (97). Radyoizotop çalışmaları büyüklük ve yoğunluğun trombosit yaşı arttıkça azaldığını göstermiştir.

Ölçüm yöntemleri ile ilişkili olarak tam kan sayımı ve beyaz küre dağılım analizinde antikoagülan olarak Ethylenediaminetetraacetic asid (EDTA)'in kullanımı önerilmektedir. Sitrat ise daha çok koagülasyonla ilgili çalışmalarda kullanılmaktadır (98). Trombosit sayımının tam kanda yapılması tercih edilmektedir. OTH ısıdan ve kullanılan antikoagülandan etkilenmektedir. Potasyumlu ETDA'lı tüplere alınan kanlarda trombosit hacmi asid-sitrat-dekstroz (ACD)'lu tüpe alınanlara göre daha büyük ölçülmekte ve büyüklük farkı zamanla artmaktadır (9, 97, 99, 100).

ETDA'lı kan örneklerinde 30 dakika sonra, antikoagülan kullanılmaksızın 30 saniye içinde bakılanlara göre, OTH %12-20 arasında değişen değerlerde artış göstermektedir (6, 100, 101), Yine EDTA lı kan örnekleri 60-120 dakika bekletilirse bu artış %3,4 oranında olmaktadır (101). Sitratlı kan örneklerinde ise trombosit hacmi 1-2 saat içinde %3-10 oranında artmaktadır. ACD'li kan örneklerinde de sıcaklığa bağlı trombosit boyut artışı gözlenebilmektedir (97).

7.1.1. Ortalama Trombosit Hacminin Klinik Kullanımı

Trombosit üretim düzeyi ya da trombosit stimülasyonu sonucunda ortalama trombosit hacmi ile ilgili değişimler olduğu bilinmektedir. Ancak OTH nin klinik yararı tam olarak uygulanmamaktadır. Yöntemle ilişkili sorunlar belki bu durumu açıklayabilir.

Son yıllarda trombositozlar (6, 102, 103), trombositopeniler (6, 104), konjenital trombosit hastalıkları, tiroid hastalıkları (hipertiroidide yüksek(105), hipotiroidide düşük (106)), sepsis, kronik obstrüktif akciğer hastalıkları (107) ve mikrositik anemilerde OTH düzeyleri açısından araştırmalar yapılmıştır. Ayrıca serebral infarktüs (108-110), kronik venöz yetmezlik (100), gebelikte

hipertansiyon ve preeklampsi gibi pek çok konuda da ortalama trombosit hacminin klinik yararı üzerine yapılmış çalışmalar bulunmaktadır.

Trombosit hacmi artışı, trombosit aktivasyonu artışı ile ilişkili olup (111), yapılan birçok çalışmada ortalama trombosit hacminin trombosit fonksiyonunun önemli bir göstergesi olduğu saptanmıştır. (111-113). Kan örneklerinin daha standart bir yöntem ile hazırlanmasıyla ortalama trombosit hacminin ölçümü, vasküler hastalıklar da dahil olmak üzere pek çok klinik tablonun tanı ve izleminde yararlı olabilir (97).

7.2. İskemik Kalp Hastalıkları ve Trombositler

Koroner ateroskleroz ve komplikasyonlarının patogeneğinde trombositler ve onların damar duvarı ile etkileşimleri büyük önem taşımaktadır. Özellikle dolaşımdaki trombositlerin artmış reaktivitesinin yol açtığı proaterojenik ya da trombojenik durum, iskemik kalp hastalığı ve komplikasyonlarının ana nedenlerinden biridir. Trombosit aktivitesini gösteren testlerinin standardizasyonunda yaşanan güçlükler ve kardiyovasküler ya da kullanılan diğer grup ilaçların trombositler üzerindeki muhtemel etkileri bu konuda yapılan kontrollü çalışmaları güçleştirmektedir (3).

Ortalama trombosit hacminin son zamanlarda yapılan bazı çalışmalarda akut miyokard infarktüsü (5, 7, 9, 111-115), kararsız angina pectoris (7), iskemik kalp hastalığı ve konjestif kalp yetmezliğinde (9, 95) artmış olduğu gösterilmiştir.

Çalışmamızda buna ek olarak koroner anjiyografi yapılan akut koroner sendrom ve stabil koroner arter hastalarında ortalama trombosit hacmi ile Gensini skoru kullanılarak hesaplanan koroner arter hastalığı ciddiyeti arasında ilişki olup olmadığı sorusuna yanıt verilmesi amaçlanmıştır.

GEREÇ VE YÖNTEMLER

Bu araştırma projesi, Uludağ Üniversitesi Etik Kurulu'na sunulmuş olup 28 Haziran 2011 tarih ve 2011-14/1 sayılı kararı ile onay alındıktan sonra Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi'ne 01.06.2009 -01.06.2011 tarihleri arasında göğüs ağrısı nedeniyle başvurmuş hastalar arasından rastgele seçilen, klinik, laboratuvar ve elektrokardiyografik olarak akut koroner sendrom ve stabil angina pectoris tanısı alıp araştırma ve izlem süresince koroner anjiyografi uygulanmış 124'ü erkek, 35'i kadın olmak üzere hasta gruplarını oluşturan toplam 159 olgu ile göğüs ağrısı şikayetleri ve kardiyovasküler risk faktörleri olması nedeniyle koroner anjiyografi yapıp, koroner arterleri normal olarak tespit edilmiş kontrol grubunu oluşturan 41 olgu dahil edilerek yapılan retrospektif bir çalışmadır.

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 200 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 ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI), ST yükselmez miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve kararsız angina pectoris (USAP) olmak üzere üç farklı grubu 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 40 hasta STEMI grubuna, ST yükselmesi olmadan (dinamik ST-T değişikliği ile) kardiyak enzimleri yükselmiş 42 hasta NSTEMI 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 40 hasta USAP grubunu oluşturdu. En az altı aydır devam eden efor anginası olup, son altı aydır ağrının karakterinde ve şiddetinde değişiklik olmamış 37 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 seçildi.

Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji kliniğine AKS ile yatırılmış rutin tetkik ve görüntülemesi tamamlanmamış veya eksik kalmış hastalar, trombositopeni, trombosit fonksiyon bozukluğu ve kanama diyatezi tespit edilmiş hastalar, ciddi karaciğer ve böbrek yetersizliği olan hastalar, malignite ve/veya hematolojik hastalık saptanmış olan hastalar, ciddi enfeksiyonu ve bağ dokusu hastalığı olan olgular çalışma dışı bırakılmıştır.

1. Trombosit Sayısı ve Ortalama Trombosit Hacmi Ölçümü

Ortalama trombosit hacmi ve (fl) trombosit sayısı (mm³'de), akut koroner sendromlu hastalarda hastaneye ilk başvuru sırasında, stabil angina pectoris ve kontrol grubunda ise koroner anjiyografi öncesi poliklinik ortamında antekubital ven yoluyla EDTA'lı hemogram tüplerine alınmış kan örneklerinden, Sysmex XT-1800i marka hemogram cihazı ile çalışılmıştır.

2. Biyokimyasal Parametrelerin Ölçümü

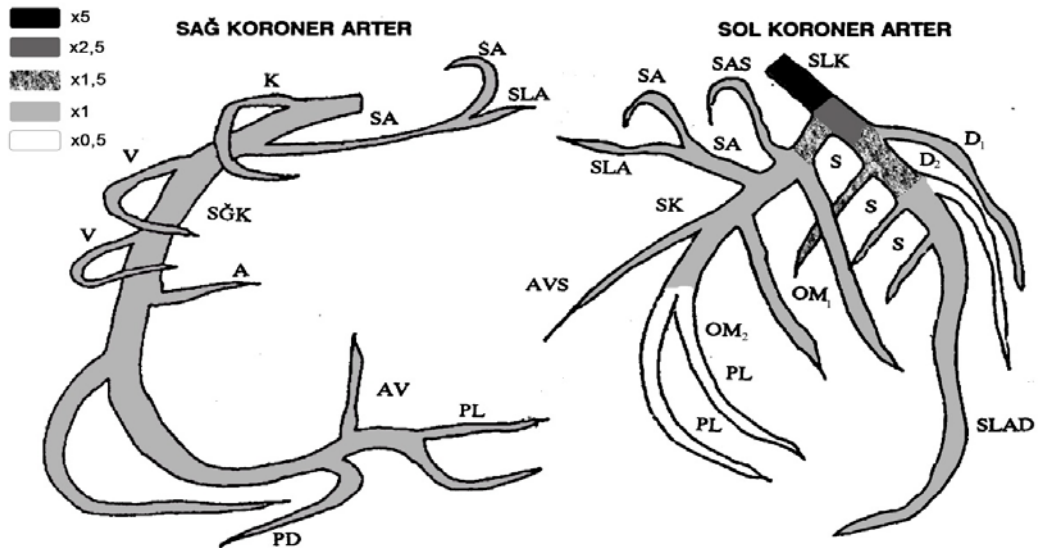
Total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL kolesterol düzeyleri Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Merkez Laboratuvarında Abbott Architect C16000 marka cihaz kullanılarak çalışılmıştır.

3. 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, <math><50\%</math> olarak saptanmış lezyonlar ise kritik düzeyde olmayan koroner arter hastalığı olarak belirlenmiştir.

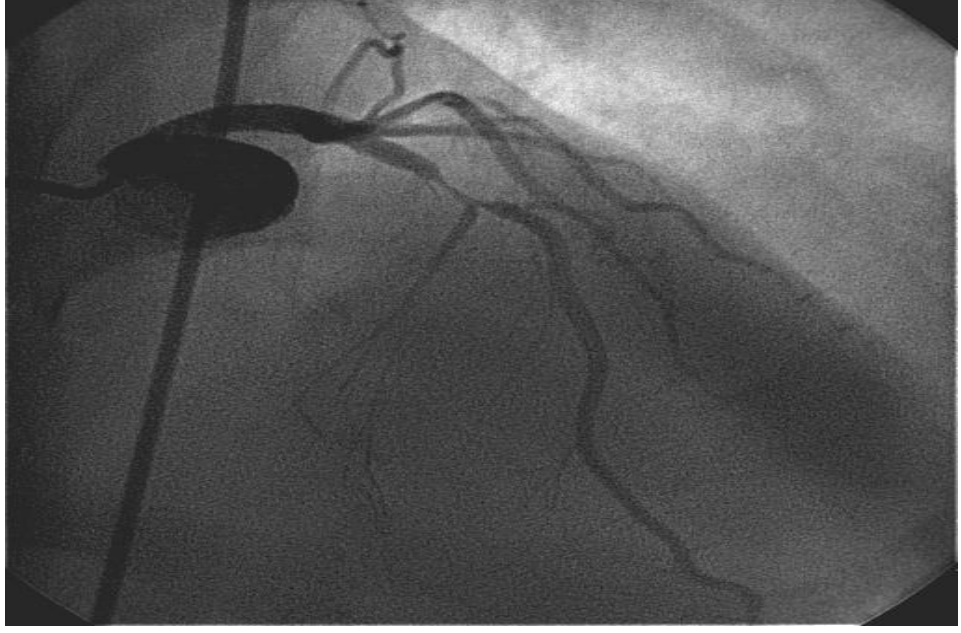
Gensini skoru, koroner arter hastalığının yaygınlığını belirlemek için koroner arterlerdeki darlığın şiddet derecesi ve darlığın bölgesel önemi dikkate alınarak hesaplanmıştır (116). Damar lümen çapındaki <math><5\%</math>, $26-50\%$, $51-75\%$, $76-90\%$, $91-98\%$, 99% ve 100%’luk darlıklara, sırası ile 0, 1, 2, 4, 8, 16 ve 32 olmak üzere darlık skoru verilmiştir. Darlık tespit edilen damar bölgelerine, beslemiş olduğu miyokard alanının fonksiyonel önemine göre anlamlılık katsayısı verildi. Sol ana koroner arter(LMCA) için bu katsayı $\times 5$; sol ön inen arter (LAD) proksimali için $\times 2.5$; sirkümfleks arter (Cx) proksimali için $\times 1.5$; ön inen arter orta segmenti için $\times 1.5$; sağ koroner arter (RCA), ön inen arter distali, birinci diyagonal dal ve marginal dallar için $\times 1$; posterolateral dal ve diğer yan dallar için $\times 0.5$ olarak belirlenmiştir. Tüm damarlardaki darlıklar için, ayrı ayrı darlık skorları fonksiyonel anlamlılık katsayısı ile çarpılmış ve elde edilen rakamlar Gensini skorunu oluşturmak üzere toplanmıştır. (şekil-2, tablo-2)



