



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST ELEVASYONU OLMAYAN MİYOKARD İNFARKTÜSÜ
(NSTEMİ) HASTALARINDA SALUSİN BETA DÜZEYİNİN
KORONER ARTER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Ali Orçun SÜRMELİ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İsmail Türkay ÖZCAN**

MERSİN - 2021



**T.C.
MERSİN ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST ELEVASYONU OLMAYAN MİYOKARD İNFARKTÜSÜ
(NSTEMİ) HASTALARINDA SALUSİN BETA DÜZEYİNİN
KORONER ARTER HASTALIĞI İLE İLİŞKİSİ**

**Dr. Ali Orçun SÜRMELİ
UZMANLIK TEZİ**

**DANIŞMAN
Prof. Dr. İsmail Türkay ÖZCAN**

Bu tez, 2020-1-TP3-4029 kodlu proje olarak Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından desteklenmiştir.

MERSİN - 2021

TEŞEKKÜR

Tez çalışmam boyunca her türlü konuda desteğini benden esirgemeyen, tezimin oluşmasında bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan, tecrübesi ile tezime ve eğitim sürecime rehberlik eden saygıdeğer danışman hocam **Prof. Dr. İsmail Türkay ÖZCAN'a** teşekkür ve şükranlarımı sunarım.

Kardiyoloji uzmanlık eğitimim boyunca tecrübe ve deneyimlerini benimle paylaşan ve mesleki gelişime katkıda bulunan değerli hocalarım **Prof. Dr. Ahmet ÇAMSARI, Prof. Dr. Dilek ÇİÇEK YILMAZ, Prof. Dr. Veli Gökhan CİN, Prof. Dr. Oben DÖVEN, Prof. Dr. Mehmet Necdet AKKUŞ, Prof. Dr. Ahmet ÇELİK'e** teşekkür ederim. Ayrıca tez çalışmamda değerli katkıları bulunan ve dinamik yapısı ile asistanlık sürecimde her zaman desteklerini yanımda hissettiğim değerli hocalarım **Doç. Dr. Özcan ÖRSÇELİK ve Doç. Dr. Buğra ÖZKAN'a** teşekkür ederim.

Tez çalışmam sırasında değerli katkıları bulunan Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı'nda görevli **Prof. Dr. Mehmet Burak Yavuz ÇİMEN, Dr. Müslüm Faruk BASKAN'a**, tezin istatistiksel değerlendirmesinde yardımı ve emeği bulunan **Dr. Öğr. Üyesi Didem DERİCİ YILDIRIM'a** ve tezimin hazırlık sürecinde katkıları olan asistan arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Her koşulda ve her zaman yanımda olan, fedakarlıklarıyla beni bu noktaya getiren, öğrenim hayatım boyunca sabırla yanımda olan ve ideallerimi gerçekleştirmemi sağlayan sevgili **aileme** ve hayatımda çok özel bir yere sahip olan sevgili **eşime** sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

ÖZET	5
İNGİLİZCE ÖZET (ABSTRACT).....	6
1. GİRİŞ VE AMAÇ	7
2. GENEL BİLGİLER	9
2.1. Ateroskleroz Tanımı	9
2.2. Ateroskleroz Patogenezi	10
2.2.1 Endotel Disfonksiyonu	11
2.2.2. Lipoprotein Girişi ve Modifikasyonu.....	12
2.2.3. Lökosit Göçü.....	13
2.2.4. Köpük Hücre Oluşumu.....	13
2.2.5. Düz Kas Hücresi Göçü ve Hücre Dışı Matriks Metabolizması.....	13
2.2.6. Plak Progresyonu ve Plak Rüptürü	14
2.3. Koroner Arter Hastalığı Tanımı ve Epidemiyoloji.....	15
2.4. Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi	17
2.5. Koroner Arter Hastalığı ve Ateroskleroza Ait Risk Faktörleri	19
2.5.1. Kalıtsal Risk Faktörleri	19
2.5.2. Edinilmiş Risk Faktörleri.....	20
2.5.3. Ek Risk Faktörleri	22
2.6. St Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMİ) Tanımı ve Epidemiyoloji	23

2.6.1. NSTEMİ Klinik Sunum	24
2.6.2. Fizik Muayene	25
2.6.3. Elektrokardiyografi	26
2.6.4. Kardiyak Biyobelirteçler	27
2.6.5. Görüntüleme Yöntemleri.....	29
2.6.6. NSTEMİ Ayırıcı Tanı	30
2.6.7. NSTEMİ Tedavi.....	32
2.7. Salusinler	35
2.7.1. Salusinlerin Fizyolojik Özellikleri	35
2.7.2. Salusinlerin Aterosklerotik Lezyon Üzerindeki Etkileri	37
2.7.3. Salusinlerin VSMC'ler ve Fibroblastlar Üzerindeki Mitojenik Etkileri.....	40
2.7.4. Salusinlerin Makrofaj Köpük Hücresi Üzerindeki Etkileri	41
3. GEREÇ VE YÖNTEM	44
3.1. Hasta Gönüllülerin Dahil Edilme Kriterleri	44
3.2. Sağlıklı Gönüllülerin Dahil Edilme Kriterleri.....	45
3.3. Hasta Gönüllülerin Dışlanma Kriterleri	45
3.4. Sağlıklı Gönüllülerin Dışlanma Kriterleri	45
3.5. Materyal ve Yöntem	46
3.6. İstatiksel Analiz.....	47
4. DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR.....	48
5. TARTIŞMA VE SONUÇ	53
6. KAYNAKLAR DİZİNİ	59

7. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	73
8. TABLOLAR DİZİNİ	76
9. ŞEKİL VE RESİMLER DİZİNİ	77



ÖZET

Salusinler insan plazmasında alfa ve beta formları şeklinde bulunan peptit hormon yapısında potansiyel biyobelirteçlerdir. Serum salusin alfa düzeylerinin koroner arter hastalığı (KAH) varlığı ve şiddeti ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir. Vasküler dolaşımdaki salusin beta düzeyinin ise, aterosklerozda ve bununla ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda arttığı bilinmektedir. Ancak KAH olan hastalarda salusin beta düzeyleri hakkında çok az bilgi elde edilmiştir. İlk defa çalışmamızda NSTEMİ tanısı almış hastalarda, koroner arter hastalığının tanısı, takibi ve tedavisinde potansiyel bir biyobelirteç olan salusin beta ile koroner arter hastalığının ilişkisinin araştırılmasını amaçladık.

Bu çalışmaya 15.03.2020 ve 15.09.2020 tarihleri arasında başvuru yapan, dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan, daha önce kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan NSTEMİ geçiren hastalar ve kontrol grubu olarak ise sağlıklı gönüllüler dahil edilmiştir.

NSTEMİ çalışma grubu hastaları ile kontrol grubu bireylerinin başvuru sırasında alınan kan örneklerinin analizinde iki grup arasında salusin beta düzeyleri açısından anlamlı bir farklılık saptanmadı. Yine NSTEMİ çalışma grubu kendi içinde değerlendirildiğinde, yatış günü ve taburculuk günü alınan kan örneklerinin analizinde iki grup arasında salusin beta düzeyleri açısından istatistiksel anlamlı bir farklılık saptanmamıştır.

Gerçekleştirdiğimiz prospektif çalışmada, NSTEMİ geçiren hastalarda koroner arter hastalığı tanısı ve takibinde; salusin beta düzeyi ile koroner arter hastalığı varlığı, yaygınlığı ve ciddiyeti arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Ancak bilinmelidir ki akut koroner sendrom geçiren hastalarda salusin beta düzeyinin koroner arter hastalığında rolü ile ilgili çalışmalar azdır. Elde ettiğimiz bulguların gelecekteki salusin çalışmaları için temel oluşturacağını ve yapılacak ileri araştırmalar sayesinde salusin beta molekülünün koroner arter hastalığı tanı ve tedavisinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: Ateroskleroz, Nstemi, Salusin Beta

ABSTRACT

Salusins are potential biomarkers in the peptide hormone structure found in human plasma in the form of alpha and beta forms. Serum salusin alpha levels were found to be inversely proportional to the presence and severity of coronary artery disease (CAD). Salusin beta level in the vascular circulation is known to increase in atherosclerosis and associated cardiovascular diseases. However, little information has been obtained about salusin beta levels in patients with CAD. In our first study, we aimed to investigate the relationship between salusin beta, a potential biomarker and coronary artery disease in the diagnosis, follow-up and treatment of coronary artery disease in patients diagnosed with NSTEMI.

Patients who applied between 15.03.2020 and 15.09.2020, who met the inclusion and exclusion criteria, had NSTEMI with no previous history of cardiovascular disease and healthy volunteers as the control group were included in this study.

In the analysis of the blood samples of the patients in the NSTEMI study group and the control group at the time of admission, no significant difference was found between the two groups in terms of salusin beta levels. Again, when the NSTEMI study group was evaluated within itself, no statistically significant difference was found between the two groups in terms of salusin beta levels in the analysis of blood samples taken on the day of hospitalization and on the day of discharge.

In our prospective study, in the diagnosis and follow-up of coronary artery disease in patients with NSTEMI; there was no statistically significant relationship between salusin beta level and the presence, extent and severity of coronary artery disease. However, it should be known that there are few studies on the role of salusin beta level in coronary artery disease in patients with acute coronary syndrome. We think that our findings will form the basis for future salusin studies and thanks to further research, the salusin beta molecule may be a guide in the diagnosis and treatment of coronary artery disease.

Keywords: Atherosclerosis, Nstemi, Salusin Beta

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Miyokard infarktüsü klinik olarak, akut miyokart iskemisine ilişkin kanıtların varlığında anormal kardiyak biyobelirteçler ile saptanan akut miyokart hasarı olarak tanımlanmaktadır.¹ İskemik kalp hastalığı dünyada hala önde gelen mortalite nedeni olmayı sürdürmektedir.²

Miyokart dokusunun oksijen arz ve talebi arasındaki uyumsuzluk akut koroner sendromun altta yatan patolojik sebebini oluşturmaktadır. Akut koroner sendrom terimi (AKS); unstabil angina pectoris, st elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMİ), ani kardiyak ölüm ve st elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) tanımlarını içermektedir. Bu tanımlamalar, trombotik damar tıkanıklığının sonuçlarını ve miyokart dokusunun oksijen arz ve talebi arasındaki uyumsuzluğun değişken derecelerini temsil etmektedir. Plak rüptürü akut koroner sendromun en sık trombotik damar tıkanıklığı sebebidir.³ NSTEMİ genellikle koroner arterdeki aterosklerotik plakların yırtılmasından veya fissüründen kaynaklanır, bunun sonucunda tromboz ve miyokard iskemisi görülür.⁴

Kardiyak biyobelirteçler, AKS'nin doğru ve erken teşhisi, mevcut koroner arter hastalığı şiddetinin erken tahmini ve tedavide önemli bir rol oynar.⁵ Salusinler insan plazmasında alfa ve beta formları şeklinde bulunan peptid hormon yapısında potansiyel biyobelirteçlerdir.⁶ Serum salusin alfa düzeylerinin KAH varlığı ve şiddeti ile ters orantılı olduğu tespit edilmiştir.⁷ Vasküler dolaşımdaki salusin beta düzeyinin ise, aterosklerozda ve bununla ilişkili kardiyovasküler hastalıklarda arttığı bilinmektedir.⁶

Ancak koroner arter hastalığı olan hastalarda salusin beta düzeyleri hakkında çok az bilgi elde edilmiştir. Bu nedenle koroner arter hastalığı olan hastalarda serum salusin beta düzeylerini saptamak, koroner arter hastalığının varlığı ve şiddeti ile salusin beta düzeyi ilişkisini araştırmak önem arz etmektedir. Salusin beta molekülü koroner arter aterosklerotik plaklarda, makrofaj köpük hücrelerinde tespit edilmiştir.⁸

Jun Liu ve arkadaşlarının çalışmasında artmış salusin beta düzeyinin koroner arter hastalığı varlığı ve ciddiyeti ile ilişkili olduğu bulunmuştur.⁹ Dolaşımdaki ve kardiyovasküler dokulardaki azalmış salusin alfa ve/veya artmış

salusin beta düzeyleri, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları tahmin etmede umut verici olarak görünmektedir.⁶

İlk defa bizim çalışmamızda NSTEMİ geçiren hastalarda salusin beta düzeyi ölçülecek ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi bakılacaktır. Bu çalışmanın amacı NSTEMİ hastalarında salusin beta düzeyinin koroner arter hastalığı ile ilişkisini araştırmaktır. Aynı zamanda NSTEMİ tanısında, takip ve tedavisinde salusin beta düzeyinin rolünün olup olmadığını belirlemektir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz Tanımı

Ateroskleroz lipidlerin rol oynadığı, orta büyüklükte ve büyük arterleri tutan multifokal, immünoinflamatuvar bir hastalıktır. Endotel hücreleri, lökositler ve intimal düz kas hücreleri bu hastalığın gelişiminde temel hücrelerdir.¹⁰

Aterosklerozun varlığı 500 yıldan beri bilinmektedir; patolojik bir durum olarak ise 150 yıldır tanınmaktadır.¹¹

Ateroskleroz, batı dünyasında diğer hastalıklardan daha fazla morbidite ve mortaliteye neden olur. Kabaca tüm ölümlerin yarısı kadardır.¹² Ülkemizde de benzer sonuçlar mevcuttur, 45-74 yaş arası veriler incelendiğinde koroner kalp hastalığına bağlı ölümlerde üst sıralarda yer almaktayız.¹³

Aort, karotis ve iliak arterler gibi büyük elastik arterler, koroner ve popliteal arterler gibi orta boyutlu kas arterleri aterosklerozun ana hedefleridir. Miyokardiyal infarktüs (MI), serebral enfarktüs, aort anevrizmaları ve periferik vasküler hastalık aterosklerozun başlıca sonuçlarıdır.¹²

Koroner ateroskleroz, koroner arterlerde aterosklerotik plakların oluşumu ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Hastalıkların gelişimi, bu aterosklerotik plakların stabilitesi ile yakından ilişkilidir. Plak instabilitesinin özellikleri arasında nekrotik odakların genişlemesi, inflamatuvar makrofajların sayısının artması ve fibröz başlık incelmeleri yer alır.¹⁴

Bir plak kararsız hale geldiğinde, kolayca rüptüre olarak miyokard infarktüsü, inme veya ani ölüme yol açabilir. Son yıllarda koroner arter hastalığının tedavisinde önemli ilerlemelere rağmen, aterosklerotik plak rüptürü akut kalp hastalıklarına bağlı ölümlerin önde gelen nedeni olmaya devam etmektedir.¹⁴

Ateroskleroz mortalitesiyle ilgili epidemiyolojik veriler tipik olarak iskemik kalp hastalığının neden olduğu ölümleri yansıtır. Ateroskleroz önemli morbidite ve mortaliteye, ayrıca aterosklerotik vasküler hastalığa ve bunun sonucu olarak inmeye neden olur.¹²

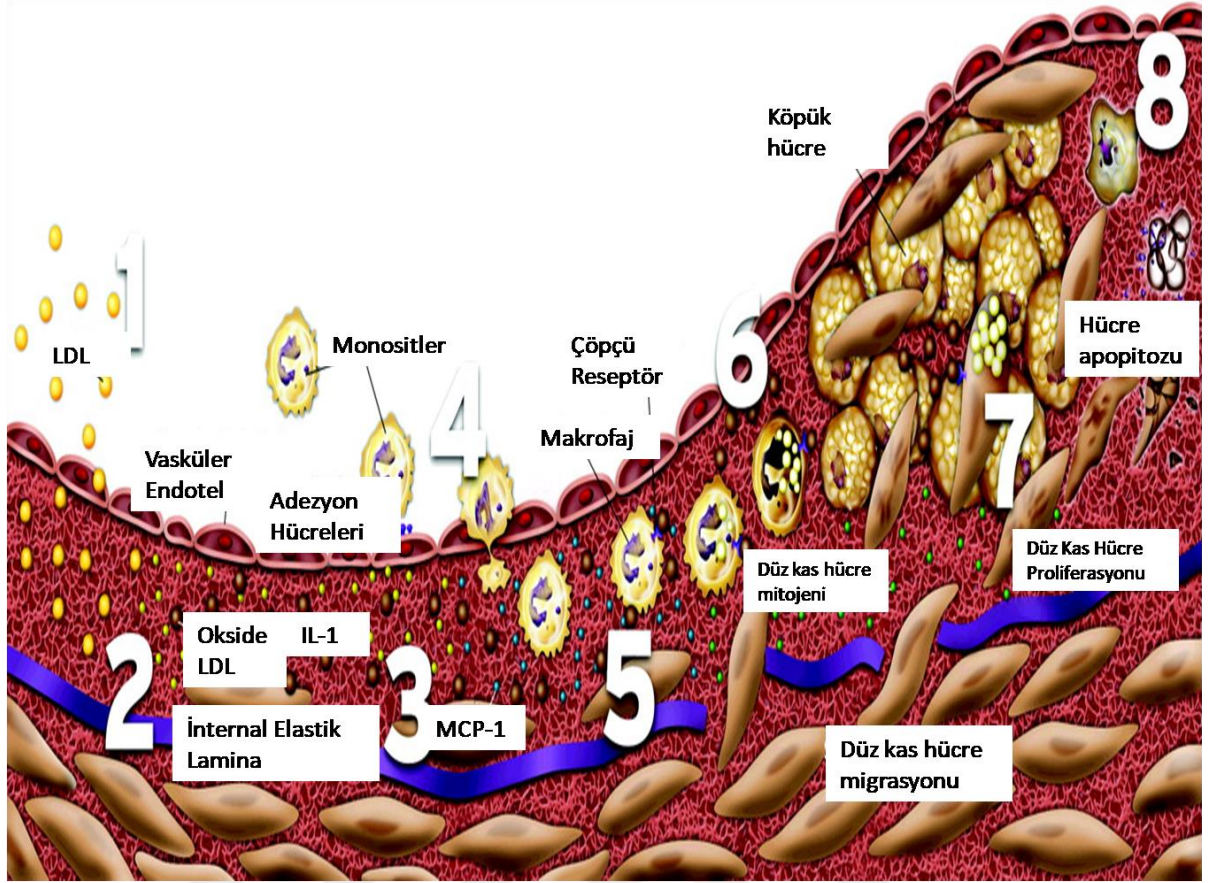
2.2. Ateroskleroz Patogenezi

Ateroskleroza ait çok sayıda çalışma, bu hastalığı bölgesel dolaşıma bağlı, değişken bir dağılım ve klinik görünüm ile ilerleyen bir süreç olarak tanımlamıştır. Etkilenen arterin boyutu ve yapısı, mikro dolaşımdaki değişiklikler ve uç organ hasarı bu farklılıkları etkileyebilecek faktörler arasında sayılabilir.¹⁵

Aterogenez; endotel disfonksiyonu, intima içinde lipid tabakası veya yağlı çizgi oluşumu, lökositlerin ve düz kas hücrelerinin damar duvarına göçü, köpük hücre oluşumu ve hücre dışı matriksin bozulması olmak üzere beş ana aşamaya ayrılabilir. Bu ardışık adımlarla aterosklerotik bir plak oluşur.¹⁶

Plak oluşumu ayrıca, başlangıcı temsil eden yağlı çizgi, adaptasyonu temsil eden plak progresyonu ve aterosklerozun klinik komplikasyonunu temsil eden plak bozulması olarak üç ana aşamaya ayrılabilir.¹⁶

Ateroskleroz; lipid bozuklukları, trombosit aktivasyonu, endotel disfonksiyonu, enflamasyon, oksidatif stres, vasküler düz kas hücre aktivasyonu, değişken matriks metabolizması ve genetik faktörler dahil olmak üzere birbiriyle oldukça ilişkili birkaç süreci içerir.¹⁷ Bu dizi, Şekil 1'de şematik olarak gösterilmiştir.



