

T.C.
İstanbul Üniversitesi
Cerrahpaşa Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı
Tez Danışmanı: Prof. Dr. İbrahim Keleş

**AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA SERUM
MİYELOPEROKSİDAZ DÜZEYİ İLE HASTANE İÇİ
KARDİYOVASKÜLER SONLANIM NOKTALARI VE
KORONER ANJİOGRAFİK SONUÇLARIN İLİŞKİSİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Mehmet Bülent Vatan

İstanbul 2007

Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda çalıştığım süre boyunca eğitimime katkıda bulunan başta Anabilim Dalı başkanı Sayın Prof. Dr. Vural Ali Vural olmak üzere tüm öğretim üyelerine, tezimin hazırlanmasının her aşamasında değerli katkı ve yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Prof. Dr. İbrahim Keleş'e ve her zaman verdikleri destek nedeniyle yanımda olan çalışma arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Dr. Mehmet Bülent Vatan

İstanbul 2007

İÇİNDEKİLER

• ÖZET	4
• SUMMARY	6
• KISALTMALAR	8
• GİRİŞ	9
• BİRİNCİ BÖLÜM	12
• İKİNCİ BÖLÜM.....	17
• ÜÇÜNCÜ BÖLÜM	30
• BULGULAR	35
• TARTIŞMA	45
• KAYNAKLAR.....	50

ÖZET

Akut koroner sendrom hastalarında serum miyeloperoksidaz düzeyi ile hastane içi kardiyovasküler sonlanım noktaları ve koroner anjiyografik sonuçların ilişkisi

GİRİŞ VE AMAÇ: Aterosklerotik koroner arter hastalığının patogenezinde inflamatuvar faktörler önemli rol oynamaktadır. Miyeloperoksidaz nötrofillerden salgılanan; aterosklerotik sürecin tüm safhalarıyla beraber özellikle plak rüptürü gelişim sürecinde rol oynayan önemli bir inflamatuvar mediatördür. Çalışmamızda miyeloperoksidazın serumdaki düzeyi ile koroner arter hastalığının şiddeti, yaygınlığı ve prognozu arasındaki ilişki araştırılmıştır.

YÖNTEM: Akut koroner sendrom tanısıyla yatırılan 158 hasta çalışmaya alındı. Hastalardan başvuru sırasında alınan venöz kan örneklerinden ELİSA yöntemiyle serum miyeloperoksidaz düzeyleri ölçüldü. Yatış süresince gelişen ölüm, reinfarktüs, tekrarlayan angina, acil damar revaskülarizasyon gereksinimi, klinik kalp yetersizliği, kardiyojenik şok, aritmi ve ileti bozuklukları ile serum miyeloperoksidaz düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirildi. Koroner anjiyografi yapılan 112 hastada koroner arter hastalığı varlığı ve yaygınlığı (Gensini skoru) ile miyeloperoksidaz düzeyi ilişkisi değerlendirildi. Tedaviye yanıtın değerlendirildiği ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü grubunda fibrinolitik tedavi sonrası 90. dakikadaki ST segment rezolüzyonu ile miyeloperoksidaz düzeyi ilişkisi incelendi.

BULGULAR: : ST yükselmeli Mİ, ST yükselmez Mİ ve kararsız angina pektorisli hastalar için ortalama miyeloperoksidaz seviyeleri sırası ile; 531.32 ± 372.65 $\mu\text{g/l}$, 417.85 ± 339.958 $\mu\text{g/l}$ ve 339.28 ± 258.15 $\mu\text{g/l}$ idi. Hastane içi kardiyovasküler sonlanım noktalarından ölüm ($p < 0.001$), reinfarktüs ($p < 0.05$), tekrarlayan angina ($p < 0.001$), acil revaskülarizasyon gereksinimi ($p < 0.05$), kalp yetersizliği ($p < 0.01$) ve kardiyojenik şok ($p < 0.001$) gelişen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek miyeloperoksidaz düzeyleri saptandı. Trombolitik tedavi uygulanan ST yükselmeli Mİ'li hastalarda başarısız tromboliz gözlenenlerin miyeloperoksidaz seviyeleri, damar açıklığı sağlananlara göre daha yüksek bulundu.

($p < 0.001$). Hastalarda serum miyeloperoksidaz seviyesinin anjiyografik Gensini skoru ile iyi derecede korele olduğu gözlemlendi ($r = 0.6, p < 0.01$).

SONUÇ: Akut koroner sendromum tüm spektrumlarında serum miyeloperoksidaz düzeyi hastane içi kardiyovasküler prognozu ve koroner arter hastalığı yaygınlığını göstermede önemli bir belirteçtir.

SUMMARY

Serum myeloperoxidase level is associated with in-hospital major cardiovascular events and extent of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes

BACKGROUND: Polymorphonuclear neutrophils (PMNs) have gained attention as critical mediators of acute coronary syndromes. Myeloperoxidase is one of the most quantitative mediators expressed by activated PMNs.

AIM OF THE STUDY: The aim of the study was to investigate the association of serum myeloperoxidase levels with risk of major cardiovascular events and the extent of coronary artery disease defined by Gensini score.during hospitalization.

METHODS: One hundred fifty eight patients with acute coronary sendromes were included to our study. Blood samples for biochemical analysis of myeloperoxidase were drawn on admission to coronary care unit. Coronary angiography was performed in 112 patients during hospitalization. Gensini score was computed by assigning the severity score to each coronary stenosis.

RESULTS : Mean serum myeloperoxidase level for ST segment elevation MI, non-ST segment elevation MI and unstable angina pectoris were $531,32 \pm 372,65 \mu\text{g/l}$, $417,85 \pm 339,958 \mu\text{g/l}$, and $339,28 \pm 258,15 \mu\text{g/l}$, respectively. Increased plasma levels of myeloperoxidase was found to be significantly correlated with increased mortality ($p < 0,001$), recurrent angina ($p < 0,001$), clinical heart failure ($p < 0,01$), cardiogenic shock ($p < 0,001$), urgent revascularization procedures ($p < 0,05$), reinfarction ($p < 0,05$) risk and failed thrombolysis ($p < 0,001$) during hospitalization. We found a significant association between increased serum myeloperoxidase levels and angiographic Gensini score ($r :0,6, p < 0,01$).

CONCLUSION: Serum myeloperoxidase level is well correlated with extent of coronary artery disease. Serum myeloperoxidase level is also associated with in-

hospital risk of major cardiovascular events for all types of acute coronary syndrome presentations.

Anlatım içinde geçen kısaltmaların açılımı;

HT	Hipertansiyon
DM	Diabetes mellitus
AKS,	Akut Koroner Sendrom
ACS	İnterlökin
IL	Koroner bakım ünitesi
KBÜ	C-Reaktif Protein
CRP	Elektrokardiyografi
EKG	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VLDL	Yüksel Yoğunluklu Lipoprotein
HDL	Koroner Arter Hastalığı
KAH	Miyeloperoksidaz
MPO	Konjestif Kalp Yetersizliği
KKY	Sol Ön İnen Arter
LAD	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LDL	Sol Ana Koroner Arter
LMCA	Miyokard İnfarktüsü
Mi, MI	Kararsız angina pectoris
USAP	Perkutan Koroner Gişim
PKG,PT	Doku Plazminojen Aktivatörü
CA	Streptokinaz
t-PA	
SKZ	

AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA SERUM MİYELOPEROKSİDAZ DÜZEYİ İLE HASTANE İÇİ KARDİYOVASKÜLER SONLANIM NOKTALARI VE KORONER ANJİOGRAFİK SONUÇLARIN İLİŞKİSİ

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklardan primer ve sekonder korunmada yeni yoğun tedavi yaklaşımlarına rağmen aterosklerotik kalp hastalıklarına bağlı ölümler dünyada ve ülkemizde halen en sık ölüm nedeni olmaya devam etmektedir. Aterosklerozun oluşum ve gelişiminde genetik, çevresel, hemostatik ve inflamatuvar faktörler rol oynamaktadır.

Aterosklerotik koroner arter hastalığı, koroner arter duvarında çocukluk çağından itibaren görülebilen yağlı çizgilenmelerle başlayıp inflamatuvar ve hemostatik faktörlerin yoğun olarak aktif olduğu plak rüptürü ile sonuçlanabilen progresif bir süreçtir. Aterosklerotik plak rüptürü sonucu oluşan klinik tablo akut koroner sendrom olarak tanımlanmıştır.

Aterosklerotik süreç ilk olarak endotel hasarı ve bunun sonucunda oluşan endotel disfonksiyonu ile başlamaktadır.Çeşitli hayvan modellerinde; endotel disfonksiyonunun, damar duvarında lipid birikimi ile eşzamanlı olarak inflamatuvar sitokinler ve hemodinamik etkiler sonucu oluştuğu kanısına varılmıştır.(1) Aktive olan endotel hücrelerinin ürettiği çeşitli adezyon molekülleri (ör: VCAM-1), sitokinler ve büyüme faktörlerinin etkisiyle arter duvarında lokal bir inflamatuvar aktivite başlamaktadır.(2) Bu olay aterosklerotik sürecin en belli başlı karakteristiğidir.

İnflamatuvar proçes sadece aterosklerozun başlangıcında ve gelişiminde değil aynı zamanda son safha olan plak rüptürü ve trombotik komplikasyonların oluşumunda da rol oynar. (3)

Koroner arter duvarında oluşan aterosklerotik plağın rüptür ya da erozyonu, koroner vazomotor tonüste değişiklik, trombosit kümeleşmesi ve trombus oluşumu

sonucu akut koroner sendrom olarak tanımlanan tablo oluşur.(4-5) Akut koroner sendrom, miyokard nekrozunun biyokimyasal kanıtının gösterilemediği kararsız angina pectoristen, ST yükselmeli miyokard infarktüsüne kadar değişebilen iskemik kardiyak olaylar dizisini tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Akut koroner sendrom koroner dolaşımında artmış trombosit aktivasyonu ve agregasyonu ile karakterizedir. Yırtılmış veya erozyona uğramış aterosklerotik plak üzerinde oluşan trombus formasyonu ve trombosit agregatlarının distal mikroembolizasyonu, akut koroner sendromda miyosit hasarından sorumlu ana etkindir. Miyokard hücre hasarının oluşumunda trombosit aktivasyonu kadar polimorfonükleer nötrofil aktivasyonunun da rol oynadığını gösteren kanıtlar gittikçe artmaktadır. Akut koroner sendrom hastalarında fissüre ve tromboze plak içerisinde yoğun nötrofil ve monosit infiltrasyonu tespit edilmiştir.(6-7)

Aterom plağı içerisinde aktif halde bulunan makrofaj, nötrofil ve diğer lökositlerin ürettiği proteolitik enzimler plağın kalın ve sert olan fibröz kapsülünü ince ve zayıf hale getirerek rüptüre yatkın bir aterosklerotik plak gelişimini sağlarlar. Plak rüptürü sonrası lökositlerden açığa çıkan bir takım mediatörler prokoagulan etkinlik göstererek plak üzerinde trombus gelişimine katkıda bulunurlar.(8-9-10)

Aterosklerotik sürecin tüm safhalarıyla beraber özellikle plak rüptürü gelişim safhasında rol oynayan önemli bir mediatör, nötrofillerden salgılanan miyeloperoksidazdır. (11) Miyeloperoksidaz aterosklerozun başlangıç safhasında LDL kolesterolün okside olmasını sağlayarak köpük hücrelerinin oluşumunu uyarmaktadır.(12)

Aterosklerozun son safhasında ise miyeloperoksidaz; birtakım metalloproteinazların sekresyonunu uyararak plağın rüptüre olmasını sağlamaktadır.(13)

Yapılan araştırmalar stabil koroner arter hastalığı ile serum miyeloperoksidaz düzeyi arasında bağımsız bir ilişki olduğunu göstermekle beraber; miyeloperoksidaz düzeyi özellikle plak rüptürünün olduğu kararsız angina pectoris ve akut miyokard infarktüsü hastalarında artmaktadır.(14)

TEZİN AMAÇLARI

Aterosklerotik koroner arter hastalığının patogeneğinde inflamatuvar faktörler önemli rol oynamaktadır. Bu tez çalışmasında inflamatuvar markerlerden biri olan nötrofil kaynaklı miyeloperoksidazın serumdaki düzeyi ile koroner arter hastalığının şiddeti, yaygınlığı, prognozu ve oluşturduğu klinik tablonun şekli ile ilişkisi olabileceği düşünülmektedir.