Şekil-2: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri

Tablo-2: Gensini Skoruması ve arpım Katsayıları

	Katsayı	Skor
Lümen Stenozu (%)		
<25		0
26-50		1
51-75		2
76-90		4
91-98		8
99		16
100		32
Sol Ana Koroner Arter (LMCA)	5	
Sol Ön İnen Arter (LAD)		
Proksimal	2,5	
Orta	1,5	
Distal	1	
1.Diyagonal (D ₁)	1	
2.Diyagonal (D ₂)	0,5	
Sirkumfleks (Cx)		
Proksimal	1,5	
Orta	1	
Distal	1	
Obtus Marjinal (OM)	1	
Posterolateral	0,5	
Sağ Koroner Arter (RCA)		
Proksimal	1	
Orta	1	
Distal	1	
Posterior İnen Arter (pd)	1	



Şekil-3: Gensini Skorlaması için koroner anjiyografi örneği

Gensini skorunu hesaplamak için örnek olarak Şekil-3 deki LAD ve RCA lezyonlarını ele aldığımızda LAD diyagonal 1 ve diyagonal 2 arasındaki lezyona yeri itibari ile katsayı olarak 1,5 çarpanı, %90'lık darlık için ise 4 puan verilip bu değerler çarpılır. $1,5 \times 4 = 6$ puan. RCA'daki lezyon için 1 çarpanı ve %100 tıkanıklık için verilen 32 puan çarpılır; $1 \times 32 = 32$. Daha sonra

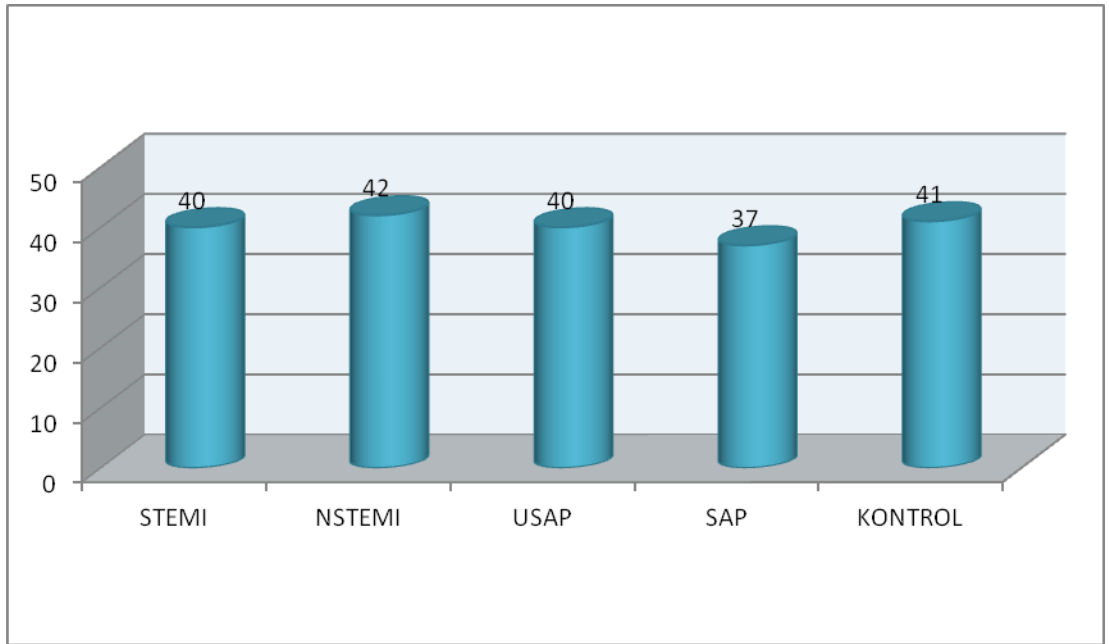
her bir segment için bulunan değerler toplanarak; $32+6=38$ Gensini skoru hesaplanmış olur.

4. İstatistiksel Yöntem

İstatistiksel değerlendirme, Statistical Package for Social Scienses (SPSS) 15 (Inc., Chicago, Illinois, USA) istatistiksel analiz yazılımı kullanılarak gerçekleştirildi. Verilerin normal dağılım gösterip göstermedikleri Tek örneklem Kolmogorov-Smirnov Testi ile incelendi. KAH hasta grupları ile kontrol grubunun biyokimyasal parametreleri, OTH ve Gensini skoru karşılaştırmasında One-Way ANOVA testi kullanıldı. İkili gruplar arası OTH, Gensini skoru karşılaştırmasında Student t testi kullanıldı. Niteliksel değişkenlerin (cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon ve DM varlığı) karşılaştırmasında Ki-kare kullanıldı. Gruplar arası OTH, Gensini skoru ve biyokimyasal parametreler arası ilişkiler Pearson korelasyon analizi ile değerlendirildi. Analiz sonuçları; niteliksel değişkenler için yüzde ve frekans olarak, sürekli değişkenler için ortalama \pm standart sapma ($Ort \pm SS$) olarak ifade edildi. Tüm analizlerde $p < 0.05$ değeri istatistiksel anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya toplam 200 olgu alındı. Bunlar 40'u STEMI, 42'si NSTEMI, 40'ı USAP, 37'si SAP ve 41'i normal koroner anjiyografisi olan kontrol grubundan oluşmakta idi. (Şekil-4)



Şekil-4: Hasta ve kontrol grubunun dağılımı

1. Demografik ve Biyokimyasal Özellikler

Tüm gruplar arasında yaş ($p=0.051$) ve DM ($p=0.153$) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HT; USAP grubunda diğer gruplara göre istatistiksel olarak anlamlı daha fazla idi. Tüm hasta gruplarında erkek cinsiyet kadın cinsiyetten fazla idi. Gruplar arasında sigara kullanımı; STEMI grubunda diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı olarak daha fazla idi.

Total kolesterol, LDL, Trigliserid ve hemoglobin değerleri açısından tüm gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. HDL düzeyi; NSTEMI grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı lde düşük idi. Trombosit sayısı; miyokard infarktüslü hasta gruplarında (STEMI ve NSTEMI) kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı lde düşük bulundu. (Tablo-3)

Tablo-3: Olguların Temel Klinik zellikleri

	STEMI	NSTEMI	USAP	SAP	KONTROL	p
Sayı (n,%)	40	42	40	37	41	
Yaş(yıl)	58.48 ±12.41	63.86 ±10.44	61.63 ±11.42	61.30 ±8.33	57.71 ±8.37	0.051*
Cinsiyet (n)	E	31	33	28	32	0.003**
	K	9	9	12	5	
Hipertansiyon (%)	47.5	50	82.5	75.7	68.3	0.002**
DM (%)	15	38.1	30	37.8	12	0.153**
Sigara (%)	45	23.8	30	8.1	14.6	0.002**
T.Kolesterol(mg/dl)	197.2 ±41.85	202.09 ±44.58	212.72 ±45.59	205.97 ±50.07	197.41 ±38.70	0.485*
LDL(mg/dl)	126.75 ±35.38	132.21 ±35.21	136.22 ±41.45	130.54 ±41.53	121.26 ±32.30	0.440*
Trigliserid(mg/dl)	136.90 ±91.08	146.73 ±72.27	180.80 ±83.52	172.75 ±89.58	156.73 ±67.73	0.099*
HDL(mg/dl)	42.97 ±10.27	39.54 ±10.19	40.32 ±9.83	41.02 ±9.75	45.39 ±7.81	0.048*
Hemoglobin(mg/dl)	13.5 ±1.63	13.44 ±1.43	13.69 ±1.72	13.72 ±1.44	14.02 ±1.42	0.472*
Trombosit (10³/μL)	222 ±48	218 ±58	245 ±76	239 ±71	274 ±90	0.003*

*: One-WAY ANOVA, **: Ki-kare

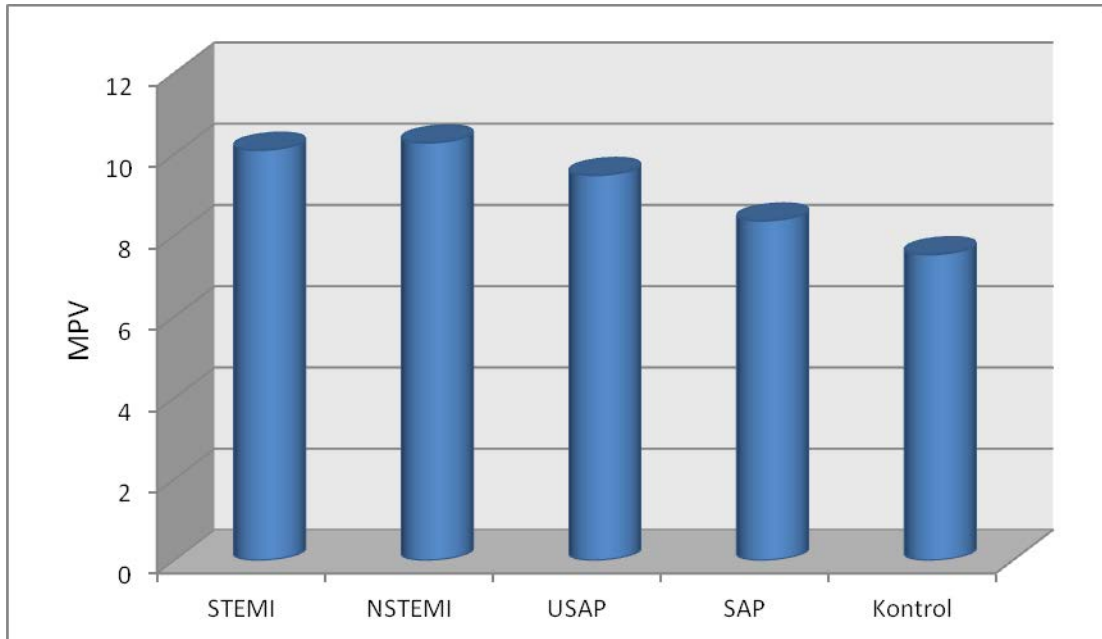
2. Akut koroner Sendromlar, Stabil Koroner Arter Hastalığı ve Kontrol Gruplarında Ortalama Trombosit Hacmi Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo-4 ve 5'te görüldüğü gibi tüm gruplar arasında en yüksek ortalama trombosit hacmi değeri NSTEMI hasta grubunda bulunmuştur. Daha sonra sırasıyla STEMI, USAP, SAP ve en düşük olarak kontrol grubunda izlenmiştir.