Şekil 1: Aterosklerotik Bir Plağın Gelişiminin Aşamaları. İlk olarak LDL (düşük dansiteli lipoprotein) subendotele doğru hareket eder, makrofaj ve düz kas hücreleri tarafından LDL oksitlenir. (1 ve 2) Ardından büyüme faktörlerinin ve sitokinlerin salınım ile monositler bölgeye çekilir. (3 ve 4) Köpük hücre birikimi ve düz kas hücre proliferasyonunun gerçekleşmesi plağın büyümesiyle sonuçlanır.¹⁵ (6, 7 ve 8)

2.2.1 Endotel Disfonksiyonu

Endotel hücre hasarı, yaralanmaya yanıt hipotezinin temel taşıdır. Bu nedenle endotelyal disfonksiyon aterosklerozun temel nedenleri arasındadır. Bozulmamış ancak işlevsiz endotel hücreleri artmış endotelyal geçirgenlik, artmış lökosit yapışması ve değişmiş gen ekspresyonu sergiler.¹²

Endotel disfonksiyonu fiziksel stres ve kimyasal irritanlar gibi çeşitli ajanların neden olduğu aterogenezdeki birincil olaydır. Endotel disfonksiyonu

sıklıkla hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, kalp yetmezliği, sigara içimi ve yaşlanma gibi aterosklerozla ilişkili diğer patolojik durumlarda da gözlenir.¹⁶

Erken aterosklerozda endotelial hücre disfonksiyonunun spesifik yolları ve faktörleri tam olarak anlaşılamamıştır. Etiyolojik suçlular arasında sigara dumanı, homosistein ve hatta bazılarına göre enfeksiyöz ajanlar yer almaktadır. Ayrıca tümör nekroz faktörü (TNF) gibi inflamatuvar sitokinler proaterojenik rol oynayarak endotelial gen ekspresyonunu uyarabilir.¹²

Hemodinamik ve kimyasal stresörler endotelial hemostazın bozulmasına katkıda bulunur ve endotel disfonksiyonuna neden olur. Bu durum endotel bariyerinin geçirgenlik fonksiyonunun bozulmasına, inflamatuvar sitokinlerin salgılanmasına, hücre yüzeyinde lökosit toplanmasını destekleyen adezyon moleküllerinin uyarılmasına ve antitrombotik özelliklerin değişmesine neden olur. Sonuç olarak, bu etkiler aterosklerozun daha da ilerlemesi için zemin hazırlar.¹⁶

Kan akımı iletkenliği ve damar direncinden oluşan koroner arter dolaşımı, kan dağılımının miyokardın metabolik talebini karşılamasında anahtar rol oynar. Endotel, bu kan damarlarını kaplayan hücre tabakasıdır. Bu katman, vasküler tonunun korunmasına yardımcı olur, hemostazı düzenler, potansiyel olarak toksik maddelere karşı bariyer görevi görür ve inflamasyonu regüle eder. Koroner endotel disfonksiyonu, endotelin bunlardan bir veya daha fazlasını optimum şekilde gerçekleştirememesidir.^{18,19} Koroner arter endotel disfonksiyonu, koroner mikrovasküler disfonksiyonun ve bunu izleyen miyokardiyal iskeminin temel belirleyicisidir.^{18,19}

2.2.2. Lipoprotein Girişi ve Modifikasyonu

Kronik hiperlipidemide lipoproteinler, inflamatuvar hücreler tarafından üretilen serbest radikaller tarafından toplanabileceği veya oksitlenebileceği intima içinde birikir. Bu tür modifiye edilmiş LDL'ler daha sonra makrofajlar tarafından, LDL reseptöründen farklı olan çeşitli çöpçü reseptörleri aracılığıyla biriktirilir.¹²

Modifiye edilmiş lipoproteinler tamamen parçalanamadığı için kronik sindirim, köpük hücreler adı verilen lipit dolu makrofajların oluşumuna yol açar.

Modifiye edilmiş lipoproteinler sadece endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar için toksik olmakla kalmaz, aynı zamanda bunların bağlanması ve alımı, monosit alımı ve aktivasyonuna neden olan büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve kemokinlerin salınmasına neden olur.¹²

2.2.3. Lökosit Göçü

Modifiye edilmiş LDL, lökosit adhezyon moleküllerinin (LAM) toplanmasını ve kemokin ekspresyonunu indükleyerek lökosit alımını sürdürebilir. Ayrıca endotelyal ve düz kas hücrelerini uyararak proinflamatuvar sitokinlerin üretilmesine sebep olur. Sonuç olarak modifiye edilmiş LDL, doğrudan veya dolaylı olarak lökosit göçünü ve aterogenezi destekler.¹⁶

Arter duvarına lökosit göçü iki aşamada gerçekleşen aterogeneizde başka önemli bir adımdır; endotel çeperinde lökosit adhezyon moleküllerinin toplanması ve diyapedezi yönlendiren kemoatraktan sinyallerin salınması esas olarak monositleri aterosklerotik lezyona yönlendirir. Bağışıklık sisteminde merkezi bir rol oynayan T lenfositleri, aterogenezin tüm aşamalarında plaklar içinde bulunur ve esas olarak sitokinler üretir.¹⁶

2.2.4. Köpük Hücre Oluşumu

Monositler intimaya girdiklerinde, fagositik makrofajlara dönüşürler. Bu fagositik makrofajlar, lipoproteinleri absorbe ettiklerinde köpük hücreler haline gelirler. Fagositik makrofajlar klasik bir LDL hücre reseptörü ile LDL'yi fagosite edemezler, ancak çöpçü reseptörler aracılığıyla modifiye edilmiş LDL'yi bağlayıp, fagosite edebilirler.¹⁶

Köpük hücrelerin inflamatuvar modifiye LDL'yi absorbe etmesi ilk bakışta faydalı gibi görünsede, bu köpük hücreler plaklarda lokal olarak birikirler ve proinflamatuvar sitokinlerin kaynağı olarak hizmet ederek plak progresyonuna neden olurlar.¹⁶

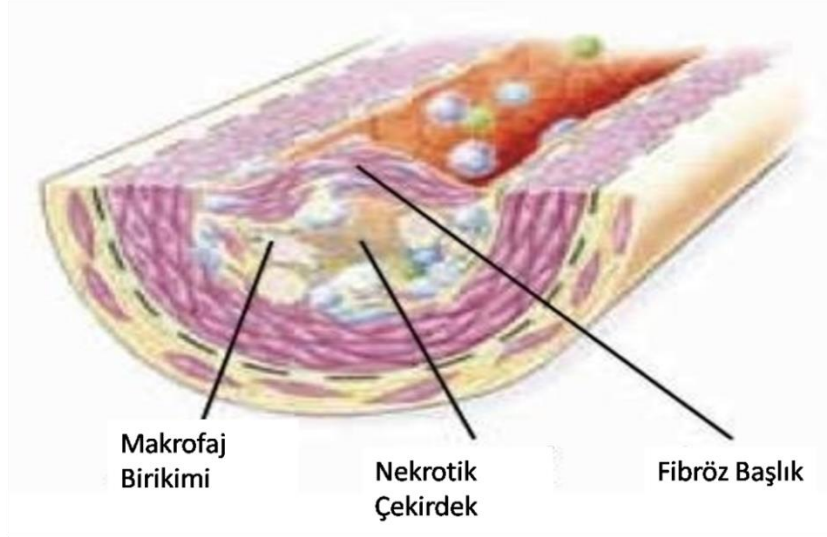
2.2.5. Düz Kas Hücresi Göçü ve Hücre Dışı Matriks Metabolizması

Düz kas hücreleri, yağlı çizgiden plak oluşumuna geçiş aşamasında merkezi bir rol oynamaktadır. Düz kas hücreleri intimaya göç eder ve intima içinde çoğalırlar, ardından hücre dışı matriks makromoleküllerinin salgılanmasına neden olurlar.¹⁶

İntimal düz kas hücresi proliferasyonu ve hücre dışı matriks birikimi, yağlı bir çizgiyi olgun bir ateroma dönüştürür ve aterosklerotik lezyonların büyümesine katkıda bulunur. Ateromlardaki aktive edilmiş inflamatuvar hücreler, hücre dışı matriks bileşenlerinin parçalanmasını artırarak kararsız plaklarla sonuçlanabilir.¹²

2.2.6. Plak Progresyonu ve Plak Rüptürü

Ateromatöz bir plak, lifli bir fibröz başlık ve esas olarak kolesterol ve kolesterol esterleri ile kaplı yumuşak bir lipit çekirdekten oluşur.¹²(Şekil-2)



Şekil 2: Lipit Açısından Zengin Nekrotik Çekirdek ve Lifli Bir Başlıktan Oluşan Kapsüle Sahip Fibröz Kapak Ateromu.¹⁶

Serbest kolesterol birikimi kolayca görülemez ve plak duvarının dışa doğru yeniden şekillenmesi nedeniyle plak yapısı her zaman lümen kısıtlamasına neden olmaz. Bu yeniden modelleme, damar lümeninin çapını korur ve dolayısıyla plak koroner anjiyografide saptanamayabilir.¹⁶

Stabil plaklar yoğun bir fibröz başlığa, minimal lipid birikimine ve çok az inflamasyona sahip olma eğilimindeyken, hassas stabil olmayan plaklar ince başlıklara, büyük bir lipit çekirdeğe ve nispeten yoğun inflamatuvar infiltratlara sahiptir.¹²

Aterosklerotik lezyonlar düzensizdir, genellikle damar duvarının sadece bir kısmını tutar ve nadiren çevreseldir; enine kesitte lezyonlar bu nedenle eksantrik görünür. İlk başta fokal ve seyrek olarak dağılmış olsa da, zamanla aterosklerotik lezyonlar daha büyük, daha çok sayıda ve daha geniş bir şekilde dağılmış hale gelirler. Ayrıca herhangi bir damarda, çeşitli aşamalardaki lezyonlar sıklıkla bir arada bulunur.¹²

Plak büyümesinin sürekli olması, hücre dışı matriksin tamamen tükenmesine neden olur. Bu aşamadan itibaren fibröz başlık ateromu, kalsifikasyonlu veya kalsifikasyonsuz kanama hatta fibröz başlık bozulması epizodlarından geçebilir. Progresif damar daralması iskemiye neden olabilir ve anjina pectoris veya aralıklı kladikasyo gibi iskemik semptomlar görülebilir.¹⁶

Hassas plağın ülserasyonu ve bozulması trombozun temelini oluşturur ve akut koroner sendromlardan sorumludur. Üzerinde trombüs bulunan rüptüre plak komplike lezyon olarak tanımlanır. Yeterli kollateralizasyon olmaksızın plak önemli derecede darlığa ulaştığında, bu lezyonlar akut koroner sendromla sonuçlanır.²⁰

Plak rüptürü terimi, lifli kapakta gerçek bir hasar bulunan plak için kullanılır, böylece plağın trombojenik çekirdeği açığa çıkar, bu durum koroner arter trombozunun en yaygın nedenidir.²¹

Mekanik olarak kan akışını engellemenin yanı sıra, aterosklerotik plaklar yırtılabilir ve katastrofik obstrüktif vasküler tromboza neden olabilir.¹²

Plak yırtılmaları ile ilişkili birçok önemli faktör vardır; inflamasyon alanı aralığı, lipid çekirdek, ince fibröz kapak, daha az düz kas hücrelerine yol açan apoptoz, proteolitik enzimlerin ve inhibitörlerinin bozulmuş dengesi, plak kalsifikasyonu ve plakta kanama bu faktörler arasında sayılabilir. Klinik sonuçları önceden kestirmek zor olsa da, karmaşık bir plağa ilerleme majör kardiyovasküler hastalığa yol açabilir.¹⁶

2.3. Koroner Arter Hastalığı Tanımı Ve Epidemiyoloji

Koroner arter hastalığı (KAH), küresel olarak kardiyovasküler hastalıklardan ölümlerin en önde gelen nedenidir.²²

Her yıl kardiyovasküler hastalık (KVH) Avrupa'da 3,9 milyon ölüme ve Avrupa Birliği'nde (AB) 1,8 milyonun üzerinde ölüme neden olmaktadır. Kardiyovasküler hastalık, Avrupa'daki tüm ölümlerin %45'ini ve AB'deki tüm ölümlerin %37'sini oluşturmaktadır.²³

Miyokardiyal infarktüs Birleşik Devletler'de ise tüm ölümlerin neredeyse dörtte birinden sorumludur.¹²

2012 yılında ülkemizde erişkinlerdeki koroner olayların sıklığına bakıldığında, ülke genelinde yılda 420 bin civarında koroner olay meydana gelmekte, bunlardan 120 bini koroner kalp hastalığı olduğu bilinen hastalarda koroner hadisenin tekrarlama, 180 bini yeni akut koroner sendromu, 120 bini ise sağlıklı görünen kişilerde sessiz iskemi olarak adlandırılan ve kadınlarda sık olarak rastlanan kronik koroner kalp hastalığını temsil etmektedir.¹³

Ülkemizde yılda 300 bin koroner hadise sonucu gelişen yaklaşık olarak yılda 95 bin ölüm, akut koroner sendromda bir yıllık mortalite olarak %32'ye karşılık gelmektedir.¹³

KAH' nın klinik spektrumu, stabil anjina pectoristen (stabil KAH), kararsız angina pectoris (kararsız KAH) ve miyokard infarktüsünü içeren akut koroner sendromlara kadar değişir. Miyokard infarktüsü ayrıca ST segment yükselmeli Mİ ve ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü olarak sınıflandırılır. Her ikisine de miyokardiyal hücre nekrozu ve yüksek kardiyak biyobelirteçler eşlik eder.²⁴

Koroner arterler kalp kasına kan akımını sağlar. Koroner arterler esas olarak sağ ve sol koroner arterler olmak üzere iki ana arterden ve bunların iki dalı olan, sirkumfleks arter (CX) ve sol ön inen arterden (LAD) oluşur.²⁵

Koroner arterler kalbe kan akımını sağlar. Aortun tabanında, aort kapak yaprakçıklarının hemen arkasında bulunan açıklıklardan kaynaklanırlar. Koroner arter duvarı üç katmandan oluşur, en içteki katman tunika intima, orta katman tunika mediya ve en dıştaki katman tunika adventisya veya eksterna; tümü perivasküler yağ dokusunda kapsüllenmiştir.^{26,27}

Bu üç katman, elastin katmanları ile ayrılır. İnternal elastik lamina, intima tabakasını mediya tabakasından ayırır, eksternal elastik lamina ise mediya tabakasını adventisya tabakasından ayırır.²⁸

Damar duvarında meydana gelen aterosklerotik değişiklikler, koroner arter hastalığını karakterize eder. Ateroskleroz, koroner arter duvarının her üç tabakasının da yapısını ve işlevini etkiler.^{26,29}

2.4. Koroner Arter Hastalığı Patofizyolojisi

Koroner arter hastalığı ister obstrüktif ister non-obstrüktif olsun, epikardiyal arterlerde aterosklerotik plak birikimi ile karakterize olan patolojik bir süreçtir. Bu süreç hastalığın stabilizasyonu veya gerilemesini sağlamak için tasarlanmış yaşam tarzı düzenlemeleri, farmakolojik tedaviler ve invaziv müdahaleler ile değiştirilebilir.³⁰

Akut koroner sendrom kardiyak iskeminin bir belirtisidir ve iskemi süresine bağlı olarak miyokardiyal hasar ve nekroz ile sonuçlanır.⁵

Hastalık uzun stabil dönemlere sahip olabilir, ancak tipik olarak plak rüptürü veya erozyonun neden olduğu akut aterotrombotik bir olay nedeniyle herhangi bir zamanda kararsız hale gelebilir. Bununla birlikte, hastalık klinik olarak görünüşte sessiz dönemlerde bile kroniktir, çoğu zaman ilerleyicidir ve bu nedenle ciddidir.³⁰

Akut koroner trombozun altında bir dizi mikroanatomik mekanizma yatmaktadır. Otopsi çalışmalarına göre plağın koruyucu fibröz kapağının baştan sona yırtılması, sıklıkla ölümcül olabilen koroner arter trombozuna neden olur.^{31,32}

Koroner arter trombozunu açıklayan diğer mekanizmalar arasında yüzeysel erozyon, plak içi kanama ve kalsifiye bir nodülün erozyonu bulunur.³³ Böylece aterosklerotik plağın fiziksel olarak bozulması hemen hemen tüm akut koroner trombozlardan sorumludur.³⁴

Bozulmuş plaklar çeşitli şekillerde trombozu tetikler. İlk olarak plağın bozulması ile hücre dışı matriksindeki kollajen, trombosit aktivasyonunu tetikler.

İkinci olarak, makrofajlar ve düz kas hücreleri (SMC) tarafından üretilen doku faktörü (TF), pıhtılaşma kaskadını aktive eder.³⁵

Böylelikle bozulmuş plak, hem tromboz hem de pıhtılaşma için bir uyarıcı temsil eder; trombin oluşumu lezyondaki trombositlerin ve diğer hücrelerin aktivasyonunu güçlendirir. Bozulmuş plağın katı haline ek olarak, kanın sıvı fazı koroner tromboza yatkınlık yaratır. Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), doku tipi plazminojen aktivatörlerini inhibe ederek, trombüsün kalıcılığı ve birikimi ile mücadele eden doğal fibrinolitik mekanizmayı yok eder.³⁴

Diyabet ve obezitede dolaşımdaki PAI-1 seviyeleri yükselir ve anjiyotensin II gibi çeşitli hücre tipleri PAI-1 ekspresyonunu artırabilir.³⁶

Hassas ve savunmasız plak kavramı, trombotik komplikasyonlara neden olma riski yüksek olan plakları belirleme yöntemleri arayışını başlatmıştır. Anatomikopatolojik çalışmalar ince, fibröz bir başlık ve çok sayıda inflamatuvar hücreden oluşan ve SMC'lerde nispeten eksik olan büyük bir lipid çekirdek dahil olmak üzere yırtılmaya yatkın plağın özelliklerini belirlemiştir.³²

Son çalışmalar, bu tür yüksek riskli plakların çokluğuna ve AKS geliştirmeye eğilimli hastalarda inflamasyonun yaygın doğasına işaret etmektedir. Hem otopsi hem de intravasküler ultrason çalışmaları, AKS'li hastalarda intimal hastalığa vurgu yapmışlardır.³⁴

Koroner arterlerin anjiyografik kriterlere göre tamamen normal görünen kısımları bile çoğu zaman önemli bir ateroskleroz yükü taşır. Özellikle önemli ölçüde dışa doğru yeniden şekillenme gösteren plaklar, lümeni etkilemeden ince, lifli başlıklara ve büyük lipid havuzlarına sahip olabilir. Bu tür gizli lezyonlar anjiyografik olarak saptanamadığı gibi, aynı zamanda iskemi oluşturmadıkları için trombozu tetikleyene kadar hiçbir semptom üretmezler.³⁴

Geleneksel biyobelirteçler, bu hastalardaki ikincil kardiyovasküler olayları tahmin etmek için yetersizdir. Bu nedenle, yeni öngörücü biyobelirteçlerin belirlenmesi, kardiyovasküler olayların daha yoğun olarak önlenmesi açısından acil bir ihtiyaçtır.³⁷

Biyobelirteçlerin gelişmekte olan alanı, genetik risk sınıflandırması ve farmakogenetik bu açıdan önem arz etmektedir.³⁴

Şiddetli iskeminin klinik korelasyonları arasında kararsız klinik durum, iskemik ST-T segment anormallikleri ve troponin T veya I salınımı yer alır. Suçlu lezyonların perkütan veya cerrahi revaskülarizasyonunu amaçlayan; trombosit ve trombin oluşumunun inhibisyonunu sağlayan agresif bir yönetim yaklaşımı, bu tür yüksek riskli hastalarda sonuçları iyileştirebilir.³⁸

2.5. Koroner Arter Hastalığı ve Ateroskleroza Ait Risk Faktörleri

Ateroskleroz olasılığı, edinilmiş ve kalıtsal risk faktörlerinin kombinasyonu ile belirlenir.¹² Risk faktörlerinin etkisi, Framingham Kalp Çalışması gibi bir dizi ileriye yönelik analiz yöntemleri yoluyla tanımlanmıştır. Bu risk faktörlerinin kabaca çarpan etkisi vardır. İki risk faktörü, riski yaklaşık olarak dört kat artırırken, üç risk faktörü (örneğin; hiperlipidemi, hipertansiyon ve sigara kullanımı) riski yedi kat artırır.¹²

Belirli koşullar, özellikler veya alışkanlıklar ateroskleroz gelişme şansını artırabilir.³⁹

