



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA NUMUNE EğTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARDA
SERUM BÖBREK HASARI MOLEKÜLÜ-1 (KIM-1) DÜZEYİ VE
KORONER ARTER HASTALIğININ CİDDİYETİ VE
YAYGINLIğININ İLİşKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Kemal KAHYALAR

ANKARA-2018



T.C. SAğLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
ANKARA NUMUNE EğİTİM VE ARAşTIRMA HASTANESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Klinik İdari Sorumlusu: Uzm. Dr. Feridun Vasfi ULUSOY
Klinik Eğitim Sorumlusu: Prof. Dr. Mehmet İLERİ

AKUT MİYOKARD ENFARKTÜSÜ GEÇİREN HASTALARDA
SERUM BÖBREK HASARI MOLEKÜLÜ-1 (KIM-1) DÜZEYİ VE
KORONER ARTER HASTALIğININ CİDDİYESİ VE
YAYGINLIğININ İLİşKİSİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Muhammed Kemal KAHYALAR

TEZ DANIşMANI
Doç. Dr. Ender ÖRNEK

ANKARA-2018

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimimin süresince her türlü bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, başta Anabilim Dalı Başkanımız Dr. Feridun Vasfi Ulusoy olmak üzere yetişmemde büyük katkıları olan bütün değerli hocalarıma;

Tezimin her aşamasında desteğini ve bilgisini esirgemeyen değerli danışman hocam Doç. Dr. Ender Örnek'e;

Asistanlık eğitimim boyunca desteklerini hep yanımda hissettiğim başasistanlarım olan Dr. Mustafa Çetin ve Dr. Emrullah Kızıltunç'a;

Asistanlık eğitimim sırasında zamanımın büyük bir kısmını birlikte geçirdiğim mesai arkadaşlarım, özellikle Koroner Yoğun Bakım hemşire arkadaşlarım ve diğer servis hemşire ve çalışanlarına;

Sabır ve emekleriyle bugünlere kadar gelmemi sağlayan canım anne ve babama, kardeşlerim Nur ve Emir'e;

Bu yolda beni yalnız bırakmayan ve desteğini hiçbir şekilde esirgemeyen yol arkadaşım Merve Kahyalar'a, kayınvalidem ve kayınbabama ve çalışmalarım sırasında benden ayrı kalarak büyük özveride bulunan oğullarım Muhammed Vedat ve Aliyar Mustafa'ya teşekkürü bir borç bilirim.

Saygılarımla

Dr. Muhammed Kemal KAHYALAR

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
ŞEKİLLER.....	vii
TABLOLAR	viii
ÖZET.....	ix
SUMMARY	xi
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Koroner Arter Hastalığının Tanımı.....	5
2.1.1. Angina Pectoris	6
2.1.1.1. Stabil Angina Pectoris.....	6
2.1.1.2. Prinzmetal Angina.....	7
2.1.1.3. Unstabil Angina Pectoris (USAP).....	7
2.1.2. Israrcı ST Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)	8
2.1.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMI).....	8
2.2. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi.....	11
2.3. Koroner Arter Hastalığının Fizyopatolojisi ve İnflamasyon.....	13
2.4. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	17
2.4.1. Yaş ve Cinsiyet.....	19
2.4.2. Aile Öyküsü.....	19
2.4.3. Hipertansiyon	19
2.4.4. Sigara Kullanımı.....	20
2.4.5. Diyabet	21
2.4.6. Dislipidemi	21
2.4.7. Obezite.....	22

2.4.8.	Sedanter Yaşam Tarzı	23
2.5.	Gensini Skoru.....	24
2.6.	SYNTAX Skoru	26
2.7.	Kardiyovasküler Hastalık Risk Göstergeleri.....	31
2.7.1.	hsCRP.....	32
2.7.2.	Homosistein	33
2.8.	KIM-1.....	34
3.	GEREÇ YÖNTEM	41
3.1.	Çalışma Popülasyonu	41
3.2.	Yöntem.....	42
3.2.1.	Kardiyak Biyobelirteçlerin Düzeylerinin Biyokimyasal Tayini	43
3.2.2.	Serum KIM-1 çalışma yöntemi.....	44
3.3.	İstatistik Yöntemi	44
3.4.	Çalışma Protokolü	45
3.3.	GENSINI ve SYNTAX Skorlarının Koroner Anjiyografi Verilerine Göre Hesaplanması.....	45
4.	BULGULAR.....	46
5.	TARTIŞMA VE SONUÇ	57
6.	KAYNAKLAR	64
7.	EK.....	81
	ETİK KURUL ONAYI	81

KISALTMALAR

ACCF	:Amerikan Kardiyoloji Derneği
AHA	:Amerikan Kalp Cemiyeti
AKS	:Akut Koroner Sendrom
AKŞ	:Açlık Kan Şekeri
AMI	:Akut Miyokard İnfaktüsü
ANEAH	:Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi
AP	:Anjina Pektoris
ARVD	:Aterosklerotik Renovasküler Hastalık
AS	:Ateroskleroz
AV	:Atriyoventriküler
BKİ	:Beden Kitle İndeksi
CK	:Kreatin Kinaz
CRP	:C reaktif protein
Cx	:Sirkümfleks Arter
DM	:Diabetes Mellitus
DSÖ	:Dünya Sağlık Örgütü
EKG	:Elektrokardiyografi
ESC	:Avrupa Kardiyoloji Derneği
FGF	:Fibroblast Büyüme Faktörü
GFR	:Glomerüler Filtrasyon Hızı
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HHAV	:İnsan Hepatit A Virüsü
hsCRP	:Yüksek duyarlı C reaktif protein
HT	:Hipertansiyon

IL-1	:İnterlökin-1
IL-6	:İnterlökin-6
KABG	:Koroner Arter By-Pass Greftleme
KAH	:Koroner Arter hastalığı
KIM-1	:Böbrek hasarı molekülü-1
KKH	:Koroner Kalp Hastalığı
LAD	:Sol Ön İnen Arter
LBBB	:Sol Dal Bloğu
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
LMCA	:Sol Ana Koroner Arter
MI	:Miyokard İnfarktüsü
NCEP-ATP III	:Yetişkinlerde Yüksek Kan KolesterolününTespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Üzerine Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Uzman Paneli'nin Üçüncü Raporu
NHLBI	:Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü
NO	:Nitrikoksit
NSTEMI	:ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü
PAI	:Plasminojen Aktivatör İnhibitörü
PDGF	:Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PGI ₂	:Prostoglandin I ₂
PKG	:Perkütan koroner girişim
RCA	:Sağ Koroner Arter
SPSS	:Statistical Package for Social Sciences
STEMI	:ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü
SVH	:Serobravasküler Hastalık
SYNTAX	:SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery

TEKHARF	:Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri
TNF-alfa	:Tümör Nekroz Faktör-alfa
USAP	:Kararsız Angina Pektoris
WHF	:Dünya Sağlık Federasyonu



ŞEKİLLER

Şekil 1: Gensini skorunda lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri.....	25
Şekil 2: Gensini skorunda damar segmentine göre çarpım fökterleri.....	26
Şekil 3: KIM-1 molekül yapısı.....	35
Şekil 4. Cinsiyete göre çalışma grubunun pasta dağılım grafiği.....	46

TABLÖLAR

Tablo 1:SYNTAX skoru algoritma parametreleri	28
Tablo 2:SYNTAX Skorlamasında lezyon Karakteristiği ve Puanlamaya Katkısı.....	30
Tablo 3:Kategorik Özelliklerin Frekans Dağılım Tablosu.....	46
Tablo 4:Yaş Değişkenine Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	47
Tablo 5:Kategorik Özelliklerin Frekans Dağılım Tablosu.....	49
Tablo 6:Sayısal Değişkenlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler.....	50
Tablo 7:Çalışma Grubunun Hipertansiyon Olan ve Olmayanlara göre Çeşitli Sayısal Ölçümlerin Düzeyleri.....	52
Tablo 8:Çalışma Grubunun Diyabet Olan ve Olmayanlara Göre Çeşitli Sayısal Ölçümlerin Düzeyleri.....	53
Tablo 9:Cinsiyete göre Çalışma Grubunun Çeşitli Sayısal Ölçümlerin Düzeyleri.....	54
Tablo 10:Çalışma Grubunun Sayısal Değişkenlerinin Spearman Korelasyon Analiz Sonuçları.....	56

ÖZET

Kahyalar, M.K., Akut Miyokard Enfarktüsü Geçiren Hastalarda Serum Böbrek Hasar Molekülü (KIM-1) Düzeyi Ve Koroner Arter Hastalığının Ciddiyeti ve Yaygınlığının İlişkisi, S.B. Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Uzmanlık Tezi, Ankara, 2018.

