

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
KONYA EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

**Acil Servise Akut Koroner Sendrom Nedeniyle Başvuran Hastalarda
Serum Netrin 1 Düzeylerinin Tanı Ve Prognoz Üzerine Etkisi**

Dr. Hüseyin MUTLU

UZMANLIK TEZİ

Klinik Eğitim Sorumlusu
Prof. Dr. Başar CANDER

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Başar CANDER

KONYA
2014

TEŞEKKÜR

Türkiye’de Acil Tıp Uzmanlığının gelişmesinde önemli katkıları olan; bizim de Acil Tıp Uzmanlığını sevmemizi ve benimsememizi sağlayan, Eğitimizde ve Tez yazım süresinde yol gösteren Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniği Şefi Prof. Dr. Başar CANDER hocamıza;

Bütün asistanlığım boyunca desteğini ve yardımlarını esirgemeyen her zaman bizimle birlikte çalışan, eğitimizde çok önemli rol oynayan mesleki becerimizde temel taşı olan Baş Asistanımız Dr. Ramazan KÖYLÜ’ye;

Eğitimimde ve Tez yazım aşamasında yardımlarını esirgemeyen Dr. Nazire Belgin Akıllı’ya;

Kit çalışılmasında ve labratuvar çalışmalarında desteğini esirgemeyen Dr Öznur KÖYLÜ’ye;

Birlikte çalıştığım ve Eğitimimde yardımlarını esirgemeyen Uzman Doktorlar; Dr. Zerrin Defne DÜNDAR’a ,Dr. Mesut YILDIZ ‘a, Dr. Mustafa POLAT’a, Dr. Emine AKINCI’ya, Dr. Emin Fatih Vişneci’ye, Dr. Yahya Kemal GÜNAYDIN’a, Dr. Göknil ÇALIK’a, Dr. Mustafa GÜLPembe’ye, Dr. Demet ACAR’a;

Birlikte çalıştığım şimdinin Uzman doktorları Kıdemli asistanlarım; Dr. Korhan İVELİK’e ve Dr. Ayşe IŞIK KINACI’ya

Birlikte çalıştığım ve asistanlık eğitiminin eğlenceli hale gelmesi sağlayan eş kıdemlim Dr. M.Önder GÖNEN’e;

Çeşitli nedenlerle Acil Tıp Uzmanlık eğitimini tamamlayamamış Kıdemli asistan ağabeylerime;

Uzun geceler nöbet tuttuğum tüm doktor arkadaşlarıma;

Rotasyonlarda her türlü yardımlarını esirgemeyen eğitimime katkı sağlayan Hocalarım Doç. Dr. Lütfullah ALTINTEPEYE, Prof. Dr. Şamil Ecirli’ye, Prof. Dr. Sadık ÖZMEN’e, , Prof. Dr. Ömer KARAHAN’a , Doç. Dr. Mehmet Ali ERYILMAZ’a, Prof. Dr. Dursun ODABAŞ’a, Prof. Dr. Mehmet YAZICI’ya , Uzm Dr Ömer Faruk ODABAŞ’a;

Birlikte çalıştığım acil tıp teknisyeni, hemşire, sağlık memuru arkadaşlarıma;

Tezimde verilerimin toplanmasında bana yardımcı olan acil ve kardiyoloji kliniğinde çalışan personellere;

Benim bu günlere gelmemde en önemli pay sahibi olan anneme ve babama;

Asistanlığım sırasında desteğini esirgemeyen eşim Nazire Çiğdem MUTLU’ya sonsuz teşekkür ediyorum...

1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1 AKUT KORONER SENDROMLAR	3
2.1.1. Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması	3
2.1.2. ST Segment Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda (NSTE-AKS) Tanım ve Sınıflandırma	5
2.1.3. ST segment Elavasyonlu Miyokard infarktüsü	5
2.1.4. Akut Koroner Sendromların Epidemiyolojisi	6
2.1.5. Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi	6
2.1.5.1 Endotelyal Disfonksiyon ve Akut Koroner Sendromlar	7
2.1.5.2. Hızlandırılmış Ateroskleroz	7
2.1.5.3. Sekonder Mekanizmalar	8
2.1.5.4. Miyokardiyal Hasar	8
2.1.6. Tanı ve Risk Değerlendirmesi	8
2.1.6.1. Klinik Başvuru ve Hikaye	8
2.1.6.2. Tanı Araçları	10
2.1.6.2.1. Fizik Muayene	10
2.1.6.2.2. Elektrokardiografi	10
2.1.6.2.3. Biyokimyasal Belirteçler	12
2.1.6.2.3.1. Miyokardiyal Hasar Belirteçleri	12
2.1.6.2.3.2. İnflamatuar Aktivite Belirteçleri	13
2.1.6.2.3.3. Nörohüморal Aktivasyon Belirteçleri	13
2.1.6.2.3.4. Böbrek Fonksiyon Belirteçleri	13
2.1.6.2.3.5. Diğer biyokimyasal belirteçler	14
2.1.6.2.3.6. Yeni biyolojik belirteçler	14
2.1.6.2.4. Egzersis Testi	15

2.1.6.2.5.Ekokardiyografi	15
2.1.6.2.6.Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi	15
2.1.6.2.7.Bilgisayrlı Tomografi ile Koroner anjiografi	16
2.1.6.2.8.Konvansiyonel Koroner Anjiografi	17
2.1.7 Risk Değerlendirmesi	17
2.1.7. 1Strateji Seçimi	23
2.1.7.1.1 Konservatif Strateji	24
2.1.7.1.2 Acil İnvazif Strateji	24
2.1.7.1.3 Erken İnvazif Strateji	24
3. NETRİN PROTEİN AİLESİ	25
3.1.Genel Bilgi	25
3.2. Kardiyo Vasküler Hastalıkta Netrin 1	26
3.2.1Anjiyogeneze Netrin 1' İn Rolü	26
3.2.2 Aterosklerozda Netrin-1' İn Rolü	27
3.2.3İskemi-ReperfüzyonHasarında Netrin-1'İn Rolü	29
3.3 Diğer Hücrelerde Netrin 1'in Rolü	30
4.GEREÇ VE YÖNTEM	31
5. BULGULAR	34
6.TARTIŞMA	39
7. SONUÇ	46
8.KISITLILIKLAR	47
9.ÖZET	47
10. ABSTRACT	48
11. KAYNAKLAR	50

ŞEKİLLER

Şekil 1: AKS sınıflandırmasının şematize edilmesi

Şekil-2a: Netrin ve laminin aile üyeleri arasındaki filogenetik ilişki.

Şekil-2b: Netrin ve laminin aminoterminal diziliş benzerliği

Şekil-2c: Netrin aile üyelerinin organizasyonu.

Şekil-3: Kardiyo Vasküler Hastalıklarda Netrin 1 Sinyalizasyonu

TABLolar

Tablo: 1 Klinik sebebe göre miyokard enfarktüsü sınıflaması

Tablo: 2 Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Angina Pektoris Sınıflaması

Tablo: 3 NSTEMI-AKS hastalarında risk grupları

Tablo: 4 GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan)

Tablo: 5 GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri

Tablo: 6 NSTEMI TİMİ Ve STEMI TİMİ Risk Skorları

Tablo: 7 Olguların Demografik Özellikleri

Tablo: 8 Vaka Grubunun Yatış Ve Anjiyografi Sonrası Laboratuvar Bulguları

Tablo: 9 Netrin -1 Düzeylerinin Timi 3 Akım Sağlanan Ve Sağlanmayan Hastalardaki Düzeyi

Tablo: 10 Timi 3 Akım Sağlanan Ve Sağlanmayan Hastalardaki Netrin -1 Düzeyleri

Tablo: 11 NSTEMI TİMİ risk sınıflamasında Netrin -1 Düzeyleri

Tablo :12 GRACE Risk Grubu Ve Netrin -1 Düzeyleri

GRAFİKLER

Grafik: 1 NSTEMI 'da TİMİ risk skorunun mortalite ile ilişkisi

KISALTMALAR

NO	Nitrik Oksit
NOS	Nitrik Oksit Sentaz
hsCRP	High Sensitif CRP
AMİ	Akut Myokard İnfarktüsü
EKG	Elektrokardiyogram
FDA	Food and Drug Administration
gpi	Glycosylphosphatidylinositol
AKİ	Akut Kidney Injury
USAP	Kararsız Anjina Pektoris
NSTEMI	ST Segment Elevasyonsuz Miyokard Enfarktüsü
STEMI	ST Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü
STE-AKS	ST elevasyonlu akut koroner sendrom
NSTE-AKS	ST elevasyonsuz akut koroner sendrom
MI	Miyokard İnfarktüsü
AKS	Akut koroner sendromlar
KAH	Koroner Arter Hastalığı
EKG	Elektrokardiyografik
GRACE	Global Registry of Acute Coronary Events (Akut Koroner Olayların Global Kayıtları)
TİMi	Tromboliz Miyokardiyal İskemi
LBBS	Sol Dal Blogu
VSD	Ventriküler Septal Defekt
LVH	Sol Ventrikül Hipertrofisi
BNP	Brain natriüretik peptid
NT-BNP	N- terminal prohormon fragmanı
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
ASA	Asetil Salisik Asit

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Halen kardiyovasküler hastalıklar sanayileşmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedeni olup 2020 yılında da durumun değişmemesi beklenmektedir (1). Bu hastalıklar arasında koroner atardamar hastalığı (KAH) en yaygın görüleni olup yüksek mortalite ve morbidite oranlarıyla ilişkilidir (2). KAH'ın klinik belirtileri sessiz iskemi, kararlı anjina pectoris, kararsız anjina, miyokard infarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölümdür. Akut koroner sendromlar (AKS) koroner arter hastalığının manifestasyonları arasında oldukça geniş ve heterojen alt grubu oluşturmaktadır.

Tedavi yaklaşımı, mortalite ve klinik riskinde farklılıklar göstermesi nedeniyle AKS'lar miyokard hasarının biyokimyasal göstergeleri ve elektrokardiyografik (EKG) değişikliklere göre ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), ST segment elevasyonsuz MI (NSTEMI) ve kararsız anginadan oluşan alt gruplara ayrılmıştır (3). Patolojik, anjiyoskopik ve biyolojik gözlemler koroner aterosklerotik plağın ani rüptürü veya erozyonu, trombosit agregasyonu ile rüptür bölgesinde tromboz oluşumu ve distal embolizasyon sonucunda yetersiz miyokardiyal perfüzyon çoğu AKS'de temel patofizyolojik mekanizmayı oluşturduğunu göstermektedir (2). Son yıllarda AKS'ların tedavisinde belirgin gelişme olmasına ve tüm modern tedavilere rağmen AKS'li hastalarda ölüm, reinfarktüs ve hastaneye yeniden yatış oranları hala yüksektir (2).

Antitrombositler ilaçlar ve düşük molekül ağırlıklı heparinlerin farmakolojisinin'deki gelişmeler bu hasta grubunda medikal tedaviyle stabilizasyon olasılığını artırdığı gibi girişim sonrası takipte önemli faydalar sağlamıştır (4). Seçilmiş hasta gruplarında (devam eden angina, dinamik EKG değişikliği, majör aritmiler ve hemodinamik instabilite) iskemiye azaltmak, mortalite ve morbiditeyi azaltmak için erken revaskülarizasyon uygulanması önerilmektedir (2).

Erken risk değerlendirilmesi, genellikle klinik öykü ve başvuru tablosu, elektrokardiyografi ve miyokard hasarının biyokimyasal göstergelerinin kullanılması ile yapılmaktadır (4). Risk değerlendirmesi yapılırken, yaş, mevcut belirtiçler, klinik öykü, başvuru tablosu ve tedavi süresi gibi parametreler eşliğinde klinik risk skorları hesaplanması klavuzlarca önerilmiştir (4). Bu skorların farklı parametreleri içeren

birçok çeşidi olmasının yanında, GRACE, TİMİ ve TİMİ STEMİ daha pratik ve klinik kullanımda kolay uygulanabilirliği nedeni ile tercih edilen skorlar haline gelmiştir (3). TİMİ skorunun, pratik olması avantajına karşın güvenilirliği daha azdır (5). Bu skorlar hastaların tanı, takip ve tedavi stratejilerini belirlemek açısından yardımcıdır (6).

İskemik kalp hastalığında ekokardiyografi ile ölçülen sol ventrikül fonksiyonları önemli prognostik veriler sağlayabilmekte, iskemiye bağlı duvar hareket bozuklukları tespit edilebilmekte ve ayırıcı tanıda kullanılabilmektedir. Stres ekokardiyografi (7) ve miyokard perfüzyon sintigrafisi (8) ile stabil hastalarda iskeminin objektif kanıtları tespit edilebilir.

Daha önceden belirttiğimiz üzere, akut koroner sendromlu hastaların takip ve tedavi stratejilerini belirlemek amacıyla kapsamlı çalışmalar sonucunda klinik risk skorları oluşturulmuş ve klavuzlarda kullanılmaları önemle tavsiye edilmiştir (9).

Erken risk değerlendirmesini daha çok iyileştirme ve AKS tanısını daha erken dönemde dışlamak için çok sayıda biyolojik belirteç vardır ve test edilmiştir. Kardiyak troponinler, miyokard hasarını göstermede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip biyobelirteçlerdir. Ancak, troponin bizi her zaman doğru yönlendiremeyebilir. Troponin, akut koroner sendromlar dışında birçok klinik durumda yüksek bulunabilir. Bununla birlikte, akut koroner sendromlara bağlı troponin yükseklikleri de periferik kanda saptanabilecek düzeylere ancak birkaç saat içinde ulaşır. Erken reperfüzyon gerekliliği olan hastalarda troponin düzeylerinin yükselmesi beklenmemelidir. Öte yandan kardiyak troponinler akut iskemiye bağlı miyokard hasarını gösteren kardiyak biyobelirteçler olarak günümüzde altın standarttır. Troponin dışında çok sayıda biyolojik belirteçler vardır ve yeni belirteçlere yönelik çalışmalarda devam etmektedir. Bu belirteçlerin birinde netrin olduğu düşünülmektedir. Çünkü netrinler nöral ve vasküler gelişim için önemli öncü proteinlerdir (107).

Biz bu çalışmada acil servise akut koroner sendrom nedeniyle başvuran hastalarda serum netrin 1 düzeylerinin tanı ve prognoz üzerine etkisini belirlenmeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Akut koroner sendromlar

2.1.1. Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması

İskemik kalp hastalıklarının klinik tablosu sessiz iskemiden stabil angina pectoris, kararsız angina pectoris, miyokard infarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölüme kadar değişmektedir. Bir koroner arterin kan akımında arterin beslediği miyokard bölgesinde iskemiye yol açan ani bozulmaya bağlı tüm durumlar “akut koroner sendromlar (AKS)” başlığında toplanmaktadır. Bu nedenle, AKS terimi; kararsız angina pectoristen ST elevasyonsuz MI (NSTEMI) ve ST elevasyonlu MI’ne (STEMI) kadar değişen klinik sendromları tanımlamaktadır. AKS’li hastalar ST elevasyonunun olup olmasına göre 2 farklı gruba ayrılabilir (şekil 1)

1. Tipik akut göğüs ağrısı olup persistan (>20 dk) ST elevasyonu olan hastalar

Bu duruma ST elevasyonlu akut koroner sendrom (STE-AKS) denilir ve genellikle akut total koroneri yansıtır. Bu hastaların çoğunda STEMI gelişir. Bu hasta grubunda temel tedavi yaklaşımı primer anjioplasti ya da fibrinolitik tedavi ile hızlı, tam ve sürekli reperfüzyondur (10).

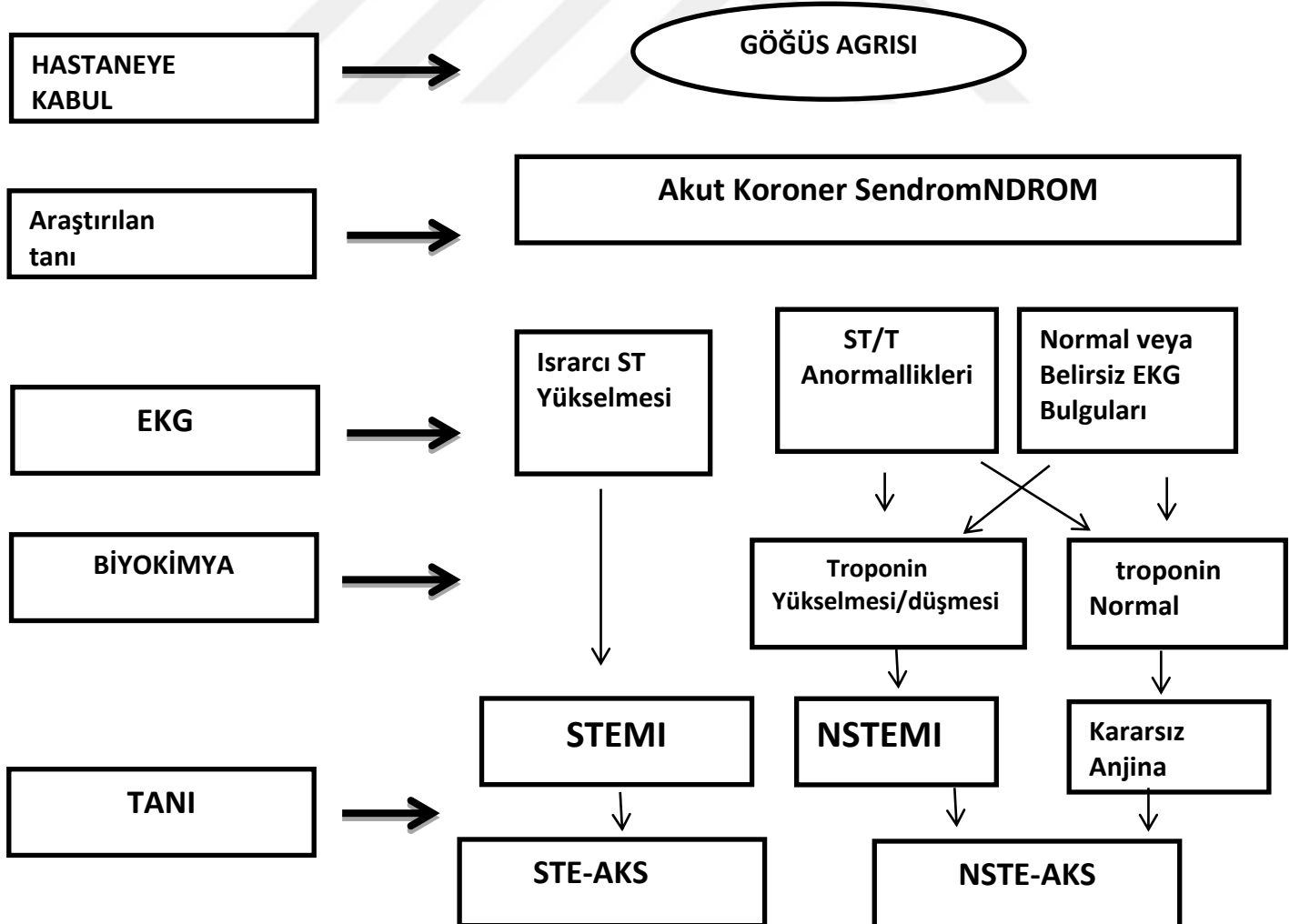
2. Tipik akut göğüs ağrısı olup ST elevasyonu olmayan hastalar.

Bu hastalarda persistan ya da geçici ST depresyonu ve/veya T dalga inversiyonu, T dalga düzleşmesi, T dalga psödonormalizasyonu olabilmekteyken bazı hastalarda EKG değişiklikleri olmayabilir.