Risk faktörleri, aterosklerozun karmaşık sürecinin başlatılmasında ve aterosklerozu hızlandırmada önemli bir rol oynar. Ateroskleroz için risk faktörleri aynı zamanda birincil risk değerlendirmesinde ve erken vasküler hastalığın önlenmesinde terapötik müdahale için hedeflerdir.¹⁵

2.5.1. Kalıtsal Risk Faktörleri

Genetik ve Aile Öyküsü: Aile öyküsü, ateroskleroz için en önemli bağımsız risk faktörüdür. Ailesel hiperkolesterolemi gibi kesin mendeliyen bozukluklar ateroskleroz ile güçlü bir şekilde ilişkilidir. Ancak bunlar vakaların yalnızca küçük bir yüzdesini oluşturmaktadır. Ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığına ailesel yatkınlık genellikle poligeniktir. Ateroskleroz, hipertansiyon veya diyabet gibi diğer yerleşik risk faktörlerinin ailesel kümelenmesi veya inflamasyon gibi diğer patofizyolojik süreçleri etkileyen kalıtsal varyantlarla ilişkilidir.¹²

Erkek kardeş veya babada 55 yaşından önce kalp hastalığı teşhisi konmuşsa, anne veya kız kardeşte 65 yaşından önce kalp hastalığı teşhisi konmuşsa risk artmaktadır.³⁹

Yaş: Yaş, baskın bir risk faktörüdür. Aterosklerotik plak gelişimi tipik olarak ilerleyen bir süreçtir, lezyonlar kritik bir eşiğe ulaşana kadar genellikle de orta yaş ve sonrasına kadar klinik olarak belirti vermez. Bu yüzden 40 ile 60 yaşları arasında miyokard infarktüsü insidansı beş kat artmaktadır.¹²

Yaşla birlikte arterlerde plak birikimi meydana gelir. Erkeklerde 45 yaşından sonra ve kadınlarda 55 yaşından sonra riskin arttığı bilinmektedir.³⁹

Cinsiyet: Diğer faktörler eşit olduğunda premenopozal kadınlar, ateroskleroza ve sonuçlarına karşı yaşı benzer olan erkeklere kıyasla nispeten korunmaktadır. Bu nedenle, aterosklozun diğer komplikasyonları tarafından yatkın hale getirilmedikçe, menopoz öncesi kadınlarda MI gibi ateroskleroza bağlı hastalıklar yaygın değildir.¹²

Menopozdan sonra ise kadınlarda ateroskleroza bağlı hastalıkların görülme sıklığı artmakta ve daha ileri yaşlarda aslında erkeklerinkini aşmaktadır. Bu etkiyi açıklamak için östrojenin olumlu etkisi uzun süredir öne sürülmüşse de, östrojen replasmanının klinik deneylerinin vasküler hastalığa karşı koruma sağladığı gösterilmemiştir; hatta bazı çalışmalarda menopoz sonrası östrojen replasmanı aslında kardiyovasküler riski arttırmıştır. Östrojenlerin ateroprotektif etkisi tedavinin başlatıldığı yaşla ilişkili olabilir; genç postmenopozal kadınlarda, östrojen tedavisi ile koroner ateroskleroz azalırken, yaşlı kadınlar bu durumdan fayda görmüyor gibi görünmektedir.¹²

2.5.2. Edinilmiş Risk Faktörleri

Hiperlipidemi: Hiperlipidemi ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür; diğer risk faktörlerinin yokluğunda bile hiperkolesterolemi lezyon gelişimini başlatmak için yeterlidir. Artan riskle ilişkili serum kolesterolünün ana bileşeni düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesteroldür. LDL, kolesterolü periferik dokulara ileten komplekstir; bunun aksine, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), kolesterolü periferden (ateromlar dahil) harekete geçiren ve safra ile atılması

için karaciğere taşıyan komplekstir. Sonuç olarak, daha yüksek HDL seviyeleri azalmış riskle ilişkilidir.¹²

Çeşitli risk faktörlerinin varlığında düzeyleri değişmekle beraber genel olarak, kolesterol ve lipoproteinler için ideal seviyeler total kolesterol için <5 mmol/L (193,35 mg/dL), LDL kolesterol için <3 mmol/L (116 mg/dL), HDL kolesterol için > 1 mmol/L (38,67 mg/dL) olarak belirtilmiştir.³⁹

Kolesterol; kortikosteroidler, seks hormonları, safra asitleri ve D vitamini gibi steroid hormonlarının öncüsü olan hidrofilik bir lipiddir. Kolesterol, hücre zarının önemli bir bileşenidir. Vücudun kolesterolünün yarısı, esas olarak memelilerin karaciğerinde sentez yoluyla sağlanırken, çekirdekli hücreler içeren tüm dokular kolesterolü sentezleyebilir.⁴⁰⁻⁴²

Hiperkolesterolemi, damarlarda süperoksit serbest radikal üretimini artırır ve endotelden türetilen vazodilatörlerin sentezini ve salımını azaltır. Ayrıca hiperkolesterolemi endotel hücrelerinden salınan nitrik oksit (NO) deaktivasyonunu artırır.^{43,44}

Yüksek kolesterol ve LDL, kandaki düşük HDL düzeyi, hipertansiyon, tütün dumanı, diabetes mellitus, obezite, hareketsiz yaşam tarzı, yaş gibi risk faktörlerinin çoğu kontrol edilebilir risk faktörleridir ve bu faktörlerin kontrolüyle ateroskleroz geciktirilebilir veya önlenir.⁴⁵⁻⁴⁷

Egzersiz ve ılımlı etanol tüketimi HDL düzeylerini yükseltirken, obezite ve sigara kullanımı HDL düzeyini düşürür. Statinler, hepatik kolesterol biyosentezinde hız sınırlayıcı enzim olan hidroksimetilglutaril koenzim A (HMG CoA) redüktazı inhibe ederek dolaşımdaki kolesterol seviyelerini düşürür.¹²

Hipertansiyon: Kan basıncının 140/90 mmHg veya üzerinde ölçülmesi hipertansiyon olarak kabul edilir.³⁹

Hipertansiyon, ateroskleroz için önemli bir risk faktörüdür; hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı seviyeleri önemlidir. Tek başına hipertansiyon, normotansif popülasyonlara kıyasla iskemik kalp hastalığı riskini yaklaşık %60 arttırmaktadır.¹²

Sigara: Vücut dokularına yeterli oksijenin ulaşmasına izin vermez. Sigara içmek ayrıca vasküler yapılara hasar vererek, kolesterol seviyesi ve kan basıncının yükselmesine neden olur.³⁹

Sigara içmek erkeklerde iyi bilinen bir risk faktörüdür, ayrıca kadınlarda da artan ateroskleroz insidansını ve şiddetini açıklamaktadır. Uzun yıllar günde bir paket veya daha fazla sigara içilmesi, iskemik kalp hastalığından ölüm oranını iki katına çıkarmaktadır. Sigarayı bırakmak bu riski büyük ölçüde azaltır.¹²

Diabetes mellitus: Diabetes mellitus, hiperkolesterolemiye neden olur ve ateroskleroz riskini önemli ölçüde artırır. Diğer faktörler eşit olduğunda, diyabeti olmayanlara göre kıyaslandığında diyabetli hastalarda miyokardiyal infarktüs görülme insidansı iki kat daha yüksektir.¹²

Kronik hiperglisemi, LDL glikasyonunu uyarabilir ve LDL'yi antijenik ve proinflatuar moleküle dönüştürür. Bu durum, diabetes mellitusun ateroskleroz için neden önemli bir risk faktörü olduğunu açıklamaktadır.¹⁶

2.5.3. Ek Risk Faktörleri

İnflamasyon: İnflamasyon, aterogenezin tüm aşamalarında mevcuttur ve aterosklerotik plak oluşumu ve plak rüptürü ile yakından bağlantılıdır. Dolaşımdaki birçok inflamasyon belirteci iskemik kalp hastalığı riski ile ilişkili olsa da, C-reaktif protein (CRP) ölçülmesi en basit ve en hassas olanlardan biri olarak ortaya çıkmıştır. CRP'nin aterosklerozda nedensel bir rolü olup olmadığı tartışmalıdır.¹²

Hiperhomosistinemi: Serum homosistein seviyeleri koroner ateroskleroz, periferik vasküler hastalık, inme ve venöz tromboz ile ilişkilidir. Doğuştan gelen nadir metabolizma hatalarından kaynaklanan homosistinüri, dolaşımdaki homosistein artışına (> 100 µmol/L) neden olur ve erken vasküler hastalıkla ilişkilidir. Düşük folat ve vitamin B12 seviyeleri homosisteini arttırabilse de, tamamlayıcı vitamin alımı kardiyovasküler hastalık insidansını etkilemez.¹²

Metabolik sendrom: Merkezi obezite ile ilişkili olan bu antite, insülin direnci, hipertansiyon, dislipidemi (yüksek LDL ve düşük HDL), hiperkoagülabilité ve proinflamatuvar durum ile karakterizedir. Dislipidemi, hiperglisemi ve hipertansiyonun tümü kardiyak risk faktörleridir; sistemik hiperkoagülabilité ve proinflamatuvar durum, endotel disfonksiyonuna ve/veya tromboza katkıda bulunabilir.¹²

Lipoprotein a [Lp (a)]: Lp (a), apolipoprotein A'ya (apo A) bağlı LDL'nin apolipoprotein B-100 kısmını içeren değiştirilmiş bir LDL formudur; Lp (a) seviyeleri, toplam kolesterol veya LDL seviyelerinden bağımsız olarak koroner ve serebrovasküler hastalık riski ile ilişkilidir.¹²

Plazminojen aktivatör inhibitörü-1: Hemostatik ve fibrinolitik fonksiyonda işlev gören plazminojen aktivatör inhibitörü 1 gibi çeşitli markerlar, miyokardiyal infarktüs ve inme dahil olmak üzere majör aterosklerotik olaylar için güçlü risk belirleyicileridir. Hem prokoagülan hem de proinflamatuvar etkileriyle vasküler patolojiye neden olmaktadır.¹²

2.6. NSTEMİ Tanımı ve Epidemiyoloji

Akut miyokardiyal infarktüs, akut miyokardiyal iskemi ile uyumlu bir klinik ortamda kardiyomiyosit nekrozunu tanımlar.^{1,48}

Mİ tanısı için bir takım kriterlerin kombinasyonu gerekmektedir. Bir kardiyak biyobelirteçte (tercihen yüksek hassasiyetli kardiyak troponin (hs-cTn) T veya I) üst referans sınırının 99. yüzdilik dilimi değerinin üzerinde en az bir değer tespit edilmesi ile kardiyak troponinde anlamlı bir artış ve/veya azalmanın saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi gereklidir.⁴⁸

- (1) Miyokardiyal iskeminin semptomları.
- (2) Yeni iskemik EKG değişiklikleri.
- (3) EKG'de patolojik Q dalgalarının bulunması.
- (4) İskemik etiyoloji ile uyumlu canlı miyokard doku kaybı veya yeni bölgesel duvar hareketi anormalliğinin görüntüleme kanıtı.
- (5) Anjiyografi veya otopside tespit edilen intrakoroner trombüs.

Mİ çalışmalarında NSTEMİ'li hastalarının oranı 1995'te üçte bir oranında iken; 2015 yılında bu oran yarıdan fazlaya yükselmiştir, bu durum esas olarak NSTEMİ teşhisinde bir iyileştirme olarak açıklanmıştır.^{48,49} STEMI ile kıyaslandığında, yaş ve sigara kullanımı gibi özelliklerde NSTEMİ popülasyonunda önemli bir değişiklik gözlenmezken; diyabet, hipertansiyon ve obezite oranının NSTEMİ popülasyonunda önemli ölçüde arttığı gözlenmektedir.^{48,49}

Erken anjiyografi (başvurudan sonraki 72 saat içinde) 1995'te %9 iken, 2015'te bu oran %60'a yükselmiştir. Perkütan koroner girişim sürecinde hastanede kalış süresi %12,5'ten %67'ye çıkmıştır. Bu değişikliklerin ana sonuçları, 6 aylık ölüm oranının %17,2'den %6,3'e düşmesi ile sonuçlanmıştır.^{48,49}

2.6.1. NSTEMİ Klinik Sunum

NSTEMİ hastaları aşağıdaki klinik durumlarla karşımıza gelebilirler.⁵⁰

- Dinlenme sırasında oluşan ve > 20 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı.
- Yeni başlayan (de novo) < 3 aydan daha kısa süreli anjina (sınıf II veya III Kanada Kardiyovasküler Derneği sınıflandırması).⁵¹

• En azından Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıf III anjina özellikleri olan kreşendo anjina ve daha önce stabil olan anjinada yakın zamanda istikrarsızlık bulunması.

- Post-miyokardiyal infarktüs anjina.

Tipik göğüs rahatsızlığı (anjina), genellikle birkaç dakika süren sol kola, her iki kola, sağ kola, boyuna veya çeneye yayılan aralıklı veya kalıcı retrosternal ağrı, basınç veya ağırlık hissi ile karakterizedir.⁵²

Terleme, bulantı, epigastrik ağrı, dispne ve senkop gibi ek semptomlar mevcut olabilir. Atipik sunumlar arasında izole epigastrik ağrı, hazımsızlık benzeri semptomlar ve izole dispne veya yorgunluk bulunur. Yaşlı hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek hastalığı ve demans gibi hastalığı olan hastalarda atipik şikayetler daha sık görülür.^{53,54}

Semptomların fiziksel eforla şiddetlenmesi ve istirahatle rahatlama miyokardiyal iskemi olasılığını artırır. Nitrat uygulamasından sonra semptomların hafiflemesi NSTEMİ olasılığını artırır, ancak bu durum akut göğüs ağrısının diğer nedenlerinde de meydana gelebildiği için tanısal değildir.⁵⁴

NSTEMİ ile başvuran hastaların yaklaşık dörtte biri, anjiyografide tamamen tıkanmış bir damara sahip olabilir ve bu durum artan ölüm oranı ile ilişkilidir. En sık sağ koroner arterde (RCA) total lezyon görülürken, ardından sol sirkumfleks arter (CX) ve sol ön inen arter (LAD) olmak üzere azalan sıklıkta görülmektedir.⁵⁵

Yaşlılık, erkek cinsiyet, ailede koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü, diyabet, hiperlipidemi, sigara kullanımı, hipertansiyon, böbrek fonksiyon bozukluğu, periferik veya karotis arter hastalığı NSTEMİ olasılığını artırır.^{56,57}

NSTEMİ'yi şiddetlendirebilen veya hızlandırabilen durumlar arasında anemi, enfeksiyon tablosu, inflamasyon, ateş, duygusal stres ve metabolik veya endokrin (özellikle tiroid) bozukluklar yer alır.⁵⁰

2.6.2. Fizik Muayene

Fizik muayene, göğüs ağrısının koroner olmayan nedenlerinin (örneğin; pulmoner emboli, akut aortik sendromlar, miyoperikardit, aort darlığı) veya kalp dışı patolojilerin (örneğin; pnömotoraks, pnömoni veya kas-iskelet sistemi hastalıkları) belirlenmesine yardımcı olur. Sistolik bir üfürüm; papiller kas rüptürü veya ventriküler septal defekt gibi muhtemelen tespit edilmemiş Mİ'nin mekanik bir komplikasyonunu gösterebilir.⁵⁴

Fizik muayenede tespit edilebilen bulgular ayırıcı tanıda önem arz etmektedir. Üst ve alt ekstremitte veya kollar arasındaki kan basıncı farklılığı, düzensiz nabız, juguler ven distansiyonu, kalp üfürümü, sürtünme sesi ve göğüs veya abdominal bölgede palpasyonla tekrarlayan ağrı olması alternatif tanıları düşündüren bulgulardır.⁵⁰

Göğüs duvarına basınç uygulayarak yeniden üretilebilen göğüs ağrısının varlığı, NSTEMİ için nispeten yüksek bir negatif prediktif değere sahiptir.⁵⁴

Ayırıcı tanıda abdominal bozukluklar (örneğin; reflü hastalığı, özofagus spazmı, özofajit, mide ülseri, kolesistit veya pankreatit) da düşünülebilir. Solukluk, terleme veya titreme gibi bulgular, anemi ve tirotoksikoz gibi durumlara işaret edebilir.⁵⁰

2.6.3. Elektrokardiyografi

12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG), AKS şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde ilk basamak tanı aracıdır. Hastanın acil servise gelişinden sonra 10 dakika içinde veya ideal olarak hastane öncesi ortamda yani acil tıbbi hizmetlerle ilk temasta EKG çekilmesi ve derhal yetkili bir hekim tarafından değerlendirilmesi önerilir.⁵⁸

EKG risk tahmini için yararlı bir araçtır. EKG'de ST segment depresyonu olan hastaların prognozu, normal EKG'li hastalara göre daha kötüdür.^{59,60}

ST segment depresyonu sadece nitel bir belirteç değil, aynı zamanda nicel bir risk belirteçidir, çünkü ST segment depresyonu olan lead sayısı ve ST segment depresyonunun büyüklüğü (tek bir lead içinde veya tüm leadlerin toplamı olarak) iskemi kapsamının göstergesidir ve prognozla ilişkilidir.^{59,61,62}

Genel olarak, T dalgası inversiyonunun prognostik değeri kesinlikle ST segment depresyonundan daha azdır. T dalga inversiyonu bulunması, ilişkili ST segment depresyonunun prognostik değerini değiştirmez.⁶³

Önceki EKG kayıtlarıyla karşılaştırma, özellikle önceden EKG anormallikleri olan hastalarda değerlidir. Kalıcı veya tekrarlayan semptomlar veya tanısız belirsizlik durumunda ek olarak 12 derivasyonlu EKG alınması önerilir. Sol demet dal bloğu (LBBB) olan hastalarda, spesifik EKG kriterleri (Sgarbossa kriterleri) acil koroner anjiyografi adaylarının saptanmasına yardımcı olur.^{64,65}

Devam eden miyokardiyal iskemi ve LBBB konusunda yüksek klinik şüphesi olan hastalar, LBBB'nin önceden bilinmesine bakılmaksızın STEMI hastalarına benzer bir şekilde yönetilmelidir.⁶⁶

Bunun tersine, göğüs ağrısı ve LBBB ile başvuran hemodinamik açıdan stabil hastalar, sol dal bloğu olmayan hastalara kıyasla sadece biraz daha

yüksek Mİ riski taşır. Bu nedenle, başvuru anında hs-cTn T / I ölçümünün sonucu acil koroner anjiyografi ile ilgili karara entegre edilmelidir.⁶⁵

Sağ demet dal bloğu (RBBB) olan hastalarda, ST segment yükselmesinin bulunması STEMİ'nin göstergesidir, EKG de I, aVL ve V5-V6'daki derivasyonlarda ST segment çökmesinin bulunması ise NSTEMİ açısından değerlendirmeyi gerektirir. Ancak acil servise akut göğüs ağrısı ve sağ dal bloğu ile başvuran hastaların %50'sinden fazlasında Mİ dışında bir tanı olduğu görülmüştür, bu nedenle başvuru sırasında alınan hs-cTn T / I ölçümünün sonucu karar verilirken yol gösterici olacaktır.⁶⁷

Benzer şekilde acil servise göğüs ağrısı ve LBBB ile başvuran hastaların %50'sinden fazlasının sonuçta Mİ dışında bir tanıya sahip olduğu görülmüştür.⁶⁵

Anormal QRS-ST-T morfolojilerinin yanı sıra atriyal fibrilasyon (AF), NSTEMİ hastalarında yaygındır. Kalp hastalığında kanıta dayalı bakımın iyileştirilmesi ve geliştirilmesi analizinde, AF mortalite ile bağımsız olarak ilişkilendirilmiştir.⁶⁸

2.6.4. Kardiyak Biyobelirteçler

Biyobelirteçler şüpheli NSTEMİ hastalarının tanısında, risk sınıflandırmasında ve tedavisinde önem arz etmektedir, aynı zamanda klinik değerlendirmede 12 derivasyonlu EKG'yi tamamlayıcı rol üstlenmektedir. NSTEMİ şüphesi olan tüm hastalarda kardiyomiyosit hasarı biyobelirteçlerinin, tercihen hs-cTn'nin ölçülmesi zorunludur.^{1,52,69,70}

Kreatin kinaz MB (CK-MB), troponin I ve T gibi kardiyak belirteçler göğüs ağrısı ve AKS şüphesi olan hastaların tanı ve risk sınıflandırmasında kullanılır. Bu biyobelirteçlerin pozitif olması için proteinlerin miyositlerden salınması gerekir; başka bir deyişle, yeterli miktarda hücre ölümü olmalıdır.⁵ Kardiyak biyobelirteçler, AKS'nin doğru ve erken teşhisi, mevcut koroner arter hastalığı şiddetinin erken tahmini ve tedavide önemli bir rol oynar.⁵

Kardiyak troponinler; kreatin kinaz (CK), miyokardiyal bant izoenzimi (CK-MB) ve miyoglobinden daha duyarlı ve spesifik kardiyomiyosit hasarı belirteçleridir. Mİ hastalarında kardiyak troponin seviyeleri hızla yükselir; yüksek

duyarlılık testleri kullanılıyorsa, genellikle semptom başlangıcından itibaren 1 saat içinde tespit edilir ve semptom başlangıcından sonra değişken bir süre boyunca yüksek kalır.^{1,52,69}

Klinik görünüm miyokardiyal iskemi ile uyumluysa, sağlıklı bireylerde 99. persentilin üzerinde dinamik bir kardiyak troponin yükselmesi miyokard infarktüsünü gösterir.⁴⁸

Mİ dışındaki birçok kardiyak patoloji kardiyomiyosit hasarına ve dolayısıyla kardiyak troponin yükselmesine neden olur. Taşıaritmiler, kalp yetmezliği, hipertansif acil durumlar, miyokardit, Takotsubo sendromu ve kalp kapak hastalığı en sık troponin yükselmesine sebep olan durumlar arasındadır.^{57,71}

Özellikle böbrek fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalarda, kardiyak troponin yüksekliği öncelikle bozulmuş renal klirens atfedilmemeli ve zararsız olarak kabul edilmemelidir, kardiyak troponin yüksekliği yapan kronik koroner sendromlar veya hipertansif kalp hastalığı gibi kardiyak koşullar mutlaka göz önünde bulundurulmalıdır. ^{57,71}

Aort diseksiyonu ve pulmoner emboli gibi göğüs ağrısı ile ortaya çıkan diğer yaşamı tehdit eden durumlar da yüksek kardiyak troponin konsantrasyonlarına neden olabilir ve ayırıcı tanılar olarak düşünülmelidir.⁴⁸ Bu yüzden hastalar klinik, elektrokardiyogram ve kardiyak biyomarker sonuçları ile beraber değerlendirilmelidir.