Bu düşünce ışığında tez çalışmasının amaçları aşağıdaki gibidir:

- Ateroskleroz ve inflamasyon ilişkisini ortaya koymak
- Aterosklerozun yaygınlığı ve şiddeti üzerine inflamasyonun etkilerini belirlemek
- Akut koroner sendrom hastalarında miyeloperoksidazın kardiyak prognoz ile ilişkisini belirlemek
- Akut koroner sendrom hastalarında inflamatuvar faktörler ile tedaviye yanıt arasındaki ilişkiyi saptamak

GENEL BİLGİLER

BİRİNCİ BÖLÜM

ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz; aorta, karotis ve iliak arterler gibi elastik damarların veya koroner ve popliteal arterler gibi orta boy muskuler damarların intima tabakasının lipid partikülleri, düz kas hücreleri ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltrasyonu sonucu oluşan kronik bir süreçtir.

Aterosklerotik plaklar düşük shear stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlere yerleşme eğilimindedir.

Genel olarak ateroskleroza bağlı gelişen komplikasyonlar, plağın büyümesinden ziyade mevcut plağın dejenerasyonu ve rüptürü sırasında tetiklenen inflamatuvar ve trombojenik kaskad sonucu oluşur.

Aterosklerozun gelişim sürecinden yola çıkılarak üç tip aterosklerotik plak tanımlanmıştır.

Bunlar:

1. Yağlı çizgilenmeler
2. Fibröz plaklar
3. Komplike plaklar

Yağlı Çizgilenmeler: Aterosklerozun başlangıç safhasında ortaya çıkan; ki yapılan çocuk otopsilerinde bile damar duvarında rastlanabilen bir durumdur.

Lipid partikülleri ile dolu makrofajların oluşturduğu köpük hücrelerinin intima tabakasında birikmesiyle oluşurlar.

Fibröz plaklar: Köpük hücrelerine ek olarak intima tabakasındaki ekstrasellüler matriks içinde yoğun lipid partikülleri bulunur.

Komplike plaklar: Aterosklerotik plakların son ve akut komplikasyonlardan sorumlu tipidir.İçeriğinde lipid partikülleri,inflamatuar hücreler ve fibrin dokusunun bulunduğu yırtılmış bir aterom plağı üzerine hematom ve trombotik depositlerin oturmasıyla oluşur.Komplike plakların oluşumunda plağın şekli, yapısı, lipid içeriği ve plağı çevreleyen fibröz tabakanın kalınlığı gibi faktörler önemli rol oynarlar.

ATEROSKLEROZ VE İNFLAMASYON

Aterosklerozun çeşitli hayvan modellerinde, damar duvarında erken dönemlerde oluşan lipid birikimi ile inflamasyon bulgularının eş zamanlı olarak etkin oldukları tespit edilmiştir.

Bilindiği gibi normal endotele lökositlerin bağlanması oldukça güçtür. Aterojenik dietin başlangıcı ile vasküler endotel hücrelerinin yüzeyinde değişik lokosit gruplarının bağlanmasını sağlayacak selektif adezyon molekülleri sentezlenir.Bunun nedeni, okside LDL moleküllerinin bir sinyal molekülü gibi davranıp endotel hücrelerini aktive etmeleridir.(15)

İnsan aterom plaklarında çeşitli lokositlerin bağlanabileceği vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) tespit edilmiştir.İlginç olarak adezyon moleküllerinin artmış ekspresyonunun olduğu vasküler bölgeler aterosklerotik plak gelişimine yatkındır.(16)

VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin artmış üretiminden sorumlu olan diğer bir neden endotel hasarı sonrası antiinflamatuvar özellikleri bilinen endotel kaynaklı nitrik oksit düzeyindeki azalmadır.(17)

Endotele yapışan lökositler, intima içerisine doğru penetre olurlar. Lökositlerin bu şekildeki göçünden kemoatraktan moleküller sorumludur. MCP-1 isimli bir proteinin aterom plağı gelişim alanında monositlerin intima içine direkt göçüne neden olduğu gösterilmiştir. Yine M-CSF isimli mediatörün intima içindeki monositleri makrofajlara dönüştürdükleri; bunların da lipoproteinleri bağlayarak köpük hücrelerini oluşturdukları yapılan araştırmalarda gösterilmiştir.(18-19)

Ateroskleroz Gelişiminde İnflamasyonu Tetikleyen Faktörler

1. Oksidasyon Hipotezi

Aterojenik diet sonrasında intima tabakasında biriken LDL partikülleri matriks proteoglikanlarına bağlanarak oksidatif modifikasyona uğrarlar. Oksidasyona uğrayan LDL molekülleri lizofosfatidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açarlar. Bu lipid molekülleri sinyal molekülü gibi davranarak çeşitli proinflamatuvar sitokinlerin ve adezyon moleküllerinin (ör. VCAM-1) sentezlenmesini sağlarlar. (20-21)

Diğer lipid moleküllerinden IDL ve VLDL'nin de oksidatif modifikasyona uğradıkları ve proaterojenik potansiyele sahip oldukları bilinmektedir. (22-23)

2. Hipertansiyon

Hipertansiyon aterosklerozun klasik risk faktörleri içerisinde bulunmaktadır. Ancak elde edilen veriler iki yönlü olarak hipertansiyonun ateroskleroz; aterosklerozun da hipertansiyon gelişimini tetiklediğini göstermiştir. Hipertansiyon direkt endotel hasarı ve anjiyotensin 2 düzeyindeki artışa bağlı olarak aterosklerozun gelişiminde rol oynar.

Anjiyotensin 2, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde süperoksit iyonları gibi serbest oksijen radikallerinin üretimin tetikler; vasküler düz kas hücrelerinden IL-6,

MCP-6, VCAM-1 gibi proinflamatuvar sitokin ve adezyon moleküllerinin üretimini artırır. (24-25-26)

3. Diabetes Mellitus

Diabetes mellitus, aterosklerozun gelişiminde oynadığı rol ile artmış bir önem taşımaktadır. Glukozun direkt toksik etkisi ve artmış insülin rezistansına bağlı olarak, diyabetik hastalarda aterosklerozun patogenezinde yer alan çeşitli inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörlerinin salgılanması tetiklenmektedir. (27-28)

4. Obezite

Obezite, insülin rezistansı ve diyabet gelişimine yol açmanın yanında aterojenik dislipidemi oluşumundan da sorumludur.

Visseral yağ dokusundan kaynaklı serbest yağ asitleri portal dolaşımında hepatositler tarafından trigliseridden zengin VLDL moleküllerine dönüştürülürler. Artmış VLDL düzeyi ise kolesterol açıl transferaz enzimi yoluyla HDL ' nin VLDL ' e dönüşümünü sağlar. Böylece eş zamanlı olarak HDL düzeyi azalır.

Obezite ayrıca, yağ dokusundan direkt olarak sentez edilen TNF- α ve IL-6 gibi mediatörlerin salınımını artırarak ateroskleroz gelişimini etkiler. (29)

5. İnfeksiyon

İnfeksiyöz ajanların aterogenez sürecinde rol oynadıklarını düşündüren bulgular mevcuttur. (30-31)

İntravasküler infeksiyonlar lokal inflamatuvar uyarı sonrası aterogenezi hızlandırmaktadır.

Nitekim birçok vasküler aterom plağında Clamidia pnomonie gibi mikrobik ajanların kanıtlarına rastlanmıştır. Aterom plağı içerisine giren Clamidia pnomonie

isimli bakterinin endotoksin ve ısı şok proteinleri üreterek endotel hücreleri ve vasküler düz kas hücrelerinden proinflamatuvar mediatörlerin sekresyonunu tetiklediği gösterilmiştir. (32)

Epidemiyolojik çalışmalarda aterosklerotik plak içerisinde *Clamidia pnomoniam*, *H. Pylori*, Herpes simplex virüs, Sitomegalovirus gibi mikrobiyolojik etkenlere ait bulgular saptanmışsa da bunların kardiyovasküler risk üzerine olan etklileri henüz tam olarak açığa çıkartılamamıştır.(33-34-35-36-37)

İKİNCİ BÖLÜM

AKUT KORONER SENDROM VE İNFLAMASYON İLİŞKİSİ

Akut Koroner Sendrom

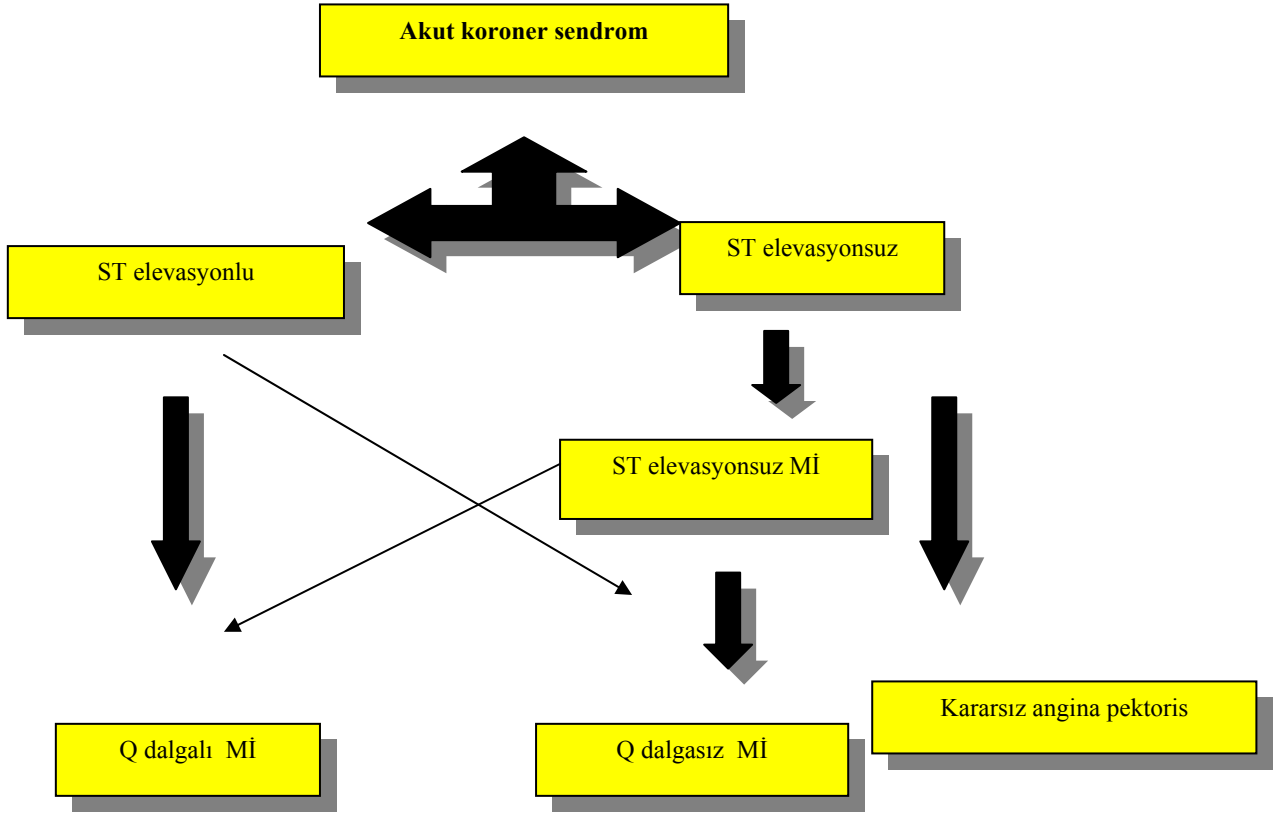
Akut koroner sendrom tanımı içerisinde ST elevasyonlu miyokard infarktüsü ile ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü ve kararsız angina pectoris yer almaktadır.

Akut miyokard infarktüsü tüm dünyada en başta gelen ölüm nedenidir.1970'lerden itibaren koroner bakım birimlerinin kurulması, trombolitik ve antitrombotik tedavi yöntemleri, perkütan koroner girişim yaklaşımlarındaki gelişmeler ile akut miyokard infarktüsünün hastane içi mortalitesi oldukça azalmıştır. Ancak günümüzde tüm bu gelişmelere rağmen kötü beslenme alışkanlığı, sedanter yaşam tarzı, diyabet ve obezite gibi hastalıkların artmış insidansı nedeniyle akut koroner sendroma bağlı ölümler halen en fazla mortalite nedenidir.