Bu gruptaki hastalarda ise genel yaklaşım iskeminin hafifletilmesi, seri EKG çekimi ve miyokardiyal nekroz belirteçlerinin bakılmasıdır. Ölçülen troponin düzeylerine göre hastalar NSTEMI ya da anstabil angina olarak sınıflandırılabilir. (Şekil -1) Ayrıca miyokard enfarktüsünü NSTEMI ve STEMI olarak sınıflamak tedavi planını çizmek açısından faydalıdır ancak unutulmaması gereken miyokard enfarktüsünün yeni tanımının klinik olarak daha ayrıntılı yapıldığıdır (11) tablo:1

Tablo: 1 Klinik sebebe göre miyokard enfarktüsü sınıflaması

Tip 1	Spontan miyokard enfarktüsü; Plak rüptürü ya da erozyonuna bağlı primer koroner olayla ilişkili iskemi
Tip 2	Oksijen sunumu ile ihtiyacı arasındaki dengesizliğe bağlı olan sekonder miyokard enfarktüsü
Tip 3	Ani kardiyak ölüm ile ilişkili miyokard enfarktüsü (ST segment elevasyonu ya da olası yeni LBBB veya otopside dökümente koroner trombüs varlığı)
Tip 4a	Perkütan koroner girişim ile ilişkili miyokard enfarktüsü
Tip 4b	Dökümente stent trombozu ile ilişkili miyokard enfarktüsü
Tip 5	Koroner bypass cerrahisi ile ilişkili miyokard enfarktüsü



Şekil 1: AKS sınıflandırmasının şematize edilmesi

2.1.2. ST Segment Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda (NSTEMI-AKS)

Tanım ve Sınıflandırma

Göğüs ağrısı ve EKG anormalliği ile birlikte akut iskemik kalp hastalığı düşünülen hastalar bu grubu oluşturmaktadır. Bu hastalarda persistan ST segment elevasyonu olmazken, persistan veya geçici ST segment depresyonu veya T dalga inversiyonu, T dalgasında düzleşme, T dalgasının psödo-normalizasyonu veya nonspesifik EKG değişiklikleri olabildiği gibi başvuru sırasında EKG normal de olabilir. Bu kategoriye semptomsuz ancak iskemik EKG değişiklikleri olan hastalar (sessiz iskemi) dahil edilebilir. ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlar klinikte iki gruba ayrılmaktadır: Kararsız angina pectoris ve ST-segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI): NSTEMI çoğunlukla non-Q-MI'a dönüşür. Kararsız angina ise minor miyokard hasarı ile birlikte olabilir veya olmayabilir. Klasik olarak stabil angina ile miyokard infarktüsü arasında, hastalık süreci koroner vazospazmdan trombüs oluşumuna ve koroner arter hastalığının yaygınlığı önemli olmayan stenozdan ciddi üç damar hastalığına kadar değişen geniş bir spektruma sahip heterojen bir hastalık olarak tanımlanan kararsız angina, ilk kez 1970'li yılların başlarında Conti (12) ve Fowler (13-14) tarafından tanımlanmıştır.

2.1.3. ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), ilgili miyokard segmentinde nekrozun tama yakın geliştiği transmural bir infarktüs türüdür. İskemik karakterde göğüs ağrısı ve EKG'de birbirini izleyen 2 derivasyonda > 1 mm ST segment elevasyonu görülür. Serum kardiyak markerlerinde mevcut yükseklikler de tanı koymak için gerekli şartlardan birini oluşturmaktadır.

STEMI gelişen segmentte önemli kollateral gelişmesine izin verecek derece ve sürede oklüzyon öncesi darlık süreci bulunmaz(20,21). Non ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde görülen klinik belirti ve bulgular STEMI'de de görülür. Nekroz epikarda kadar geliştiğinden NSTEMI tablolarına göre erken dönemde perikardit daha sıktır.

Nekrozun daha fazla olması papiller adele rüptürü, VSD, serbest duvar rüptürü ve anevrizma gelişimi gibi komplikasyonların STEMI'de daha sık görülmesinin nedenidir.

ST elevasyonları infarktüs gelişen segmenti gören derivasyonlarda görülür(22).

2.1.4. Akut Koroner Sendromların Epidemiyolojisi

AKS'lar günümüzde koroner bakım ünitelerine kabulün en önemli nedenidir. Elde edilen tüm veriler NSTE-AKS'lerin yıllık insidansının STE-AKS'lerden daha fazla olduğunu göstermiştir (14-23). Yine bu iki klinik tablo arasındaki oranda zamanla değişim olduğu, NSTE-AKS'lerin STE-AKS'lere göre artış gösterdiği izlenmiştir (24) . Yapılan çalışmalar ışığında her 1000 kişiden 3'ünün her yıl NSTE-AKS tanısı ile hastanelere kabul edildiği görülmüştür. Toplum istatistiğini değerlendirecek ortak kurum olmadığından şimdiye kadar Avrupa'nın tümü ile ilgili net veri yoktur (2).

NSTE-AKS'de prognoz ile ilgili veriler 100000'den fazla hastayı kapsayan gözlemlerden çıkarılmıştır. Mortalite oranının 1 ve 6 ayda randomize klinik çalışmalardan daha yüksek olduğu gösterilmiştir. Hastane içi mortalite STEMI'li hastalarda daha yüksek(%7 / %5), fakat 6. ayda mortalite oranları eşittir (20,21). Bu hastalar uzun dönem takiplerinde 4. yılda NSTE-AKS'de ölüm oranının STE-AKS'lere göre 2 kata çıktığı gösterilmiştir (25). Bu fark NSTE-AKS'li hastaların profilinin daha farklı, daha yaşlı ve diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği gibi komorbid durumlara daha fazla sahip olması nedeniyle olabilir. Bu fark ayrıca koroner ve diğer periferik arter hastalıklarının yaygınlığına ve inflamasyona da bağlı olabilir (23, 26).

2.1.5. Akut Koroner Sendromların Patofizyolojisi

Ateroskleroz orta büyüklükte ve geniş arterlerde lipid birikimiyle başlatılan kronik, multifokal immüno inflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır (27). KAH, biri sabit ve hemen hemen geriye dönüşümsüz bir şekilde dekatlar içinde dereceli olarak daralmaya yol açan (ateroskleroz), diğeri dinamik ve potansiyel olarak geriye dönüşümü olabilen, ani ve önceden bilinmeyen bir yolla hızlı tam ya da kısmi daralmaya (trombozis, vazospazm ya da ikisi) yol açan iki süreçten oluşur. Böylece semptomatik lezyonlar kronik ateroskleroz ve akut trombozun değişik oranda karışımını içerdiği söylenebilir. Genellikle, ateroskleroz kronik stabil anginadan

sorumlu olan lezyonlarda hakim iken, trombozis ise AKS'lerden sorumlu olan lezyonların kritik bir komponentini oluşturur (28,29).

AKS aterosklerozun rüptüre ya da erode aterosklerotik plağın indüklediği trombüsle sonuçlanan hayatı tehdit eden, vazokonstrüksiyonla beraber olabilen, kan akımında ani ve kritik azalmayla sonuçlanan hayatı tehdit eden bir manifestasyonudur. Plak rüptürünün kompleks sürecinde inflamasyonun anahtar patofizyolojik element olduğu ortaya çıkarılmıştır. Nadir olgularda AKS etyolojisinde arteritis, travma, disseksiyon, trombo-embolizm, konjeniyal anomaliler, kokain kullanımı ve kardiyak kateterizasyonun komplikasyonları rol oynayabilir (2).

2.1.5.1. Endotelial Disfonksiyon ve Akut Koroner Sendromlar

Koroner tonusta minör değişiklikler miyokardiyal kan sunumunu büyük oranda etkileyip egzersiz ya da istirahat halinde yetersiz akıma yol açabilir. Trombositler ve intrakoroner trombüs tarafından salgılanan serotonin, tromboksan A2 ve trombin gibi lokal vazokonstriktif ürünlerin olduğu aterosklerotik plak bölgesinde vazospazm sıklıkla oluşur(30). Endotel, bütünlüğünün normal tonusun ayarlanmasında önemli olduğu çok fonksiyonlu bir organdır. Endotel disfonksiyonu asetilkolin ve metakolinin indüklediği vazokonstrüksiyon ile ortaya çıkarılabilir ve prognoz ile ilişkilidir (31,32). AKS nedenlerinden olan dinamik koroner obstrüksiyonun prototipi olan Prinzmetal varyant anginada kan akımın ani olarak kesilmesinde en önemli belirleyici faktör vazospazmdır. Bu genellikle kritik ya da subkritik darlıklarda meydana gelir (33).

2.1.5.2. Hızlandırılmış Ateroskleroz

Şiddetli endotelial hasarın hızlandırılmış aterosklerozda kritik önemi olan düz kas hücre proliferasyonuna yol açan ilk mekanizma olduğu düşünülmektedir. Bunu hızlı ve ilerleyici koroner daralmaya yol açan yoğun trombosit aktivasyonu ve trombüs oluşumu takip eder. Bir çalışmada perkütan koroner girişim (PKG) listesindeki hastalarda daha önceden var olan aterosklerotik daralmanın hızlıca ilerlediği ve kompleks lezyonlardan kaynaklanan risklerin düz lezyonlardan kaynaklanan risklerden daha fazla olduğu gösterilmiştir (33).

2.1.5.3. Sekonder Mekanizmalar

Bir dizi ekstrakardiyak mekanizma miyokardiyal oksijen tüketiminde kritik artışa yok açıp koroner arter darlığı olsun veya olmasın AKS epizoduna yol açabilir. Miyokardiyal oksijen tüketiminde artışla ilişkili olan mekanizmalar; ateş, taşikardi, tirotoksikozis, hiperadrenerjik durum, ani emosyonel stres ve artmış sol ventriküler ard yük (hipertansiyon ve aort darlığı).

Miyokardiyal oksijen dağılımda azalma ile ilişkili olan mekanizmalar ise; anemi, methemoglobinemi ve hipoksemidir. Emosyonel bozukluk, yoğun fiziksel aktivite, uyku eksikliği ve aşırı yeme gibi tetikleyiciler AKS'yi başlatabildiği gösterilmiştir (35).

2.1.5.4. Miyokardiyal Hasar

NSTE-AKS hastalarında yapılan patolojik çalışmalar hedef lezyonun olduğu damarda kan akımının sunulduğu miyokardiyumda çeşitli bulgular sergilemiştir. Miyokardiyum normal olabilir ya da değişen derecelerde nekroz oluşabilir. Bazı hastalarda trombüs embolizasyonu epizodlarının sebep olduğu düşünülen fokal hücre nekrozları gösterilmiş (32,36) ayrıca fokal nekroz alanlarının inflamasyon alanları ile çevrelendiği de gösterilmiştir. Klinik pratikte bu minör hasarlar sadece kardiyak troponin T (cTnT) ya da kardiyak troponin I (cTnI) elevasyonu ile belirlenebilir ve ESC/ACC/AHA konsensüs belgesinde MI olarak sınıflandırılmıştır (3).

2.1.6. Tanı ve Risk Değerlendirmesi

Tanı ve risk standifikasyonu AKS ile yakın ilişkilidir. AKS tanısı doğrulanırken tedavinin yönlendirilmesi amacıyla hızlı risk değerlendirme yapılmalıdır. NSTE-AKS hastaları MI, rekürren MI ve ölüm açısından risk altındadırlar.

2.1.6.1. Klinik Başvuru ve Hikâye

NSTE-AKS'de klinik başvuruda çeşitli semptomlar olabilir.

Hastalar aşağıdaki anginal yakınma şekilleriyle hastaneye başvurabilir (2):

- İstirahatte (>20 dakika) uzun süreli angina olması

- Yeni başlangıçlı şiddetli angina olması [sınıf III Kanada kardiyovasküler cemiyeti (KKC) (Tablo 2)]
- Daha önceki stabil anginanın en az KKC sınıf III olacak şekilde alevlenmesi (kreşendoangina)
- Post MI angina.

Tablo 2: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Angina Pektoris Sınıflaması

Sınıf	Tanımlama
1	Yürüme veya merdiven çıkma gibi olağan aktivite anginaya yol açmaz. Ağır, hızlı veya uzamış egzersizle angina olabilir
2	Fizik aktivite hafif kısıtlanmıştır. Hızlı yürürken veya merdiven çıkarken; yokuş yukarı yürürken; yemek sonrası yürüme veya merdiven çıkarken; soğuk ve rüzgarlı havada veya emosyonel stresle; veya uyandıktan sonra yalnızca birkaç saat sonra angina görülür. Normal hızda angina olağan şartlarda 2'den fazla blok veya 1'den fazla kat çıkıldığında oluşur.
3	Fiziksel aktivite belirgin olarak kısıtlanmıştır. Normal hızda 1 – 2 blok yürüyünce veya 1 kat merdiven çıkınca angina oluşur.
4	Hasta şikayetsiz fiziksel aktivite yapamaz. Anginal semptomlar oluşur

Hastaların % 80'inde uzamış ağrı gözlenirken vakaların sadece %20'sinde de novo ya da akselere angina gözlenir. NSTE-AKS hastalarında tipik başvuru şikâyeti sol kola, boyuna veya çeneye yayılabilen ve aralıklı veya sürekli olabilen retrosternal baskı hissiyle karakterize anginadır. Bu şikâyeteye bazen bulantı, karın ağrısı, dispne ve senkop gibi semptomlar da eşlik edebilir. AKS'de atipik şikâyetler nadir değildir. Epigastrik ağrı, dispepsi, batıcı ağrı ve dispne gibi atipik şikâyetler gençlerde (25 -40 yaş) ve yaşlılarda (>75 yaş), diabetiklerde, kadınlarda, kronik böbrek yetersizliği ve demansı olanlarda daha sık görülür (37). Ağrının olmaması yetersiz tanı ve tedaviye yol açar (38).

EKG normalse ya da intraventriküler ileti defekti ve sol ventrikül hipertrofisi gibi durumlara bağlı olarak anormal EKG bulguları varsa da tanısal güçlüklerle yol açabilmektedir (39).

Semptomların egzersizle artması veya istirahat ve nitratla azalması iskemiye destekler. İstirahatte semptomları olan hastalar egzersizle semptomatik olanlardan daha kötü prognoza sahiptir. Taşikardi, hipotansiyon ve kalp yetersizliği kötü prognoz göstergeleridir ve erken tanı ve tedavi gerektirir. Tanı ve tedavi sürecinde anemi, infeksiyon, inflamasyon, ateş, metabolik ve endokrin (özellikle tiroid) hastalıklar göz önünde bulundurulmalıdır (2).

İleri yaş, erkek cinsiyet, periferik ya da karotid arterlerde bilinen aterosklerotik hastalık gibi klinik bulgular durumunda KAH ve dolayısıyla AKS ihtimali artar. Ayrıca diabetes mellitus ve böbrek yetersizliği gibi risk faktörlerinin ve geçirilmiş MI, PKG, koroner arteriyel by-pass greft cerrahisi (CABG) gibi KAH tablolarının olması da AKS ihtimalini artırır (2).

2.1.6.2. Tanı Araçları

2.1.6.2.1. Fizik Muayene

Fizik muayene sıklıkla normaldir. Hemodinamik instabilite ve kalp yetersizliği semptomlarının olduğu durumlarda tanı ve tedavi seçenekleri hızlıca değerlendirilmelidir. Fizik muayenede pulmoner emboli, aort disseksiyonu, perikardit ve kapak hastalıkları gibi göğüs ağrısının iskemik olmayan nedenlerini ve pnömotoraks, pnömoni ve plevral efüzyon gibi kardiyak kökenli olmayan akut ağrıların nedenlerini dışlamak önemli hedeflerdendir. Alt ve üst ekstremitelerde basınç farkı, düzensiz nabız, sürtünme sesi, çarpıntı sırasında ağrı ve üfürümler AKS dışındaki tanıları akla getirir.

2.1.6.2.2. Elektrokardiografi

AKS şüphesi olan hastalarda 12 derivasyonlu EKG ilk sıra tanı aracıdır. Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsün tanısı koymak için EKG temel değer taşıyır ve hızlı bir şekilde elde edilmelidir. ACC/AHA

kılavuzlarının tanımladığı başvurudan 12 derivasyonlu EKG elde edilene kadar gereken maksimal süre 10 dakikadır (40). EKG, atipik şikâyetleri olan hastalarda tarama için faydalı bir yaklaşım olmasının yanında, perikardit, pulmoner emboli ve kardiyomiyopati gibi alternatif tanılara ait bulgular ortaya koyabilir. İdeal olarak, hasta semptomatikken EKG kaydı elde edilmeli ve semptomlar geriledikten sonra çekilen EKG'yle karşılaştırılmalıdır. Daha önce çekilmiş bir EKG kaydının varlığı özellikle sol ventrikül hipertrofisi gibi eşlik eden kardiyak patoloji veya eski bir miyokard infarktüsü varlığında değer taşıyabilir (41). Eski bir miyokard infarktüsünü gösteren belirgin Q dalgası ciddi koroner aterosklerozun varlığını göstermede oldukça değerlidir, ancak yeni gelişen instabilite (kararsızlık) için şart değildir (42).

ST segment veya T dalga değişiklikleri, kararsız koroner hastalık için en değerli EKG göstergeleridir (43,44).

Bunun yanında R dalgasının dominant olduğu derivasyonlarda T dalga inversiyonu daha az spesifiteye sahiptir. Sol dal bloğu (LBBB) ve sol ventrikül hipertrofisi(LVH) yokluğunda yeni horizontal veya down sloping tarzında 0.5 mm'den fazla ST depresyonu ve/veya 1 mm'den fazla T dalga inversiyonu NSTEMI-ACS'de kabul gören EKG anormallikleridir(45).STEMI için ise yeni olan ST elevasyonu V2-V3 de 40 yaşın üstündeki erkeklerde >2mm, 40 yaşın altındaki ve bayanlarda >1,5 mm ve diğer derivasyonlarda >1mm olması anlamlı kabul edilir.

ST segment depresyonu olan derivasyon sayısı ve ST segment depresyonunun büyüklüğü iskeminin yaygınlığı ve pronoz ile ilgili bilgi verebilir (46). Aynı yüzeyi gösteren iki ve daha fazla derivasyonda 0,5 mm'den fazla ST segment depresyonu klinikle uyumlu ise ACS'yi göstermede yüksek değer taşır ve pronoz ile ilişkilidir(47). 2mm'den fazla ST depresyonu yaklaşık 6 kat artmış mortalite riski ilişkilidir (48).Anterior göğüs derivasyonlarda derin, simetrik T dalga inversiyonu sıklıkla proksimal sol ön inen arterdeki (LAD) önemli darlıkla birliktelik gösterir (49). İskemik ataklar sırasındaki geçici dal bloğu epizodları görülebilir. Tüm bunların yanında tamamen normal bir EKG'nin ACS olasılığını kesin olarak dışlayamayacağı akılda tutulmalıdır (1).

Bazı önemli çalışmalarda, normal EKG nedeniyle acil servisten taburcu edilen hastaların yaklaşık % 5'inde AMI veya kararsız angina bulunmuştur (50,51). Başvuru

sırasında saptanan ST segment elevasyonu; koroner tıkanmayla oluşan transmural iskemiği gösterir. Devam eden ST segment elevasyonu MI gelişimini karakterize eder. Geçici ST segment elevasyonu ise AKS'larda ve özellikle Prinzmetal anginada gözlemlenebilir.

2.1.6.2.3. Biyokimyasal Belirteçler

2.1.6.2.3.1 Miyokardiyal Hasar Belirteçleri

Kardiyak troponin-T (cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI), miyokardiyal hasarı göstermede geleneksel kardiyak enzimler olan kreatinin kinaz (CK) ve onun izoenziminden (MB) daha spesifik ve sensitiftir. Miyogloblin hali hazırda tanı ve risk standardifikasyonu kullanılmamaktadır (52).

Yüksek kardiyak troponin seviyelerinin NSTEMI-AKS hastalarında rüptüre plak bölgesindeki trombositlerden zengin trombüsten kaynaklanan distal embolizasyon sonucunda geriye dönüşümsüz miyokardiyal hücre hasarını yansıttığına inanılmaktadır.

Bilindiği gibi miyokardiyal iskemi durumunda (göğüs ağrısı ve ST-segment değişiklikleri) troponin yüksekliği varsa MI olarak adlandırılmıştır (3). Troponin için ilk 24 saatte normal referans popülasyon değerlerinin 99. persentillerini aşan değerler MI olarak kabul edilir (53). CK-MB (tercihen kütle) için ise tipik artış ve / veya azalma ile birlikte en az iki ölçümde normal referans popülasyon değerlerinin 99. persentillerini aşan değerler MI olarak kabul edilebilir (53). Semptomlar başladıktan sonra total CK piki 12-24 saatler arasında görülürken, CK-MB pik değeri 10.-18. saatlerde ulaşır. Troponin I ve T miyokard nekrozu sonrası 3–12 saatte yükselir ve kontraktil aparatusun yıkımı nedeniyle 10–14 gün pozitif değerlerde kalabilir. Troponinde minör artış sadece 48-72 saatte tespit edilebilir.

