



**T.C.
İSTANBUL ÜNİVERSİTESİ
CERRAHPAŞA TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

**ST ELEVASYONSUZ AKUT KORONER SENDROMLU
HASTALARDA BİLİRUBİN DÜZEYLERİ İLE KORONER
ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ VE YAYGINLIĞI
ARASINDAKİ İLİŞKİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Özge ÖZDEN TOK

**Tez Danışmanı
Prof. Dr. İbrahim KELEŞ**

İSTANBUL - 2013

ÖNSÖZ

Henüz okuma-yazmayı bilmezken istediğim “doktorluk” mesleğini hala heyecanla yapıyorum ve stetoskopumu boynuma astığımda kendimi dünyanın şanslı insanlarından biri gibi hissediyorum. Bunu yuvama “Cerrahpaşa Tıp Fakültesi” ne borçluyum. Burada başladım tıp hayatıma, 6 yılı bitirdim ve bana göre branşların en değerlisi olan “Kardiyoloji” uzmanı olmak üzereyim yine yuvamda. 10 yıllık Cerrahpaşa serüvenim gün gün gözümün önünden geçerken, eğitimimde katkısı olan tüm hocalarıma ve uzmanlarıma sonsuz saygı ve teşekkürlerimi sunmayı bir borç bilirim.

Bilimselliğin yanında, doktorluğun en önemli unsuru olan insanlarla iletişimi, yasal sorumluluklarımızı, etik olmayı, iş disiplini, otoritenin ve yöneticilik kavramının ne demek olduğunu öğreten; vurguladığı her şeyden çok büyük feyz aldığım ve hiçbir zaman unutmayacağım, asistanı olmaktan gurur duyduğum ve her bulduğum yerde kendisine layık olmak için hep çalışacağım saygıdeğer hocam Prof. Dr. Vural Ali Vural başta olmak üzere;

Tezimi tamamlamamda bana yardımcı olan, bilimsel anlamda sayısız fırsat yaratan ve desteğini hiçbir zaman esirgemeyen kardiyoloji ve insan ilişkileri konusunda birçok şey öğreten uzun süre severek birlikte çalıştığım, öğrenciliğimde en büyük heyecanla hazırlandığım staj olan “kardiyoloji” stajından sınavına girdiğim ve şimdi de asistanı olarak sınavına girecek olduğum sayın hocam Prof. Dr. İbrahim Keleş’e,

Kardiyoloji hakkında ilk fikirlerimin ve hevesimin oluşmasında en büyük katkısı olan; kardiyolojinin alfabesi olan EKG ile ilk tanıştıran, Cerrahpaşa’lı olmamla gurur duymamı sağlayan ancak emekliliğinden ötürü yeterince beraber çalışma şansını yakalayamadığım sayın hocam Prof. Dr. Sedat Tavşanoğlu’na,

Bana her şeyden önemli olanın “hasta” olduğunu, önce zarar vermemem gerektiğini ve sonra okuyup, hep araştırıp öğrenmeden geçirdiğim 5 dakika için bile o gün üzülmem gerektiğini her fırsatta hatırlatıp motive eden, bilimsel anlamda desteğini hep hissettiğim sayın hocam Prof. Dr. Rasim Enar’a,

Gece gündüz demeden sayısız hasta danıştığım ve her seferinde kafamda en ufak bir soru işareti kalmayacak şekilde sorularıma cevap veren, bana bilimin kanıta dayalı olduğunu ve bilimde “bence” kelimesinin yeri olmadığını, güncel kalmanın ne demek olduğunu, en zor durumlarda nasıl soğukkanlı olunacağını öğreten ve her türlü fırsatı veren, çalışma motivasyonumun kaynağı olan güven duygusunu benden hiçbir zaman esirgemeyen ve o güveni hakkını vermek için, benle gurur duyması için çok çalışacağım sayın hocam Prof. Dr. Zeki Öngen’ e ve kısa süre çalışmış olmamıza rağmen çalışma disiplini ve bilimselliğinden, deneyimlerinden kısa sürede bana çok şey kazandıran değerli hocam sayın Prof. Dr. Gül Öngen’e,

Uzun süre çalıştığım ve bana hastaların nasıl yakın takip edileceğini öğreten,

bilimsel anlamda destek olan, güleryüzü ve zerafetinden hiçbir zaman ödün vermeyen, ilgili, çok yönlü, öğrenciliğimden beri çok sevip saygı duyduğum sayın hocam Prof. Dr. Lale Koldaş'a,

Güçlü karakter ve bilimsel kişiliğin, şevkat ve iyi niyetlilik ile birlikte olabileceğini bize gösteren; fedakar, yenilikçi ve bütün sorunlarımıza kulak verip ilgilenen, hiçbir isteğimizi kırmamaya çalışan sayın hocam Prof. Dr. Hüsnüye Yüksel'e,

Ekokardiyografi laboratuvarında kazandırdıkları, bilimsel alanda yarattığı fırsatlar ve asistanı olarak bana değer verdiğini hissettirdiği, hiçbir zaman kırmadığı ve nezaketi için sayın hocam Prof. Dr. Barış İlerigelen'e,

Sadece hasta bakmak, bilimsel olmak değil çok yönlü ve sosyal olmanın da ne kadar önemli olduğunu öğrendiğim, "Bir sunum, dinleyenlerin aklında kalanlar ölçüsünde iyidir" düşüncesini beyinlerimizi iyice yerleştiren, beraber çalıştığımız dönemlerde beni hiçbir hasta ve hasta yakınına ezdirmeyen, her zaman arkamda olduğunu hissettiren, öğrenciliğimden beri anlattığı ve öğrettiği her şeyden çok büyük keyif aldığım sayın hocam Prof. Dr. Hakan Karpuz'a,

Ekokardiyografi laboratuvarında ve serviste hasta takip ederken bana destek olan, yol gösteren, bana güvendiğini hissettiren ve kendime olan güvenimde ve eğitim hayatımda büyük katkısı bulunan, hiçbir ricamı geri çevirmeyen sayın hocam Prof. Dr. Haşim Mutlu'ya,

Beraber çalıştığımız dönemlerde çok büyük keyif aldığım, güleryüzünü hiç esirgemeyen, acıma hissi olan ve hastaları ile yakından ilgilenen, hiçbir isteğimizi geri çevirmeyen ve kliniğimizin en pozitif karakterlerinden biri olan sayın hocam Yrd. Doç. Dr. Faruk Ayan'a,

Emekli olmuş olsa da beraber çalıştığımız dönemde asistanı olmaktan çok büyük keyif aldığım, deneyimlerinden yararlandığım sayın hocam Prof. Dr. Işık Başar'a,

Bana bilimsel birçok fırsat yaratan, desteğini nerede olursa olsun esirgemeyen öğrenciliğimden beri bilimsel anlamda örnek aldığım sayın hocam Prof. Dr. Serap Erdine'ye,

Asistanlık dönemim boyunca bilimsel anlamda büyük destek gördüğüm, hepimizin her sorusunu bütün mütevazılığı ile, bıkip usanmadan yanıtlayan, üzerimizde çok büyük emeği olan yenilikçi ve bilimsel genç hocam sayın Doç. Dr. Bilgehan Karadağ'a,

Güleryüzü, zekası, çalışma disiplini, sakinliği ve etik yönü ile bizlere örnek teşkil eden, bilimsel açıdan desteğini ve fikirlerini esirgemeyen, eğitimimde çok önemli bir rolü olan ve hiçbir isteğimi geri çevirmemiş olan sayın Uzm. Dr. Barış İktimur'a,

Geldiği günden beri bana öğrettiği şeylerin sayısı olmayan; hastaların her söylediği şeyin anlamlandırılması gerektiğini öğreten, dikkatli çalışmanın ve disiplinin önemini vurgulayan, her şeyden önemlisi hak edene hakkını vermeye çalışan; herkese kapılarını açan, vicdanlı, ilgili, etik, yenilikçi, disiplinli, açıksözlü ve daha sayamayacağım birçok özelliği olan, birlikte çalışmaktan çok büyük keyif aldığım sayın Uzm. Dr. Burçak Kılıçkiran Avcı'ya sonsuz teşekkürler.

Zor zamanlarımızda, uykusuz geçen sayısız nöbetlerde birbirimize güç verdiğimiz; sürekli bilgi alışverişinde bulunduğumuz, asistanlık gibi zor bir dönemin dayanılabilir hatta güzel bir hale gelmesini sağlayan, hayatımızın neredeyse yarısını birlikte

geçiridiğimiz, sayısız anılar paylaştığımız, her biri birbirinden değerli olan hiçbir zaman unutmayacağım geçmişteki ve şu anki bütün asistan arkadaşlarıma,

Arkadaştan öte birer kardeş olan ve hayatımda vazgeçilmez yerleri olan Dr. Murat Çimci, Dr.Gülçin Zengin, Dr.Tamara Aidarova, Dr.Berna Stavileci ve tıp fakültesinde ilk tanıştığım ve 10 senedir kopmadığım en değerli arkadaşlarımdan, desteklerimden biri olan sayın Dr. Eren Arslan'a,

Çalıştığım tüm birimlerde benden deneyimlerini esirgemeyen, her biri kendi işinde çok başarılı olan başta sevgili hemşirelerimiz olmak üzere ilgili birimlerin tüm güzel çalışanlarına,

Ve her şeyden daha önemlisi beni büyüten, okumayı yazmayı öğreten her şeyimle ilgilenen sevgili babaanneme; hiçbir şekilde haklarını ödeyemeyeceğim, her zaman yanımda olan ve onlarsız bir hayat düşünemediğim sevgili anne ve babama, hayatımda gördüğüm en fedakar ve iyi niyetli insan olan eşim, en iyi arkadaşım, herşeyim olan Okan Tok ve bana hep destek olan müthiş ailesine, kardeş olmanın hakkını veren hayatımda gördüğüm en olgun ve mantıklı karakter olan ve fikrini sormadan hiçbir şey yapmadığım sevgili kardeşim, olmazsa olmazım Müge Özden'e ve tüm güzel aileme sonsuz teşekkürler.

Anne ve babama, bana öğrettikleri gibi iyi kalpli bir insan olarak layık olmaya çalıştım hep, başarabildiysem ne mutlu bana.

*Dr.Özge Özden Tok
İstanbul- 2013*

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

ÖNSÖZ.....	I
İÇİNDEKİLER	IV
KISALTMALAR	V
TABLO LİSTESİ	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
GRAFİK LİSTESİ	IX
ÖZET.....	X
ABSTRACT	XI
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	33
4. BULGULAR	38
5. TARTIŞMA	50
6. SONUÇ.....	54
7. KAYNAKLAR.....	55

KISALTMALAR

AF	: Atriyum fibrilasyonu
AKS	: Akut koroner sendrom
BMI	: Body Mass Index (Vücut kitle indeksi)
CCS	: Canadian Cardiovascular Society
CK	: Kreatin kinaz
CK-MB	: Kreatin kinaz miyokardiyal band
CO	: Karbonmonoksit
CRP	: C-reaktif protein
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
eGFR	: Estimated glomerular filtration rate
EKG	: Elektrokardiyografi
GRACE	: Global Registry of Acute Coronary Events
HDL	: High Density Lipoprotein
İKH	: İskemik kalp hastalığı
IL	: İnterlökin
KAH	: Koroner arter hastalığı
KABG	: Koroner arter by-pass greftleme
KKY	: Konjesif kalp yetersizliği
KOAH	: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LAD	: Sol ön inen arter
LDL-K	: Low density lipoprotein kolesterol
NSTE-AKS	: Non-ST elevasyonlu akut koroner sendrom
NSTE-MI	: Non-ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

PAI	: Platelet activator inhibitor
PKG	: Perkütan koroner girişim
RF	: Radyofrekans ablasyon
STEMI	: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
Sx Skoru	: SYNTAX skoru
TG	: Trigliserid
TIMI	: Trombolysis in myocardial infraction
tPA	: Tissue Plasminogen Activator
UAP	: Unstable Angina Pectoris/ Karasız angina
VF	: Ventriküler fibrilasyon
VT	: Ventriküler taşikardi

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1: İskemik kalp hastalığı için risk faktörleri	10
Tablo 2: NCEP ATP III Metabolik Sendrom tanı kriterleri.....	14
Tablo 3: AKS tanı algoritması	16
Tablo 4: UAP/NSTEMI'nin Braunwald Sınıflaması	19
Tablo 5: Akut koroner sendromlar dışında yüksek troponin düzeylerinin olası nedenleri	22
Tablo 6: ST yükselmesiz akut koroner sendromları taklit edebilen kalp ve kalp dışı hastalıklar	24
Tablo 7: Kaydedilmiş hasta popülasyonlarında GRACE risk skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk kategorilerinde hastane ve 6. aylarda ölüm oranları	27
Tablo 8: SYNTAX skoru algoritması	32
Tablo 9: SPSS programında hastaların kayıt örneği 1	36
Tablo 10: SPSS programında hastaların kayıt örneği 2	37
Tablo 11: Mortalite verileri (2 yıllık takip sonucunda).....	41
Tablo 12: Tanımlayıcı Tablo.....	42
Tablo 13: SYNTAX skoru gruplarında diabetes mellitus sıklığı.....	43
Tablo 14: SYNTAX skor gruplarında rehospitalizasyon sıklığı.....	43
Tablo 15: UAP ve NSTEMI gruplarında bilirubin değerlerinin karşılaştırması.....	43
Tablo 16: Yaş, boy, kilo, total kolesterol, LDL, HDL, TG, CRP, eGFR, EF, GRACE, TIMI, hasta damar sayısı, BMI ile bilirubinler arasındaki korelasyon	47
Tablo 17: Cinsiyet, HT, DM, HPL, sigara, KKY, KOAH, geçirilmiş SVO, mortalite, AKS ile rehospitalizasyon, KKY ile rehospitalizaasyon verileri ile bilirubinler arasındaki korelasyon.....	48
Tablo 18: SYNTAX skoru ile bilirubinler arasındaki korelasyon	48

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1: Aterosklerotik lezyonun ilerlemesi	5
Şekil 2: Koroner arter lezyonunun progresyonu.....	7
Şekil 3: SYNTAX skoru algoritması 1	30
Şekil 4: SYNTAX skoru algoritması 1	31



GRAFİK LİSTESİ

Sayfa No

Grafik 1: SYNTAX Skoruna göre hasta dağılımı.....	38
Grafik 2: Hastaların cinsiyete göre dağılımı.....	39
Grafik 3: Hastaların SYNTAX skoruna göre yaş ortalamaları.....	39
Grafik 4: Hasta damar sayısına göre hasta popülasyonunun dağılımı.....	40
Grafik 5: TIMI skoruna göre hasta popülasyonunun dağılımı	40
Grafik 6: Hastaların mortalite verileri	41
Grafik 7: Total bilirubin ile ejeksiyon fraksiyonu arasındaki korelasyon	44
Grafik 8: Direkt bilirubin ile total kolesterol arasındaki korelasyon	45
Grafik 9: Direkt bilirubin ile LDL kolesterol arasındaki korelasyon	46
Grafik 10: SYNTAX skoru ile direkt bilirubin arasındaki korelasyon.....	49

ÖZET

Amaç: Çalışmamızda ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu (NSTEMI-AKS) hastalarda, bilirubin düzeyleri ile koroner arter hastalığı ciddiyeti ve yaygınlığı arasındaki ilişkiyi araştırdık.

Metod: Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği' ne Ocak 2006 ile Aralık 2011 tarihleri arasında yatırılan NSTEMI-AKS tanılı hastaların verileri geriye dönük olarak incelendi. Daha önce bilinen koroner arter hastalığı olmayan, koroner anjiyografi yapılmış ve en az bir damarda $\geq 50\%$ darlık saptanmış olan hastalar çalışmaya alındı. Koroner anjiyografi kayıtlarından SYNTAX skoru hesaplandı ve hastalar 2 gruba ayrıldı. Birinci grup SYNTAX skoru < 22 olanlar, ikinci grup ise SYNTAX skoru ≥ 22 olanlar olmak tanımlandı.

Bulgular: Toplam 180 hasta çalışma kriterlerine uygun bulundu. 39 hastanın bilirubin düzeylerine bakılmamış olduğundan, bilirubinler ile ilgili analizlerde 141 kişilik bir hasta grubu kullanıldı. Yapılan istatistiksel çalışmalarda total bilirubin ile hasta damar sayısı arasında pozitif zayıf korelasyon bulunurken ($p=,019$) ($r=,200$), direkt bilirubin ile SYNTAX skoru ($p=,011$) ($r=,214$) ve hasta damar sayısı ($p=,005$) ($r=,240$) arasında pozitif korelasyon bulunmuştur.

Sonuç: NSTEMI-AKS' lerde oksidatif stresle ilişkili bir belirteç olan serum direkt bilirubin düzeyleri ile koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığını gösteren SYNTAX skoru ve hasta damar sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Bu sonuçlar bilirubinlerin ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda antioksidan mekanizmanın bir belirteci olarak yükseldiğini işaret etmektedir ve oksidatif stresle ilişkili hastalıkların patogenezi daha iyi anlamamızı ve NSTEMI-AKS' larda gelişmiş tedavi stratejilerinin gelişmesini sağlayabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Bilirubin, ST elevasyonsuz akut koroner sendrom, SYNTAX skoru

ABSTRACT

Aim of study: We investigated the relationship between serum bilirubin levels and severity and extent of coronary artery disease in patients with non-ST elevation acute coronary syndrome.

Method : The files of the patients who admitted to Cardiology Department of Cerrahpasa Medical Faculty, Istanbul University between the January 2006 and December 2011 with non-ST elevation acute coronary syndrome were researched retrospectively. Patients who have no known coronary heart disease, whom an angiography was performed and at least one vessel found to be narrowed $\geq 50\%$ were included in our study. SYNTAX score was calculated. Patients were divided into 2 groups. Group 1 was defined as SYNTAX score <22 and group 2 was defined as SYNTAX score ≥ 22 .

Findings: 180 patients were appropriate for our study design. While 39 patients were not investigated for bilirubin levels, the statistical analyses of bilirubin levels were done with 141 patients. There was significant positive correlation between total bilirubin and narrowed vessel number ($p=,019$)($r=,200$). Direct bilirubin was correlated positively with SYNTAX score ($p=,011$)($r=,214$) and narrowed vessel number ($p=,005$) ($r=,240$).

Conclusion: There was a significant positive correlation between serum direct bilirubin which is a marker of antioxidant mechanism and SYNTAX score. These results show that bilirubins increase in non-ST elevation acute coronary syndromes as a marker of antioxidant mechanism and could play a very important role in understanding the pathogenesis of oxidative stress related diseases better and may lead to improved treatment strategies in patients with NSTEMI-ACS.

Key words: Bilirubin, non-ST elevation acute coronary syndrome, SYNTAX score

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Oksidatif stresin aterosklerotik süreçte önemli bir rol oynadığı bilinmektedir. Artmış oksidatif stres vasküler lezyonların başlamasına ve ilerlemesine neden olan düşük dansiteli lipoprotein dönüşümünü arttırabilir. Hem oksijenaz enzimi stresle indüklenebilir bir enzimdir ve antioksidan özellikleri vardır. Hem oksijenaz, hemi karbonmonoksit, serbest demir iyonu ve biliverdine dönüştürür. Ardından biliverdin hızla bilirubine dönüşür. Hem oldukça reaktif ve sitotoksik bir ürün iken, karbonmonoksit ve bilirubin reaktif oksijen türleri için çöpçü görevi görürler. Yapılan çalışmalarda hem oksijenaz enziminin miyokard dokusunda infarkta yanıt olarak yükseldiği gösterilmiştir .

SYNTAX skoru (SX skoru) ise koroner anjiyografiye dayanan anatomik bir skora sistemidir. Lezyonların kompleksitesi, morfolojisi, koroner arter sistemindeki yerine göre koroner arter hastalığının yaygınlık ve ciddiyetini kantifiye eder ve revaskülarizasyon yapılan hastalarda PKG (Perkütan koroner girişim) sonrası sonucu öngördürür . SX skoru aynı zamanda aterom plağının paternini ve PKG' nin teknik zorluklarını da yansıtır .

ST elevasyonsuz akut koroner sendrom kavramı ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü ve kararsız anginayı kapsar. Biz de bu çalışmamızda ST elevasyonsuz akut koroner sendrom geçiren hastalarda serum bilirubin düzeylerinin koroner arter hastalığı yaygınlık ve ciddiyeti ile ilişkili olup olmadığı araştıracağız.

2. GENEL BİLGİLER

Kardiyovasküler hastalıklar sanayileşmiş ülkelerde halen önde gelen ölüm nedenidir ve 2020 yılında da durumun değişmesi beklenmemektedir (1). Koroner arter hastalığı (KAH) bu hastalıklar arasında en yaygın görüleni olup yüksek ölüm ve morbidite oranlarıyla ilişkilidir.

Ateroskleroz terimi, Yunancada “yulaf” veya “yulaf ezmesi” anlamına gelen “athere” ve “sert” anlamına gelen “sclerosis” kelimelerinden oluşmaktadır. Bu terim, iki bileşenden oluşan lipidden zengin (yumuşak) bileşen ve kollajenden zengin (sert) bileşen – olgun ateroskleroz plağını tanımlamaktadır.

Aterosklerozun bazı özellikleri elimizdeki bilgilere rağmen halen anlaşılamamıştır. Çok sayıda yaygın ve sistemik risk faktörü hastalığın ortaya çıkışını etkiler ve bilinmeyen nedenlerden ötürü koroner arterler, karotis arterler, serebral arterler, renal arterler ile aorta ve alt ekstremitte arterlerini daha sık tutar. Bunun yanında arteria mammaria interna gibi kimi bazı arterler bu süreçten hemen hemen hiç etkilenmez.

Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arteryel hastalık grubunun bir parçasıdır. Elastik arterlerin ve büyük, orta büyüklükteki müküler arterlerin kronik hastalığıdır.

Aterosklerozun hastalık süreci başlıca elastik arterlerin intima tabakasını etkileyen bir süreçtir. Bu tabaka lipidler ve enflamatuar hücreler tarafından infiltre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir. Ateroskleroz arterleri düzenli bir şekilde tutmaz fokal olmaya eğilimi vardır (2). Aterosklerotik plaklar düşük shear stresi bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler. Aterosklerozun klinik semptomları , plak gelişimi ve büyümesinden ziyade, oluşmuş plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ilişkilidir.