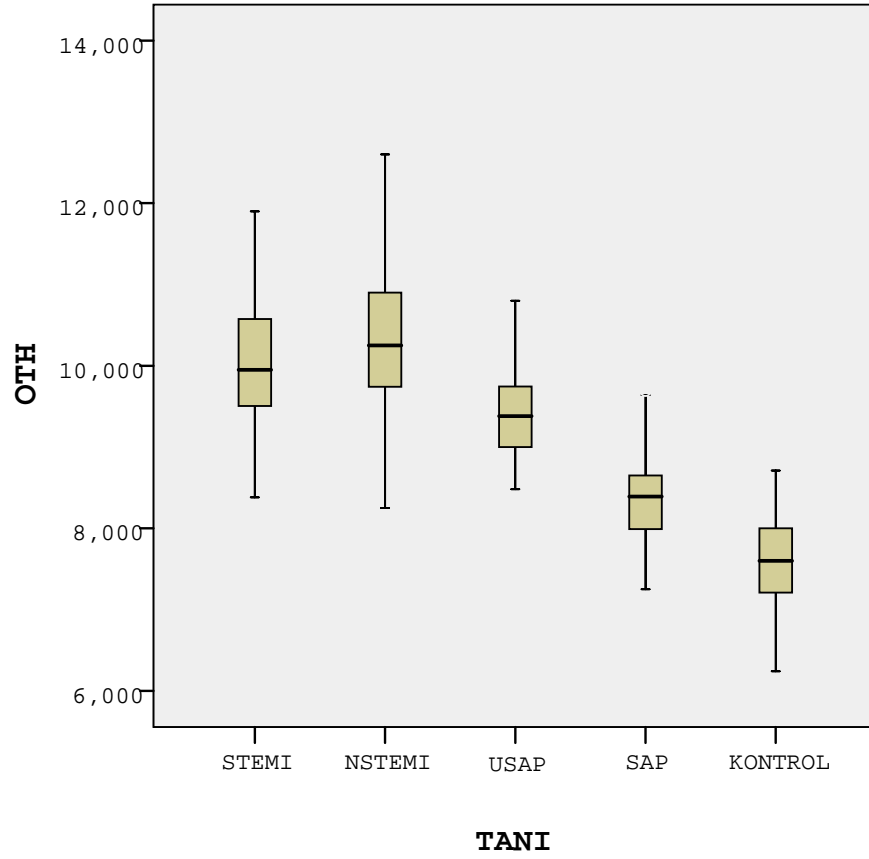
Tablo-4: Olguların OTH Düzeylerine Göre Değerlendirilmesi

	STEMI	NSTEMI	USAP	SAP	KONTROL	p*
OTH (fl)	10.1 ±1.01	10.28 ±0.85	9.48 ±0.66	8.36 ±0.61	7.53 ±0.56	<0.001

*One-WAY ANOVA



Şekil-5: Ortalama trombosit hacmini değerlerinin gruplara göre dağılımı



Şekil-6: Ortalama trombosit hacminin hasta ve kontrol gruplarına göre dağılımı

Tablo-5'te izlendiği gibi STEMI ile NSTEMI grupları arasında OTH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır ($p=0.379$).

Tablo-5: STEMI ve NSTEMI Gruplarının OTH Değerlerine Göre Karşılaştırılması

	STEMI	NSTEMI	p*
OTH (fl)	10.1 ±1.01	10.28 ±0.85	0.379

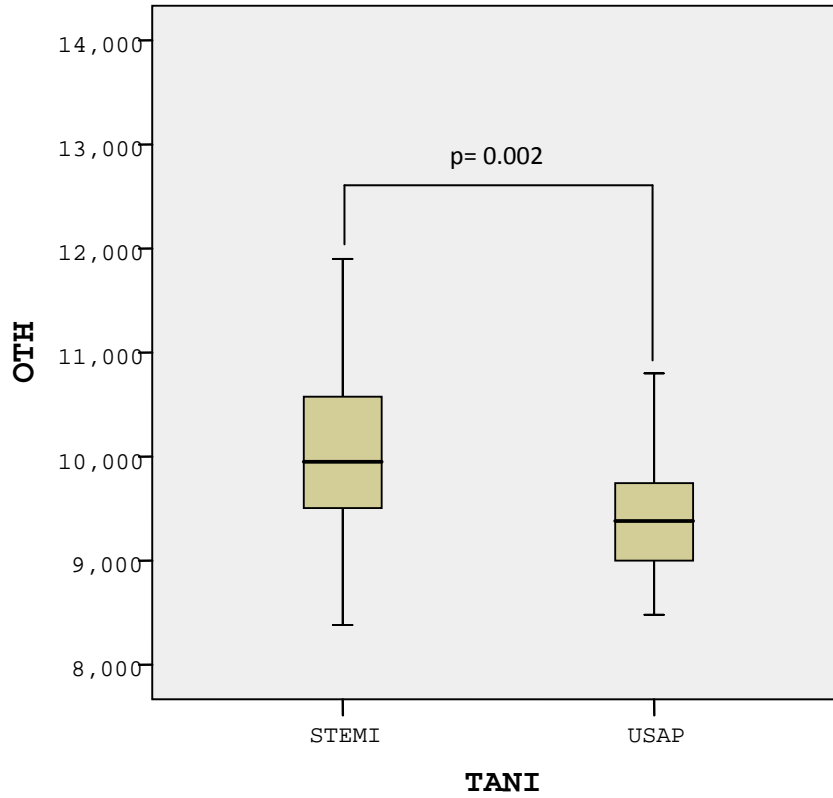
*Student t testi

STEMI hasta grubu ile USAP, SAP ve kontrol grupları arasında OTH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır.(Tablo-6, 7 ve 8 ile Şekil-7, 8 ve 9)

Tablo-6: STEMI ve USAP Gruplarının OTH Değerlerine Göre Karşılaştırılması

	STEMI	USAP	p*
OTH (fl)	10.1 ±1.01	9.48 ±0.66	0.002

*Student t testi

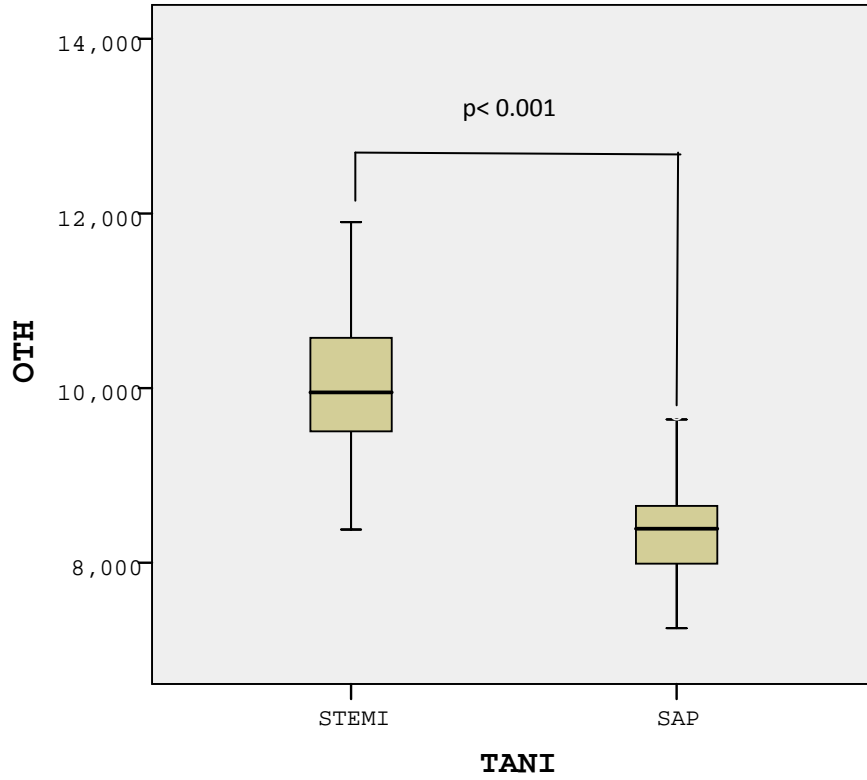


Şekil-7: STEMI ve USAP hasta grubu olgularının OTH değerleri dağılımı

Tablo-7: STEMI ve SAP Gruplarının OTH Değerlerine Göre Karşılaştırılması

	STEMI	SAP	p*
OTH (fl)	10.1 ±1.01	8.36 ±0.61	<0.001

*Student t testi

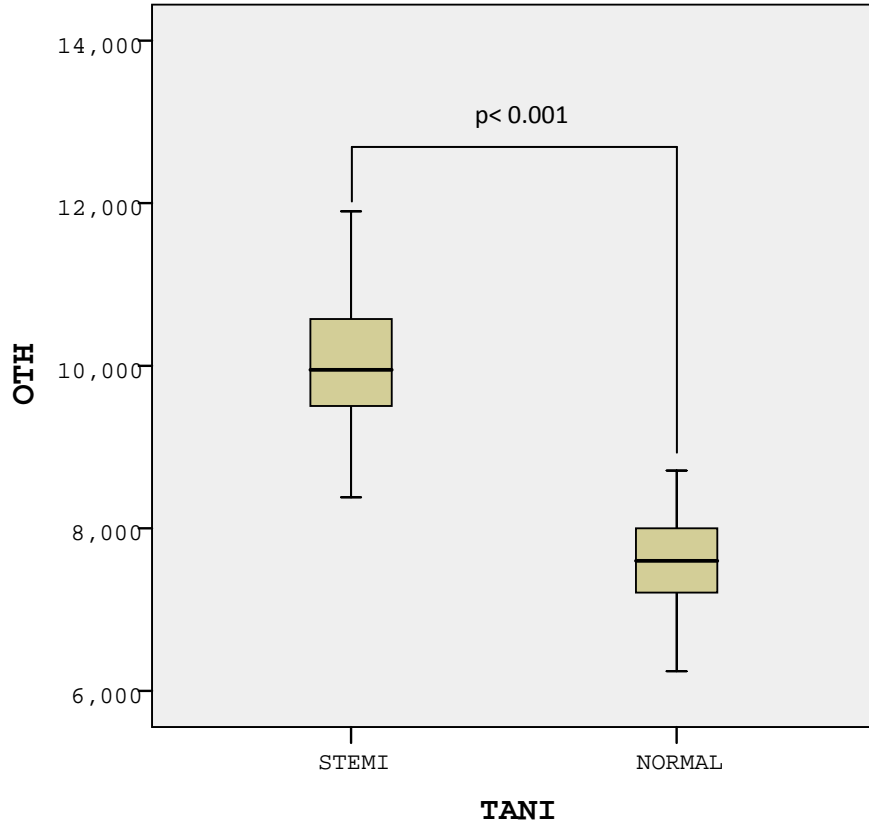


Şekil-8: STEMI ve SAP hasta grubu olgularının OTH değerleri dağılımı

Tablo-8: STEMI ve Kontrol Gruplarının OTH Değerlerine Göre karşılaştırılması

	STEMI	Kontrol	p*
OTH (fl)	10.1 ±1.01	7.53 ±0.56	<0.001

*Student t testi



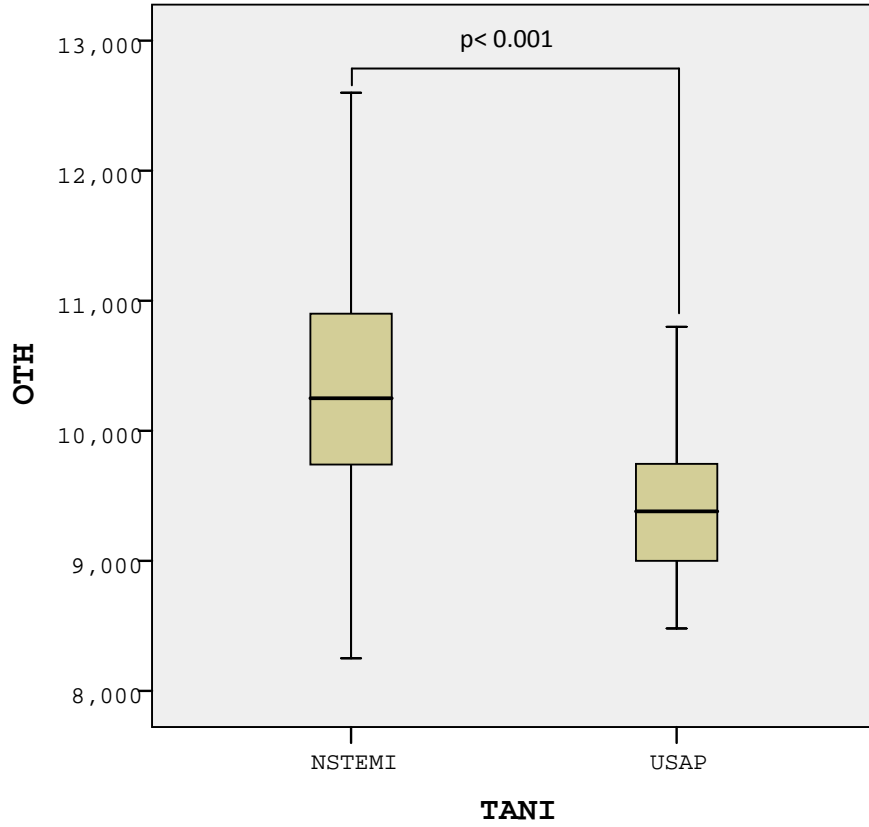
Şekil-9: STEMI ve kontrol grubu olgularının OTH değerleri dağılımı