Giriş ve Amaç: KIM-1 molekülü transmembran bir glikoprotein olup literatürde genellikle akut böbrek hasarında rolü araştırılan, normal böbrekte eksprese edilmeyen ancak hasarlı böbrekte akut böbrek yetmezliği için erken bir biyobelirteç olduğu belirtilen bir moleküldür. KIM-1 molekülünün kronik inflamasyon ile ilişkili olduğu ve aterosklerozun da inflamatuvar bir süreç olduğu bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı, akut miyokard enfarktüsü geçiren vaka grubu ile kontrol grubu arasında KIM-1 molekülün düzeyleri arasında fark olup olmadığını ve KIM-1 molekül düzeyinin yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara kullanım alışkanlığı, Gensini ve Syntax skoru, kreatinin, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri ile ilişkisi araştırmaktır.

Materyal ve Metod: Çalışma popülasyonu ST elevasyonlu akut miyokard enfarktüslü (STEMI) ve ST elevasyonsuz akut miyokard enfarktüslü (NSTEMI) 78 hasta ve koroner arterleri anjiyografik olarak normal 53 bireyden oluştu. KIM-1 düzeyi serum da ELISA yöntemi ile belirlendi. Hasta özellikleri, biyokimyasal parametreler ve prognostik risk belirteçleri kaydedildi. SYNTAX skorları online SYNTAX score calculator version 2.11 kullanılarak, Gensini skoru da bireylerin klinik durumunu bilmeyen üç kardiyolog tarafından koroner arter çap ve lümen darlığı ölçülerek değerlendirildi. Bilinen sistemik hastalığı (kiper veya hipotroidi, kronik karaciğer hastalığı, kollajen doku hastalıkları gibi), kanser tanısı veya aktif enfeksiyonu olan, kreatinin düzeyi 1.6 mg/dl den yüksek olan, son 30 gün içinde akut Mİ tanısı ile izlenen, trombolitik alan ve kurtarıcı perkütan koroner girişime alınan ve steroid veya diğer non-steroid anti-inflamatuvar grubu ilaç kullanımı hastalar ve KIM-1 verileri eksik olan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

Bulgular: Çalışmaya 34 kadın 97 erkek olmak üzere toplam 78 akut miyokard enfarktüsü tanılı hasta ile normal koroner arterlere sahip 53 kontrol grubu dahil edilmiştir. Kontrol grubunun yaş ortalaması (57.72 ± 9.68), vaka grubunun yaş ortalaması (60.92 ± 11.66) saptanmış olup aralarında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Çalışmamızda KIM-1 molekülü düzeyi açısından miyokard enfarktüsü olan çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır (sırasıyla ortanca değerleri; 55.82, 54.45, $p > 0.05$). Benzer şekilde koroner arter hastalığının ciddiyetini ve yaygınlığını gösteren Gensini skoru ve Syntax skoru ile KIM-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir (sırasıyla korelasyon katsayısı ve p değerleri; -0.012 , $p > 0.05$ ve -0.041 , $p > 0.05$). Yaş ile KIM-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde zayıf korelasyon olduğu gözlenmiştir (korelasyon katsayısı 0.225 , $p = 0.01$). Hipertansiyonu olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek KIM-1 düzeylerinin olduğu gözlenmiştir (192.72 , 127.96 , $p = 0.010$) ancak diyabetes mellitus varlığı ve cinsiyet ile KIM-1 düzeyi arasında ilişki gözlenmemiştir. Benzer şekilde Koroner arter hastalığı risk faktörlerinden lipid parametreleri ile korelasyon saptanmamıştır. Böbrek fonksiyon testlerinden kreatinin değeri ile de korelasyon gösterilmemiştir.

Sonuç: Çalışmamızda KIM-1 molekülü düzeyi açısından miyokard enfarktüsü olan çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. Benzer şekilde koroner arter hastalığının ciddiyetini ve yaygınlığını gösteren Gensini skoru ve Syntax skoru ile KIM-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokard enfarktüsü, KIM-1, Koroner arter hastalığı, Ateroskleroz

SUMMARY

Kahyalar, M. K. The Relationship Between Serum KIM-1 Levels and Severity of Coronary Artery Artery Disease in Patients With Acute Myocardial Infarction, Health Ministry, Ankara Numune YB Training and Research Hospital Dept. Of Cardiology, MD thesis, Ankara, Turkey 2018.

Introduction and Aim: Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1) is a transmembrane glycoprotein that has been described in literature as an early biomarker for acute renal failure in the kidney, but not in the normal kidney. It is known that the KIM-1 molecule is associated with chronic inflammation and atherosclerosis is also an inflammatory process. The aim of this study was to investigate whether there was a relationship between the KIM-1 molecule levels in the case group with acute myocardial infarction and the control group in addition to whether the KIM-1 level was correlated with age, gender, hypertension, diabetes mellitus, hyperlipidemia, smoking habits, Gensini and Syntax score, total cholesterol, HDL and LDL levels.

Materials and Methods: The study population consisted of 78 patients with ST elevation acute myocardial infarction (STEMI) and acute myocardial infarction without ST elevation (NSTEMI) and 53 patients with angiographically normal coronary arteries. KIM-1 level was determined by ELISA method. Patient characteristics, biochemical parameters and prognostic risk markers were recorded. The SYNTAX scores were assessed using the online SYNTAX Score Calculator version 2.11 and the Gensini score was measured by three cardiologists who did not know the clinical status of the individual by measuring coronary artery diameter and lumen stenosis. Patients who were treated with thrombolytics rescuer percutaneous coronary intervention, who has a known systemic disease (hyper or hypothyroidism, chronic liver disease, collagen tissue diseases), cancer diagnosis or active infection, high creatinine level of 1.6 mg / patients, who were treated with steroid or other non-steroidal anti-inflammatory drugs and patients who were missing KIM-1 data were excluded from the study.

Findings: A total of 78 acute myocardial infarction patients and 53 control groups with normal coronary arteries were included in the study, including 34 female and 97 male. The mean age of the control group (57.72 ± 9.68) and the mean age of the case group (60.92 ± 11.66) were not found to be statistically significant. In our study, there was no statistically significant relationship between case group and control group (median values 55.82, 54.45, $p > 0.05$ respectively) in terms of KIM-1 level. Similarly, there was no statistically significant correlation between KIM-1 level and Gensini score and Syntax score (-0.12 , $p > 0.05$ and -0.41 , $p > 0.05$, respectively) which are showing the severity and prevalence of coronary artery disease. There was a statistically significant weak correlation between age and KIM-1 level (correlation coefficient 0.225 , $p = 0.01$). There was statistically significant higher KIM-1 levels in hypertensive subjects (192.72 , 127.96 , $p = 0.010$), but no correlation was found between KIM-1 level and gender or presence of diabetes mellitus. Similarly, there was no correlation between lipid parameters which are risk factors of coronary artery disease, creatinine values which is the renal function test and KIM-1 levels.

Conclusion: In our study, there was no statistically significant relationship between myocardial infarction and control group in terms of KIM-1 molecule level. Similarly, there was no statistically significant relationship between Gensini score and Syntax score which showed the severity and extent of coronary artery disease and KIM-1 level.

Key words: Acute myocardial infarction, KIM-1, Coronary artery disease, Atherosclerosis

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH), kalbin arter ve dallarının lümeninde aterom plaklarının neden olduğu daralma veya tıkanmaya bağlı olarak kalp kas dokusunun oksijen arz – sunum dengesinin bozulmasıdır (1). Koroner arter hastalığı, günümüzde halen gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de hem morbidite hem de mortalite nedeni olarak ilk sırayı almaktadır (2). Dünya Sağlık Örgütü’nce hazırlanan 2020 yılındaki ölüm nedenleri listesinde koroner arter hastalığının birinci sırayı alması beklenmektedir (3). Ülkemizde yapılan Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 2007/08 tarama örnekleminin sonuçları 35 yaş ve üzerindeki 29.5 milyon nüfusta 3.1 milyon kişinin, yani bin yetişkin başına Türkiye genelinde 105 kişinin koroner hastası olduğunu göstermiştir (4).

Geleneksel olarak ateroskleroz (AS), daha çok yaşlı kişileri etkileyen yıllar içinde yavaş ilerleyen ve sonuçta kan akımı üzerindeki mekanik etkilerle semptomlara yol açan dejeneratif bir hastalık olarak kabul edilmiştir (5). Hastalığın gelişiminin sinsi ve amansız olması, ilerleyişinde tıbbi tedavinin yararları konusunda kötümserliğe neden olmuş ve yüksek riskli asemptomatik hastaların tanı ve tedavisi üzerinde fazla durulmayarak tedavide semptomatik kişiler için revaskülarizasyon teknikleri gibi mekanik çözümler ön planda yer almıştır (6).