ARTER DUVARININ ANATOMİSİ

Arter duvarı üç tabakadan oluşur:

1. Arter duvarı ve dolaşan kan arasında bariyer oluşturan **tunika intima**
2. Kalın kas tabakası olan **tunika media**
3. Çevredeki organların bağ dokusu ile birleşen ve kendisi de bir bağ dokusu tabakası olan **tunika adventisya**

Tunika intima

Endotel denen sürekli tek hücre tabakası, bunun bazal membranı ve az miktarda primitif mezenkimal hücrelerle birlikte olan bir bağ dokusu tarafından oluşur. Endotel, damar lümeni içeriği ile arter duvarı arasında bir bariyer oluşturarak, duvar bütünlüğünü sağlamasının yanında, kan ile arter duvarı arasındaki geçirgenliğin kontrolünü de sağlar. Bu tabakada yaşam boyunca ilerleyici intimal kalınlaşma olur. Bu durum bağ dokusu lifleri, proteoglikanlar ve mezenkimal hücrelerin sürekli birikmesine bağlıdır. Mezenkimal hücrelerin kontraktilite kapasitesini kaybetmiş modifiye düz kas hücreleri olduğu düşünülmektedir.

Tunika media

Arter duvarının en geniş tabakasıdır. Tek bir hücre tipinden, vasküler düz kas hücresinden oluşmuştur. Vasküler düz kas hücresi arterin hücre kitlesinin büyük bir kısmını ve medianın ekstrasellüler matriks bileşenlerini oluşturur. Düz kas hücreleri birbirlerine birleşme yeri kompleksleri ile yapışan uzun hücrelerdir. Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde organize olmuştur ve arter lümenini konsantrik daireler şeklinde çevrelerler. En küçük atar damarlar olan arteriyollerin tunika mediası tek bir damar düz kas hücre tabakasından oluşur. Küçük arterlerin benzer bir yapısı olmakla birlikte, mediyal damar düz kas hücre tabakası daha kalındır. Arteriyoller ve küçük arterler *direnç damarları* olarak isimlendirilirler ve damar direncini direkt olarak etkileyerek kan basıncının ayarlanmasında görev alırlar. Büyük ve orta büyüklükteki arterler ise *iletken arterler* olarak kabul edilirler ve tunika media tabakalarında bulunan yüksek orandaki elastin içerikleri bunları diğerlerinden ayırır. Tunika mediada bulunan düz kas hücreleri damar tonus ve kontraktilitesini ayarlayan esas yapılardır.

Tunika adventisya

Arterin en dış tabakasıdır. Çevresinde bulunan bağ dokusu stroması ile devamlılık gösterir ve fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler, sempatik sinir uçları, kan damarları ve lenfatikleri içerir. Normal bir arterde media tabakasının iç kısmı ve intimanın tümü avaskülerdir (3).

ATEROSKLEROZUN HİSTOPATOLOJİSİ

Ateroskleroz, LDL kolesterol başta olmak üzere kanda dolaşan lipoprotein parçacıklarının sağlam ve/veya disfonksiyonel vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi, okside olması, okside LDL kolesterolün tetiklediği sitokinlerin, büyüme faktörlerinin salgılanmasıyla başlayan monosit-makrofaj, T-lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast gibi hücrelerin rol oynadığı; kronik enflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır (4). Aterosklerozun kronik enflamatuvar bir hastalık olmasının yanında; bu zeminde gelişen plak rüptürü, sonrasında gelişen tromboz ve eşlik eden vazospazm ile akut koroner sendromlara yol açtığı gösterilmiştir (5). Aterosklerozun öncül lezyonu olan yağlı çizgilenmelerin oluşumunda arteriyel hücre duvarında lipoprotein birikimi rol oynamaktadır.

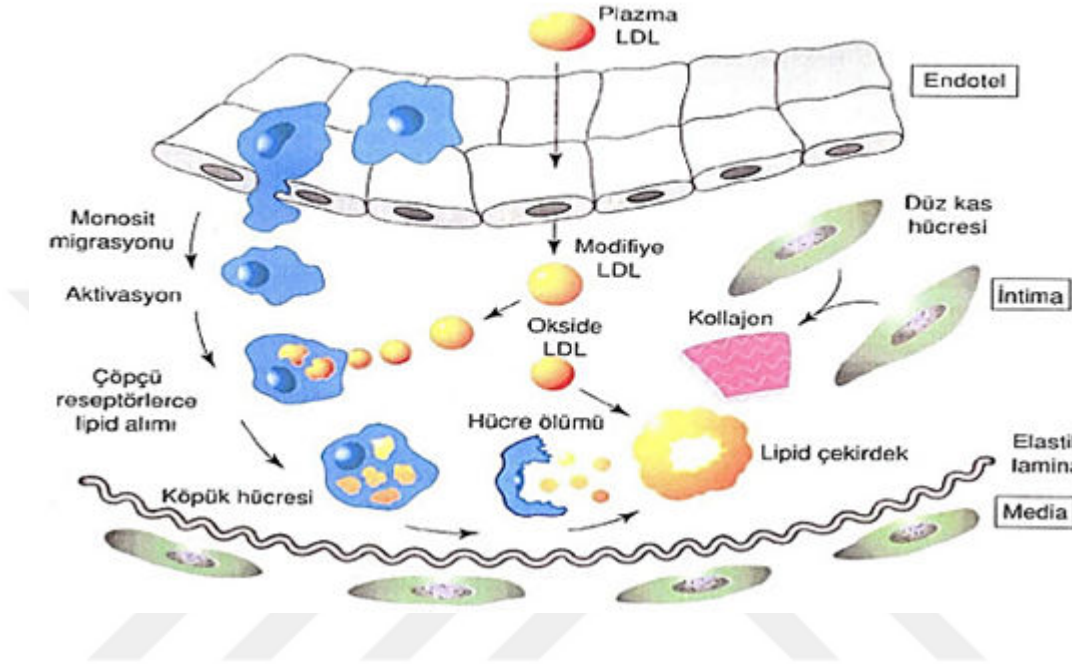
Yağlı Çizgiler (Fatty streak)

En erken ateroskleroz lezyonu sayılan yağlı çizgiler erken çocukluk döneminde görülmeye başlanır. Yağlı çizgiler lipid yüklü makrofaj köpük hücrelerinin ve T lenfositlerin subendotelyal birikimidir. Asemptomatik ve nonstenotik lezyonlar olan yağlı çizgiler yaşamın ilk dekadının sonunda aortada, ikinci dekadda koroner arterlerde ve üçüncü dekadda serebral dolaşımda görülmeye başlanır. Yağlı çizgilere LDL-K girişi artarsa lezyon daha ileri aşamalara ilerler (6).

Fibröz Plak

Risk faktörlerinin devam etmesi ile birlikte zaman içinde subendotelyal depolanma giderek artar. Lezyon lümene doğru büyür ve lümeni daraltır. Bu lezyonda en dışta endotel hücreleri, bunun altında düz kas hücreleri, makrofajlar ve T lenfositler bulunur. Mediadan

İntimaya çekilen düz kas hücreleri bir fibröz başlık oluşturmak üzere dizilirler. Fibröz başlığın temel işlevi lümeninde dolaşan kan ile lezyonun merkezindeki aterosjenik lipid çekirdeğini birbirinden ayırmaktır. Lezyon arter lümeninin kısmen tıkanmasına ve klinik olarak semptomların gelişmesine yol açar. Klinik olaylar, bu aterosklerotik plağın rüptüre olmasıyla ilgilidir (6).



Şekil 1: Aterosklerotik lezyonun ilerlemesi

Okside olan LDL, potent enflamatuar bir molekül olma özelliği taşır. Hafif derecede okside olmuş LDL molekülünün bile monositleri uyardığı ve endotel hücrelerine bağlanmalarını arttırdığı gösterilmiştir (7). Hafif ve ağır derecede okside olmuş LDL molekülleri p-Selektin gibi hücrelerarası bağlanma moleküllerinin (8) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) (9) gibi potent monosit aktivatörlerinin sentezini arttırmırlar. Oluşan bu enflamatuar ortam köpük hücrelerinin gelişimini hızlandırır. Yüksek derecede okside olmuş LDL makrofajlara karşı toksik etki de gösterir ve makrofajların apoptozu ve ilerlemiş lezyonların temelini oluşturan nekrotik çekirdek oluşumuna neden olur (10).

Kalsifikasyon ve Plak Rüptürü

Son dönemlerde yapılan çalışmalarda, intimal rüptürün ya da erozyon bölgesinin trombozunun dominant plak morfolojisinden bağımsız olarak enflamasyon ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (11). Plağın rüptür bölgesinin yapısal güçsüzlüğü ile ilişkili nekrotik faktörler bu tabloda etkilidir. Aterosklerotik plakla ilgili mekanik faktörleri plağın kalsifikasyon oranı belirler (12). Kalsifik bir zemin üzerine yerleşmiş olan yumuşak ve zayıf karakterde enflamatuvar bir plağın rüptür riskinin en fazla olduğu da yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (13). En duyarlı plaklar fibröz kapsülü ince, kolesterol içeriği fazla, metalloproteinaz aktivitesi artmış, matriks yapısı gevşek ve enflamatuvar hücrelerden zengin olan plaklardır. Bu tip plaklarda plağın lümen içindeki kısmında fissür, rüptür veya plak içi kanama olasılığı oldukça yüksektir. Plak rüptüre olunca prokoagülan ve proagregan olan plak içeriği dolaşıma katılır, buna komplike plak denir.

Plak rüptürüne bağlı gelişen akut miyokart enfarkt  slerinin % 70' inde vakalarda ince kapsüllü fibroaterom izlenmektedir. Akımı azaltan ciddi koroner darlıklarda veya plak erozyonu vakalarında ise ince kapsüllü fibroaterom % 30 oranında izlenmektedir. İnce kapsüllü fibroateromlar koroner arterlerin proksimal kesimlerinde yer alırlar ve vakaların yaklaşık yarısında sol ön inen arter (LAD)'in proksimalinde bulunurlar (14).

Tromboz

Yüksek riskli hassas plakların rüptürü veya erozyonu sonucunda plağın geometrisi bozulmakta ve bunun sonucu olarak koroner trombüs oluşumu tetiklenmekte ve akut koroner sendrom kliniği böylelikle ortaya çıkmaktadır. Akut koroner sendrom vakalarının 2/3'  nden plak rüptürü, geri kalan 1/3'l  k kısmından ise plak erozyonu sorumludur (2). Arteriyel hasar bölgesindeki plağın trombojenitesi klinik durumun ciddiyetini belirleyen en önemli unsurlardan biridir. Okside olmuş LDL içeriği zengin olan plaklar en trombojenik plaklardır. Trombojenite makrofajlardan zengin bölgelerdeki doku faktörü içeriği ile de doğru orantılıdır (15). Lokal arteriyel bölgedeki trombojeniteyi belirleyen önemli faktörlerden biri de rüptüre olan plak ve oluşan mural trombüsün yaptığı darlığın derecesidir. Plak rüptüründen sonraki akut trombosit birikimi rüptür sonrasındaki darlığın derecesiyle doğru orantılıdır. Lezyonda meydana gelen bu değişimler trombosit birikimini arttırmaktadır ve hasar bölgesinde trombüsün ani büyümesi daha fazla daralmaya ve

trombotik tıkanmaya yol açmaktadır. Bunların yanında, lipid metabolizmasındaki değişiklikler, hormonal metabolizmalar, sigara kullanımı, hiperglisemi ve hemostaz gibi birçok faktör tromboz gelişimine eğilimi arttırmaktadır. Plazma katekolamin seviyesindeki artış da trombosit aktivitesini ve agregasyonunu arttırmaktadır bunun da emosyonel stres ve sabah saatlerinde miyokart enfarktüsü sıklığındaki artışın nedeni olduğu düşünülmektedir.

Amerikan Kalp Cemiyeti Damar Lezyonları Komitesi, lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran histolojik sınıflama öne sürmüştür (6,7).

İlk lezyon • "Normal" histoloji • Makrofaj sızması • İzole köpüklü hücreler		Birinci on yıldan itibaren	Başlıca lipid birikimi ile büyür	Klinik olarak sessiz
Yağ çizgileri • Başlıca hücre içi yağ birikimi		3. on yıldan itibaren		
Ara lezyonlar • Yeni yağ çizgileri • Hücre içi yağ havuzcukları				
Ateroma • Yeni yağ çizgileri • Hücre dışı yağ birikintisi		4. on yıldan itibaren	Hızlı artan düz kas ve kollajen	Klinik olarak sessiz veya meydana
Fibroateroma • Yeni yağ çizgileri • Yağlı merkez, fibrotik tabaka, veya birden fazla yağlı merkez ve fibrotik tabaka, veya başlıca kireçli, veya başlıca fibrotik				
Karmaşık Lezyon • Bozuk yüzey, hematoma, hemoraj, trombus				

Şekil 2: Koroner arter lezyonunun progresyonu

Tip I Lezyon

En erken aterosklerotik lezyondur. Minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Doğumdan hemen sonra bebeklerin yaklaşık yarısında tip I lezyon vardır.

Tip II lezyon

Makrofaj köpük hücreleri daha fazladır, arter iç yüzeyinde sarı, yüzeyden kabarık yağlı çizgilenmeler şeklinde görünürler. Az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipidle dolu düz kas hücreleri bulunur. Çocuklarda sık görülür. Bu lezyonlar ilerlemeye eğilimlidirler ve risk faktörlerinin devamı halinde yıllar sonra kalıcı aterosklerotik lezyonlara dönüşürler.

Tip III lezyon

Tip III lezyonlarda küçük ekstrasellüler lipid depozitleri mevcuttur. Lipidler makrofaj ve T hücrelerinin altında lezyonun en derin bölgelerinde birikir. Lipid depozitleri intimanın hücrel organizasyonunu bozar ve ekstrasellüler matriks kompartmanını genişletir. Bu lezyonlar zaman içerisinde aterom plağına dönüşürler. Tip I-III lezyonlar öncü lezyonlardır ancak klinik semptomlara yol açmazlar.

Tip IV lezyon

Ekstrasellüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol depozit havuzu oluşmuştur. Lipid hem dejenere olmuş köpük hücrelerinden, hem de lipoprotein lipidlerin direkt birikiminden kaynaklanır. Lipid çekirdeği inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş ve ince bir düz kas hücre tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Normal görülen bir koroner arterin bir bölümünde tıkanıklık veya önemli stenoz geliştiği zaman yırtılmış tip IV lezyonlarda trombus oluşumu söz konusudur. Bu lezyon genelde yarım ay şeklindedir ve damar duvarı kalınlığını artırır.

Tip V lezyon

Yoğun bağ doku depolanması vardır ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz kapsül oluşur. Çekirdeği lümeninden ayıran kapsül kısmı plak başlığıdır. Bu lezyonlar çoğunlukla çok büyüktür ve bu nedenle arter duvarında yeniden yapılanma (remodeling) ile kompensasyon gelişemediğinden lümen daralır.

Tip VI lezyon

Çoğunlukla tip V plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyon plak yırtılması ile oluşur. Subendotelyal fibröz dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar sıkça gözlenir. Akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina gibi klinik olaylar bir kaç istisna dışında tip VI lezyona bağlıdır.

Tip VII lezyon

Bu tip plaklarda yoğun kalsifikasyon vardır.

Tip VIII lezyon

Plaklar neredeyse tümüyle kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Bu lezyonlar tip V ve VI lezyonlara göre daha stabildir. Bu nedenle tip V ve VI lezyonlar tip VIII lezyona dönüştürülebilirse klinik açıdan büyük bir kazanç elde edilmiş olur. Statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonu sağladığını gösteren pek çok çalışmalar vardır

İleri tip IV ve tip V plakların varlığı klinik semptomlara yol açar. Batı toplumlarında hemen herkeste plak bulunmasına karşılık herkeste iskemik kalp hastalığı (İKH) gelişmez. İKH gelişenlerde risk faktörleri ile plak sayısı ilişkilidir. Sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon ve diyabet gibi faktörler semptoma yol açabilecek plakların sayısını artırır (16). Tip IV ve tip V plakların çoğu koroner anjiyografide görülemeyebilir. Çünkü aterosklerotik bir plağın gerisinde media inceliş ve atrofiye olarak plağın dışarı değil de içeri doğru tümsekleşmesine olanak sağlar. Ayrıca intimal bir plağın gelişmesi, arter duvarının yeniden yapılanmasına ve dış çapın kalınlaşmasına neden olarak plağın lümen boyutlarını etkilemeden yerleşmesine katkıda bulunur. İntravasküler ultrasonografi bu plakların saptanmasında yardımcı bir tekniktir (16,17). Tip V plakların hepsinde ortak olarak fibromüsküler bir başlık bulunur. Bu başlık göreceli olarak kalın ve uniform olabilir veya araya giren ince alanlarla kalınlık değişebilir. Lipid çekirdek plak hacminin % 10-70'ini oluşturabilir. İnflamatuvar aktivitenin derecesi de plak heterojenitesinin önemli bir parçasıdır.

İSKEMİK KALP HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

Tablo 1: İskemik kalp hastalığı için risk faktörleri

GELENEKSEL RİSK FAKTÖRLERİ		YENİ RİSK FAKTÖRLERİ
Değiştirilemeyen	Değiştirilebilir	İnflamasyon göstergeleri: CRP, adezyon molekülleri, IL, miyeloperoksidaz vb
Yaş(erkek>45,kadın>55)	Sigara ve tütün	Hiperkoagülasyon göstergeleri: PAI, t-PA, fibrinojen
Erkek cinsiyet	Hipertansiyon	LDL partikül büyüklüğü
İrk	Dislipidemi	Homosistein
Aile öyküsü (Birinci derece akrabalarda erkeklerde 55, kadınlarda 65 yaşın altında iskemik kalp hastalığı bulunması)	Diabetes Mellitus	Lipoprotein(a)

İskemik kalp hastalığı için majör risk faktörleri yanında, son yıllarda bir dizi yeni risk faktörleri de tanımlanmıştır (Tablo 1).

YAŞ

Yaşın erkeklerde 45 ve üzeri, kadınlarda ise 55 ve üzeri olması iskemik kalp hastalığı için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. İskemik kalp hastalığı her yaşta görülebilmekle birlikte bu yaşlardan itibaren sıklığı belirgin olarak artmaktadır. Bu da bu yaşlardan itibaren değiştirilebilir risk faktörlerine yönelik daha agresif olmak gerektiğine işaret eder.

CİNSİYET

Erkek cinsiyet pek çok çalışmada başlı başına bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Kadınların menapoz dönemine kadar erkeklerde iskemik kalp hastalığı kadınlara göre 4 kat daha fazla görülmektedir. Menapoz sonrası dönemde prevelans erkek ve kadınlarda eşitlenir. Premenapozal dönemde kadınlardaki iskemik kalp hastalığı sıklığının düşük olması östrojen hormonunun koruyucu etkisine bağlanmakta ise de, postmenapozal çalışmalarda östrojen tedavinin faydası olmadığı hatta riskin hafifçe arttığı bildirilmiştir.

AİLE HİKAYESİ

Ailede veya 1.derecede akrabalarından erkeklerde 55 yaşı, kadınlarda 65 yaşı altında koroner arter hastalığı bulunması major risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü bulunan kişilerde erken ateroskleroz riski 12 kat artmaktadır.

SİGARA

Gençlerde ve yaşlılarda,tüm ırklarda ve her iki cinsiyette de içilen sigara miktarı ile koroner arter hastalığı arasında güçlü bir ilişki vardır. Günde 20 adet sigara içen bir kişinin iskemik kalp hastalığı riskinin içmeyenlere göre 2-3 kat kadar fazla olduğu bildirilmiştir. Sigara içiciliği miyokard enfarktüsü ve ani ölüm riskini erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat artırmaktadır (18). Sigara sadece iskemik kalp hastalığının değil, periferik arter hastalığı, inme ve aort anevrizması içinde ciddi bir risk faktörüdür. TEKHARF çalışması, sigara içiciliğinin ülkemizdeki en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Ülkemizde erkeklerde sigara içme alışkanlığı azalırken, kadınlarda ciddi bir artış göstermektedir. Sigara içiminin bırakılması koroner arter hastalığı riskini hızlı bir şekilde azaltmaktadır. Koruyucu kardiyolojinin en önemli girişimi sigara alışkanlığının bırakılmasıdır. Bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli riski bir yıl veya daha kısa sürede içmeyen bir kişinin düzeyine inmektedir (19).

HİPERTANSİYON

Hipertansiyon koroner arter hastalığı için bilinen en önemli risk faktörlerinden biridir. Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte İKH için bağımsız bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35' inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı hipertansiflerde, normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (20). Hipertansiyon ile ateroskleroz ilişkisi kompleks niteliktedir ve iki yönlüdür. Hipertansiyon ateroskleroz için ehm bir risk faktörüdür hem de aterosklerozun bir sonucudur. Hipertansiyon “shear stres” mekanizması ile endotel fonksiyonlarını bozar ve plak oluşumu ve rüptür sürecine katkıda bulunur. Hipertansiyon bir taraftan duvar stresini diğer taraftan sol ventrikül hipertrofisini oluşturarak miyokardın oksijen ihtiyacını artırır ve miyokard iskemisine yol açar. Sol

ventrikül hipertrofisi olan hastaların iskemiye daha hassas olduğu ve prognozun daha kötü olduğu bilinmektedir. Hipertansiyon ile ilgili yapılan son çalışmalarda sistolik kan basıncı yüksekliğinin, diastolik hipertansiyon kadar hatta daha fazla risk teşkil ettiği anlaşılmıştır. Özellikle yaşlılarda görülen izole sistolik hipertansiyon ve sıklıkla buna eşlik eden nabız basıncındaki artışın vasküler olayların görülmesinde ciddi bir risk faktörü oluşturduğu gösterilmiştir. TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, hipertansiyonun erişkinlerimizde koroner kökenli ölümleri belirleyici en önemli etken olduğunu ortaya koymuştur. Hipertansiyon Türkiye’de erişkin toplumun yaklaşık %34’ünü etkilerken Türkiye’deki yaygınlığı gelişmiş ülkeler ile benzerlik göstermektedir. Hipertansiyon ile ilgili ilk primer koruma çalışmalarının sonuçlarına göre diastolik kan basıncında 5-6 mmHg lık düşüşlerin bile iskemik kalp hastalığı riskinde %20-25 civarında bir azalmaya yol açtığı görülmüştür.