NSTEMI hasta grubu ile USAP (Tablo-9 ve Şekil-10), SAP ve kontrol grupları arasında OTH değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur.

Tablo-9: NSTEMI ve USAP Gruplarının OTH Değerlerine Göre Karşılaştırılması

	NSTEMI	USAP	p*
OTH (fl)	10.28 ±0.85	9.48 ±0.66	<0.001

*Student t testi



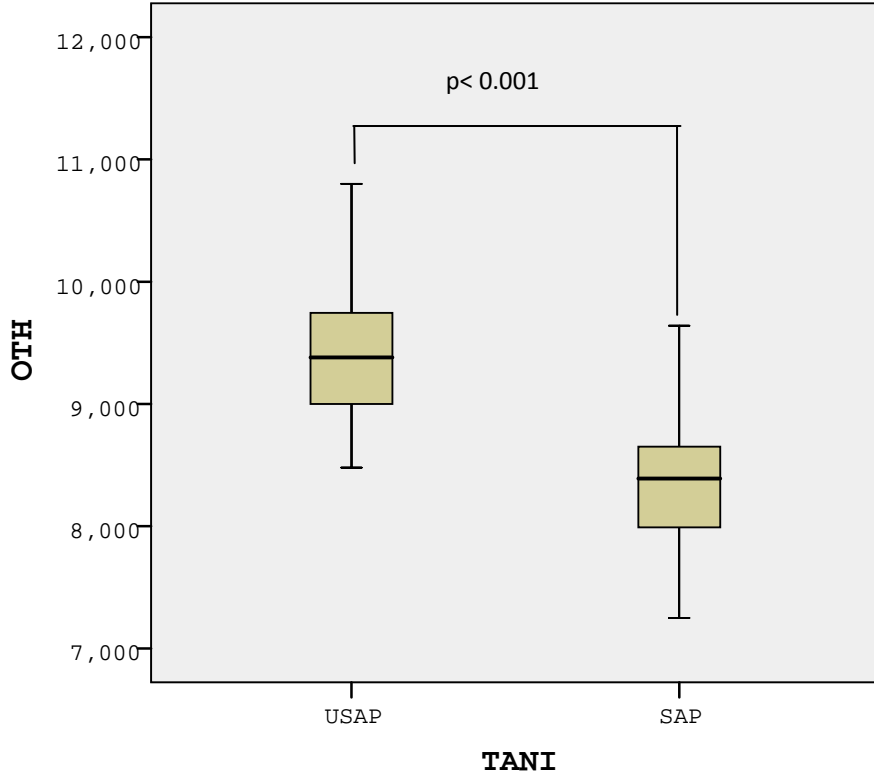
Şekil-10: NSTEMI ve USAP hasta grubu olgularının OTH değerleri dağılımı

Yine USAP ve SAP grupları arasında OTH açısından USAP hasta grubunda daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (Tablo-10 ve Şekil-11)

Tablo-10: SAP ve USAP Gruplarının OTH Değerlerine Göre Karşılaştırılması

	SAP	USAP	p*
OTH (fl)	8.36 ±0.61	9.48 ±0.66	<0.001

*Student t testi



Şekil-11: USAP ve SAP hasta grubu olgularının OTH değerleri dağılımı

Yapılan varyans analizinde yaş, hipertansiyon ve sigara kullanımı kontrol altına alındıktan sonra tüm gruplar arasında ortalama trombosit hacmi değeri açısından istatistiksel anlamlılık devam etmekte idi (df: 3, F: 1,18, p= 0.540).

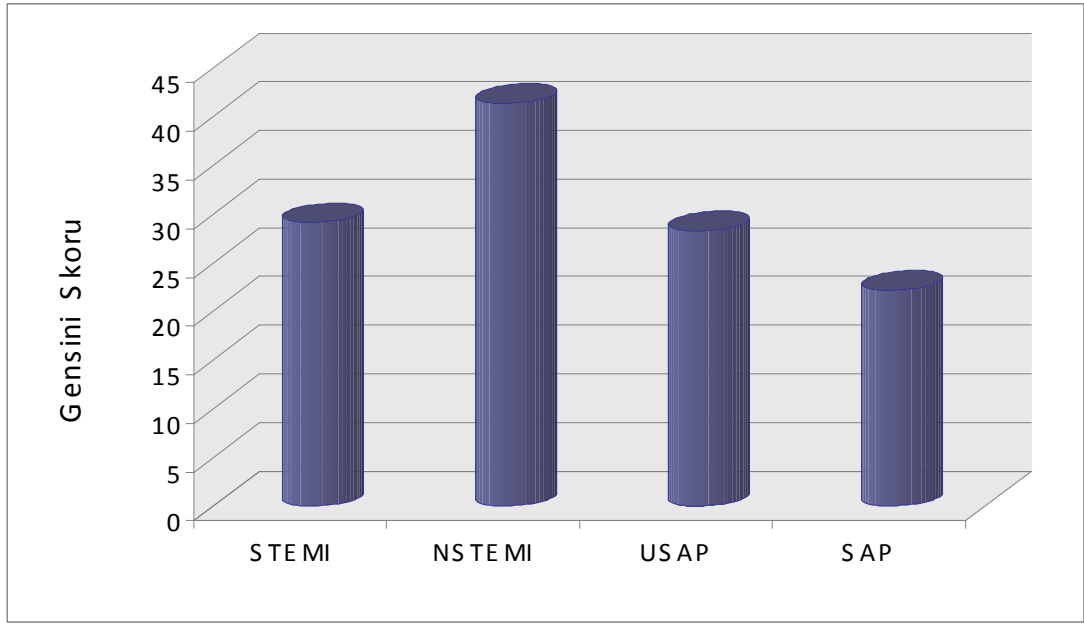
3. Akut koroner Sendromlar, Stabil Koroner Arter Hastalığı ve Kontrol Gruplarında Gensini Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması

Tablo 11 ve Şekil 12' de görüldüğü gibi Gensini skoru NSTEMI grubunda 41.33 olarak en yüksek bulunurken, diğer hasta gruplarında sırasıyla; STEMI grubunda 29.09, USAP grubunda 28.24 ve SAP grubunda 22.12 olarak hesaplanmıştır.

Tablo-11: Hasta Gruplarının Gensini Skoru Değerlerinin Karşılaştırılması

	STEMI	NSTEMI	USAP	SAP	p*
Gensini Skoru	29.09 ±19.24	41.33 ±27.50	28.24 ±26.6	22.12 ±18.63	<0.001

*Student t testi



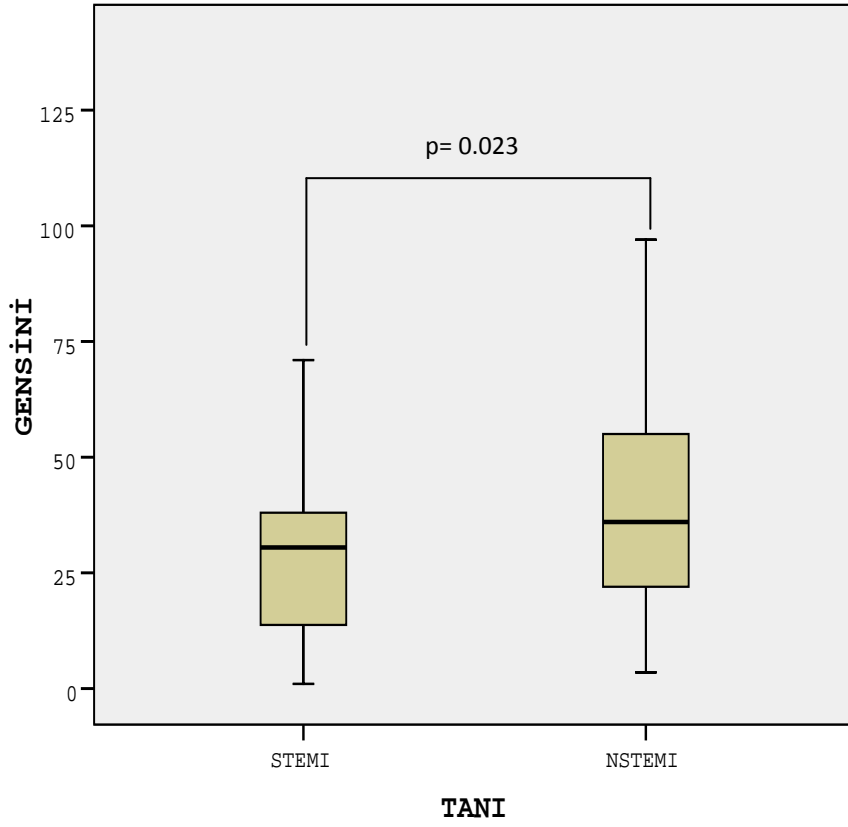
Şekil-12: Hasta gruplarının Gensini skoru değerlerine göre dağılımı

NSTEMI grubu ile STEMI ve USAP hasta grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır. (Tablo 12, 13 ve Şekil 13, 14)