İskemik kalp hastalığının teşhisi, tipik veya atipik semptomları olan hastalarda bazı hallerde de asemptomatik kişilerde miyokard iskemisinin gösterilmesi ile olur. Miyokard iskemisinin en sık sebebi olan koroner arterlerdeki kritik aterosklerotik darlığın gösterilmesi; sıklıkla koroner anjiyografi ile gerçekleştirilir. Ancak koroner anjiyografi invazif bir yöntem olduğundan orta derecede iskemik kalp hastalığı şüphesi bulunanlarda öncelikle teşhisin non-invazif testlerle (egzersiz stres testi, miyokard perfüzyon sintigrafisi, biyokimyasal testler, inflamatuvar markerlar vb.) teyidi, yani miyokard iskemisinin objektif delillerinin gösterilmesi gerekir. Orta riskli hastalarda iskemik kalp hastalığının tespitinde kullanılan yöntemlerden örneğin; egzersiz testinin duyarlılığı %68, özgüllüğü %77’dir, ortopedik ve senil morbiditeler nedeniyle testler yapılamamakta ve/veya optimal yapılamamaktadır, koroner arter hastalığı ciddiyet ve

yaygınlığını gösterememektedir (7). Görüntülü stres testlerinin (stres ekokardiyografi ve radyonüklid incelemeler) hastalık şiddetini öngörmede egzersiz testine göre avantajlı olsa da bu yöntemler de daha pahalı, uygulaması daha güç ve çok daha uzun süren incelemelerdir. Oysaki aterosklerotik plakların hücresel yapılarının farklı olduğunun ve klinik olay riskinin plakta ön planda bulunan hücre tiplerince belirlendiğinin ortaya konulması, inflamasyonun patogenezdaki rolünü ortaya koymuştur (8,9). Böylece aterosklerozun patogenezi ve ilerleyişi hakkındaki bilgilerimiz arttıkça tanıya giden yaklaşımda laboratuvar testlerinin de önemi artmaya başlamıştır.

Biyobelirteç terimi (biyolojik marker için kısaltma), normal biyolojik süreç, patolojik süreç veya terapötik müdahaleye farmakolojik cevap olarak ölçülebilen ve değerlendirilebilen bir özelliği tanımlamak için kullanılır (10). Böbrek Hasar Molekülü-1 (KIM-1) de transmembran bir glikoproteindir ve sağlıklı böbrekte eksprese edilmese de böbrek hasarında proksimal tübüllerin apikal membranından salınır. Ayrıca insan hepatit A virüsü (HAAV) için membran reseptörüdür ve CD4 + T hücreleri tarafından salınır (10–14). KIM-1'in akut böbrek hasarında koruyucu özellikte olduğu ve kronik hastalıklarda rolü olmadığı belirtilse de (11), renal tubulointerstisyel kronik inflamasyon ve fibrozisin bir belirteci olduğu ve böbrek hastalıklarında inflamasyon ile korele olduğu belirtilmektedir (15). Aterosklerotik renovasküler hastalık (ARVD), bir ya da her iki renal arterin ateromatöz stenozları olup yaş, diyabet, hipertansiyon, sigara gibi kardiyovasküler risk faktörlerinden etkilenir ve bu durumlarda bireylerde daha sık görülür. Aterosklerotik renovasküler hastalık tipik olarak sistemik ateroskleroz ve bu duruma eşlik eden inflamatuvar ortam bağlamında ortaya çıkar (16). Aterosklerozun yaygın sistemik inflamatuvar bir süreç olması nedeniyle farklı organların damarlarındaki lezyonlar arasında korelasyonun olabileceği düşünülmektedir ve ateromatöz plakların neden olduğu önemli renal arter darlığının 65 yaşın üzerindeki yetişkinlerin yaklaşık %7'sinde ve yaygın aterosklerotik hastalık ile başvuran hastaların %50'sinde mevcut olduğu gösterilmiştir (17).

KIM-1 akut böbrek hasarında böbrek tübülünden salınan ve akut böbrek hasarında koruyucu özellikte olduğu bilinen transmembrane bir glikoproteindir (18).

Renal tubulointertisyel kronik inflamasyon ve fibrozisin bir belirteci olduğu ve böbrek hastalıklarında inflamasyon ile korele olduğu belirtilmektedir (19). Kardiyovasküler risk faktörlerinden hipertansiyon ve diyabet ile KIM-1 arasındaki ilişki önceki çalışmalarda araştırılmıştır. Koroner kalp hastalığı (KKH) major risk faktörlerinden hipertansiyonun tedavisi ile üriner KIM-1 düzeyinin azaldığı gözlenmiş (20), diyabet hastalarında KIM-1 düzeyinin tubulointerstisyel hastalık için invaziv olmayan bir biyobelirteç olduğu ve glomeriler filtrasyon hızı (GFR) düzeyleri ile ters yönde ilişkisinin olduğu gözlenmiştir (21). Ayrıca araştırmalar KIM-1 molekülü ile kardiyopulmoner by-pass ameliyatı ve kardiyak kateterizasyondan sonra ortaya çıkan akut böbrek hasarının bir belirteci olduğunu göstermiştir (22). Kronik kalp yetmezliği olan bireylerde üriner KIM-1 düzeyi ile mortalite ve hospitalizasyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (23).

Akut böbrek hasarı inflamatuvar bir hastalıktır ve ateroskleroz gibi epizodik bir hastalık olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. Yapılan bir araştırmada KIM-1 seviyesi ile böbrek hastalıklarındaki inflamasyonun korele olduğu gösterilmiştir (15,24). Yapılan bir hayvan deneyinde akut miyokard enfarktüsü (AMI) sonrasında renal fonksiyonel, yapısal ve moleküler değişiklikler izlenmiş ve böbrek tübüllerinde KIM-1 pozitif boyanma tespit edilmiş ve hastalığın progresyonunun erken saptanması ve izlenmesi için uygun bir biyomarker olabileceği değerlendirilmiştir. MI'dan sonra salınan IL-6, TNF- α , IL-1 β , TGF- β gibi sitokinlerin böbrek üzerine olumsuz etkileri gözlenmiş ve oluşan nörohumoral aktivasyon ve hemodinamik bozukluk (renin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu) sebebiyle kalbin pompa fonksiyonunda azalma sonucu sistemik hipotansiyon ve böbrek dahil tüm organların hipoperfüzyonuna yol açabileceği düşünülmüştür (10).

Bu çalışma kapsamında da Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalının, yataklı servis ve koroner yoğun bakım ünitesine yatırılmış olan STEMI tanılı hasta, NSTEMI tanılı hasta ile yine bu şüphe nedeniyle yatırılmış ve yapılan koroner anjiyografisi normal saptanan 131 birey de KIM-1 molekül düzeyleri arasında fark olup olmadığını ve KIM-1 molekül düzeyinin yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigara kullanım alışkanlığı,

Gensini ve Syntax skoru, kreatinin, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri ile ilişkisi incelenmiştir. Koroner arter hastalığı ciddiyeti ve yaygınlığını gösteren Gensini ve SYNTAX skorlarını kullanarak, koroner arter hastalığı ciddiyeti ile KIM-1 düzeyini karşılaştırmak; böylece koroner arter hastalığının şiddeti ve yaygınlığı ile KİM-1 düzeyinin ilişkisini değerlendirmek ve hasta grubunda koroner anjiyografiye göre daha noninvaziv bir tetkik olan KIM-1 düzeyinin kullanılabilirliğini değerlendirmek ve KIM-1 düzeyinin diğer ateroskleroz risk faktörleri ile korelasyonunun değerlendirilmesi amaçlanmıştır..