Yapılan birçok çalışma AKS'lu hastalardaki artmış troponin düzeylerinin takip eden miyokard infarktüsü ve ölüm için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (54-59).

2.1.6.2.3.2. İnflamatuvar Aktivite Belirteçleri

Yüksek sensitif C-reaktif protein (hsCRP) istenmeyen klinik olaylarla yakından ilişkili önemli inflamatuvar belirteçtir. Yüksek hsCRP düzeylerinin NSTE-AKS hastalarında neden yükseldiği tam bilinmemektedir. Miyokardiyal hasar ayrıca bir inflamatuvar stimulus olduğuna göre, miyokardiyal hasar tarafından indüklenen inflamatuvar süreç kronik inflamatuvar duruma eklenmektedir. Bu iki durumun uzun dönem sonuçları etkilediği tahmin edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda troponin negatif NSTE-AKS hastalarında bile artmış hsCRP seviyelerinin uzun dönem mortaliteyi öngördüğü saptanmıştır (60) çalışmada yüksek hsCRP sevyeleri ile mortalite arasındaki ilişkinin hastaneye kabulden sonraki 4 yıla kadar devam ettiği gösterilmiştir (61). Bütün bu verilere rağmen hsCRP'nin AKS tanısında yeri yoktur.

2.1.6.2.3.3. Nörohüморal Aktivasyon Belirteçleri

Brain natriüretik peptid (BNP) ve onun N- terminal prohormon fragmanı (NT-BNP) gibi natriüretik peptidler sol ventrikül (LV) disonkizyonunu göstermede yüksek sensitif ve düşük spesifiteye sahiptir. Yüksek BNP veya NT-BNP seviyelerinin NSTE-AKS hastalarında 2-3 kat artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (62,63). Yaş, KİLLİPS sınıf seviyesi ve ejeksiyon fraksiyonu (EF) gibi değişkenlerden bağımsız olarak mortalite ile ilişkisi gösterilmiştir (64). Semptomların başlamasından birkaç gün sonra alınan BNP örneklerinin prediktif değerinin başlangıçta alınanlardan daha yüksek olduğu da tespit edilmiştir (65,66) bu belirteçler uzun dönem prognozu için iyi belirteçler olmasına rağmen erken risk standardifikasyonuna katkı sağlamazlar (45).

2.1.6.2.3.4. Böbrek Fonksiyon Belirteçleri

Bozulmuş böbrek fonksiyonları AKS hastalarında uzun dönem mortalitenin güçlü göstergesidir (64,67,68). Serum kreatinin konsantrasyonu yaş, kas kitlesi, yarış ve çeşitli tedaviler gibi birçok faktörden etkilendiği için kreatinin klirensinden (CcCl) daha az güvenilir göstergedir (169). Sistatin C'nin böbrek fonksiyonlarını tespit

etmede CrCl ve glomerul filtrasyon hızından (GFR) daha üstün olduğu düşünülmektedir (70,71). Sistatin-C bütün nükleotidli hücrelerde üretilen bir sistin proteinaz inhibitörüdür. Sistatin C nin prognoz açısından iyi bir belirteç olduğu gösterilmiştir (72). Hastaneye kabulde hipergliseminin varlığı diyabeti olmayan hastalarda bile mortalite ve kalp yetersizliğinin güçlü bir öngördürücü faktörüdür.

2.1.6.2.3.5 Diğer biyokimyasal belirteçler

Çok daha yakın zamanda hastanede yatış sırasında elde edilen açlık kan şekeri düzeylerinin, hastaneye kabul anında yapılan ölçümlere göre mortaliteyi daha iyi öngörebildiği açıklığa kavuşmuştur. Ayrıca hastaneye yatış sırasında açlık kan şekeriindeki değişiklikler anormal açlık kan şekeri düzeylerini kuvvetle öngörmektedir. Sürekli anormal açlık kan şekeri özellikle kötü bir prognoz taşımaktadır.

Birçok rutin hematolojik değişken de daha kötü bir prognozu öngörmektedir. Anemik hastaların sürekli daha yüksek bir risk altında olduğu gösterilmiştir. Benzer şekilde hastaneye kabul sırasında daha yüksek kan hücresi sayıları veya daha düşük trombosit sayıları da daha kötü bir prognozla ilişkilidir.

2.1.6.2.3.6 Yeni biyolojik belirteçler

Risk değerlendirmesini daha çok iyileştirme ve AKS tanısını daha erken dönemde dışlamak için çok sayıda biyolojik belirteç test edilmiştir. Vasküler enflamasyon süreçlerini daha spesifik biçimde yansıtan biyolojik belirteçler ve oksidatif stres belirteçleri altta yatan mekanizmaları yansıtmada çok yüksek potansiyele sahiptir. Bu belirteçler arasında miyeloperoksidaz, büyüme farklılaşma 24 faktör-5 ve lipoproteinle ilişkili fosfolipaz A-2 umut verici seçenekleri temsil etmektedirler. Yağ asidi bağlayıcı protein veya iskemiye modifiye edici albümin ve yine sistemik stres belirteçlerinin (kopeptin) ölçümleriyle daha erken dönemde AKS tanısı konabilmektedir. Ancak bu testlerin özellikle yüksek duyarlılıklı troponin testlerine kattıkları ilave yararın henüz değerlendirilmemiş olması şimdilerde bu testlerin rutin kullanım için önerilmelerini engellemektedir.

2.1.6.2.4. Egzersiz Testi

İskemik semptomları devam eden hastalara hiçbir stres testi uygulanmamalıdır. Tekrarlayan ölçümlere rağmen biokimyasal belirteçlerin normal olduğu, ağrının geçtiği ve kalp yetersizliği bulgularının olmadığı düşük riskli hastalarda EKG bulguları tanısal değilse taburculuk öncesi kullanışlı bir testtir (2). Çalışmalar düşük iş yükünde semptomatik iskemi olsun veya olmasın $>0,1$ mv (1 mm) ST depresyonunun istenmeyen klinik sonuçlarla ilişkili olduğunu göstermiştir (52,53).

Egzersiz testinin her iki cinsiyette de yalnız başına ve diğer belirteçlerle birlikte yüksek negatif ve pozitif değerinin olduğu tespit edilmiştir (73,74). Erken egzersiz testi negatif prediktif değere sahiptir (2). Yukarıdaki şartlar sağlandığında Düşük riskli hastalarda başvurudan 8–12 saat sonra, orta riskli hastalarda ise 2–3 gün sonra test uygulanabilir (75)

2.1.6.2.5. Ekokardiyografi

Ekokardiyografi ile kolay ve doğru ölçülebilen sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonları İKH olan hastalarda önemli prognostik bilgiler verir. Deneyimli ellerde iskemi sırasında SV duvarlarında lokalize hipokinezi ya da akinezi, iskemi düzelince ise normal hareketleri saptanabilir. Ayrıca aort darlığı, aort disseksiyonu, pulmoner emboli ve hipertrofik kardiyomiyopati gibi durumların ayırıcı tanısında kullanılmaktadır (76). Bu yüzden ekokardiyografi acil ünitelerinde rutin kullanılmalıdır. Stres ekokardiyografi stabilize hastalarda iskeminin objektif kanıtlarını göstermede yardımcıdır (7).

2.1.6.2.6. Miyokard Perfüzyon Sintigrafisi:

Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS) ile stabil hastalarda iskeminin objektif kanıtları tespit edilebilir (77,78). EKG değişikliği yada MI kanıtı olmayan ve akut

göğüs ağrısıyla acil servise başvuran hastaların başlangıç değerlendirmesinde istirahat perfüzyon sintigrafisinin yararı gösterilmiştir.

Wacker ve ark. akut koroner sendrom tanısı ile başvuran 203 hastada planar talyum-201 sintigrafisi ile görüntüler almış ve MI tanısı alan hastaların tümünde, anstabil angina tanısı alan hastaların 27'sinde (%58) perfüzyon defekti saptamışlardır (79). Teknesyum (Tc) sestamibi ve tetrafosmin redistribüsyon olmaksızın miyokard tarafından kan akımı oranında alınmaktadır (80). Birçok çalışma miyokard infarktüsü ve/veya anstabil angina hastalarını değerlendirmede 99m Tc MPS ajanlarının faydasını göstermiştir. Bilodeau ve ark.daha önce MI hikayesi olmayan unstabil anginalı 45 hastada yaptıkları bir çalışmada göğüs ağrısı sırasında yapılan MPS ile anjiyografik önemli koroner arter hastalığını tespit etmede % 96 sensifiteye, %76 spesifiteye sahip olduğu gösterilmiştir (81). Birçok çalışma akut MPS'nin kardiyak olayları tespit etmede prediktif değerinin %90–100 oranında spesifiteye, negatif prediktif değerinin ise %99 sensifiteye sahip olduğunu göstermiştir (82,83).

2.1.6.2.7. Bilgisayarlı Tomografi ile Koroner Arteriografi

AKS'lerde bilgisayarlı tomografi ile koroner arterlerin görüntülenmesi suboptimal tanısal duyarlılık nedeniyle halihazırda (özellikle yüksek riskli olanlarda) önerilmemektedir (2). Ancak teknik olarak geliştirilen daha hızlı cihazlar ile tanısal doğruluk da artmaktadır (60). AKS hastalarında PKG ihtimali nedeniyle BT çekimi yüzünden zaman kaybı, gereksiz radyasyon ve opak madde alımı söz konusu olabilmektedir (2) BT akut koroner sendrom ile karışabilen pulmoner emboli ve aort disseksiyonu gibi koroner olmayan kardiyak hastalıkların ayırıcı tanısında sıklıkla kullanılmaktadır.

Yapılan bir çok çalışmada önemli koroner arter hastalığını göstermede 64 kesitli BT'nin yüksek sensitivite ve negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmesine rağmen (84-91) akut koroner sendromlu hastalarda ÇKBT'nin tanısal gücü ile ilgili sınırlı sayıda veri vardır(84,85,92,93). Goldstein ve ark yaptıkları bir çalışmada düşük riskli hastalarda koroner BT anjiyografi ile MPS'yi karşılaştırmış, koroner BT anjionun koroner arter hastalığını göstermede en az MPS kadar etkili olduğu gösterilmiştir (94). Hem düşük hem yüksek riskli NSTE-AKS hastalarının alındığı başka bir çalışmada da önemli koroner arter hastalığının tespitinde 64 kesitli

BT'nin yüksek sensitiviteye sahip olduğu gösterilmiştir (95). 2006'da yayımlanan bir raporda göğüs ağrısı ünitelerinde düşük ve orta riskli hastalarda koroner arter

hastalığını tespit etmek amacıyla koroner BT anjiyografi yapılabileceği belirtilmiştir (96).

2.1.6.2.8. Konvansiyonel Koroner Anjiyografi

Koroner arter hastalığı tanısında konvansiyonel invaziv koroner anjiyografi hala altın standarttır. Hem çok damar hastalığı hem de ana koroner arter hastalığı ciddi istenmeyen kardiyak olaylar açısından en yüksek grubu oluşturur (97). Revaskülarizasyon düşünüldüğünde hedef lezyonun yeri ve karakteristik özelliklerinin ve diğer lezyonların değerlendirilmesi önem taşır. Kompleks, uzun, ağır kalsifiye lezyonlar, damarın açılanmaları ve aşırı tortuozite risk göstergeleridir. En yüksek risk intrakoroner dolum defekti şeklinde karşımıza çıkan trombüs oluşumudur.

2.1.7. Risk Değerlendirmesi

Hepsinde ortak olarak en yaygın patoloji plak rüptürü olmasına karşın kararsız angina, NSTEMI ve STEMI'nün klinik gidişleri farklılık göstermektedir. Kararsız angina hastane içi mortalite düşüktür ve 1 yıllık mortalitesi kronik stabil anginaya yakın olarak % 1.6 bulunmuştur (6).

Hastane içi mortalite STEMI'li hastalarda daha yüksek(%7/5), fakat 6. ayda mortalite oranları eşittir (20,21). Bu hastalar uzun dönem takiplerinde 4. yılda NSTEMI'li hastaların ölüm oranının STEMI'li hastalara göre 2 kata çıktığı gösterilmiştir (98).

Bu fark NSTEMI'li hastaların profilinin daha farklı, daha yaşlı ve diabetes mellitus ve kronik böbrek yetmezliği gibi komorbid durumlara daha fazla sahip olması nedeniyle olabilir. Bu fark ayrıca koroner ve diğer periferik arter hastalıklarının yaygınlığına ve inflamasyona da bağlı olabilir (99,100).

AKS tanısı konulan hastalarda tedavi seçenekleri ve farklı hastalara yaklaşıma rehber olması nedeniyle risk stratifikasyonu önem taşımaktadır. Bu hastalar, altta yatan aterosklerozun yaygınlığı ve ciddiyetinde ve de taşıdığı akut trombotik riskteki farklılıklar nedeniyle klinik tablosuna göre heterojenlik göstermektedirler.

Her hastada uygun tedavinin seçimi için risk belirlemesi yapılmalıdır. NSTEMI- AKS hastalarında çeşitli klinik ve laboratuvar parametreleri ile yüksek riskli hasta özellikleri belirlenmeye çalışılmıştır (tablo 3) (101).aşağıdaki klinik ve laboratuvar

değerlendirmeleri sonucunda yapılmıştır (102). NSTE-AKS ile yapılan çok sayıda klinik çalışmaların verileri ışığında başvuru anındaki klinik hikâye, EKG ve laboratuar testleri değerlendirilerek GRACE (16,102) TIMI (103) gibi çeşitli risk skrolama sistemleri geliştirilmiştir.

ESC tarafından sadece basit risk skorlarının kullanışlı olacağı belirtilmiştir. GRACE, AKS'nin bütün spektrumlarını içeren ve uluslararası kayıtların temel alan Hastane içinde (33) ve taburculuk sonrası 6 ayda (104) olan ölümler açısından bağımsız prediktif güce sahip olma özelliği ile risk faktörleri türetilmiştir. Yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin seviyesi, başvuru sırasındaki KİLLİP sınıfı, ST depresyonu varlığı, kardiyak belirteçler ve kardiyak arrest hesaplamaya dâhil edilmiştir (Tablo 4).

GRACE risk skoruna göre geliştirilen risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri tabloda gösterilmiştir (9) (tablo 5).

Grace risk skorları tüm AKS hastalarını içeren büyük ölçekli, uluslararası bir kayıt sistemindeki seçilmiş olmayan hasta popülasyonu temel alınarak geliştirilmiştir. TIMI risk skoru ise klinik olayları tespit etmede doğruluğu daha az olmakla beraber, basit ve kullanışlı olması nedeniyle kabul görmektedir (tablo 6) (105).

Tablo:3 NSTE-AKS hastalarında risk grupları

Özellikler	Yüksek Risk (en az biri olmalı)	Orta Risk (en az biri olmalı)	Düşük Risk (en az biri olmalı)
Hikaye	Son 48 saat içinde artan iskemik yakınmalar	Eski kardiyovasküler hikaye varlığı Aspirin kullanımı	
Ağrının karakteri	20 dakikadan fazla süren istirahat anjina	20 dakikadan az süren veya dilaltı nitrata yanıt veren anjina	Son 2 haftada yeni anjina veya kreşendo vasıfta anjina
Klinik Bulgular	Pulmoner Ödem Yeni Mitral yetmezlik Hemodimaik instabilite Yaş>75	Yaş>70	
Elektrokardiyografi	İstirahat anjinasına eşlik eden >0.05mV ST segment değişiklikleri Olası yeni dal bloğu Sustained VT	>0.2mV T dalga negatifleşmesi	Anjina sırasında elektrokardiyografik değişiklik olmaması
Kardiyak Biyobelirteçler	cTnI veya cTnT>0.1ng/mL	cTnI veya cTnT >0.01ng/mL ancak <0.1ng/mL	Normal

Tablo:4 GRACE risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0-258 puan)

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

GRACE risk kategorileri ve mortalite ile olan ilişkileri

<i>Risk kategorisi</i>	<i>GRACE skoru</i>	<i>Hastane içi ölüm</i>
Düşük	≤ 108	<1
Intermediate	109- 140	1- 3
Yüksek	>140	>3
<i>Risk kategorisi</i>	<i>GRACE skoru</i>	<i>Taburculuk sonrası 6 ayda ölüm</i>
Düşük	≤ 88	<3
Intermediate	89- 118	3- 8
yüksek	>118	>8

ESC'nin tanı ve risk stratifikasyonu önerileri (2)

• Tanı ve erken dönem risk stratifikasyonu; (1) Klinik hikaye, (2) EKG, (3) Biyokimyasal belirteçler (4) Ekokardiyografi (5) Risk skor sonuçları ışığında yapılmalıdır.

• İlk medikal temastan sonraki 10 dk içinde EKG çekilip değerlendirilmelidir. V3R, V7-9 kayıtları alınmalıdır. Şikâyetlerin tekrarlaması durumunda EKG tekrarlanmalıdır. Başvurudan sonraki 6 ve 24. saatlerde ve taburculuktan önce EKG çekilmelidir.

• Kardiyak belirteçler (TnT ve TnI) için hemen kan örneği alınmalı, sonuç 60 dk içinde çıkmalıdır. Test negatifse 6-12 saat içinde tekrarlanmalıdır.

• Başlangıç ve sonraki risk stratifikasyonu için risk skorları değerlendirilmelidir.

- Ayırıcı tanı için ekokardiyografi çekilmelidir.
- Ağrısı tekrarlamayan, EKG ve kardiyak belirteçleri normal olan hastalarda taburculuk öncesi indüklenebilir iskemi açısından stres testlerinden biri yapılabilir.
- Uzun dönem ölüm ve MI prediktörleri de risk stratifikasyonunda göz önünde bulundurulmalıdır.
- Klinik göstergeler: yaş, kalp hızı, kan basıncı, killip sınıfı, diabetes mellitus, önceki MI/KAH
- EKG bulguları: ST segment depresyonu
- Laboratuvar belirteçleri: troponinler, glomerul filtrasyon hızı (GFH), kreatinin klirensi, sistatin C, BNP, NT-proBNP, hsCRP
- Görüntüleme bulguları: düşük EF bulguları, ana koroner lezyonu, 3 damar hastalığı
- Risk skor sonuçları

TABLO: 6 NSTEMİ TİMİ Ve STEMI TİMİ Risk Skorları

TIMI risk skoru NSTEMİ Faktörler	puan
Yaş ≥ 65	1
KAH açısından ≥ 3 risk faktörü varlığı	1
Son 7 günde ASA kullanımı	1
Bilinen KAH ($\geq$ %50 darlık)	1
Son 24 saatte >1 istirahat anginası	1
ST segment sapması	1
Kardiyak belirteçlerde artma	1
TIMI risk skoru STEMI Faktörler	Puan
Anterior ST Elevasyonu veya LBBB?	1
Tedavi ye başlangıç süresi > 4 saat?	1
HR > 100 bpm?	2
SBP < 100 mmHg?	3
DM veya HTN veya Angina?	1
Yaş	65 + 0 65- 74 + 2 74 +3
Killip Class II-IV?	2
kilo< 67 kg (147.7 lbs)?	1

2.1.7. Strateji Seçimi

Genel terapötik yaklaşım hastanın sadece medikal tedavi mi alacağı yoksa ek olarak, koroner anjiyografi ve revaskülarizasyon yapılacağını belirlenmesidir. STEMI hasta grubunda erken dönemde revaskularizasyon planlanmalıdır.

2.1.7.1. Konservatif Strateji

Aşağıdaki kriterlere uyan hastalarda erken invazif değerlendirme yapılmamalıdır (2). Bu hastalarda konservatif strateji benimsenmeli ve hastalarda ileri inceleme stabil KAH gibi olmalıdır (106).

Taburculuk öncesi non- invazif stres testi uygundur.