Genel olarak akut koroner sendrom; koroner arterlerde yırtılmış bir aterom plağı üzerine gelişen trombosit aktivasyonu, inflamatuvar sitokinlerin salınımı, vazokonstriksiyon ve trombus formasyonu ile karakterizedir. Koroner arter içerisinde yaşanan bu karmaşık olay sonunda üç farklı sonuç oluşabilir. Bunlar koroner arterin tam olarak (total) tıkanması, koroner arterin tam olmayan (parsiyel) darlığı ya da spontan reperfüzyondur. (38)

Bilinmesi gereken bir nokta akut koroner sendromdan sorumlu olan plakların önemli kısmının kritik darlık yapmayan plaklardan oluşmasıdır. (39)

Akut Koroner Sendrom Sınıflaması



(AHA/ACC 2002 Guideline Update for the Management of Patient with Unstable Angina and non -ST Segment Elevation Myocardial Infarction)

Akut Miyokard İnfarktüsü Tanısı

ACC/AHA ve ESC' e göre akut miyokard infarktüsü tanısı miyokard nekrozunun göstergesi olan a) Troponin T veya I ' da tipik yükselme ve kademeli düşme veya CK/MB düzeyinde daha hızlı yükselme ve düşmeye ek olarak aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi:

1. Genelde retrosternal sırta, omuza ve sol kola yayılan baskı tarzı dinlenmekle veya dilalti nitrata yanıt vermeyen 20 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı ile karakterize olan iskemik semptomlar

2. EKG 'de yeni patolojik Q dalgası gelişimi
 3. EKG ' de ST segmentinde yükselme veya çökme
 4. Koroner artere yönelik girişim uygulanması (Perkütan koroner anjioplasti) veya b) Otopside akut miyokard infarktüsüne ait patolojik bulguların tespiti ile konur.
- (40)

ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

Retrosternal sırta, omuza ve sol kola yayılan baskı tarzı dinlenmeye veya dilaltı nitrata yanıt vermeyen 20 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı ile karakterizedir. İnferiyor miyokard bölgesinin infarktında sadece epigastrik ağrı ve bulantı gibi gastrointestinal semptomlar görülebilir. Yaşlı, diyabetik veya postoperatif dönemdeki hastalarda akut miyokard infarktüsü non spesifik semptomlarla ve hiç semptom olamadan (sessiz miyokard infarktüsü) da oluşabilir. (41-42)

EKG, akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsünün tanısında olduğu kadar tedavi seçiminde oldukça önemlidir.

Akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsü EKG 'de birbirini takip eden veya ardışık en az iki derivasyonda 1 mm'nin üzerinde ST elevasyonu ve resiprokal ST depresyonu ile bulgu verir. Yeni gelişen sol dal bloğu yine akut miyokard infarktüsünün göstergesi olabilir. Daha önce sol dal bloğu olan hastalarda akut miyokard infarktüsü tanı kriterleri aşağıdaki gibidir.

1. QRS ile aynı yönde 1 mm' den fazla ST segment elevasyonu
2. V1-V3 derivasyonlarının en az birinde 1 mm' den fazla ST segment depresyonu

3. QRS ile zıt yönde 5 mm 'den fazla ST segment elevasyonu

Kararsız angina pectoris ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü

Kararsız angina pectoris ve ST elevasyonsuz akut miyokard infarktüsü oluşum mekanizmaları ve klinik yansımaları açısından birbirine benzemekle beraber ST elevasyonsuz miyokard infarktüsünde iskemi daha şiddetli, uzun süreli ve yaygın olup geriye dönüşümsüz miyokard hasarı olan nekrozun göstergeleri bulunmaktadır. (43)

Genel olarak kararsız angina pectoris ve ST elevasyonsuz akut miyokard infarktüsü koroner kan akımında geçici veya parsiyel tıkanmanın neden olduğu klinik bir durumdur.

Patofizyolojisinde plak rüptürü, akut tromboz, koroner vazokonstriksiyon, inflamasyon gibi faktörler rol oynamaktadır. Bunun yanında anemi ve tirotoksikoz gibi nedenler sonucu da bu sendrom oluşabilmektedir.(44) 2000 yılında kararsız angina pectoris sınıflaması Braunwald tarafından tablodaki gibi yeniden düzenlenmiştir. (Tablo 1)

KARARSIZ ANGİNA'NIN SINIFLANMASI (Braunwald – 2000)			
Ciddiyet (ağırlık) derecesi	Klinik Özellikler		
	A (Sekonder)	B (Primer)	C (Post MI ilk 2 haftada)
I: İstirahat anginası olmadan, yeni başlamış efor anginası veya akselere angina	I A	I B	I C
II: Son 48 saat içinde olmayan, fakat son 1 ay içinde olan istirahat anginası	II A	II B	
III: Son 48 saat içinde oluşmuş istirahat anginası, akut angina	III A	III B-Tnegatif III B-Tpozitif	III C
Sekonder: Ekstrakardiyak bir soruna bağlı olarak kalpte yaygın iskeminin oluşması Primer: Kalp dışı bir sorun olmadan kalpte iskeminin oluşması			

Troponin değerlerine göre yeni alt klasifikasyon ve buna göre ölüm/infarktüs riski tablosu			
Braunwald Klas III B	24 saat içinde (%)	30 gün içinde (%)	6 ay içinde (%)
T negatif	<1	<2	<5
T pozitif	5	15-20	25

Tablo 1: Kararsız angina pektoris Braunwald sınıflaması

Kararsız angina pektoris ve ST elevasyonsuz akut miyokard infarktüsünde EKG hem tanıda hem de prognozu belirlemede oldukça önemlidir. En sık saptanan EKG değişiklikleri ST depresyonu, T dalga tersleşmesi ve geçici ST segment elevasyonudur. Hastaların % 20 'sinde EKG normaldir.(45-46)

Kararsız angina pektoris ve ST elevasyonsuz akut miyokard infarktüsünde tedavi seçiminde TIMI ve ACC/AHA risk sınıflaması kullanılmaktadır. (47-48)

TIMI Risk Skorlaması

1. 65 yaş ve üzerinde olmak
2. Koroner arter hastalığı için en az üç risk faktörüne sahip olmak
3. Önceden bilinen % 50 veya daha fazla koroner darlık
4. EKG 'de ST segment deviyasyonu
5. Son 24 saat içinde en az iki anginal epizod
6. Son 7 gün içinde aspirin kullanımı
7. Artmış kardiyak markerlar

Her faktörün olup olmamasına göre 0 veya 1 puan verilir. 3 'ün altındaki risk puanı düşük, 3-5 arası risk puanı orta; 5 'in üzeri risk puanı yüksek kardiyovasküler risk göstergesidir.

Kardiyovasküler risk oranları aşağıdaki gibidir.

0/1 puan için % 4.7

4 puan için % 19.9

2 puan için %8.3

5 puan için %26.2

3 puan için % 13.2

6/7 puan için %40.9

**ACC/AHA 2002 Kılavuzuna Göre Kararsız Angina Pektoris/
ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü Risk Sınıflandırması.**

Özellikler	<u>Yüksek risk</u> (aşağıdaki özelliklerden en az birinin varlığı)	<u>Orta risk</u> (Yüksek risk özellikleri olmaksızın aşağıdakilerden en az birinin varlığı)	<u>Düşük risk</u> (Yüksek yada orta risk özellikleri olmaksızın aşağıdakilerden birinin varlığı)
Öykü	Son 48 saat içinde artış gösteren iskemik semptomlar	Geçirilmiş miyokard infarktüsü, periferik veya serebrovasküler arter hastalığı, KABG, aspirin kullanımı	
Angina	> 20 dakika sürmekte olan istirahat anginası	-İstirahat anginası < 20 dakika,veya nitrata cevap veren angina -Şu anda geçmiş olan >20 dakika istirahat anginası.	Son iki haftada başlamış CCS III-IV angina
Klinik bulgular	Akciğer ödemi, kalp yetersizliği (S3 veya Raller), hipotansiyon, bradikardi, taşikardi, yeni veya şiddetlenen MY üfürümü , > 75 yaş	> 70 yaş	
EKG	Geçici ST değişikliği ile istirahat anginası(>0.5mm) Yeni gelişen dal blok Sürekli ventriküler taşikardisi	> 2 mm T negatifliği, Patolojik Q dalgası	Normal EKG
Kardiyak enzimler	Yüksek troponin T veya I > 0.1 ng/ml	Troponin T veya I >0.01 ancak < 0.1 ng/ml	Normal

Akut Koroner Sendromda İnflamasyonun Rolü

Akut koroner sendromun oluşum mekanizmasını yırtılmış aterosklerotik plak üzerine süperimpoze olmuş trombus formasyonu ve vazokonstriksiyon oluşturmaktadır. Lokal trombus formasyonu ise serotonin, tromboksan A2 ve trombin gibi ajanların aktivasyonu sonucu oluşur. Bu mediatörler sadece trombozun olduğu bölgelerde değil tüm damar duvarında vazokonstriksiyon oluşturur. Bu nedenle epikardiyal büyük bir koroner arterin proksimal kesimindeki tromboz; distaldeki küçük damarlara kadar tüm vasküler yapıda spazm oluşturabilir.(49)

Akut koroner sendromun bu patofizyolojik oluşum mekanizmasından yola çıkılarak günümüzde yeni antiplatelet, antikoagulan, trombolitik tedavi yöntemleri geliştirilmiştir.

Tüm bu gelişmelere rağmen akut koroner sendromla başvuran hastaların % 12-16 'sı taburculuk sonrası 4-6 ay içerisinde major bir kardiyak olay geçirmektedirler.(50-51)

Bu nedenle yeni tedavi hedefleri aterosklerotik plağın yırtılmasını önlemeye yöneliktir. Aterosklerotik plağın yırtılmasında ve sonrasında oluşacak komplikasyonların oluşumunda aktif rol oynayan inflamasyonu önlemeye yönelik tedavinin gelecekte akut koroner sendrom gelişimini ve sonuçlarını azaltmada kullanılabileceği düşünülmektedir.

Akut Koroner Sendromda İnflamatuar Markerler

Aterosklerozun geliştiği vasküler bölgeye göç eden inflamatuvar hücreler sitokin salınımı vasıtasıyla endotelin antiadeziv ve antikoagulan özelliklerinin değişmesine yol açmaktadır. Bu olay aterosklerotik plak gelişiminin başlangıç safhasıdır. (3)

Bunun yanında inflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler aterom plağının yapısını, şeklini, içeriğini ve fibröz kapsülün kalınlığını etkileyerek yırtılmaya hazır plak gelişimine zemin hazırlarlar.(8-9)

Akut miyokard infarktüsü nedeniyle ölen hastaların koroner arterlerinde yapılan histopatolojik analiz sonucunda komplike olmuş aterosklerotik plakların; köpük hücreleri, makrofajlar, lenfositler, nötrofiller ve mast hücrelerinden zengin olduğu saptanmıştır. (52)

Yapılan çalışmalarda akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina pectoris hastalarında lökosit sayısı ile mortalite arasında ilişki olduğu saptanmıştır. Bir çalışmada lökosit düzeyi yüksek olan (>15000) akut miyokard infarktüsü hastalarında mortalite 4 kat fazla bulunmuştur. (53-54)

Rüptüre olmuş aterosklerotik plak bölgesinde baskın olan hücreler T lenfosit, nötrofil ve makrofajlardır. T lenfositlerden salınan γ interferon aterosklerotik plakların destabilize olmasında önemli bir role sahiptir. γ interferon düz kas hücrelerinin proliferasyonunu ve bu hücrelerden kollajen sentezini inhibe ederek; plak sağlamlığını bozmaktadır. T lenfositlerden salgılanan TNF- α ile interlökin-1 ve 6 ise makrofajlardaki metalloproteinazları aktive ederek plak rüptürüne zemin hazırlarlar. Serum interlökin 1 ve 6 düzeylerinin kararsız angina pectoris hastalarında CRP düzeyi ile paralel olarak artmakta olduğu ve yüksek düzeylerin kötü prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.(55)

Akut koroner sendrom hastalarında dolaşımda artmış oranda serum amiloid A ve CRP düzeyi saptanmıştır. Bu markerların akut miyokard infarktüsünde hastane içi ve kısa dönem advers prognoz ile ilişkili oldukları saptanmıştır. Bu markerların aynı zamanda yaygın koroner ateroskleroz, plak instabilitesi, miyokard nekrozu ve iskemik reperfüzyon hasarı gibi olaylarda etkilerinin olduğu düşünülmektedir. (56-57-58-59-60)