Tablo-12: STEMI ve NSTEMI Gruplarının Gensini Skoruna Göre Karşılaştırılması

	STEMI	NSTEMI	p*
Gensini Skoru	29.09 ±19.24	41.33 ±27.50	0.023

*Student t testi

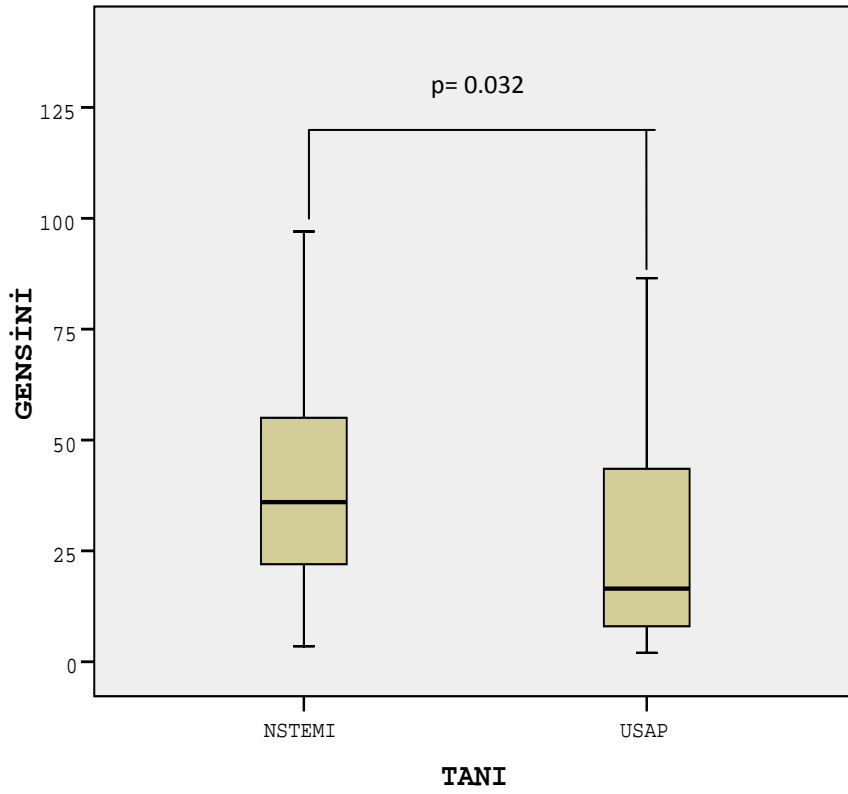


Şekil-13: STEMI ve NSTEMI hasta grubu olgularının Gensini skoru ortalama değerleri

Tablo-13: NSTEMI ve USAP Gruplarının Gensini Skoruna Göre Karşılaştırılması

	NSTEMI	USAP	p*
Gensini Skoru	41.33 ±27.50	28.24 ±26.6	0.032

*Student t testi



Şekil-14: NSTEMI ve USAP hasta grubu olgularının Gensini skoru ortalama değerleri

STEMI ve USAP grupları Gensini skoru açısından benzer idi. STEMI grubu ise sadece SAP ile istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermekteydi. USAP ve SAP grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. (Tablo-14)

Tablo-14: SAP ve USAP Gruplarının Gensini Skoruna göre karşılaştırılması

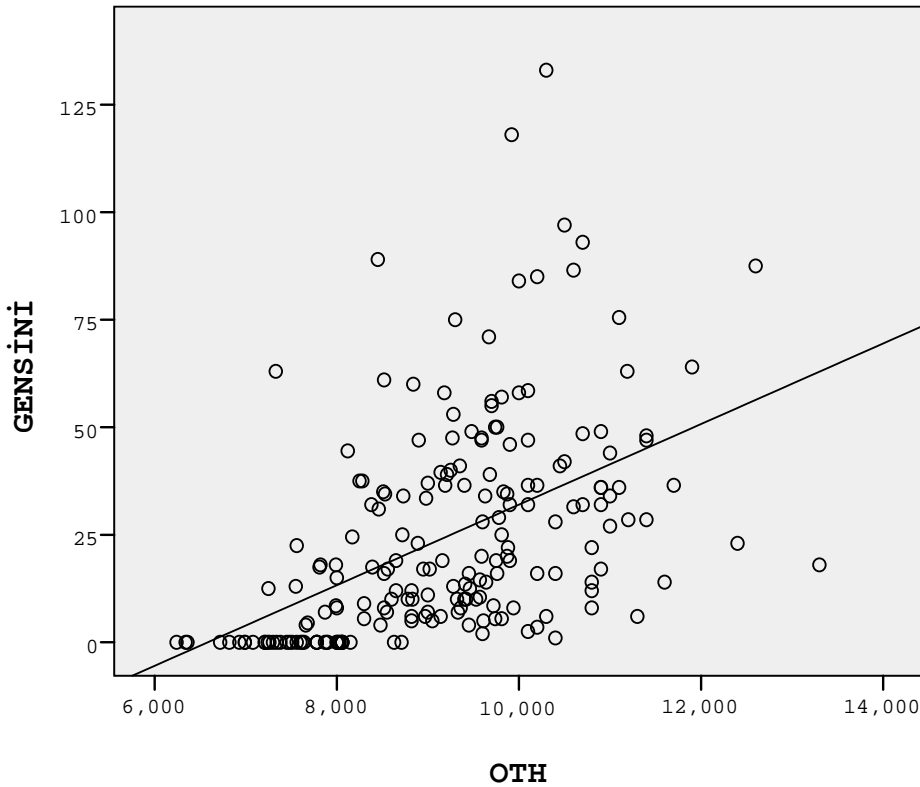
	SAP	USAP	p*
Gensini Skoru	22.12 ±18.63	28.24 ±26.6	0.251

*Student t testi

Yapılan varyans analizinde, yaş, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve sigara kullanımı kontrol altına alındıktan sonra tüm gruplar arasında Gensini skoru açısından istatistiksel anlamlılık devam etmekte idi (df: 1, F: 1,1, p= 0.304).

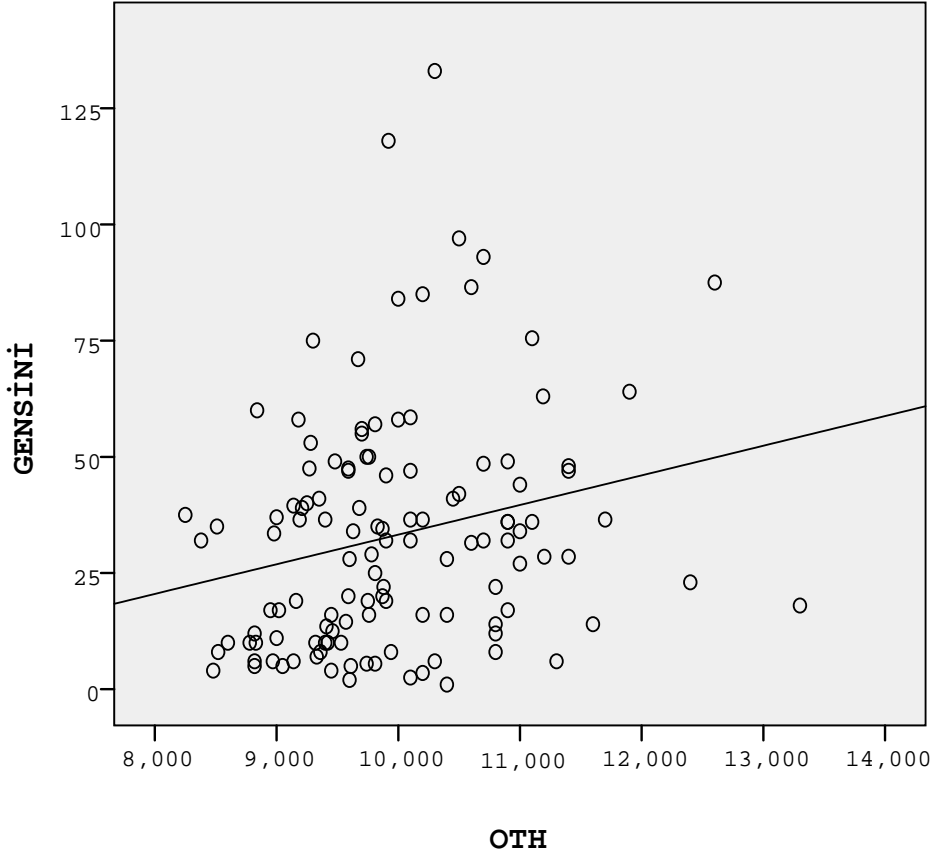
4. Ortalama Trombosit Hacmi ile Gensini Skoru Arasındaki İlişki

Şekil 15'te görüldüğü gibi tüm koroner arter hastalığı gruplarındaki olgular birlikte değerlendirildiğinde OTH ile Gensini skoru arasında pozitif korelasyon izlenmiştir (r: 0.490, p<0.001)



Şekil-15: Tüm KAH grupları birlikte ele alındığında Ortalama trombosit hacmi ile Gensini skoru arasındaki korelasyon grafiği

Sadece akut koroner sendrom (STEMI, NSTEMI, USAP) hastaları tek grup olarak birlikte değerlendirildiğinde OTH ile Gensini skoru arasında yine pozitif yönde korelasyon saptanmıştır (r: 0,230, p: 0,011). (Şekil-16)

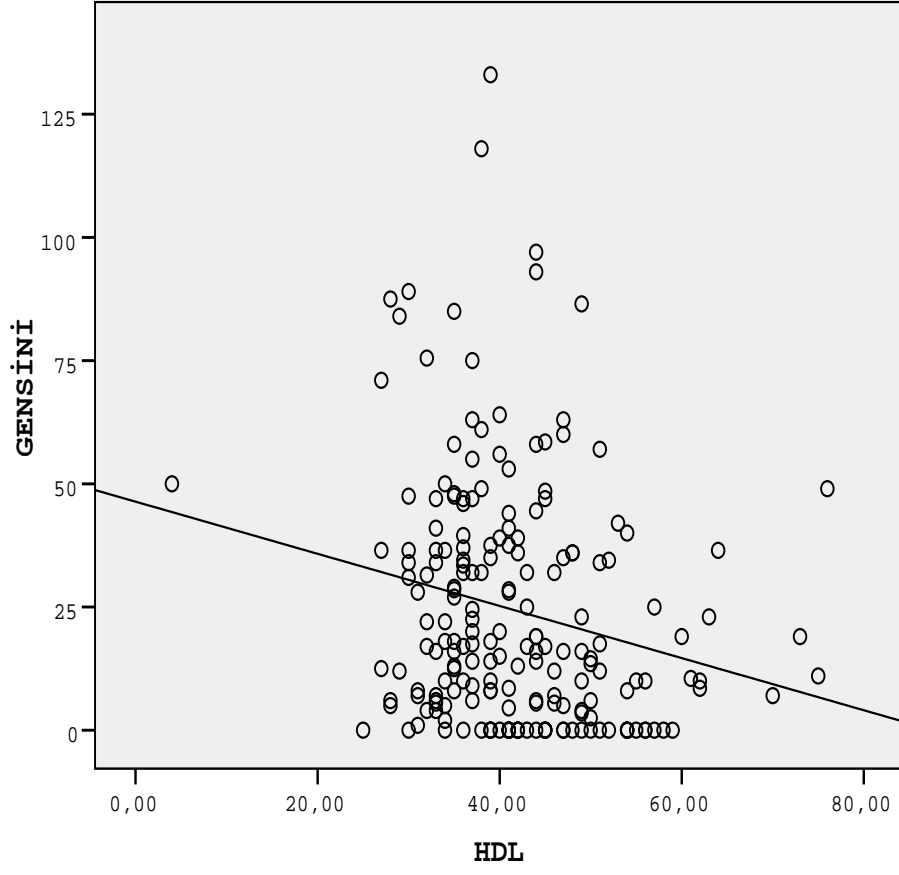


Şekil-16: Akut koroner sendromlu hastalarda Ortalama trombosit hacmi ile Gensini skoru arasındaki korelasyon grafiği

Ancak her bir KAH grubu, OTH ve Gensini skoru ilişkisi açısından ayrı ayrı incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir bağıntı bulunamamıştır (STEMI için $r: 0,068$, $p: 0,677$; NSTEMI için $r: 0,214$, $p: 0,173$; USAP için $r: 0,299$, $p: 0,061$; SAP için $r: -0,034$, $p: 0,842$).

5. Gensini Skoru İle Serum Lipid Düzeyleri Arasındaki İlişki

Şekil-17’de görülmekte olduğu üzere tüm KAH gruplarındaki olgular birlikte değerlendirildiğinde serum HDL düzeyi ile Gensini skoru arasında negatif yönde bir korelasyon mevcuttur ($r: -0,207$, $p: 0,003$). Ancak diğer serum lipid parametreleri ile Gensini skoru arasında herhangi bir ilişki saptanamamıştır.