- Göğüs ağrısının tekrarlamaması
- Kalp yetersizliği bulgularının olmaması
- EKG'de anormallik olmaması
- Troponin düzeyinde artış olmaması

2.1.7.2. Acil İnvazif Strateji

Aşağıdaki kriterlerin olduğu hastalarda acil invazif strateji uygulanmalıdır:

- Refrakter angina.
- Yoğun anti anginal tedaviye rağmen >2mm ST depresyonu veya derin simetrik T negatifliği ile ilişkili tekrarlayan angina.
- Hemodinamik instabilite ya da kalp yetersizliği bulguları.
- Hayatı tehdit eden aritmi.

Tüm tedavi seçeneklerine kateterizasyona köprü amacıyla GP IIb/IIIa inhibitörleri (tirofiban, eptifibatid) eklenmelidir (2).

2.1.7.3. Erken İnvazif Strateji

Çoğu hasta medikal tedaviden fayda görür ancak hala risk altında olduklarından erken anjiyografi planlanmalıdır. Zamanlama lokal durumlara bağlı olmakla beraber girişim ilk 72 saatte yapılmalıdır (2). Aşağıdaki kriterlere uyan hastalarda erken anjiyografi planlanmalıdır:

- Troponin artışı.
- Dinamik ST-T değişiklikleri ($\geq 0,5$ mm).
- Diabetes mellitus.
- Bozulmuş böbrek fonksiyonları ($\text{GFH} < 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$).
- $\text{EF} < \%40$.
- Erken post MI angina.
- Son 6 ayda PKG öyküsü.
- Daha önce geçirilmiş CABG.
- Orta-yüksek Grace risk skoru.

3. NETRİN PROTEİN AİLESİ

3.1 Genel Bilgi

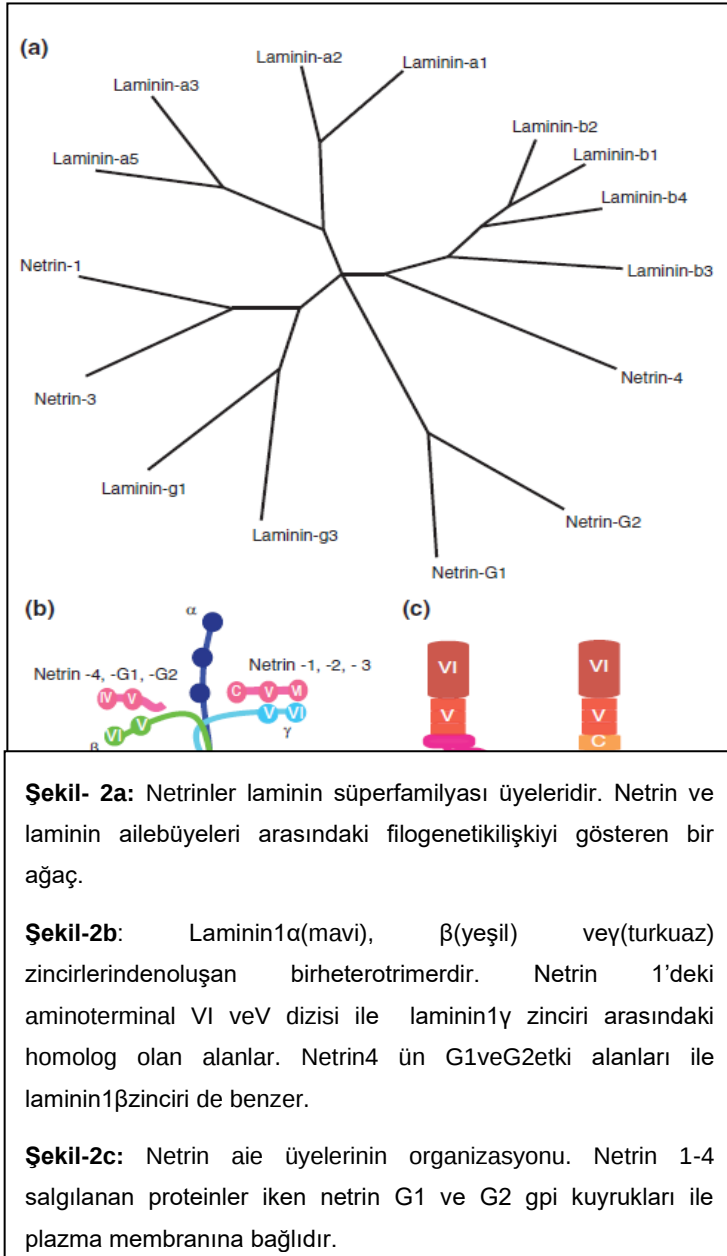
Netrinler nöral ve vasküler gelişim için önemli öncü proteinleridir (107). Rapor edilen ilk netrin nematod solucanı olan *Caenorhabditis elegans* da bulunduğu tespit edilmiştir (108). Vertebralılarda birden fazla netrin geni bulunmaktadır.

Memeliler için beş netrin ifadesi tanımlanmıştır (1,3,4, G1 ve G2). Netrin 1-4

salgılanabilirken, G1 ve G2 netrinleri plazma membranına karboksi-terminal glycosyl phosphatidylinositol (gpi)

kuyrukları ile bağlanır ve reseptör görevi görürler (Şekil 3c). G netrinlerinin netrin 1,2 ve 3 den bağımsız yerleştiği düşünülmektedir (109). G netrinleri sadece omurgalı hayvan türlerinde görülmektedir.

Netrin-1, 50-75 Kd ağırlığında laminin benzeri bir proteindir (110). Bütün netrinler laminin süperfamilyasının üyeleridir (Şekil 2a) Netrin 1, 2 ve 3 ün aminoterminal dizilişinin 2/3'ü laminin- γ 1 zincirinde görülen amino-terminal dizilişine benzemektedir (111,112) ve G1, G2 ve 4 netrinlerinin amino-terminal zincirleri ise en çok laminin- β 1 zincirinin amino



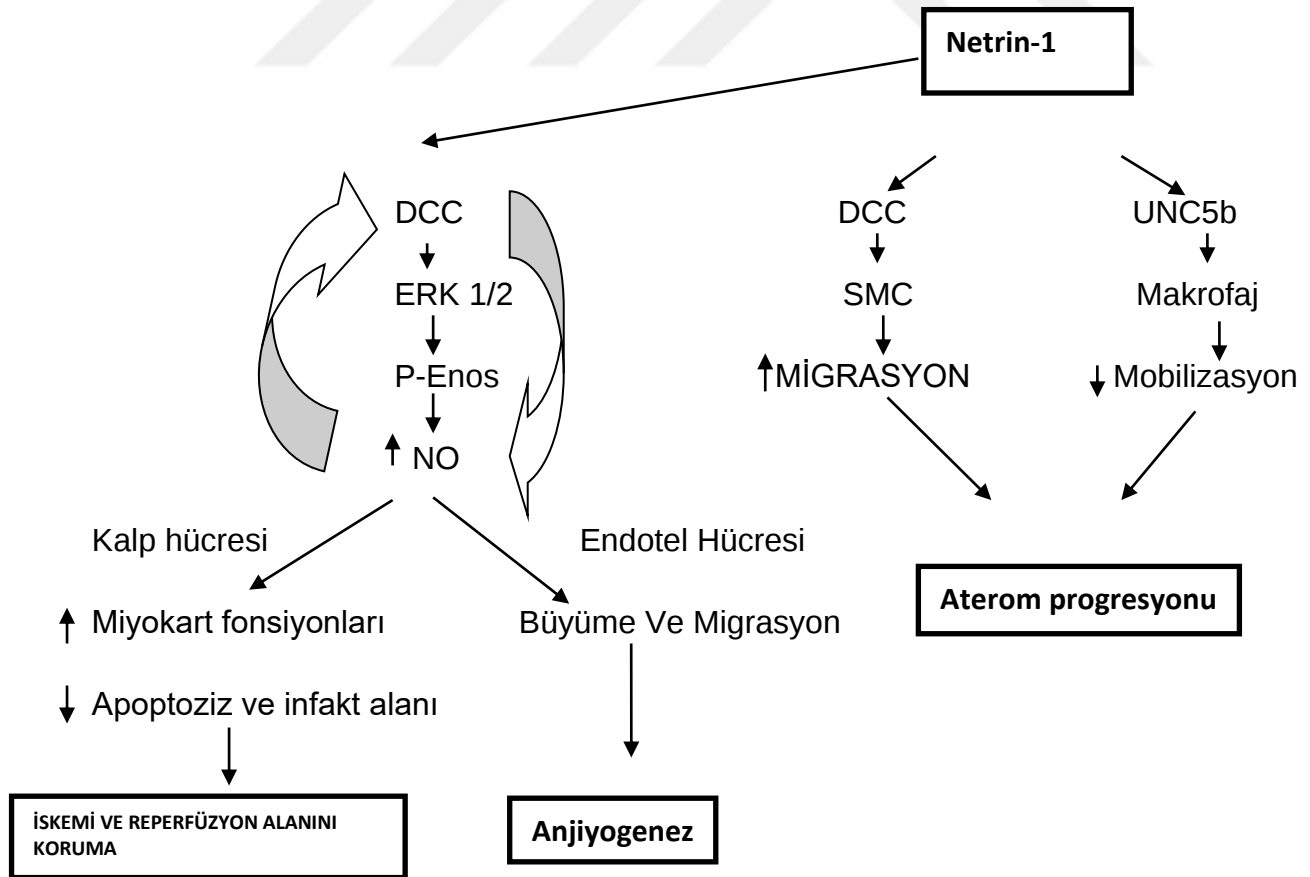
terminal dizilişine benzemektedir (Şekil 2b) (110,111,113)

3.2 KARDİYO VASKÜLER HASTALIKTA NETRİN 1

Netrin -1 embriyojeniz sırasında sinir sisteminde Hücre göçü ve akson rehberliğinde ana rol oynasada, aynı zamanda onkoloji, nefrolojide ve kardiyoloji gibi bazı tıbbi alanlarda önemli bir protein olarak rol almaktadır. Netrin-1'in ateroskleroz, anjiyogenez ve iskemi-reperfüzyon hasarında önemli bir kardiyoprotektif ajan olduğu keşfedilmiştir (143)

3.2.1Anjiyogenezde Netrin 1 in rolü

Netrin-1, proliferasyonunu uyarır, migrasyonu indükler ve vasküler endotel büyüme faktörü, trombosit kaynaklı growth factor gibi spesifik bir aktivite ile endotel hücrelerinin, vasküler düz kas hücrelerinin adezyonunu teşvik eder (114). Nguyen ve Cai netrin-1'in anjiyogenez indüksiyonunun hangi mekanizma ile olduğunu gösterdi; aslında, anjiyogenezinde netrin-1 indüksiyonu NO bağımlıdır ve netrin-1'in NO stimülasyonu için hücre dışı sinyal ayarlı kinaz (ERK) ½ ve DCC gerektirir. Netrin-1'in DCC aktivasyonu ile ERK1/2 aktif hale gelir ve daha sonra serin1179fos-phorylated eNOS hale gelerek endotelial NO üretimi gerçekleşir. NO ayrıca ERK ½ aktivasyonu ile döngüye destekte bulunuyor.(115) şekil:3



ŞEKİL:3 KARDİYO VASKÜLER HASTALIKLARDA NETRİN 1 SİNYALİZASYONU (167)

Netrin-1 ile indüklenen NO endotelial hücre büyümesi ve migrasyonuna (göçe) aracılık eder. NO'nın anjiogenezi teşvik amacı ile kullanılmaya başlanması ile netrin-1'in büyüme faktörlerinin de içinde bulunduğu potentendotelialmitojenler arasında kategorize edilmesini sağlamıştır. Bu yan yolun keşfi iskemik koroner arter hastalığı olan hastalarda terapötik anjigenez açısından önemli bir bakış açısı kazanılmasına vesile olmuştur. Yeni bir çalışmada sentezlenen netrin-1 endotel hücrelerinde apoptosisi azaltır ve iskemi-reperfüzyon hasarı azaltmak için damar yoğunluğunu arttırdığını göstermiştir.(116).Yapılan başka bir çalışmada Yetişkin fareler beyinlerinde geçici fokal serebral iskemi sonrasında netrin-1 geliştirilmiş fokal neo-vaskülarizasyon ,azaltılmış enfarktüs büyüklüğünü ve geliştirilmiş uzun vadeli fonksiyonel iyileşme neden olduğu kanıtlanmıştır .Bu bulgular netrini strok tedavisi için yenilikçi bir ajan olduğunu göstermektedir (117). Aynı şekilde, sıçanlarda yapılan bir çalışmada netrin-1 fetusun hayatta kalması için çok önemli olan plasentada anjiyogenezde karıştığı gösterdi (118). Bu bulgu plasenta damar hastalığının gelecekteki tedavisinde etkisi olacağını düşündürmektedir. Ama ilginçtir, diğer çalışmalar tartışmalı sonuçlar vermiştir. Aslında endotelial tip hücrelerin, netrin 1' in de bağlanabildiği, anjiogenezi inhibe eden UNC5b ekspresyonunda yapabildiğini kanıtladılar (119,120). Bu yüzden netrin-1 hem proanjijojenik hemde antianjijojenik bir faktör olarak göstermektedir.

3.2.2 ATEROSKLEROZDA NETRİN-1 İN ROLÜ

Ateroskleroz arterial plaklarda kolesterol ve tıkaçıcı makrofajların sürekli birikimine bağlı gelişen kronik inflamatuvar bir süreçtir.(121). Arterial inflamasyon plasmada LDL lerin birikimi ile başlar ve aynı lipoproteinlerin bölgeye monositlerin hücum etmesi ile sonuçlanan oksidatif modifikasyonu ile büyür(122). Diğer inflamasyon tiplerinden farklı olarak aterosklerotik inflamasyon vücut için kolaylıkla üstesinden gelinen bir süreç değildir. Bu sebepten kolesterol yüklü makrofajlar damar duvarında sürekli bir birikim halindedir. Bu makrofajlar aynı zamanda; aterosklerotik plağın genişlemesine (ilave lökosit ve vasküler düz kas hücreleri ile beraber) ve plak instabilitesine (ekstraselüler matriks bozucu proteazlar, sitotoksik faktörler salarak)sebebi olan köpük hücrelerinin de kaynağı olarak bilinirler. Özellikle klinik tabloya yol açan aterosklerotik plakların karakteristik olarak yüksek düzeyde makrofaj içerdikleri

gösterilmiştir. Akut inflamasyon sürecinin sona ermesi tipik olarak monosit kökenli hücrelerin komşu lenfatik damarlar aracılığıyla inflamasyon alanından göç etmesi ile olur (124). Aterosklerozda bu süreç bozulmuştur bunun sebebi olarak da makrofajlarda kolesterol birikiminin normal makrofajları hareket kabiliyeti azalmış olan fenotiplerine dönüştürmesi tezi gösterilmiştir (125). Fareler üzerinde yapılan çalışmalarda plasma HDL düzeylerinde artış ve veya azalışın inflamasyon alanından bölgesel ve sistemik lenfatik dolaşıma makrofaj göçünü etkilediği gösterilmiştir (126-128). Bu bulgulara ışığında denilebilir ki hiperkolesterolemi makrofaj göçünü aktif olarak inhibe eden bir durumdur.

Çalışmalar netrin 1 in UNC5b reseptörü aracılığı ile monosit lenfosit ve lökosit göçünü inhibe ettiğini göstermiştir (129-131). Daha ileri çalışmalarda köpük hücrelerinin hem in vitro in vivo ortamlarda hem de aterosklerotik lezyonlarda bol miktarda netrin 1 üretimi yaptığı gösterilmiştir (132) . Her ne kadar netrin 1 ekspresyonunun köpük hücreleri tarafından yapıldığı çalışmalarla kanıtlanmış olsa da regülasyonu aterosklerotik plak hücreleri tarafından yapılmaktadır. Bu araştırmada netrin 1 makrofaj migrasyonunu inaktive etmiş ve koroner arter düz kas hücrelerinin kemoatraksiyonunu desteklemiştir (ŞEKİL 2-B) . Plaklarda netrin 1 üretimi inflamatuvar hücrelerin hücre dışına geçişini engeller, düz kas hücrelerinin intima içerisinde gelişmesini sağlayarak lezyonun ilerlemesine sebep olur. Hipotezlerinin ışığında yazarlar farelerde miyeloid seri hücrelerinde netrin 1 ekspresyonunun aterosklerotik plak boyutlarında ve kompleksitesinde azalmaya yol açtığını ve bu etkinin plaklardan makrofaj salınımı ile ilişkili olduğunu savunmaktadırlar (132,133). Netrin 1 ve reseptörü UNC5b 'nin aterosklerotik plaklardan salınımı sonucu işleyen moleküler mekanizma birçok yeni çalışmada da kanıtlanmıştır. İnflamasyon süresince hipoksi ve indüklenebilir transkripsiyon faktörü 1 alfa , netrin-1 ve UNC5b salınımını indükler ve lezyon bölgesindeki makrofajların yaşam süresi ve migrasyon kabiliyetlerini etkiler (134).Tüm bu çalışmalar sonucunda araştırmacılar koroner arter hastalıklarının tedavisinde odaklanabilecekleri yeni bir suçlu ve hedef bulmuş oldular.Netrin- 1 ölümcül kardiyak hastalıkların tedavisinde şu an için umut vaat etmektedir .

3.2.3 İskemi-ReperfüzyonHasarında Netrin-1'in Rolü

Reperfüzyon tedavisi infarkt boyutunu azaltmak ve ST-segment yükselmeli miyokard infarktüsü geçiren hastaları iyileştirmek için en etkili yöntemdir. Ancak koroner kan akımı sağlandıktan sonra miyokardial hasar olabildiği için reperfüzyon tedavisi iki ucu keskin bıçaktır (135). Reperfüzyon hasarı oksidatif stres, hücre içi kalsiyum birikimi, pH hızla onarım ve enflamasyonda dahil olmak üzere çeşitli faktörler tarafından aracılık ettiği karmaşık bir olgudur ve bunlar mitokondriyal geçirgenlik sonucu oluşmaktadır (136,137). Klinik olarak reperfüzyon hasarının etkileri aritmiler, miyokard kasılması gibi reversible olabileceği gibi MI veya mikrovasküler tıkanmalar gibi irreversible da olabilir (138). Netrin-1 iki mekanizma ile iskemi-reperfüzyon sonucu yaralanan kalbi koruduğu gösterilmiştir. İlk olarak, bu apoptoz ve enfarktüs boyutunu azaltmak için endotel hücreleri ve kalp miyositlerinin NO üretiminin uyarılması ile yapılır. Netrin-1'in DCC aktivasyonu ile ERK1/2 aktif hale gelir ve daha sonra serin 1179fos-phorylated eNOS hale gelerek endotelial NO üretimi gerçekleşir. Sürekli NO salınımı mitokondriyal fonksiyonları artırmakta sonuç olarak apoptozisi ve iskemi alanını küçültmekte. Netrin-1 ; aynı zamanda aynı yol ile anjiyogenezi teşvik ettiğini unutmamalıdır (115) .

İkinci olarak, NADPH oksidaz 4 ekspresyonunun azalması ile NOS fonksiyonunun restorasyonu sağlanmış olur ve sonuçta mitokondriyal fonksiyonlar iyileştirmiş olur ve sonucunda iskemi-reperfüzyon yaralanması sonucu ortaya çıkan enfarktüs boyutunu azaltmış oluruz. Bu yol oksidatif stres yolu olarak bilinir ve onun düzenlenmesinde netrin-1 'i gerektirir(140). Sonuç olarak iskemi-reperfüzyon hasarına karşı kalbi korumak ve infarkt boyutunu azaltabilen etkin ve kolay bir strateji olduğu gösterilmiştir(141). Yapılan yeni bir hayvan çalışmasında; netrin-1 in miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarına karşı korumayı ve enfarktüs boyutunu azalttığını NO i artırarak yaptığı göstermiştir(142). Ayrıca netrin -1 perfüzyonu NO sentezi üzerinden koroner restenozu engelliyor (139). Likewise, Durrani ve arkadaşları pro-anjiyojenik etki ve kardiyomiyositlerde apoptozisi azaltma kombinasyonu ile netrin-1 in etkin bir şekilde iskemi-reperfüzyon yaralanması azalttığını global kalp fonksiyonunu koruduğu göstermişlerdir (116). Birlikte ele alındığında, bu bulgular netrin-1 in miyokard enfarktüsün akut tedavisi için yenilikçi ve güçlü bir ajan olarak hizmet verebildiğini öneririz; böylece bu durum ile ilişkili mortalite azaltılmış olur (143) .