Bu araştırmanın hipotezleri;

1. Vaka ve kontrol grubu kontrol arasında KIM-1 düzeyi ortalamaları için fark yoktur/vardır.
2. Hipertansiyon ile KIM-1 düzeyi ortalamaları arasında ilişki yoktur/vardır.
3. Diabetes mellitus ile KIM-1 düzeyi ortalamaları arasında ilişki yoktur/vardır.
4. Cinsiyet ile KIM-1 düzeyi ortalamaları arasında ilişki yoktur/vardır.
5. Çalışma grubunda yaş ile KIM-1 düzeyi arasında korelasyon yoktur/vardır.
6. Çalışma grubunda kreatinin düzeyi ile KIM-1 düzeyi arasında korelasyon yoktur/vardır.
7. Çalışma grubunda Total kolesterol düzeyi ile KIM-1 düzeyi arasında korelasyon yoktur/vardır.
8. Çalışma grubunda LDL düzeyi ile KIM-1 düzeyi arasında korelasyon yoktur/vardır.
9. Çalışma grubunda HDL ile KIM-1 düzeyi arasında korelasyon yoktur/vardır.
10. Çalışma grubunda Gensini skoru ile KIM-1 düzeyi arasında korelasyon yoktur/vardır.
11. Çalışma grubunda Syntax skoru ile KIM-1 düzeyi arasında korelasyon yoktur/vardır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Koroner Arter Hastalığının Tanımı

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ)'ne göre kardiyovasküler hastalıklar, kalp ve kan damarlarındaki bozuklukların bir grubudur ve şunları içerir; koroner kalp hastalığı, serebrovasküler hastalık, periferik arter hastalığı, romatizmal kalp hastalığı, doğuştan kalp hastalığı, derin ven trombozu ve pulmoner emboli (25). DSÖ'nün tanımına göre; Koroner kalp hastalığı, kalp kasının beslenmesini sağlayan kan damarlarının hastalığı; Serebrovasküler hastalık, beynin beslenmesini sağlayan kan damarlarının hastalığı; Periferik arter hastalığı, kolların ve bacakların beslenmesini sağlayan kan damarlarının hastalığı; Romatizmal kalp hastalığı, streptokok bakterilerin neden olduğu kalp kası ve kalp kapaklarında oluşan hasarı; Doğuştan kalp hastalığı, doğumda var olan kalp yapısındaki malformasyonları; Derin ven trombozu ve pulmoner emboli, kalp ve akciğere pıhtı atabilen bacak damarlarındaki kan pıhtılarını tanımlar. Kalp krizi ve felçler genellikle akut olaylardır ve esas olarak kanın kalbe ya da beyne akmasını engelleyen bir tıkanıklığın nedenidir. En yaygın neden kan damarlarının iç duvarlarında yağ birikintilerinin oluşmasıdır (26).

Koroner arter hastalığı genel anlamda koroner arterleri etkileyen tüm patolojik durumları ifade eden bir terimdir. Akut koroner sendrom (AKS), bir koroner arterin kan akımındaki ani bozulmaya bağlı olarak, beslediği miyokard bölgesinde oluşan iskeminin neden olduğu klinik durumdur (27).

AKS, miyokard enfarktüsü ve kararsız anjinayı içeren akut miyokard iskemisi ile uyumlu semptomları tanımlamak üzere kullanılan bir terimdir. Tüm akut koroner sendromların dörtte birini ST segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü (STEMI), geri kalanını ise kararsız anjina pektoris veya ST segment elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI) oluşturur. Kararsız anjina pektoris ve ST segment elevasyonsuz miyokard enfarktüsü birbiriyle sıkı ilişkili klinik tablolarıdır. Patogenez ve klinik prezentasyonları benzerdir, ancak NSTEMI'de iskemi daha şiddetli, daha yaygın ve daha uzun sürelidir. Bunun sonucu olarak NSTEMI'de geriye dönüşümsüz miyokard hasarı oluşur. Kararsız anjina ve NSTEMİ, ST segment elevasyonu olmadan

ve uyumlu klinik tablo varlığında elektrokardiyografi’de (EKG) ST segment depresyonu veya belirgin T dalgası tersleşmesi ve/veya troponin gibi nekroz biyobelirteçlerinin pozitif olması ile tanımlanır (28). MI terimi miyokardial iskemi ile uyumlu bir klinik varlığında miyokard nekrozunun kanıtı varsa kullanılmalıdır (29).

2.1.1. Angina Pectoris

Angina pectoris miyokard iskemisi sonucu gelişen bir sendromu anlatan bir terimdir. Symptom paternine göre kararlı veya kararsız olabilir (30). Tipik semptomları retrosternal ya da substernal bölgede görülen, boyuna, omuza, kola, dirseğe, sırtta, interskapuler alana veya alt çeneye, alt dişlere yansıyabilen, nitratlarla kısmen ya da tamamen düzelen, ağrı, yanma, ağırlık, baskı, dolgunluk, sıkışma ya da rahatsızlık hissidir. Angina pectoris, bu tipik bulguların yanı sıra sırt ağrısı veya epigastrik ağrı tarzında da oluşabilir. Angina pectorise terleme, bulantı, kusma, dispne, çarpıntı, yorgunluk, halsizlik, sıkıntı, huzursuzluk, endişe eşlik edebilir (31).

2.1.1.1. Stabil Angina Pectoris

Tetikleyici bir faktör sonucu gelişen, genellikle eforla oluşan, 5-15 dakika arasında süren, süresi ve sıklığı değişmeyen, istirahatle geçen anginadır. İstirahatte EKG değişikliği yoktur ama angina başladığında çekilen EKG’de iskemik değişiklikler görülebilir (31). Stabil anginada semptomlar zaman içerisinde miyokard oksijen tüketimi, emosyonel strese veya sıcaklık değişikliklerine bağlı olarak değişkenlik gösterebilmektedir. Genel olarak stabil angina pectoris tanımı, aterosklerotik plağın stabilitesi veya sessizliği ile bağlantılıdır (32). Stabil angina aterosklerotik tıkaçıcı lezyona bağlı olarak damar çapında %70’ten fazla azalmaya bağlı miyokard iskemisi yani koroner kan akımıyla karşılanamayan miyokardiyal oksijen gereksinimi sonucu ortaya çıkar (30). Ağrının süresi genellikle on dakikanın altındadır. Ağrıyı başlatıcı efor ya da duygusal etkinlik sonlandırıldıktan sonra veya dil altı nitratla bir-iki dakika içinde hızla kaybolur ve rezidüel ağrı kalmaz (32).

2.1.1.2. Prinzmetal Angina

İstirahatte gelişen genellikle sabit bir aterosklerotik plağı olan ya da bazen normal koroner arterlerde de görülebilen vazospazma bağlı olarak geçici ST segment elevasyonu ile karakterize anginadır. Geçici Q dalgaları, atriyoventriküler (AV) bloklar, aritmiler görülebilir. Kardiyak enzimler yükselmez (31).

2.1.1.3. Unstabil Angina Pektoris (USAP)

Koroner arterlerden bir ya da daha fazlasında hassas plağın rüptürü sonucunda tam tıkaçıcı olmayan mural koroner trombüs oluşumu ile karakterizedir. Kararsız angina pektoris (USAP) plak distaline kan akımı kısmen devam etmektedir (33). Unstabil Angina Pektoris (kararsız angina pektoris) son 2 ay içinde yeni başlayan, önceki ağrılardan daha uzun süren, daha şiddetli, sık ve daha az eforla gelişen yani karakter değiştiren, ilerleyici (kreşendo) tarzda seyreden, istirahat de görülebilen, enfarktüs geçirenlerde enfarktüs sonrası 1 ay içinde oluşan anginadır (34). AMI'nin tipik EKG ve enzimatik değişiklikleri yoktur (35).

Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü (NHLBI), 1994 yılında yayınladığı kılavuzda USAP'ı 3 şekilde tarif etmiştir:

1. İstirahatte iken gelen ve 20 dakikayı geçen AP.
2. Yeni başlamış olan (2 aydan daha kısa geçmişi olan) ve şiddet olarak CCS derecelendirmesine göre en az III.derecede olan AP.
3. Son 2 ay içinde karakter değiştirerek şiddetlenme gösteren ve CCS sınıflandırmasına göre en az III. derecede şiddete ulaşan AP.

Bu klinik tablolara ek olarak variant angina, NSTEMI ve STEMI sonrası (24 saatten sonra) AP tabloları da USAP spektrumu içine alınmıştır (36). Bazı hastalarda iskemik ataklar ateş, taşikardi, anemi, tirotoksikoz, hipertansiyon, aritmi gibi miyokard oksijen ihtiyacını arttıran provoke edici bir sebebe bağlı olabilir (sekonder USAP).

USAP'ta, NSTEMI'de olduğu gibi en sık saptanan EKG değişiklikleri, ST depresyonu, T dalga negatifleşmesi, T dalgasında düzleşme, T dalgasının yalancı normalleşmesi, daha az sıklıkta geçici ST segment yükselmesi veya spesifik olmayan EKG değişiklikleri olabileceği gibi bir kısım hastada başvuru sırasında EKG tamamen normal olabilir. Kararsız angina klasik olarak stabil angina ile miyokard enfarktüsü arasında bir hastalık sürecidir. Koroner vazospazmdan trombüs oluşumuna ve koroner arter hastalığı yaygınlığı yönünden önemli olmayan stenozdan ciddi üç damar hastalığına kadar değişen geniş spektruma sahip bir hastalık olarak tanımlanır (37).