Liuzzo ve arkadaşları Braunwald Klas 3b kararsız angina pectoris hastalarında CRP düzeyi ile kısa dönem prognoz ilişkisini ortaya koymuşlardır. Bu hastaların yarısında taburculuk sonrası yüksek CRP düzeyleri saptanmış olup; bu hasta grubunda reinfarktüs ve iskemik epizodlar daha sık saptanmıştır. (61)

Yapılan araştırmalar CRP düzeyinin, kronik stabil koroner arter hastalarında da akut koroner sendrom hastalarında olduğu gibi kısa ve uzun dönem prognostik bir öngörücü olduğunu göstermiştir. Ancak stabil angina pectoris tanımlayan ve yaygın koroner arter hastalığı saptanan kişilerde artmış CRP düzeyleri, akut koroner sendrom hastalarına kıyasla daha düşük insidansla tespit edilmiştir. Artmış CRP düzeyi kararsız angina pectoris hastalarının yaklaşık % 70 ' inde görülürken; stabil angina pectoris tanımlayan çoklu koroner arter hastalarının % 20 ' sinde saptanmıştır. (62)

Elde edilen verilerde; artmış CRP düzeyi olan kararsız angina pektoris hastalarının tümünde infarktüs gelişmediği; ancak miyokard infarktüsü sonrası kararsız angina pektoris tanımlayan hastaların hemen tümünde artmış CRP düzeylerinin görüldüğü tespit edilmiştir. (63)

Yüksek CRP düzeyleri (> 3 mg/dl) normal popülasyonun < %10 ' unda, kronik stabil koroner arter hastalarının < % 20 ' sinde, Braunwald Klas 3 b hastalarının > % 65 'inde, miyokard infarktüsü sonrası kararsız angina pektoris hastalarının > % 90 'ında, komplike olmayan akut miyokard infarktüsü hastalarının < % 50 ' sinde saptanmıştır. (57-61-64)

Akut koroner sendrom hastalarında artmış olarak saptanan diğer markerlar adezyon molekülleridir.İntrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) ,vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve P- selektin bunlardan bazılarıdır..Bu moleküllerin de kardiyovasküler prognozu göstermede önemli belirteçler olduğu düşünülmektedir. (65)

Akut Koroner Sendrom ve Miyeloperoksidaz

Akut koroner sendromda miyosit hasarı sadece trombosit aktivasyonu ile değil aynı zamanda aterosklerotik komplike plak bölgesinde özellikle polimorfonükleer nötrofiller gibi lökositlerin infiltrasyonu ve aktivasyonu sonucu oluşur.(66)

Akut koroner sendrom hastalarında dolaşımdaki nötrofillerde artmış degranülasyon olduğu tespit edilmiştir.(67)

Aktive nötrofillerden salgılanan temel enzimlerden biri total hücre proteininin % 4 ' ünü oluşturan bir hemoprotein olan mieloperoksidazdır. Dolaşımdaki total mieloperoksidaz içeriğinin % 95 'i nötrofiller tarafından salınmaktadır.(68)

Akut koroner sendrom hastalarında mieloperoksidaz düzeylerindeki artış bu enzimin oynadığı potent proaterojenik özellikten kaynaklanmaktadır.

Miyeloperoksidazın ateroskleroz sürecinde oynadığı rol aşağıdaki gibidir.

1. Miyeloperoksidaz, LDL kolesterolü okside ederek makrofajların köpük hücrelerini oluşturmaları için hazır hale getirir.(69)

2. Miyeloperoksidazın aterosklerozun gelişiminde temel taş olan endotel fonksiyon bozukluğu oluşumu üzerine etkisi vardır. Miyeloperoksidaz endotel kaynaklı nitrik oksidi katalize ederek tüketimini sağlar, böylece endotel hücrelerinin vazodilatör ve antiinflamatuvar fonksiyonları bozulur.(70-71)

3. Miyeloperoksidaz aterosklerotik plak yüzeyinin stabilize ve rüptüre yatkın olmasını sağlayan metalloproteinazların aktive olmasını sağlar.(72)

Aterosklerotik süreçte oynadığı rol nedeniyle miyeloperoksidaz, son dönemde kardiyovasküler hastalıklar açısından önemi araştırılan ve dikkatleri üzerine çeken bir inflamatuvar marker olmuştur.

Biassucci ve arkadaşları akut koroner sendrom hastalarında sistemik dolaşımdaki nötrofillerin daha düşük intrasellüler miyeloperoksidaz içerdiklerini göstermişlerdir.(73)

Bir vaka kontrol çalışmasında sistemik dolaşımdaki ve nötrofil içindeki miyeloperoksidaz düzeylerinin stabil koroner arter hastalığı prevalansı ile bağımsız ilişkisi olduğu görülmüştür.(11)

Brennan ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada ise kararsız angina pectoris ve akut miyokard infarktüsü hastalarında miyeloperoksidaz düzeylerinin arttığı gösterilmiştir.(71-72)

Kararsız angina pectoris ve akut miyokard infarktüsünde polimorfonükleer nötrofillerden artmış miyeloperoksidaz salınımından yola çıkılarak; serum miyeloperoksidaz düzeylerinin hem tanı hem de kardiyovasküler prognoz için geçerli bir marker olarak kullanılabileceği fikri doğmuştur.

Brennan ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada acil servise göğüs ağrısı nedeniyle gelen 604 hastada miyeloperoksidazın kardiyovasküler prognostik ve tanısal değeri araştırılmıştır. Hastalardan başvuru sırasında bakılan miyeloperoksidaz düzeylerinin troponini düşük veya yüksek hastalarda miyokard infarktüsü riskini göstermede oldukça değerli olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışmada akut koroner sendrom hastalarında miyeloperoksidaz düzeylerinin göğüs ağrısı başlangıcı sonrası 2. saatte yükseldiği; 4 ile 9.6'ncı saatler arasında da düzeyinin pik yaptığını saptanmıştır. Bu nedenle miyokard infarktüsü şüphesi bulunan ancak troponin düzeyleri normal seviyede olan hastalarda miyeloperoksidazın tanısal bir test olarak kullanılabilceğini göstermiştir. Aynı çalışmada miyeloperoksidazın 6 aylık dönemde miyokard infarktüsü ve major kardiyak olay riskinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu gösterilmiştir. (74)

CAPTURE çalışmasının bir alt grup analizinde 1090 akut koroner sendrom hastasında miyeloperoksidaz düzeyleri bakılmış ve bu hastalar 6 ay boyunca ölüm ve miyokard infarktüsü açısından takip edilmişlerdir. Miyeloperoksidaz düzeyleri, çalışmaya alınan akut koroner sendrom hasta popülasyonunda daha önce sağlıklı popülasyondan elde edilen verilerle karşılaştırıldığında 20 kat fazla bulunmuştur. Çalışma sonunda 30 günlük ve 6 aylık dönemde yüksek miyeloperoksidaz aktivitesinin ölüm ve miyokard infarktüsü gelişimi açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Miyeloperoksidazın prognostik değeri özellikle troponin T düzeyi 0.01 ' den düşük olan hasta grubunda daha da anlamlı olarak bulunmuştur. Bu nedenle miyeloperoksidazın akut koroner sendrom tanısı konusunda şüphe bulunan hastalarda kardiyak riski iyi derecede gösterdiği için acil servislerde bir triaj markerı olarak kullanılabilceği belirtilmiştir. Yine yüksek miyeloperoksidaz düzeyi bulunan hasta grubunda perkütan transluminal koroner anjioplasti veya koroner arter by-pass cerrahisini içeren acil revaskülarizasyon girişimlerine gereksinim daha sık olarak belirlenmiştir.(14)

Akut koroner sendrom hastalarında risk belirlenmesi optimal medikal ve girişimsel tedavi rejimlerinin seçimlerinde önemlidir. Kardiyak troponinler kötü kardiyak olayları öngörmede iyi bir prognostik marker olup, ST segment

elevasyonsuz akut koroner sendrom hastalarının antitrombosit tedaviye ek olarak glikoprotein IIb IIIa reseptör inhibitörlerinin beraber kullanıldığı yoğun tedavi rejiminin uygulanması konusunda yol göstericidir. Nitekim ST segment elevasyonsuz akut koroner sendrom hastalarından troponin düzeyi yüksek olanlar, bu tedaviden en yüksek faydayı gören grubu oluşturmaktadır.(75-76)

Miyeloperoksidaz yükselmesinin eşlik ettiği akut koroner sendrom hastalarında spesifik tedavi yaklaşımlarının etkinliğini test eden tek çalışma CAPTURE çalışmasının miyeloperoksidaz alt koludur. Bu çalışmada abciximab tedavi endikasyonu konulan hastalarda yüksek miyeloperoksidaz seyileri tespit edilmiş olup abciximab tedavisi alan artmış miyeloperoksidaz düzeyi olan hastalarda 72. saatte ve 30 günlük takipte istatistiksel olarak anlamlı risk azalması sağlanmıştır ($p < 0.001$).Anlamlı fark 6 aylık takip boyunca da devam etmiştir. ($p: 0.006$) (14)

ÜÇÜNCÜ BÖLÜM

YÖNTEM VE GEREÇLER

Hasta Grubu

Çalışmamıza akut koroner sendrom tanısıyla İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Koroner Bakım Birimi' ne yatırılan toplam 158 hasta alındı. Hasta populasyonu, akut koroner sendromun üç farklı klinik yansımasında bulunan hastaları içermekteydi: ST yükselmeli miyokard infarktüsü, ST yükselmez miyokard infarktüsü ve kararsız angina pectoris

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Acil servise göğüs ağrısı yakınması ile başvuran; klinik, laboratuvar ve EKG olarak kararsız angina pectoris veya akut miyokard infarktüsü tanısı konulan hastalar

Çalışmaya alınmama kriterleri:

1. Hastane acil servise veya polikliniklere stabil angina pectoris ile başvuran stabil koroner sendromlu hastalar

2. Mevcut viral, bakteriyel infeksiyonu veya kollajen doku hastalığı veya kanseri olan hastalar

3. 15 gün öncesine kadar steroid veya non steroid antiinflamatuvar ilaç kullanmış olan hastalar

4. Son bir ay içinde miyokard infarktüsü geçirmiş olan hastalar

5. Valvuler veya konjenital kalp hastalığı olan hastalar

6. Akut koroner sendrom tanısı alan ancak komorbid hastalık nedeniyle koroner anjiyografi düşünülmemeyen ya da yapılamayan hastalar

Veri Toplanması

Hastalardan elde edilen veriler sonradan değerlendirilmek üzere veri kayıt formuna işlendi. Veri kayıt formu temel olarak altı bölümden oluşmaktaydı. Birinci bölümde kimlik bilgileri, yaş, cinsiyet ve koroner arter hastalığının risk faktörleri gibi temel klinik özelliklere ilişkin soruların yanısıra, akut koroner sendromun türü, miyeloperoksidaz ölçüm zamanı, ağrı süresi gibi sorular bulunmaktaydı.

Veri formunun ikinci bölümüne hastaneye geliş fizik muayene bulguları (geliş sistemik arter basıncı, kalp hızı) ,Killip sınıfı, ST yükselmesiz akut koroner sendromlar için TIMI ve ACC/AHA risk skoru, koroner bakım birimine geliş, fibrinolitik ya da glikoprotein IIb IIIa inhibitörü öncesi ve sonrası kontrol EKG' leri ile KBÜ çıkış EKG' si, ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsü hastalarında fibrinolitik tedavi sonrası maksimal ve total ST segment rezolüzyonu oranını gösteren tablolar bulunmaktaydı.

Üçüncü bölümde hastane içi laboratuvar verileri (CPK, CKMB, Troponin I, miyeloperoksidaz düzeyi, glukoz, HbA1c, lipid profili, lökosit, monosit ve eozinofil sayıları,hs-CRP düzeyi) kayıt edildi.

Veri formunun dördüncü bölümüne koroner anjiyografi ve ventrikülografi bulguları, infarkt sorumlu arter morfolojisi ve ekokardiyografi bulgularına ilişkin veriler kaydedildi.

Beşinci bölümde hastanın hastaneye başvurmadan önce kullandığı ilaçlar ve koroner bakım biriminde verilen ilaçlara ilişkin bilgiler bulunmaktaydı.

Veri formunun altıncı bölümüne hastane içi kardiyovasküler sonlanım noktalarına ve gelişen aritmi çeşitlerine ilişkin veriler kayıt edildi.