DIABETES MELLİTUS

Diabetes mellitus varlığı koroner arter hastalığına eşdeğer olarak kabul edilmektedir. Diyabet koroner arter hastalığı için bağımsız bir faktördür. Erkek ve kadınlarda riski sırası ile 2 ve 4 kat artırır (21). Miyokard enfarktüsü geçiren tip 2 diabetes mellituslu hastaların sağ kalım oranları, diyabetik olmayan hastalara göre çok daha kötüdür (22,23). İnsülin, damar duvarında düz kas proliferasyonunu uyararak ve arter duvarında kolesterol esterlerinin toplanmasını artırarak ateroskleroza katkıda bulunur (24,25).

Şişmanlık ve kan şekerinin iyi kontrol altına alınamamış olması özellikle trigliserid düzeyini arttırır ve HDL-kolesterolü düşürür. İnsüline bağımlı olmayan diabetes mellitus hastalarında yüksek kolesterol, yüksek trigliserid, düşük HDL düzeyleri ile koroner kalp hastalığı gelişmesi riskinin yüksek olması bu hastalarda kan lipid düzeylerinin kontrolünde koroner kalp hastalarındakine benzer şekilde agresif bir tedavi planı oluşturulmasını gerektirmektedir.

TEKHARF çalışmasında, ülkemizde Tip 2 diyabet prevalansının erişkinlerimizde 2 milyona vardığını, diyabetli sayısının yılda ortalama % 6 veya 120 bin arttığını ortaya koymuş, bunun da kardiyovasküler sağlığımız için kaygı verici olduğunu vurgulamıştır.

Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir.

Hiperinsülineminin diyabetli olmayan erkek ve kadınlarımızda koroner kalp hastalığının önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur (26). Diyabetin koroner kalp hastalığı risk faktörlerinin ortaya çıkmasını kolaylaştırırken, MI riskini bağımsız olarak arttırdığı düşünülmektedir. Ancak diyabetli hastalarda kan glukoz düzeyinin sıkı kontrolünün koroner risk üzerine etkisi çözülememiştir (27).

Diabetes mellitusun bir diğer olumsuz özelliği bu hastalarda revaskülarizasyon girişimlerinin başarı oranının daha düşük olmasıdır. Anjioplasti ve stent implantasyonu sonrası diyabetik olmayan hastalara göre diyabetik hastalarda restenoz ve komplikasyon riski daha düşüktür.

OBEZİTE

Obezitenin tek başına bir risk faktörü olup olmadığı tartışmalıdır. Obezitenin daha yol açtığı dislipidemi, insülin direnci ve hipertansiyon yolu ile kardiyovasküler riski arttırdığı düşünülmektedir. Obezite prevalansı bütün dünyada giderek artan ve pek çok ülkede epidemik boyuta ulaşan bir sağlık problemi haline gelmiştir (28). Amerika Birleşik

Devletleri'nde yetişkinlerin hemen hemen üçte biri fazla kiloludur, beşte biri ise obezdir (29).

TEKHARF çalışmasında obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda % 43'tür. Yapılan çalışmalar kendi toplumumuzun da hızlı bir şişmanlama eğilimi içinde olduğunu göstermektedir (30).

METABOLİK SENDROM

Metabolik sendrom tanısının konması için hastalarda aşağıdaki kriterlerden 3'ünün olması gereklidir.

Tablo 2: NCEP ATP III Metabolik Sendrom tanı kriterleri (31).

Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite(bel çevresi): Erkek Kadın	>102 cm >88 cm
Trigliserid	
HDL Erkek Kadın	<40 mg/dl <50 mg/dl
Kan basıncı	≥130/85 mmHg
Açlık plazma glukoza	>110 mg/dl

Birçok araştırmacı bu sendromdaki risk faktörlerine ayrı ayrı yaklaşarak tedavi edilmesinin metabolik sendroma genel yaklaşımdan farklılık göstermeyeceğini belirtmektedir.

DİSLİPİDEMİ

Serum kolesterol yüksekliği ile koroner arter hastalığı arasında güçlü bir ilişki vardır. Yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada bu ilişki desteklemiştir. Aterosklerozun oluşum hipotezlerinden biri olan kolesterol hipotezi ile birlikte LDL-K'nın en aterojenik kolesterol olduğu bilinmektedir. Yüksek LDL-K düzeyi, İKH açısından primer risk faktörü olarak görülmektedir. LDL-K düzeyinin düşürülmesi yalnızca KAH riskini azaltmadığı, aynı zamanda KAH bağlı mortalite ve morbidite'yi de azalttığı izlenmiştir. Total kolestreol düzeyindeki % 10 azalma sağlanmasının iskemik kalp hastalığı mortalitesini % 15, total mortalitesini % 11 azalttığı gösterilmiştir. Hiperkolesterolemi tedavisinde statinlerin mortaliteyi ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir.

ATP III raporuna göre HDL kolesterolün ≥ 60 mg/dl veya ≥ 1.55 mmol/l olması negatif bir risk faktörü olarak değerlendirilir ve toplam risk faktörü sayısını bir risk faktörü azaltır. 40 mg/dl'nin altındaki HDL-kolesterol düzeyi ise düşük kabul edilir. NCEP-ATP III' ün önerisine göre, 20 yaşın üzerindeki bütün erişkinlerde total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG' ten oluşan, 9–12 saatlik açlık lipid profiline bakılmalı ve bu inceleme en azından 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. Eğer tokluk incelemesi yapılmışsa, sadece total kolesterol ve HDL kolesterol ölçümleri güvenilirdir.

Son zamanlarda yapılan çalışmaların meta-analizi hipertrigliserideminin de bağımsız risk faktörü olabileceğine işaret etmektedir. Diğer taraftan trigliserid yüksekliği genelede HDL-Kolesterol düşüklüğü ile birlikte ve bu tür bir lipide profili iskemik kalp hastalığı için büyük risk teşkil eder. Trigliserid düzeyi yüksek HDL düzeyi düşük diyabetik hastalara statin tedavisi ile LDL hedefine ulaşıldıktan sonra fibrik asit türevi ilaçların dikkatli bir şekilde tedaviye eklenmesinin kardiyovasküler riski azalttığı bildirilmiştir.

TEKHARF çalışmasında Total kolesterol/HDL oranının 5'den yüksek olmasının gelecekteki koroner olayların en iyi öngördürücülerinden biri olduğu gösterilmiştir.

ST ELEVASYONSUZ AKUT KORONER SENDROMLAR

Tanımlama

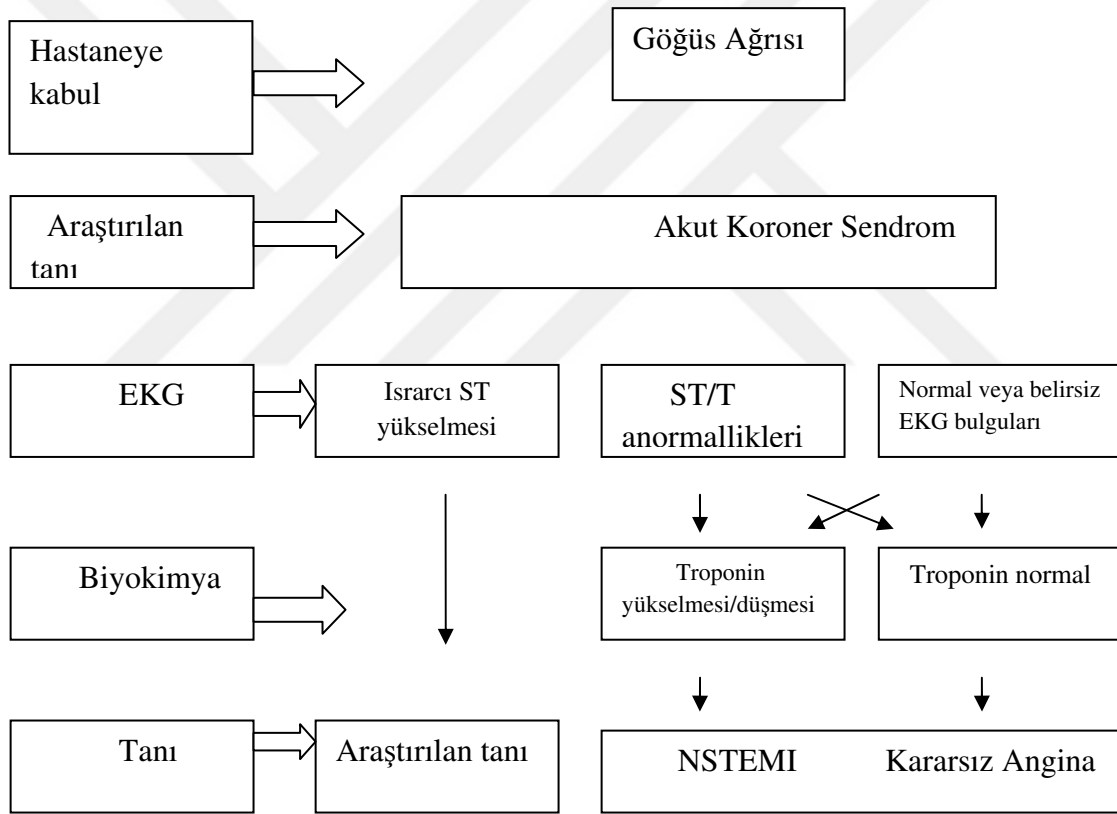
Kararsız angina pectoris (UAP) ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI) ST elevasyonsuz akut koroner sendromlar başlığı altında toplanmaktadır. Akut koroner sendromların diğer klinik tablosu ST yükselmeli miyokard infarktüsüdür (STEMI).

UAP tanımı ilk kez 1970'lerde Conti ve Fowler tarafından kullanılmıştır ve spesifik olarak semptom komplekslerinin ciddiyetinin; MI ile stabil angina pectoris arasında intermediyer şiddette olması ile tarif edilmiştir. UAP'i tarif etmek için kullanılan "İntermediyer koroner sendrom" ve "Preinfarktüs angina" diğer tanımlar; miyokard infarktüsünününe oldukça yakındır (87).

UAP ve NSTEMI'nü STEMI'dan ayıran başlıca özellik akut miyokard iskemisi ve/veya nekrozun başlıca ST segment çökmesi ve T dalga değişiklikleri ile seyretmesidir. Bir STEMI tablosu olan ve sağ prekordiyal derivasyonlarda ST çökmesi ile ortaya çıkan gerçek izole posterior miyokard infarktüsü bunun istisnasıdır. Ayrıca UAP/NSTEMI'de STEMI'nin aksine sorumlu koroner arterde total oklüzyondan çok subtotal lezyon mevcuttur. Ancak akut koroner sendromu oluşturan klinik tabloların hastalığın seyri sırasında büyük ölçüde birbirine geçiş yapabileceği de unutulmamalıdır. UAP ve NSTEMI fizyopatolojilerinin yanı sıra klinik görünimleri, EKG bulguları ve seyirleri bakımından da büyük benzerlik göstermektedirler. İki klinik tabloyu birbirinden ayırtan yegane durum

akut miyokard iskemisinin miyokard hasarına yol açacak kadar ciddi olup olmadığıdır. ST yükselmesi olmaksızın gelişen akut koroner sendrom tablosunda en az 6 saat ara ile bakılan miyokard nekroz göstergelerinin yükselmesi durumunda klinik tablo NSTEMI; negatif kalması durumunda ise UAP olarak nitelendirilir. Bununla birlikte, miyokard nekroz göstergelerinin kandaki yüksekliğinin (özellikle küçük nekrozlarda) geçici ve kısa süreyle gösterilebildiği dikkate alındığında hastanın müracaat zamanına bağlı olarak iki tablonun birbirinden ayırtilmesinin çoğu kere mümkün olamayacağı aşıkardır. Dolayısıyla UAP ve NSTEMI klinik tabloları genellikle tek bir antite olarak birlikte değerlendirilir.

Tablo 3: AKS tanı algoritması



Epidemiyoloji

İskemik kalp hastalarının en az üçte birinde hastalığın akut koroner sendrom tablosu ile başladığı bilinmektedir. Benzer orandaki hastada ilk görüntünün ani ölüm olduğu ve ani ölüm ile kaybedilen hastaların tamamına yakınında fatal aritmiden sorumlu klinik tablonun

miyokard infarktüsü veya akut miyokard iskemisi olduğu dikkate alındığında, iskemik kalp hastalığının hastaların çoğunda akut koroner sendrom ile ortaya çıktığı söylenebilir.

Hastane kayıtlarından elde edilen veriler NSTEMI-AKS'nin STEMI-AKS'den daha sık görüldüğünü göstermektedir (32). Yıllık görülme sıklığı 1000 kişide yaklaşık 3 kişi olmasına rağmen ülkeden ülkeye değişmektedir. NSTEMI-AKS'si olanlara göre STEMI hastalarında hastanede ölüm oranları daha yüksek (sırasıyla % 3-5 ve 7) olmasına rağmen 6. aylardaki oranlar her iki hastalıkta da birbirlerine çok benzemektedir (sırasıyla % 12 ve 13) (32, 33, 34). Uzun süreli izlem sonuçları STEMI-AKS ile karşılaştırıldığında NSTEMI-AKS hastalarında ölüm oranlarının daha yüksek olduğunu gösterilmiştir. Dördüncü yıllarda ölüm oranlarındaki farklılık 2 kata ulaşmıştır (35). Orta ve uzun dönemde bu gelişme farklı hasta profillerine bağlı olabilir. Gerçekten NSTEMI-AKS hastaları daha yaşlı, daha fazla komorbiditeli (özellikle diyabet ve böbrek yetmezliği) olma eğilimindedir. Epidemiyolojik gözlemlerden çıkartılacak en önemli sonuçlardan birisi, NSTEMI-AKS tedavi stratejilerinin akut dönemde olduğu kadar uzun süreli tedavide de ele alınması gerektiğidir.

Fizyopatoloji

AKS, aterosklerozun yaşamı tehdit edici bir sonucudur. Genellikle yırtılmış veya erozyona uğramış aterosklerotik koroner plak, akut trombozu tetikleyerek, vazokonstriksiyonla birlikte veya yalnız başına durumu ağırlaştırır ve sonuç olarak kan akımında ani ve kritik bir azalmaya neden olur. Karmaşık plak parçalanması sürecinde enflamasyon çok önemli bir fizyopatolojik öğedir. AKS nadir olarak ateroskleroz dışı bir nedene (örn: arterit, travma, diseksiyon, tromboemboli, doğuştan anomaliler, kokain kullanımı veya kalp kateterizasyonu gibi) bağlı olabilir. Mevcut tedavi stratejilerinin doğru biçimde kullanılması için kırılabilir plak, koroner tromboz, endotel işlev bozukluğu, hızlı seyirli ateroskleroz, ikincil NSTEMI-AKS mekanizmaları ve miyokard hasarı gibi bazı önemli fizyopatolojik kavramların anlaşılması gerekir. AKS'nin habercisi olan lezyonlar genellikle anjiyografik değerlendirmede ince başlıklı fibroaterom, geniş bir plak, kısa bir lümen veya bu karakteristik özelliklerin kombinasyonu şeklinde belirtilerdir (36). Koroner arter darlığının darlık derecesinin tedricen ve progresif olarak artması ile akut koroner sendroma yol açması nadirdir. Akut koroner sendroma yol açan lezyonların çoğunun kritik düzeyde darlık oluşturmeyen plaklar olduğu bilinmektedir. Kısa bir süre önce yapılan

metaanalizlerin sonucuna göre infarktüs hastaların sadece %15'inde %60 ve üzerinde darlık yapan lezyonlardan kaynaklanmaktadır.

Tanı

AKS'nin önde gelen semptomu tipik olarak göğüs ağrısıdır. NSTE-AKS' de pratik tanı yöntemi EKG'ye dayanarak (EKG'de ısrarcı ST yükselmesinin olmaması) diğer tanıların dışlanması şeklindedir. Biyolojik belirteçler (troponinler) NSTEMI ve UAP birbirlerinden daha iyi ayırt etmeye yardımcıdır. Ayırıcı tanıları dışlamak veya değerlendirmeye dahil etmek için görüntüleme teknikleri kullanılmaktadır.

Klinik tablo

NSTE-AKS'nin klinik tablosu çok çeşitli semptomları içermektedir. Klasik olarak birkaç klinik belirti ayırt edilmiştir:

- İstirahatte uzun süreli tipik göğüs ağrısı (>20 dk);
- Yeni başlangıçlı (2 aydan daha kısa sürede başlayan) anjina (CCS [Kanada Kardiyovasküler Derneği sınıf II veya III) (37);
- Daha önce kararlı durumda olan anjinanın yakın zamanda kararsız hale gelmesi ve en azından CCS sınıf III anjina (şiddeti giderek artan anjina) şiddetine ulaşması veya
- Miyokart enfarktüsü sonrası 2 haftada gelişen anjina

Hastaların % 80' inde uzun süreli ağrı, geri kalan % 20'sinde ise yeni ortaya çıkmış veya hızlı seyirli anjina gözlemlenir (38). NSTE-AKS' nin tipik klinik belirtisi sternum arkasında algılanan, sol kol, boyun ve çeneye yayılan, aralıklı gelip genellikle birkaç dakika süren sıkıştırıcı, boğucu, künt veya baskı şeklinde ağrıdır. Bu yakınmalara aşırı terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı çarpıntı hissi ve senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilmektedir. Bununla birlikte epigastrik ağrı, sindirim zorluğu, bıçak saplanır gibi göğüs ağrısı veya giderek artan nefes darlığı gibi atipik semptomlar da nadir değildir (39). Atipik belirtiler daha çok yaşlı (> 75 yaş) , kadın veya diyabetik olan ya da kronik böbrek yetmezliği veya demansı olan hastalarda gözlenmektedir (39,40). Göğüs ağrısının olmaması

hastalığın yeterince tanınmaması yetersiz tedavi verilmesine yol açabilir (41). EKG özellikle normal veya normale yakın ise tanı ve tedavide zorlanılır. Bunun yanında ventrikül içi ileti kusurları veya sol ventrikül hipertrofisi gibi altta yatan patolojiler nedeniyle kontrol EKG'si anormal olduğunda tanı kolaylaşır (42). NSTE-AKS' yi alevlendirebilen veya ağırlaştırabilen anemi, enfeksiyon, enflamasyon, ateş, metabolik veya hormonal (özellikle tiroid hastalıkları) bozukluklar gibi klinik durumları tanımlamak oldukça önemlidir. Yaş, erkek cinsiyet, pozitif aile öyküsü, periferik veya karotis atardamarları gibi koroner dışı bölgelerde bilinen bir ateroskleroz varlığı gibi faktörler NSTE-AKS tanısını kolaylaştırmaktadır. Özellikle diabetes mellitus ve böbrek yetersizliği gibi risk faktörlerinin varlığı ve önceden KAH öyküsü olması [örn: geçirilmiş MI, perkütan girişimler (PKG) veya koroner baypas greft (KABG) cerrahisi]] da NSTE-AKS olasılığını yükseltmektedir.

Tablo 4: UAP/NSTEMI'nin Braunwald Sınıflaması

Sınıf	Tanımlama
UAP/NSTEMİ CİDDİYETİ - Sınıf I - Sınıf II - Sınıf III	- Yeni başlayan ciddi angina veya progresif angina (istirahat anginası yok) - Subakut istirahat anginası (son 1 ayda istirahat anginası var fakat son 48 saatte angina yok) - Akut istirahat anginası (son 48 saatte istirahat anginası)
KLİNİK ŞARTLAR - Sekonder Angina - Primer Angina - Post-MI Angina	- Miyokard oksijen ihtiyacını arttıran kalp dışı bir patolojinin gelişimi - Kalp dışı bir patoloji olmadan gelişen angina - MI sonrası iki hafta içinde gelişen angina
TEDAVİ YOĞUNLUĞU (Angina sırasında almakta olduğu)	1. Tedavisiz hastalarda gelişmesi 2. Kronik stabil angina tedavisi altında gelişmesi 3. Maksimum anti-iskemik tedavi altında gelişmesi
EKG	ST-T değişikliği olan ve olmayan kararsız angina

Tanısal araçlar

Fizik muayene

Göğüs ağrılı hastanın fizik muayenesi göğüs muayenesi, oskültasyonu ve kalp hızı ile kan basıncı ölçümlerini içerir. Muayenenin temel amacı göğüs ağrısının kalp dışı nedenlerini, iskemik olmayan kalp bozukluklarını (örn: perikardit, valvüler hastalık), potansiyel tetikleyici kalp dışı nedenleri dışlamak ve potansiyel hemodinamik kararsızlık ve sol ventrikül disfonksiyonu belirtilerini araştırmaktır. Miyokard infarktüsli hastalarda, mitral yetmezliğin veya ventrikül septumu defektlerinin göstergesi olan sistolik üfürümlere özellikle dikkat etmek gerekmektedir. Kalp yetersizliği bulguları (artmış juguler venöz basınç, S3) veya hemodinamik kararsızlık doktoru tanı ve tedaviyi hızlandırmaya teşvik etmelidir. Üst ve alt ekstremitelerden ölçülen kan basınçları arasında farklılıklar, düzensiz nabız, kalp üfürümleri, sürtünme sesi, palpasyonla ağrı ve karın içi kitleler NSTE-AKS dışı tanılara işaret eden fiziksel bulgulardır. Soluk deri, aşırı terleme ve tremor gibi diğer fiziksel bulgular anemi ve tirotoksikoz gibi durumu ağırlaştırıcı patolojileri işaret edebilir.