3.3 Diğer Hücrelerde Netrin 1 Rolü

Son çalışmalarda doku morfojenezi, vasküler gelişim ve kansere yol açan düzensizlik çok çeşitli hücrede netrin 1 in rollerini tanımlamıştır (143).Netrin 1 meme bezlerindeki terminal kanal ağlarının gelişimi için gereklidir. Anti-apoptik yaşam faktörü olarak netrin 1 in rolü tümöröjenez kapsamında da tanımlanmaktadır (144). Netrin 1 yokluğunda, DCC ve Unc5 homologlarının hücre ölümü ile doğrudan ilgili olduğunu öne sürmektedir (144). Netrin 1 fonksiyonu yetersiz olan farelerde yapılan sinir sistemi analizi netrin 1 in temel rolünün nöral gelişim sırasında bağımlı ligand olduğunu ileri sürerek apoptotik hücrelerin sayısında bir artışın olmadığını açıklamıştır (145).Hipoksik ve toksik böbrek bozukluğunda netrin-1 evrensel bir biyomarker olarak kullanılabilir, bu yüzden doğumsal nedenli akut kidney injury (AKI) dahil olmak üzere AKI' nin çeşitli türleri için potansiyel olarak kullanılabilir. Böbrek fonksiyon bozukluğu ile indüklenen netrin-1 atılımının neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL), interleukin-18 (IL-18), kidney injury molecule-1 (KIM-1), N-acetyl- β -glucosaminidase (NAG), cysteine rich protein 61 (CYP 61), hepatocyte growth factor (HGF), meprin A betaandexosomal Fetuin A gibi diğer göstergelere kıyasla daha büyük değer taşıdığı gözlenmektedir. Ayrıca AKI sonrası prognostik belirteç olarak kullanılabilir netrin-1 idrar düzeyi reperfüzyon sırasında normale dönecektir. Netrin-1 in renal disfonksiyon meydana geldikten sonra hızlıca atılma eğilimi vardır. Mekanizması tam bilinmemekte ve ileri çalışmalar gerektirmektedir(146).

Bu bilgiler ışığında biz çalışmamızda acil serviste akut koroner sendrom tanısı konan hastalarda hastaneye başvuru serum netrin 1 düzeylerinin ile anjiyografi sonrası serum netrin-1 düzeylerini farklı olup olmadığı; netrin -1 'in tanı ve prognozda ki yerini belirlemeyi amaçladık.

4.MATERYAL METOD

Bu çalışmaya, Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Klinik Araştırmaları Etik Danışma Kurulu'nun 23 Ekim 2013 tarihli, 2013-23 sayılı kararı ile onay alınmıştır. Ekim 2013 ile Mart 2014 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde akut koroner sendrom tanısı alan çalışma kriterlerine uygun ve onamı alınan 188 hasta . Acil servise baş vuran sağlıklı erişkin akut koroner sendrom tanısı olmayan ve herhangi bir hastalığı bulunmayan , onamı alınan 50 gönüllü dâhil edildi . Çalışma; kontrollü, açık, gözlemsel prospektif bir klinik çalışmadır.

Ekim ile Mart ayları arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil servisimizde akut koroner sendrom düşünülen hastalara ilk değerlendirme, fizik muayene ve EKG çekildikten sonra hastalar monitörize edilecek akut koroner sendrom tanısı konan anjiyografi planlanan ve anjiyografiyi kabul eden hastaların demografik özellikleri, öz geçmişi vital bulguları, laboratuvar bulguları , anjiyografi bulguları, EKO bulguları, hastanede yatış süresi , 28 günlük mortalite değerleri kayıt altına alındı. bu hastalara KİLLİPS, STEMITİMİ, NSTEMİ TİMİ ,NSTEMİ TİMİ risk skoru , GRACE, GRACE risk grubu skorlamaları yapıldı .

NSTEMİ TIMI risk skoru

0-3 olması düşük risk, 4-7 olması yüksek risk olarak kayıt edildi.

KILLIP skorlaması;

1-Kalp yetersizliği bulgusu yok

2- Akciğerlerde raller, S3 galo ve jugular venoz basınc artışı

3- Akut pulmoner odem

4-Kardiyojenik şok diye dörde ayrıldı.

Grace risk skoru 108 ve küçük olan hastalar düşük, 108-140 arası olanlar orta, 140 ve daha yüksek olan hastalar yüksek risk grubu olarak kaydedildi.Hastalar akut koroner sendrom tanısı aldığı an akut iskemi, EKG ve klinik şikayetleri düzeldikten sonra hastalara transtorasik ekokardiyografi görüntülemesi yapıldı ve gerekli parametreler kaydedildi.

Hastalar STEMI ve NSTEMI olarak ikiye ayrılacak. Hastalara acil servisteakut koroner sendrom tanısı konduktan sonraki ilk15 dakika içinde acil serviste tetkik için kan alınırken, 5cc kan biyokimya tüpüne alındı ve geliş netrin 1 düzeyi

çalışıldı.Hastaya hemen yada aynı gün içinde yapılan anjiyografiden sonraki 6-8 saat içinde yattığı serviste tetkik için kan alınır iken 5cc kan biyokimya tüpüne alındı ve anjiyografi sonrası ikinci netrin 1 düzeyi çalışıldı, anjiyografi yapılmayan hastalar ,anjiyografiyi kabul etmeyen hastalar ve aynı gün(24 saat içinde) anjiyografi yapılmayan hastalar çalışmadan çıkarıldı. Hastanın geliş ve 6-8. saatteki rutin bakılan troponinleri ile eş zamanlı alınan netrinler 1 düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışmaya dâhil edilme kriterleri;

- 1-18 yaşını doldurmuş olma
- 2- Akut koroner sendrom tanısı almak
- 3- Acil servise başvurma
- 4- Çalışmaya katılmayı kabul etmek
- 5- Anjiyografi yapılmayı kabul eden hastalar

Çalışmaya alınmama kriterleri

- 1- Gebe kadınlar
- 2- Emziren kadınlar
- 3- 18 yaşını doldurmamış olanlar
- 4- Çalışmaya katılmayı kabul etmemek
- 5- KBY hastaları
- 6- Anjiyografi yapılmayan hastalar
- 7- İlk gün (aynı gün) Anjiyografi yapılmayan hastalar
- 8- Anjiyografi sonrası akut böbrek yetmezliği gelişenler

Çalışmamızda herhangi bir hastalığı olmayan acil servise herhangi bir sebeple başvuran 18 yaş üstü 50 yetişkine bilgi verildikten ve onam alındıktan sonra acil serviste kan alınırken 5cc kan alınarak netrin düzeyi bakıldı ve kontrol grubu oluşturuldu.

Kontrol grubu oluşturulurken seçme kriterleri;

- a)18 yaş üstü kişiler
- b)Onam verenler

- c)Gebe olmayan kişiler
- d)Emzirmeyen kişiler
- f) Herhangi bir hastalığı olmayan

Çalışmada WUHAN EIAAB SCIENCE CO., LTD şirketinin USCNLİFE marka eliza kiti ve BİOTEK ELX800 5 KANALLI SPEKTROMETRE cihazı ile ölçüm yapıldı. Yıkama için BİOTEK ELX 50 cihazı kullanıldı. Hemogram cihazı olarak Siemens marka Advia 2120 modeli cihaz, diğer biyokimya parametreleri için Abbott marka C16000 modeli cihaz kullanıldı.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz SPSS for windows 15.0 programında yapıldı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnov/shapiro-Wilk testleri) incelendi. Tanımlayıcı analizler normal dağılan değişkenler için ortalama $\pm$ SD, normal dağılmayan değişkenler için ortanca ve çeyrekler arası aralık (IQR); kategorik veriler n (%) olarak ifade edildi. Akut koroner sendrom grubu ve kontrol grubunun karşılaştırılmasında kategorik veriler chi-square veya fischer exact testiyle, normal dağılan değişkenler

Independent samples t-testi ile karşılaştırıldı. Hastaların anjiyografi öncesi ve anjiyografi sonrası netrin ve diğer laboratuvar parametreleri normal dağılan değişkenler bağımlı gruplar Student t testi, normal dağılmayan değişkenler Wilcoxon testi ile karşılaştırıldı. Anjiyografi sonucuna göre hasta grubu bir, iki ve üç damar lezyonu olarak gruplandırıldı. Gruplar arası farklılıklar OneWay ANOVA testi ile değerlendirildi. Revaskülarizasyon sonrası TIMI-3 akım sağlanan ve sağlanmayanlar arasındaki netrin düzeyleri student t testi ile karşılaştırıldı.Yine Grace risk sınıflamasına göre oluşturulan grupların netrin ve diğer laboratuvar parametreleri arasındaki ilişki OneWay ANOVA testi ile değerlendirildi. Korelasyonlar pearson korelasyon testi ile yapıldı. P-değerinin 0.05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

5.BULGULAR

Çalışmaya 192 hasta alındı ama 4 hastada anjiyografi sonrası akut böbrek yetmezliği geliştiği için 188 hasta ve 50 kontrol grubu olmak üzere toplam 238 kişi dahil edildi. Vaka grubunun yaş ortalaması $63.8 \pm 14,0$ kontrol grubunun yaş ortalaması $65,9 \pm 17,8$ olup birbirinden farklı değildi ($p:0,867$). Vaka ve kontrol grubunda kadın erkek dağılımı açısından fark görülmedi. ($p>0,05$).

Vaka grubundaki hastaların EF değeri 50 ve üstünde olanlar normal , altında olanlar düşük olarak iki gruba ayrıldı. Bu iki grup arasında hastaneye başvuru sırasında ve anjiyografi sonrası netrin-1 değerleri arasında istatistiksel bir farklılık yok ($p>0,05$). EKO da sol ventrikül duvar hareket bozukluğu olan hastalarda anjiyografi sonrası netrin-1 düzeyleri ile anlamlılığa yakın olarak yüksek bulundu ($p:0,059$).

Cinsiyet, KAH öyküsü, HL, HT olan ve Sigara içen hastalarda geliş ya da anjiyografi sonrası netrin -1 düzeyleri arasında fark yok($p>0,05$).

Çok damar hastalığı olan hastalarda geliş ya da anjiyografi sonrası netrin -1 düzeyleri arasında fark yok ayrıca bu hastalarda troponin veCK-MB dede fark tespit edilmedi ($p>0,05$).

Hastane içinde 10 hastamız ölmüştür. Hastanede ölen ve ölmeyen arasında hastaneye geliş ya da anjiyografi sonrası netrin -1 düzeyleri arasında fark yoktur ($p>0,05$).

Diyabetli hastalarda geliş netrin -1 değerleri anlamlılığa yakın olarak daha yüksekti ($p:0,071$) . Vaka ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hastaneye kabul sırasında alınan netrin -1 düzeyleri farklı idi. Vaka grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) . Vakaların hastaneye kabul ($1,53 \pm 0,19$) ve anjiyografi sonrası alınan netrin -1 ($1,49 \pm 0,19$) düzeyleri istatistiksel anlamlı olarak farklı bulundu ($p<0,001$).

Tablo:7 Olguların Demografik Özellikleri

Değişkenler	Vaka Grubu (n=188)	Kontrol Grubu (n=50)	p-değeri
Yaş/yıl/mean±SD	63.8±14,0	65,9±17,8	0,177
Cinsiyet			
Kadın	64 (%36,0)	20 (%40,0)	0,353
Erkek	124(%64,0)	30(%60,0)	0,678
HASTANEYE GELİŞ NETRİN -1	1,53±0,19	1,38±0,18	<0,001
ANJİYOĞRAFI SONRASI NETRİN -1	1,49±0,19		
DM	69 (%36,7)	15(30%)	0,084
HT	99 (%52,7)	24(48%)	0,098
KAH	53 (%28,2)	8(16%)	<0.001
HL	27 (%14,4)	6(12%)	0,224
AİLE ÖYKUSÜ	85 (% 45,1)	19(38%)	0,146
ASA	51 (%27,1)	18(36)	<0.001
SİĞARA	83 (%44,1)	23(46%)	0,482
TANI			
STEMI	82 (% 43,6)		
NSTEMI	106 (% 56,4)		
EF	50 (10)		
DÜŞÜK	74(%39,4)		
NORMAL	114(%60,6)		
LVDHB	125(%66,5)		
SİSTOLİK KAN BASINCI (mmHg)	121.5(30)		
DİASTOLİK KAN BASINCI(mmHg)	70(10)		
KALP TEPE HIZI (atım/dk)	79.8 ± 14,1		
KAN GLİKOZU(mg/dl)	113,5(88)		
GRACE	133,15 ± 36,26		
GRACE RİSK GRUBU			
DÜŞÜK	49 (%26,1)		
ORTA	65(%34,6)		
YÜKSEK	74(%39,4)		
HASTANEDE YATIŞ SÜRESİ	4,44±6,79		
28 GÜNLÜK MORTALİTE	10(%5,3)		

Vakaların hastaneye yatış ve anjiyografi sonrası üre değerleri değişmezken kreatinin, troponin ve CK-MB değerleri değişmiştir. Kreatinin düşerken troponin ve CK-MB yükselmiştir.

Tablo :8 Vaka GrubununYatış Ve Anjiyografi Sonrası Laboratuar Bulguları

Değişkenler	YATIŞ	ANJİOGRAFİ SONRASI	p- değeri
ÜRE (mg/dL)	36 (17)	37 (16)	0,11
KREATİNİN	0,89 (0,28)	0,84 (0,31)	<0,001
NETRİN-1	1,53±0,19	1,49± 0,19	0,04
TROPONİN	0,31 (7,73)	3,75(23,7)	<0,001
CK-MB	6,7 (32,4)	42(91)	<0,001

TİMİ 3 akım sağlanan hasta grubunda anjiyografi sonrası netrin-1 düzeyleri hastaneye geliş netrin -1 düzeylerine göre anlamlı olarak düşük tespit edildi (p <0,001).

TİMİ 3 akım sağlanamayan hasta grubunda anjiyografi sonrası netrin-1 düzeylerinin hastaneye geliş netrin -1 düzeylerine göre farklı olmadığı görüldü (p :0,37).

Tablo:9 Netrin -1 Düzeylerinin Timi 3 Akım Sağlanan Ve Sağlanmayan Hastalardaki Düzeyi

	HASTANEYE GELİŞ NETRİN- 1DEĞERİ	ANJİOGRAFİ SONRASI NETRİN -1 DEĞERİ	p- değeri
Timi 3 akım olan N:104	1,56±0,18	1,46±0,20	<0,001
Timi 3 akım olmayan N:84	1,49±0,20	1,52±0,17	0,37

TİMİ 3 akım sağlanan hastaların 26(%51)'i NSTEMİ TİMİ düşük risk, 25(%49)'u NSTEMİ TİMİ yüksek risk grubunda timi 3 akım sağlanamayan hastaların 34(%59,6)'i NSTEMİ TİMİ düşük risk , 23(%40,4)'u NSTEMİ TİMİ yüksek risk grubunda olup bu gruplar arasında fark tespit edilememiştir (p :0,36).

TİMİ 3 akım sağlanan hastaların 25(%20,5) 'i GRACE düşük risk,44(%36,1)'i GRACE orta risk,53(%43,3) GRACE yüksek risk; TİMİ 3 akım sağlanamayan hastaların 24(%36,4) GRACE düşük risk,21(%31,8) GRACE orta risk ,21(%31,8) GRACE yüksek riskte olup gruplar arasında istatistiksel olarak fark yoktur (p:0,054).

Anjiyografi sonrası netrin-1 düzeyleri anjiyografi sonrası TİMİ 3 akım sağlanan hasta grubunda anlamlı olarak düşük tespit edildi (p:0,039) .

Tablo:10Timi 3 Akım Sağlanan Ve Sağlanmayan Hastalardaki Netrin -1 Düzeyleri

	Timi 3 akım olan N:104	Timi 3 akım olmayan N:84	p- değeri
HASTANEYE GELİŞ NETRİN-1DEĞERİ	1,56±0,18	1,49±0,20	0,213
ANJİOGRAFİ SONRASI NETRİN -1 DEĞERİ	1,46±0,20	1,52±0,17	0,039

NSTEMİ TİMİ de yüksek riskli gruptaki hastalarda hastaneye başvuru sırasında alınan netrin -1 değeri anlamlılığa yakın olarak daha yüksek bulundu p:0.07.

Tablo:11 NSTEMİ TİMİ risk sınıflamasında Netrin -1 Düzeyleri

	Düşük risk N:60	Yüksek risk N:48	P- değeri
HASTANEYE GELİŞ NETRİN-1DEĞERİ	1,46±0,18	1,57±0,20	0,07
ANJİOGRAFİ SONRASI NETRİN -1 DEĞERİ	1,52±0,18	1,50± 0,20	0,619

Hastaneye kabul ve anjiyografi sonrası netrin -1 düzeylerinin EF, Troponin ve CK-MB ile korelasyonu tespit edilmedi. Geliş netrin-1 degerleri NSTEMI TİMİ ve GRACE ile koroleydi (r: 0,3, r:0,2, p< 0.05 sırasıyla).

Hastaneye başvuru sırasında alınan netrin -1 düzeyleri GRACE orta, yüksek risk grubunda düşük risk grubuna göre anlamlı olarak farklı tespit edildi.(p:0.017). Yapılan Post Hoc analizinde bu farklılığın 1.grup ile 2. Grup ve 1. Grup ile 3. Grup arasındaki farklılıktan kaynaklandığı tespit edildi. 2. Grup ile 3. Grup arasında anlamlı fark yoktu(p>0,05) .

Tablo: 12 GRACE Risk Grubu Ve Netrin -1 Düzeyleri

	Düşük risk N:49	Orta risk N:65	Yüksek risk N:74	P- değeri
HASTANEYE GELİŞ NETRİN-1 DEĞERİ ANJİOGRAFİ SONRASI NETRİN -1 DEĞERİ	1,46(0,18) ^{a, b}	1,55(0,20)	1,56(0,18)	0,017
	1,50(0,19)	1,50(0,19)	1,49(0,20)	0,877

^aorta risk grubu ile karşılaştırıldığı zaman anlamlı olarak farklı p<0,05^b Yüksek risk grubu ile karşılaştırıldığı zaman anlamlı olarak farklı p<0,05

6 .TARTIŞMA

Son yıllarda AKS'ların tedavisinde belirgin gelişme olmasına ve tüm modern tedavilere rağmen AKS'li hastalarda ölüm, reinfarktüs ve hastaneye yeniden yatış oranları hala yüksektir (2). Akut koroner sendromlu hastaların takip ve tedavi stratejilerini belirlemek amacıyla kapsamlı çalışmalar sonucunda klinik risk skorları oluşturulmuş ve kılavuzlarda kullanılmaları önemle tavsiye edilmektedir (27). Erken risk değerlendirmesini daha çok iyileştirme ve AKS tanısını daha erken dönemde dışlamak için çok sayıda biyolojik belirteç vardır ve test edilmiştir. Kardiyak troponin'ler, miyokard hasarını göstermede yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip biyobelirteçlerdir. Troponin, akut koroner sendromlar dışında birçok klinik durumda yüksek bulunabilir. Bununla birlikte, akut koroner sendromlara bağlı Troponin yükseklikleri de periferik kanda saptanabilecek düzeylere ancak birkaç saat içinde ulaşır. Erken reperfüzyon gerekliliği olan hastalarda troponin düzeylerinin yükselmesi beklenmemelidir. Öte yandan kardiyak Troponin'ler akut iskemiye bağlı miyokard hasarını gösteren kardiyak biyobelirteçler olarak günümüzde altın standarttır. Troponin dışında çok sayıda biyolojik belirteçler vardır ve yeni belirteçlere yönelik çalışmalarda devam etmektedir. Bu belirteçlerin birinde netrin olduğu düşünülmektedir. Çünkü netrinler nöral ve vasküler gelişim için önemli öncü proteinleridir.