EKG Değerlendirilmesi :

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü hastalarında geliş, reperfüzyon tedavisi öncesi, reperfüzyon tedavisi bitimi, bitimden sonraki 60. dakika , 90. dakika ve 120. dakikalarda, sonrasında ise günlük olarak; ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü ve kararsız angina pectoris hastalarında ise gelişte, klinik gereksinim durumlarında ve günlük olarak elektrokardiyografik inceleme yapılmıştır.

Çekilen EKG' ler kalp hızı, ritmi, ileti kusuru, ventrikül hipertrofisi, QRS morfolojisi, ST segmenti ve T dalga özellikleri yönünden incelendi.

ST segment değerlendirmesi, AVR dışında tüm derivasyonlarda J noktasından 80 ms sonra, izleyen TP segmenti izoelektrik çizgi olarak alınarak yapıldı. Bu noktada ki ST segment yer değiştirmesi mm cinsinden kayıt edildi. ST yükselmeli akut koroner sendromlarda ST segment yükselmesinin görüldüğü derivasyonlara bakılarak tutulan miyokard duvarını niteleyen adlandırma yapıldı. ST yükselmeli ve ST yükselmez akut koroner sendromlarda tüm derivasyonlardaki toplam ST segment yer değiştirmesi mm cinsinden hesaplandı. ST yükselmeli akut koroner sendromlarda reperfüzyon durumu, klinik ve elektrokardiyografik bulgulara bakılarak değerlendirildi. Buna göre; ağrının tamamen ortadan kalkması ile birlikte, EKG' de ST segment yükselmesinin \geq % 70 rezolüsyonu reperfüzyonun klinik göstergesi olarak kabul edildi.

Koroner Anjiyografik Deęerlendirme ve Gensini Skoru

Koroner anjiyografi, çalışmadan haberi olmayan anjiyografi uzmanları tarafından, standart Judkins ve Sones teknikleri kullanılarak yapıldı. Koroner arterlerde \geq % 50 darlığa yol açan lezyon varlığına bakılarak tutulan damar sayısı hesaplandı. \geq %50 darlık bulunan iyi gelişmiş yan dallar da tutulan damar sayısına eklendi.

Gensini skoru, koroner arterlerdeki darlığın şiddet derecesi ve darlığın bölgesel önemi dikkate alınarak hesaplandı (77). Lümen çapındaki % 25, % 50, % 75, % 90, % 99 ve % 100' luk daralmalara, sırası ile 1, 2, 4, 8, 16 ve 32 olmak üzere darlık

skoru verildi. Daralmanın gözlemlendiği her ana vasküler segmente, beslediği miyokard alanının fonksiyonel önemine göre anlamlılık katsayısı verildi. Sol ana koroner arter için bu katsayı ×5; sol ön inen arter proksimali için ×2.5; sirkümfleks arter proksimali için ×2.5; ön inen arter orta segmenti için ×1.5; sağ koroner arter, ön inen arter distali, birinci diyagonal dal, posterolateral dal ve marginal dallar için ×1; ve diğer yan dallar için ×0.5 idi (Şekil 1). Tüm vasküler segmentlerde ki darlıklar için, ayrı ayrı darlık skorları fonksiyonel anlamlılık katsayısı ile çarpıldı ve elde edilen rakamlar Gensini skorunu oluşturmak üzere toplandı (78).

Gensini skoru: Σ (Darlık skoru × Fonksiyonel anlamlılık katsayısı)

Fonksiyonel anlamlılık katsayısı

<i>Sol ana koroner arter</i>	5
<i>Ön inen arter-proksimal</i>	2.5
<i>Ön inen arter-orta</i>	1.5
<i>Ön inen arter-distal</i>	1
<i>Birinci diyagonal dal</i>	1
<i>İkinci diyagonal dal</i>	0.5
<i>Sirkümfleks arter-proksimal</i>	2.5
<i>Sirkümfleks arter-distal</i>	1
<i>Obtus marjinal dal</i>	1
<i>Sağ koroner arter-proksimal</i>	1
<i>Sağ koroner arter-orta</i>	1
<i>Sağ koroner arter-distal</i>	1
<i>Arka inen arter</i>	1
<i>Posterolateral dal</i>	1

Darlık skoru

% 25	1
% 50	2
% 75	4
% 90	8
% 99	16
% 100	32

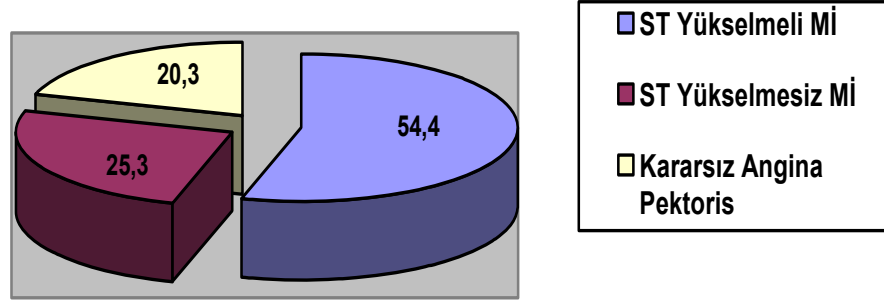
Şekil 1. Miyokard iskemisinin yaygınlığının anjiyografik olarak Gensini skorlaması ile değerlendirilmesi.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel analizler bilgisayar ortamında SPSS (Statistical Package for Social Science) for Windows 10.0 paket programı kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlere ilişkin veriler ortalama±standart sapma olarak ifade edildi. Sayısal değişkenlerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis, Mann-Whitney U testleri kullanıldı. Katagorik değişkenlerin analizinde Fisher Exact ve Ki-kare (χ^2) testleri kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson ve Spearman korelasyon testleri ile yapıldı. Bağımsız parametreleri saptamak amacıyla çoklu doğrusal regresyon analizi yapıldı. İstatistiksel anlamlılık sınırı p için $<0,05$ olarak kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya dahil edilen 158 hastanın koroner bakım birimi çıkış tanısı, 86 vakada (% 54.4) ST yükselmeli miyokard infarktüsü, 40 vakada (% 25.3) ST yükselmez miyokard infarktüsü, 32 vakada (% 20.3) ise kararsız angina pectoris idi (Şekil 2). Hastaların % 71 ' ü erkek (n=113), % 29' i kadın (n=45), K:E oranı ise 1:2,5 idi. Hastaların ortalama yaşı 60.4 ± 12.8 idi.



Şekil 2. Çalışmaya alınan hastaların tanı grupları

Kararsız angina pectoris hastaları ile akut miyokard infarktüsü hastaları arasında miyeloperoksidaz düzeyleri açısından istatistiksel fark saptanmadı. ($p>0.05$) (Bkz Tablo 2)

Tablo 2		MİYELOPEROKSİDAZ		
	N	Ortalama	SS	p
USAP	32	339,28	258,150	0,004**
Non Q MI	40	417,85	339,958	
A. anterior MI	22	657,27	443,826	
A. anteroseptal MI	18	535,22	370,786	
A. inferior MI	14	390,00	212,811	
A. anterolateral MI	5	200,40	146,153	
A. inf+post+sağ MI	13	871,54	591,859	
A.inf+post MI	8	588,88	539,610	
Subakut MI	6	703,50	462,378	

Sadece A. anterior MI olguların miyeloperoksidaz düzeyleri A. anterolateral MI olgularına göre anlamlı derecede daha yüksektir. ($p<0.01$) (Bkz Tablo 2)

Hastaların bazal karakteristikleri göz önüne alındığı zaman cinsiyet,geçirilmiş miyokard infarktüsü ve geçirilmiş koroner revaskülarizasyon ile miyeloperoksidaz düzeyleri arasında korelasyon saptanmaz iken yaş,hipertansiyon,diabetes mellitus,sigara kullanımı,hiperlipidemi hikayesi olanlarda miyeloperoksidaz düzeyleri anlamlı olarak daha yüksek saptandı.

MİYELOPEROKSİDAZ		
	r	p
YAŞ	0,186(*)	0,019*
LDL	0,386	0,001
HDL	0,005	0,956
TRİGLİSERİD	0,313	0,001
CRP	0,181	0,02
LOKOSİT	0,411	0,001

Tablo 3. Miyeloperoksidaz düzeyi ile yaş ,LDL düzeyi,Trigliserid düzeyi,CRP ve Lökosit düzeyleri arasında anlamlı korelasyon varken HDL düzeyi ile korelasyon saptanmadı.

	Cinsiyet	N	Ortalama	SS	p
Miyeloperoksidaz	Erkek	113	512,27	394,152	0,254
	Kadın	45	455,60	424,099	

Tablo 4.Cinsiyetler arasında miyeloperoksidaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

	HT	N	Ortalama	SS	p
Miyeloperoksidaz	Yok	81	407,19	338,360	0,003**
	Var	77	589,70	443,418	

Tablo 5. HT olguların miyeloperoksidaz düzeyleri HT olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir.p<0.01

	DM	N	Ortalama	SS	p
Miyeloperoksidaz	Yok	109	423,35	332,129	0,004**
	Var	49	669,50	491,043	

Tablo 6. DM olguların miyeloperoksidaz düzeyleri DM olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir.p<0.01

	SiGARA	N	Ortalama	SS	p
Miyeloperoksidaz	Yok	41	302,73	231,684	0,0001***
	Var	117	563,91	427,492	

Tablo 7. Sigara içen olguların miyeloperoksidaz düzeyleri içmeyen olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir.p<0.001

	Geç. MI	N	Ortalama	SS	p
Miyeloperoksidaz	Yok	128	486,07	403,774	0,215
	Var	30	539,07	400,153	

Tablo 8. Geçirilmiş Mİ öyküsü olan ve olmayan olgular arasında miyeloperoksidaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

	Geç. Revask	N	Ortalama	SS	p
Miyeloperoksidaz	Yok	144	493,24	397,295	0,852
	Var	14	525,93	466,725	

Tablo 9. Geçirilmiş revaskularizasyon öyküsü olan ve olmayan olgular arasında miyeloperoksidaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur.p>0.05

Miyeloperoksidaz Düzeyi ile Hastane içi Kardiyovasküler Sonlanım Noktalarının İlişkisi

Çalışmaya dahil edilen 158 hastanın yapılan analizlerinde birçok klinik parametre karşılaştırıldı. Elde edilen veriler doğrultusunda tüm hasta gruplarında; ölüm, reinfarktüs, rekürren iskemi, acil revaskularizasyon gereksinimi, klinik kalp yetersizliği ve kardiyojenik şok gelişimi ile miyeloperoksidaz düzeyleri arasında anlamlı korelasyon saptandı. Ancak aritmi gelişimi ile miyeloperoksidaz düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanmadı.

	ÖLÜM	N	Ortalama	SS	p
Miyeloperoksidaz	0	145	410,54	324,614	
	1	13	1086,70	396,994	0,000***

Tablo 10. Ölen olguların miyeloperoksidaz düzeyleri ölmeyen olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir. $p<0.001$

	Reinfarktüs	N	Ortalama	SS	p
Miyeloperoksidaz	0	153	457,19	384,773	
	1	5	864,53	404,510	P<0.05

Tablo 11. Reinfarktüs olan olguların miyeloperoksidaz düzeyleri reinfarktüs olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir. $p<0.05$

	Acil revaskularizasyon	N	Ortalama	SS	p
Miyeloperoksidaz	0	127	304,92	253,677	
	1	31	800,20	509,325	p<0.05

Tablo 12. Acil revaskularizasyon olan olguların miyeloperoksidaz düzeyleri acil revaskularizasyon olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir. $p<0.05$

	Rekürren iskemi	N	Ortalama	SS	p
Miyeloperoksidaz	0	121	272,00	233,518	
	1	37	731,91	408,866	0,000***

Tablo 13. Rekürren iskemi olan olguların miyeloperoksidaz düzeyleri rekürren iskemi olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir. $p<0.001$

	Aritmi	N	Ortalama	SS	p
Miyeloperoksidaz	0	138	418,50	325,058	
	1	20	344,38	261,627	> 0,05

Tablo 14. Aritmi gelişimi olan ve olmayan olgular arasında miyeloperoksidaz düzeyleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık yoktur. $p>0.05$

	Klinik KKY	N	Ortalama	SS	P
Miyeloperoksidaz	0	133	298,78	255,978	
	1	25	731,86	419,540	P<0,01

Tablo 15. Klinik KKY olan olguların miyeloperoksidaz düzeyleri klinik KKY olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir. $p<0.01$