Kardiyak troponin ile karşılaştırıldığında; CK-MB, Mİ sonrasında daha hızlı bir düşüş gösterir ve miyokardiyal hasarın zamanlaması ve erken reinfarktüsün tespiti için katkı sağlayabilir.⁵²

Tahmini glomerüler filtrasyon hızı (eGFR), glikoz ve B-tipi natriüretik peptid (BNP) gibi yaygın olarak bulunan diğer laboratuvar değişkenleri, prognostik bilgi sağlar ve bu nedenle risk sınıflandırmasına yardımcı olabilir.⁷²

D-dimer tayini, düşük veya orta klinik olasılığı olan veya pulmoner emboli olma olasılığı düşük olan ayaktan tedavi veya acil servis hastalarında gereksiz

görüntüleme ve radyasyon maruziyetini azaltmak için önerilir. D-dimer, pulmoner emboliden şüphelenildiğinde anahtar tanı unsurudur.^{73,74}

2.6.5. Görüntüleme Yöntemleri

Klinik olarak yüksek derecede NSTEMİ şüphesi olan hastalarda invaziv koroner anjiyografi düşünülmelidir.⁴⁸

Klinik değerlendirmeye göre düşük-orta olasılığı olan hastalarda, invaziv olmayan görüntüleme yöntemleri düşünülebilir. Koroner bilgisayarlı tomografi (BT) anjiyografi, stres ekokardiyografi, pozitron emisyon tomografisi, tek foton emisyonlu tomografi (SPECT) veya kardiyak manyetik rezonans (KMR) görüntüleme kullanılabilecek yöntemler arasında yer almaktadır.⁴⁸

Transtorask ekokardiyografi, acil servislerde ve göğüs ağrısı ünitelerinde rutin olarak bulundurulmalı ve NSTEMİ nedeniyle hastanede yatan tüm hastalarda eğitimli hekimler tarafından yapılmalı ve yorumlanmalıdır.^{75,76}

Transtorask ekokardiyografi miyokardiyal iskemi veya nekrozu düşündürülen segmental hipokinezi veya akinezi gibi bulguları tanımlamak için faydalıdır. Önemli duvar hareket anormalliklerinin yokluğunda ise kontrast ve strain ekokardiyografi, geleneksel ekokardiyografinin tanısal ve prognostik değerini arttırmaya yardımcı olur.^{75,76}

Ayrıca ekokardiyografi akut aort diseksiyonu, perikardiyal efüzyon, aort kapak stenozu, hipertrofik kardiyomiyopati, mitral kapak prolapsusu veya akut pulmoner emboli gibi göğüs ağrısı ile ilişkili alternatif patolojilerin saptanmasına yardımcı olabilir. Benzer şekilde ekokardiyografi, hemodinamik instabilitesi kardiyak kaynaklı olduğu düşünülen hastalar için tercih edilen tanı aracıdır.^{76,77}

KMR hem perfüzyon hem de duvar hareketi anormalliklerini değerlendirebilir. Akut göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda stres KMR görüntülemesinin normal olması mükemmel bir kısa ve orta dönem prognozu gösterir.⁷⁸

KMR, geç gadolinyum artışı kullanarak skar dokusunun saptanmasına izin verir ve miyokardiyal ödemi tanımlamak için T2 ağırlıklı görüntüleme kullanarak skar dokusu ile yakın zamanlı infarktüs ayırımını yapabilir. Ayrıca

KMR, miyokardit ve Takotsubo sendromu gibi hastalıkların ayırıcı tanısını kolaylaştırabilir.⁷⁹

Benzer şekilde SPECT'in, AKS düşündüreren akut göğüs ağrısı olan hastaların risk sınıflandırmasında yararlı olduğu gösterilmiştir. Miyokard sintigrafisi, miyokardiyal nekrozu düşündüreren sabit perfüzyon defektlerini tespit ederek, EKG değişikliği veya yükselmiş kardiyak troponinleri olmaksızın göğüs ağrısı ile başvuran hastaların ilk triyajında yardımcı olabilir.⁷⁹

Stres-dinlenme görüntüleme modaliteleri genellikle 24 saat hizmette yaygın olarak bulunmaz ve bazıları (örneğin, SPECT) önemli ölçüde radyasyona maruz kalma ile ilişkilidir.⁴⁸

Koroner BT anjiyografi, AKS'yi dışlamak için yüksek bir negatif prediktif değere sahiptir ve AKS için düşük-orta ön test olasılığı olan hastalarda, normal bir koroner BT anjiyografi mükemmel bir sonuca sahiptir.⁸⁰

Şüpheli NSTEMİ hastaları ile ilgili yakın tarihli yapılan bir randomize çalışmada, koroner BT anjiyografi ile ön görüntüleme yapılmasının invaziv koroner anjiyografi ihtiyacını azalttığı tespit edilmiştir.⁸¹

Koroner BT anjiyografi, KAH dışlamak için kullanılabilir, ancak bilinen KAH olan hastalarda daha az faydalıdır. Koroner BT anjiyografiyi sınırlayan diğer faktörler arasında şiddetli kalsifikasyonlar, yüksek veya düzensiz kalp hızı bulunmaktadır, ek olarak 24 saat hizmet şu anda yaygın olarak mevcut değildir.⁴⁸

Son olarak koroner BT anjiyografinin, stentli veya önceden koroner arter bypass greftleme (KABG) uygulanan hastalar için akut ortamda kullanımı doğrulanmamıştır. Ancak unutulmamalıdır ki, bilgisayarlı tomografi ile görüntüleme, tedavi edilmezse yüksek mortalite ile ilişkili olan diğer akut göğüs ağrısı nedenlerini yani pulmoner emboli ve aort diseksiyonunu etkili bir şekilde dışlayabilir.⁴⁸

2.6.6. NSTEMİ Ayırıcı Tanı

Çeşitli kardiyak ve kardiyak olmayan durumlar st elevasyonu olmayan miyokard infarktüsünü taklit edebilir. Potansiyel olarak yaşamı tehdit ettikleri için

NSTEMİ ayırıcı tanısında her zaman dikkate alınması gereken durumlar arasında aort diseksiyonu, pulmoner emboli ve tansiyon pnömotoraks yer almaktadır.⁴⁸

Takotsubo sendromu son zamanlarda ayırıcı tanı olarak daha sık gözlenmiştir ve genellikle AKS'yi dışlamak için koroner anjiyografi gerekmektedir.⁸²

Pnömoni, pnömotoraks, kosta kırıkları veya diğer torakal bölge hastalıklarını saptamak için NSTEMİ olmadığı düşünülen tüm hastalarda göğüs röntgeni önerilir. İnme EKG değişiklikleri, miyokardiyal duvar hareket anormallikleri ve kardiyomiyosit hasarı (kardiyak troponin konsantrasyonlarında artış) eşlik edebilir.⁴⁸

Göğüs ağrısı ile başvuran ve kardiyologlara danışılan hastaların %50'sinde göğüs ağrısının kalp dışı kaynaklı olduğu bildirilmiştir.⁸³

Gastroözofageal reflü (GÖR) hastalığı genellikle istirahatte veya pozisyon değişikliği sırasında oluşan göğüs ağrısı ile ilişkilidir; ancak GÖR hastalarında, egzersiz testi sırasında nadirde olsa göğüs ağrısı olduğu bilinmektedir.⁸⁴

Açıklanamayan göğüs ağrısı ile başvuran hastaların en az %70'i, yaygın anksiyete durumları, depresyon ve somatizasyon bozukluğu gibi psikiyatrik tanı kriterlerini karşılar.⁸⁵

Kalp dışı göğüs ağrısının yaygın nedenleri arasında pulmoner patolojiler, gastroözofageal reflü, özofageal dismotilite, kas-iskelet sistemi hastalıkları, kostokondrit, panik atak ve depresyon yer almaktadır.^{86,87}

Tablo 1: Akut Göğüs Ağrısı Durumunda Akut Koroner Sendromların Ayırıcı Tanısı.⁴⁸

Kardiyak	Pulmoner	Vasküler	Gastrointestinal	Ortopedik	Diğer
Miyoperikardit	Pulmoner emboli	Aort diseksiyonu	Ösofajit, reflü	Göğüs travması	Anksiyete
Kardiyomiyopati	Pnömotoraks	Semptomatik aort anevrizması	Peptik ülser	Kas hasarı, inflamasyon	Herpes zoster
Taşiaritmi	Bronşit, pnömoni	İnme	Gastrit, spazm	Kostokondrit	Anemi
Akut kalp yetmezliği	Plörit		Pankreatit	Kas-iskelet sistemi hastalıkları	
Hipertansif aciller			Kolesistit	Servikal sinir sistemi patolojileri	
Aort kapak darlığı					
Takatsubo sendromu					
Koroner spazm					
Kardiyak travma					

2.6.7. NSTEMİ Tedavi

NSTEMİ hastaları için tedavi stratejileri, kişisel risk faktörlerine göre farklılık göstermektedir ve optimal tedavi stratejisinin hastaya göre özelleştirilmesi gerekir. Tıbbi tedaviye rağmen dirençli anjinası olan, hemodinamik dengesizliği olan veya sürekli aritmileri olan tüm hastalar için acil invaziv tedavi stratejisi önerilir.³

Diğer tüm hastalar, klinik görünümüne göre risk sınıflamasına tabi tutulmalıdır. Risk skorları, EKG değişiklikleri, kardiyak biyobelirteçler ve diğer klinik faktörler, benimsenecek stratejinin belirlenmesine yardımcı olur.³

İnvaziv tedavi uygulanmasına bakılmaksızın NSTEMİ hastalarında antitrombotik tedavi uygulanması zorunludur. Uygulanması planlanan antitrombotik tedavinin seçimi, kombinasyonu, tedavinin başlangıç zamanı ve tedavi süresi çeşitli faktörlere bağlı olarak değişmektedir.⁴⁸

Özellikle hem iskemi hem de kanama komplikasyonları, NSTEMİ hastalarının klinik sonlanımı ve mortalitesini önemli ölçüde etkiler. Bu nedenle tedavi seçimi yapılırken, hastanın iskemi ve kanama riski göz önünde bulundurulmalıdır.⁸⁸

Trombositlerin aktivasyonu ve pıhtılaşma kaskadı, NSTEMİ'nin başlangıç aşamasında ve gelişiminde anahtar rol oynar. Bu nedenle NSTEMİ hastalarında, özellikle perkütan koroner girişim (PKG) ile miyokardiyal revaskülarizasyon yapılan hastalarda yeterli trombosit inhibisyonu ve antikoagülasyon gereklidir. Aspirin tromboksan A2 inhibisyonunu sağlar ve tedavinin temel taşı olarak kabul edilir.⁴⁸

Aspirin ve güçlü bir P2Y12 reseptör inhibitörü (tikagrelor veya prasugrel) içeren ikili antitrombositler tedavi (DAPT), NSTEMİ hastaları için önerilen standart tedavidir. Daha az potent ve değişken trombosit inhibisyonu ile karakterize olan klopidoğrel, yalnızca prasugrel veya tikagrelor kontrendike olduğunda, mevcut olmadığında veya yüksek kanama riski nedeniyle tolere edilemediğinde kullanılmalıdır.^{89,90}

Mevcut kanıtlara dayanarak, koroner anatomisinin bilinmediği ve erken invaziv tedavinin planlandığı NSTEMİ hastalarında bir P2Y12 reseptör inhibitörü ile rutin ön tedavi uygulanması önerilmemektedir. Gecikmiş invaziv yönetimi olan hastalar için, seçilmiş vakalarda ve hastanın kanama riskine göre bir P2Y12 reseptör inhibitörü ile ön tedavi düşünülebilir.^{91,92}

Dikkat çekici bir şekilde rutin bir ön tedavi stratejisi, NSTEMİ dışında tanıları olan hastaların bir kısmı için zararlı olabilir. (örneğin; aort diseksiyonu veya intrakraniyal kanama dahil kanama komplikasyonları) Aynı zamanda rutin ön tedavi stratejisi, tanısal anjiyografi sonrasında KABG planlanan hastalarda kanama riskini veya prosedürleri geciktirebilir.⁴⁸

Güçlü P2Y12 reseptör inhibitörleri (tikagrelor veya prasugrel) ile önerilen standart tedavi, hızlı bir etki başlangıcı sergiler, böylece tanısal koroner anjiyografiden sonra ve doğrudan PKG'den önce yükleme dozuna ulaşılmasına olanak sağlar.⁴⁸ Bu yüzden rutin ön yükleme yapılmassa bile, PKG kararı verilen hastalarda P2Y12 reseptör inhibitörlerinin hızlı etkisi sayesinde etkin doza ulaşılabilir.

NSTEMİ hastalarında invaziv tedavi sırasında, trombin oluşumunu ve trombin aktivitesini inhibe etmek için antikoagülasyon gereklidir, antiplatelet tedaviye ek olarak tüm hastalara antikoagülasyon önerilmektedir.⁹³

Fraksiyone olmayan heparin (UFH), olumlu risk-fayda profili nedeniyle NSTEMİ hastaları için standart tedavidir. Genel olarak antikoagülan tedaviler arasında geçiş yapılmasından kaçınılmalıdır. (özellikle UFH ve düşük moleküler ağırlıklı heparin (LMWH) arasında) Ancak fondaparinux tedavisinden sonra PKG uygulanacaksa, katater trombüsü oluşumunu engellemek için fondaparinux tedavisine, UFH eklenmelidir.^{94,95}

Öngörülebilir bir doz-etki ilişkisine sahip bir DMAH olan ve UFH'ye kıyasla heparin kaynaklı trombositopeni (HIT) için daha düşük bir risk içeren enoksaparin, önceden subkutan enoksaparin ile tedavi edilen hastalarda PKG için bir antikoagülan seçeneği olarak düşünülmelidir.⁴⁸

Günümüzde koroner anjiyografi planlanan NSTEMİ hastalarında güçlü P2Y12 reseptör inhibitörleri kullanıldığında, ek olarak GP IIb / IIIa inhibitörlerinin rutin kullanımının faydalı olduğu yönünde kanıt yoktur.^{96,97} Bununla birlikte, P2Y12 reseptör inhibitörleri ile ön tedavi uygulanmamış yüksek riskli PKG hastalarında trombotik komplikasyonlar için kullanımı düşünülebilir.⁴⁸

NSTEMİ hastalarında PKG'yi takiben, aspirine ek olarak güçlü bir P2Y12 reseptör inhibitöründen oluşan DAPT, kontrendikasyonlar olmadıkça, stent tipine bakılmaksızın genellikle 12 ay süreyle önerilir.⁹⁸⁻¹⁰⁰

NSTEMİ de stent implantasyonu uygulanan hastalarda yüksek kanama riski mevcutsa (örneğin, PRECISE-DAPT ≥ 25 veya ARC-HBR kriterlerini karşılayan hastalarda), P2Y12 reseptör inhibitörü tedavisinin 3-6 ay sonra kesilmesi düşünülmelidir.¹⁰¹ Kanama riski çok yüksek olan, son bir ay içinde

yeni bir kanama atağı beklenen ve yakın zamanda ertelenemeyen bir ameliyat planlanan hastalarda 1 aylık aspirin ve klopidoğrel düşünölmelidir.⁴⁸

Kanama komplikasyonu olmaksızın DAPT'yi tolere eden AKS'li hastalarda, yüksek trombotik riski mevcutsa ve majör veya yaşamı tehdit eden kanama riski artmamışsa 12 aydan daha uzun süreli DAPT kullanımı düşünölmelidir, ayrıca orta derecede yüksek trombotik riski olan hastalarda da uzun süreli DAPT kullanımı düşünölebilir.^{102,103}

Genel olarak, mekanik protez kapak veya orta ile şiddetli mitral darlığı olmayan AF'li hastalarda kanıtlar, güvenlik açısından daha düşük kanama riski nedeniyle NOAK'ların VKA'ya göre kullanımını desteklemektedir. İnmeyi önlemede, bir haftalık kısa dönemden oluşan üçlü antitrombotik tedavi (TAT) (NOAK ve DAPT ile) sonrası, 12 aya kadar tek antiplatelet tedavi (SAPT) (tercihen klopidoğrel, mevcut çalışmalarda vakaların %90'ından fazlasında seçilir) ve önerilen dozda NOAK'tan oluşan ikili antitrombotik tedavi (DAT) varsayılan strateji olarak önerilir.⁴⁸

VKA'nın zorunlu olduğu hastalarda (örneğin, mekanik protez kapaklı hastalar), VKA ve SAPT (tercihen klopidoğrel) ile DAT, hastanede kısa bir TAT (aspirin, klopidoğrel ve VKA) döneminden sonra endikedir.¹⁰⁴

Koroner anjiyografi, varsayılan göğüs ağrısının miyokardiyal iskemiden kaynaklanıp kaynaklanmadığının netleştirilmesini kolaylaştırır. Miyokardiyal iskemi durumunda sorumlu lezyon, lezyon morfolojisine ve hastanın risk profiline bağılı olarak aynı prosedür içinde PKG aracılığıyla veya daha sonra KABG ile tedavi edilebilir.⁴⁸

2.7. Salusinler

2.7.1. Salusinlerin Fizyolojik Özellikleri

Koroner arter hastalığı olan hastalar için yakın zamanda koroner revaskülarizasyon metodları gelişmesine rağmen, kardiyovasküler olaylar dünya çapında major mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir.¹⁰⁵

Bu nedenle yüksek riskli hastaların tespiti ve yönetimi için değerli araçların belirlenmesi büyük önem taşımaktadır. Periferik kan biyobelirteçleri,

subklinik hastalığın tespiti, akut veya kronik sendromların teşhisi ve risk sınıflandırması için önemli araçlar olarak görülmektedir.⁹

Kardiyak troponin I ve T, B-tipi natriüretik peptid ve C-reaktif protein (CRP) gibi sınırlı sayıdaki biyobelirteç, kardiyovasküler tıp alanında önemli tanısal ve terapötik belirteçler olarak öne çıkmıştır. Kardiyovasküler hastalığın altında yatan etiyoloji ve patogenezi daha iyi anlamak ve terapötik karar vermeyi kolaylaştırmak için ek güvenilir biyobelirteçlere ihtiyaç vardır.¹⁰⁶