Elektrokardiyogram

NSTE-AKS' den kuşkulanan hastalarda ilk tanısal araç istirahat sırasında çekilen 12 derivasyonlu EKG'dir. İlk tıbbi başvurudan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) çekilmeli ve uzman doktor tarafından hemen yorumlanmalıdır (43). NSTE-AKS'nin karakteristik EKG anormallikleri, ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değişiklikleri şeklindedir (44). Israrcı ST-yükselmesi (> 20 dk) farklı bir tedaviyi gerektiren STEMI'yi düşündürür (45). İlk çekilen EKG normalse veya kesin sonuç vermiyorsa, hastada semptomlar geliştiğinde tekrar EKG'ler çekilmeli ve EKG kayıtları asemptomatik durumda elde edilenlerle karşılaştırılmalıdır. Özellikle sol ventrikül hipertrofisi veya miyokart enfarktüsü öyküsü olanlarda mümkünse önceki EKG'lerle karşılaştırma önemlidir. EKG çekimleri ilk başvurudan sonraki en azından 3., 6.-9. ve 24. saatte, göğüs ağrısı veya semptomlar tekrarladığında hemen yinelenmelidir. Hasta taburcu olmadan önce de EKG çekilmesi önerilir. Tamamen normal bir EKG NSTE-AKS olasılığını ekarte etmez. Özellikle sirkumfleks arterin beslediği alandaki iskemiyi izole sağ ventrikül iskemisi sıklıkla rutin 12 derivasyonlu EKG'de gözden kaçabilmektedir. Bu nedenle posterior

derivasyonlar olan V7-V9 ve sağ derivasyonlar olan V3R ve V4R da mutlaka görülmelidir. İskemik ataklar sırasında ara ara geçici dal bloklarının görülmesi mümkündür.

Biyokimyasal belirteçler

Kardiyak biyomark rlar AKS semptomları olan tüm hastalarda ölçülmelidir. Önerilen kardiyak mark r ise kardiyak troponindir (Troponin T veya I). Kardiyak troponinler tanıyı belirleme ve riski sınıflandırmada önemli bir rol oynamakta, NSTEMI ile kararsız anjının ayırımına olanak sağlamaktadır. Troponin, kreatin kinaz (CK) veya izoenzimi CK-MB ve miyogloblin gibi klasik kalp enzimlerine göre daha özgül ve duyarlı bir belirteçtir. Kardiyak troponin düzeylerinin yükselmesi miyokart hücre hasarını göstermektedir. Yırtılmış veya aşınmış bir plaktan kopan trombositlerden zengin trombüslerin distalde emboliler oluşturması sonucu NSTEMI-AKS gelişebilmektedir. O halde troponin, aktif trombüs oluşumunu gösteren bir belirteç olabilir (46). Miyokart iskemisi ortamında (göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri veya yeni oluşmuş kalp duvarı hareket anormallikleri) troponin düzeylerindeki artış miyokart enfarktüsünün göstergesidir(44). Serum troponin düzeyleri miyokard nekrozundan sonraki 3-12 saat içerisinde yükselir. Troponin düzeyleri yüksekliliği 2 hafta kadar devam edebilir. Bunun nedeni troponin kontraktil bölümünün proteolizidir. Klinik ortamda tanıyı dışlama (negatif öngördürücü değer) veya doğru tanı koydurma yetisi yüksek bir test çok büyük önem taşımaktadır. Miyokart enfarktüsü için kardiyak troponinin tanı koydurucu sınır değer, üst referans sınırdaki kesinsizlik (değerkenlik katsayısı) oranı $\leq \% 10$ olan bir analiz yöntemiyle ölçüldüğünde normal referans popülasyonunda 99. yüzdelik dilimi açan ( st referans sınır) değerdir (44).

Ayırıcı tanılarda göğüs ağrısıyla kendini gösteren disekan aort anevrizması veya akciğer embolisi gibi başka yaşamı tehdit edici hastalıklar da troponin düzeylerinin yükselmesine neden olabildiklerinden her zaman ayırıcı tanıları arasında göz önüne alınmalıdır. Koroner arterlerle ilişkili olmayan miyokart hasarında da kardiyak troponinler yükselmektedir (Tablo 5).

İskelet kası miyopatileri ve kronik böbrek hastalığında ‘yanlış pozitif’ sonuçları alındığı kanıtlanmıştır. Serum kreatinin düzeyi $>2,5$ mg/dL (221 μ mol/L) ise kanıtlanmış AKS yokluğunda, olumsuz bir prognozla ilişkili olarak sıklıkla troponin düzeylerinin de yükseldiği saptanır (45,46).

Kreatin kinaz (CK) ve izoenzimi olan CK-MB akut koroner sendrom düşünülen hastalarda ilk 24 saat boyunca 6-8 saatte bir bakılan ve sık kullanılan biyomarkırlardır. Total CK düzeyleri semptom başlangıcından sonraki ilk 12-24 saat içinde pik yapar. CK-MB düzeyleri ise semptom başlangıcından itibaren ilk 10-18 saat içinde pik yapar. CK MB izoenzimi miyokart nekrozu göstergesi olarak CK' dan daha sensitif ve spesifiktir. Perikardit, iskelet kası yıkımı ve böbrek yetersizliği gibi noniskemik durumlar da CK-MB de yükselmeye neden olabilir.

Tablo 5: Akut koroner sendromlar dışında yüksek troponin düzeylerinin olası nedenleri (BMJ 2004;328:1028-9)

Yükselmiş kardiyak troponin düzeyleri ile ilişkilendirilmiş durumlar
A.Kalp hastalıkları ve girişimleri
• Kardiyak amiloidoz • Kardiyak kontüzyon • Kardiyak cerrahi • Kardiyoversiyon ve ICD şoklaması • Defibrilasyon şokları(>360 J) • ASD kapatılması (Perkütan) • Koroner vazospazm • Dilate kardiyomiyopati • Kalp yetersizliği • Hipertrofik kardiyomiyopati • Miyokardit • Perkütan koroner girişim • Postkardiyak transplantasyon • RF ablasyon • Supraventriküler taşikardi(ventrikül hızı >120-140/dk)
B.Non-kardiyak sebepler
• Genel durumu kötüleşmiş hastalar (ileri derecede bozulmuş, kaşektik) • Yüksek dozda kemoterapi • Primer pulmoner hipertansiyon • Pulmoner embolizm • Böbrek yetersizliği • Subaraknoid kanama • Akrep sokması, zehirlenmesi • Sepsis veya septik şok • İnme • Çok ağır egzersiz (maraton koşmak gibi)

Görüntüleme

İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri

İnvaziv olmayan görüntüleme tekniklerinin başında hızlı ve yaygın biçimde bulunabilirliği nedeniyle ekokardiyografi gelmektedir. KAH hastalarında sol ventrikül fonksiyonu çok önemli bir prognostik gösterge olup, ekokardiyografiyle kolayca ve doğru biçimde değerlendirilebilir. Deneyimli kişiler iskemi sırasında geçici segmental hipokinezi veya akineziyi saptayabilir. Aort diseksiyonu, akciğer embolisi, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve perikart efüzyonu gibi ayırıcı tanılar da ekokardiyografi ile tanımlanabilir (47). Buradan da anlaşılacağı gibi acil servislerde veya göğüs ağrısı ünitelerinde rutin olarak ekokardiyografi olanağının bulunması oldukça önemlidir.

Stres testinin kararsız anginalı olan hastalarda yapılmasının kontrendike olduğu düşünülmektedir. Bunun nedeni anstabil plak varlığında artmış kardiyak yük ile birlikte akut oklüzyon riskinin ortaya çıkmasıdır. Buna rağmen düşük ve orta riskli olan hastalardan en az 12-24 saat boyunca göğüs ağrısı ve kalp yetersizliği semptomları olmamış ise stres testi güvenle yapılabilir. Egzersiz yapamayacak durumda olan hastalara farmakolojik stres testi yapılması düşünülebilir. Farmakolojik stres testi dobutamin veya bir vazodilatör olan adenozin veya regadenoson ile yapılabilir (88).

İnvaziv görüntüleme (Koroner anjiyografi)

Koroner anjiyografi KAH'ın varlığı ve şiddet derecesi hakkında benzersiz bilgiler sağladığından altın standart inceleme yöntemidir. AKS'deki dinamik bileşeni dışlamak için koroner anjiyografinin koroner artere vazodilatör ilaçlar (nitratlar) vermeden önce ve sonra çekilmesi önerilir. Hemodinamik açıdan risk altında olan hastalar (örn: akciğer ödemi, hipotansiyon veya ağır yaşamı tehdit edici ritim düzensizlikleri) için koroner içi enjeksiyonların sayısını sınırlamak ve ventrikülografi uygulamasından kaçınmak için aort içine balon yerleştirdikten sonra anjiyografi yapılması önerilebilir. Yüksek riskli hastalarda acil anjiyografi yapılması gerekmektedir. TIMI -3 B ve FRISC-2 çalışmalarının verileri ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu hastaların % 30-38'inde tek, % 44-59'unda (damar çapında % 50'den fazla daralma) birden fazla damarın tutulduğunu göstermiştir (89,90). Sol ana koroner arterde daralma ise % 4-8 oranında görülmektedir. Çok damar tutulumu olan veya sol ana koroner arteri tutulmuş olan hastalar ciddi kardiyak olaylar açısından çok

yüksek risk altındadırlar. Koroner anjiyografi bulguları sıklıkla sorumlu lezyonun tanımlanmasına olanak tanır. Düzensiz sınırlar, ülserasyon, flu görüntü ve dolma defektleri gibi anjiyografik görüntüler koroner arter içinde trombüs varlığını düşündürür. Femoral yaklaşıma göre radyal arterden girişin kanama riskini azalttığı gösterilmiş olduğundan, uygulayıcı bu teknikle yeterli deneyime sahip ise kanama riski yüksek hastalarda radyal giriş tercih edilmelidir.

Ayırıcı tanılar

Birçok kalp veya kalp dışı rahatsızlık NSTE-AKS'yi taklit edebilmektedir . NSTE-AKS ayırıcı tanısı aşağıdaki tabloda özetlenmiştir (Tablo 6).

Tablo 6: ST yükselmesiz akut koroner sendromları taklit edebilen kalp ve kalp dışı hastalıklar

Kalp	Akciğer	Kan	Damarsal	GİS kaynaklı	Ortopedik/enfektif durumlar
Miyokardit	Akciğer embolisi	Orak hücreli anemi krizi	Aort disseksiyonu	Özofagus spazmı	Servikal diskopati
Perikardit	Akciğer enfarktüsü	Anemi	Aort anevrizması	Özofajit	Kosta kırığı
Kardiyomiyopati	Pnömoni		Serebrovasküler hastalık	Peptik ülser	Kas yaralanması
Kapak hastalığı	Pnömotoraks			Pankreatit	Kostokondrit
Tako-Tsubo Kardiyomiyopatisi				Kolesistit	Herpes zoster
Kalp travması					

Prognozun değerlendirilmesi

NSTE-AKS, uzun ve kısa vadede iskemik olayların yinelenmesine, ölüm veya miyokart enfarktüsüne yol açabilen başka komplikasyonlara da zemin hazırlayabilen kararsız bir hastalıktır. İskemi ve trombozu önleyen ilaç tedavileri, koroner revaskülarizasyon gibi stratejiler bu komplikasyonları engelleme veya azaltmayı, sonuçları iyileştirmeyi hedeflemektedir. Bu girişimlerin zamanlaması ve yoğunluğuna hastanın bireysel riskine göre karar verilmelidir. İlk saatlerde NSTE-AKS geniş bir risk spektrumuna sahip olduğu ve özellikle ilk saatlerde risk olasılığı yüksek olduğundan ilk başvurudan hemen sonra dikkatli bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır. Risk değerlendirmesi hastaneden çıkana kadar devam eden aktif bir süreçtir. Hastaneden

çıktıktan sonra bile NSTE-AKS hastasının yüksek riskli durumu devam ettiğinden özel ilgi gösterilmesi gerekmektedir.

Klinik risk değerlendirmesi

İleri yaş, böbrek yetmezliği, diyabetes mellitus , ek hastalıklar gibi genel klinik risk belirteçlerine ilaveten başlangıçtaki klinik belirti ve bulgular erken prognozun yüksek derecede öngördürücü unsurlarıdır.

İstirahatte semptomların varlığı eforla meydana gelen semptomlara göre daha kötü bir prognozun habercisidir. Hastaneye başvuruda taşikardi, hipotansiyon veya kalp yetersizliği varlığı kötü bir prognozu gösterir; hızlı tanı ve tedaviyi gerektirir (48-50). AKS belirtileri gösteren genç hastalarda daha yaygın miyokart hasarı ve daha yüksek komplikasyonlarla bağlantılı kokain kullanımı da gözden kaçırılmamalıdır.

Elektrokardiyogram göstergeleri

İlk çekilen EKG'deki bulgular erken dönemdeki riskin göstergelerinden biridir. İlk başvuruda normal EKG'si olan hastalar EKG'de negatif T dalgaları gösterenlere göre daha iyi bir prognoza sahiptir. ST segment çökmesi olan hastalar EKG değişikliklerinin derecesi ve yaygınlığına bağlı olarak daha kötü bir prognoza sahiptir (51,52). ST çökmesi gösteren derivasyonların sayısı ve ST çökmesinin boyutu iskeminin yaygınlık ve şiddet derecesinin göstergesi olduğu gibi prognozla da ilişkilidir (51). Uygun klinik bağlamda, iki veya daha fazla ardışık ST-segmentinde $\geq 0,5$ mm çökme NSTE-AKS ve ilişkin prognozu düşündürür. Klinik pratikte ST- segmentinde küçük çaplı (0,5 mm) çökmenin ölçümü zorlaşabilir. ST segmentinin 0,1 mV' u aşkın çökmesi daha önemli olup 1 yılda % 11 oranında miyokart enfarktüsü ve ölüm olaylarıyla ilişkilidir. ST segmentinde 0,2 mV'u aşkın çökme mortalite riskini yaklaşık 6 kat yükseltmektedir (52). Hatta ST çökmesiyle birlikte geçici ST yükselmesi daha da yüksek riskli bir alt grubu tanımlar. EKG'lerinde ST çökmesi saptanan hastalar, izole T –dalgası negatifliği ($> 0,1$ mV) gösteren hastalara göre kardiyak olaylar açısından daha büyük bir risk altındadır. Bu sonuncu kategorideki hastalar da hastaneye kabulde EKG'leri normal olanlara göre daha büyük bir risk altındadır. Prekordiyal derivasyonlardaki derin simetrik negatif T dalgaları sıklıkla sol ön koroner arter inen dalı veya ana gövdesinde kritik derecede darlığın varlığıyla ilişkilidir. aVR derivasyonunda

yükselme ($> 0,1$ mV) gibi başka özellikler yüksek olasılıkla sol ana koroner veya üç damar KAH ve daha kötü bir klinik prognozla ilişkilendirilmiştir (52).

Biyolojik belirteçler

Biyolojik belirteçler NSTE-AKS'nin, miyokart hücre hasarı, inflamasyon, trombositlerin etkinleşmesi ve nörohormonal aktivasyon gibi farklı fizyopatolojik yönlerini yansıtmaktadır. Miyokart enfarktüsü ve ölüme ilişkin kısa vadedeki (30 gün) sonuçları öngörmek için troponin T veya I tercih edilen biyolojik belirteçlerdir. Uzun dönem takiplerinde de (1 yıl veya daha uzun süre) troponin ölçümlerinin prognostik değeri kanıtlanmıştır. Ayrıca, troponin düzeyleri yükselmiş hastaların tanımlanması NSTE-AKS hastalarında uygun tedavinin seçimi açısından da yararlıdır. Ancak, tek karar verme kriteri olarak yalnızca troponinler kullanılmamalıdır. Miyokart enfarktüsü tanısı açısından düşük duyarlılığı nedeniyle hastayla ilk temas sırasında tek bir negatif test NSTE-AKS' yi dışlamada yeterli değildir. Gerçekten birçok hastada ancak daha sonraki saatlerde troponinlerde artış saptanabilmektedir. Bu nedenle 6-9 saat sonra tekrar ölçüm yapılması gerektiği savunulmaktadır. Yakın zamanda kullanılmaya başlayan yüksek duyarlılıklı troponin ölçümleri risk altındaki hastaları daha iyi tanımlamakta, güvenli ve hızlı prognozun öngörüsünü sağlayarak ayırıcı tanıda hastalıkların hızla (3 saat içinde) dışlanmasına olanak tanımaktadır.

Sonuca ilişkin risk skorları

Risk sınıflaması kararsız angina/ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü tablosu veya şüphesi ile müracaat eden hastalarda mutlaka yapılmalıdır. Uygun bir risk sınıflaması hastaların uzun ve kısa dönemdeki prognozlarını öngörmekle kalmayıp, yatış ve takip protokolünün (yoğun bakım, ara yoğun bakıma yatış veya poliklinik takibi) belirlenmesi ve tedavi yoğunluğunun planlamasında da oldukça önemli bir rol oynar.

Geniş çalışmalardan elde edilen çok sayıda risk sınıflaması protokolü mevcuttur. Bunların başlıcaları; "TIMI" (Thrombolysis In Myocardial Infarction), (tablo 6) "GRACE" (Global Registry of Acute Coronary Events), "PURSUIT" (the Platelet Glycoprotein IIb/IIIa in Unstable Angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy) risk sınıflama modelleridir. Söz konusu modellerde değişen ağırlıkta risk artışını gösteren

parametrelerin başlıcaları, ileri yaş, EKG değişiklikleri, nekroz göstergelerinin yüksekliği, müracattaki arter basıncı ve diğer fizik muayene bulguları, serum kreatinin seviyesi, akut olay sırasında aspirin kullanımının olup olmadığı gibi faktörlerdir. Bu faktörler içinde en önemlisi nekroz belirteçlerinin yüksekliği ile EKG’de görülen ST değişikliğidir.

Tablo 7: Kaydedilmiş hasta popülasyonlarında GRACE risk skoruna göre düşük, orta ve yüksek risk kategorilerinde hastane ve 6.aylarda ölüm oranları

Risk kategorisi (üçte birlik dilim)	GRACE risk skoru	Hastanedeki mortalite(%)
Düşük	<108	<1
Orta	109-140	1-3
Yüksek	>140	>3
Risk kategorisi(üçte birlik dilim)	GRACE risk skoru	Hastaneden çıkıştan itibaren 6.aya kadar mortalite
Düşük	<88	<3
Orta	89-118	3-8
Yüksek	>118	>8

Uzun dönemde risk

Erken dönemdeki risk faktörlerine ek olarak yıllar süren izlemde başka faktörler de uzun dönem riski ile ilişkilidir. Komplike olmuş klinik süreci, sol ventrikül sistolik fonksiyonu, koroner arter hastalığının şiddet derecesini, revaskülarizasyon durumunu, girişimsel olmayan testlerle belirlenen arta kalmış iskemi kanıtlarını bunların en önemlileridir.

İskemik Kalp Hastalığı ve Bilirubinler

Safra pigmenti bilirubinin uzun yıllardır katabolizma sırasında oluşan toksik bir artık madde oluşu düşünülmekte idi. Ancak yeni kanıtlar bilirubinin ateroskleroza, koroner arter hastalığına (KAH) ve enflamasyona karşı koruyucu potent bir antioksidan olduğu yönündedir. Genel olarak oksidatif reaksiyonların bahsedilen hastalıkların gelişiminde rol oynadığı düşünülmektedir. Lipid oksidasyonu ve oksijen radikallerinin oluşumu koroner arter hastalığı patofizyolojisinde yer alan unsurlar olduğundan dolayı hafifçe artmış olan

bilirubinin koroner arter hastalığı gelişimine karşı koruyucu etkisi olabileceğini düşünülmüştür (53-55).

Yapılan çalışmalarda bilirubinin dolaşımdaki değişik formlarının güçlü antioksidanlar olduğu ve hepsinin peroksil radikallerinin temizleyicisi olup insan LDL' sini peroksidasyona karşı korudukları gösterilmiştir. Artmış oksidatif stres düşük dansiteli lipoproteini vasküler lezyonların ortaya çıkışını başlatan ve arttıran aterojenik okside forma çevirir. Hem substratının yüksek oranda reaktif ve sitotoksik olduğu bilinmektedir. Bununla birlikte hem oksijenaz enziminin son ürünleri olan CO ve bilirubin reaktif oksijen türevleri için kurtarıcılardır. CO düzeyi bilirubin düzeyi ile ilişkilidir.

Hem oksijenaz (HO) bilirubin üretiminde hız sınırlayıcı enzimdir. Mikrozomal bir enzimdir ve hem biliverdin ve karbonmonoksit (CO) ve serbest demire katalize eder. Bu enzim hem santral hem periferik dokularda bulunur (56). Biliverdin de daha sonra sitozolik bir enzim olan biliverdin redüktaz ile bilirubine indirgenir ve serbest demir ferritine sekestre olur (57).

HO enziminin en az iki formu tanımlanmıştır ve bunların farklı genlerin ürünü olduğu bulunmuştur. Bu formların doku ekspresyonları, fonksiyonları ve uyarıya yanıtları da farklıdır (56,58,59). HO-1, vasküler endotelial hücrelerden ve düz kas hücrelerinden düşük konsantrasyonda salınan ve hem ile, metaller ile, oksidatif stres ile , enflamatuar mediatörler ile, okside LDL ile ve hipoksi ile indüklenen bir HO enzim formudur. Bazı deneysel çalışmalar HO-1'in strese yanıt olarak salınan ve hücre koruma mekanizmasında oksidatif hasara karşı önemli rol oynayan bir enzim olduğunu göstermiştir. HO-1 aktivitesi kardiyovasküler şok, hipoksi, iskemi-reperfüzyon ve hipertansiyon gibi durumlarda artmış CO ve bilirubinden ve aynı zamanda demir salınımından sorumludur. Normal kşullarda salınmaz.

İnsan HO-1 eksikliği büyüme geriliği, hemolitik anemi, persistan endotelial hasar, demir depolanması, hemin ile indüklenmiş hücre hasarı ile ilişkilidir (60). Farelerde , HO-1 eksikliği büyüme geriliği, demir birikimi, hücre hasarına hassasiyet ile ilişkilidir (61). Human korneal endotelial hücrelerinde , OH-1'in fazla üretiminin anjiogenezi arttırdığı ve hücre canlılığını oksidatif strese ve kimyasal iritanların toksik etkilerine karşı koruduğu da gösterilmiştir (62). HO-1 enzim aktivitesinin miyokardda infarktüse yanıt olarak arttığına dair çalışmalar da yapılmıştır. Hem oksijenaz enziminin bir diğer izoformu olan HO-2' de

normal fizyolojik koşullarda biliverdin ve karbonmonoksit oluşumunu sağlar.