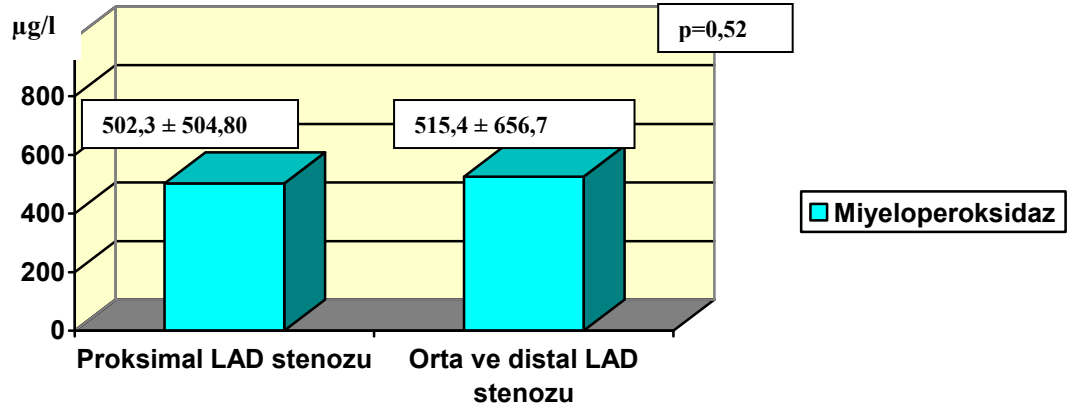
	Kardiyojenik şok	N	Ortalama	SS	P
Miyeloperoksidaz	0	140	393,72	308,952	
	1	18	1067,92	388,431	0,000***

Tablo 16. Kardiyojenik şok olan olguların miyeloperoksidaz düzeyleri kardiyojenik şok olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir. $p<0.001$

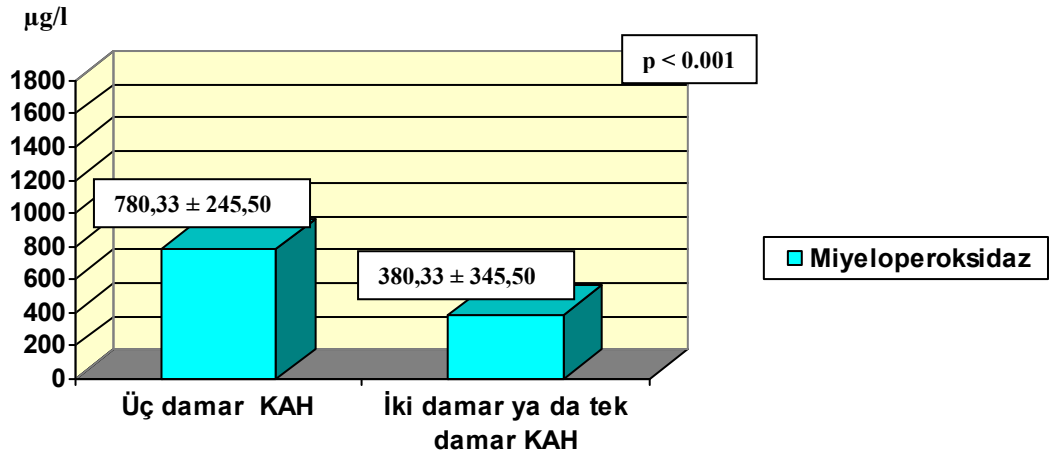
Serum miyeloperoksidaz düzeyleri ile koroner anjiyografik sonuçlar arasındaki ilişki

Çalışmaya alınan hastalarının 112 'sine koroner anjiyografi uygulandı. Koroner anjiyografi bulgularına göre bu hastalar alt gruplara ayrılarak değerlendirildi. Serum miyeloperoksidaz düzeyi proksimal LAD lezyonu olanlarda, daha distal lezyonu

olanlara göre istatistiksel olarak farklı bulunmadı ($p=0,52$) (**Şekil 3**). Bununla birlikte tüm hasta gruplarında sol ana koroner hastalığı olanlarda olmayanlara göre veya üç damar koroner arter hastalığı olanlarda, iki ya da tek damar koroner arter hastalığı olanlara göre serum miyeloperoksidaz düzeylerinin daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,001$) (**Şekil 4**).



Şekil 3. LAD lezyonu olan hastalarda proksimal LAD tutulumu olanların olmayanlara göre miyeloperoksidaz düzeylerinin karşılaştırılması.



Şekil 4. Çalışma hastalarında tutulan koroner arter sayısına göre miyeloperoksidaz düzeyinin karşılaştırılması.

	LMCA	N	Ortalama	SS	p
Miyeloperoksidaz	0	105	489,78	407,808	
	1	7	694,00	398,004	0,042*

Tablo 17. LMCA olguların miyeloperoksidaz düzeyleri LMCA olmayan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir. $p < 0.05$

Anjiyografik lezyon şiddet ve yaygınlığı ile arasında ki ilişkiyi değerlendirmek Gensini skoru ile miyeloperoksidaz düzeyi arasında korelasyona bakıldı. Gensini skoru ile miyeloperoksidaz düzeyi arasında anlamlı bir ilişki olduğu gözlemlendi ($r=0,600$) ($p < 0,01$)

Medyan serum miyeloperoksidaz düzeyine göre yapılan analizler

Çalışmaya alınan hastaların miyeloperoksidaz düzeyleri ile ilgili yapılan analizde medyan miyeloperoksidaz düzeyi $360 \mu\text{g/l}$ olarak bulundu. (**Tablo 18**) Hastaların % 51,3 (n:81)'ünde bu düzeyin altında ; % 48.7 (n:77) bu düzeyin üstünde değerler tespit edildi. (**Tablo 19**) Miyeloperoksidaz düzeyi $360 \mu\text{g/l}$ 'nin üzerinde olan hastalarda mortalite istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p < 0.01$); Koroner hastalığı yaygınlığının değerlendirildiği koroner anjiyografi sonuçları incelendiğinde medyan değer üzerinde hastalarda, bu değer altındaki hastalara göre tutulan damar sayısı anlamlı olarak yüksek bulundu ($p: 0.001$) (**Tablo 20**)

Tablo 18	Miyeloperoksidaz
Mean	496,13
Median	360,00
Std. Deviation	402,36
Minimum	80
Maximum	1860

Miyeloperoksidaz	n	%
<360 $\mu\text{g/l}$	81	51,3
>360 $\mu\text{g/l}$	77	48,7

Tablo 19 . Ortanca miyeloperoksidaz düzeyinin altında ve üstünde olan hasta sayıları

Miyeloperoksidaz	<360		360*		Ki-kare	p
	n	%	n	%		
Tablo 20						
ÖLÜM						
Yok	80	55,0	65	45,0		
Var	1	7,0	12	93,0	8,949	0,0028
ANJİOGRAFI						
0	13	86,6	2	13,4		
1	19	65,5	10	34,5		
2	12	38,7	19	61,3		
3	10	27,0	27	73,0	19,93	0,001

Tablo 20 . Medyan mieloperoksidaz düzeyine göre yapılan koroner anjiografi ve mortalite incelemesi

ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Hastalar İçin Yapılan Analizler

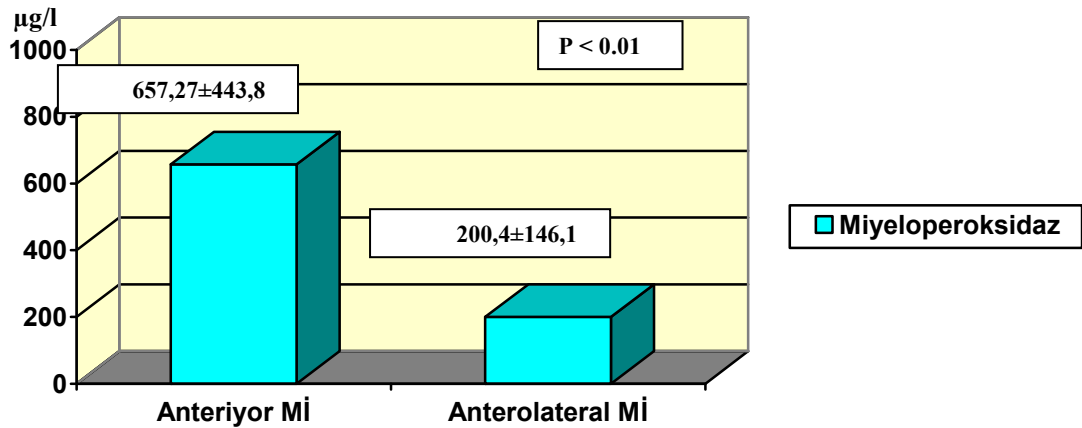
ST yükselmeli miyokard infarktüsü gözlenen 86 hastanın tutulan miyokard duvar kesimlerini niteleyen adlandırma ve uygulanan reperfüzyon stratejileri Tablo 21' de gösterilmiştir.

Hastaların yaklaşık % 33' ünde (n:28) lezyon lokalizasyonu anterior duvarda idi. Trombolitik ilaç olarak; 50 hastada t-PA, 12 hastada ise streptokinaz kullanılırken 18 hastada mekanik reperfüzyon tedavisi uygulandı. Altı hastada spontan reperfüzyon, geç başvuru veya kontraendikasyon nedeni ile herhangi bir reperfüzyon stratejisi uygulanmadı.

Tablo 21. ST yükselmeli Mİ hastalarında lezyon lokalizasyonu ve uygulanan reperfüzyon stratejileri

	n	%
Lezyonun lokalizasyonu		
Anteriyor	28	32.5
Anteroseptal	18	20.9
İnferiyor	14	16.2
İnferoposteriyor	8	9
Anterolateral	5	2.3
İnferoposteriyor+sağ	13	15
Reperfüzyon ajanı		
t-PA	50	58.1
SKZ	12	13.9
Primer PKG	18	20.9

ST yükselmeli Mİ' da infarktüsün lokalizasyonu ile miyeloperoksidaz düzeyi arasındaki ilişkiyi değerlendirmek için hastalar Tablo 2'de olduğu gibi altı gruba ayrıldı. Yapılan karşılaştırmalarda miyeloperoksidaz düzeyi açısından sadece anterior duvar infarktüsü (Ort MPO: 657,27±443,8) ile anterolateral duvar infarktüsü (Ort MPO: 200,4±146,1) arasında anlamlı farklılık gözlemlendi ($p < 0.01$)



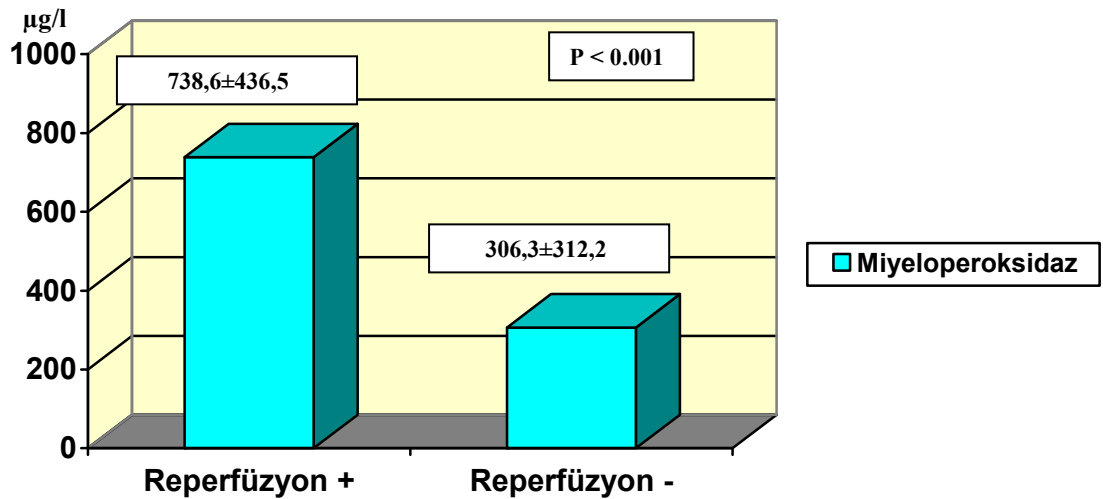
Sekil 5. ST yükselmeli Mİ' da anterior duvar tutulumuna göre miyeloperoksidaz düzeylerinin karşılaştırılması.

ST yükselmeli Mİ nedeni ile trombolitik tedavi uygulanan hastalarda başarılı tromboliz ve reperfüzyonun gözlenip gözlenmemesine göre miyeloperoksidaz seviyeleri karşılaştırıldı.