2.1.2. Israrcı ST Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)

ST segment yükselmesiz miyokard enfarktüsü , kardiyak ölüm ve miyokard enfarktüsüne sebep olan, çoğunlukla aterosklerotik koroner arter hastalığına bağlı olarak gelişen klinik bir sendromdur (38). AMI'nin klinik belirtilerinin olduğu ve buna miyokard nekrozuna işaret eden enzim yüksekliklerinin eşlik ettiği, ancak nekrozun subendokardiyal bölgede yer alması yani transmural olmaması nedeni ile EKG'de daha çok ST segment ve T dalga değişikliklerini görüldüğü AMI tipidir (39). Çoğunlukla koroner arterlerden bir ya da daha fazlasında hassas plağın yırtılması sonucunda tam tıkalı olmayan mural koroner trombüs oluşumu ile karakterizedir. Trombüs; NSTEMI de trombosit zengin ve kısmen tıkalıdır, öte yandan STEMI'de ise fibrinden zengin ve tam tıkalıdır (38).

USAP ve NSTEMI'de EKG hem tanıda hem de prognozu belirlemede oldukça önemlidir. En sık saptanan EKG değişiklikleri ST segment çökmesi, T dalga tersleşmesi ve geçici ST segment yükselmesidir. Hastaların %20 'sinde EKG normaldir (40). Troponin, kreatin kinaz, miyogloblin gibi biyokimyasal işaretler miyokardiyal nekrozun tanısında ve prognozunda yardımcıdır. Kararsız angina ve NSTEMI tanı ve tedavisinde troponin T ve troponin I testleri günümüzde en sık kullanılan laboratuvar testlerindendir (41,42).

2.1.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

Sıklıkla koroner damarda kollateral dolaşım ile telafi edilmesi mümkün olmayan tam tıkanmanın etkisi ile gelişen klinik semptomların ve EKG de ST segment

elestasyonun eşlik ettiği AMI tipidir (43). Kalıcı ST segment yükselmesi genellikle akut total koroner tıkanmasına bağlı olarak gelişir. ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI), dilaltı nitrata yanıt vermeyen 20 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı ile seyreder. Ard arda çekilen elektrokardiyografilerde ekstremiteler derivasyonlarının iki ya da daha fazlasında en az 1 mm ST segment yükselmesi, göğüs derivasyonlarının iki ya da daha fazlasında ise en az 2 mm ST segment yükselmesi ve resiprokal ST segment depresyonu izlenir. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal ve prekordiyal bölgede baskı, yanma, ağırlık, ezilme veya sıkışma hissi şeklindedir. Bazen hastalar atipik ağrı, nefes darlığı, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı şikayetiyle başvurabilir (44).

Akut MI tanısında kreatin kinaz (CK) ve bunun izoenzimi olan MB (CK-MB) geleneksel olarak kullanılmaktaysa da miyokard nekrozuna daha spesifik olan kardiyak Troponin I ve T'nin duyarlılığının daha yüksek olması, günümüzde yaygın olarak kullanılmasına yol açmıştır. Ancak bu enzimlerin hiçbirisi hastaneye ilk başvuru sırasında akut MI ya da hasarını ekarte ettirecek düzeyde erken duyarlılığa sahip değildir. Bu nedenle hastaneye kabulden sonra ölçümler tekrarlanmalıdır (45).

STEMI'nin nedeni genellikle bir epikardiyal koroner arterin trombüs tarafından tam tıkanmasıdır. Hassas plağın yırtılmasından sonra kan ile temas eden plak içeriği, trombüs oluşumu için uygun bir yapı oluşturur. Ek olarak endotel fonksiyonlarının bozulması ile koroner arterde spazm da gelişir. Epikardiyal damarın tıkanmasından bir süre sonra miyokardda nekroz başlar (45). Hastaların en az %30-35'i atak esnasında yaşamını kaybeder (43). STEMI'de enfarkt alanında kalıcı fonksiyon bozukluğu oluşur. Perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastaların %25-30'unda ilk anjiyografide enfarkt ile ilişkili arterin açık olduğu saptanmış ve bu durumun kendiliğinden gerçekleşen endojen lizis ile gerçekleştiği sonucuna varılmıştır (46).

STEMI'da NSTEMI'a göre daha geniş bir alanda nekroz gerçekleşir. STEMI'nde kollaterallerle beslenme, re-enfarktüs daha az, ejeksiyon fraksiyonu daha düşük, kardiyak fonksiyonlarda düzelme nadir, erken ölüm yüksek, geç ölüm düşüktür. NSTEMI'de ise bunun tam tersidir. Erken ve geç mortalitedeki bu farka

karşın her iki AMI tipinde de uzun dönemde toplam ölüm oranları benzerdir (47). İnfarktın subendokardial bölgede sınırlı kalması, subepikardial bölgenin ise canlılığını koruması nedeni ile NSTEMI’da papiller kas ve serbest duvar rüptürü, perikardit gibi komplikasyonlar, enfarktın genişlemesi, anevrizma, sol ventrikül fonksiyonlarındaki bozulma STEMI’a göre daha az görülür (48).

Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC), Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA), Amerikan Kardiyoloji Derneği (ACCF) ve Dünya Sağlık Federasyonu (WHF) ortak komitesi önce 2000 yılında, sonra 2007 yılında ve son olarak 2012 yılında MI tanısı ile güncel kriterler ortaya koymuştur (49). MI iskemiye bağlı kardiyak miyositlerin ölümüyle ortaya çıkan klinik tablo olarak tanımlanmıştır. Tanı kriteri olarak; kardiyak biyobelirteçlerin (tercihen troponin) pozitifliğiyle birlikte aşağıdakilerden en az birinin varlığının MI tanısı için yeterli olduğu söylenmiştir;

-İskemi semptomlarının olması

-EKG’de patolojik Q dalgalarının olması

-Yeni gelişmiş ya da belirginleşmiş ST segmenti, T dalgası değişiklikleri veya yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB)

-Anjiyografi ya da otopsi ile koroner trombüsün tespiti

-Yeni gelişmiş duvar hareket bozukluğu veya canlı miyokardiyal doku kaybının görüntüleme yöntemleri ile gösterilmesi.

Ayrıca ESC/ACCF/AHA/WHF ortak komitesi MI’yı oluşum sebeplerine göre alt tiplere ayırmıştır;

Tip 1 (spontan): Koroner arter duvarındaki patolojik sürece bağlı (plak rüptürü/erozyon, diseksiyon) oluşan lümen içi trombüse bağlı gelişen MI.

Tip 2 (sekonder): Artmış oksijen ihtiyacı veya yetersiz sunuma bağlı (anemi, taşikardi, HT, hipotansiyon, koroner spazm vb. gibi) bağlı gelişen MI.

Tip 3: Kardiyak biyobelirteçler tespit edilmeden hızlı gelişen ani ölümle sonuçlanan MI.

Tip 4a: Perkütan koroner girişimle ilişkili MI.

Tip 4b: Stent trombozu ilişkili MI.

Tip 4c: Stent restenozu ilişkili MI

Tip 5: Koroner arter by-pass'lı hastalardaki MI

2.2. Koroner Arter Hastalığı Epidemiyolojisi

Koroner arter hastalığı artık dünya çapında en önde gelen ölüm sebebidir ve gelecek on yılda, toplumun giderek yaşlanması, diyabet ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artışına bağlı olarak, KAH sıklığının da giderek artması beklenmektedir. Son iki yüzyıl boyunca endüstriyel ve teknolojik devrimler ve yol açtıkları sosyal dönüşümler dünya üzerinde mortalite ve morbiditeden sorumlu hastalıklarda dramatik değişikliklere neden olmuştur. 1900'lü yıllardan önce enfeksiyöz hastalıklar ve beslenme bozukluğu dünya üzerinde en sık görülen ölüm nedeniyken gerçekleşen sanayi devrimi ile ortaya çıkan toplumsal ve ekonomik gelişmelerin paralelinde; tütün kullanımında artma, fiziksel aktivitede azalma, yüksek yağ ve kalori içeren beslenme sonucunda AS ve KAH artış göstermiştir. Sonuç olarak 20. yüzyıl başlarında tüm dünyada %10 olan KVH mortalitesi, 21. yüzyıl başında %50'lere ulaşmıştır (50,51). KVH'ların tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen, DSÖ'nün hazırladığı raporda 2020 yılında yaşamı kısıtlayan nedenler listesinde KAH birinci sırada yer almaktadır (3,9). 2015 yılında yaklaşık olarak 17,7 milyon kişi kardiyovasküler hastalık nedeniyle ölmüş olup, tüm ölümlerin %31'ini oluşturmaktadır. Bu ölümlerin yaklaşık 7,4 milyonu koroner kalp hastalığı 6,7 milyonu da inmeden kaynaklanmaktadır. 2015 yılında bulaşıcı olmayan hastalıklardan nedeniyle 17 milyon erken ölüm gerçekleşmiş ve bunun %37'sinin nedeni de kardiyovasküler hastalıklardır (26).