Biz çalışmamızda acil servise başvuran akut koroner sendromlu hastalarda hastaneye başvuru ve anjiyografi sonrası netrinin 1 düzeyleri arasında fark olup olmadığını, timi 3 akım sağlanan hastalarda netrin düzeyinde değişim olup olmadığını, akut koroner sendrom tipleri arasında netrin düzeyleri arasında farklılık olup olmadığını, troponin gibi kardiyak belirteçler gibi değişip değişmediğini, akut koroner sendrom risk skorları olan TIMİ ve GRACE te yardımcı bir faktör olarak kullanılabilişliğini ve netrinin mortalite ile ilişkisini araştırdık.

Yaş akut koroner sendrom için önemli risk faktörüdür. Ariza-Solé A ve arkadaşlarının yaptığı 2036 vakalık çalışmada yaş ortalaması $62,1 \pm 12$ Leurent Gve arkadaşlarının yaptığı 5000 vakalık çalışmada yaş ortalaması $62,6 \pm 13$ ve vakaların % 33,5 i bayan Muhammed Salama ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada vakaların %64'ü erkek ve yaş ortalaması $62,83 \pm 12,9$, bizim vaka grubumuzda yaş ortalaması $63,8 \pm 14$ olup hastaların %64 'i erkek cinsiyet hakimiyeti vardı, çalışmamızdaki hasta

yaş ortalaması ve cinsiyet dağılımı literatürdeki bilgiler ile benzerlik göstermekteydi (147,148,150) .

El-Menyar A ve arkadaşlarının ortadoguda yaptığı akut koroner sendromlu 6704 vakalık çalışmada AKS hastaların %61 NSTEMI %39 STEMI , Muhammed Salama ve arkadaşlarını yaptığı çalışmada vakaların %57,7 NSTEMI %33,3 'ü STEMI, Amar R ve arkadaşlarının Hindistanta yaptığı 235 kişilik akut koronerli hastanın %45.6 STEMI ,%54.4 'ü NSTEMI 'iken bizim çalışmamızda % 43,6 'u STEMI ve % 56,4 'ü NSTEMI olup benzerlik göstermekte (149,150.158).

M AÇIKEL ve arkadaşlarının (160) yaptığı 232 vakalık NSTEMI'lı hastaların %48.1 'inde, Y TÜRKER ve arkadaşlarının (161) yaptığı 95 vakalık çalışmada hastaların %49.4'ünde. Køber L ve arkadaşlarının yaptığı TRACE çalışmasında 7001 hastanın %37'sinde MI sonrası sol ventrikül duvar hareket bozukluğu vardır bizim çalışmamızda 125 hastanda duvar hareket bozukluğu olup hastaların %65'inde denk gelmektedir ve literatürdeki bilgilere göre biraz yüksektir. Çalışmamızda ayrıca EKO da sol vetrikül duvar hareket bozukluğu olan hastalarda anjiyografi sonrası netrin-1 düzeyleri ile anlamlılığa yakın olarak yüksek bulundu (p:0,059).

NSTE-AKS hastalarının yaklaşık % 20-30'unun diyabetli olduğu bilinmektedir. En azından aynı oranda hastada tanı konmamış diyabet veya glikoz tolerans bozukluğu mevcuttur (163). Avrupa Kalp Araştırması (The Euro Heart Survey) NSTE-AKS hastalarının %37'sinde kanıtlanmış veya yeni keşfedilmiş diyabet olduğunu ortaya koymuştur. (164) Dotevall A ve arkadaşlarının(165) yaptığı 9287 vakalık akut koroner sendromlu hastaların %24 'ünde diyabet tespit etmişlerdir çalışmamızda hastaların %35'inin diyabeti mevcuttu buda literatürdeki çalışmalarla benzerlik göstermektedir. Tak E ve arkadaşlarının (166) diyabet oluşturulmuş farelerde diyabetik nefropati sonucunda netrin-1 'in arttığını göstermişler bizim çalışmamızda da diyabetli hastalarda geliş netrin -1 değerleri diyabet olmayanlara göre anlamlılığa yakın olarak daha yüksek bulundu (p:0,071) .

Akut koroner sendromda kısa ve orta vadede iskemik olayları öngören bir kaç risk skoru arasında en yaygın biçimde GRACE ve TIMI risk skorları kullanılmaktadır. Popülasyonlar, sonuçlar, zaman dilimleri ve yine başlangıçtaki karakteristik özellikler, hasta öyküsü, klinik veya hemodinamik belirtiler, EKG, laboratuvar ölçümleri ve

tedaviler göz önüne alınarak belirlenen öngörücü faktörler açısından bazı farklılıklar mevcuttur (105).

Akut koroner sendrom da netrin -1 ile ilgili insan çalışmaları kapsamlı literatür taramasında tespit edilemedi. Kapsamlı literatür taramasında çeşitli hastalıklarda netrin-1 ile ilgili çok az sayıda insan çalışması mevcut olduğu için benzer hastalıklarda insan, hayvan invivo yada invitro çalışmalar karşılaştırıldı. Literatürde nadir olan insan çalışmasından birisi K.ivelik ve arkadaşlarının acil serviste strokla ilgili çalışmasıdır. Bu çalışmada altı aylık mortalite ile netrin-1 'in alakalı olduğu tespit edilmiş ama hemorajik ya da iskemik strokta netrinin değişmediği bulunmuş yine bu çalışmada inme geçiren hastalarda kontrol grubuna göre netrin-1 değerleri düşük tespit edilmiş (154). Krishna G. Aragam ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada akut koroner sendromda hastane içi ölüm %4 'dür (153). Bizim çalışmamızda ise 10 hasta ex olmuş ve mortalite %5.3 olup netrin düzeyleri ile mortalitenin arasında bir ilişkisi tespit edilemedi ($p>0,05$) mortalite oranları literatürle benzerlik göstermektedir.

Nguyen ve Cai netrin-1'in anjiyogenez indüksiyonunun hangi mekanizma ile olduğunu gösterdi; aslında, anjiyogenezinde netrin-1 indüksiyonu NO bağımlıdır ve netrin-1'in NO stimülasyonu için hücre dışı sinyal ayarlı kinaz (ERK) $\frac{1}{2}$ ve DCC gerektirir. Netrin-1'in DCC aktivasyonu ile ERK1/2 aktif hale gelir ve daha sonra serin 1179fos-phorylated eNOS hale gelerek endotelial NO üretimi gerçekleşir (115). Bizde bu çalışmadan yola çıkarak akut koroner sendromlu hastalarda hastaneye başvuru anında netrin-1 düzeyinin yüksek olacağını ve anjiyografi sonrası akım sağlandıktan sonra netrin -1 düzeyinin düşeceğini düşündük. Çalışmamızda hastaneye başvuru netrin -1 değeri anjiyografi sonrası netrin -1 değerinden istatistiksel olarak daha yüksektir ($p:0,04$). Hastaneye başvuru netrin -1 değerleri vaka grubuyla karşılaştırıldığında istatistiksel olarak daha yüksektir ($p<0,001$).

Ly NP ve arkadaşlarının (129) yaptığı çalışmada Netrin-1 in vitro ve in vivo olarak lökosit göçünü inhibe ettiğini göstermişler ayrıca Mirakaj V ve arkadaşları (130) Rosenberger P ve arkadaşlarının (131) yaptığı çalışmalarda netrin 1 in UNC5b reseptörü aracılığı ile monosit lenfosit ve lökosit göçünü inhibe ettiğini göstermiştir. Van Gils JM ve arkadaşlarının (132) netrin -1'in aterosklerozda rolünü araştıran çalışmasında köpük hücrelerinin hem in vitro in vivo ortamlarda hem de aterosklerotik lezyonlarda bol miktarda netrin 1 üretimi yaptığı gösterilmiştir. Her ne kadar netrin 1 ekspresyonunun köpük hücreleri tarafından yapıldığı çalışmalarla kanıtlanmış olsa da

regülasyonu aterom plağının hücresel bileşenleri tarafından yapılmaktadır. Plaklarda netrin 1 üretimi inflamatuvar hücrelerin hücre dışına geçişini engeller, düz kas hücrelerinin intima içerisinde gelişmesini sağlayarak lezyonun ilerlemesine sebep olur(132). Bu çalışmalar ışığında netrin -1 'in aterosklerozun bir parçası olduğu ve ateroskleroz da arttığı düşünülebilir bizim çalışmamızda anjiyografide çok damar hastalığı tespit edilen hastaların netrin-1 düzeylerinde anlamlı fark yoktu ($p>0,05$).

Reeves WB ve arkadaşlarının(146) yaptığı çalışmada akut böbrek hasarında netrin -1 in erken arttığı gösterilmiştir. Hipoksik ve toksik böbrek bozukluğunda netrin-1 evrensel bir biyomarker olarak kullanılabilir, bu yüzden doğumsal nedenli akut kidney injury (AKI) dahil olmak üzere AKI nin çeşitli türleri için potansiyel olarak kullanılabilir. Ayrıca AKI sonrası prognostik belirteç olarak kullanılabilir netrin-1 idrar düzeyi reperfüzyon sırasında normale dönecektir. Netrin-1 in renal disfonksiyon meydana geldikten sonra hızlıca atılma eğilimi vardır (146). Bu bilgiler böbrek yetmezliğinde netrin -1 düzeyi artmaktadır bizim çalışmamızda kreatinin düzeyleri yüksek olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır; çalışma dahil edilen hastalarda hastaneye başvuru ve anjiyografi sonrası kreatin düzeyi istatistiksel olarak düşmüştür ($p<0,001$).

Nguyen A ve arkadaşlarının (115), Zhang J ve arkadaşlarının(139) farelerde yaptığı çalışmada Netrin-1 iki mekanizma ile iskemiden yaralanan kalbi koruduğu gösterilmiştir. İlk olarak, bu apoptoz ve enfarktüs boyutunu azaltmak için endotel hücreleri ve kalp miyositlerinin NO üretiminin uyarılması ile yapılır. Sürekli NO salınımı mitokondrial fonksiyonları artırmakta sonuç olarak apoptozisi ve iskemi alanını küçültmekte . Netrin-1; aynı zamanda aynı yol ile anjiyogenezi teşvik ettiğini unutmamalıdır (115-139) İkinci olarak, Siu KL ve arkadaşlarının da(140) bahsettiği gibi NADPH oksidaz 4 ekspresyonunun azalması ile NOS fonksiyonunun

restorasyonu sağlanır ve sonuçta mitokondriyal fonksiyonlar iyileştirmiş olur ve sonucunda iskemi-reperfüzyon yaralanması sonucu ortaya çıkan enfarktüs boyutunu azaltmış olur . Bu yol oksidatif stres yolu olarak bilinir ve onun düzenlenmesinde netrin-1 'i gerektirir (140). Sonuç olarak Bouhidel OJ (141) ve arkadaşlarının yaptığı hayvan çalışmasında netrin -1 'in iskemi-reperfüzyon hasarına karşı kalbi korumak ve infarkt boyutunu azaltabilen etkin ve kolay bir strateji olduğu gösterilmiştir. Yapılan yeni bir hayvan çalışmasında; netrin-1 in miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarına

karşı korumayı ve enfarktüs boyutunu azalttığını NO i artırarak yaptığı göstermiştir (142) .

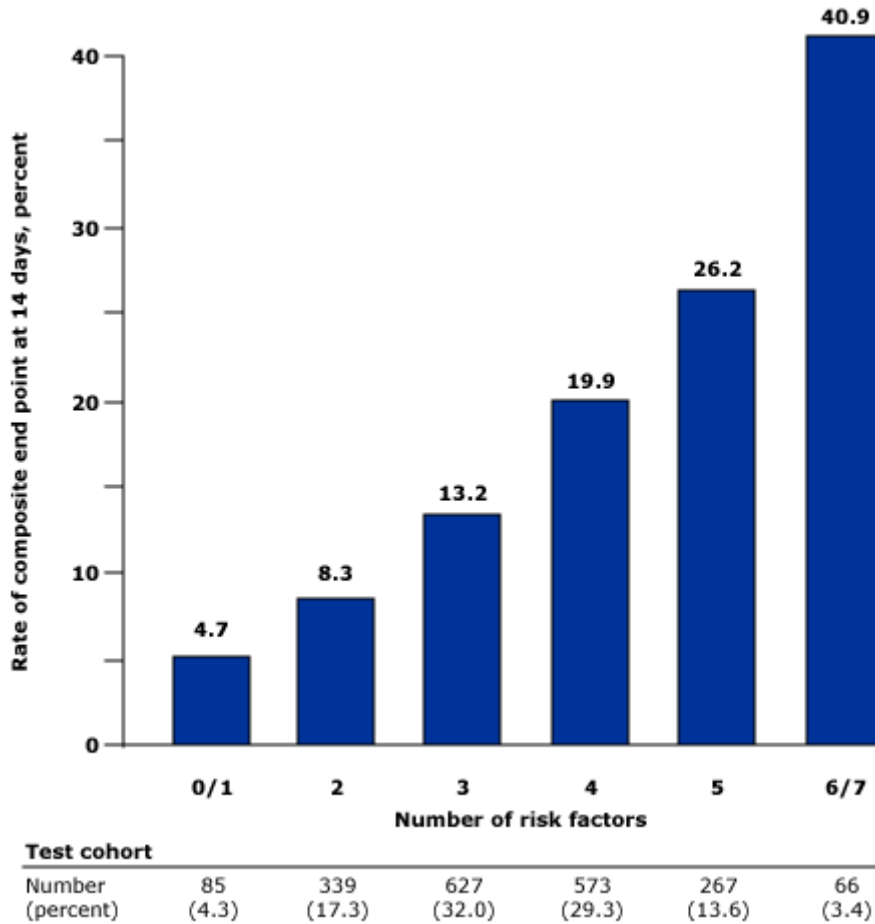
Zhang J ve arkadaşlarının (139) farelerde yaptığı çalışmada netrin -1 perfüzyonu NO sentezi üzerinden koroner restenoza engelledi gösterilmiş. Likewise, Durrani ve arkadaşları pro-anjiyojenik etki ve kardiyomiyositlerde apoptozisi azaltma kombinasyonu ile netrin-1 in etkin bir şekilde iskemi-reperfüzyon yaralanması azalttığını global kalp fonksiyonunu koruduğu göstermişlerdir(116) . Bu çalışmalar bize iskemi anında kalp fonksiyonunu korumak ve enfarktüs boyutunu azaltmak için netrin -1 'in artacağı görülmektedir. Bizim çalışmamızda da anjiyografi sonrası netrin-1 düzeyleri anjiyografi sonrası TIMİ 3 akım saçılanan hasta grubunda anlamlı olarak düşük tespit edildi (p:0,039) . Akut koroner sendromda darlığın ya da total tıkanıklığın açılması yanı reperfüzyon ile netrin-1 'in düştüğünü gösterdik, buda bize çalışmamızın literatürdeki bilgileri desteklediğini ve paralel olduğunu gösterdi.

ESC klavuzlarına göre Akut koroner sendromda iskemik olayları öngörmede ve mortalite riskini değlendirmede GRACE ve TIMİ gibi risk skorlamaları kullanılmakta. GRACE ve TIMİ risk skorları ile mortalite ilişkilidir. GRACE risk skoru arttıkça mortalitede artmakta aynı korelasyon TIMİ risk skoru içinde geçerlidir. (tablo 5, grafik 1). Doğrudan karşılaştırmalara dayanan GRACE risk skoru iyi bir ayırt edici güce sahip olduğundan hem hasta kabul hem de hastaneden çıkışta riskin en doğru sınıflandırmasını sağlamaktadır (tablo :4). Ancak risk değerlendirmesinin karmaşıklığı risk hesaplanması için bilgisayar veya kişisel yardımcı yazılımın kullanılmasını gerektirir. Bu hesaplama sanal ortamda da (<http://www.outcomes.org/grace>) yapılabilir. Erik P. Hess ve arkadaşlarının(151) yaptığı çalışmada GRACE skoru 128±30 Barbara Elisabeth Stähli ve arkadaşlarını (158) yaptığı 377 vakalık AKS'lu hastada GRACE risk skoru 92 (70–120) Amar R ve arkadaşlarının(159) hindistanda 235 vakalık aks lu hastalarda GRACE risk skoru 138±25 ve aynı çalışmada ölen

hastaların GRACE risk skoru 204.73 ± 72.77 bulunmuştur. Bizim çalışmamızda GRACE skoru 133±36 olup literatürdeki verilerle benzerlik göstermekte. Çalışmamızda risk skoru olan GRACE' i düşük orta ve yüksek olarak sınıflandırdık. Hastaneye başvuru sırasında alınan netrin -1 düzeyleri GRACE orta, yüksek risk grubunda düşük risk grubuna göre anlamlı olarak farklı tespit edildi (p:0.017). Bu farklılığın düşük ile orta ve düşük ile yüksek risk grupları arasındaki farklılıktan

kaynaklandığı tespit edildi. Orta ile yüksek risk grupları arasında anlamlı fark yoktu ($p>0,05$) . Bu bilgiler GRACE' in risk faktörleri içine netrin -1' in de bir risk faktörü olarak eklenebileceği düşünülebilir. TIMI risk skorunun kullanılması daha basit olmasına rağmen tanıları ayırt etmedeki doğruluk derecesi GRACE risk skoruna göre daha düşüktür. Bunun nedeni Killip sınıfı, kalp hızı ve sistolik kan basıncı gibi kilit risk faktörlerini hesaba katmamasında yatmaktadır(151).

Hastaların NSTEMI 'da yatış TIMI risk skoru, Antman ve ark.nın tanımladığı şekilde belirlendi. Bu değerlendirmede, 65 yaş üzerinde olma, daha önceden bilinen %50 ve üzeri koroner arter darlığı bulunması, elektrokardiyogramda ST segment değişikliğinin olması, üç ve üzeri koroner risk faktörü olması, daha önceden aspirin kullanımı, son bir hafta içinde en az iki angina atağı geçirilmiş olması ve serum kardiyak enzim pozitifliğini içeren yedi faktörden kaçının bulunduğuna göre sınıflandırılır (156,157).



Grafik 1 NSTEMI 'da TIMI risk skorunun mortalite ile ilişkisi(155) .

Skor toplamının 0-3 olması düşük risk, 4-7 olması yüksek risk olarak kabul edildi (156,157). Risk skoru 0/1 ise %4.7 ; 2 ise % 8.3 ; 3 ise %13.2 ; 4 ise %19.9 ;5 ise% 26.2 ve 6/7 ise % 40.9 mortalite beklenir (tablo 12) . Erdem Diker ve arkadaşlarının (152) yaptığı çalışmada NSTEMI 'de TİMİ risk skoru $2.65 \pm 1,7$ idi Barbara Elisabeth Stähli ve arkadaşlarıda (158) benzer değerleri bulmuşlar bizimde çalışmamızda NSTEMI 'de TİMİ risk skoru $3,2 \pm 1,6$ idi ve diğer çalışmalarla korelasyon göstermektedir.

Çalışmamızda NSTEMI 'lı hastalarda timi risk skorunun düşük ve yüksek risk grubunda hastaneye geliş ve anjiyografi sonrası netrin-1 değerlerini karşılaştırdık. Yüksek risk grubunda hastaneye geliş netrin-1 değeri düşük risk grubuna göre anlamlıya yakın olarak daha yüksekti (p: 0,07) . Düşük ve yüksek risk grubunda anjiyografi sonrası netrin-1 değerleri arasında istatistiksel olarak fark yoktu (p: 0,619) Bu bulgularla TİMİ risk faktörleri içine netrin -1' in de bir risk faktörü olarak eklenebileceği düşünülebilir.

7.SONUÇLAR

Çalışmamızdan elde ettiğimiz bulguları ve benzer konularda daha önce yapılan çalışmaları göz önüne aldığımızda acil servise başvuran akut koroner sendromlu hastalarda serum netrin 1 düzeylerinin tanıda ,tedavinin etkinliğinde,risk skorlarında yeni bir risk faktörü olabileceğini , ileriye dönük takip ve prognozlarını belirlemede yararlı olabileceğini düşündük.

Bu çalışmada elde ettiğimiz ipuçları:

1. Akut koroner sendromlu hastaların tanısında serum netrin 1 düzeylerine bakılmasının tanıyı destekleyici olarak yararlı olabileceğini düşünmekteyiz ve çalışmamızda Vaka ve kontrol grubu karşılaştırıldığında hastaneye kabul sırasında alınan netrin -1 düzeyleri farklı bulundu.
2. Hastaların anjiyografi sonrası iskemi azalacağı için netrin -1 değerlerinin düşeceğini düşünmekteyiz ve çalışmamızda hastaneye geliş netrin-1 değerine göre anjiyografi sonrası netrin-1 değeri düşük bulundu.