Şekil-17: Tüm koroner arter hastalarının Gensini skoru ve HDL düzeyleri arasındaki korelasyon grafiği

TARTIŞMA ve SONUÇ

Trombositler ateroskleroz ve akut komplikasyonlarının gelişiminde anahtar rol oynamaktadır. Trombositlerin fiziksel ve kimyasal özellikleri, trombosit büyüklüğü ile alakalıdır. Büyük yapıdaki trombositler metabolik olarak daha aktiftir (93, 95). Küçük olanlara göre daha fazla alfa granül ve daha fazla platelet kaynaklı maddeler içermekte olup adezyona ve agregasyona daha yatkındırlar (93, 94). Trombosit büyüklüğü, intrasellüler kalsiyum düzeyinde, tromboksan A2 sentezinde, serotonin ve alfa-tromboglobülin salınımında ve adezyon molekülü ekspresyonunda artma gibi trombosit aktivasyon göstergeleri ile ilişkilidir (96). Büyük trombositlerin daha aktif olmasından ötürü trombosit hacmi, trombosit fonksiyonlarının belirleyicilerinden biridir. Daha büyük trombosit hacmini gösteren artmış OTH, trombosit fonksiyonlarının ve aktivasyonunun göstergesi olarak değerlendirilmekte ve artmış kardiyovasküler hastalık riskinin göstergesi olarak kabul edilmektedir (93-95).

Aterosklerotik plaklar vasküler lümenin ince fibröz kapsül ile ayrılan lipid içeren bir çekirdekten ibarettir. Stabil koroner arter hastalığının AKS' ye dönüşmesinde aterosklerotik plağın yırtılması ve üzerine trombüs eklenmesi anahtar role sahiptir. Trombositler AKS' nin gelişmesinde çok önemli bir role sahiptir. Trombosit agregasyon yeteneğinde artma koroner olay gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir (117). Akut MI lı ve USAP lı hastaların daha büyük hacimli trombositlere sahip oldukları ve bunların küçük trombositlere göre daha aktif olduğu saptanmıştır. Büyük hacimli ve aktif trombositlerin AKS için bir risk göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (118). Kristensen ve Martin (117) büyük hacimli trombositlerin küçüklere nazaran daha aktif olduğunu, büyük hacimli trombositlerin AKS için bir risk göstergesi olabileceğini iddia etmişlerdir. Cameron ve ark. (119) akut MI' lı hastalarda kontrol grubundakilere göre trombosit volümünün daha yüksek, sayısının ise daha düşük olduğunu bildirmişlerdir. Pizzuli ve ark. (120) kararsız anginalı hastalarla, kararlı anginalı ve kardiyak olmayan göğüs ağrılı hastalarda

OTH'yi karşılaştırmış ve kararsız anginalı hastalarda OTH' nin daha yüksek, trombosit sayısının ise daha düşük olduğunu bulmuşlardır. Yeşilbursa ve ark.'nın (121) yaptığı çalışmada, akut koroner olaylarda OTH'nin artmış, trombosit sayısının ise azalmış olduğu tespit edilmiştir. Benzer şekilde Doğan ve ark.'nın (122) yaptığı çalışmada akut MI ve kararsız anginalı hastalarda OTH kararlı anginalı hastalar ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ancak trombosit sayısında farklılık saptanmamıştır.

Gensini skoru koroner hastalığı ciddiyetini değerlendirmede kabul edilmiş bir skorlama sistemidir (116). Çalışmamızda akut koroner sendrom hastaları (STEMI, NSTEMI, USAP), stabil angina pectoris ve koroner anjiyografisi normal olan kontrol vakaları dahil edilerek ortalama trombosit hacmi ve gensini skoru hesaplaması yapılmıştır. Neticede literatür bilgilerini destekleyen sonuçlar elde edilmiştir. OTH değeri NSTEMI grubunda en yüksek olarak saptanmış olup, miyokard enfarktüsü (NSTEMI, STEMI) hastalarında kararsız angina, stabil angina pectoris hastaları ve kontrol grubu vakalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Kararsız anginalı hastalarda ise stabil angina ve kontrol grubuna kıyasla OTH düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Mathur ve ark. (115) 15 USAP, 15 akut MI ve 20 sağlıklı gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada, USAP ve MI grubunda OTH'nin kontrol grubuna göre yüksek olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada bizimkinden farklı olarak USAP grubunda OTH, MI grubuna göre daha yüksek olarak bildirilirken, Şenaran ve ark.'nın (7) yaptıkları bir çalışmada ise MI grubunda, trombopoetin düzeyi ile korele olarak USAP grubundan daha yüksek OTH saptanmıştır. Her ne kadar bu çalışmalardaki sonuçlar birbirleriyle uyumsuz gözükse de 981 hastayı içeren Pizzuli ve ark.'nın (120) yaptığı geniş çaplı araştırmada bizim çalışmamızda da olduğu gibi USAP grubunda, kontrol ve SAP grubuna göre anlamlı olarak yüksek belirlenen OTH, pretrombotik açıdan USAP grubunun da MI kadar riskli olduğunu ve USAP'lı hastaların akut koroner sendrom spektrumunda yer almasını açıklar niteliktedir. Çünkü akut iskemik olayların küçümsenemeyecek bir kısmı tıkaçıcı olmayan lezyonlardan gelişmekte ve ani ölümler de sıklıkla öncesinde hiç bir semptomu olmayan hastalarda

görülmektedir. Bu da darlığın şiddetinden çok plağın özellikleri ve plakla ilişkili faktörlerin önemini ortaya koymaktadır. Otopsi çalışmalarında yırtılarak tromboze olan ve ani kardiyak ölüme yol açan lezyon, “yüksek riskli/hassas (vulnerable) plak” olarak tanımlanmıştır. Son yıllarda kardiyovasküler araştırmalar, yüksek riskli plağı, çatlayıp AKS’ ye yol açmadan tanımaya yönelmiştir. Şu an için elimizde var olan tanı ve tarama yöntemleri de risk altındaki hastaları akut olayın öncesinde belirlemek için yeterli olmadığı düşünülürse OTH bu noktada önemli bir belirteç olabilir.

Çalışmamızda SAP grubu ve kontrol grubu arasında OTH açısından stabil angina hasta grubunda daha yüksek olmak üzere istatistiksel olarak anlamlı farklılık belirlenmiştir. Benzer şekilde McGill ve ark. (123) tüm major risk faktörlerini de içeren çalışmalarında stabil iskemik kalp hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre OTH’nin daha yüksek olduğunu ve bu hastalarda trombositlerin adrenaline agregasyon yanıtının daha çabuk olduğunu bildirmişlerdir. Buriachkovskaia ve ark. (112) koroner kalp hastalığı olan 33 hasta ve 16 sağlıklı kişi üzerinde yaptıkları çalışmada ortalama trombosit hacmini hasta grubunda anlamlı olarak artmış bulmuşlardır ($p < 0,05$). Yapılan başka bir çalışmada ise, koroner bakım ünitesine gelen 175 hasta değerlendirilmiştir. Olguların 103’üne klinik olarak akut MI tanısı konulmuştur (MI grubu). 72’sinde ise göğüs ağrısı ve EKG’lerinde miyokardiyal iskemi bulguları olup akut MI’nın diğer bulguları bulunmamaktaydı (kontrol grubu). MI grubu, trombosit sayımı ve trombosit hacmi parametreleri değerlendirilerek iki gruba ayrılmıştır. MI grubunun %65’lik büyük bölümünde OTH yüksek, trombosit sayısı düşük bulunmuştur. MI grubunun geri kalanı ise kontrol grubundan farksızdı. Hacim dispersiyonu, asimetri ve konveksite açısından değerlendirildiğinde OTH yüksek hastalarda, belirgin olarak farklılık saptanmıştır. Bu şekildeki trombosit hacim dağılımının, iskemik kalp hastalığının pretrombotik bir göstergesi olduğu ileri sürülmüştür (8). 55 akut MI ve 9 kalp yetersizliği hastasında OTH ve trombosit sayısının araştırıldığı bir başka çalışmada, akut MI grubunda başlangıçta 13 fl’den büyük olan dev trombositlerde zamanla rölatif olarak azalma saptanmıştır. Ancak bu durum daha sonraki takiplerde görülmemiştir.

Bu sonuçlar bize trombüs gelişimi sırasında daha aktif fonksiyonu olan büyük trombositlerin kullanıldığını ve zamanla kandaki ölçümlerde rölatif olarak azaldığını düşündürmektedir (9). Khandekar ve ark. (111) 94 unstabil anjinalı veya akut myokard infarktüsülü hasta, 70 stabil koroner arter hastalığı olan hasta ve 46 sağlıklı kontrol grubu olmak üzere 3 grupta yaptığı çalışmada ortalama trombosit hacminin kararsız anginası veya akut miyokard infarktüsü olan hasta grubunda diğer 2 gruba göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek bulunmuşlardır, ve aynı çalışmada büyük trombositlerin hemostatik olarak daha aktif olduklarını ve koroner trombüsün gelişiminde bir risk faktörü oldukları sonucuna varmışlardır. Bizim çalışmamızda da bahsi geçen çalışmaların sonuçlarıyla paralel nitelikte olarak NSTEMI ve STEMI hastalarından oluşan her iki MI alt grubu ve USAP grubunda, stabil koroner arter hastaları ve kontrol grubuna göre OTH anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş olup, buna ek olarak MI' lı hastalardaki trombosit sayısı kontrol grubu ile karşılaştırıldığında anlamlı ölçüde düşük saptanmıştır.

Yine bizim çalışmamızda tüm koroner arter hastalığı alt gruplarının koroner anjiyografi sonuçları incelenip, Gensini skoru kullanılarak koroner arter hastalığı ciddiyeti değerlendirilmiştir. Sonuçta Gensini skoru NSTEMI hastalarında en yüksek hesaplanmış olup; STEMI, USAP, SAP ve kontrol olguları ile NSTEMI grubu arasında anlamlı fark bulunmuştur. Ayrıca hesaplanan Gensini skorları ile tüm olguların OTH düzeylerini birlikte ele aldığımızda literatürde daha önce yapılan ve bahsettiğimiz çalışma sonuçlarına ek olarak akut koroner sendrom ve stabil koroner arter hastalarında, OTH düzeyleri ve koroner arter hastalığı ciddiyeti arasında ilişki olup olmadığı değerlendirilmiştir. Tüm koroner arter hastaları birlikte incelendiğinde OTH düzeyi ile gensini skoru arasında pozitif yönde bir korelasyon saptanmış olup bu korelasyon akut koroner sendrom vakaları tek bir grup olarak incelendiğinde de devam etmekte idi. Çalışmamızın sonucuna paralel olarak Tavit ve ark. (113) 205 metabolik sendromlu hastayı koroner anjiyografi sonucuna göre lezyon olmayan, %50'den az stenotik lezyon olan ve %50'den fazla stenotik lezyon olan hastalar olmak üzere 3 gruba ayırmışlar ve koroner arter hastalığının ciddiyetiyle orantılı olarak

ortalama trombosit hacminin arttığını, trombosit sayısının azaldığını görmüşlerdi ($p<0,01$). Fakat araştırmamızı detaylandırıp, akut koroner sendrom alt gruplarının (NSTEMI, STEMI, USAP) her birini OTH ve gensini skoru ilişkisi açısından ayrı ayrı ele aldığımızda anlamlı düzeyde korelasyon saptanamamıştır. Akut koroner sendrom alt gruplarında bu parametreler arasında korelasyon saptanamamasının birkaç sebebi olabilir; OTH düzeyi STEMI ve NSTEMI gruplarında benzer bulunmuştur. Gensini skoru ise NSTEMI grubunda en yüksek olup, STEMI ve USAP grubunda ise ortalama değerleri birbirine çok yakın hesaplanmıştır. Buna karşın OTH değerleri ise STEMI grubunda USAP grubuna göre anlamlı ölçüde yüksek bulunmuş olup USAP grubunda da Gensini skoru dağılım aralığının çok geniş izlenmesi bahsettiğimiz sebepler arasında sayılabilir. Ayrıca STEMI grubundaki hastaların bir kısmına direkt primer perkütan koroner girişim işlemine alınıp koroner görüntüleme yapıldığı gibi, bir kısmına da trombolitik tedavi verildikten bir süre sonra KAG yapılmış olduğu için lezyon açıklığına göre Gensini skorlarının daha düşük hesaplanmasının ve her bir alt grup başına düşen vaka sayısının yeterli miktarda olmamasının da sonucu etkilediği düşünülebilir. Literatürde Gensini skoru ile OTH ilişkisini bir arada değerlendiren başka bir çalışma bulunamamıştır.