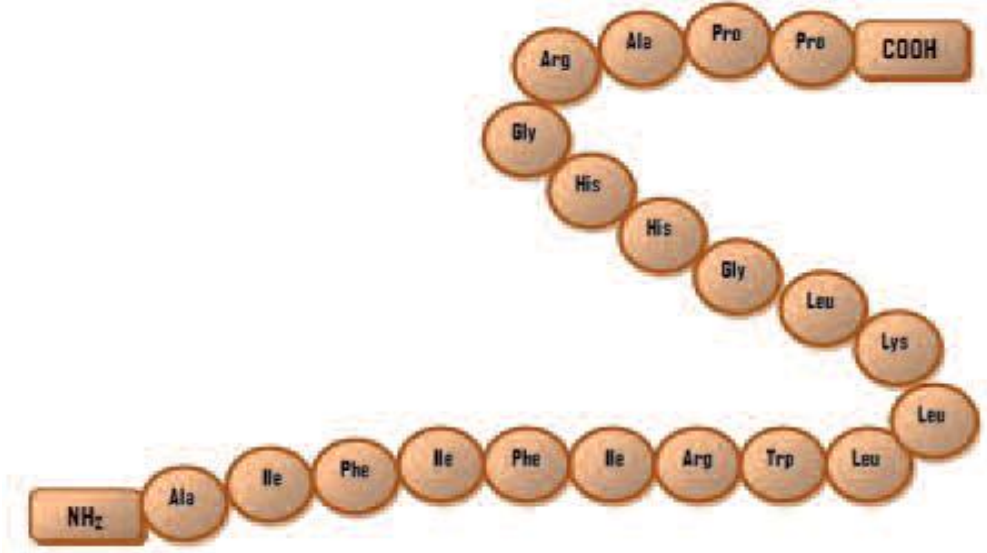
Salusinler, tam uzunluktaki bir cDNA kütüphanesinin biyoinformatik analizleri ile keşfedilen endojen biyoaktif peptidlerdir. Salusin beta (β) ve salusin alfa (α), salusinlerin 2 izoformudur.¹⁰⁷

Hızlı hipotansif ve bradikardik etkiler gösteren yeni bir biyoaktif peptid sınıfı olan salusinler, aterosklerozun gelişimi ve ilerlemesi üzerindeki kapsamlı etkileri nedeniyle aterosklerotik hastalıklar açısından dikkat çekmiştir.⁸

Anestezi uygulanmış sıçanlara salusin betanın intravenöz olarak bolus enjeksiyonla uygulanması, sistemik vasküler direnci etkilemeden hipotansiyon ve bradikardi ile birlikte aortik kan akımında geçici, hızlı, derin bir azalmaya neden olur. Salusin betaya bağlı gelişen hipotansiyon ve bradikardi, bir muskarinik reseptör antagonisti olan atropinle tamamen bloke edilebilir.^{8,108}

Bu peptitler, preprosalusin olarak adlandırılan bir TOR2A ekleme varyantından çevrilir. Preprosalusin N-terminal 26 aminoasidinin bir sinyal peptidi olduğu tahmin edilirken, C terminal bölümünün ise 20 amino asit rezidüsü salusin betayı ve 28 aminoasit rezidüsü ise salusin alfayı içermektedir.¹⁰⁷

Salusin beta, salusin alfadan daha fazla hidrofobik aminoasit kalıntısı içerir ve farklı fizikokimyasal özelliklere sahiptir. Her salusin molekülü, ilgili hücre yüzeyi reseptör bölgesine bağlansa da, spesifik reseptörler henüz tanımlanmamıştır.⁸



Şekil 3: Salusin- β 'nın Aminoasit Dizilimi.¹⁰⁹

İzole perfüze edilmiş fare kalplerinde salusin betanın, kolinerjik aktivasyon yoluyla kalp debisini ve aort kan akımını önemli ölçüde azalttığı, ancak koroner kan akımını etkilemediği görülmüştür. Bu bulgular, salusin betanın negatif inotropik ve kronotropik etkiler yoluyla güçlü hipotansiyona neden olduğunu göstermektedir.^{8,108}

Salusin betanın apoE-devre dışı bırakılmış farelere kronik infüzyon olarak verilmesinin, serum toplam kolesterol ve HDL kolesterol düzeylerini, trigliseridleri, serbest yağ asitlerini ve plazma glikoz düzeylerini önemli ölçüde etkilemediği görülmüştür. Aksine apoE-devre dışı bırakılmış farelere verilen 4 haftalık salusin alfa infüzyonunun ise, toplam kolesterol düzeylerini %15 oranında azalttığı ve bu parametreler arasında HDL kolesterol düzeylerini %26 oranında arttırdığı gösterilmiştir.¹¹⁰

2.7.2. Salusinlerin Aterosklerotik Lezyon Üzerindeki Etkileri

Deneyisel çalışmalar, iki salusin izoformunun aterosklerozun patofizyolojik süreçleri üzerinde zıt etkilere sahip olduğunu ortaya çıkarmıştır. Salusin beta sistemik proaterojenik aktivite gösterirken, salusin alfa zıt bir antiaterojenik etkiye sahiptir.¹¹¹

Birlikte ele alındığında, hayvan ve insan çalışmalarından ortaya çıkan kanıtlar, son zamanlarda yeni salusin peptidleri ile ateroskleroz arasında açık bir ilişki olduğunu göstermektedir.⁸

Salusinlerin ateroskleroz üzerindeki zıt etkileri nedeniyle, salusinlerin aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi ve kardiyovasküler sistemdeki rollerini araştırmak merak uyandırmaktadır.⁸

Serum salusin alfa düzeylerinin KAH varlığı ve şiddeti ile ters orantılı olduğu bilinmektedir.⁷

Ancak koroner arter hastalığı olan hastalarda salusin beta düzeyleri hakkında çok az bilgi elde edilmiştir. Bu nedenle koroner arter hastalığı olan hastalarda serum salusin beta düzeylerini saptamak, koroner arter hastalığının varlığı ve şiddeti ile salusin beta düzeyi ilişkisini araştırmak önem arz etmektedir.⁸

Salusinlerin bolus enjeksiyonunun neden olduğu hemodinamik etkileri önlemek için, ozmotik mini pompalar aracılığıyla subkutan sürekli salusin infüzyonu yapılarak bir çalışma tasarlanmıştır. Salusin betanın apoE devre dışı bırakılmış farelere sürekli infüzyonunun kan basıncını, serum toplam kolesterolünü ve glikoz seviyelerini etkilemediği görülürken; aorttaki aterosklerotik lezyonları ve lezyonlara makrofaj infiltrasyonunu önemli ölçüde arttırdığı görülmüştür.^{8,110}

Ayrıca antisalusin beta antiserumun apoE-devre dışı bırakılmış farelere kronik infüzyonu ile endojen salusin betanın nötralizasyonu sağlanarak, aterosklerotik lezyonların gelişmesi önlenmiştir.^{8,110} Aksine, salusin alfa infüzyonu aortik aterosklerotik lezyonları önemli ölçüde baskılamış ve buna makrofaj infiltrasyonunda önemli bir azalma eşlik etmiştir.^{8,110}

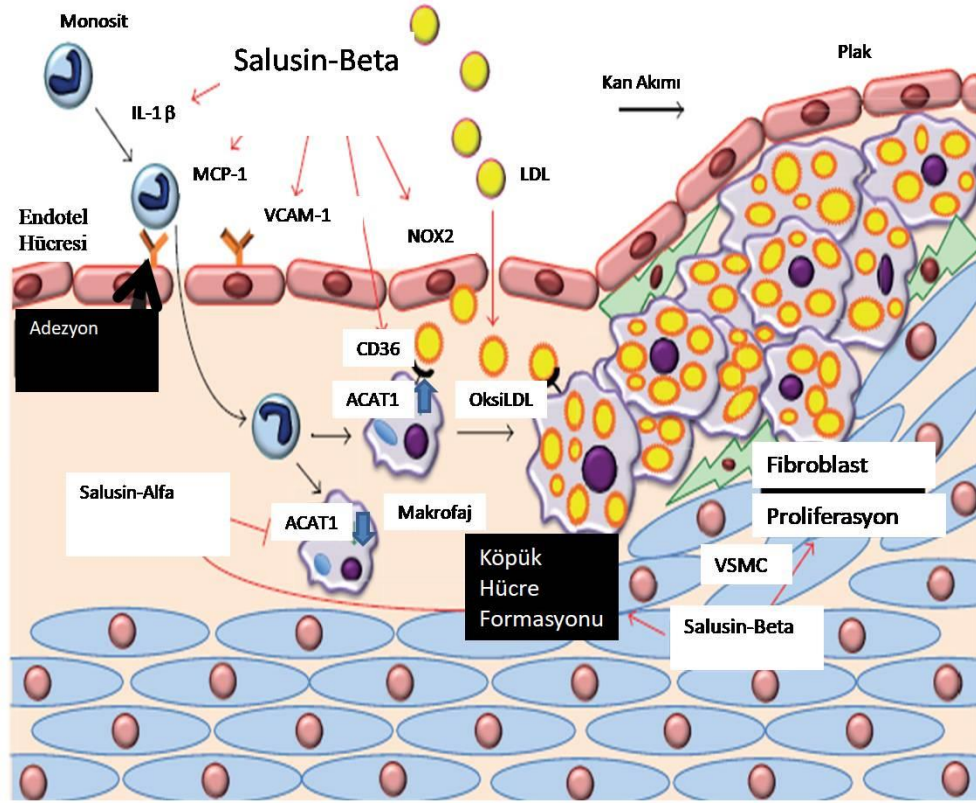
Akut koroner sendromlu hastalardan alınan insan koroner arterlerinin immünohistokimyasal analizleri, yağlı çizgilerde ve ateromatöz plaklarda immünoreaktif salusin alfa ve salusin betanın varlığını göstermiştir.¹¹¹

Salusin beta makrofaj köpük hücrelerinde, vasküler düz kas hücresinde (VSMC), fibroblastlarda ve aorttaki aterosklerotik lezyonlarda bol miktarda

eksprese edilirken, salusin alfa ekspresyonu ise eser olarak fibroblastlarda ve makrofajlarda tespit edilir. Bu sonuçlar endojen salusin betanın insan aterosklerotik lezyon oluşumunun gelişiminde bir hızlandırıcı olarak da hareket edebileceğini öne süren ilk sonuçlardır.¹¹¹

Yakın zamanda yapılan bir çalışma, salusin betanın proinflamatuvar ve oksidatif stres molekülleri üzerine uyarıcı bir etkisi olduğunu göstermiştir. İnsan umbilikal ven endotelial hücrelerinde salusin betanın; interlökin-1 β (IL-1 β), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), vasküler hücre yapışma molekülü-1 (VCAM-1) ve güçlü bir kaynak olan NADPH oksidaz 2 (Nox2) ekspresyonunu indüklediği görülmüştür. Ayrıca salusin β , nükleer faktör- κ B (NF- κ B) aracılı VCAM-1 indüksiyonu yoluyla THP-1 monositlerinin, insan umbilikal ven endotelial hücrelerine yapışmasını uyarır. Ancak salusin alfa benzer etkiler göstermez.¹¹²

LDL reseptörü eksikliği olan farelere antisalusin β antiserum infüzyonu verilmesi, aortik endotelial hücrelerde VCAM-1, MCP-1 ve IL-1 β indüksiyonunu azaltmıştır. Ayrıca NF- κ B'nin nükleer translokasyonunu zayıflatarak monositlerin in vivo aortik endotelial hücrelere yapışmasını önlediği gözlenmiştir. Bu veriler, salusin betanın neden olduğu güçlü proaterosklerotik etkilerin altında yatan bazı mekanizmaları açıklamaktadır.¹¹²



Şekil 4: Salusin Alfa ve Salusin Beta Aterogeneze Ait Hücrelerdeki Modulator Etkileri.⁶

2.7.3. Salusinlerin VSMC'ler ve Fibroblastlar Üzerindeki Mitojenik Etkileri

Salusinler üzerine yapılan bir çalışma, salusinlerin vasküler düz kas hücreleri (VSMC) ve fibroblastlar gibi vasküler hücrelerde mitojenik aktivitesini tanımlamıştır.¹⁰⁷

Sentetik insan salusin beta peptidinin, birincil kültürlenmiş VSMC'lerde (Ca²⁺)'yi belirgin şekilde arttırdığı bulunmuştur. Bu etkinin salusin alfa, endotelin-1 veya anjiyotensin II'den daha güçlü olduğu görülmüştür. Önemli olarak salusin beta, erken yanıt genleri olan c-myc ve fos'un indüksiyonu ile fare ve insan VSMC'lerinin ve fibroblastların proliferasyonunu uyarır. Salusin beta ayrıca hücre içi cAMP oluşumunu da uyarır.¹⁰⁷

2.7.4. Salusinlerin Makrofaj Köpük Hücresi Üzerindeki Etkileri

Makrofaj köpük hücre oluşumu, tıpkı oksitlenmiş LDL, asetillenmiş LDL ve makrofajlarda kolesterol ester (CE) birikiminde görüldüğü gibi, modifiye edilmiş LDL ile karakterize edilen aterosklerozun önemli bir hızlandırıcısıdır.¹⁰⁷

Temizleyici reseptör sınıf A (SR-A) yoluyla asetillenmiş LDL'nin endositik alımı gerçekleşir ve hücre içi serbest kolesterol seviyesi artar, ATP-bağlayıcı kaset taşıyıcı A1'in (ABCA1) aracılık ettiği serbest kolesterolün dışarı akışıyla ise serbest kolesterol seviyesi azalır.¹¹³

Serbest kolesterolün aşırı birikimi hücreler için toksik olduğundan, serbest kolesterol ya apolipoprotein AI ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) gibi hücre dışı alıcılarla akış yoluyla uzaklaştırılmalı ya da mikrozomal enzim olan açılCoA kolesterol açıltransferaz-1 (ACAT1) tarafından kolesterol esterine esterleştirilmelidir.¹¹³

Salusin beta insan monosit türevli makrofajlarda, ACAT1 ekspresyonunu uyarırken, salusin-alfa ACAT1 ekspresyonunu suprese eder. Salusinler tarafından ACAT1 ekspresyonu, G protein / c-Src / PKC / MAPK yolu aracılığıyla regüle edilir. Ancak ne SR-A ne de ABCA1 ekspresyonu, insan monosit türevli makrofajlarda salusin alfa ve salusin betadan etkilenmez. Bu veriler salusinlerin, ACAT1'in endojen düzenleyicileri olarak rol aldığını göstermektedir.¹¹¹

Tablo 2: Salusin Alfa ve Betanın İnsan Vasküler Hücrelerine Aterogenik Etkileri.^{6,107,111,112}

	Salusin Alfa	Salusin Beta
Endotelial Hücreler		
·IL-1 Beta ekspresyonu	→	↑
·MCP-1 ekspresyonu	→	↑
·ICAM-1 ekspresyonu	→	↑
·VCAM-1 ekspresyonu	→	↑
Monositler		
·Endotelial hücrelere adezyon	→	↑
Makrofajlar		
·Köpük hücre formasyonu	↓	↑
·ACAT-1 ekspresyonu	↓	↑
·SR-A ekspresyonu	→	→
·ABCA-1 ekspresyonu	→	→
Vasküler Düz Kas Hücresi		
·Proliferasyon	↗	↑
Fibroblast		
·Proliferasyon	↗	↑

Sonuçlar iki salusin izoformunun, insan monosit türevli makrofajlarda köpük hücre oluşumu üzerinde zıt etkilere sahip olduğunu göstermektedir. Ateroskleroz gelişimi salusin beta ile hızlanabilirken, ACAT-1 regülasyonu yoluyla salusin alfa tarafından baskılanabilir.¹¹¹

Bir endojen ACAT-1 inhibitörü olarak salusin alfa, koroner olayları takiben aterosklerozun ilerlemesini önlemeye katkıda bulunabilir. İskemik miyokardiyum içindeki makrofajlarda, diğer makrofajlarda, VSMC'lerde ve aterosklerotik lezyonlar içindeki fibroblastlarda eksprese edilen salusin beta ise; hem makrofaj köpük hücre oluşumunu uyarır, hem de VSMC'lerin ve fibroblastların proliferasyonunu uyararak aterosklerotik hastalıkların ilerlemesine yol

açabilir.¹¹¹ Bu bulgular, salusin betanın ateroskleroz, şiddetli dekompanse kalp yetmezliği ve kardiyovasküler kollapsın patogenezinde katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.¹¹¹

Salusinler insan plazmasında alfa ve beta formları şeklinde bulunan peptit hormon yapısında potansiyel biyobelirteçlerdir. Dolaşımdaki ve kardiyovasküler dokulardaki azalmış salusin alfa ve/veya artmış salusin beta düzeyleri, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları tahmin etmede umut verici olarak görünmektedir.⁶



3. GEREÇ VE YÖNTEM

AKS geçiren hastalarda salusin beta düzeyi ile koroner arter hastalığının ilişkisini araştıran çalışma sayısı azdır. Bu tez çalışmasında NSTEMİ geçiren hastalarda salusin beta düzeyi ölçüldü ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi bakılması amaçlandı.

Bu çalışmaya 15.03.2020 ve 15.09.2020 tarihleri arasında dahil edilme ve dışlanma kriterlerini karşılayan ve Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji bölümüne başvuru yapan, daha önce kardiyovasküler hastalık öyküsü olmayan ve ilk defa NSTEMİ geçiren hastalar dahil edilmiştir.

Çalışmaya kontrol grubu olarak, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji bölümüne 15.03.2020 ve 15.09.2020 tarihleri arasında başvuran; herhangi bir kardiyovasküler hastalık, periferik vasküler hastalık, serebrovasküler hastalık, malignite, ciddi karaciğer yetmezliği ve ciddi böbrek yetmezliği öyküsü olmayan, 18 yaş üzeri ve 75 yaş altında olan; bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayan sağlıklı gönüllüler de dahil edilmiştir.

Rutin tetkik, tedavisine devam edilen NSTEMİ geçiren hasta grubunda yer alan hastalardan ilk yatışı esnasında ve taburculuk günü salusin beta düzeyi ölçümü için kan örneği alınmıştır.

Çalışmaya dahil edilen sağlıklı gönüllülerden ise poliklinik başvurusunda kan örneği alınmıştır. Çalışma grubundan alınan kan örnekleriyle Mersin Üniversitesi Biyokimya Laboratuvarında salusin beta kiti ile salusin beta düzeyi bakılmıştır.

3.1. Hasta Gönüllülerin Dahil Edilme Kriterleri:

1. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji bölümüne 15.03.2020 ve 15.09.2020 tarihleri arasında St Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMİ) tanısı ile yatırılan hastalar

2. 18 yaş üzeri ve 75 yaş altı hastalar

3. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayan hastalar

3.2. Sağlıklı Gönüllülerin Dahil Edilme Kriterleri:

1. Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji bölümüne 15.03.2020 ve 15.09.2020 tarihleri arasında başvuran; bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayan sağlıklı gönüllüler

2. Aterosklerotik kalp damar hastalığı öyküsü olmayan sağlıklı gönüllüler (koroner ve periferik vasküler hastalık öyküsü)

3. Ciddi karaciğer yetmezliği ve ciddi böbrek yetmezliği (GFR<15ml/dk/1.73m²) öyküsü olmayan sağlıklı gönüllüler

4. Malignite öyküsü olmayan sağlıklı gönüllüler

5. Serebrovasküler hastalık öyküsü olmayan sağlıklı gönüllüler

6. 18 yaş üzeri ve 75 yaş altı sağlıklı gönüllüler

7. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalayan sağlıklı gönüllüler

3.3. Hasta Gönüllülerin Dışlanma Kriterleri:

1. 18 yaş altı ve 75 yaş üzeri hastalar

2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalamayan hastalar

3. Kalp yetmezliği öyküsü olan hastalar

4. Daha önce bilinen aterosklerotik kalp damar hastalığı öyküsü olan hastalar (koroner ve periferik vasküler hastalık öyküsü olması)

5. Malignite öyküsü olan hastalar

6. Ciddi karaciğer yetmezliği olan, ciddi böbrek yetmezliği (GFR<15ml/dk/1.73m²) olan hastalar

7. Serebrovasküler hastalık öyküsü olan hastalar

3.4. Sağlıklı Gönüllülerin Dışlanma Kriterleri:

1. 18 yaş altı ve 75 yaş üzeri sağlıklı gönüllüler

2. Bilgilendirilmiş gönüllü olur formu imzalamayan sağlıklı gönüllüler

Araştırmamız prospektif analitik ve deneysel çalışma tasarımı niteliğinde olup, Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından onaylanmıştır. Salusin beta kiti alımı için Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi'nden 6480 TL maddi destek alınmıştır.