3. Anjiyografi sonrası TİMİ 3 akım sağlanan hastalarda netrin değerinin düşeceğini bekliyorduk ve beklediğimiz gibi TİMİ 3 akım olan hastalarda netrin değeri düşmüştür.
- 4.. Timi 3 akım sağlanan hastalarda anjiyografi sonrası netrin düzeylerinin düşmesini bekliyorduk sağlanamayanlarda ise artacağını düşünüyorduk beklediğimiz gibi TİMİ 3 akım olan hastalarda netrin düştü akım sağlanamayanda ise arttı.
5. Akut koroner sendromlu hastalarda hastaneye geliş netrin-1 değeri ve anjiyografi sonrası netrin-1 değeri ile hastanede ölen ve ölmeyenler arasında fark tespit edilemedi.
6. Akut koroner sendromlu hastalarda çok damar hastalığı ile netrin arasında fark bulunamadı.
7. Akut koroner sendromlu hastalarda sol ventrikül duvar hareket bozukluğu tespit edilenlerin anjiyografi sonrası netrin-1 düzeyleri yüksek bulundu.
8. Çalışmadaki hastalardan diyabeti olanların geliş netrin-1 değeri yüksek bulundu.
9. Vakaların hastaneye yatış ve anjiyografi sonrası üre değerleri değişmezken kreatinin, troponin ve CK-MB değerleri değişmiştir. Kreatinin düşerken troponin ve CK-MB yükselmiştir.
10. Risk skorlarından biri olan TİMİ'de yüksek riskte netrin değerinin düşüğe göre daha yüksek olacağını düşünüyorduk çalışmamızda yüksek riskte netrin -1 değeri daha yüksek tespit edildi.
11. Bir diğer risk skoru olan GRACE'de hastaneye başvuru sırasında alınan netrin-1 düzeyleri GRACE orta, yüksek risk grubunda düşük risk grubuna göre yüksek bulundu; risk skorları içinde netrin -1 risk faktörü olarak kullanılabilir.

Akut koroner sendromda yeni biyobelirteçlere ihtiyaç olduğu açıktır. Literatürde akut koroner sendromda prognoz, mortaliteyi belirlemede birçok belirteçler kullanılmıştır ayrıca çok sayıda risk skorlamasıda kullanılmaktadır. Çalışmamızda akut koroner sendromlu hastalarda tanı esnasında netrin-1 düzeyi yüksek. Netrin-1 düzeylerinin mortalite ile ilişkisi yoktur. Anjiyografi ve anjiyografi sonrası TİMİ 3 akım sağlanan hastalarda netrin -1 değeri daha düşüktür. GRACE ve TİMİ gibi risk skorlarında risk düzeyi yüksek olanlarda netrin -1 daha yüksektir.

8.KISITLILIKLAR

Hasta sayısının azlığı çalışmamızın en önemli kısıtlayıcı faktörüdür. Sadece bir biyomarkerın etkinliğinin değerlendirdik, netrin 1 ile beraber tanı ve prognozda değeri olan diğer biyobelirteçlerin de kullanılması gerektiğini düşünmekteyiz. Hastaların mortalite açısından altı ay takibi olması gerektiğini düşünmekteyiz. Netrin çok yeni bir belirteç olup literatürde de fazla bilgi olmaması nedeniyle çalışma sonuçlarımızda kısıtlılık olabilir.

9.ÖZET

Giriş

Biz bu çalışmada acil servise akut koroner sendrom nedeniyle başvuran hastalarda serum netrin 1 düzeylerinin hastaneye geliş, anjiyografi sonrası farklı olup olmadığını ayrıca tanı ve prognoz üzerine etkisi belirlenmeyi amaçladık.

Metot

Çalışma Ekim 2013 ile Mart 2014 tarihleri arasında Konya Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğinde yapıldı. Akut koroner sendrom tanısı alan çalışma kriterlerine uygun hastalar STEMI ve NSTEMI olarak ikiye ayrıldı. hastalara KİLLİPS, STEMI TİMİ, NSTEMI TİMİ, GRACE gibi risk skorlaması yapıldı. Kontrol grubu acil servise başvuran herhangi bir hastalığı olmayan sağlıklı erişkinden oluşturuldu . Her iki grupta netrin-1 düzeyleri çalışıldı.

Bulgular

Çalışmaya 188 hasta ve 50 kontrol grubu olmak üzere toplam 233 kişidahil edildi. Vaka grubunun yaş ortalaması kontrol grubunun yaş ortalaması arasında fark yoktur. Vaka grubunun hastaneye geliş netrin -1 düzeyleri kontrol grubundan daha yüksekti. ($p<0,001$) Vakaların hastaneye kabul ($1,53\pm0,19$) ve anjiyografi sonrası alınan netrin -1 ($1,49\pm0,19$) düzeyleri farklı bulundu ($p:0,049$). Anjiyografi sonrası TİMİ 3 akım sağlanan hasta grubunda netrin -1 düzeyleri düşük tespit edildi ($p:0,039$). Geliş netrin-1 değerleri NSTEMI TİMİ ve GRACE ile koroleydi ($r: 0,3$, $r:0,2$, $p< 0.05$ sırasıyla).Hastaneye başvuru sırasında alınan netrin -1 düzeyleri GRACE orta,

yüksek risk grubunda düşük risk grubuna göre anlamlı olarak farklı tespit edildi.(p:0.017).Yapılan Post Hoc analizinde bu farklılığın 1.grup ile 2. Grup ve 1. Grup ile 3. Grup arasındaki farklılıktan kaynaklandığı tespit edildi. 2. Grup ile 3. Grup arasında anlamlı fark yoktu (p>0,05) .

Tartışma

Netrin-1'ler nöral ve vasküler gelişim için önemli öncü proteinleridir, Netrin-1'in ateroskleroz, anjiyogenez ve iskemi-reperfüzyon hasarında önemli bir kardiyoprotektif ajandır.Literatürde akut koroner sendronda tanı prognoz ve risk skorlamasında birçok belirteçler kullanılmıştır.

Sonuç

Çalışmamız bu konuda yapılmış ilk çalışma olup akut koroner sendromda netrin-1 düzeyi yüksektir. Anjiyografi sonrası TİMİ 3 akım sağlanan hastalarda netrin -1 düşüktür. TİMİ ve GRACE gibi risk skorlarında risk grubu arttıkça netrin -1 düzeyi artmıştır. Netrin-1 düzeylerinin mortalite ile ilişkisi yoktur.

10. ABSTRACT

İntroduction

In this study we aimed to determine whether there is difference in netrin 1 levels between hospital admission and after angiography at patients who are admitted to emergency service with acute coronary syndrome and also its effects about differential diagnosis and prognosis.

Methods

This study was conducted from october 2013 to march 2014 in the emergency department at Konya Research and Education Hospital .Patients who are meeting inclusion criterias and diagnosed with acute coronary syndrome ; were divided into two groups as STEMI and NSTEMI. Risk scoring systems like KILLIPS, STEMI TİMİ, NSTEMI TİMİ, GRACE were used for this study. Control groups consisted of healthy adults without any diseases. Netrin 1 levels were evaluated for both groups.

Results

233 participants who consist of 188 patients and 50 control groups were included in the study. Netrin 1 levels on admission to hospital was higher at case group comparing to control group ($p < 0,001$). Differences were observed in netrin 1 levels between admission to hospital ($1,53 \pm 0,19$) and after angiography ($1,49 \pm 0,19$). ($p: 0,049$). Netrin 1 levels were low after angiography at TIMI 3 flow provided patient group ($p: 0,039$). Arrival netrin 1 values were compatible with NSTEMI TIMI and GRACE ($r: 0,3$, $r: 0,2$, $p < 0.05$ respectively). Netrin 1 levels were significantly different in GRACE intermediate-high risk group comparing to GRACE low risk group on admission to hospital. ($p: 0.017$). on post hoc analysis determined that ; this difference was caused by differences between 1st group with 2nd group and 1st group with 3rd group. There were no significant differences between 2nd group and 3rd group ($p > 0,05$)

Discussion

Netrin 1 is an important precursor protein for neural and vascular development. It is an important cardioprotective agent in atherosclerosis , angiogenesis and ischemia reperfusion damage. In recent literature there are several markers which are used for diagnosis , prognosis and risk scoring of acute coronary syndrome.

Conclusion

Our study is the first study which is made about this topic. Netrin 1 levels are high on atherosclerosis. Netrin 1 levels are low after angiography at TIMI 3 flow provided patients. At TIMI and GRACE scoring systems higher risk groups causes increase in netrin 1 levels . There is no correlation between netrin 1 levels and mortality.

11.KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1269-1276
2. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart journal* 2007;28:1598-1660
3. Alpert J, Thygesen K, for the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined – a consensus document of The Joint of the European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000;36:959–69.
4. 2112. Yasmin MC, Wallace S, Mackenzie IS, et al: C-reactive protein is associated with arterial stiffness in apparently healthy individuals. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004;24:969-974.
5. Wang CH, Kuo LT, Hung MJ, Cherng WJ. Coronary vasospasm as a possible cause of elevated cardiac troponin I in patients with acute coronary syndrome and insignificant coronary artery disease. *Am Heart J* 2002;144:275-81.
- 6 . Bigi R, Cortigiani L, Colombo P, Desideri A, Bax JJ. Parodi O. Prognostic and clinical correlates of angiographically diffuse non-obstructive coronary lesions. *Heart* 2003;89:1009
7. Amanullah AM, Lindvall K. PredischARGE exercise echocardiography in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Clin Cardiol* 1992;15:417–423.
8. Stubbs P, Collinson P, Moseley D, Greenwood T, Noble M. Prospective study of the role of cardiac troponin T in patients admitted with unstable angina. *Br Med J* 1996;313:262-4.

- 9.** Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, et al. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1997;96:4202–10.
- 10.** Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KA, Julian D, Lengyel M, Neumann FJ, Ruzyllo W, Thygesen C, Underwood SR, Vahanian A, Verheugt FW, Wijns W. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003;24:28–66.
- 11.** Omland T, Persson A, Ng L et al. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:2913–8.
- 12.** Conti CR, Greene B, Pitt B, Griffith L, Humphries O, Brawley R, Taylor D, Bender H, Gott V, Ross RS. Coronary surgery in unstable angina pectoris. *Circulation* 1971;44(suppl II):II-154.
- 13.** Fowler NO. "Preinfarctional" angina. A need for an objective definition and for a controlled clinical trial of its management. *Circulation* 1971;44:755-8.
- 14.** GRACE Investigators. Rationale and design of the GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) project: a multinational registry of patients hospitalized with acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2001;141:190–199.
- 15.** Birkhead JS, Walker L, Pearson M, Weston C, Cunningham AD, Rickards AF. Improving care for patients with acute coronary syndromes: initial results from the National Audit of Myocardial Infarction Project (MINAP). *Heart* 2004;90:1004–1009.
- 16.** Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, Goodman SG, Granger CB, Steg PG, Gore JM, Budaj A, Avezum A, Flather MD, Fox KA. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–2733.
- 17.** Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome;

findings from the GlobalRegistry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002;23:1177–1189.

18. Hasdai D, Behar S, Boyko V, Danchin N, Bassand JP, Battler A. Cardiac biomarkers and acute coronary syndromes—the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes Experience. *Eur Heart J* 2003;24:1189–1194

19. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey

20. Gibson RS. Non-Q-Wave myocardial infarction: diagnosis prognosis, and management. *Curr Probl Cardiol* 1988;13:9-71.

21. Nicholson M, Roubin G, Bernstein L et al: Prognosis after initial non Q wave myocardial infarction related to coronary arterial anatomy. *J Am Coll Cardiol* 1983;52:462-465.

22. Willich ST, Stone PH, Muller JE et al. :High risk subgroups of patients with non-Q-wave myocardial infarction based on direction and severity of ST segment deviation. *Am J Heart J* 1987;114:1110-1118.

23. .Circulation 1989;80:1166-75.,33,34).) . of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *Eur Heart J* 2002;23:1190–1201

24. Stenestrand U, Wallentin L. Early statin treatment following acute myocardial infarction and 1-year survival. *JAMA* 2001;285:430–436

25. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998;80:40–44. Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26.

26. Hoekstra JW, Pollack CV Jr, Roe MT, Peterson ED, Brindis R, Harrington RA, Christenson RH, Smith SC, Ohman EM, Gibler WB. Improving the care of patients

with non-ST-elevation acute coronary syndromes in the emergency department: the CRUSADE initiative. *Acad Emerg Med* 2002;9:1146–1155

27. Hamm C, Heeschen C, Falk E, Fox KAA. Acute coronary syndromes: pathophysiology, diagnosis and risk stratification. In: Camm AJ, Luescher TF, Serruys PW, ed. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. Oxford: UK, Blackwell Publishing; 2006. p333–366.

28. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361–366.105. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365–372.

29. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002;420:868–874.

30. Willerson JTGP, Eidt J, Campbell WB, Buja M. Specific platelet mediators and unstable coronary artery lesions: experimental evidence and potential clinical implications. *Circulation* 1989;80:198-205.

31. Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the ‘vulnerable’ patient. *Circulation* 2004;110:1926–1932.

32. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899–1906

33. Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with ‘normal’ coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–484.

34. Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995;92:2058–2065.

35. Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006;114:1863–1872.

36. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death: autopsy evidence of recurrent mural thrombosis

with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation*. 1985;71:699–708.

37. Shemesh J, Stroh CI, Tenenbaum A, et al. Comparison of coronary calcium in stable angina pectoris and in first acute myocardial infarction utilizing double helical computerized tomography. *Am J Cardiol*. 1998;81:271–275.

38 . Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J*. 2002;144:1012–1017.

39. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004;126:461–469.

40- Stefanadis C, Wooley CF, Bush CA, Kolibash AL, Boudoulas J. Aortic distensibility abnormalities in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1987;59:1300-1304. 2. Eren M, Gorgulu Ş, Uslu N, Celik S, Dağdeviren B, Tezel T. Relation between aortic stiffness and left ventricular diastolic function in patients with hypertension, diabetes, or both. *Heart* 2004;90:37-43

41. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001;358:1533-8.

42. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, Wharton DR, Calhoun FB. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998;31:3-11

43. Almeda FQ, Calvin JE, Parrillo JE, Sun FG, Barron JT. Prevalence of angiographically significant stenosis in patients with chest pain and an elevated troponin I level and normal creatin kinase and creatin kinase-MB levels. *Am J Cardiol* 2001;87:1286-9

44. Schwartz SM, Heimark RL, Majesky MW, et al. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70:1177-209.

45. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW,

Ganz LI, AndersonHV, Braunwald E. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997;30:133

46. Thygesen K, Alpert JS, White HD and on behalf of the Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology* 2007;50:2173-2195

47. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, Wallentin L, Grande P. 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;41:905–915.

48. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999;84:379–385

49. Kaul P, Fu Y, Chang WC, Harrington RA, Wagner GS, Goodman SG, Granger CB, Moliterno DJ, Van de Werf F, Califf RM, Topol EJ, Armstrong PW. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64–71.

50. de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, Cheriex EC, Dassen WR, Brugada P, Penn OC, Wellens HJ. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989;117:657–665.

51. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990;5:365-73.

52. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially

normal or non-specific electrocardiograms. (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989;64:1087-92.

53. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:574–581.

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

55. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergencyroom triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648 –53.

56. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. *N Engl J Med* 1992;327:146–50.

57. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, McDonald KM, Go AS, Hlatky MA. The Prognostic Value of Troponin in Patients With Non-ST Elevation Acute Coronary Syndromes: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:478–85.

58. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L, and the FRISC II Investigators. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: A FRISC II Substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:979-86.

59. Lindahl B, Venge P, Wallentin L, for the FRISC Study Group. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. *Circulation* 1996;93:1651-7.

60. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuzzi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid a protein in severe unstable angina. *N Engl J Med* 1994;331:417–424.

61. Lindahl B, Toss H, Siegbah A, et al. for the FRISC Study Group. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med* 2000;343:1139–47.

- 62.** James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, Barnathan ES, Califf R, Topol EJ, Simoons ML, Wallentin L. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other riskmarkers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction inpatients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Openoccluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation* 2003;108: 275–281.
- 63.** de Lemos JA, Morrow DA, Bentley JH, Omland T, Sabatine MS, McCabe CH, Hall C, Cannon CP, Braunwald E. The prognostic value of B-type natriuretic peptide in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2001;345:1014–1021.
- 64.** Morrow DA, Cannon CP, Jesse RL, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, Wu AHB, Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007;115:e356–e375
- 65.** Jernberg T, Stridsberg M, Venge P, Lindahl B. N-terminal pro brain natriuretic peptide on admission for early risk stratification of patients with chest pain and no ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40:437–445.
- 66.** Heeschen C, Hamm CW, Mitrovic V, Lantelme NH, White HD. N-terminal pro-B-type natriuretic peptide levels for dynamic risk stratification of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;110: 3206–3212.
- 67.** Mueller C, Laule-Kilian K, Schindler C, Klima T, Frana B, Rodriguez D, Scholer A, Christ M, Perruchoud AP. Cost-effectiveness of B-type natriuretic peptide testing in patients with acute dyspnea. *Arch Intern Med* 2006;166:1081–1087.
- 68.** Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, Granger CB, Ohman EM, Holmes DR Jr. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002;106:974–980.
- 70.** Weber JA, van Zanten AP. Interferences in current methods for measurements of creatinine. *Clin Chem* 1991;37:695–700.

- 71.** Coll E, Botey A, Alvarez L, Poch E, Quinto L, Saurina A, Vera M, Piera C, Darnell A. Serumcystatin C as a new marker for noninvasive estimation of glomerular filtration rate and as a marker for early renal impairment. *Am J Kidney Dis* 2000;36:29–34
- 72.** Shlipak MG, Sarnak MJ, Katz R, Fried LF, Seliger SL, Newman AB, Siscovick DS, Stehman-Breen C. Cystatin C and the risk of death and cardiovascular events among elderly persons. *NEngl J Med* 2005;352:2049–2060
- 73.** Safstrom K, Lindahl B, Swahn E. Risk stratification in unstable coronary artery disease— exercise test and troponin T from a gender perspective. FRISC-Study Group. Fragmin during InStability in Coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2000;35:1791–800.
- 74.** Safstrom K, Nielsen NE, Bjorkholm A, et al. Unstable coronary artery disease in postmenopausal women. Identifying patients with significant coronary artery disease by basic clinical parameters and exercise test. IRIS Study Group. *Eur Heart J* 1998;19:899–907.).
- 75.** Nyman I, Larsson H, Areskog M, et al. The predictive value of silent ischemia at an exercisetest before discharge after an episode of unstable coronary artery disease. RISC Study Group. *Am Heart J* 1992;123:324–31.).
- 76.** Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, Mark DB, McCallister BD, Mooss AN, O'Reilly MG, Winters WL Jr. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *Circulation*. 2002;106:1883–1892.).
- 77.** Lindvall K, Bevegard S. Prognostic significance of exercise thallium-201 myocardial perfusion imaging compared to stress echocardiography and clinical variables in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Int J Cardiol* 1993;39:7178.
- 78.** Brown KA. Prognostic value of thallium-201 myocardial perfusion imaging in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *J Am Coll Cardiol* 1991;17:1053–1057.