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de AS ve KAH ile ilgili rakamlar benzerdir. Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde Onat A., Örnek E. ve

arkadaşlarınca 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF çalışmasına göre erişkin nüfusta hastalığın prevalansı %3,8'dir ve yıllık insidans erkeklerde 840/100 bin, kadınlarda ise 620/100 bindir. TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de 2,0 milyon koroner arter hastasının bulunduğu ve yılda 160 bin yurttaşımızın KAH'dan öldüğü tahmin edilmektedir. Ülke genelinde yılda 260 bin civarı koroner olay meydana gelmekte, bunların hemen ölümle sonuçlanan 85 bini çıkarılınca, 175 bin ölümcül olmayan koroner olaylı hasta, tedaviye aday kalmaktadır. Bunların da dahil olduğu 2 milyon koroner hastadan yaklaşık 75-80 bini ilaveten hayatını yitirmektedir. Böylece toplam koroner hastası halen yılda 90-100 bin kadar artmaktadır. TEKHARF çalışması, erişkinlerimizde yıllık KAH mortalitesini erkeklerde binde 5,2, kadınlarda binde 3,2 olarak bulmuştur. Her 8 ölümden birinin nedeni belirlenememiş, nedeni bilinenler arasında KAH ölümü %42,5'lik bir pay ile başı çekmiş, onu %24'lük oranda kanser ve %12'lik bir oranda serebrovasküler hastalık (SVH) kökenli ölümler izlemiştir (4).

Avrupa ülkelerinde KAH'dan yıllık mortalitenin 45-74 yaş kesiminde erkeklerde binde 2-9, kadınlarda binde 0,6-3 arasında değiştiği bildirilmiştir. Halbuki Onat A., Örnek E. ve arkadaşlarının gerçekleştirdiği TEKHARF çalışması, ülkemizde aynı yaş kesiminde KAH mortalitesini erkeklerde binde 8,5, kadınlarda binde 4,5 olarak belirlemiştir. Koroner mortalite açısından Türkiye tüm Avrupa ülkeleri arasında erkeklerde üçüncü, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktadır. Nüfusumuz gelişmekte olan ülkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir. Bu olumsuz eğilim devam ettiği takdirde 2010 yılında halen 2 milyon civarında olan KAH sayısının 1,4 milyon artarak 3,4 milyon kişiye varacağı öngörülmektedir (4). Sebep olarak da düşük ve orta gelirli ülkeler, KVH risk faktörlerine daha fazla maruz kalmaktadır ve bu ülkelerdeki insanlar, yüksek gelirli ülkelerdeki insanlara kıyasla önleyici çabalara daha az erişime sahiptir. Böylece, KVH, bu ülkeleri yüksek oranda etkilemektedir (25). Bu erken yaşta (<50 yaş) ölümlerin %82'si düşük ve orta gelirli ülkelerde gerçekleşmiştir (26). Birçok gelişmekte olan ülkede risk etmenlerindeki ve KKH insidans hızındaki artışın, bu ülkelerde bu hastalıkları azaltmak için politikaların geliştirilmesinden, sağlık

sisteminde gerekli düzenlemelerin yapılmasından ve gerekli insan gücünün sağlanmasından daha hızlı olması nedeniyle bu ülkelerde KKH epidemisi gelişmiş ülkelerden farklı olarak artma eğilimindedir (52).

2.3. Koroner Arter Hastalığının Fizyopatolojisi ve İnflamasyon

Koroner arter hastalığının en sık saptanan anjiyografik bulgusu koroner arter darlığıdır ve nedeni de aterosklerotik plaktır. Akut koroner sendromu da en sık aterosklerotik plak nedeniyle oluşan trombüs nedeniyle gelişir (29,53). Aterosklerotik lezyonun gelişimi dekadlar alır. Bazı plaklar hassas olur ve aterotrombotik olaylara öncülük eder. Rüptüre aterosklerotik lezyonda akut trombüs oluşumu koroner arter akımının tıkanmasına ve akut koroner sendromun gelişimine neden olur (54).

Ateroskleroz inflamatuvar-fibroproliferatif yanıt olup, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesiyle meydana gelmektedir (4,55). Plak oluşumunda ilk basamak, aterojenik lipoproteinlerin endotelden subendotelyal boşluğa geçmeleridir (56). Aterosklerozun hastalık süreci primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Bu tabaka lipidler ve inflamatuvar hücreler tarafından infiltre edilir ve değişik derecelerde fibrozis gelişir (57). Arteriyel travma, mediyal düz kas hücrelerinin intima içine göç eden fibroblast benzer tamir hücrelerine fenotipik modifikasyonunu içeren bir iyileşme reaksiyonu başlatır.

Arteriyel duvar ile kan arasında yerleşmiş olan endotel, ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynar (58). Özelleşmiş tek tabaka hücrelerden oluşup mekanik ve hormonal stimulusları algılama ve bazı fonksiyonları gören vazoaaktif maddeleri salıverme özelliği mevcuttur. Bu fonksiyonlar arasında vasküler tonusun idamesi, antiinflamatuvar ve antitrombotik süreçler de yer almaktadır (59). Normal endotel oldukça seçici geçirgen bir bariyer olup, “non-trombojenik” bir yüzey ve pek çok vazoaaktif madde ile bağ dokusu yapılarının sentezinden sorumlu olan metabolik olarak aktif bir dokudur (60). Prostaglandin (PGI₂), nitrik oksit (NO), endotelin, anjiyotensin dönüştürücü enzim gibi vazoaaktif aminler, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF) gibi büyüme faktörleri ve tümör nekrozan faktör-alfa (TNF-alfa) ve interleukin-1 (IL-1) gibi endotel proliferasyonunu

inhibe eden maddelerin üretimi ve bu çok sayıdaki vazoaaktif maddenin karşılıklı etkileşimi vazokonstrüksiyonla vazodilatasyon, trombozla antikoagülasyon arasında dengenin sağlanması ve inflamasyon sürecinin düzenlenmesinde rol alır.

Endotel fonksiyon bozukluğu başladıktan sonra (endotel aktivasyonu) aterosklerotik olay başlamış olarak kabul edilir. Lipoproteinler endotel bariyerini sadece plazmalemma vezikülleri aracılığıyla geçebilirler ve endotel zedelenmesi ile lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmüştür, bu geçiş kandaki lipoprotein düzeyi ile de ilişkilidir (8,60). Subendotelyal boşlukta lipoprotein birikimi ile lipoproteinlerin modifiye edilebilecekleri ve kümelenecekleri bir mikroçevre oluşur. LDL intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL komponentlerinin degradasyonunu içeren bir seri modifikasyona uğrar (56). Aterosklerozun gelişimini hızlandıran esas basamağın serbest lipoprotein girişi değil bundan sonra gelişen oksidasyon gibi olaylar olduğu gösterilmiştir. İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonu da yine endotel hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Okside LDL kolesterolün oluşması aterogenezde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk temel basamaktır (60). LDL oksidasyonu makrofajlar, monositler, nötrofiller, endotel hücreleri, fibroblastlar ve düz kas hücrelerinde oluşabilmektedir (61). Okside LDL normal arterlerde bulunmayıp yalnızca aterosklerotik lezyonlardaki makrofajlarda bulunmaktadır. Vasküler hücrelerde oksidatif stres ve süperoksit anyonunun artması ile LDL' nin okside-LDL' ye dönüşümü artmaktadır (62). İnsanlar üzerinde yapılan araştırmalarda aterosklerotik lezyonlardaki okside-LDL'nin miktarı ile plazma okside-LDL miktarının korele olduğu bildirilmiştir (63).