3.5. Materyal ve Yöntem

Kullanılan Kit

Human Salusin β Elisa Kit (Katalog No: E-EL-H5308, Elabscience, USA)

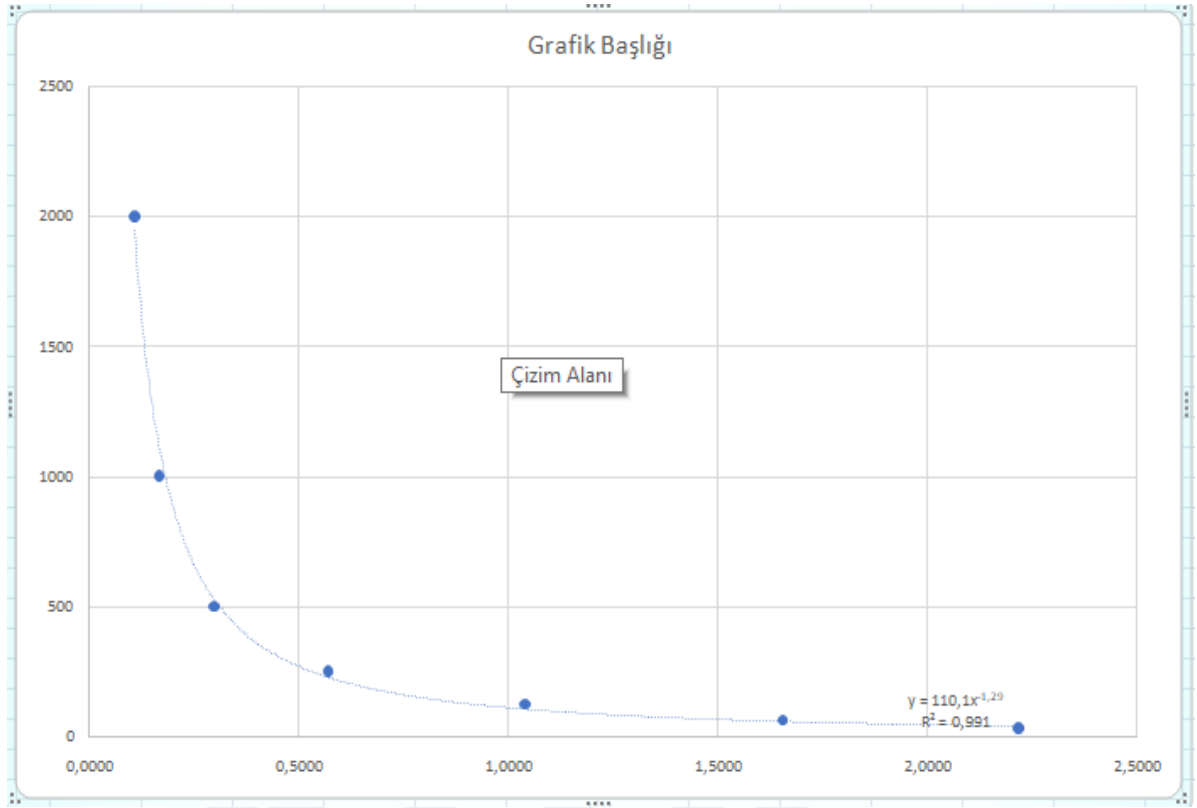
Örnek Alımı:

Hastalar ve kontrol grubuna dahil edilen bireylerden içeriksiz biyokimya tüplerine alınan kan örneklerinin her biri alındıktan ve Tıbbi Biyokimya Laboratuvarına getirildikten sonra, 15 dakika bekletildi ve 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası, serumları ayrıldı ve çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı.

Salusin β (Salusin Beta) Düzeylerinin Ölçümü:

Hasta ve kontrol gruplarına ait serum salusin β (salusin beta) düzeyleri Human Salusin β kiti (Katalog No: E-EL-H5308, Elabscience, USA) kullanılarak, ELISA yöntemiyle, kit içeriğine uygun şekilde DSXTM Four-Plate Automated ELISA Processing System mikro ELISA (Dynex Technologies, USA) cihazında çalışıldı.

Enzim-substrat reaksiyonu sona erdirildiğinde elde edilen renk değişikliği, 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Numunelerdeki salusin- β düzeyi ölçümü, konsantrasyonları bilinen standart çözeltilerle çizilen grafiğin eğri ve denklemi kullanılarak hesaplandı. (Şekil-5)



Şekil-5: Salusin Beta Eğrisi

3.6. İstatiksel Analiz

Değişkenlerin normal dağılıma uygun olup olmadığı Shapiro Wilk testi ile incelenmiştir. Normal dağılım varsayımını sağlayan değişkenler Ort $\pm$ S.sapma şeklinde özetlenirken, normallik varsayımını sağlamayan değişkenler ise Medyan [Q1-Q3] şeklinde özetlenmiştir. Cinsiyet değişkeni ise kategorik yapıda olduğundan sayı ve yüzde olarak tabloda verilmiştir.

İki grup karşılaştırılmasında varsayım sağlandığı durumda Independent Sample t testi, sağlanmadığı durumda Mann Whitney U testinden yararlanılmıştır. İki bağımlı ölçümün karşılaştırılmasında Wilcoxon rank sum testinden yararlanılmıştır. İki sürekli değişken arasındaki ilişki Spearman korelasyon katsayısı ile araştırılmıştır. Analizler Statistica v.13.3.1 ve MedCalc 10.3 programı ile yapılmıştır, $p < 0,05$ istatistiksel anlamlılık düzeyi olarak kabul edilmiştir.

4. DEMOGRAFİK VE KLİNİK BULGULAR

Bizim çalışmamızda ilk defa NSTEMİ geçiren hastalarda ve sağlıklı popülasyonda salusin beta düzeyi ölçüldü. Koroner arter hastalığı varlığı, yaygınlığı ve ciddiyeti ile salusin beta ilişkisi araştırıldı.

Çalışmaya katılan popülasyonun %55,8'i (n:29) erkek, %44,2'si (n:23) kadındı. Çalışmaya alınan sağlıklı popülasyon grubunda yaş ortalaması (39,2) iken hasta grubunda yaş ortalaması (56,7) idi. Yaş ortalaması açısından iki grup arasında istatistiki olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptandı. ($p<0,001$)

Hasta ve sağlıklı popülasyon grubu arasında nabız ($p=0,03$), diyastolik kan basıncı ($p=0,006$), troponin-I ($p<0,001$), ck-mb ($p<0,001$), ast ($p<0,001$) ve wbc ($p<0,001$) değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık olduğu saptandı.

Nabız ve diyastolik kan basıncı düzeyine bakıldığında, hasta grubunun ortalaması kontrol grubuna göre daha yüksek idi. Yine Troponin-I, ck-mb, ast ve wbc değerlerine bakıldığında, hasta grubunun ortalamasının kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derece daha yüksek olduğu saptandı.

Kreatinin ($p=0,234$), HDL ($p=0,138$), total kolesterol ($p=0,475$), trigliserid ($p=0,394$), alt ($p=0,172$) değerleri bakımından hasta ve kontrol grubunda anlamlı farklılık saptanmadı.

Hasta ve sağlıklı popülasyon grubunda sistolik kan basıncı ($p=0,074$), hb ($p=0,986$), hct ($p=0,529$), LDL ($p=0,086$) değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmadı.

Tablo-3: NSTEMİ ve Sağlıklı Popülasyon Gruplarının Değişkenlere Göre Karşılaştırılması

	NSTEMİ Medyan[Q1-Q3]	SAĞLIKLI POPÜLASYON Medyan[Q1-Q3]	P
N	25	27	
NABİZ (Atım/Dakika)	76,00[70,50-86,00]	70,00[65,00-75,00]	0,030
DİYASTOLİK KAN BASINCI (mmHG)	82,00[70,00-90,00]	70,00[70,00-75,00]	0,006
KREATİNİN (mg/dL)	0,76[0,64-0,96]	0,74[0,68-0,84]	0,234
HDL (mg/dL)	37,90[28,45-45,00]	41,30[33,80-51,20]	0,138
TOTAL KOLESTEROL (mg/dL)	198,00[176,00-245,50]	194,00[170,00-237,00]	0,475
TRİGLİSERİD (mg/dL)	135,00[99,50-234,50]	178,00[113,00-223,00]	0,394
TROPONİN I (ng/mL)	0,17[0,07-1,04]	0,0020[0,0010-0,0020]	<0,001
CKMB (ng/mL)	5,20[2,80-13,05]	1,30[1,00-2,10]	<0,001
ALT (U/L)	21,00[17,00-33,00]	19,00[14,90-23,60]	0,172
AST(U/L)	29,00[22,00-36,50]	20,90[18,00-22,80]	<0,001
WBC (10 ³ /μL)	9,74[7,39-11,75]	6,19[7,01-8,46]	<0,001

	NSTEMİ ORTALAMA±S.SAPMA	SAĞLIKLI POPÜLASYON ORTALAMA±S.SAPMA	P
N	25	27	
SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHG)	124,88±14,83	118,59±9,65	0,074
HB (g/dL)	13,66±1,48	13,66±1,42	0,986
HCT (%)	40,72±3,89	40,07±3,45	0,529
LDL (mg/dL)	142,55±32,70	125,27±37,91	0,086

ALT: alanin aminotransferaz, AST: aspartat aminotransferaz, WBC: beyaz kan hücresi, HB: hemoglobin, HCT: hematokrit.

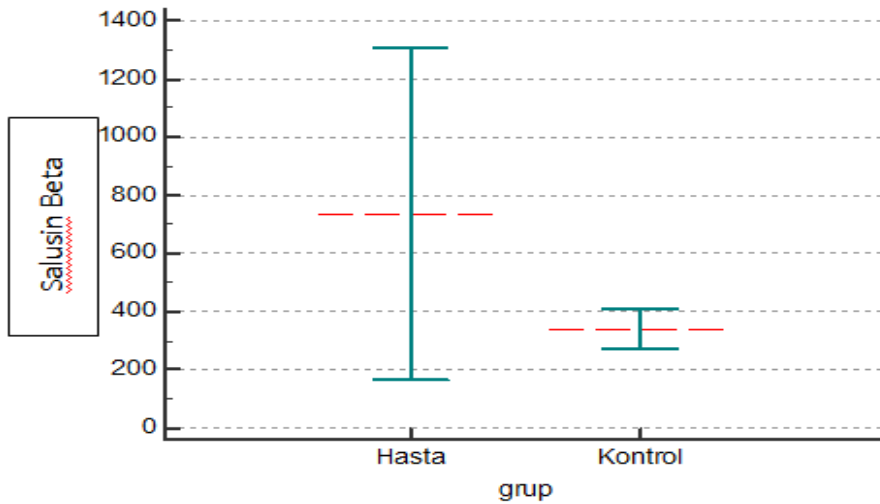
Salusin Beta İstatistik Sonuçlar

Tablo-4: NSTEMİ Hasta Grubunda Yatış Günü Ölçülen Salusin Beta Düzeyi İle Sağlıklı Popülasyonda Ölçülen Salusin Beta Düzeyi Karşılaştırılması

	N	Mean	Std. Deviation	p
Salusin Beta 1	25	735,8422	1385,11117	0,167
Salusin Beta 3	27	338,7092	172,38986	

NSTEMİ geçiren hasta grubunda hastaneye yatış esnasında ölçülen salusin beta düzeyi (Salusin Beta 1) ve sağlık popülasyon kontrol grubunda ölçülen salusin beta düzeyi (Salusin Beta 3) kıyaslandığında, salusin beta değeri ortalaması hasta grubunda yüksek olsa bile standart sapma değeri de oldukça yüksek olduğundan aradaki ortalama farkı istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. ($p=0,167$)

Tablo-5: NSTEMİ Hasta Grubunda Yatış Günü Ölçülen Salusin Beta Düzeyi İle Sağlıklı Popülasyonda Ölçülen Salusin Beta Düzeyinin Ortalama Grafiği



Tablo-6: NSTEMİ Hasta Grubunda Yatış Günü Ölçülen Salusin Beta Düzeyi İle Sağlıklı Popülasyonda Ölçülen Salusin Beta Düzeyinin Karşılaştırması

	N	Min-Max	Medyan[Q1-Q3]	p
Salusin Beta 1	25	140,68-5262,72	293,97[214,95-370,55]	0,833
Salusin Beta 3	27	169,03-916,03	286,35[258,71-337,09]	

NSTEMİ geçiren hasta grubunda hastaneye yatış esnasında ölçülen salusin beta düzeyi (Salusin Beta 1) ve sağlık popülasyon kontrol grubunda ölçülen salusin beta düzeyinin (Salusin Beta 3) medyan değerleri kıyaslandığında, salusin beta değeri açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık çıkmamıştır. (p=0,833)

Tablo-7: NSTEMİ Hastalarında Salusin Beta Seviyeleri İle Ölçülen Değişkenler Arasındaki Korelasyon Tablosu.

	Spearman Korelasyon(r)	p
NABIZ	-0,249	0,231
SİSTOLİK KAN BASINCI	-0,138	0,512
DİYASTOLİK KAN BASINCI	-0,252	0,225
HB	0,266	0,199
HCT	0,170	0,417
KREATİNİN	0,011	0,959
LDL	-0,377	0,063
HDL	0,306	0,137
TOTAL KOLESTEROL	-0,358	0,079
TRİGLİSERİD	-0,191	0,361
TROPONİN I	-0,210	0,314
CKMB	-0,048	0,818
ALT	-0,359	0,078
AST	-0,289	0,161
WBC	0,035	0,867

Hastalarda korelasyon tablosuna baktığımızda salusin beta değeri ile diğer değişkenler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo-8: NSTEMİ Hasta Grubunda Yatış ve Taburculuk Günü Salusin Beta Düzeyi Karşılaştırması

	Mean	N	Std. Deviation	p
Salusin Beta 1	757,4963	25	1410,57268	0,132
Salusin Beta 2	349,8153	24	238,10546	

NSTEMİ geçiren hasta popülasyonunda hastaneye yatış esnasında (Salusin Beta 1) ve taburculuk günü (Salusin Beta 2) salusin beta düzeyi çalışıldı. Hastaneye yatış esnasında ölçülen salusin beta değeri ortalaması, taburculuk günü ölçülen salusin beta düzeyi ortalamasına göre yüksek olsa bile standart sapma değeri de oldukça yüksek olduğundan aradaki ortalama farkı istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. (p=0,132)

Tablo-9: NSTEMİ Hasta Grubunda Yatış ve Taburculuk Günü Salusin Beta Düzeyi Karşılaştırması

	N	Min-Max	Medyan[Q1-Q3]	p
Salusin Beta 1	25	140,68-5262,72	293,97[214,95-370,55]	0,059
Salusin Beta 2	24	135,24-1203,70	282,09[243,92-324,50]	

Hastaneye yatış esnasında ölçülen salusin beta medyan değeri, taburculuk günü ölçülen salusin beta medyan değeri ile kıyaslandığında; yatış gününe kıyasla taburculuk günü ölçülen salusin beta düzeyindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. (p=0,059)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Salusinlerin, insanlarda gerçek tahmin edilen formlarında dolaşan ve salgılanan endojen biyoaktif peptitler oldukları gösterilmiştir.⁸

Ayrıca serumdaki salusin beta düzeyinin, KAH gelişimini ve ilerlemesini yansıtan potansiyel bir biyobelirteç olarak görev yapabileceği belirtilmiştir.⁹

Önceki çalışmalara bakıldığında salusin betanın proaterogenik olduğu bilinmektedir. Ancak literatürdeki çalışmaların çoğunda salusin beta düzeyi, kronik koroner arter hastalığı olan hastalarda araştırılmıştır; ancak akut koroner sendromda salusin beta düzeyi ile ilgili yapılan çalışma sayısı çok azdır. İlk defa bizim çalışmamızda NSTEMİ geçiren hastalarda salusin beta düzeyi ölçüldü ve koroner arter hastalığı ile ilişkisi araştırıldı.

İlk olarak NSTEMİ grubunda hastaneye yatış esnasında ölçülen salusin beta düzeyi (Salusin Beta 1) ile kontrol grubunda ölçülen salusin beta düzeyi (Salusin Beta 3) karşılaştırıldı. Ardından NSTEMİ geçiren hasta popülasyonunda hastaneye yatış esnasında (Salusin Beta 1) ve taburculuk günü (Salusin Beta 2) salusin beta düzeyi çalışıldı.

Bu gruplar karşılaştırılarak salusin beta düzeyleri arasında farklılık olup olmadığını araştırdık. Böylece NSTEMİ tanısı alan hastalarda koroner arter hastalığının varlığı, şiddeti ve yaygınlığı ile salusin beta düzeyleri arasında ilişki olup olmadığı değerlendirildi.

Serum salusin beta düzeylerine bakıldığında, NSTEMİ hasta grubunun salusin beta düzeyi ortalaması (Salusin Beta 1) kontrol grubuna (Salusin Beta 3) kıyasla yüksek olsa bile, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir.

Yine benzer şekilde NSTEMİ hasta grubunda yatış günü (Salusin Beta 1) ve taburculuk günü (Salusin Beta 2) ölçülen salusin beta düzeyleri kıyaslandığında, yatış gününe kıyasla taburculuk günü ölçülen salusin beta düzeyindeki düşüş istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır.

Bu çalışmada NSTEMİ hastalarında salusin beta düzeyinin koroner arter hastalığı ile ilişkisini araştırmak, aynı zamanda NSTEMİ tanısında, takip ve tedavisinde salusin beta düzeyinin rolünün olup olmadığını belirlemek amaçlandı. Dolayısıyla amacımız salusin beta düzeyinin NSTEMİ hastalarının tanısının konulmasında ve bu hastalardaki koroner arter hastalığının varlığı, ciddiyeti ve yaygınlığının belirlenmesinde non invaziv bir biyobelirteç olup olmayacağını araştırmaktı. Elde ettiğimiz bulguların gelecekteki salusin çalışmaları için temel oluşturacağını düşünmekteyiz.

Salusin betanın ateroskleroz ve koroner arter hastalığındaki rolünü araştıran bir çalışma, salusin betanın hem hemodinamik hemostaza hem de insanlarda aterosklerozun düzenlenmesi ve gelişmesine etki edebileceğini gösterilmiştir. Aynı çalışmanın bulguları salusin betanın ateroskleroz, şiddetli dekompanse kalp yetmezliği ve kardiyovasküler kollapsın patogeneze katkıda bulunabileceğini düşündürmektedir.⁸

Sato ve ark. koroner arter hastalığı olan ve 31 kişiden oluşan hasta grubu ile 43 kişiden oluşan ve koroner arter hastalığı olmayan iki gruptaki salusin beta düzeylerini karşılaştıran bir çalışma tasarlamışlardır. Veriler, salusin beta plazma düzeylerinin anjiyografik olarak kanıtlanmış koroner arter hastalığı olan hastalarda, KAH olmayan gruba göre anlamlı düzeyde daha yüksek olduğunu göstermiştir.⁶

Ayrıca salusinlerin, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların erken teşhisi için klinik olarak yararlı olabileceği, kan ve kardiyovasküler dokularda azalmış salusin alfa ve/veya artmış salusin beta düzeyinin, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkları tahmin etmede umut verici bir aday biyobelirteç olabileceği belirtilmiştir.⁶

STEMİ hastalarında salusin beta düzeyi ile ilgili yapılan bir çalışmada, 50 STEMİ hastası ve 50 sağlıklı gönüllü karşılaştırılmıştır. STEMİ hastalarında kontrol grubundaki sağlıklı gönüllülere göre salusin alfa düzeylerinin anlamlı olarak azalmış olduğu ($p < 0,001$) ve salusin beta düzeylerinin ise anlamlı olarak artmış olduğu ($p < 0,001$) bulunmuştur.¹¹⁴

STEMİ tedavisinden sonra 7.günde hasta grubunda salusin düzeyleri tekrar ölçülmüştür, yatış günündeki düzeye göre 7.günde salusin alfa düzeyinin arttığı ve salusin beta seviyelerinin ise azaldığı gözlemlenmiştir, bu sonuçlar

salusin seviyelerinin sadece kronik vakalarda değil, akut vakalarda da değişebileceğini göstermektedir.¹¹⁴

Bizim tasarladığımız çalışmada ise NSTEMİ hastalarında yatış günü ve taburculuk günü salusin beta düzeyi ölçülmüştür, Yılmaz ve ark. yaptığı çalışmaya benzer şekilde taburculuk günü ölçülen salusin beta düzeyi ortalaması yatış gününe kıyasla daha düşük olmasına rağmen bulgular istatistiksel olarak anlamlı çıkmamıştır. Daha fazla sayıda hasta ile yapılacak ileri çalışmaların yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

Serum salusin seviyeleri, doğrudan aterosklerotik hastalıklarla ilişkili olmayan diğer hastalıklarda da değişebilir. Örneğin bir çalışmada, kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda sağlıklı gönüllülerle kıyaslandığında serum salusin alfa düzeylerinin önemli ölçüde düşük olduğu gösterilmiştir.¹¹⁵ Bu yüzden bizim çalışmamızda ciddi böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışında bırakılmıştır.