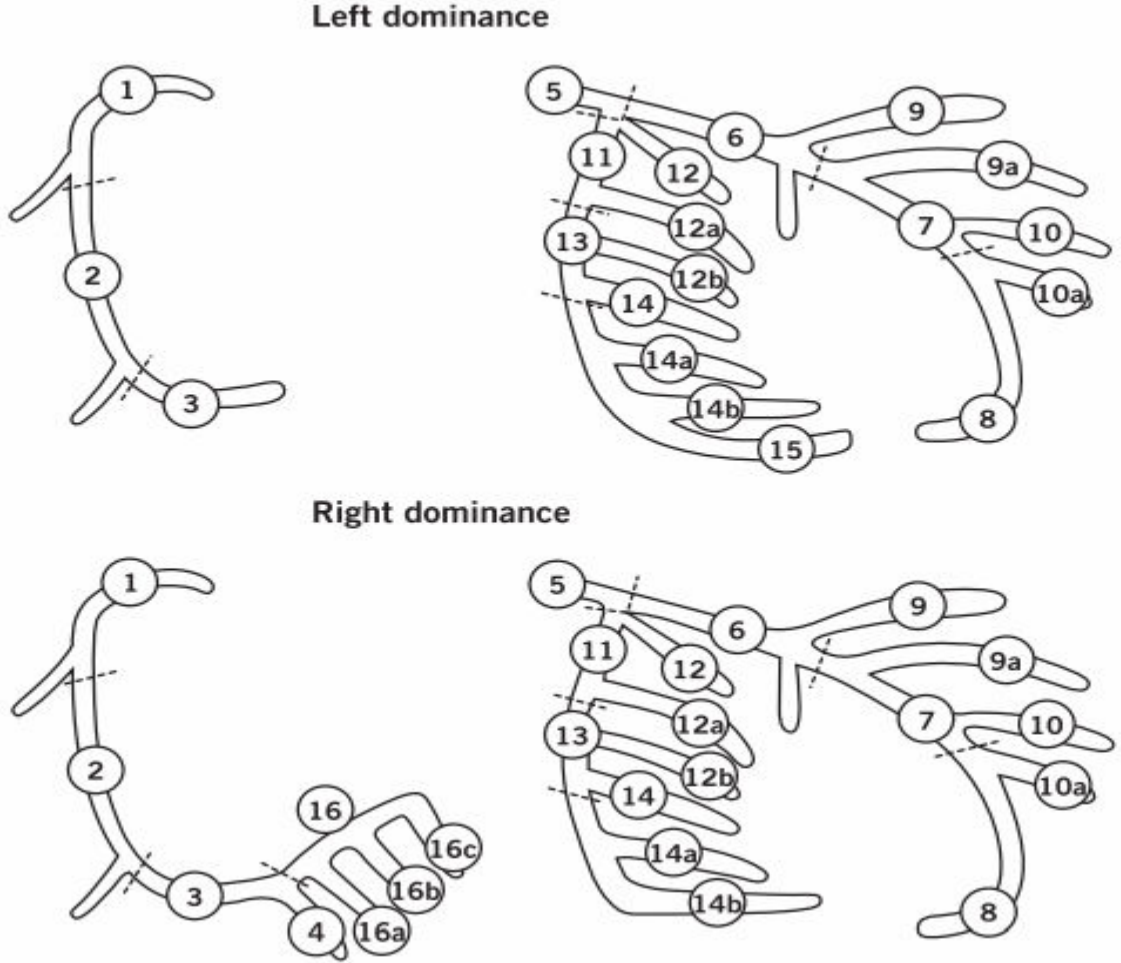
Yapılan epidemiyolojik çalışmalarda serum total bilirubin düzeylerinin stabil koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, hipertansiyon ve metabolik sendrom ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir (63-66). Ancak bilirubinler ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmaların çoğu stabil koroner arter hastalığı üzerinde durmuştur. Daha az çalışma serum total bilirubin düzeyinin akut stres durumundaki düzeyi ve bunun kısa ve uzun dönemdeki klinik sonuçları üzerinde olan etkisini incelemiştir. Bu konuda daha çok araştırmaya ihtiyaç vardır. Bu çalışmada esas olarak NSTE-AKS' larda koroner arter hastalığının yaygınlık ve ciddiyei ile bilirubin düzeyleri arasındaki ilişki ve bunun uzun ve kısa dönemdeki klinik sonuçlar üzerine olan etkisi üzerinde duracağız.

SYNTAX SKORU

SYNTAX skoru SYNTAX (SYNergy between PCI with TAXUS and CARDiac Surgery) alışması için geliştirilmiş koroner anjiograma dayalı karşılaştırılmal anatmik bir skorumlama sistemidir. SX skoru lezyonların kompleksitesini , morfolojisini koroner ağaçtaki lokasyonunu kantifiye eder ve koroner arter hastalığı olup revaskularizasyon yapılan hastalarda perkütan koroner girişim sonrası sonuçların tahmininde kullanılır. SX skoru ateromun paternini ve PCI'ın teknik zorluklarını yansıtır. Yüksek SYNTAX skorları, daha kompleks hastalığı işaret eder ve daha kötü prognoz ile ilişkilidir.

SYNTAX skor algoritması

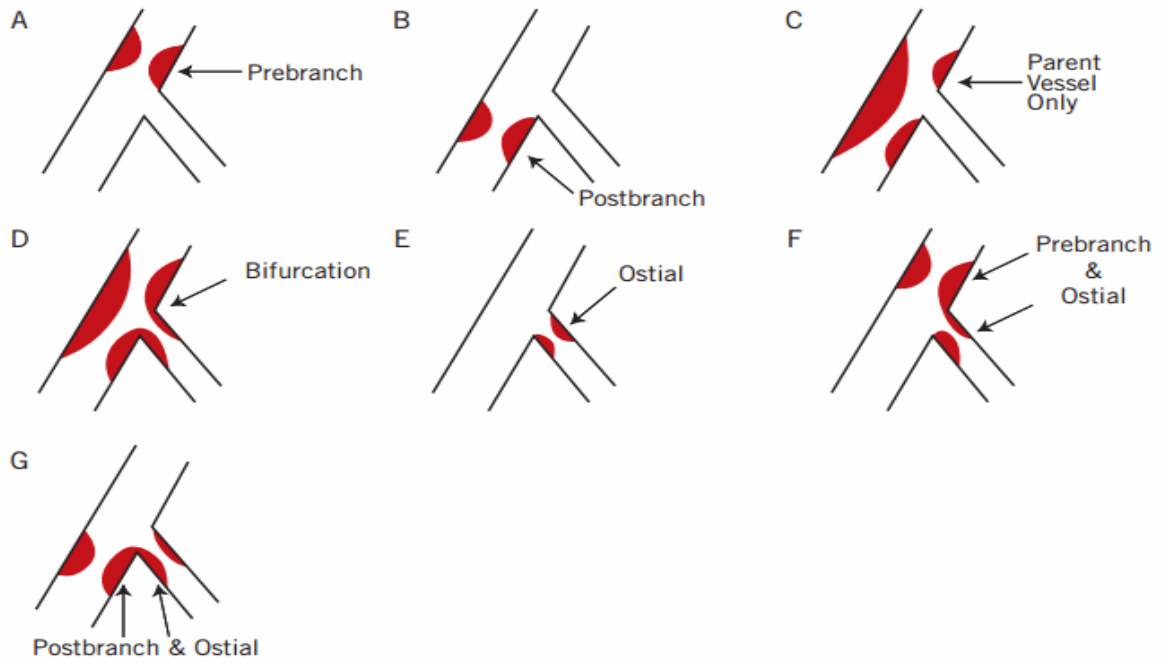
SYNTAX skoru ard arda gelen sorulardan oluşan interaktif bir bilgisayar programı üzerinden hesaplanır. Algoritma 12 ana sorudan oluşur (Tablo 7) .Bu sorular iki gruba ayrılır. İlk üç soru dominansı, total lezyon sayısını ve lezyon başına düşen damar segmentlerini belirler. Maksimum lezyon sayısı 12 dir ve her lezyon 1'den 12'ye kadar numaralandırılır (şekil 3). Her lezyon 1 veya daha fazla segment içerebilir. Lezyon başına düşen segment sayısında limit yoktur.



Şekil 3: SYNTAX skoru algoritması 1

Kalan 9 soruda lezyon karakteristiğini sorgular ve her lezyon için soru tekrarlanır.

Total oklüzyon olup olmadığına dair soru ilk sorudur. Eğer total oklüzyon skorlanır ise , daha detaylı alt sorular gelmektedir. Bu alt soruların sonuncusu yan dalların olup olmadığı ve bunların boyutlarıdır. Eğer yan dal yoksa veya çapları <1.5 mm ise bifurkasyon ve trifurkasyon ile ilgili sorular otomatik olarak atlanacaktır, çünkü 1.5 mm'nin altındaki çapa sahip damarlar PKG veya KABG için uygun değildirler. Eğer 1.5 mm'lik yan dallar var ise lezyon total oklüzyon ve bifurkasyon lezyonu olarak tanımlanır ve algortima diğer tüm sorular ile devam eder (Şekil 4). Aynı durum nonoklüzif lezyonlar için de geçerlidir. Lezyon bifurkasyon ya da trifurkasyon olarak seçilmedikçe algoritmanın diğer tüm soruları 'evet' 'hayır' şeklinde cevaplanabilir.



Şekil 4: SYNTAX skoru algoritması 1

Algoritmanın son sorusu, diffuz hastalık/küçük damarların, tek non-lezyon-spesifik olup olmadığıdır çünkü bu damar stenozunun ötesinde damar anatomisi ile ilişkilidir. Pozitif cevap alınması halinde tek bir damar ötesinde tüm koroner arterler söz konusu olacaktır. Başlangıçta seçilirken koroner bölgeye göre seçim yapılmaktadır (RCA, LM, LAD, LCX). Eğer örneğin bu soru LM olarak cevaplanır ise LAD veya LCX bölgesi içintekrar skorelama sorusu gelmeyecektir.

SYNTAX skorunun önemli bir karakteristiği lezyon temelli olmasıdır. Her lezyon için ayrı bir skor hesaplanmaktadır. Toplam SYNTAX skoru bu skorların toplanmasından elde edilir. Algoritmanın tamamlanmasından sonra her lezyonun kendi skoru ile birlikte total SYNTAX skoru ortaya çıkar (67).

Tablo 8: SYNTAX skoru algoritması

SYNTAX SKORU ALGORİTMASI	
1. Dominans	
2. Lezyon sayısı	
3. Lezyon başına düşen segmentler	
Lezyon karakteristiği	
4. Total oklüzyon	
i. Tutulan segment sayısı	
ii. Total oklüzyonun süresi	
iii. Künt stump	
iv. Kollateraller	
v. Oklüzyonun ötesinde antegrad veya retrograd dolduğu görülen ilk segment	
vi. Yan dal tutulumu	
5. Trifurkasyon	
i. Hasta olan segment sayısı	
6. Bifurkasyon	
i. Tip	
ii. Distal ana damar ve yan dal arasında <70 derece açılanma	
7. Aorto-ostial lezyon	
8. Ciddi tortüozite	
9. Uzunluk >20 mm	
10. Ağır kalsifikasyon	
11. Trombüs	
12. Diffüz hastalık/küçük damarlar	

3. GEREÇ VE YÖNTEM

ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda bilirubin düzeyleri ile koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığını araştıran çalışma sayısı oldukça azdır. Bu tez çalışmasında ST elevasyonsuz akut koroner sendromlu hastalarda bilirubin düzeyleri ile koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı arasındaki ilişkiyi SYNTAX skorunu kullanarak göstermeyi amaçladık.

Hastanemizin Koroner Yoğun Bakım Birimi'ne Ocak 2006-Aralık 2011 yılları arasında ST elevasyonsuz akut koroner sendrom (kararsız angina ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü) tanıları ile yatırılan ve koroner anjiyografi yapılan hastaların dosyaları retrospektif olarak incelendi.

NSTEMI/UAP tanımı; en az 20 dakika süre ile devam eden tipik göğüs ağrısının yanısıra elektrokardiyografide komşu iki derivasyonda ≥ 0.05 mV ST segment çökmesi ve /veya $\geq 0,3$ mV T dalga negatifliği ve NSTEMI için kardiyak markır yüksekliği olarak kabul edildi.

Hasta listelerine Koroner Yoğun Bakım Birimi kayıt sisteminden, hasta dosyalarına ise Cerrahapaşa Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı hasta arşivinden ulaşıldı.

Çalışmaya Alınma Kriterleri

1. Hastaların kararsız angina ya da ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü tanısı almış olması
2. Koroner anjiyografi yapılmış olması
3. En az bir epikardiyal damarda (≥ 1.5 mm) $\geq 50\%$ darlık saptanmış olması

Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

1. ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü
2. Bilinen koroner arter hastalığının olması
3. Önceden revaskülarizasyon yapılmış olması (KABG veya PKG)
4. Bilinen karaciğer ve safra yolu hastalığı olması
5. Evre 4-5 kronik böbrek yetersizliği olanlar veya hemodializ gereksinimi olması
6. Sistemik enflamatuvar hastalık tanısı olması
7. Aktif enfeksiyon varlığı

Bu kriterlere göre hazırlanan hasta listelerinden koroner anjiyografi kayıtlarına ulaşıldı. Koroner anjiyografi görüntüleri 2 deneyimli kardiyoloji uzmanı tarafından değerlendirildi. SYNTAX skorlaması www.syntaxscore.com sitesi üzerinden yapıldı. Hastalar SYNTAX skoruna göre <22 ve ≥ 22 olmak üzere 2 gruba ayrıldılar.

Hastaların tüm verilerine retrospektif olarak dosyalarından ulaşıldı. Önceden belirlenen, yukarıda belirtilmiş olan kriterler ile çalışmaya dahil edilen hastaların demografik özellikleri (yaş, cinsiyet gibi), risk faktörleri ve mevcut hastalıkları (hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanım öyküsü, geçirilmiş SVO, KOAH gibi) gibi veriler hasta dosyalarından kaydedildi.

Bununla birlikte hastaların İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi Biyokimya Merkez Laboratuvarı'nda analiz edilen; yatışlarında bakılan kreatinin, AST, ALT, total ve direkt bilirubin, glikozile hemoglobin, LDL, HDL, trigliserid ve total kolesterol, C-reaktif protein (CRP), maksimum troponin düzeyleri kaydedilmiştir.

Ejeksiyon fraksiyonları mevcut ekokardiyografi raporlarından kaydedilmiştir.

Hastaların yatışındaki ve taburcu olduktan sonraki 2 yıllık süre içindeki mortalitelerinin, tekrarlayan akut koroner sendrom ve dekompanse KKY nedeni ile rehospitalizasyon yapıp yapılmadığının sorgulanması için hastalar dosyalarında kayıtlı olan telefon numaralarından aranmışlardır. Hastaların TIMI ve GRACE skorları, eGFR'leri de dosyalarındaki verilerden hesaplanmıştır.

Çalışmanın sonlanım noktaları primer ve sekonder olmak üzere iki grupta toplanmıştır:

- Primer sonlanım noktası: Ölüm, toplam veya kardiyovasküler nedenli mortalite,
- Sekonder sonlanım noktası: İnme, aritmiler (VT/VF, AF), dekompanse KKY nedeni ile ya da akut koroner sendrom nedeni ile rehospitalizasyon olarak belirlendi.

Literatürde ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda bilirubin düzeyleri ile koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı arasındaki ilişkiyi gösteren çok az çalışma vardır. Biz de ST elevasyonsuz akut koroner sendromda, koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı arttıkça bilirubin değerlerinin de artıp artmadığını araştırmayı amaçladık.

4. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmada elde edilen veriler değerlendirilirken SPSS versiyon 21 yazılımı kullanıldı (Tablo 9,10). Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogorov-Smirnov/Shapiro Wilk testleri ile incelendi. Karşılaştırmalarda Student's T testi ve ki-kare testi kullanıldı. Korelasyon analizlerinde Pearson yöntemi kullanıldı. Değerlendirme yapılırken $p < 0.05$ anlamlı olarak kabul edildi. Tanımlayıcı analizler ortalama ve standart sapmalar kullanılarak verildi.

Tablo 9: SPSS programında hastaların kayıt örneği 1

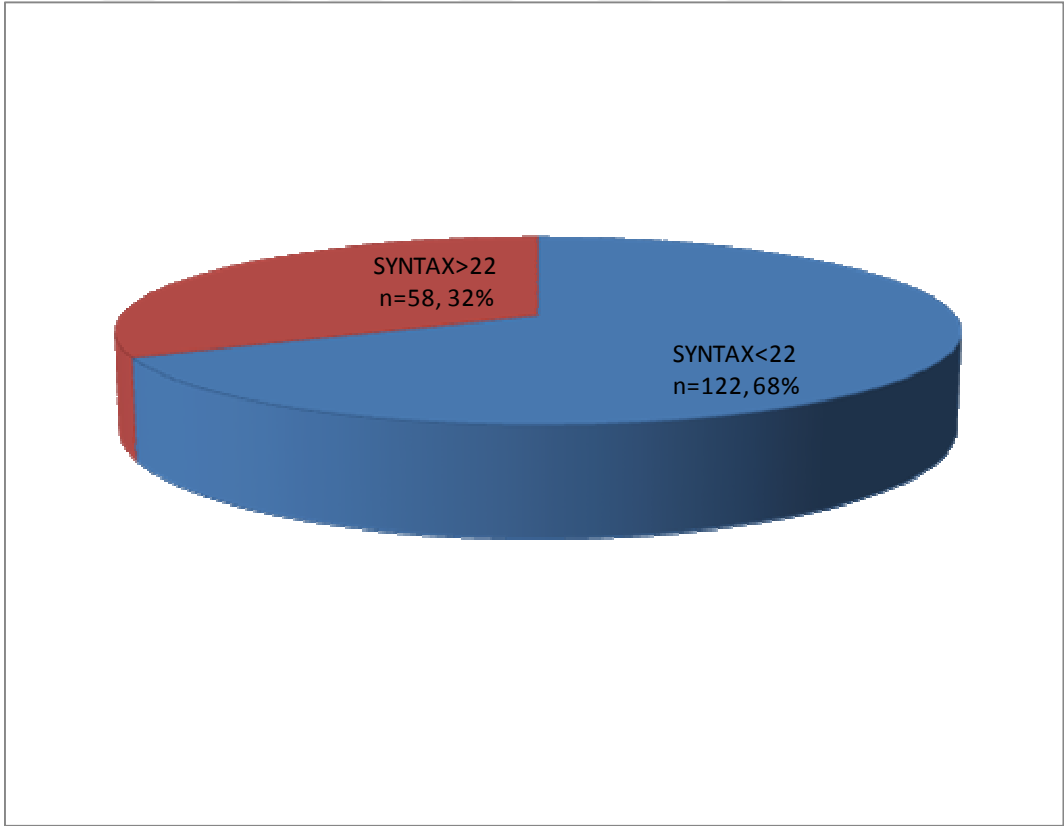
	hastano	ad	cins	yas	kilo	ht	dm	hl	sigara	nste mi	usap	kkry	gecsvo	tkole st	ldl	hdl	trigl	kreat	ilrens	ef	grace	tim	syntax	tutuland amarsa yisi	tblirub in	dbiliru bin	bmi	syntax grup	mortalite	aksmeden illeyenide nyatis	kkyyenid enyatis
1	1	IA	0	81	64,0	0	0	0	1	0	1	1	0	186	118	52	81		45	147	2	20,5	1	69	30	22,9	1	0	0	0	
2	2	FK	0	57	69,0	1	0	1	1	1	0	0	0	203	141	41	147		55	107	3	4,0	1	50	00	25,0	1	0	0	0	
3	3	SA	0	46	82,0	1	0	0	0	0	1	0	0	110	46	50	90		55	80	1	8,0	1	85	35	26,2	1	0	0	1	
4	4	VK	1	72	90,0	1	1	1	0	1	0	1	0						45	104	4	2,0	1				1	0	0	0	
5	5	MC	1	49	62,0	0	0	0	0	1	0	0	0							100	3	18,0	2	20	10	23,3	1	0	0	0	
6	6	GA	1	81		1			0	1	0	0	0	139	89	35	97			137	4	9,0	1	70	25		1	1	0	0	
7	7	HT	1	77	65,0	1	1	0	0	1	0	1	0	116	64	31	109			170	5	48,5	3	1,82	79	28,9	2	0	0	0	
8	8	MT	0	49	90,0	1	1	1	0	1	0	0	0	410	179	40	101			110	4	27,5	2	29	10	31,9	2	0	0	0	
9	9	NT	0	60	74,0	1	0	1	1	1	0	0	0	150	88	48	99	74,70		147	3	9,0	1	32	08	28,9	1	0	0	0	
10	10	MK	0	61	85,0	0	1		0	1	0	0	0					93,20		123	2	17,0	2	40	09	29,4	1	0	0	1	
11	11	EE	1	58	95,0	1	1	1	0	1	0	0	0	188	108	52	93	153,00	39	125	3	3,0	1	40	11	39,0	1	0	0	0	
12	12	FA	0	53	85,0	0	0	1	0	1	1	0	0	170	121	36	111	117,00		85	2	10,0	1	60	13	29,4	1	0	1	0	
13	13	AY	1	68		1	1	1	1	1	0	0	0	159	100	53	71			136	6	5,0	2	60	20		1	0	0	0	
14	14	FY	1	55	74,0	1	1	1	1	1	0	0	0	223	132	58	163	92,00		92	3	22,5	3	94	31	28,2	2	0	0	0	
15	15	ME	1	52	82,0	1	0	1	1	1	0	0	0	269	171	48	377	135,00		88	2	6,0	1	30	09	34,1	1	0	0	0	
16	16	TH	0	63	100,0	1	1	1	0	0	1	0		233	180	33	125	118,80	42	132	4	13,0	1	30	03	29,9	1	0	0	0	
17	17	SK	0	59	60,0	0	0	0	1	1	0	0	0	180	121	37	94	96,00	24	106	2	19,5	1	20	05	22,0	1	0	0	0	
18	18	UE	0	62	75,0	0	0		1	1	0	0	0	160	110	40	83	90,00		143	6	21,5	3	30	09	26,9		0	0	0	
19	19	UI	0	61	64,0	0	0	0	1	1	0	0	0	203	124	72	69	140,00		119	2	3,0	2			28,4	1	0	0	0	
20	20	KG	0	77	60,0	0	0	1	1	1	0		0	110	68	27	71	52,50		180	4	6,0	2	40	13	23,4	1	0	0	0	
21	21	CY	0	39	93,0	0	0	1	1	1	0	0	0	266	198	50	118	144,00		67	2	2,0	1			32,2	1	0	0	0	
22	22	AA	0	40	84,0	0	0	0	1	1	0	0	0	154	94	39	92	129,00	70	74	2	2,0	1	50	10	27,7	1	0	0	0	
23	23	TT	0	62	76,0	1	1		1	0	1	1	0						43	147	3	33,0	3			27,3	2	0	0	0	
24	24	AK	0	56	56,0	0	1	0	0	0	1	0	0	198	139	47	114	129,00		61	1	24,0		30	12	20,6	2	0	0	0	
25	25	NA	0	51	51,0	0	0	0	1	1	0	0	0	251	193	25	157	120,00	45	121	1	6,5		60	10	17,2	1	0	0	0	