Lipoprotein retansiyonu ApoB ve matrix proteoglikanları arasındaki etkileşimler sonucu meydana gelir. Endotel hücreleri ve düz kas hücrelerince üretilen kemotaktik sitokinlerin de indüksiyonu ile lipid birikimi ve modifikasyonu artar (64,65). Makrofajlar okside lipoproteinleri içine alma kapasitesi nedeniyle kolesterolü biriktirir ve lipid dolu köpük hücrelerine dönüştürür. Köpük hücresi aterosklerozun öncü hücresidir. Brown ve Goldstein makrofajların temizleyici reseptörler yoluyla büyük miktarlardaki okside-LDL'yi içlerine alabildiğini göstermişlerdir. Okside-LDL alımının devam etmesi ile makrofajın lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşmesine kadar

bu lipid damlacıkları birikir (66). Yağlı çizgilenme ise, endotel içerisinde köpük hücrelerinin ve T hücrelerinin ekstrasellüler kolesterolle birlikte birikmesidir (64,65).

Aktif makrofaj ve T hücrelerinin varlığı aterosklerotik plakta immünolojik bir reaksiyonun varlığını göstermektedir. İmmünglobulinlerin lezyonlardaki varlığı gösterilmiş olmakla birlikte B hücreleri insan plağında yer almamaktadır. Yine immünite ve ateroskleroz gelişimi arasındaki ilişki, okside LDL'ye karşı oluşan oto-antikorların ateroskleroza olan hastalarda ve hastalığın deneysel modellerinde yüksek titrede gösterilmesi ile ortaya konmuştur. Okside LDL gibi modifiye edilmiş lipoproteinler dışında, aterojenik substrat olarak ateroskleroza tetikleyen başka moleküller de gösterilmiş olup, ısı şok proteini 60, Chlamydia pneumoniae proteinleri ve Herpes simplex tip 1 antijenleri bunlardan birkaçıdır (67). Makrofajlar, hücre içlerine aldıkları modifiye lipoproteinleri, hücre membranlarında bulunan sınıf β histokompatibilite antijenleri (MHC sınıf β) vasıtasıyla immün sistemin diğer hücrelerine sunarlar. Burada modifiye lipoproteinler antijen olarak immün reaksiyonların merkezinde yer alırlar. Antijen-MHC sınıf β kompleksleri, CD4 (+) T hücrelerince tanınır. T hücreleri aktive olarak otokrin büyüme faktörlerini ve sitokinleri salgırlar. Bu durum sellüler sitotoksiteyi artırır. İnsan aterosklerotik plağındaki T hücrelerinin çoğu, makrofaj aktivasyonu ve inflamasyona neden olan T helper-1 (Th-1) tipindedir. Plak gelişimi ve inflamasyonun gelişiminde T hücrelerinin, özellikle de Th-1 hücrelerinin proinflamatuvar düzenleyici etkileri, yapılan birçok çalışma sonucunda gösterilmiştir (68). T helper hücrelerinin salgıladığı en önemli sitokin belirgin vasküler aktivitesi bulunan interferon gama (IFN-gama)'dır. IFN-gama major makrofaj aktive edici sitokindir. Fagositozu artırmak üzere makrofajları uyarır; TNF-alfa ve IL-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılatır; proteolitik enzimlerin açığa çıkmasına neden olarak büyük miktarda toksik oksijen radikalleri ve nitrik oksit (NO) oluşmasına neden olur (69). TNF-alfa, prokoagulan aktiviteyi uyarır. Meydana gelen tüm bu immün reaksiyonlar aterogeneze neden olarak, ateroskleroz gelişimini hızlandırır. T hücreleri intimada birikip proenflamatuvar sitokonleri salar ve önemli bir görevi de makrofajları aktive ederek kolajen, MMP ve sitokin salınımını teşvik etmesidir. Böylece aterom plağı giderek büyür (70).

Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üzeri fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık çoğunlukla düz kas hücreleri ve onların üretmiş olduğu bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücre sayısı da artar. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyon fibroaterom olarak adlandırılır.

Komplike olma riskinin düşük olduğu plaklar kararlı plaklardır. Plaklarda fibröz başlık mekanik travmalara karşı dayanıklılığı artırdığından, kararlı plaklarda baskın yapı fibröz başlık iken düz kas hücresi ve kollajenden zengin lipid içeriği rölatif olarak daha azdır (71). Kararlı aterom plağı koroner lümeninde kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyürse oluşturacağı klinik tablo kararlı (stabil) angina pectoris olacaktır.

Komplike olma riski yüksek olan plaklar kararsız plak olarak nitelendirilirler. Kararlı plağın aksine; lipid çekirdeğini örten fibröz kılıf incedir ve yırtılmaya daha yatkındır. Plak hacminin %40'ından fazlasını oluşturan büyük bir lipid çekirdeği vardır; düz kas hücrelerinin yoğunluğu düşük, inflamatuvar hücre konsantrasyonu yüksektir (72). Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluşturmakta olup, AKS'lerin %80-90'ından sorumlu olduğuna inanılmaktadır. İlginç olarak bu tür yüksek riskli plaklar genellikle ana koroner damarların proksimal bölgelerine yerleşmiştir (73).

Hassas plakta zayıflayan fibröz kılıf mekanik streslere karşı daha zayıf hale gelir. Fibröz kılıfın hasarlanması sonucunda subendotelial dokudaki adheziv ve prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşp trombüs oluşumunu tetikler (74). Tıkayıcı lezyonlar çoğunlukla fibröz kılıf rüptürüyle olsa da nadiren fibröz kılıfın üzerindeki endotelial hücrelerde erozyon ve sonrasında trombositten zengin trombüs oluşumuyla gelişebilir. Endotelial erozyon mekanizmasının, AKS'lerin %30 kadarından sorumlu olduğu ve özellikle kadınlarda yaygın olduğu düşünülmektedir (75). Her iki plak hasarı da lokal trombosit birikimi ve aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu pıhtılaşma kaskadı ve trombüs formasyonu devam ettiğinde, damar oklüzyonunu tetiklemektedir. Bununla birlikte, fibröz kılıf rüptür veya erozyonu, her zaman damar oklüzyonu ile sonuçlanmaz. Aterom plağının

medya tabakasına kadar uzanan derin yırtılmalarıyla klinik olarak MI, yüzeysel plak hasarında ise UAP oluşur (76).

Plak rüptürü ile birlikte açıkta kalan lipidden zengin çekirdek, oldukça trombojeniktir ve yüksek konsantrasyonda doku faktörü içerir (77). Rüptür sonrası kana karışan doku faktörü, hemostaz ve trombozun major düzenleyicisidir. Doku faktörü düşük moleküler ağırlığa sahip bir glikoprotein olup ekstrensek pıhtılaşma kaskadını başlatır ve sonucunda trombin oluşmaktadır. Trombin hem pıhtılaşma kaskadının aktif kalmasını hem de trombosit agregasyonunu uyararak mural trombüsün stabilitesini sağlamaktadır. Trombin ayrıca fibrinojeni fibrine çevirmektedir. Rüptür sonrası trombosit adezyonu ve agregasyonu ile devam eden süreç, yırtığın derecesi ve bu sırada kanın hiperkoagülabilesi gibi faktörlere de bağlı olarak, sessiz seyredebileceği gibi UAP, AMI, veya ani kardiyak ölüm ile de sonlanabilir. Sonuçta plak yırtıldıktan sonra oluşan AKS ciddiyeti meydana gelen trombüsün miktarı ile yakından ilişkilidir. AKS gelişmesinde trombozun önemi çeşitli otopsi çalışmaları ve sorumlu lezyon bölgesindeki trombüsün anjiyografik olarak tespitiyle yaygın biçimde kanıtlanmıştır (78,79). AKS'de trombüsün yapısı incelendiğinde; STEMI'da fibrinden zengin ve tam tıkaçıcı, ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromda trombositten zengin ve kısmen veya aralıklı tıkaçıcıdır. Plak rüptürünün sıklıkla günün erken saatlerinde görülmesinde, trombosit agregasyonunun ve plasminojen aktivatör inhibitörü seviyesindeki artışa bağlı azalan fibrinolitik aktivitenin rolü vardır (80).

2.4. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Ateroskleroz, genler ve çevre arasındaki çok sayıda ve karmaşık etkileşimin bir sonucudur. Ateroskleroz çocukluk yıllarında başlar, uzun bir asemptomatik dönemden sonra klinik sonuçları görülür (81). Çevresel faktörler plak oluşumu ve hastalığın ilerleme hızını belirgin şekilde etkileyerek, koroner kalp hastalığı gelişip gelişmeyeceğini belirler.