Salusin betanın kolinerjik mekanizmalar yoluyla kalp üzerinde etkileri olduğu ve sistemik vasküler direnci etkilemeden hipotansiyon, bradikardi ve kardiyak disfonksiyona neden olduğu gösterilmiştir.¹⁰⁸ Bizim çalışmamızda salusin beta düzeyleri ile nabız hızı arasında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Nagashima ve ark. yaptığı bir çalışmada salusin betanın apoE-devre dışı bırakılmış farelere kronik infüzyonunun, serum toplam kolesterolünü, plazma glikoz düzeylerini, serbest yağ asidi düzeyini, HDL ve trigliserid düzeyini önemli ölçüde etkilemediği görülmüştür.¹¹⁰

Bizim çalışmamızda da Nagashima ve ark. yaptığı çalışmaya benzer şekilde lipid düzeyleri ile salusin beta düzeyleri arasında anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Salusinler ve koroner ateroskleroz arasındaki ilişkiyi gösteren bir çalışmada, salusinlerin insan koroner arterlerindeki aterosklerotik plaklar içinde yüksek seviyede eksprese edildiği, VSMC'ler ve fibroblastlar tarafından lokal olarak üretildiği ve makrofaj köpük hücre oluşumunu modüle ettiği gösterilmiştir.¹¹¹

Aynı öncü peptidden (prosalusin) işlenen salusin alfa ve salusin betanın, insan monositlerinin makrofajlara farklılaşması sırasında ve sonrasında ACAT-1 ekspresyonu üzerinde ters etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. ACAT-1 ekspresyonunun salusin alfa tarafından baskılanırken, salusin beta tarafından artırıldığı görülmüştür. Bu bulgular salusinlerin aterosklerozun kökeninde rol oynayabileceğini düşündürmektedir.¹¹¹ Salusinlerin aterosklerozu ve aterosklerozla ilişkili kardivasküler hastalıkları hangi mekanizmalarla etkilediği yönünde yapılacak daha ileri araştırmalara ihtiyaç vardır. Salusinlerin aterosklerotik hastalıklardaki mekanizmasının çözülmesi koroner arter hastalığının tanı ve tedavisine önemli katkılar sağlayabilir.

Koya ve ark. in vivo LDL reseptörü eksikliği olan farelerde ve in vitro insan umbilikal ven endotel hücrelerinde (HUVEC), salusin betanın transkripsiyon faktörü (NF- κ B) sinyali aracılığıyla enflamatuar yanıtını gösteren bir çalışma tasarlamışlardır. Bulgular salusin betanın vasküler endotel hücreler üzerinde proinflammatuar etki yaptığını, salusin betanın NF- κ B sinyallerini kolaylaştırdığını göstermiştir. Salusin betanın makrofaj köpük hücre oluşumunu, VSMC proliferasyonunu kolaylaştırdığını ve salusin betanın aterogenezde çok sayıda rol oynadığını ortaya koymuştur.¹¹²

Koya ve ark. yaptığı çalışmada yüksek kolesterol diyeti ile beslenen LDL reseptör defekti olan farelere ozmotik mini pompalar kullanılarak 2 hafta süreyle immün olmayan serum veya anti-salusin β antiserum infüze edilmiştir. Sonuçlar salusin betanın vasküler hücrelerde neden olduğu güçlü aterosklerotik etkilerin baskılandığını göstermektedir. Bu nedenle salusin beta reseptör antagonistlerinin geliştirilmesini içeren anti-salusin beta tedavisi, aterosklerozu kontrol etmek için yeni bir strateji sağlayabilir. Salusinler için spesifik reseptörleri belirlemek ve diğer enflamatuar vasküler hastalıklardaki rollerini araştırmak için yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.¹¹² Aynı zamanda elde edilen bu bulgular, yapılacak ileri araştırmalar sayesinde salusin beta anti-serumunun koroner arter hastalığının tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

Domuz kalplerinin sol ön inen koroner arterlerine çıplak metal stentler yerleştirilerek bir çalışma planlanmış ve stentli arterler 28 gün boyunca immünohistokimyasal olarak incelenmiştir. Salusin betanın küçük yeni

damarlarda, makrofajlarda ve stent strutları etrafındaki neointimada bulunan VSMC'lerde tespit edildiği gözlenmiştir. Bu çalışma neointimada salusin beta ekspresyonunu gösteren ilk incelemedir. Bu sonuçlar, salusin betanın koroner stent implantasyonu sonrası neointimal hiperplazinin ilerlemesinde kritik bir rol oynayabileceğini düşündürmektedir.⁸

Nagashima ve ark. apolipoprotein E eksikliği olan farelerde salusin alfa, salusin beta ve salusin anti-serumu infüzyonu kullanarak, aterosklerotik lezyon gelişimi üzerinde salusinlerin etkisini araştıran bir çalışma tasarlamışlardır. Çalışmanın sonuçları, ApoE eksikliği olan farelerde kronik salusin beta infüzyonunun, erken aterosklerotik lezyonların yani yağlı çizgilerin gelişimini hızlandırdığını göstermiştir. Tek başına anti-salusin beta antiserumunun 8 haftalık infüzyonu, aterosklerotik lezyon alanında önemli bir baskılanma ile sonuçlanmıştır. Bu çalışma salusin alfa ve salusin betanın aterosklerotik lezyonlar üzerine zıt etkilere neden olduğunu ve endojen salusin beta antiserumu kullanılarak aterosklerotik lezyon gelişiminin önlenemediğini göstermesi açısından anlamlıdır.¹¹⁰ Salusin beta antiserumu kullanılarak ateroskleroz ve ilişkili koroner arter hastalığının önlenmesi için daha fazla araştırmaya ihtiyaç vardır.

Akut koroner sendrom geçiren bireylerde koroner aterosklerotik plakların immünohistokimyasal analizini içeren bir çalışmada, salusin molekülünün ateromatöz plak ve yağlı çizgi lezyonlarında pozitif boyanma gösterdiği, ayrıca salusin betanın VSMC'ler, fibroblastlar ve makrofaj köpük hücrelerinin hücre zarlarında yüksek seviyelerde eksprese edildiği tespit edilmiştir.¹¹¹

Elde ettiğimiz bulgular ile literatürdeki çalışmalar birlikte ele alındığında, salusin betanın aterosklerozda ve ateroskleroza bağlı koroner arter hastalığında biyobelirteç olarak kullanılabilmesi için ileri araştırmalar yapılması gerekmektedir.

Bu yüzden çalışmamızda elde ettiğimiz deneyim ve sonuçların gelecekte planlanan salusin çalışmaları için temel oluşturacağını düşünmekteyiz. Salusin beta düzeyinin NSTEMİ ve diğer akut koroner sendromların tanısı ve tedavisinde kullanımı ile ilgili yapılacak ileri araştırmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

Çalışmamızda birtakım kısıtlılıkları mevcuttur. Bunlar arasında çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı, alınan kan örneklerinde salusin beta düzeyi çalışılırken hemoliz olma ihtimali ve tek merkezli bir çalışma yapılması sayılabilir.

Sonuç olarak gerçekleştirdiğimiz prospektif çalışmada, NSTEMİ geçiren hastalarda koroner arter hastalığı tanısı ve takibinde; salusin beta düzeyi ile koroner arter hastalığı varlığı, yaygınlığı ve ciddiyeti arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

NSTEMİ tanısı ve takibinde, ayrıca NSTEMİ hastaları ile kontrol grubunu ayırmada salusin beta düzeyinin başarılı bir biyobelirteç olmadığını gösterdik. Ancak bilinmelidir ki akut koroner sendrom geçiren hastalarda salusin beta düzeyinin koroner arter hastalığında rolü ile ilgili çalışmalar nadirdir.

Literatürdeki önceki çalışmaların çoğunda kronik hastalığı olan hastalarda dolaşımdaki artmış salusin beta düzeyi ile koroner arter hastalığının ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda ise akut koroner sendrom geçiren ve daha önce koroner arter hastalığı öyküsü olmayan NSTEMİ hastaları çalışmaya alınmıştır.

Çalışma esnasında elde ettiğimiz deneyim ve bulguların salusin beta molekülünün gelişmeye ve araştırmaya açık bir molekül olduğunu göstermektedir. Elde ettiğimiz bulguların gelecekteki salusin çalışmaları için temel oluşturacağını ve yapılacak ileri araştırmalar sayesinde salusin beta molekülünün koroner arter hastalığı tanı ve tedavisinde yol gösterici olabileceğini düşünmekteyiz.

6. KAYNAKLAR DİZİNİ

1. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation*. 2018;138(20):e618-e651. doi:10.1161/CIR.0000000000000617
2. Liu ES, Chiang CH, Hung WT, et al. Comparison of long-term mortality in patients with acute myocardial infarction associated with or without sepsis. *Int J Infect Dis*. 2019;79:169-178. doi:10.1016/j.ijid.2018.11.021
3. Hedayati T, Yadav N, Khanagavi J. Non–ST-Segment Acute Coronary Syndromes. *Cardiol Clin*. 2018;36(1):37-52. doi:10.1016/j.ccl.2017.08.003
4. Bønaa KH, Steigen T. Coronary angiography in non-ST-elevation acute myocardial infarction - whom and when? *Tidsskr den Nor Laegeforening*. 2017;137(22). doi:10.4045/tidsskr.17.0492
5. Demirtas AO, Karabag T, Demirtas D. Ischemic Modified Albumin Predicts Critical Coronary Artery Disease in Unstable Angina Pectoris and Non-ST-Elevation Myocardial Infarction. *J Clin Med Res*. 2018;10(7):570-575. doi:10.14740/jocmr3417w
6. Sato K, Watanabe R, Itoh F, Shichiri M, Watanabe T. Salusins: Potential Use as a Biomarker for Atherosclerotic Cardiovascular Diseases. *Int J Hypertens*. 2013;2013. doi:10.1155/2013/965140
7. Du SL, Wang WJ, Wan J, Wang YG, Wang ZK, Zhang Z. Serum salusin- α levels are inversely correlated with the presence and severity of coronary artery disease. *Scand J Clin Lab Invest*. 2013;73(4):339-343. doi:10.3109/00365513.2013.783227
8. Watanabe T, Sato K, Itoh F, et al. The roles of salusins in atherosclerosis and related cardiovascular diseases. *J Am Soc Hypertens*. 2011;5(5):359-365. doi:10.1016/j.jash.2011.06.003

9. Liu J, Ren YG, Zhang LH, Tong YW, Kang L. Serum salusin- β levels are associated with the presence and severity of coronary artery disease. *J Investig Med*. 2015;63(4):632-635. doi:10.1097/JIM.0000000000000184
10. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 SUPPL.):C7-C12. doi:10.1016/j.jacc.2005.09.068
11. Vascular Biology: The Past 50 Years | *Circulation*. Accessed October 3, 2020. https://www.ahajournals.org/doi/full/10.1161/circ.102.suppl_4.IV-112
12. Vinay Kumar, Abul Abbas JA. Robbins & Cotran Pathologic Basis of Disease - 9th Edition.Pp.483-521. Accessed October 25, 2020. <https://www.elsevier.com/books/robbins-and-cotran-pathologic-basis-of-disease/kumar/978-1-4557-2613-4>
13. Altan ONAT Yazarlar Altan ONAT E, Günay CAN D, YüKsEl H, et al. TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük.
14. Wang Y, Sun X, Xia B, et al. The role of OX40L and ICAM-1 in the stability of coronary atherosclerotic plaques and their relationship with sudden coronary death. *BMC Cardiovasc Disord*. 2019;19(1):272. doi:10.1186/s12872-019-1251-8
15. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Atherosclerotic vascular disease conference. Writing group III: Pathophysiology. In: *Circulation*. Vol 109. Lippincott Williams & Wilkins; 2004:2617-2625. doi:10.1161/01.CIR.0000128520.37674.EF
16. Atherosclerosis - Textbook of Cardiology. Accessed October 4, 2020. <https://www.textbookofcardiology.org/wiki/Atherosclerosis>
17. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature*. 2002;420(6917):868-874. doi:10.1038/nature01323
18. Endothelial dysfunction and cardiovascular disease. Accessed October 4, 2020. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4352682/>

19. Coronary endothelial dysfunction: Clinical aspects - UpToDate. Accessed October 4, 2020. [https://www.uptodate.com/contents/coronary - endothelial - dysfunction-clinicalaspects?](https://www.uptodate.com/contents/coronary-endothelial-dysfunction-clinicalaspects?)
20. Rognoni A, Cavallino C, Veia A, et al. Pathophysiology of Atherosclerotic Plaque Development. *Cardiovasc Hematol Agents Med Chem.* 2015;13(1):10-13. doi:10.2174/1871525713666141218163425
21. SCHAAR J. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. *Eur Heart J.* 2004;25(12):1077-1082. doi:10.1016/j.ehj.2004.01.002
22. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(1):1-25. doi:10.1016/j.jacc.2017.04.052
23. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics 2017. Accessed November 1, 2020. <http://www.ehnheart.org/cvd-statistics/cvd-statistics-2017.html>
24. Approach to STEMI and NSTEMI - PubMed. Accessed October 3, 2020. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22624277/>
25. Wittlieb-Weber CA, Brothers JA. Coronary Artery Anomalies: Current Recognition and Treatment Strategies. Update on Recent Progress. *Curr Cardiovasc Risk Rep.* 2014;8(9):1-10. doi:10.1007/s12170-014-0395-4
26. Tellides G, Pober JS. Inflammatory and immune responses in the arterial media. *Circ Res.* 2015;116(2):312-322. doi:10.1161/CIRCRESAHA.116.301312
27. Zorc-Plesković R, Plesković A, Vraspir-Porenta O, Zorc M, Milutinović A. Immune cells and vasa vasorum in the tunica media of atherosclerotic coronary arteries. *Bosn J Basic Med Sci.* 2018;18(3):240-245. doi:10.17305/bjbm.2018.2951
28. Waller BF, Orr CM, Slack JD, Pinkerton CA, Van Tassel J, Peters T. Anatomy, histology, and pathology of coronary arteries: A review relevant to new interventional and imaging techniques-Part I. *Clin Cardiol.* 1992;15(6):451-457. doi:10.1002/clc.4960150613

29. Wang D, Wang Z, Zhang L, Wang Y. Roles of Cells from the Arterial Vessel Wall in Atherosclerosis. *Mediators Inflamm.* 2017;2017. doi:10.1155/2017/8135934
30. Knuuti J, Wijns W, Achenbach S, et al. 2019 ESC guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2020;41(3):407-477. doi:10.1093/eurheartj/ehz425
31. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary Plaque Disruption. *Circulation.* 1995;92(3):657-671. doi:10.1161/01.CIR.92.3.657
32. Davies MJ. Stability and instability: Two faces of coronary atherosclerosis: The Paul Dudley White lecture 1995. *Circulation.* 1996;94(8):2013-2020. doi:10.1161/01.CIR.94.8.2013
33. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis.* 2002;44(5):349-356. doi:10.1053/pcad.2002.122475
34. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation.* 2005;111(25):3481-3488. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.537878
35. Toschi V, Gallo R, Lettino M, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaques. *Circulation.* 1997;95(3):594-599. doi:10.1161/01.CIR.95.3.594
36. Vaughan DE. Plasminogen activator inhibitor-1 and the calculus of mortality after myocardial infarction. *Circulation.* 2003;108(4):376-377. doi:10.1161/01.CIR.0000082929.85234.E7
37. Schiele F, Ecarnot F, Chopard R. Coronary artery disease: Risk stratification and patient selection for more aggressive secondary prevention. *Eur J Prev Cardiol.* 2017;24(3):88-100. doi:10.1177/2047487317706586
38. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non-ST-

Segment Elevation Myocardial Infarction—2002: Summary Article. *Circulation*. 2002;106(14):1893-1900. doi:10.1161/01.CIR.0000037106.76139.53

39. Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: Process, indicators, risk factors and new hopes. *Int J Prev Med*. 2014;5(8):927-946. Accessed October 4, 2020. /pmc/articles/PMC4258672/?report=abstract

40. Corsini A, Bernini F, Quarato P, et al. Non-lipid-related effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors. *Cardiol*. 1996;87(6):458-468. doi:10.1159/000177139

41. Ohara Y, Sayegh HS, Yamin JJ, Harrison DG. Regulation of Endothelial Constitutive Nitric Oxide Synthase by Protein Kinase C. *Hypertension*. Published online 1995. doi:10.1161/01.HYP.25.3.415

42. Nasri H. On the occasion of the world diabetes day 2013; diabetes education and prevention; a nephrology point of view. *J Ren Inj Prev*. 2013;2(2):31-312. doi:10.12861/jrip.2013.11

43. Ross R. Atherosclerosis - An inflammatory disease. Epstein FH, ed. *N Engl J Med*. 1999;340(2):115-126. doi:10.1056/NEJM199901143400207

44. Steinbrecher UP, Parthasarathy S, Leake DS, Witztum JL, Steinberg D. Modification of low density lipoprotein by endothelial cells involves lipid peroxidation and degradation of low density lipoprotein phospholipids. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1984;81(12 I):3883-3887. doi:10.1073/pnas.81.12.3883

45. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: Current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med*. 2011;17(11):1410-1422. doi:10.1038/nm.2538

46. Owen DRJ, Lindsay AC, Choudhury RP, Fayad ZA. Imaging of atherosclerosis. *Annu Rev Med*. 2011;62:25-40. doi:10.1146/annurev-med-041709-133809

47. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: A perspective for the 1990s. *Nature*. 1993;362(6423):801-809. doi:10.1038/362801a0

48. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J*. Published online August 29, 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
49. Puymirat E, Simon T, Cayla G, et al. Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2017;136(20):1908-1919. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.030798
50. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: supplementary data. *Eur Heart J*. Published online August 29, 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa575
51. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522-523. doi:10.1161/circ.54.3.947585
52. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent st-segment elevation: Task force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the european society of cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2016;37(3):267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320
53. Canto JG, Fincher C, Allison JJ, et al. Atypical presentations among medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002;90(3):248-253. doi:10.1016/S0002-9149(02)02463-3
54. Gimenez MR, Reiter M, Twerenbold R, et al. Sex-specific chest pain characteristics in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *JAMA Intern Med*. 2014;174(2):241-249. doi:10.1001/jamainternmed.2013.12199
55. Khan AR, Golwala H, Tripathi A, et al. Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: A systematic review and meta-Analysis. *Eur Heart J*. 2017;38(41):3082-3089. doi:10.1093/eurheartj/ehx418