Tablo 10: SPSS programında hastaların kayıt örneği 2

	hastano	ad	cins	yas	kilo	ht	dm	hl	sigara	nste	usap	kky	gecsvo	tkole	ldl	hdl	trigl	kreatkilrens	ef	grace	tim	syntax	tutuland	amarsa	tblirub	tbliru	bmi	syntax	mortalite	aksneden	illeyenide	nyatis	kkyyenid	enyatis
26	26	SG	1	57	79,0	1	1	0	1	1	0	1	1	166	100	30	125	64,00	40	179	3	15,5	.	,57	,31	29,0	1	1	0	0	0			
27	27	KY	1	85	90,0	0	1	.	0	1	0	0	0	111	56	32	92	52,00	45	161	3	67,0	2	,70	,23	28,4	2	0	0	0	0			
28	28	BÇ	1	62	93,0	1	0	1	0	1	0	0	0	196	114	37	194	142,00	40	131	4	14,0	1	,40	,10	32,6	1	0	0	0	0			
29	29	MA	1	63	57,0	0	0	0	0	0	1	0	0	176	97	51	226	86,00	.	107	1	6,0	1	,21	,10	25,3	1	0	0	0	0			
30	30	MÇ	0	51	88,0	1	1	1	0	1	0	0	0	155	100	31	148	156,00	.	97	4	6,0	2	,40	,18	27,8	1	0	0	0	0			
31	31	IM	0	72	94,0	1	1	1	0	1	0	0	0	135	70	49	99	89,00	.	122	4	7,0	2	,20	,10	29,0	1	0	0	0	0			
32	32	BD	1	62	93,0	1	0	1	0	1	0	0	0	178	116	53	118	95,00	.	96	3	4,0	1	,30	,13	38,7	1	0	0	0	0			
33	33	RD	1	64	55,0	1	0	1	0	1	0	0	0	229	143	61	129	82,00	.	99	2	24,0	3	.	.	20,2	2	0	0	0	0			
34	34	HÇ	1	45	60,0	0	0	1	1	1	0	0	0	206	148	34	181	112,00	60	96	2	34,5	3	,52	,20	21,8	2	0	0	0	0			
35	35	IK	0	51	63,0	1	0	1	1	1	0	0	0	125	70	42	72	71,00	.	85	3	7,0	1	,26	,18	19,9	1	0	0	0	0			
36	36	MT	0	54	75,0	0	0	1	1	1	0	0	0	221	161	32	176	112,00	55	76	2	6,0	2	.	.	26,9	1	0	0	0	0			
37	37	EA	1	85	50,0	1	0	0	0	1	0	0	0	.	.	.	.	27,00	.	154	3	8,0	1	,20	,02	22,2	1	1	0	0	0			
38	38	SD	0	68	65,0	0	0	0	0	1	0	0	0	114	59	55	52	72,00	.	110	3	4,0	1	,60	,22	20,1	1	1	0	0	0			
39	39	MÖ	0	63	85,0	1	1	1	0	1	0	0	0	187	112	33	.	32,00	45	147	4	21,0	3	,30	,08	27,8	1	0	0	0	0			
40	40	SÇ	0	63	100,0	1	1	1	0	1	0	0	0	.	.	.	.	89,00	.	114	3	8,0	2	,20	,09	30,9	1	0	0	0	0			
41	41	EÇ	1	58	57,0	1	1	1	0	0	1	0	0	120	43	61	81	78,00	50	104	3	22,0	3	,44	,14	22,0	2	0	0	0	0			
42	42	HP	1	79	90,0	1	0	0	0	0	0	0	1	110	52	38	136	64,00	60	144	4	9,0	1	,50	,14	37,5	1	0	0	0	0			
43	43	NÇ	0	66	90,0	1	0	1	1	1	0	1	0	161	89	57	66	102,00	.	141	4	9,0	1	,40	,01	30,1	1	0	0	0	0			
44	44	HN	1	60	98,0	1	1	0	0	0	0	0	1	171	111	37	99	185,00	.	112	2	5,0	1	,30	,15	33,9	1	0	0	0	0			
45	45	AY	1	76	70,0	1	1	0	0	1	0	0	0	121	67	30	99	66,00	50	176	6	18,0	2	,70	,26	29,1	1	0	0	0	0			
46	46	BÖ	0	65	85,0	1	1	1	0	1	0	1	0	190	102	54	218	104,17	30	143	6	16,0	2	1,44	,47	26,2	1	0	0	0	0			
47	47	AY	0	49	72,0	1	1	0	1	1	0	0	0	189	91	61	115	57,72	53	127	3	12,0	3	,66	,28	25,5	1	0	0	0	0			
48	48	NG	1	65	65,0	1	1	1	0	0	1	0	0	285	174	50	305	71,00	49	127	4	23,0	3	,47	,24	24,8	2	0	0	0	0			
49	49	KG	0	47	72,0	0	0	.	1	.	.	0	0	194	100	40	391	74,40	60	106	3	5,0	1	.	.	24,9	1	0	0	0	0			
50	50	HB	0	55	80,0	1	1	0	1	1	0	0	0	167	106	29	193	63,00	60	88	3	28,0	3	,56	,27	27,0	2	0	0	0	0			

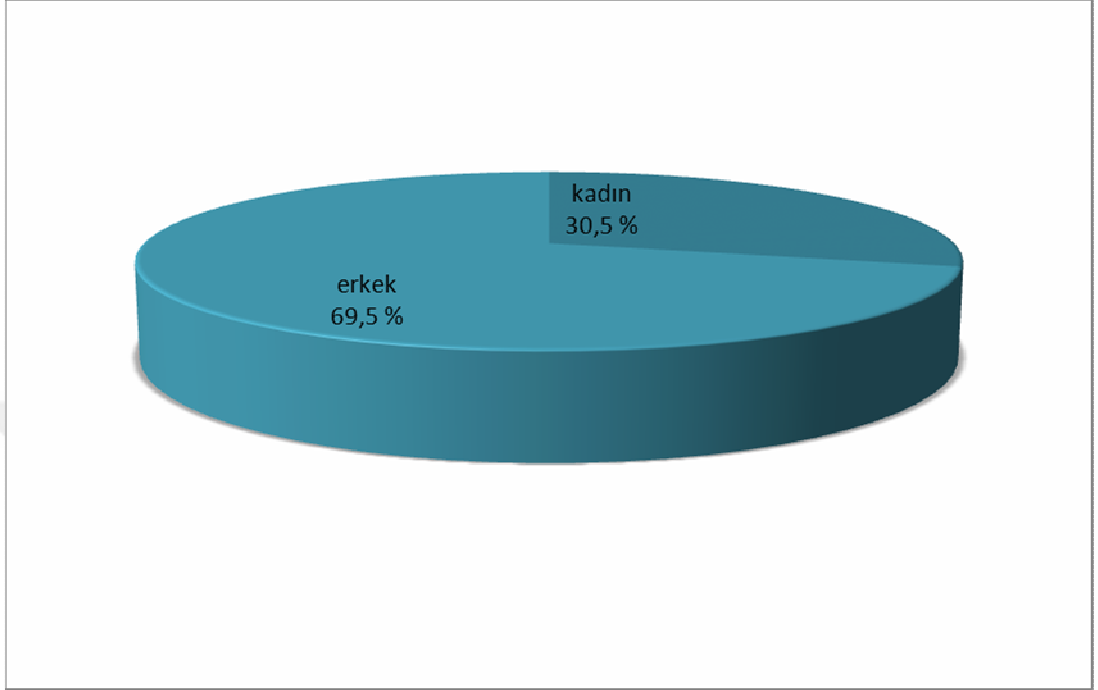
5. BULGULAR

Çalışma için toplamda 350 hasta dosyası taranmıştır. Çalışma kriterlerine uyan 180 hasta, grubumuzu oluşturmuştur (%51,4). Hastalar SYNTAX skorlarına göre <22 (düşük) ve ≥ 22 (yüksek) olmak üzere 2 gruba ayrılmıştır. 180 hastanın 122'si (%68) düşük, 58'i ise yüksek SYNTAX grubundadır (%32) (Grafik 1). 39 hastanın kan bilirubin düzeyleri bakılmamıştır. Bu nedenle total ve direkt bilirubin ile yapılan analizler 141 kişilik hasta grubu ile yapılmıştır (%78,3).



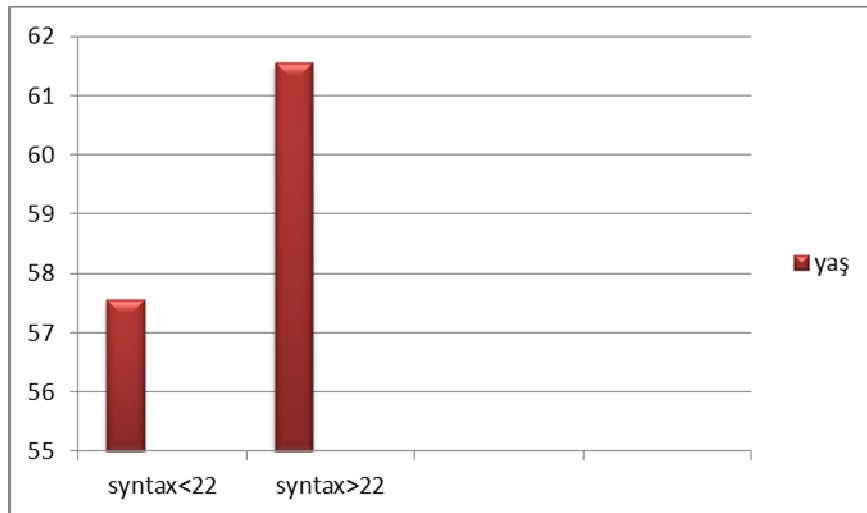
Grafik 1: SYNTAX skoruna göre hasta dağılımı

Çalışmaya alınan 180 hastanın 55'i kadın (%30,5), 125'i (%69,5) ise erkek idi (Grafik 2).



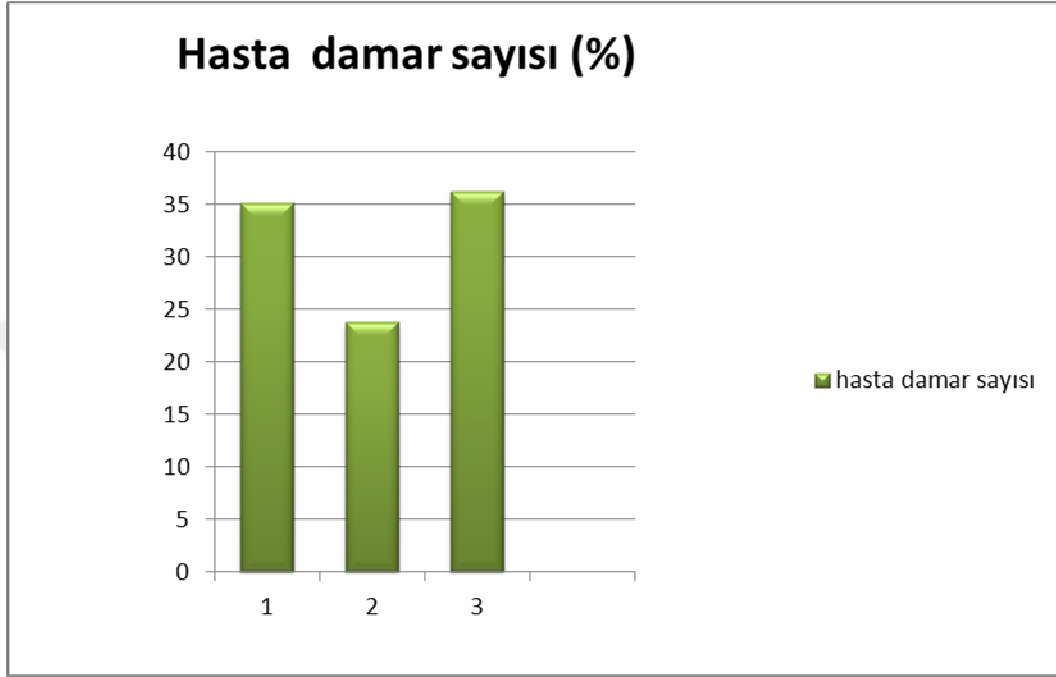
Grafik 2: Hastaların cinsiyete göre dağılımı

Syntax skoru < 22 olan hastaların yaş ortalaması $57,57 \pm 10,366$, SYNTAX skoru ≥ 22 olan hastaların yaş ortalaması ise $61,55 \pm 10,909$ idi (Grafik 3).

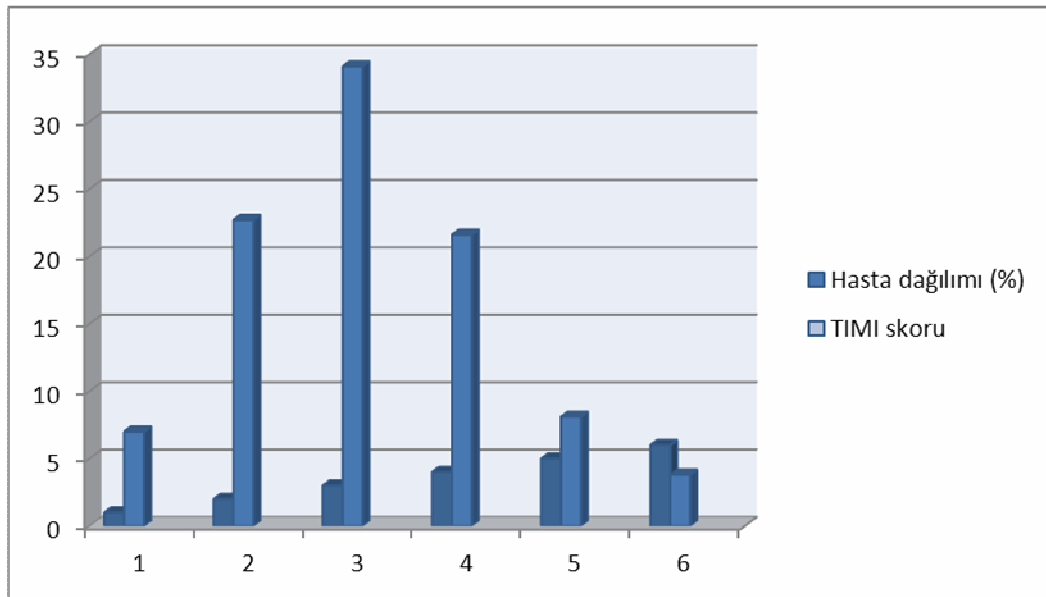


Grafik 3: Hastaların SYNTAX skoruna göre yaş ortalamaları

Hastaların 65 tanesinde (%35,1) tek damar koroner arter hastalığı, 44 tanesinde (%23,8) 2 damar koroner arter hastalığı ve 67 tanesinde (%36,2) 3 damar koroner arter hastalığı mevcuttu. Hastaların 9 tanesine (%4,9) koroner anjiyografi yapıldığı bilgisine dosyalarından ulaşılmış ancak; anjiyografi kayıtlarına ulaşılammış ya da yapılan anjiyografi işleminden yeterli değerlendirme yapılamamıştır (Grafik 4).



Grafik 4: Hasta damar sayısına göre hasta popülasyonunun dağılımı



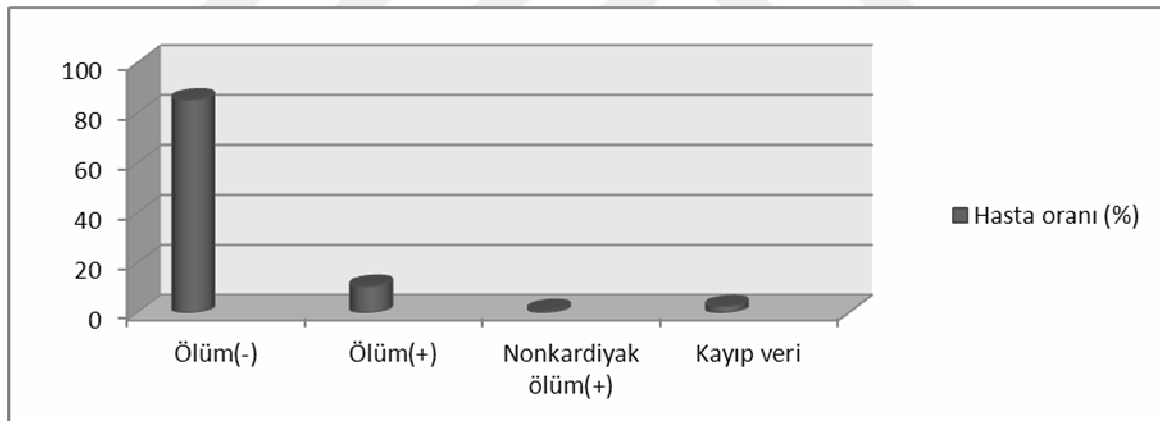
Grafik 5: TIMI skoruna göre hasta popülasyonunun dağılımı

Hastaların 2 yıllık takiplerinde primer sonlanım noktasına ulaşan 22 kişi (%11,9) saptandı. Bunların 20'si (%10,8) kardiyak nedenlerden 2'si (%1,1) ise nonkardiyak nedenlerden ölmüştü (biri intihar, diğeri SVO nedeni ile). Hastaların 5 tanesinin (%2,7) mortalite verisine, dosyalarında ve sistemde kayıtlı olan telefon numaralarından ulaşılamadı (Grafik 6, Tablo 11).

Çalışmamızda sekonder sonlanım noktasına ulaşan toplam 14 hasta oldu. Bunlardan 2 tanesi (%1,1) dekompanse KKY nedeni ile, 12 tanesi (%6,7) ise AKS nedeni ile rehospitalize edilmiştir.

Tablo 11: Mortalite verileri (2 yıllık takip sonucunda)

	Mortalite	
	N	%
Yok	158	85,4
Var	20	10,8
Var (Nonkardiyak neden)	2	1,1
Kayıp veri	5	2,7



Grafik 6: Hastaların mortalite verileri

SYNTAX 0-21 ve ≥ 22 grupları; yaş, boy, kilo, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, CRP, kreatinin klirensi, ejeksiyon fraksiyonu, GRACE skoru, total bilirubin, direkt bilirubin, vücut kitle indeksi (BMI) parametrelerine göre T testi ile kıyaslandığında yalnızca yaş ($p=,020$) ve direkt bilirubin ($p=,011$) ortalamaları SYNTAX ≥ 22 grubunda SYNTAX <22 grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur (Tablo 12).

Tablo 12: Tanımlayıcı Tablo

	Syntax grup	N	Ort±SD	Standart Hata Ort	p
Yaş	0-21	121	57,57±10,366	,942	,020
	22 ve üstü	56	61,55± 10,909	1,458	
Boy (cm)	0-21	113	168,566±8,9989	,8465	,086
	22 ve üstü	52	165,269±15,4299	2,1397	
Kilo (kg)	0-21	118	78,636±13,9656	1,2856	,490
	22 ve üstü	54	76,963±16,2445	2,2106	
Total Kolesterol(mg/dL)	0-21	89	183,24±42,416	4,496	,956
	22 ve üstü	39	183,74±59,449	9,519	
LDL (mg/dl)	0-21	88	113,28±35,251	3,758	,906
	22 ve üstü	39	114,13±41,118	6,584	
HDL (mg/dL)	0-21	89	38,20±9,957	1,055	,477
	22 ve üstü	38	39,63±11,170	1,812	
Trigliserid (mg/dL)	0-21	89	180,66±155,211	16,452	,954
	22 ve üstü	39	182,41±162,413	26,007	
CRP (mg/dL)	0-21	89	17,7282±27,68297	2,93439	,415
	22 ve üstü	37	13,7857±14,72508	2,42079	
Kreatinin Kliresi (mg/dL)	0-21	107	93,0510±35,13686	3,39681	,169
	22 ve üstü	48	84,5400±36,20382	5,22557	
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	0-21	75	48,707±9,7825	1,1296	,217
	22 ve üstü	40	46,350±9,5288	1,5066	
GRACE Skoru	0-21	122	117,45±32,755	2,966	,292
	22 ve üstü	56	123,04±32,710	4,371	
Total Bilirubin (mg/dL)	0-21	95	,5596±,31385	,03220	,091
	22 ve üstü	45	,6596±,34588	,05156	
Direkt bilirubin (mg/dL)	0-21	95	,1903±,11563	,01186	,011
	22 ve üstü	45	,2487±,14328	,02136	
BMI (kg/m2)	0-21	111	27,7848±4,33168	,41114	,483
	22 ve üstü	52	28,4408±7,53030	1,04426	

SYNTAX 0-21 ve ≥ 22 gruplarının cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara, KKY, KOAH, geçirilmiş serebrovasküler olay, mortalite, akut koroner sendrom nedeni ile rehospitalizasyon, kalp yetersizliği nedeni ile rehospitalizasyon parametrelerine göre dağılımları kıkare testi ile değerlendirildiğinde iki grup arasında diabetes mellitus dağılımı açısından anlamlı fark bulunmuştur ($p=,003$) (Tablo 13) ,diğer parametreler açısından anlamlı fark bulunamamıştır.