Diyabetes mellitus (124), hiperkolesterolemi (125) ve renal arter stenozlu (126) hastalarda artmış trombosit hacmi rapor edilmiştir. Sigara içenlerde de trombosit hacmi yüksek bulunmuştur (101). Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları, aterosklerotik kalp hastalığı için risk faktörü olarak kabul edilen değişkenlerden; yaş, cinsiyet, DM, HT, sigara, total kolesterol, trigliserid, LDL, HDL düzeyleri açısından rastgele seçilmiştir. Tüm hasta gruplarında birçok çalışmada olduğu gibi erkek cinsiyet daha fazla izlenmiştir. Hasta ve kontrol grupları, DM, yaş, total kolesterol, LDL ve trigliserit düzeyleri açısından değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanamamıştır. HT sıklığı USAP grubunda, sigara içimi sıklığı STEMI grubunda diğer tüm gruplara göre yüksek olup HDL düzeyi; NSTEMI grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı ölçüde düşük bulunmuştur. Düşük düzeylerinin artmış kardivasküler riskle ilişkili olduğu

bilinen HDL ile yaptığımız değerlendirmelerde hem SAP hem de AKS grupları birlikte değerlendirildiğinde Gensini skoru düzeyleri ile HDL arasında negatif korelasyon saptanmıştır. HDL' nin antioksidan ve antiaterojenik etkileri ile endotel fonksiyonlarının korunmasında etkili olduğu bilinmektedir. Bu etkilerini, ateroskleroz lipitleri endotelden uzaklaştırarak, NO sentezini düzenleyerek, prostasiklin / tromboksan-A₂ arasındaki dengeyi prostasiklin yönünde değiştirerek gösterir. Ayrıca trombosit fonksiyonları üzerine de etkileri vardır. Trombosit aktive edici faktör inhibisyonu ile trombositlerin aktivasyonunu inhibe eder (127, 128). Bu da koroner arter hastalığı ciddiyetini değerlendiren yöntemlerden biri olan Gensini skoru ile HDL düzeyi arasındaki negatif korelasyonu açıklamaktadır.

Tam kan sayımı analizinde antikoagülan olarak Ethylenediaminetetraacetic asid (EDTA)'in kullanımı önerilmektedir (129) ve çalışmamızda da standart EDTA lı kan tüpleri kullanılmıştır. Antikoagülan olarak EDTA kullanıldığında ortalama trombosit hacmi zamanla bir miktar artar (130, 131). Bununla beraber yapılan bir çalışma kan alımından sonra 2 saat içinde analiz yapıldığında trombosit hacmindeki bu artış yaklaşık <0.5 fL'dir (132). Çalışmamızda akut koroner sendrom tanısı almış tüm hastaların tam kan sayımı örnekleri acile gelir gelmez alınıp bekletilmeden laboratuvarında çalışılmış olduğu için ortalama trombosit hacminde önemli düzeyde bir artış beklenmemiştir. Stabil angina pectoris ve kontrol grubu olgularının büyük bir çoğunluğunun hemogram örnekleri ise poliklinik şartlarında çalışılmış olduğu için ortalama trombosit hacmi değerlerinde zamanla bir miktar artış olması beklenmekle birlikte çalışmamızın neticesine bakıldığında bu artışın sonucu değiştirmedeği aşikardır.

İlaç kullanımı ile OTH değişkenliği hakkında yapılmış az sayıda çalışma olmakla birlikte aspirin, β -bloker, anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri, statin gibi standart tedavide kullanılan ilaçların trombosit sayısı ve OTH'ni etkilemediği gösterilmiştir (133). Ancak çalışmamızda olguların ilaç kullanımı değerlendirmeye alınmamıştır.

Sonuç olarak bu çalışmada, MI ve USAP hastalarının akut döneminde OTH yüksekliği ve trombosit sayısı düşüklüğünün (özellikle akut MI'da), pretrombotik durumun bir göstergesi olabileceği saptanmış olup daha önce bu konu ile ilgili yapılmış olan çalışmaları destekler niteliktedir. Üzerinde durduğumuz en önemli sonuç ise akut koroner sendrom hastalarında OTH ve Gensini skoru düzeyleri arasındaki pozitif korelasyondur. Bizim çalışmamızda koroner arter hastalığı ciddiyetinin değerlendirilmesi için Gensini skorlama sistemi kullanılmıştır. Gensini skorlama sistemi bilindiği gibi, koroner arterlerde özellikle hemodinamik açıdan anlamlı olan lezyonlara odaklanan bir skorlama sistemidir. İnflamatuvar durumun koroner arterlerdeki sadece hemodinamik açıdan anlamlı lezyonlarda değil, aynı zamanda plaklarda da aktif bir şekilde devam ettiği göz önünde bulundurulduğunda Gensini skorlama sisteminin bu noktada yetersiz kalabileceği düşünülebilir. Oysa ki OTH düzeyleri AKS' a neden olan hassas plakların komplike olmaya başladığı dönemlerde hızla artış göstermektedir. Bu dezavantajına rağmen yine de çalışmamızda Gensini skoru ile OTH arasında pozitif ilişki saptanmıştır.

Koroner arter hastalığının yaygınlığını ve plak yükünü, hemodinamik açıdan anlamlı lezyonlarla eş zamanlı olarak daha uygun şekilde değerlendirebilen bir skorlama sistemine ihtiyaç vardır. O zaman OTH düzeyleri ile koroner lezyonların ağırlığı arasında daha belirgin bir korelasyon saptanabilir. Bunun için de daha geniş çaplı çalışmalara gereksinim vardır .

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. Endler G, Klimesch A, Sunder-Plassmann H et al. Mean platelet volume is an independent risk factor for myocardial infarction but not for coronary artery disease. *Br J Haematol* 2002, 117:399-04.
6. Bessman JD. The relation of megakaryocyte ploidy to platelet volume. *Am J Hematol* 1984, 16:161-70.
7. Senaran H, Ileri M, Altinbas A et al. Thrombopoietin and mean platelet volume in coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2001, 24:405-8.
8. Trowbridge EA, Martin JF. The platelet volume distribution: a signature of the prethrombotic state in coronary heart disease? *Thromb Haemost* 1987, 58:714-7.
9. Erne P, Wardle J, Sanders K, Lewis SM, Maseri A. Mean platelet volume and size distribution and their sensitivity to agonists in patients with coronary artery disease and congestive heart failure. *Thromb Haemost* 1988, 59:259-63.
10. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991, 83:356-62.
11. 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.
12. Onat A(Editör). Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. İçinde: TEKHARF. İstanbul: Orhan Matbaacılık; 2000: 16-23.
13. 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.

14. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999, 340:115-26.
15. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (second of two parts). *N Engl J Med* 1976, 295:420-5.
16. 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.
17. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji vol. 1, 1.baskı. Çeviri editörü Turkes U, İstanbul: And Yayıncılık; 2003.
18. 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.
19. 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.
20. Ley K. The role of selectins in inflammation and disease. *Trends Mol Med* 2003, 9:263-8.
21. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis--an update. *N Engl J Med* 1986, 314:488-500.
22. 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.
23. 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.
24. Yang Y, Loscalzo J. Regulation of tissue factor expression in human microvascular endothelial cells by nitric oxide. *Circulation* 2000, 101:2144-8.
25. Faulx MD, Wright AT, Hoit BD. Detection of endothelial dysfunction with brachial artery ultrasound scanning. *Am Heart J* 2003, 145:943-51.
26. Irving RJ, Noon JP, Watt GC, Webb DJ, Walker BR. Activation of the endothelin system in insulin resistance. *QJM* 2001, 94:321-6.
27. Sainani GS, Maru VG, Mehra AP. Role of endothelin-1 in genesis of coronary artery disease. *Indian Heart J* 2005, 57:121-7.
28. Libby P. Atheroma: more than mush. *Lancet* 1996, 348 Suppl 1:s4-7.
29. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995, 91:2844-850.
30. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995, 92:657-71.
31. 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.
32. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans* 2001, 29:358-62.

33. Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M et al. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis* 2003, 168:99-106.
34. 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.
35. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997, 272:20963-6.
36. 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.
37. Ross R (eds). *The pathogenesis of atherosclerosis*, 5th edition. Philadelphia: WB Saunders; 1997.
38. 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.
39. 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.
40. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994, 90:2126-46.
41. 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: 295-300.
42. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease - from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999, 147:3-10.
43. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993, 69: 30-7.
44. Stemerman MB, Ross R. Experimental arteriosclerosis. I. Fibrous plaque formation in primates, an electron microscope study. *J Exp Med* 1972, 136:769-789.
45. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004, 90:1385-91.
46. 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.
47. Kultursay H. [The concept of high risk in coronary artery disease]. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002, 2:61-4.
48. 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.

49. 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.
50. 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.
51. 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.
52. Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. *Am J Geriatr Cardiol* 2001, 10:345-7.
53. Maseri A, Crea F, Kaski JC, Davies G. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovasc Dis* 1992, 35:1-18.
54. 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.
55. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989, 80:410-4.
56. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. *Circulation* 1998, 97:1195-206.
57. 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.
58. Fowler NO. "Preinfarctional" angina. A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management. *Circulation* 1971, 44:755-8.
59. 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.
60. 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.
61. 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.
62. 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.
63. 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.

64. Thadani U. Management of patients with chronic stable angina at low risk for serious cardiac events. *Am J Cardiol* 1997, 79:24-30.
65. Freedman SB, Wong CK. Triggers of daily life ischaemia. *Heart* 1998, 80: 489-92.
66. 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.
67. Opie LH. From Cell to Circulation. In: *The Heart*. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998: 287.
68. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions. A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983, 3:187-98.
69. 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.
70. 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.
71. 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.
72. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992, 85:1927-38.
73. 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.
74. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996, 275:1571-6.
75. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995, 130:580-600.
76. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In: *Braunwald's Heart Disease*. Braunwald E, Zipes DP, Libby P(eds), 7th edition: Elsevier Saunders; 2005: 939-59.
77. 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.
78. 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.
79. 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.
80. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med* 1997, 336:1312-4.