56. Boeddinghaus J, Nestelberger T, Twerenbold R, et al. Impact of age on the performance of the ESC 0/1h-algorithms for early diagnosis of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2018;39(42):3780-3794. doi:10.1093/eurheartj/ehy514
57. Twerenbold R, Badertscher P, Boeddinghaus J, et al. 0/1-Hour Triage Algorithm for Myocardial Infarction in Patients with Renal Dysfunction. *Circulation*. 2018;137(5):436-451. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028901
58. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE initiative). *Am J Cardiol*. 2006;97(4):437-442. doi:10.1016/j.amjcard.2005.09.073
59. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(6):905-915. doi:10.1016/S0735-1097(02)02970-4
60. Mueller C, Neumann FJ, Perach W, Perruchoud AP, Buettner HJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction treated with very early revascularization. *Am J Med*. 2004;117(3):145-150. doi:10.1016/j.amjmed.2004.02.034
61. Kaul P, Fu Y, Chang WC, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: Insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38(1):64-71. doi:10.1016/S0735-1097(01)01307-9
62. Savonitto S, Cohen MG, Politi A, et al. Extent of ST-segment depression and cardiac events in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2005;26(20):2106-2113. doi:10.1093/eurheartj/ehi395
63. Tan NS, Goodman SG, Yan RT, et al. Comparative prognostic value of T-wave inversion and ST-segment depression on the admission

electrocardiogram in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J.* 2013;166(2):290-297. doi:10.1016/j.ahj.2013.04.010

64. Smith SW, Dodd KW, Henry TD, Dvorak DM, Pearce LA. Diagnosis of ST-elevation myocardial infarction in the presence of left bundle branch block with the ST-elevation to S-wave ratio in a modified sgarbossa rule. *Ann Emerg Med.* 2012;60(6):766-776. doi:10.1016/j.annemergmed.2012.07.119

65. Nestelberger T, Cullen L, Lindahl B, et al. Diagnosis of acute myocardial infarction in the presence of left bundle branch block. *Heart.* 2019;105(20):1559-1567. doi:10.1136/heartjnl-2018-314673

66. Ibanez B, James S, Agewall S, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2018;39(2):119-177. doi:10.1093/eurheartj/ehx393

67. Neumann JT, Sørensen NA, Rübsamen N, et al. Right bundle branch block in patients with suspected myocardial infarction. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care.* 2019;8(2):161-166. doi:10.1177/2048872618809700

68. Batra G, Svennblad B, Held C, et al. All types of atrial fibrillation in the setting of myocardial infarction are associated with impaired outcome. *Heart.* 2016;102(12):926-933. doi:10.1136/heartjnl-2015-308678

69. Reichlin T, Twerenbold R, Maushart C, et al. Risk stratification in patients with unstable angina using absolute serial changes of 3 high-sensitive troponin assays. *Am Heart J.* 2013;165(3):371-378.e3. doi:10.1016/j.ahj.2012.11.010

70. Reichlin T, Twerenbold R, Reiter M, et al. Introduction of high-sensitivity troponin assays: Impact on myocardial infarction incidence and prognosis. *Am J Med.* 2012;125(12):1205-1213. doi:10.1016/j.amjmed.2012.07.015

71. Eggers KM, Jernberg T, Lindahl B. Cardiac Troponin Elevation in Patients Without a Specific Diagnosis. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(1):1-9. doi:10.1016/j.jacc.2018.09.082

72. Kavsak PA, Neumann JT, Cullen L, et al. Clinical chemistry score versus high-sensitivity cardiac troponin i and T tests alone to identify patients at low or high risk for myocardial infarction or death at presentation to the emergency department. *CMAJ*. 2018;190(33):E974-E984. doi:10.1503/cmaj.180144
73. Giannitsis E, Mair J, Christersson C, et al. How to use D-dimer in acute cardiovascular care. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2017;6(1):69-80. doi:10.1177/2048872615610870
74. Konstantinides S V., Meyer G, Bueno H, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European respiratory society (ERS). *Eur Heart J*. 2020;41(4):543-603. doi:10.1093/eurheartj/ehz405
75. Dahlslett T, Karlsen S, Grenne B, et al. Early assessment of strain echocardiography can accurately exclude significant coronary artery stenosis in suspected non-ST-segment elevation acute coronary syndrome. *J Am Soc Echocardiogr*. 2014;27(5):512-519. doi:10.1016/j.echo.2014.01.019
76. Lancellotti P, Price S, Edvardsen T, et al. The use of echocardiography in acute cardiovascular care: recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the Acute Cardiovascular Care Association. *Eur Hear journal Acute Cardiovasc care*. 2015;4(1):3-5. doi:10.1177/2048872614568073
77. Price S, Platz E, Cullen L, et al. Expert consensus document: Echocardiography and lung ultrasonography for the assessment and management of acute heart failure. *Nat Rev Cardiol*. 2017;14(7):427-440. doi:10.1038/nrcardio.2017.56
78. Ingkanisorn WP, Kwong RY, Bohme NS, et al. Prognosis of negative adenosine stress magnetic resonance in patients presenting to an emergency department with chest pain. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(7):1427-1432. doi:10.1016/j.jacc.2005.11.059
79. Fox K, Achenbach S, Bax J, et al. Multimodality imaging in cardiology: A statement on behalf of the Task Force on Multimodality Imaging of the

European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J. 2019;40(6):553-558. doi:10.1093/eurheartj/ehy669

80. Samad Z, Hakeem A, Mahmood SS, et al. A meta-analysis and systematic review of computed tomography angiography as a diagnostic triage tool for patients with chest pain presenting to the emergency department. J Nucl Cardiol. 2012;19(2):364-376. doi:10.1007/s12350-012-9520-2

81. Imaging-Guided Strategy vs. Routine Care for NSTEMI Patients - American College of Cardiology. Accessed November 7, 2020. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/journal-scans/2019/11/12/12/53/initial-imaging-guided-strategy-versus-routine>

82. Ghadri JR, Wittstein IS, Prasad A, et al. International Expert Consensus Document on Takotsubo Syndrome (Part II): Diagnostic Workup, Outcome, and Management. Eur Heart J. 2018;39(22):2047-2062. doi:10.1093/eurheartj/ehy077

83. Sheps DS, Creed F, Clouse RE. Chest Pain in Patients With Cardiac and Noncardiac Disease. Psychosom Med. 2004;66(6):861-867. doi:10.1097/01.psy.0000146330.80895.77

84. Cooke RA, Anggiansah A, Smeeton NC, Owen WJ, Chambers JB. Gastroesophageal reflux in patients with angiographically normal coronary arteries: An uncommon cause of exertional chest pain. Heart. 1994;72(3):231-236. doi:10.1136/hrt.72.3.231

85. Clouse RE, Carney RM. The psychological profile of non-cardiac chest pain patients. Eur J Gastroenterol Hepatol. 1995;7(12):1160-1165. doi:10.1097/00042737-199512000-00006

86. Bass C, Mayou R. ABC of psychological medicine: Chest pain. Br Med J. 2002;325(7364):588-591. doi:10.1136/bmj.325.7364.588

87. Cayley WE. Diagnosing the Cause of Chest Pain. Am Fam Physician www.aafp.org/afp. 2012;72(10):2012-2021. Accessed November 7, 2020. <http://www.aafp.org/afpsort.xml>.

88. Ndrepepa G, Berger PB, Mehilli J, et al. Periprocedural Bleeding and 1-Year Outcome After Percutaneous Coronary Interventions. Appropriateness of Including Bleeding as a Component of a Quadruple End Point. *J Am Coll Cardiol*. 2008;51(7):690-697. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.040
89. Aradi D, Kirtane A, Bonello L, et al. Bleeding and stent thrombosis on P2Y12-inhibitors: Collaborative analysis on the role of platelet reactivity for risk stratification after percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2015;36(27):1762-1771. doi:10.1093/eurheartj/ehv104
90. Aradi D, Storey RF, Komócsi A, et al. Expert position paper on the role of platelet function testing in patients undergoing percutaneous coronary intervention. *Eur Heart J*. 2014;35(4):209. doi:10.1093/eurheartj/ehv375
91. Montalescot G, Bolognese L, Dudek D, et al. Pretreatment with Prasugrel in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2013;369(11):999-1010. doi:10.1056/nejmoa1308075
92. Schüpke S, Neumann F-J, Menichelli M, et al. Ticagrelor or Prasugrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med*. 2019;381(16):1524-1534. doi:10.1056/nejmoa1908973
93. Eikelboom JW, Anand SS, Malmberg K, Weitz JI, Ginsberg JS, Yusuf S. Unfractionated heparin and low-molecular-weight heparin in acute coronary syndrome without ST elevation: A meta-analysis. *Lancet*. 2000;355(9219):1936-1942. doi:10.1016/S0140-6736(00)02324-2
94. Mahaffey KW. Enoxaparin vs unfractionated heparin in high-risk patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes managed with an intended early invasive strategy: Primary results of the SYNERGY randomized trial. *J Am Med Assoc*. 2004;292(1):45-54. doi:10.1001/jama.292.1.45
95. Cohen M, Mahaffey KW, Pieper K, et al. A Subgroup Analysis of the Impact of Prerandomization Antithrombin Therapy on Outcomes in the SYNERGY Trial. Enoxaparin Versus Unfractionated Heparin in Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48(7):1346-1354. doi:10.1016/j.jacc.2006.05.058

96. Giugliano RP, White JA, Bode C, et al. Early versus delayed, provisional eptifibatide in acute coronary syndromes. *Rev Port Cardiol.* 2009;28(4):487-489. doi:10.1056/nejmoa0901316
97. Stone GW, McLaurin BT, Cox DA, et al. Bivalirudin for Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2006;355(21):2203-2216. doi:10.1056/nejmoa062437
98. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, et al. Ticagrelor versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2009;361(11):1045-1057. doi:10.1056/nejmoa0904327
99. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, et al. Prasugrel versus Clopidogrel in Patients with Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med.* 2007;357(20):2001-2015. doi:10.1056/NEJMoa0706482
100. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJG, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term therapy in patients undergoing percutaneous coronary intervention: The PCI-CURE study. *Lancet.* 2001;358(9281):527-533. doi:10.1016/S0140-6736(01)05701-4
101. Costa F, van Klaveren D, James S, et al. Derivation and validation of the predicting bleeding complications in patients undergoing stent implantation and subsequent dual antiplatelet therapy (PRECISE-DAPT) score: a pooled analysis of individual-patient datasets from clinical trials. *Lancet.* 2017;389(10073):1025-1034. doi:10.1016/S0140-6736(17)30397-5
102. Mauri L, Kereiakes DJ, Yeh RW, et al. Twelve or 30 Months of Dual Antiplatelet Therapy after Drug-Eluting Stents. <http://dx.doi.org/101056/NEJMoa1409312>. Published online December 3, 2014. doi:10.1056/NEJMOA1409312
103. Bonaca MP, Bhatt DL, Steg PG, et al. Ischaemic risk and efficacy of ticagrelor in relation to time from P2Y12 inhibitor withdrawal in patients with prior myocardial infarction: insights from PEGASUS-TIMI 54. *Eur Heart J.* 2016;37(14):1133-1142. doi:10.1093/eurheartj/ehv531

104. Dewilde WJM, Oirbans T, Verheugt FWA, et al. Use of clopidogrel with or without aspirin in patients taking oral anticoagulant therapy and undergoing percutaneous coronary intervention: An open-label, randomised, controlled trial. *Lancet*. 2013;381(9872):1107-1115. doi:10.1016/S0140-6736(12)62177-1
105. Kastrati A, Mehilli J, Pache J, et al. Analysis of 14 trials comparing sirolimus-eluting stents with bare-metal stents. *N Engl J Med*. 2007;356(10):1030-1039. doi:10.1056/NEJMoa067484
106. Lieb W, Vasan RS. Genetics of Coronary Artery Disease. *Circulation*. Published online 2013. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.113.005350
107. Shichiri M, Ishimaru S, Ota T, Nishikawa T, Isogai T, Hirata Y. Salusins: Newly identified bioactive peptides with hemodynamic and mitogenic activities. *Nat Med*. 2003;9(9):1166-1172. doi:10.1038/nm913
108. Izumiyama H, Tanaka H, Egi K, Sunamori M, Hirata Y, Shichiri M. Synthetic salusins as cardiac depressors in rat. *Hypertension*. 2005;45(3):419-425. doi:10.1161/01.HYP.0000156496.15668.62
109. AYDIN S, EREN MN, AYDIN S. Kardiyovasküler Sistemde Salusin- α ve Salusin- β 'nın Fizyolojisi ve Klinik Rolü. Vol 26. *Türkiye Klinikleri*; 2014. Accessed November 7, 2020. <http://www.turkiyeklinikleri.com/journal/cardiovascular-sciences/1306-7656/>
110. Nagashima M, Watanabe T, Shiraishi Y, et al. Chronic infusion of salusin- α and - β exerts opposite effects on atherosclerotic lesion development in apolipoprotein E-deficient mice. *Atherosclerosis*. 2010;212(1):70-77. doi:10.1016/j.atherosclerosis.2010.04.027
111. Watanabe T, Nishio K, Kanome T, et al. Impact of Salusin- α and - β on Human Macrophage Foam Cell Formation and Coronary Atherosclerosis. Published online 2008. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.712539
112. Koya T, Miyazaki T, Watanabe T, et al. Salusin- β accelerates inflammatory responses in vascular endothelial cells via NF- κ B signaling in LDL receptor-deficient mice in vivo and HUVECs in vitro. *Am J Physiol Circ Physiol*. 2012;303(1):H96-H105. doi:10.1152/ajpheart.00009.2012

113. Pennings M, Meurs I, Ye D, et al. Regulation of cholesterol homeostasis in macrophages and consequences for atherosclerotic lesion development. *FEBS Lett.* 2006;580(23):5588-5596. doi:10.1016/j.febslet.2006.08.022
114. Yilmaz M, Atescelik M, Ardic S, et al. Serum Salusin Levels in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Clin Lab.* 2016;62(09/2016):1717-1723. doi:10.7754/Clin.Lab.2016.160136
115. Kimoto S, Sato K, Watanabe T, Suguro T, Koyama T, Shichiri M. Serum levels and urinary excretion of salusin- α in renal insufficiency. *Regul Pept.* 2010;162(1-3):129-132. doi:10.1016/j.regpep.2010.03.009



7. SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

AB: Avrupa Birliği

ABCA1: ATP-Binding Cassette Transporter A1 (ATP-Bağlayıcı Kaset Taşıyıcı A1)

ACAT1: Acyl-CoA Cholesterol Acyltransferase-1 (AçılCoA Kolesterol Açıltransferaz-1)

AF: Atrial Fibrilasyon

AKS: Akut Koroner Sendrom

ARC-HBR: Academic Research Consortium for High Bleeding Risk (Yüksek Kanama Riski İçin Akademik Araştırma Konsorsiyumu)

BNP: B-Tipi Natriüretik Peptid

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CE: Cholesterol Ester (Kolesterol Ester)

CK: Creatine Kinase (Kreatin Kinaz)

CK-MB: Creatine Kinase Myocardial Band (Kreatin Kinaz MB)

CRP: C-Reaktif Protein

CX: Circumflex Artery (Sirkumfleks Arter)

DAPT: Dual Antiplatelet Therapy (İkili Antitrombositer Tedavi)

DAT: Dual Antithrombotic Therapy (İkili Antitrombotik Tedavi)

EGFR: Estimated Glomerular Filtration Rate (Tahmini Glomerüler Filtrasyon Hızı)

EKG: Elektrokardiyografi

GÖR: Gastroözofageal Reflü

HDL: High-Density Lipoprotein (Yüksek Dansiteli Lipoprotein)

HIT: Heparin Induced Thrombocytopenia (Heparin Kaynaklı Trombositopeni)

HMG CoA: Hidroksimetilglutaril Koenzim A

Hs-cTn: High Sensitivity Cardiac Troponin (Yüksek Hassasiyetli Kardiyak Troponin)

HUVEC: Human Umbilical Vein Endothelial Cells (İnsan Umbilikal Ven Endotel Hücresi)

IL-1 β : İnterlökin-1 β

KABG: Koroner Arter Bypass Greftleme

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LAD: Left Anterior Descending Artery (Sol Ön İnlen Arter)

LAM: Lökosit Adhezyon Molekülü

LBBB: Left Bundle Branch Block (Sol Demet Dal Bloğu)

LDL: Low Density Lipoprotein (Düşük Dansiteli Lipoprotein)

LMWH: Low Molecular Weight Heparin (Düşük Moleküler Ağırlıklı Heparin)

Lp (a): Lipoprotein a

MCP-1: Monosit Kemoatraktan Protein-1

Mİ: Miyokard İnfarktüsü

KMR: Kardiyak Manyetik Rezonans

NO: Nitrik Oksit

NOAK: Non Vitamin K antagonist Oral Anticoagulant (Vitamin K Antagonisti Olmayan Oral Antikoagölan)

NSTEMİ: Non ST Segment Elevation Myocardial Infarction (St Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü)

PAI-1: Plazminojen Aktivatör İnhibitörü-1

PKG: Perkütan Koroner Girişim

PRECISE-DAPT: Predicting Bleeding Complications In Patients Undergoing Stent Implantation and Subsequent Dual Anti Platelet Therapy (Stent İmplantasyonu ve İkili Anti Trombosit Tedavisi Uygulanan Hastalarda Kanama Komplikasyonlarının Tahmin Edilmesi)

RBBB: Right Bundle Branch Block (Sağ Demet Dal Bloğu)

SAPT: Single Antiplatelet Therapy (Tekli Antiplatelet Tedavi)

SMC: Smooth Muscle Cell (Düz Kas Hücresi)

SPECT: Single-photon-emission tomography (Tek Foton Emisyonlu Tomografi)

SR-A: Scavenger Receptor Class A (Temizleyici Reseptör Sınıf A)

STEMİ: ST Segment Elevation Myocardial Infarction (ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü)

TAT: Triple Antithrombotic Therapy (Üçlü Antitrombotik Tedavi)

TF: Tissue Factor (Doku Faktörü)

TNF: Tümör Nekroz Faktörü

UFH: Unfractionated Heparin (Fraksiyone Olmayan Heparin)

VCAM-1: Vascular Cell Adhesion Molecule 1 (Vasküler Hücre Adhezyon Molekülü-1)

VKA: K Vitamini Antagonisti

VSMC: Vascular Smooth Muscle Cell (Vasküler Düz Kas Hücresi)

8. TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1: Akut Göğüs Ağrısı Durumunda Akut Koroner Sendromların Ayırıcı Tanısı	32
Tablo 2: Salusin Alfa ve Betanın İnsan Vasküler Hücrelerine Aterogenik Etkileri	42
Tablo-3: NSTEMİ ve Sağlıklı Popülasyon Gruplarının Değişkenlere Göre Karşılaştırılması	49
Tablo-4: NSTEMİ Hasta Grubunda Yatış Günü Ölçülen Salusin Beta Düzeyi İle Sağlıklı Popülasyonda Ölçülen Salusin Beta Düzeyi Karşılaştırılması	50
Tablo-5: NSTEMİ Hasta Grubunda Yatış Günü Ölçülen Salusin Beta Düzeyi İle Sağlıklı Popülasyonda Ölçülen Salusin Beta Düzeyinin Ortalama Grafiği	50
Tablo-6: NSTEMİ Hasta Grubunda Yatış Günü Ölçülen Salusin Beta Düzeyi İle Sağlıklı Popülasyonda Ölçülen Salusin Beta Düzeyinin Karşılaştırması	51
Tablo-7: NSTEMİ Hastalarında Salusin Beta Seviyeleri İle Ölçülen Değişkenler Arasındaki Korelasyon Tablosu	51
Tablo-8: NSTEMİ Hasta Grubunda Yatış ve Taburculuk Günü Salusin Beta Düzeyi Karşılaştırması	52
Tablo-9: NSTEMİ Hasta Grubunda Yatış ve Taburculuk Günü Salusin Beta Düzeyi Karşılaştırması	52

9. ŞEKİL VE RESİMLER DİZİNİ

Şekil 1: Aterosklerotik Bir Plağın Gelişiminin Aşamaları	11
Şekil 2: Lipit Açısından Zengin Nekrotik Çekirdek ve Lifli Bir Başlıktan Oluşan Kapsüle Sahip Fibröz Kapak Ateromu	14
Şekil 3: Salusin- β 'nın Aminoasit Dizilimi	37
Şekil 4: Salusin Alfa ve Salusin Beta Aterogeneze Ait Hücrelerdeki Modülatör Etkileri	40
Şekil-5: Salusin Beta Eğrisi	47