Tablo 13: SYNTAX skoru gruplarında diabetes mellitus sıklığı

	SYNTAX skoru (0-21)	SYNTAX skoru (≥ 22)	p
DM(+)	40 (%33,1)	31 (%56,4)	0,03
DM(-)	81 (%66,9)	24 (%43,6)	

Tablo 14: SYNTAX skor gruplarında rehospitalizasyon sıklığı

	SYNTAX skoru (0-21)	SYNTAX skoru (≥ 22)	p
AKS nedeni ile rehospitalizasyon	11(%9)	1(%1,8)	0,074
KKY nedeni ile rehospitalizasyon	2(%1,6)	0(%0)	0,14

ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü ve kararsız angina pectoris tanılı hasta gruplarının total bilirubin ($p=,139$) ve direkt bilirubin ($p=,541$) değerleri T testi ile karşılaştırıldığında iki grubun ortalamaları arasında anlamlı fark bulunamamıştır(Tablo 15).

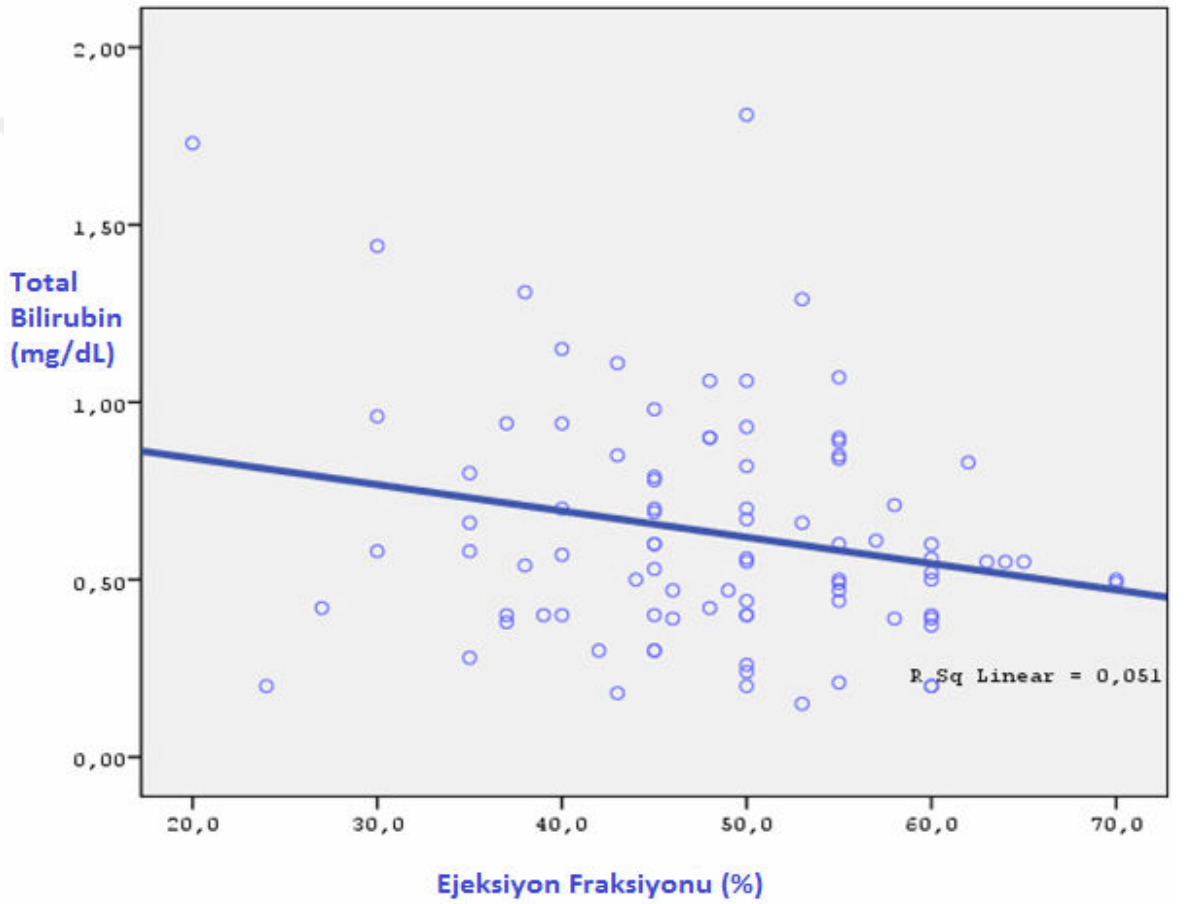
Tablo 15: UAP ve NSTEMI gruplarında bilirubin değerlerinin karşılaştırması

	USAP	NSTEMI	p
T.Bilirubin	0,51 $\pm$ 0,25	0,61 $\pm$ 0,34	0,139
D.Bilirubin	0,19 $\pm$ 0,11	0,21 $\pm$ 0,13	0,541

Korelasyonlar

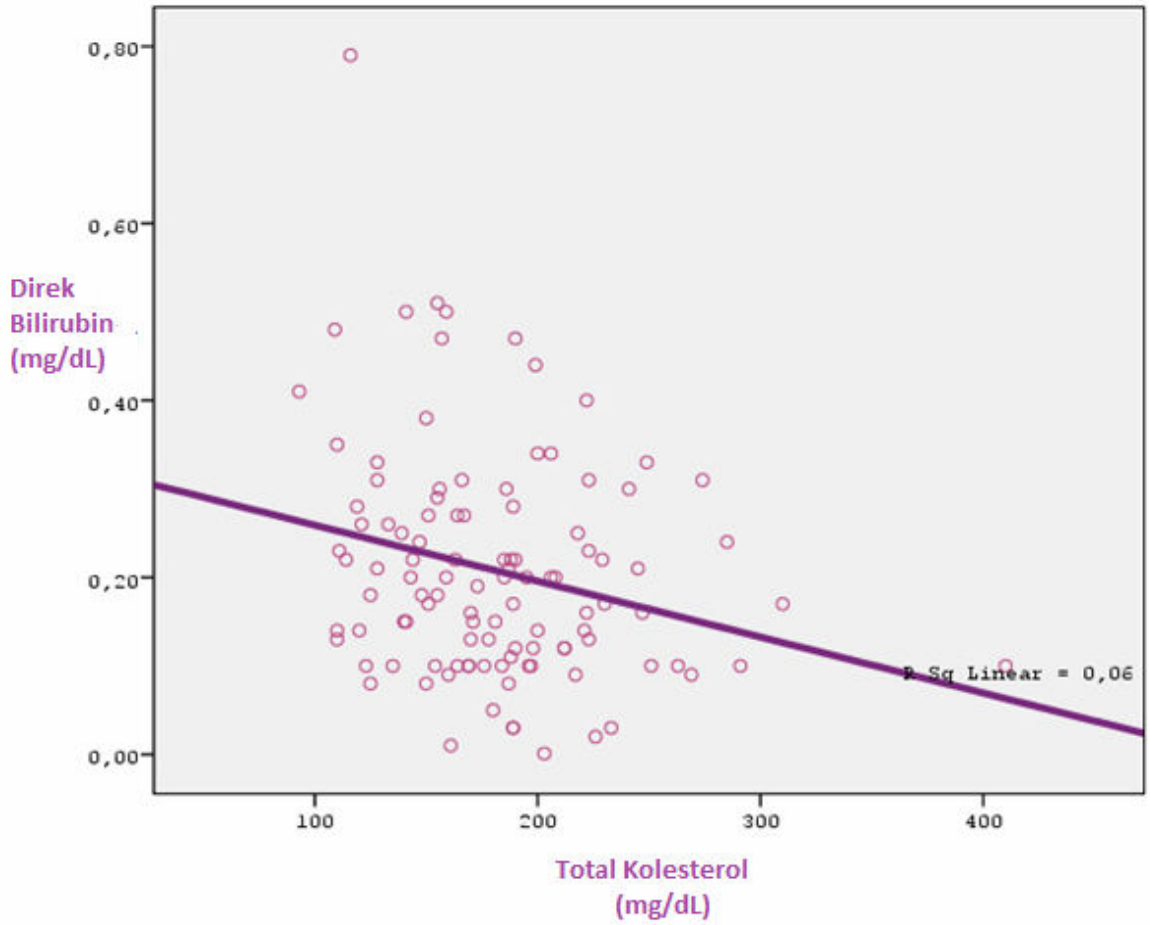
Total bilirubin ve direkt bilirubin ile yaş, boy, kilo, total kolesterol, LDL, HDL, trigliserid, CRP, kreatin klirensi, ejeksiyon fraksiyonu, GRACE skoru, vücut kitle indeksi (BMI), TIMI skoru, hasta damar sayısı arasında yapılan korelasyon işleminde;

- Total bilirubin ile ejeksiyon fraksiyonu arasında negatif zayıf korelasyon bulundu ($p=,032$) ($r=-,226$) (Tablo 16, grafik 7).



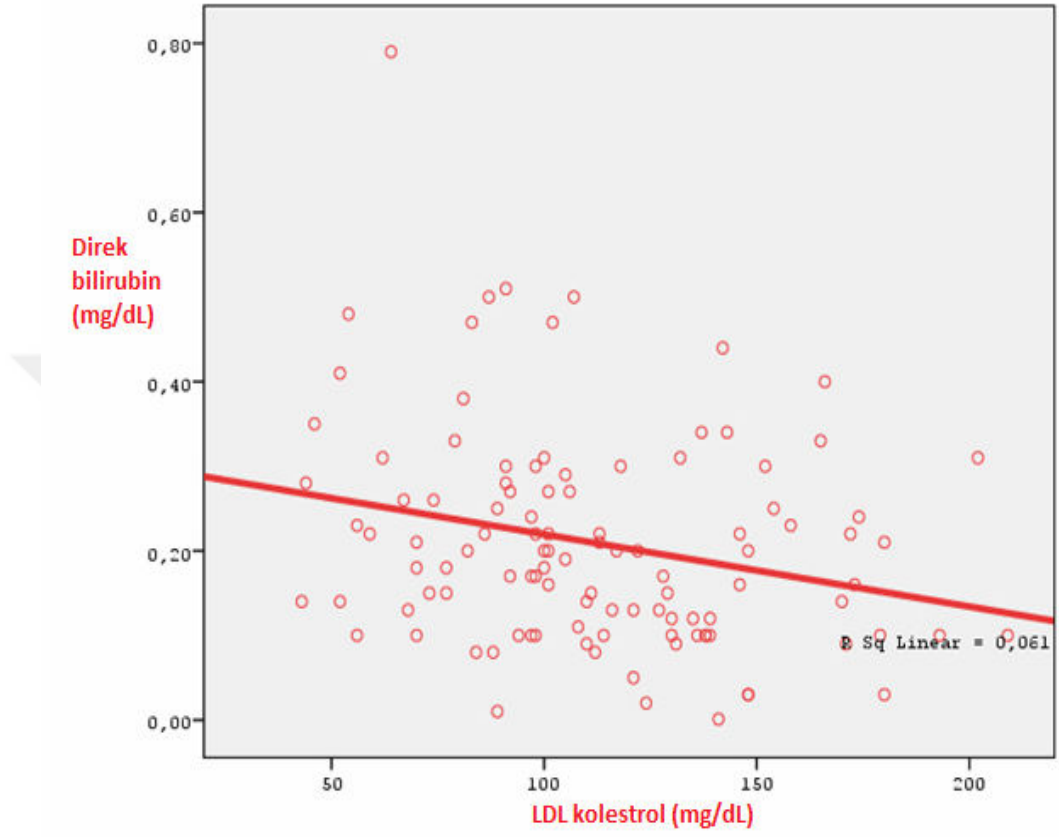
Grafik 7: Total bilirubin ile ejeksiyon fraksiyonu arasındaki korelasyon

- Total bilirubin ile hasta damar sayısı arasında pozitif zayıf korelasyon bulundu ($p=,019$) ($r=,200$) (Tablo 16)
- Direkt bilirubin ile total kolesterol arasında negatif zayıf korelasyon bulundu ($p=,011$ $r=-,244$) (Tablo 16, grafik 8)



Grafik 8: Direkt bilirubin ile total kolesterol arasındaki korelasyon

- Direkt bilirubinle LDL kolesterol arasında negatif zayıf korelasyon bulundu ($p=,010$ $r=-,247$) (Tablo 16, grafik 9).



Grafik 9: Direkt bilirubin ile LDL kolesterol arasındaki korelasyon

- Direkt bilirubin ile TIMI skoru arasında pozitif zayıf korelasyon bulundu ($p=,021$) ($r=,194$) (Tablo 16).
- Direkt bilirubin ile hasta damar sayısı arasında pozitif zayıf korelasyon bulundu ($p=,005$ $r=,240$) (Tablo 16).

Tablo 16: Yaş, boy, kilo, total kolesterol, LDL, HDL, TG, CRP, eGFR, EF, GRACE, TIMI, hasta damar sayısı, BMI ile bilirubinler arasındaki korelasyon

	Total Bilirubin			Direkt Bilirubin		
	p	r	n	p	r	n
Yaş	0,62	-0,042	141	0,619	0,042	141
Boy	0,089	0,147	134	0,575	0,049	134
Kilo	0,524	0,055	137	0,521	-0,055	137
Total kolesterol	0,054	-0,186	108	0,011	-0,244	108
LDL	0,080	-0,169	108	0,010	-0,247	108
HDL	0,242	-0,114	107	0,210	-0,122	107
Trigliserid	0,245	-0,113	108	0,197	-0,125	108
CRP	0,191	0,127	107	0,197	-0,126	107
Kreatinin Klirensi	0,777	0,026	124	0,912	-0,010	124
EF	0,032	-0,226	90	0,167	-0,147	90
GRACE	0,405	0,71	141	0,184	0,112	141
TIMI	0,075	0,150	141	0,021	0,194	141
Hasta damar sayısı	0,019	0,200	137	0,005	0,240	137
BMI	0,297	-0,092	132	0,171	-0,120	132

Total bilirubin ile cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara kullanımı, KKY, KOAH, geçirilmiş serebrovasküler olay, mortalite, akut koroner sendrom nedeni ve kalp yetersizliği nedeni ile rehospitalizasyon parametreleri arasında yapılan korelasyon işleminde;

- Total bilirubin ile cinsiyet arasında negatif zayıf korelasyon bulundu ($p=,027$ $r=-,187$) (Tablo 17).
- Total bilirubin ile KKY arasında pozitif zayıf korelasyon bulundu ($p=,009$ $r=,228$) (Tablo 17).
- Total bilirubin ile akut koroner sendrom nedeni ile rehospitalizasyon arasında pozitif zayıf korelasyon bulundu ($p=,038$ $r=,175$) (Tablo 17).
- Direkt bilirubin ile bu parametreler arasında anlamlı korelasyon bulunamadı (Tablo 17).

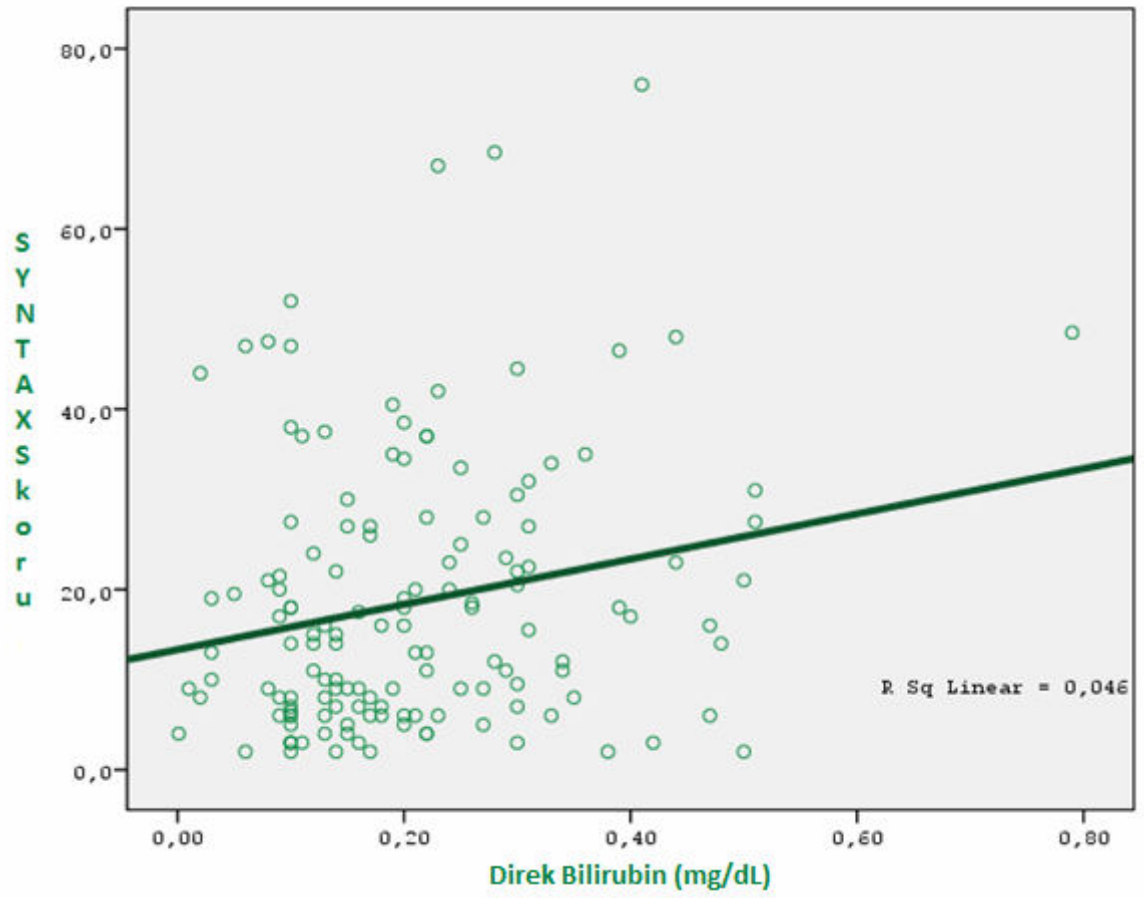
Tablo 17: Cinsiyet, HT, DM, HPL, sigara, KKY, KOAH, geçirilmiş SVO, mortalite, AKS ile rehospitalizasyon, KKY ile rehospitalizasyon verileri ile bilirubinler arasındaki korelasyon

	Total Bilirubin			Direkt Bilirubin		
	p	r	n	p	r	n
Cinsiyet	0,027	-0,187	141	0,577	-0,047	141
Hipertansiyon	0,946	-0,006	140	0,540	0,052	140
Diabetes Mellitus	0,143	0,125	139	0,069	0,155	139
Hiperlipidemi	0,422	-0,070	133	0,334	-0,084	133
Sigara	0,776	0,025	131	0,450	-0,067	131
KKY	0,009	0,228	132	0,059	0,165	132
KOAH	0,135	-0,127	140	0,177	-0,115	140
Geçirilmiş SVO	0,397	0,072	139	0,140	0,126	139
Mortalite	0,291	0,090	141	0,282	0,091	141
AKS nedeni ile rehospitalizasyon	0,038	0,175	141	0,088	0,144	141
KKY nedeni ile rehospitalizasyon	0,748	0,027	141	0,972	-0,003	141

- SYNTAX skoru ve total bilirubin arasında yapılan korelasyon işleminde anlamlı korelasyon bulunamamıştır (P=,095 r=,141) (Tablo 18).
- SYNTAX skoru ve direkt bilirubin arasında yapılan korelasyon işleminde anlamlı pozitif zayıf korelasyon bulunmuştur (P=,011 r=,214) (Tablo 18, Grafik 10)

Tablo 18: SYNTAX skoru ile bilirubinler arasındaki korelasyon

	Total Bilirubin			Direkt Bilirubin		
	p	r	n	p	r	n
SYNTAX skoru	0,095	0,141	141	0,011	0,214	141



Grafik 10: SYNTAX skoru ile direkt bilirubin arasındaki korelasyon

6. TARTIŞMA

Bu çalışmada bir HO-1 enzim aktivitesi göstergesi olan bilirubinin, ST elevasyonsuz akut koroner sendromlarda (kararsız angina ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü) koroner arter hastalığı yaygınlık ve ciddiyetini belirlemede kullanılan SYNTAX skoru ile korelasyonu olduğunu gösterdik.

Uzun yıllar boyunca safra pigmenti bilirubinin hem metabolizması sonucu oluşan toksik bir artık madde olduğu düşünülmekte idi. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalarda bilirubinin inflamasyon, ateroskleroz ve koroner arter hastalığına karşı koruyucu özelliği olan potent fizyolojik bir antioksidan madde olduğu gösterilmiştir (58,78).

Hem grubunun degradasyonundan sorumlu olan hem oksijenaz enzimi stres ile indüklenebilen bir enzimdir ve antioksidatif özellikleri vardır. Hem oksijenaz enzim aktivitesinin son ürünleri olan karbonmonoksit ve bilirubinin enflamatuar durumları inhibe edici özelliği olduğu bilinmektedir (76-78). Bazı çalışmalarda bilirubin ve onun prekürsörü olan biliverdinin reaktif oksijen radikallerinin uzaklaştırılmasında rolü olduğuna dair fikirler ortaya atılmıştır (79-83). Hatta bilirubinin antioksidan ve peroksil radikallerini ortadan kaldıracı özelliği nedeni ile hafif yüksek bilirubin düzeylerinin oksijen ve peroksil radikallerini içeren hastalık süreçlerine karşı korumada etkili olduğu da düşünülmektedir (80).

Majör bazı kardiyovasküler hastalıklarda arterlerde reaktif oksijen türleri artar (68). Bu bulgu oksidatif stresin ateroskleroz, inme, hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklarda rol oynadığı hipotezini ortaya çıkarmaktadır (69,70). Ayrıca artmış oksidatif stresin, LDL kolesterolün, aterosklerotik süreç içinde vasküler lezyonların ortaya çıkıp gelişmesine neden olan okside aterojenik LDL'ye dönüşmesine neden olabileceği gösterilmiştir (71).

Bir çalışmada HO-1 aktivitesinin infarktüs sonrası strese cevap olarak indüklenip

belirgin derecede arttığı ve serum bilirubin düzeyleri ile yakından ilişkili olduğu gösterilmiştir. HO-1 aktivitesi antioksidan aktivitesi üzerinden sitoproteksiyon sağlaması açısından oldukça önemli bir savunma mekanizmasıdır. Bu da doku hasarını azaltabilir ve infarktüs sonrası remodelingi ortadan kaldırabilir (84-86).