81. 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.
82. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D, Tibblin G, Wilhelmsen L. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975, 1:415-20.
83. Libby P, Ridker PM. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. In: Braunwald's Heart Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P(eds), 7th edition: Elsevier Saunders; 2005: 939-59.
84. 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.
85. 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.
86. 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.
87. World Health Organ Tech Rep Ser. In: Roa W(eds). Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: WHO; 2000: 894:i-xii.
88. 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.
89. 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.
90. 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.
91. 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.
92. 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.
93. Hekimsoy Z, Payzin B, Ornek T, Kandogan G. Mean platelet volume in Type 2 diabetic patients. *J Diabetes Complications* 2004, 18:173-6.
94. Park Y, Schoene N, Harris W. Mean platelet volume as an indicator of platelet activation: methodological issues. *Platelets* 2002, 13:301-6.
95. Henning BF, Zidek W, Linder B, Tepel M. Mean platelet volume and coronary heart disease in hemodialysis patients. *Kidney Blood Press Res* 2002, 25:103-8.
96. Bath P, Algert C, Chapman N, Neal B. Association of mean platelet volume with risk of stroke among 3134 individuals with history of cerebrovascular disease. *Stroke* 2004, 35:622-6.

97. Threatte GA. Usefulness of the mean platelet volume. *Clin Lab Med* 1993, 13:937-50.
98. Macey M, Azam U, McCarthy D et al. Evaluation of the anticoagulants EDTA and citrate, theophylline, adenosine, and dipyridamole (CTAD) for assessing platelet activation on the ADVIA 120 hematology system. *Clin Chem* 2002, 48:891-9.
99. Nishioka T, Yokota M, Tsuda I, Tatsumi N. Flow cytometric analysis of platelet activation under calcium ion-chelating conditions. *Clin Lab Haematol* 2002, 24:115-9.
100. Davis WP, Graham P. The effect of hypotonicity on the mean platelet volume of patients with thrombo-embolism. *Clin Lab Haematol* 1992, 14:307-14.
101. Kario K, Matsuo T, Nakao K. Cigarette smoking increases the mean platelet volume in elderly patients with risk factors for atherosclerosis. *Clin Lab Haematol* 1992, 14:281-7.
102. Osselaer JC, Jamart J, Scheiff JM. Platelet distribution width for differential diagnosis of thrombocytosis. *Clin Chem* 1997, 43:1072-6.
103. Sehayek E, Ben-Yosef N, Modan M, Chetrit A, Meytes D. Platelet parameters and aggregation in essential and reactive thrombocytosis. *Am J Clin Pathol* 1988, 90:431-6.
104. Corash L, Chen HY, Levin J et al. Regulation of thrombopoiesis: effects of the degree of thrombocytopenia on megakaryocyte ploidy and platelet volume. *Blood* 1987, 70:177-85.
105. Ford HC, Toomath RJ, Carter JM, Delahunt JW, Fagerstrom JN. Mean platelet volume is increased in hyperthyroidism. *Am J Hematol* 1988, 27:190-3.
106. van Doormaal JJ, van der Meer J, Oosten HR, Halie MR, Doorenbos H. Hypothyroidism leads to more small-sized platelets in circulation. *Thromb Haemost* 1987, 58:964-5.
107. Wedzicha JA, Cotter FE, Empey DW. Platelet size in patients with chronic airflow obstruction with and without hypoxaemia. *Thorax* 1988, 43:61-4.
108. Valkila EH, Salenius JP, Koivula TA. Platelet indices in patients with occlusive carotid artery disease. *Angiology* 1994, 45:361-5.
109. Tohgi H, Suzuki H, Tamura K, Kimura B. Platelet volume, aggregation, and adenosine triphosphate release in cerebral thrombosis. *Stroke* 1991, 22:17-21.
110. O'Malley T, Langhorne P, Elton RA, Stewart C. Platelet size in stroke patients. *Stroke* 1995, 26:995-9.
111. Khandekar MM, Khurana AS, Deshmukh SD et al. Platelet volume indices in patients with coronary artery disease and acute myocardial infarction: an Indian scenario. *J Clin Pathol* 2006, 59:146-9.
112. Buriachkovskaia LI, Poliakova EO, Zorin AV et al. [Platelet activation and inflammation markers in patients with coronary heart disease and depression]. *Ter Arkh* 2006, 78:9-14.
113. Tavit Y, Sen N, Yazici HU et al. Mean platelet volume in patients with metabolic syndrome and its relationship with coronary artery disease. *Thromb Res* 2007, 120:245-50.

114. Martin JF, Bath PM, Burr ML. Influence of platelet size on outcome after myocardial infarction. *Lancet* 1991, 338:1409-11.
115. Mathur A, Robinson MS, Cotton J, Martin JF, Erusalimsky JD. Platelet reactivity in acute coronary syndromes: evidence for differences in platelet behaviour between unstable angina and myocardial infarction. *Thromb Haemost* 2001, 85:989-94.
116. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983, 51:606.
117. Kristensen SD, Martin JF. Megakaryocytes and atherosclerosis. *Clin Sci (Lond)* 1992, 82:353-5.
118. van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999, 19:672-9.
119. Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PH. Platelet size in myocardial infarction. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1983, 287:449-51.
120. Pizzulli L, Yang A, Martin JF, Luderitz B. Changes in platelet size and count in unstable angina compared to stable angina or non-cardiac chest pain. *Eur Heart J* 1998, 19:80-4.
121. Yeşilbursa D, Serdar A ve ark. Akut koroner sendrom ve kararlı anginada trombosit hacim ve sayısındaki değişiklikler. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2003, 16:93-6.
122. Doğan A, Altınbaş A ve ark. Akut Koroner Sendromlarda Trombosit Hacmi. *Türk Girişimsel Kardiyoloji Dergisi* 2001, 5:86-9
123. McGill DA, Ardlie NG. Abnormal platelet reactivity in men with premature coronary heart disease. *Coron Artery Dis* 1994, 5:889-900.
124. Tschöpe D, Roesen P, Esser J et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost* 1991, 17:433-8.
125. Bath PM, Butterworth RJ. Platelet size: measurement, physiology and vascular disease. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1996, 7:157–161.
126. Bath PM, Missouriis CG, Buckenham T, MacGregor GA. Increased platelet volume and platelet mass in patients with atherosclerotic renal artery stenosis. *Clin Sci (Lond)* 1994, 87:253-7.
127. Oravec S, Demuth K, Myara I, Hornyach A. The effect of high density lipoprotein subfractions on endothelial eicosanoid secretion. *Thromb Res* 1998, 92:65-71.
128. Sugatani J, Miwa M, Komiyama Y, Ito S. High-density lipoprotein inhibits the synthesis of platelet-activating factor in human vascular endothelial cells. *J Lipid Mediat Cell Signal* 1996, 13:73-88.
129. Recommendations of the International Council for Standardization in Haematology for Ethylenediaminetetraacetic Acid Anticoagulation of Blood for Blood Cell Counting and Sizing. International Council for Standardization in Haematology: Expert Panel on Cytometry. *Am J Clin Pathol* 1993, 100:371-2.
130. Smyth DW, Martin JF, Michalis L, Bucknall CA, Jewitt DE. Influence of platelet size before coronary angioplasty on subsequent restenosis. *Eur J Clin Invest* 1993, 23:361-7.

- 131.** Bath PM. The routine measurement of platelet size using sodium citrate alone as the anticoagulant. *Thromb Haemost* 1993, 70:687-90.
- 132.** Butterworth RJ, Bath PM. The relationship between mean platelet volume, stroke subtype and clinical outcome. *Platelets* 1998, 9:359–64.
- 133.** Butkiewicz AM, Kemonia H, Dymicka-Piekarska V, Bychowski J. Beta-thromboglobulin and platelets in unstable angina. *Kardiol Pol* 2003, 58:449-55.

KISALTMALAR

- ACD: Asid Sitrat Dekstroz
ACE: Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim
ADP: Adenozin Difosfat
AHA: Amerikan Kalp Birliği
AKS: Akut Koroner Sendrom
CCS: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Sınıflaması
CK: Kreatin Kinaz
CRP: C-Reaktif Protein
Cx: Sirkumfleks Arter
D1: 1. Diyagonal Dal
D2: 2. Diyagonal Dal
DM: Diyabetes Mellitus
EDTA: Ethylenediaminetetraacetic asid
EKG: Elektrokardiyografi
ET-1: Endotelin-1
FGF: Fibroblast Büyüme Faktörü
GP: Glikoprotein
HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein
Hs-CRP: Yüksek Duyarlıklı CRP
HT: Hipertansiyon
ICAM-1: Intracellular Adhesion Molecule-1
IFN- γ : İnterferon Gama
IL-1: İnterlökin-1
IL-1 β : İnterlökin-1 β
İKH : İskemik kalp hastalığı
KAH: Koroner Arter Hastalığı
LAD: Sol Ön İnen Arter
LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein
LMCA: Sol Ana Koroner Arter

MCP-1: Monosit Kemotaktik Protein-1
MI: Miyokard İnfarktüsü
NO: Nitrik Oksit
NSTE-AKS: ST yükselmesi bulunmayan akut koroner sendrom
NSTEMI: ST Segment Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü
OM1: 1.Obtus Marginal Dal
OM2: 2.Obtus Marginal Dal
Ort±SS: Ortalama ± Standart Sapma
OTH: Ortalama trombosit hacmi
Ox-LDL:Okside LDL
PAH: Periferik Arter Hastalığı
PAI-1: Plasminogen Activator Inhibitor-1
pd: Posterior Descending Arter
PDGF: Platelet-Derived Growth Factor
PGI2: Prostasiklin
PL: Posterolateral Dal
RCA: Sağ Koroner Arter
S: Septal Dal
SAP: Stabil Angina Pektoris
SĞK: Sağ Koroner Arter
SLK: Sol Koroner Arter
STE-AKS: ST yükselmesi bulunan akut koroner sendrom
STEMI: ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması
TGF-β: Transforming Growth Factor- β
TNF-α: Tumor Necrosis Factor- α
TxA2: Tromboksan A2
USAP: Kararsız Angina Pektoris
VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VKİ: Vücut kitle indeksi
WHO: Dünya Sağlık Örgütü

TEŞEKKÜR

Herşeyden önce bana bu yaşıma kadar desteğini hiç esirgemeyen sevgili annem Serpil KUŞTARCI, babam Mehmet KUŞTARCI ve kardeşim Alper KUŞTARCI' ya,

Uzmanlık eğitimim süresince değerli katkılarından dolayı sayın hocalarıma; öncelikle tez danışmanım, Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ali AYDINLAR olmak üzere, Prof. Dr. Ethem KUMBAY, Prof. Dr. Ali Rıza KAZAZOĞLU, Prof. Dr. Osman Akın SERDAR, Prof. Dr. Sümeyye GÜLLÜLÜ, Prof. Dr. Dilek YEŞİLBURSA, Prof. Dr. İbrahim BARAN, Doç. Dr. Bülent ÖZDEMİR, Doç. Dr. Aysel Aydın KADERLİ ve Yrd. Doç. Dr. Tunay ŞENTÜRK'e,

Tıp fakültesi eğitimi boyunca zorluklara birlikte göğüs gerdiğim değerli dostum ve meslektaşım Uzm. Dr. Ömer ŞAHİN'e

5 yıllık uzmanlık eğitimim boyunca beraber çalışmaktan gurur duyduğum öncelikle Uzm. Dr. Osman ÖZDABAKOĞLU, Uzm. Dr. Can ÖZBEK ve Araştırma Görevlisi Dr. Ahmet TÜTÜNCÜ olmak üzere tüm çalışma arkadaşlarıma,

Ve ihtisas süresi boyunca her türlü yanımda olan, isimlerini sayamadığım Uludağ Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZGEÇMİŞ

06.08.1982 tarihinde Sivas'ta doğdum. İlköğrenimimi 1989-1993 yılları arasında, orta ve lise öğrenimimi ise 1993-2000 yılları arasında Sivas'ta tamamladım. 2000 yılında tıp lisans eğitimi için Sivas Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başladım. 2006 yılında fakülteyi tamamladıktan sonra Eylül 2006 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.