Reperfüzyon klinik ve elektrokardiyografik bulgulara (Toplam ST segment rezolüsyonu) bakılarak değerlendirildi. Trombolitik tedavi uygulanan ve reperfüzyon gözlenen hastalarda miyeloperoksidaz seviyesinin, reperfüzyon gözlenmeyen hastalara göre daha düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$) (Şekil 6).

	ST rezolüsyonu >70	N	Ortalama	SS	p
Miyeloperoksidaz Yok		58	738,60	436,524	
Var		28	306,39	312,256	0,0001

Tablo 22. ST segment rezolüsyonu > 70 olmayan olguların miyeloperoksidaz düzeyleri ST segment rezolüsyonu > 70 olan olgulara göre anlamlı derecede daha yüksektir. $p < 0.001$



Şekil 6. ST yükselmeli Mİ gözlenen hastalarda reperfüzyon durumuna göre miyeloperoksidaz seviyelerinin karşılaştırılması.

TARTIŞMA

Yaptığımız çalışma sonucunda serum miyeloperoksidaz seviyesinin akut koroner sendrom hastalarında hastane içi klinik gidişi saptamada güçlü bağımsız bir prognostik belirteç olduğu saptanmıştır. Troponin düzeyi normal bulunan ancak miyeloperoksidaz düzeyi artmış olan akut koroner sendrom hastalarında da anlamlı olarak yüksek kardiyovasküler olay riski gözlenmiştir.

Patofizyolojik olarak akut koroner sendrom yırtılmış aterosklerotik plak üzerinde gelişen trombus formasyonunun neden olduğu ani miyokard iskemisiyle karakterize olup bu süreçte inflamasyon önemli rol oynamaktadır. Bu patofizyolojik mekanizma nedeniyle antiagregan ve antikoagulan ilaçlar akut koroner sendrom hastalarında temel tedaviyi oluşturmaktadır. Bu ilaçların hangi yoğunlukta kullanılacakları yapılacak olan risk stratifikasyonu sonucu belirlenmektedir. Bu nedenle akut koroner sendrom hastalarında risk belirlenmesi optimal medikal veya girişimsel tedavi seçiminde yol gösterici olmaktadır. Kardiyak troponinler sık kullanılan bir prognostik marker olup hangi hastaların glikoprotein IIb IIIa inhibitörleri gibi ilaçların eklendiği yoğun antiplatelet tedaviden maksimum faydayı görebileceğini belirlemede kullanılmaktadır. (75-76) Ancak günümüzde akut koroner sendrom hastalarında risk belirlemek amacıyla kullanılan, klinik ve elektrokardiyografik kriterler ile kardiyak troponinler gibi konvansiyonel laboratuvar testleri kardiyovasküler olay gelişim riskini saptamada yetersiz kalmaktadırlar. Akut koroner sendromun patofizyolojisinde inflamasyonun oynadığı rolün belirlenmesi ile son dönemde kardiyovasküler olay riskini belirlemede inflamatuvar markerların da kullanılabileceği düşünülmüştür. Risk belirlemek amacıyla inflamatuvar markerlardan ilk olarak yüksek duyarlılıklı CRP çalışılmış ve kardiyovasküler olay gelişimini göstermede oldukça değerli olduğu sonucuna varılmıştır.(61) Son dönemde yapılan çalışmalar immun sistemin temel enzimlerinden biri olan miyeloperoksidaz üzerine yoğunlaşmıştır. Miyeloperoksidaz lokositlerin azurofilik granüllerinin önemli bir komponentini oluşturan bir hemoproteindir. Miyeloperoksidaz temel olarak nötrofil ve monositlerde bulunmakta olup hipoklorik asit gibi birçok potent oksijen radikallerinin salınımından sorumludur. İnsan aterosklerotik plaklarında bulunan nötrofillerin miyeloperoksidaz ve onun oksidasyon ürünlerinden zengin olduğu belirlenmiştir.(79) Akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina pectoris hastalarında ise nötrofillerden artmış miyeloperoksidaz salınımı

nedeniyle dolaşımdaki nötrofillerde düşük miyeloperoksidaz içerikleri tespit edilmiştir.(73)

Miyeloperoksidazın oksidasyon ürünleri aterom plağı içerisindeki LDL kolesterol molekülleri içerisinde fazla miktarda bulunmuştur.(79) Miyeloperoksidaz kaynaklı reaktif oksidasyon ürünleri arter duvarındaki LDL 'i oksidasyona uğratmaktadır.(80) Miyeloperoksidaz lipid modifikasyonu sonucu endotel disfonksiyonu gelişimini başlatır böylece aterosenez tetiklenmiş olur. Böylece miyeloperoksidaz proaterojenik okside LDL moleküllerinin oluşmasında temel rol oynamıştır. (69)

Miyeloperoksidaz aterosomatöz plağın oluşumu yanında metalloproteinazları aktive ederek plak destabilizasyonunu da sağlar.(72)

Eş zamanlı olarak vazodilatör bir madde olan ve vasküler duvarda önemli koruyucu rolü olan nitrik oksid tüketimi miyeloperoksidaz salınımı ile artar. Görüldüğü gibi miyeloperoksidaz endotel hasarından aterom plağı gelişimine; hassas aterom plağı yırtılmasından akut koroner sendromun klinik bulgularının ortaya çıkmasına kadar aterosklerozun birçok safhasında rol oynamaktadır. (70-71)

Bu nedenlerden dolayı kardiyovasküler hastalıkların tanısında ve tedavisinde potansiyel bir marker olarak görülmektedir. Ancak akut koroner sendrom hastalarında kardiyovasküler prognozu belirlemede miyeloperoksidazın kullanılabilmesi açısından sınırlı sayıda çalışma vardır.

Çalışmamıza alınan hasta popülasyonunda serum miyeloperoksidaz düzeyleri daha önceki çalışmalarda sağlıklı bireylerde ölçülen seviyelerden 22 kat fazla bulunmuştur.

Daha önce Brennan ve arkadaşlarının acile göğüs ağrısı yakınması ile başvuran 604 hasta üzerinde yaptığı çalışmada da akut miyokard infarktüsü tanısı konulan grupta miyeloperoksidaz seviyeleri yüksek bulunmuştur. Aynı çalışmada miyeloperoksidaz düzeyi yüksek olan grupta 30 gün ve 6 ay içinde kardiyovasküler olay gelişim riski de fazla bulunmuştur.(74)

Çalışmamızda karasız angina pectoris ve akut miyokard infarktüsü hastalarında miyeloperoksidaz düzeyinin 360 ng/l'nin üzerinde olduğu grupta hastane içi mortalite anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu konuda daha önceden Baldus ve arkadaşlarının 1090 akut koroner sendrom hastası üzerinde yaptığı çalışmada ölüm, non fatal miyokard infarktüsü ve revaskülarizasyonu içeren kombine sonlanım noktası artmış miyeloperoksidaz düzeyi saptanan grupta bizim çalışmamızla uyumlu olarak anlamlı olarak yüksek bulunmuştur.(14)

Yüksek riskli akut koroner sendrom hastaları yoğun antiagregan ve antikoagulan tedaviden en fazla faydayı görmektedirler. TIMI ve ACC/AHA ST segment elevasyonsuz akut koroner sendrom risk sınıflamasında orta-yüksek riskli olarak değerlendirilen hastaların tedavisine glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri eklenmektedir. Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri bu grup hastalarda özellikle refrakter iskemi ve non fatal miyokard infarktüsü gelişimini anlamlı olarak azaltmıştır.(48) Çalışmamızda artmış miyeloperoksidaz düzeyleri olan hasta grubunda rekürren iskemi, reinfarktüs gelişimi ve acil damar revaskülarizasyonu gereksinimi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu nedenle miyeloperoksidaz düzeyleri yüksek olan hasta grubunun glikoprotein IIb/IIIa inhibitörlerinden maksimum faydayı görebileceği ve bu markerin tedavi seçeneklerini yönlendirebileceği düşünülmüştür. Bu konuda daha önce yapılan tek çalışma CAPTURE çalışmasının alt koludur. Bu çalışmada yüksek serum miyeloperoksidaz seviyeleri olan ve abciximab tedavisi verilen hasta grubunda 72. saat, 30. gün ve 6. ayda istatistiksel olarak anlamlı bir risk azalması sağlanmıştır.(14)

Miyeloperoksidazın okside LDL kolesterol üretimini arttırdığı ve ateroskleroza tetiklediği anlatılmıştır. Daha önce yapılan bir çalışmada akut miyokard infarktüsü hastalarında kontrol grubuyla karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek okside plazma LDL kolesterol düzeyleri saptanmıştır. Bizim çalışmamızda okside LDL düzeyine bakılmamakla beraber miyeloperoksidaz düzeyinin yüksek olduğu hasta grubunda LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuş; HDL düzeyleri arasında fark saptanmamıştır.

Akut miyokard infarktüsünün ilk 48 saatinde gelişen sürekli ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, atrial fibrilasyon gibi taşiaritmiler ile tam AV blok gibi ileti bozuklukları hastane içi mortaliteyi arttırmaktadır. Bizim çalışmamızda miyeloperoksidaz düzeyi yüksek olan grupta tam AV blok gelişimi istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fazla bulundu. ($p:0.03$). Ancak atrial fibrilasyon, supraventriküler taşikardi, ventriküler taşikardi, ventrikül fibrilasyonu ve total aritmi gelişimi ile miyeloperoksidaz düzeyleri arasında istatistiksel ilişki saptanmadı. ($p>0.05$)

Akut koroner sendrom hastalarında sol ventrikül disfonksiyonu kardiyovasküler prognozu göstermede oldukça önemlidir. Klinik olarak bu hastalarda kalp yetersizliğini göstermede KILLIP sınıflaması kullanılmaktadır. Çalışmamızda hastane yatışı süresince klinik olarak kalp yetersizliği gelişen hastalarda miyeloperoksidaz düzeyleri anlamlı olarak yüksek saptanmıştır. Yine kardiyojenik şoku ifade eden KILLIP 4 sınıf kalp yetersizliği gelişimi yüksek miyeloperoksidaz grubunda anlamlı olarak fazla bulunmuştur. Bu konuda daha önce sadece kronik kalp yetersizliği hastalarında serum miyeloperoksidaz düzeylerine bakılmıştır. Tang ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada genel popülasyonda kronik kalp yetersizliği olan hasta grubunda artmış miyeloperoksidaz seviyeleri saptanmıştır. Bu çalışmada genel popülasyonda sol ventrikül sistolik disfonksiyonu saptamada plazma BNP düzeyine ek olarak bakılacak miyeloperoksidaz ve CRP düzeyleri tanı duyarlılığını oldukça arttırmıştır. (81)

Miyeloperoksidazın ateroskleroz gelişimindeki rolü nedeniyle aterosklerozun yaygınlığı, şiddeti ve koroner arter hastalığı varlığını göstermede kullanılabileceği düşünülmüştür. Yeni yapılan bir çalışmada; EPIC-Norfolk Prospektif Popülasyon Çalışması'nın sağlıklı bireylerinde bakılan miyeloperoksidaz düzeyleri 8 yıl sonunda koroner arter hastalığı gelişimini göstermede etkin olarak saptanmıştır. (82)

Bu sonuç sağlıklı bireylerde yüksek miyeloperoksidaz düzeylerinin gelecekte koroner arter hastalığı gelişim riskini öngördüğünü göstermiştir. Çalışmamızda aterosklerozun yaygınlık ve şiddetini öngörebilmek için anjiyografik Gensini skoru kullanılmıştır. (77-78) Gensini skorlaması, her lezyon için aynı anda hem tıkanıklık

yüzdesini hem de tehdit altındaki miyokard miktarını hesaba katmaktadır. Dolayısı ile hipotezimizi test edebilmek için en elverişli ölçüm yönteminin Gensini skorlaması olduğu düşünülmüştür. Çalışmamızda, kurgulanan hipotezle uyumlu bir şekilde, akut koroner sendromlu hastalarda Gensini skorlaması ile değerlendirilen anjiyografik lezyon şiddeti ve yaygınlığı ile erken dönemde ölçülen miyeloperoksidaz düzeyinin arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Literatürde, akut koroner sendromlarda Gensini skoru ile miyeloperoksidaz düzeylerini ilişkilendiren ve çalışmamızın sonuçları ile bire bir karşılaştırma yapabileceğimiz bir çalışma yoktur. Çalışmamızda ayrıca üç damar koroner arter hastalığı olan hastalarda iki veya tek damar koroner arter hastalığı olanlara göre; sol ana koroner arter leyonu olanların olmayanlara göre serum miyeloperoksidaz düzeyleri anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu konuda da literatürde yayınlanmış bir çalışma yoktur.