- 79.** Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, Hendel RC, Pope JH, Ruthazer R, Spiegler EJ, Woolard RH, Selker HP. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA* 2002;288:2693–2700
- 80.** Wackers FJ, Lie KI, Liem KL, et al: Potential value of thallium-201 scintigraphy as a means of selecting patients for the coronary care unit. *Br Heart J* 41:111-117, 1979
- 81.** Okada RD, Glover D, Gaffney T, et al: Myocardial kinetics of technetium-99m-hexakis- methoxy-2-methylpropyl-isonitrile. *Circulation* 77:491-498, 1988
- 82.** Bilodeau L, Theroux P, Gregoire J, et al: Technetium- 99m sestamibi tomography in patients with spontaneous chest pain: Correlations with clinical, electrocardiographic and angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 18:1684-1691, 1991
- 83.** Hilton TC, Thompson RC, Williams HJ, et al: Technetium- 99m sestamibi myocardial perfusion imaging in the emergency room evaluation of chest pain. *J Am Coll Cardiol* 23:1016-1022, 1994).
- 84.** Dirksen MS, Jukema JW, Bax JJ, Lamb HJ, Boersma E, Tuinenburg JC, Geleijns J, van der Wall EE, de Roos A. Cardiac multidetector-row computed tomography in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 2005;95:457–461.
- 85.** Mollet NR, Cademartiri F, van Mieghem CA, et al. High-resolution spiral computed tomography coronary angiography in patients referred for diagnostic conventional coronary angiography. *Circulation* 2005;112:2318–23.
- 86-** Leschka S, Alkadhi H, Plass A, et al. Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience. *Eur Heart J* 2005;26:1482–7.
- 87-** Raff GL, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:552–7.
- 88 -** Leber AW, Knez A, von Ziegler F, et al. Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative

study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound. J Am Coll Cardiol 2005;46:147–54.

89- Ropers D, Rixe J, Anders K, et al. Usefulness of multidetector row spiral computed tomography with 64- 60.6-mm collimation and 330-ms rotation for the noninvasive detection of significant coronary artery stenoses. Am J Cardiol 2006;97:343–8.

90 - Schuijf JD, Pundziute G, Jukema JW, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice multislice computed tomography in the noninvasive evaluation of significant coronary artery disease. Am J Cardiol 2006;98:145–8.

91- Ehara M, Surmely JF, Kawai M, et al. Diagnostic accuracy of 64-slice computed tomography for detecting angiographically significant coronary artery stenosis in an unselected consecutive patient population: comparison with conventional invasive angiography. Circ J 2006;70:564–65

92. Kontos MC, Jesse RL, Anderson FP, et al: Comparison of myocardial perfusion imaging and cardiac troponin I in patients admitted to the emergency department with chest pain. Circulation 99:2073-2078, 1999

93- Nikolaou K, Knez A, Rist C, et al. Accuracy of 64-MDCT in the diagnosis of ischemic heart disease. Am J Roentgenol 2006;187:111–17

94 - Dorgelo J, Willems TP, Geluk CA, et al. Multidetector computed tomography guided treatment strategy in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a pilot study. Eur Radiol 2005;15:708–13.).

95- Goldstein JA, Gallagher MJ, O'Neill WW, et al.: A randomized controlled trial of multislice coronary computed tomography for evaluation of acute chest pain. J Am Coll Cardiol 2007;49:863-71.

96- Meijboom WB, Mollet NR, Van Mieghem CA, Weustink AC, Pugliese F, van Pelt N, Cademartiri F, Vourvouri E, de Jaegere P, Krestin GP, de Feyter PJ. 64-Slice CT coronary angiography in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome. Heart. 2007 Nov;93:1325-6.

- 97.-** Steinberg HO, Tarshoby M, Monestel R, Hook G, Cronin J, Johnson A, Bayazeed B, Baron AD. Elevated circulating free fatty acid levels impair endothelium-dependent vasodilation. *J Clin Invest* 100: 1230–1239; 1997.
- 98.** Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998;80:40-44 . Andersen HR. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26:18–26.
- 99.** Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002;143:205–216.
- 100.** Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001;103:3062–3068.
- 101.** Lev EI, Battler A, Behar S, Porter A, Haim M, Boyko V, Hasdai D. Frequency, characteristics, and outcome of patients hospitalized with acute coronary syndromes with undetermined electrocardiographic patterns. *Am J Cardiol* 2003;91:224–227.)
- 102-** Nichols WW, O'Rourke M: McDonald's Blood Flow in Arteries: Theoretical, Experimental and Clinical Principles, ed 4. London, Arnold, 1998, pp 54-401.)
- 103-** Safar ME, Levy BI, Struijker-Boudier H: Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation* 2003;107:2864-2869.)
- 104 .** Laurent S, Hayoz D, Trazzi S, et al. Isobaric compliance of the radial artery is increased in patients with essential hypertension. *J Hypertens.* 1993;11:89–98
- 105 .** Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, et al. Incremental prognosis of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina. *Am J Cardiol* 1998;82:715–19.

- 106** - Kullo U, Bielak LF, Turner ST, Sheedy PF, et al. Aortic pulse wave velocity is associated with the presence and quantity of coronary artery calcium:a community based study. *Hypertension* 2006;47:174-179)
- 107.** Freitas, C., Larrivee, B., Eichmann, A., 2008. Netrins and UNC5 receptors in angiogenesis. *Angiogenesis* 11, 23–29.
- 108.** Ishii N, Wadsworth WG, Stern BD, Culotti JG, Hedgecock EM: UNC-6, a laminin-related protein, guides cell and pioneer axon migrations in *C. elegans*. *Neuron* 1992, 9:873-881.
- 109.** Nakashiba T, Ikeda T, Nishimura S, Tashiro K, Honjo T, Culotti JG, Itohara S: Netrin-G1: a novel glycosyl phosphatidylinositol-linked mammalian netrin that is functionally divergent from classical netrins. *J Neurosci* 2000, 20:6540-6550.
- 110.** Basnakian AG. Netrin-1: A potential universal biomarker for acute kidney injury. Article in Press *Am J Physiol Renal Physiol*. 2008.
- 111.** Serafini T, Kennedy TE, Galko MJ, Mirzayan C, Jessell TM, Tessier-Lavigne M: The netrins define a family of axon outgrowth-promoting proteins homologous to *C. elegans* UNC-6. *Cell* 1994, 78:409-424.
- 112.** Wang H, Copeland NG, Gilbert DJ, Jenkins NA, Tessier-Lavigne M: Netrin-3, a mouse homolog of human NTN2L, is highly expressed in sensory ganglia and shows differential binding to netrin receptors. *J Neurosci* 1999, 19:4938-4947.
- 113.** Yin Y, Sanes JR, Miner JH: Identification and expression of mouse netrin-4. *Mech Dev* 2000, 96:115-119.
- 114.** Castets M, Mehlen P. Netrin-1 role in angiogenesis: to be or not to be a pro-angiogenic factor? *Cell Cycle* 2010;9:1466–71
- 115.** Nguyen A, Cai H. Netrin-1 induces angiogenesis via a DCC-dependent ERK1/2-eNOS feed-forward mechanism. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006;103:6530–5.
- 116** Durrani S, Haider KH, Ahmed RP, Jiang S, Ashraf M. Cytoprotective and pro-angiogenic activity of ex-vivo netrin-1 transgene overexpression protects the heart against ischemia–reperfusion injury. *Stem Cells Dev* 2012;21:1769–78.

- 117.** Lu H, Wang Y, He X, Yuan F, Lin X, Xie B, Tang G, Huang J, Tang Y, Jin K, Chen S, Yang GY. Netrin-1 hyperexpression in mouse brain promotes angiogenesis and long-term neurological recovery after transient focal ischemia. *Stroke* 2012;43:838–43.
- 118.** Xie H, Zou L, Zhu J, Yang Y. Effects of netrin-1 and netrin-1 knockdown on human umbilical vein endothelial cells and angiogenesis of rat placenta. *Placenta* 2011;32:546–53.
- 119.** Larrivée B, Freitas C, Trombe M, Lu X, Delafarge B, Yuan L, Bouvrée K, Bréant C, Del Toro R, Bréchet N, Germain S, Bono F, Dol F, Claes F, Fischer C, et al. Activation of the UNC5B receptor by netrin-1 inhibits sprouting angiogenesis. *Genes Dev* 2007;21:2433–47.
- 120.** Bouvrée K, Larrivée B, Lu X, Yuan L, DeLafarge B, Freitas C, Mathivet T, Bréant C, Tessier-Lavigne M, Bikfalvi A, Eichmann A, Pardanaud L. Netrin-1 inhibits sprouting angiogenesis in developing avian embryos. *Dev Biol* 2008;318:172–83.
- 121.** Russell R. Atherosclerosis: an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.
- 122.** Moore KJ, Tabas I. Macrophage in the pathogenesis of atherosclerosis. *Cell* 2011;145:341–55.
- 123.** Libby P, Aikawa M. Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets. *Nat Med* 2002;8:1257–62.
- 124.** Bellingan GJ, Caldwell H, Howie SE, Dransfield I, Haslett C. In vivo fate of the inflammatory macrophage during the resolution of inflammation: inflammatory macrophages do not die locally, but emigrate to the draining lymph nodes. *J Immunol* 1996;157:2577–85.
- 125.** Randolph GJ. Emigration of monocyte-derived cells to lymph nodes during resolution of inflammation and its failure in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2008;19:462–8.
- 126.** Rong JX, Li J, Reis ED, Choudhury RP, Dansky HM, Elmaleh VI, Fallon JT, Breslow JL, Fisher EA. Elevating high-density lipoprotein cholesterol in apolipoprotein

E-deficient mice remodels advanced atherosclerotic lesions by decreasing macrophage and increasing smooth muscle cell content. *Circulation* 2001;104:2447–52.

127. Llodrá J, Angeli V, Liu J, Trogan E, Fisher EA, Randolph GJ. Emigration of monocyte-derived cells from atherosclerotic lesions characterizes regressive, but not progressive, plaques. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2004;101:11779–84.

128. Feig JE, Parathath S, Rong JX, Mick SL, Vengrenyuk Y, Grauer L, Young SG, Fisher EA. Reversal of hyperlipidemia with a genetic switch favorably affects the content and inflammatory state of macrophages in atherosclerotic plaques. *Circulation* 2011;123:989–98.

129. Ly NP, Komatsuzaki K, Fraser IP, Tseng AA, Prodhon P, Moore KJ, Kinane TB. Netrin-1 inhibits leukocyte migration in vitro and in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:14729–34.

130. Mirakaj V, Thix CA, Laucher S, Mielke C, Morote-Garcia JC, Schmit MA, Henes J, Unertl KE, Köhler D, Rosenberger P. Netrin-1 dampens pulmonary inflammation during acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:815–24.

131. Rosenberger P, Schwab JM, Mirakaj V, Masekowsky E, Mager A, Morote-Garcia JC, Unertl K, Eltzschig HK. Hypoxia-inducible factor-dependent induction of netrin-1 dampens inflammation caused by hypoxia. *Nat Immunol* 2009;10:195–202.

132. Van Gils JM, Derby MC, Fernandes LR, Ramkhelawon B, Ray TD, Rayner KJ, Parathath S, Distel E, Feig JL, Alvarez-Leite JI, Rayner AJ, McDonald TO, O'Brien KD, Stuart LM, Fisher EA, et al. The neuroimmune guidance cue netrin-1 promotes atherosclerosis by inhibiting the emigration of macrophages from plaques. *Nat Immunol* 2012;13:136–43.

133. Swirski FK, Nahrendorf M, Libby P. The ins and outs of inflammatory cells in atheromata. *Cell Metab* 2012;15:135–6.

134. Ramkhelawon B, Yang Y, Van Gils JM, Hewing B, Rayner KJ, Parathath S, Guo L, Oldebeken S, Feig JL, Fisher EA, Moore KJ. Hypoxia induces netrin-1 and Unc5b in atherosclerotic plaques: mechanism for macrophage retention and survival. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2013;33:1180–8.

- 135.** Prasad A, Stone GW, Holmes DR, Gersh B. Reperfusion injury, microvasculardysfunction, and cardioprotection: the dark side of reperfusion. *Circulation* 2009;120:2105–12.
- 136.** Yellon DM, Hausenloy DJ. Myocardial reperfusion injury. *N Engl J Med* 2007;357:1121–35.
- 137.** Kim HK, Kang SW, Jeong SH, Kim N, Ko JH, Bang H, Park WS, Choi TH, Ha YR, Lee YS, Youm JB, Ko KS, Rhee BD, Han J. Identification of potential target genes of cardioprotection against ischemia–reperfusion injury by express sequencetags analysis in rat hearts. *J Cardiol* 2012;60:98–110.
- 138.** Thuny F, Lairez O, Roubille F, Mewton N, Rioufol G, Sportouch C, Sanchez I, Bergerot C, Thibault H, Cung TT, Finet G, Argaud L, Revel D, Derumeaux G, Bonnefoy-Cudraz E, et al. Post-conditioning reduces infarct size and edema in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012;59:2175–81.
- 139.** Zhang J, Cai H. Netrin-1 prevents ischemia–reperfusion induced myocardial infarction via a DCC/ERK1/2/eNOSs1177/NO/DCC feed-forward mechanism. *J Mol Cell Cardiol* 2010;48:1060–70.
- 140.** Siu KL, Zhang J, Lotz C, Ping P, Cai HL. Netrin-1 abrogates ischemia–reperfusion induced cardiac mitochondrial dysfunction via attenuation of NOX4 and NOS uncoupling. *Circulation* 2011;124:A16331.
- 141.** Ovize M, Baxter GF, Di Lisa F, Ferdinandy P, Garcia-Dorado D, Hausenloy DJ, Heusch G, Vinten-Johansen J, Yellon DM, Schulz R. Post-conditioning and protection from reperfusion injury: where do we stand? Position paper from the Working Group of Cellular Biology of the Heart of the European Society of Cardiology. *Cardiovasc Res* 2010;87:406–23.
- 142.** Bouhidel OJ, Cai LH. Postconditioning with netrin-1 protects against myocardial ischemia–reperfusion injury via a DCC/ERK1/2/eNOS mechanism. *Circulation* 2011;124:A17337.

- 143.** Baker KA, Moore SW, Jarjour AA, Kennedy TE: When a diffusible axon guidance cue stops diffusing: roles for netrins in adhesion and morphogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 2006, 16: 529-534.
- 144.** Mehlen P, Furne C: Netrin-1: when a neuronal guidance cue turns out to be a regulator of tumorigenesis. *Cell Mol Life Sci* 2005, 62:2599-2616.
- 145.** Williams ME, Lu X, McKenna WL, Washington R, Boyette A, Strickland P, Dillon A, Kaprielian Z, Tessier-Lavigne M, Hinck L: UNC5A promotes neuronal apoptosis during spinal cord development independent of netrin-1. *Nat Neurosci* 2006, 9: 996-998.
- 146.** Reeves WB, Kwon O, Ramesh G. Netrin-1 and kidney injury. II. Netrin-1 is an early biomarker of acute kidney injury. *Am J Physiol Renal Physiol.* 2008; 294:F731–F738.
- 147.** Ariza-Solé A, Formiga F, Lorente V ; Efficacy of bleeding risk scores in elderly patients with acute coronary syndromes. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed).* 2014 Jun;67(6):463-70.
- 148.** Leurent G, Garlantézec R, Auffret V, Hacot JP, Coudert I, Filippi E, Rialan A. Gender differences in presentation, management and in hospital outcome in patients with ST-segment elevation myocardial infarction: Data from 5000 patients included in the ORBI prospective French regional registry *Arch Cardiovasc Dis.* 2014 Jun 5. pii: S1875-2136(14)00081-3
- 149.** El-Menyar A, Zubaid M, Shehab A, Bulbanat B, Albustani N, Alenezi F, Al-Motarreb A, Singh R, Asaad N, Al Suwaidi J. Prevalence and impact of cardiovascular risk factors among patients presenting with acute coronary syndrome in the middle East. *Clin Cardiol.* 2011 Jan;34(1):51-8.
- 150.** Muhammed Salama, Hüseyin Altuğ Çakmak, Kahraman Coşansu, Barış İkitimur, Bilgehan Karadağ, Rasim Enar Akut koroner sendromlarda standart risk skorlamalarıyla birlikte gelişteki NT-proBNP düzeyinin 6 aylık mortalite ve morbiditeye etkileri *Türk Kardiyol Dern Arş* 2010, Suppl 2
- 151.** Aragam KG, Tamhane UU, Kline-Rogers E, Li J, Fox KA, Goodman SG, Eagle KA, Gurm HS. Does simplicity compromise accuracy in ACS risk prediction? A retrospective analysis of the TIMI and GRACE risk scores. *PLoS One* 2009;4:e7947.

- 152.**Erdem Diker, Özlem Özcan Çelebi, Savaş Çelebi, Gökhan Ergun, Sinan AydoğduAkut ST segment yükseltisiz miyokard enfarktüsünde TIMI risk skoruyla hastaneye kabuldeki hs-C-reaktif protein arasındaki ilişkiTürk Kardiyo Derneği Arş 2010, Suppl 2
- 153.** Krishna G. Aragam, Umesh U. Tamhane, Eva Kline-Rogers, Jin Li, Keith A. A. Fox, Shaun G. Goodman, Kim A. Eagle, and Hitinder S. GurmDoes Simplicity Compromise Accuracy in ACS Risk Prediction? A Retrospective Analysis of the TIMI and GRACE Risk Scores PLoS One. 2009; 4(11): e7947.
- 154.**K. Ivelik, R. Koylu, E. Akinci, B. Cander, Z.D. Dundar Determination of Netrin-1 Levels in Patients that Applied to Emergency Department with Stroke and its Effects on Survival for 6 Months sözlü sunusu.
- 155.** Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, et al. JAMA 2000; 284:835.
- 156.** Gumina RJ, Wright RS, Kopecky SL, Miller WL, Williams BA, Reeder GS, et al. Strong predictive value of TIMI risk score analysis for in-hospital and long-term survival of patients with right ventricular infarction. Eur Heart J 2002;23:1678-83
- 157.** Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000;284:835-42.2002.
- 158.**Barbara Elisabeth Stähli, Keiko Yonekawa, Lukas Andreas Altwegg, Christophe Wyss, Clinical Criteria Replenish High-Sensitive Troponin and Inflammatory Markers in the Stratification of Patients with Suspected Acute Coronary Syndrome Published online Jun 3, 2014
- 159.** Amar R. Prabhudesai, M.A. Srilakshmi, M.J. Santosh, Gurappa G. Shetty, Kiron Varghese, Chandrakant B. Patil, and Shamanna S. Iyengar Validation of the GRACE score for prognosis in Indian patients with acute coronary syndromes Indian Heart J. May 2012; 64(3): 263–269.
- 160.**Mahmut Açikel, Mustafa Kemal Erol, Mustafa Yılmaz, Engin Bozkurt, Şule Karakelleoğlu St Segment Elevasyonu Olmayan Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Kabulde Ölçülen Troponin T İle Koroner Aterosklerozun Şiddeti Ve Sol Ventrikül Duvar Hareketleri Arasındaki İlişki AÜTD 2003 35: 33-36

- 161.** Yasin TÜRKER ,Abdullah DOĞAN ,Mehmet ÖZAYDIN ,Atilla İÇLİ ,Doğan ERDOĞAN ST Yükselmesiz Akut Koroner Sendromda Sorumlu Lezyon Ciddiyeti ile N-Terminal Pro B-Tipi Natriüretik Peptit İlişkisi Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci 2008;20(3):157-62
- 162** Køber L, Torp-Pedersen C, Carlsen JE, Bagger H, Eliassen P, Lyngborg K, Videbaek J, Cole DS, Auclert L, Pauly NC.A clinical trial of the angiotensin-converting-enzyme inhibitor trandolapril in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. Trandolapril Cardiac Evaluation (TRACE) Study Group. N Engl J Med. 1995 Dec 21;333(25):1670-6.
- 163** Bartnik M, Malmberg K, Norhammar A, Tenerz A, Ohrvik J, Ryden L. Newly detected abnormal glucose tolerance: an important predictor of long-term outcome after myocardial infarction. Eur Heart J 2004;25:1990–1997.248
- 164.** Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. Diabet Med 2005;22: 1542–1550.
- 165.** Dotevall A, Hasdai D, Wallentin L, Battler A, Rosengren A. Diabetes mellitus: clinical presentation and outcome in men and women with acute coronary syndromes. Data from the Euro Heart Survey ACS. Diabet Med. 2005 Nov;22(11):1542-50.
- 166.** Tak E, Ridyard D, Badulak A, Giebler A, Shabeka U, Werner T, Clambey E, Moldovan R, Zimmerman MA, Eltzschig HK, Grenz A Protective role for netrin-1 during diabetic nephropathy. J Mol Med (Berl). 2013 Sep;91(9):1071-80
- 167.** Joseph Bertrand Bongo (MD), Dao Quan Peng (MD, PhD)The neuroimmune guidance cue netrin-1: A new therapeutic target in cardiovascular disease