SYNTAX skoru, anatomik bir skarlama sistemidir ve lezyonların morfolojisi, kompleksitesi ve yerleşimi gibi birçok özelliğini birleştirerek sayısallaştırır. SYNTAX skoru PKG yapılan çok damar hastalarında prospektif risk sınıflaması imkanı sağlamakla birlikte PKG' nin teknik olarak zorluğunu da yansıtır (73). Yüksek SYNTAX skorları revaskülarizasyon yapılan hastalarda PKG sonrası istenmeyen sonuçları öngörmektedir (72-74). Bununla birlikte SYNTAX skoru çok damar ve/veya sol ana koroner arter hastalığı olan hastaları KABG veya PKG' ye yönlendirir. Yüksek SYNTAX skorlarının kısa dönemde daha kötü sonuçlarla ilişkili olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir (75).

Daha önce yapılan bir çalışmada, STEMI geçiren hasta grubunda bilirubin düzeyleri ile SYNTAX skoru ilişkisi araştırılmış ve bu iki değişken arasında anlamlı pozitif korelasyon bulunmuştur (94). Bununla birlikte yapılan bazı çalışmalarda stabil koroner arter hastalığı ile total bilirubin düzeyleri arasında negatif korelasyon saptanmıştır (92,63). Bu iki farklı sonucun en önemli nedeninin akut koroner sendromların yarattığı enflamatuvar ortamda, antioksidan mekanizma üzerinden etkili olan bilirubin düzeylerinin koroner arter hastalığı ciddiyeti arttıkça koruma amacı ile daha fazla artması olduğu düşünülebilir (pozitif korelasyon). Stabil koroner arter hastalığında ise bilirubin düzeyleri ne kadar yüksek olursa koruyucu özelliklerinin de o kadar artacağı ve koroner arter hastalığı ciddiyetinin azalacağı düşünülmektedir (negatif korelasyon).

Biz de bu çalışmamızda NSTE-AKS geçiren hasta grubunda, SYNTAX skoru yüksek olan hastaların direkt bilirubin düzeylerinin düşük SYNTAX skoru olan hastalara göre anlamlı olarak yüksek olduğunu gösterdik (Tablo 18, Grafik 10). Bu sonuca göre NSTE-AKS' lerde stresle indüklenen bir enzim olan HO-1 enzim aktivitesinin ürünü olan bilirubinlerin koroner arter hastalığı yaygınlık ve ciddiyetine işaret edebileceğini ve NSTE-AKS'da koruyucu bir mekanizma olarak artmış olabileceğini düşünmekteyiz.

Hasta damar sayısının artması koroner arter hastalığının yaygınlığını işaret eden bir başka göstergedir ve hasta damar sayısı arttıkça bilirubin düzeylerinin ortamda koruma amaçlı artmasının beklenen bir sonuç olduğunu düşünmekteyiz. Bizim çalışmamızda da

total ve direkt bilirubin ile hasta damar sayısı arasında pozitif korelasyon bulundu.

Yapılan çalışmalarda serum bilirubin düzeylerinin koroner arter hastalığı risk faktörleri olan sigara, LDL düzeyi, diabetes mellitus ve obezite ile ters orantılı, koruyucu bir faktör olan HDL düzeyi ile doğru orantılı olduğu bulunmuştur. Ancak bu çalışmalar akut koroner sendrom hastalarında yapılmamıştır . Bizim çalışmamızda da LDL ve total kolesterol düzeyi ile direkt bilirubin düzeyi arasında anlamlı negatif korelasyon bulunmuştur (Sırası ile $p=,011$ $r=-,244$; $p=,010$ $r=-,247$). Akut koroner sendrom risk faktörlerinden olan total kolesterol ve LDL düzeyinin koroner arter hastalığının ciddiyetini arttırıcı etkiye sahip olduğu düşünülürse, bilirubin düzeyi ile total kolesterol ve LDL kolesterol arasında pozitif korelasyon olması beklenirdi, ancak yapılan çalışmalarda miyokard infarktüsü ve doku hasarının başka çeşitlerinde plazma proteinlerinin akut faz yanıtı olarak azaldıkları gösterilmiştir ve akut koroner sendromlarda lipid ve lipoprotein düzeylerinin göğüs ağrısından sonraki ilk 24-48 saat içinde azalabileceği bilinmektedir (93). Total kolesterol düzeyindeki en fazla düşüş ise 4. ve 5. günlerde olmaktadır. Çalışmamızda koroner arter hastalığının ciddiyet ve yaygınlığı ile korele olduğunu düşündüğümüz bilirubinler arttıkça total kolesterol ve LDL kolesterollerin azalmasının; total ve LDL kolesterollerin olayın ciddiyeti arttıkça negtaif akut faz reaktanı olarak daha fazla azalması ile ilişkili olabileceğini düşünmekteyiz. Kılavuzlar akut koroner sendrom geçiren hasta başvurur başvuramaz kanlarının alınıp lipid profillerinin bakılması gerektiğini belirtmektedir. Kliniğimizde kolesterol düzeyleri ilk 48 saat içinde bakılmakta, kan örneği her zaman ilk başvuru anında alınamayabilmektedir. Hasta sayısı kısıtlı olduğundan, yatış öncesi kolesterol düzeyleri ve daha önceden statin kullanma öyküsüne ait bilgi hasta ve yakınlarının verdiği anamnezle kısıtlı olup, net olmadığından bu sonuç tesadüfi olarak bulunmuş da olabilir. Bu konuda daha geniş çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Miyokard hasarı meydana geldiğinde antioksidan mekanizmaya daha çok ihtiyaç duyulacağı dolayısı ile hem oksijenaz aktivitesinin ve bilirubin düzeylerinin daha çok artması gerektiği düşünülse de, çalışmamızda ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü ve kararsız angina pectoris tanımlı hasta gruplarının total bilirubin ($p=,139$) ve direkt bilirubin ($p=,541$) değerleri arasında anlamlı fark bulunamamıştır. Daha geniş hasta grupları ile yapılacak olan çalışmalarda bu konuda farklı sonuçlar bulunabileceğini düşünmekteyiz.

Ejeksiyon fraksiyonu iskemik kalp hastalığı olan hastalarda önemli bir prognostik

belirteçtir. Çalışmamızda total bilirubin ile ejeksiyon fraksiyonu arasında negatif zayıf korelasyon bulundu ($p=,032$) ($r=-,226$). Yine total bilirubinin antioksidan mekanizma olarak olayın ciddiyeti arttıkça arttığı hipotezinden yola çıkarsak, bilirubin düzeyi arttıkça olayın ciddiyetinin artmış olabileceğini ve olayın ciddiyeti arttıkça ejeksiyon fraksiyonunun azalmasının beklenen bir sonuç olduğu yorumunu yapmamız mümkündür.

UAP/NSTE-MI hastalarında TIMI (Trombolysis in Myocardial Infarction) skoru basit bir prognostik veri skorudur ve hastaların ölüm ve iskemik olay riskini sınıflandırır ve terapötik karar verirken bir temel oluşturur. Çalışmamızda direkt bilirubin ile TIMI skoru arasında pozitif korelasyon bulundu. Bu da hastanın bilirubin düzeylerinin TIMI skoru arttıkça yani prognoz kötüleştikçe arttığını ve bilirubin düzeylerinin prognostik olarak bize bazı bilgiler verebileceğini düşündürebilir.

Çalışmamızda total bilirubin ile akut koroner sendrom nedeni ile rehospitalizasyon arasında pozitif zayıf korelasyon bulunmuştur. Bu da total bilirubinin koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı arttıkça arttığı hipotezini doğrulayan bir sonuçtur.

Çalışmanın Kısıtlılıkları:

- Çalışmanın tek merkezli ve retrospektif; hasta sayısının nisbeten az olması çalışmanın en önemli kısıtlayıcı unsurlarıdır. Bu verilerin daha güvenilir ve kabul edilebilir olması için prospektif, çok merkezli, daha fazla hasta sayısına sahip çalışmalara ihtiyaç vardır.
- Diğer bir kısıtlama da çalışma retrospektif bir çalışma olduğundan HO-1 enzim aktivitesinin ölçülmemiş olmasıdır.

7. SONUÇ

1. NSTE-AKS' lerde direkt bilirubin düzeyleri ile SYNTAX skoru ve hasta damar sayısı arasında anlamlı pozitif korelasyon saptandı. Sonuçlar NSTE-AKS olan hastalarda ateroskleroz ne kadar ileri düzeyde ise akut koroner sendrom ile indüklenmiş olan antioksidan mekanizma aktivitesinin de o kadar fazla olabileceğini düşündürmektedir.

2. Buna benzer çalışmaların artması ile oksidatif stresle ilişkili hastalıkların patogenezi daha iyi anlayabilmek mümkün olacaktır ve böylelikle NSTE-AKS' larda ileri tedavi stratejilerinin gelişmesi mümkün olabilecektir.

8. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997;349:1498–1504.
2. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. In Braunwald E et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th Edition, New York ,McGraw Hill 2005:1425-27.
3. Schwartz SM, Heimerl RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990;70:1177-209.
4. Kozan Ö. *Temel Kardiyoloji*, 1.Basım, Bölüm 12, Güneş Tıp Kitabevleri, 2011.
5. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The Pathogenesis of Coronary Artery Disease and the Acute Coronary Syndromes. *N Engl J Med* 326: 242-50, 1992.
6. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi*.Tokgözoğlu ed. Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002: 22-27
7. Wannamethee SG: Is serum uric acid a risk factor for coronary heart disease? *J Hum Hypertens* 1999; 13:153-6
8. Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD: Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Ann Epidemiol* 2000; 10:136-43
9. Cullen BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. *Ann Intern Med* 1999;131-7
10. Wannamethee SG: Serum uric acid is not an independent risk factor for coronary heart disease. *Curr Hypertens Rep* 2001;3:190-96
11. Van der Waal AC, Becker AE, Van der Leos CM, Das P. Site of intimal rupture or erosion of thrombosed coronary atherosclerotic plaques is characterized by an inflammatory process irrespective of the dominant plaque morphology. *Circulation* 89: 36-44, 1994.
12. Demer LL. Effect of calcification on in vivo mechanical response of rabbit arteries to-balloon-dilation. *Circulation* 83: 2083-93, 1991.

13. Demer LL, Watson KE, Bastrom K. Mechanism of calcification in-atherosclerosis. *Trends Cardiovasc Med.* 4: 45-49, 1994.
14. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, Finn AV, Virmani R. The thin-cap fibroatheroma: a type of vulnerable plaque: the major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 16: 285-92, 2001.
15. Goldberger AL. Myocardial Infarction: Electrocardiographic Differential Diagnosis, Fourth Edition, Mosby Year Book, St. Louis, 1991.
16. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, editors. *Cardiology* 1st ed. USA. Elsevier Science Limited;2001. p. 1.1.1.
17. Mombouli JV, Vanhoutte PM. Kinins and endothelial control of vascular smooth muscle. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 1995;35:679-705.
18. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109
19. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: A report from the Framingham study. *Lancet* 1974 ; 2: 1345
20. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342:454-60
21. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134
22. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229
23. Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:49
24. Fuller J.H., Shipley M.J., Rose G. et al.: Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: The white hall study. *Lancet* i:1374-6, 1980.
25. Dörtlemmez Ö.: Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenez, epidemiyoloji. *Kardiyoloji günleri* 5. Eğitim toplantısı der. 1997; 4-18.

26. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
27. Manson J.E., Tostesan H., Ridker P.M., Satterfield S., Hebert P., O'Connor G.T., Buring J.E. and Hennekens C.H.: (Review) N Eng. J Med 1992; 326:1406-16.
28. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. Arch Int Med 2000;160: 2581-89.
29. Calle EE, Thun MJ, Pettrilli JM, et al. Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Eng J Med 1999; 341: 1097
30. Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. Int J Ang 1995; 4: 94-8.
31. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215 September 2002
32. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby JV, Go AS. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. N Engl J Med 2010; 362:2155–2165.
33. Fox KA, Eagle KA, Gore JM, Steg PG, Anderson FA. The Global Registry of Acute Coronary Events, 1999 to 2009—GRACE. Heart 2010;96:1095–1101.
34. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrici A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. JAMA 1999;281:707–713.
35. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. Eur Heart J 2006;27:2285–2293.
36. Stone GW, Maehara A, Lansky AJ, de Bruyne B, Cristea E, Mintz GS, Mehran R, McPherson J, Farhat N, Marso SP, Parise H, Templin B, White R, Zhang Z, Serruys PW. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. N Engl J Med 2011;364:226–235.
37. Campeau L. Grading of angina pectoris. Circulation 1976;54:522–523.

38. Van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534–1539.
39. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–253.
40. 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.
41. 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.
42. 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.
43. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr., Kirk JD, Smith SC Jr., Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram. 10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437–442.
44. Thygesen K, Alpert JS, White HD, Jaffe AS, Apple FS, Galvani M, Katus HA, Newby LK, Ravkilde J, Chaitman B, Clemmensen PM, Dellborg M, Hod H, Porela P, Underwood R, Bax JJ, Beller GA, Bonow R, Van der Wall EE, Bassand JP, Wijns W, Ferguson TB, Steg PG, Uretsky BF, Williams DO, Armstrong PW, Antman EM, Fox KA, Hamm CW, Ohman EM, Simoons ML, Poole-Wilson PA, Gurfinkel EP, Lopez-Sendon JL, Pais P, Mendis S, Zhu JR, Wallentin LC, Fernandez-Aviles F, Fox KM, Parkhomenko AN, Priori SG, Tendera M, Voipio-Pulkki LM, Vahanian A, Camm AJ, De Caterina R, Dean V, Dickstein K, Filippatos G, Funck-Brentano C, Hellemans I, Kristensen SD, McGregor K, Sechtem U, Silber S, Widimsky P, Zamorano JL, Morais J, Brener S, Harrington R, Morrow D, Lim M, Martinez-Rios MA, Steinhubl S, Levine GN, Gibler WB, Goff D, Tubaro M, Dudek D, Al-Attar N. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634–2653.
45. Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106:2941–2945.

46. Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B, Wallentin L, Jia G, Ohman EM, Mahaffey KW, Newby LK, Califf RM, Simoons ML, Topol EJ, Berger P, Lauer MS. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047–2052
47. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr., Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162.
48. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, Van De Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Fox KA. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353.
49. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, Mautner B, Corbalan R, Radley D, Braunwald E. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
50. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, Van de Werf F, Avezum A, Goodman SG, Flather MD, Anderson FA Jr., Granger CB. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091.
51. 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.
52. 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.
53. Mylonas C, Kouretas D. Lipid peroxidation and tissue damage. *In Vivo* 1999;13:295–309.
54. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory condition. *N Engl J Med* 1999;340:115–26.

55. Klebanoff SJ. Oxygen metabolites from phagocytes. In: Gallin JI, Snyderman R, eds. *Inflammation: basic principles and clinical correlates*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1999: 721–68.
56. Maines MD. Heme oxygenase: function, multiplicity, regulatory mechanisms, and clinical application [Review]. *FASEB J* 1988;2: 2557–68.
57. Yamaguchi T, Komoda Y, Nakajima H. Biliverdin IXa-reductase and biliverdin IXb reductase from human liver. *J Biol Chem* 1994;269: 24343–8.
58. Yamaguchi T, Terakado M, Horio F, Aoki K, Tanaka M, Nakajima H. Role of bilirubin as an antioxidant in an ischemia-reperfusion of rat liver and induction of heme oxygenase. *Biochem Biophys Res Commun* 1996;223:129–35.
59. Durante W, Schafer AI. Carbon monoxide and vascular cell function. *Int J Mol Med* 1998;2:255–62.
60. Yachie A, Niida Y, Wada T, Igarashi N, Kaneda H, Toma T, et al. Oxidative stress causes enhanced endothelial cell injury in human heme oxygenase-1 deficiency. *J Clin Invest* 1999;103:129–35.
61. Poss KD, Tonegawa S. heme oxygenase 1 is required for mammalian iron reutilization. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997;94: 10919–24
62. Soares MP, Lin Y, Anrather J, Csizmadia E, Takigami K, Sato K, et al. Expression of heme oxygenase-1 can determine cardiac xenograft survival. *Nat Med* 1998;4:1073–7.
63. Hopkins PN, Wu LL, Hunt SC, James BC, Vincent GM, Williams RR. Higher serum bilirubin is associated with decreased risk for early familial coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1996;16:250e255.
64. Han SS, Na KY, Chae DW, Kim YS, Kim S, Chin HJ. High serum bilirubin is associated with the reduced risk of diabetes mellitus and diabetic nephropathy. *Tohoku J Exp Med* 2010;221:133e140.
65. Chin HJ, Song YR, Kim HS, Park M, Yoon HJ, Na KY, Kim Y, Chae DW, Kim S. The bilirubin level is negatively correlated with the incidence of hypertension in normotensive Korean population. *J Korean Med Sci* 2009;24:50e56.
66. Giral P, Ratzu V, Couvert P, Carrié A, Kontush A, Girerd X, Chapman MJ. Plasma bilirubin and gamma-glutamyltransferase activity are inversely related in dyslipidemic patients with metabolic syndrome: relevance to oxidative stress. *Atherosclerosis* 2010;210:607e613.
67. Georgios Sianos, Marie-Angèle Morel, Arie Pieter Kappetein, Marie-Claude Morice, Antonio Colombo, Keith Dawkins, Marcel van den Brand, Nic Van Dyck, Mary E Russell, Friedrich W. Mohr; Patrick W Serruys. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease *EuroIntervention* 2005;1; 219-227

68. Heistad DD, Wakisaka Y, Miller J, et al. Novel aspects of oxidative stress in cardiovascular diseases. *Circ J*. 2009;73(2):201-207.
69. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet*. 1994;344(8925):793-795.
70. Kaya MG, Uyarel H, Akpek M, et al. Prognostic value of uric acid in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Am J Cardiol*. 2012;109(4):486-491.
71. Darley-Usmar V, Halliwell B. Blood radicals: reactive nitrogen species, reactive oxygen species, transition metal ions, and the vascular system. *Pharm Res*. 1996;13(5):649-662.
72. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, et al; SYNTAX Investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary artery bypasses grafting for severe coronary artery disease. *N Engl J Med*. 2009;360(10):961-972.
73. Van Gaal WJ, Ponnuthurai FA, Selvanayagam J, et al. The Syntax score predicts peri-procedural myocardial necrosis during percutaneous coronary intervention. *Int J Cardiol*. 2009;135(1):60-65.
74. Serruys PW, Onuma Y, Garg S, et al. Assessment of the SYNTAX score in the Syntax study. *EuroIntervention*. 2009;5(1):50-56.
75. Wykrzykowska JJ, Garg S, Girasis C, et al. Value of the SYNTAX score for risk assessment in the all-comers population of the randomized multicenter LEADERS (Limus Eluted from A Durable versus ERodable Stent coating) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(4):272-277.
76. Shibahara S. The heme oxygenase dilemma in cellular homeostasis: new insights for the feedback regulation of heme catabolism. *Tohoku J Exp Med*. 2003;200(4):167-186.
77. Otterbein LE, Bach FH, Alam J, et al. Carbon monoxide has antiinflammatory effects involving the mitogen-activated protein kinase pathway. *Nat Med*. 2000;6(4):422-428.
78. Stocker R, Yamamoto Y, McDonagh AF, Glazer AN, Ames BN. Bilirubin is an antioxidant of possible physiological importance. *Science*. 1987;235(4792):1043-1046.
79. Neuzil J, Stocker R. Free and albumin-bound bilirubin are efficient co-antioxidants for alpha-tocopherol, inhibiting plasma and low density lipoprotein lipid peroxidation. *J Biol Chem*. 1994; 269(24):16712-16719.
80. Mayer M. Association of serum bilirubin concentration with risk of coronary artery disease. *Clin Chem*. 2000;46(11):1723-1727.

81. Nakayama M, Takahashi K, Komaru T, et al. Increased expression of heme oxygenase-1 and bilirubin accumulation in foam cells of rabbit atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2001;21(8):1373-1377.
82. Stocker R. Antioxidant activities of bile pigments. *Antioxid Redox Signal.* 2004;6(5):841-849.
83. Rigato I, Ostrow JD, Tiribelli C. Bilirubin and the risk of common non-hepatic diseases. *Trends Mol Med.* 2005;11(6):277-283.
84. Yano Y, Ozono R, Oishi Y, et al. Genetic ablation of the transcription repressor Bach1 leads to myocardial protection against ischemia/ reperfusion in mice. *Genes Cells.* 2006;11(7):791-803.
85. Melo LG, Agrawal R, Zhang L, et al. Gene therapy strategy for long-term myocardial protection using adeno-associated virus-mediated delivery of heme oxygenase gene. *Circulation.* 2002; 105(5):602-607.
86. Yet SF, Tian R, Layne MD, et al. Cardiac-specific expression of heme oxygenase-1 protects against ischemia and reperfusion injury in transgenic mice. *Circ Res.* 2001;89(2):168-173.
87. Temel Kardiyoloji, Semiyoloji ve Kardiyovasküler Hastalıklar, Rasim Enar 2007:651-682
88. Manual of Cardiovascular Medicine, Brian P. Griffin, 4.edition, 2013: 36-57
89. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545–1556.
90. Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708–715.
91. Akpek M, Elcik D, Kalay N, et al. The prognostic value of serum gamma glutamyl transferase activity on admission in patients with STEMI undergoing primary PCI. *Angiology.* 2013;63(8):579-585.
92. Schwertner HA, Jackson WG, Tolan G. Association of low serum concentration of bilirubin with increased risk of coronary artery disease. *Clin Chem* 1994;40:18-23
93. Myocardial injury: The acute phase response and lipoprotein metabolism, S. Rosenson, Preventive Cardiology Center, Section of Cardiology, Rush-Presbyterian-St. Luke's Medical Center, Chicago, IL, United States

94. Bilirubin Levels and the Burden of Coronary Atherosclerosis in Patients With STEMI Omer Sahin, Mahmut Akpek, Deniz Elcik, Serhat Karadavut, Vedat Simsek, Murat Tulmac, Ozcan Orscelik, Bekir Calapkorur, Ali Ergin and Mehmet G. Kaya , ANGIOLOGY 2013;64:200.