Akut koroner sendromun patofizyolojisinde inflamasyonun oynadığı kilit rol nedeniyle gelecekte antitrombotik, antiagran, ve fibrinolitik tedaviye aktif olan inflamatuvar faktörleri engellemeye yönelik tedavinin eklenebileceği düşünülmektedir. Bu nedenle inflamatuvar faktörlerin yoğun olarak aktif olduğu ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü hastalarının fibrinolitik tedaviden daha az yarar görebileceği düşünülmüştür. Çalışmamızda ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü hastalarında fibrinolitik tedaviye yanıt reperfüzyon klinik ve elektrokardiyografik bulgulara (Toplam ST segment rezolüzyonu) bakılarak değerlendirildi.

Fibrinolitik tedavi uygulanan ve reperfüzyon gözlenen hastalarda miyeloperoksidaz seviyesinin, reperfüzyon gözlenmeyen hastalara göre daha düşük olduğu gözlemlendi ($p < 0,001$). Bu konuda da yayınlanan klinik çalışmada literatürde saptanmamıştır.

Sonuç olarak çalışmamız akut koroner sendrom hastalarında miyeloperoksidazın hastane içi kardiyovasküler prognozu ve koroner arter hastalığı yaygınlığını göstermede önemli marker olabileceğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

1. Breslow JL. Mouse models of atherosclerosis. *Science* 1996;272:685-8.
2. Frostegård J, Ulfgrén AK, Nyberg P, et al. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of proinflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis* 1999;145: 33-43.
3. Peter Libby, Paul M. Ridker. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135-1143
4. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring: the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death, and crescendo angina. *Br Heart J*. 1985;53:363–373.
5. Van der Wal AC, Becker AE, van der Loos CM, et al. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation*. 1994;89:36–44.
6. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary-artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984;310:1137-40.
7. Naruko T, Ueda M, Haze K, et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2894-900.
8. Libby P, Geng Y-J, Aikawa M, et al. Macrophages and atherosclerotic plaque stability. *Curr Opin Lipidol*. 1996;7:330–335.
9. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*. 2001;104:365–372.
10. Libby P, Simon DI. Inflammation and thrombosis: the clot thickens. *Circulation*. 2001;103:1718–1720.
11. Zhang R, Brennan ML, Fu X, et al. Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*. 2001;286:2136 –2142.
12. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, Schmitt D, Silverstein RL, Hajjar DP, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J Clin Invest* 2000;105:1095-108.
13. Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase. *J Biol Chem* 2001; 276:41279-87.

14. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, et al. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;108:1440-
15. Leitinger N. Oxidized phospholipids as modulators of inflammation in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2003;14:421-30.
16. Cybulsky MI, Iiyama K, Li H, et al. A major role for VCAM-1, but not ICAM-1, in early atherosclerosis. *J Clin Invest*. 2001;107:1255–1262.
17. De Caterina R, Libby P, Peng HB, et al. Nitric oxide decreases cytokine-induced endothelial activation: nitric oxide selectively reduces endothelial expression of adhesion molecules and proinflammatory cytokines. *J Clin Invest*. 1995;96:60–68.
18. Smith JD, Trogan E, Ginsberg M, et al. Decreased atherosclerosis in mice deficient in both macrophage colony-stimulating factor (op) and apolipoprotein E. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1995;92:8264–8268.
19. Qiao JH, Tripathi J, Mishra NK, et al. Role of macrophage colony stimulating factor in atherosclerosis: studies of osteopetrotic mice. *Am J Pathol*. 1997;150:1687–1699.
20. Berliner J, Leitinger N, Watson A, et al. Oxidized lipids in atherogenesis: formation, destruction and action. *Thromb Haemost*. 1997;78:195–199.
21. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9:471–474.
22. Dichtl W, Nilsson L, Goncalves I, et al. Very low-density lipoprotein activates nuclear factor- κ B in endothelial cells. *Circ Res*. 1999;84: 1085–1094.
23. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, et al. Paraoxonase and coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol*. 1998;9:319–324.
24. Griendling KK, Ushio-Fukai M, Lassegue B, et al. Angiotensin II signaling in vascular smooth muscle: new concepts. *Hypertension*. 1997;29: 366–373.
25. Kranzhofer R, Schmidt J, Pfeiffer CA, et al. Angiotensin induces inflammatory activation of human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:1623–1629.
26. Tummala PE, Chen XL, Sundell CL, et al. Angiotensin II induces vascular cell adhesion molecule-1 expression in rat vasculature: a potential link between the renin-angiotensin system and atherosclerosis. *Circulation*. 1999;100:1223–1229.

- 27.**Schmidt AM, Yan SD, Wautier JL, et al. Activation of receptor for advanced glycation end products: a mechanism for chronic vascular dysfunction in diabetic vasculopathy and atherosclerosis. *Circ Res*. 1999; 84:489–497.
- 28.**Baynes JW, Thorpe SR. Role of oxidative stress in diabetic complications: a new perspective on an old paradigm. *Diabetes*. 1999;48:1–9.
- 29.**Yudkin JS, Stehouwer CD, Emeis JJ, et al. C-reactive protein in healthy subjects: associations with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19:972–978.
- 30.**Libby P, Egan D, Skarlatos S. Roles of infectious agents in atherosclerosis and restenosis: an assessment of the evidence and need for future research. *Circulation*. 1997;96:4095–4103.
- 31.**Danesh J, Collins R, Peto R. Chronic infections and coronary heart disease: is there a link? *Lancet*. 1997;350:430–436.
- 32.** HanssonGK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb VascBiol* 2001;21:1876-90
- 33.**Melnick JL, Adam E, Debakey ME. Cytomegalovirus and atherosclerosis. *Eur Heart J* 1993;14:30.8.
- 34.**Zhou YF, Leon MB, Waclawiw MA, et al. Association between prior cytomegalovirus infection and the risk of restenosis after coronary atherectomy. *N Engl J Med* 1996;335:624.30.
- 35.**Saikku P, Leinonen M, Mattila K, et al. Serological evidence of an association of a novel chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. *Lancet* 1988;ii:983.6.
- 36.**Muhlestein JB, Hammond EH, Carlquist JF, et al. Increased incidence of chlamydia species within the coronary arteries of patients with symptomatic atherosclerotic versus other forms of cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:1555.61.
- 37.**Hendrix MG, Salimans MM, van Boven CP, et al. High prevalence of latently present cytomegalovirus in arterial walls of patients suffering from grade III atherosclerosis. *Am J Pathol* 1990;136:23.8.

- 38.** Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (Second of two parts). *N Engl J Med* 1992;326:310-318
- 39.** Topol Eric J, *Text Book of Acute Coronary Syndromes*
- 40.** Myocardial infarction redefined. A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *Eur Heart J* 2000;21: 1502- 1513 and *J Am Coll. Cardiol* 2000;36:959-969
- 41.** WHO Monica Project. MONICA Manual. Geneva: WHO, Cardiovascular Diseases Unit, 1990.
- 42.** Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients *Am J Geriatr Cardiol* 2001;10:345-347.
- 43.** 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 A Coll Cardiol.* 2002;40:1366-74
- 44.** Braunwald E. Unstable angina: an etiologic approach to management. *Circulation* 1998;98:2219-22.
- 45.** Goldberger AL. *Clinical electrocardiography: a simplified approach.* 6th ed. St. Louis: Mosby, 1999:81-100.
- 46.** Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al., for the TIMI III Registry ECG Ancillary Study Investigators. 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. *J Am Coll Cardiol* 1997;30:133-140.
- 47.** Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835-842.
- 48.** AHA/ACC 2002 Guideline Update for the Management of Patient with Unstable Angina and non -ST Segment Elevation Myocardial Infarction

49. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90:2126-46.

50. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001;344:1879–1887.

51. Schwartz GG, Olsson AG, Ezekowitz MD, et al. Effects of atorvastatin on early recurrent ischemic events in acute coronary syndromes. The MIRACL study: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285:1711–1718.

52. Kohchi K, Takebayashi S, Hiroki T, et al. Significance of adventitial inflammation of the coronary artery in patients with unstable angina: results at autopsy. *Circulation* 1985;4:709.16.

53. Cole DR, Singian EB, Kate LN. The Long-term prognosis following myocardial infarction, and some factors which affect it. *Circulation* 1954;9:321-324

54. Modan B, Schor S, Shani M. Acute myocardial infarction. Prognostic value of white blood cell count and blood glucose level. *JAMA* 1975;233:266-267

55. Serner GGN, Prisco D, Martini F, et al. Acute T-cell activation is detectable in unstable angina. *Circulation* 1997;95:67.72.

56. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in “active” coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1990;65:168–172.

57. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Engl J Med*. 1994;331:417–424.

58. Biasucci LM, Liuzzo G, Grillo RL, et al. Elevated levels of C-reactive protein at discharge in patients with unstable angina predict recurrent instability. *Circulation*. 1999;99:855–860.

59. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. Serum amyloid A predicts early mortality in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:358–362.

60. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, et al. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: a comparative analysis.

CAPTURE investigators. Chimeric C7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable Angina Refractory to Standard Treatment Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35:1535–1542.

61. Biasucci LM, Liuzzo G, Colizzi C, et al. Clinical use of C-reactive protein for the prognostic stratification of patients with ischemic heart disease. *Ital Heart J*. 2001;2:164–171.

62. Horne BD, Muhlestein JB, Carlquist JF, et al. Statin therapy, lipid levels, C-reactive protein and the survival of patients with angiographically severe coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol*. 2000;36:1774–1780.

63. Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *Circulation*. 1997;96:4204–4210.

64. Cianflone D, Ciccirillo F, Buffon A, et al. Comparison of coronary angiographic narrowing in stable angina pectoris, unstable angina pectoris, and in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1995;76: 215–219.

65. Mulvihill NT, Foley JB, Murphy RT, et al. Inflammatory markers predicting outcome in unstable angina and non Q-wave myocardial infarction. *Heart* 2001;85:623.7.

66. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*. 2002;347:5–12.

67. Klebanoff SJ. Myeloperoxidase. *Proc Assoc Am Physicians*. 1999;111:383–389.

68. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, et al. Prognostic significance of angiogenic growth factor serum levels in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003;107:524 –530.

69. Podrez EA, Febbraio M, Sheibani N, et al. Macrophage scavenger receptor CD36 is the major receptor for LDL modified by monocyte-generated reactive nitrogen species. *J Clin Invest*. 2000;105:1095–1108.

70. Abu-Soud HM, Hazen SL. Nitric oxide is a physiological substrate for mammalian peroxidases. *J Biol Chem*. 2000;275:37524 –37532.

71. Eiserich JP, Baldus S, Brennan ML, et al. Myeloperoxidase, a leukocyte-derived vascular NO oxidase. *Science*. 2002;296:2391–2394.

72.Fu X, Kassim SY, Parks WC, et al. Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7): a mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase. *J Biol Chem.* 2001;276:41279–41287.

73.Biasucci LM, Donofrio G, Liuzzo G, et al. Intracellular neutrophil myeloperoxidase is reduced in unstable angina and acute myocardial infarction, but its reduction is not related to ischemia. *J Am Coll Cardiol.* 1996;27:611–616.

74. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, et al. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med* 2003;349:1595-604.

75. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, et al. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation* 2002;105:1760-3.

76.Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, et al. Cardiac-specific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1996; 335:1342-9.

77.Gensini GG. A meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease (letter). *Am J Cardiol.*1983;51:606.

78.Choi EY ,Kwon HM,Yoon YW,et al .Assessment of extent of myocardial ischemia in patient with non-ST elevation acute coronary syndrome using serum B-type natriuretic peptide level. *Yonsei Med J.* 2004;45:255-62

79.Hazen SL, Heinecke JW. 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest* 1997;99:2075– 81.

80.Nicholls SJ, Hazen SL. Myeloperoxidase and cardiovascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1102–11.

81.W. H. Wilson Tang, MD, FACC,* Wilson Tong, MSC,* Richard W. Troughton Prognostic Value and Echocardiographic Determinants of Plasma Myeloperoxidase Levels in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 2007;49:2364–70

82. Marijn C. Meuwese, MD,* Erik S. G. Stroes, MD, PHD,* Stanley L. Hazen, MD. Serum Myeloperoxidase Levels Are Associated With the Future Risk of Coronary Artery Disease in Apparently Healthy Individuals The EPIC-Norfolk Prospective Population Study. (J Am Coll Cardiol 2007;50:159–65)