Bugüne kadar yapılan epidemiyolojik ve klinik çalışmalarda aterosklerotik kalp hastalığına yol açan pek çok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlardan bazıları

değiştirilebilir (örn; hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet ve metabolik sendrom) bazıları ise değiştirilemez (örn: cinsiyet ve yaş) risk faktörü olarak tanımlanmıştır. KAH risk faktörleri ilk kez 1948 yılında başlayan Framingham kalp araştırmasında belirlenmiş ve daha sonra birçok araştırmada doğrulanmıştır. Risk faktörlerinin değiştirmenin başta yüksek riskli hastalar olmak üzere KAH'nın mortalite ve morbiditesini azalttığı gösterilmiştir (67,82,83).

Günümüzde sayılan bu risk faktörlerine ilaveten koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu bilinen bazı faktörleri de mevcuttur. Bu faktörler sol ventrikül hipertrofisi, karotis intima-media kalınlığı, infeksiyöz ajanlar, artmış fibrinojen seviyesi, trigliserid, inflamasyon belirteçleri, hsCRP, homosistein, oksidatif stres, Lipoprotein (a) ve depresyon olarak tanımlanabilir (84).

KAH'nın günümüzde kabul edilen major risk faktörleri şunlardır (84).

- Yaş (erkek ≥ 45 yaş; kadın ≥ 55 yaş)
- Aile öyküsü (erkeklerde birinci derece akrabalarda < 55 yaşta, kadınlarda < 65 yaşta KAH olması)
- Hipertansiyon (kan basıncı $> 140/90$ mmHg ya da antihipertansif tedavi almak)
- Sigara kullanımı
- Diyabet
- Hiperkolestrolemi (Total kolesterol > 200 mg/dl, LDL kolesterol > 130 mg/dl)
- Yüksek-yoğunluklu lipoprotein kolesterol (< 40 mg/dl)
- Hipertrigliseridemi (> 200 mg/dl)
- Obezite

2.4.1. Yaş ve Cinsiyet

Erkek cinsiyet olması birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat daha fazladır. Erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda ise 55 yaş ve üstünde olmak birçok çalışmada ateroskleroz gelişimi için önemli bir risk olarak belirtilmektedir (85). Erken yaşlarda erkeklerde koroner arter hastalığı morbiditesi kadınlara göre 4-5 kat fazlayken ileri yaşlarda bu durum dengelenmektedir (86). Bu durumun kadınlarda endojen östrojenin koruyucu etkisinden kaynaklandığı belirtilmektedir (31).

2.4.2. Aile Öyküsü

Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü bulunan bireylerde erken ateroskleroz riski artmaktadır (87). Ailede veya 1.derecede akrabalarından erkeklerde 55 yaşın, kadınlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığı bulunması major risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ailede erken başlangıçlı KAH öyküsünün, bir sonraki nesilde yüksek risk oluşturduğu iyi bilinmektedir (85). Aile öyküsü olanlarda; koroner arter hastalığı riski 1,3-1,6 kat artmıştır (88). Ayrıca bu grupta, genetik yatkınlık, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitus gibi birkaç risk faktörü bir arada olabilir (89). Aile öyküsü olanlarda aterosklerozun çocukluk yaşlarında başladığı düşünülerek daha ciddi ve erken yaşlarda araştırılmalıdır. AHA risk değerlendirmesinde aile hikayesinin öğrenilmesini önermekte, ancak genetik tarama yapılmasını önermemektedir (88,90).

2.4.3. Hipertansiyon

HT, KAH için çok önemli bir risk faktörüdür (91). Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur. KAH, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (92). AHA kan basıncının çocuklarda <90 persentilin altında olmasını, erişkinlerde ise <120/80 mmHg'nin altında olmasını kardiyovasküler sağlık açısından ideal olduğunu belirtmektedir (93).

Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla birlikte, KAH için bağımsız bir risk faktörüdür (94). Artık izole sistolik HT'nin de toplam kardiyovasküler mortalite ve inme sonuçları açısından diyastolik kan basıncı kadar önemli olduğu bilinmekte ve etkili şekilde tedavisi önerilmektedir (6). Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin katılığı arttığı için sistolik basınç yükselir ve diyastolik basınç düşer, böylece nabız basıncı artar. Sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki fark olarak tanımlanan nabız basıncı da kardiyovasküler olaylar açısından risk artışı ile ilişkilidir (95).

2.4.4. Sigara Kullanımı

Sigara ve koroner kalp hastalığı arasındaki ilişki ilk olarak 1950' lerde bildirilmiştir. Daha sonraki yıllarda yapılan prospektif çalışmalarda, sigaranın kardiyovasküler hastalık riski üzerine etkileri açıkça ortaya konmuştur. Sigara tüketimi KAH açısından en yaygın, önemli ve geri döndürülebilir değiştirilebilir risk faktöründen biridir ve TEKHARF çalışması, sigara içiciliğinin ülkemizdeki en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Ülkemizde erkeklerde sigara içme alışkanlığı azalırken, kadınlarda ise tam tersine ciddi bir artış göstermektedir. Türk kadınlarında koroner arter hastalığına bağlı mortalite Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyededir (4,96–98).

Sigara içmek kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır. İçilen sigara miktarı ile bu risk doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu nedenle günde sadece birkaç sigara içmek bile risk oluşturmakta olup ve MI'n riski, kişi sigara içmeyi kalıcı olarak bıraktığı zaman hızla azalır (96–98). Sigara içenlerde MI ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2,7, kadınlarda 4,7 kat daha fazla bulunmuştur (99). Sigara içiminin bırakılması koroner arter hastalığı riskini hızlı bir şekilde azaltmaktadır. Bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli riski bir yıl veya daha kısa sürede içmeyen bir kişinin düzeyine inmektedir (100).

Sigara içimi HDL kolestrol düzeyini azaltır, LDL oksidasyonunu artırır ve endotel hasarına da neden olur, trombosit agregasyonunu artırır, antitrombotik ve

fibrinolitik faktörlerin işlevlerinde bozuluma neden olur ve pasif sigara içiciliği de benzer bulgulara neden olur (6,101,102).

2.4.5. Diyabet

DM, hiperinsülinemi ve insülin rezistansı KAH için bağımsız risk faktörleridir (103). DM, erkek ve kadında KAH riskini sırası ile üç ile yedi kat artırmaktadır (104). KVH'ye bağlı mortalite, yaş ve cinsiyet eşli diyabetik olmayan kişilerle karşılaştırıldığında, diyabetik erkeklerde üç kat ve diyabetik kadınlarda 2-5 kat artmaktadır. KAH oluşumunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir. Diyabet KAH'da etken olan risk faktörlerinin ortaya çıkışını kolaylaştırır ve MI riskini bağımsız olarak arttırmaktadır (105).

DM'nin birkaç mekanizma ile ateroskleroza yol açtığı bilinmektedir. Diyabette de sık rastlanan hipertrigliseridemi ve düşük HDL düzeyi, bazı büyüme faktörleri ve hiperinsülineminin aterogeneze rol oynadığı düşünülmektedir. Diyabetik hastalarda endotel fonksiyon bozukluğu sıklıkla gözlenir ve koroner tromboz nedeni olarak plak yırtılmasından çok endotel erozyonu ön plandadır. Metabolik sendrom ve insülin direnci de major kalp damar hastalığı risk faktörlerinden biridir. Diyabetik hastalarda koroner olayların çok sık görülmesi ve bu hastaların lezyonlarının yaygınlığı nedeniyle, DM artık kanıtlanmış KAH'a eşit derecede riskli kabul edilmektedir. DM'li hastaların sonuçta %80'inde koroner ateroskleroz gelişmektedir (106).

2.4.6. Dislipidemi

Yüksek serum total kolesterol ve LDL düzeyleri ile düşük yüksek HDL düzeyi KAH için bağımsız risk faktörleridirler ve yüksek kolesterol seviyeleri gelecekteki kardiyovasküler olaylar için kuvvetli bir öngörücü olduğu bildirilmektedir (107,108). Genetik bozukluklara bağlı olarak çok yüksek LDL kolesterol seviyeleri olan bireylerde prematür aterosklerotik hastalıklar görülmektedir (108). Kanıtlar, LDL kolesterolün primer aterojenik faktör olduğunu desteklemekte olup, kılavuzlar lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolü primer hedef olarak göstermektedir. Epidemiyolojik gözlemler, anjiyografik çalışmalar ve lipid düşürücü çalışmaların yanı

sıra deneysel çalışmalarda LDL'nin aterosklerozun önemli bir nedeni olduğu doğrulanmıştır (109).

Plazmadaki yüksek LDL düzeyleri, LDL partiküllerinin arter duvarında oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur. Bunların sonucunda okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonları bozulmaktadır. Okside LDL kolesterolün oluşması ile aterogeneizde bir dizi zincirleme olayın başlangıcı tetiklenmiş olur (110).

En küçük lipoprotein olan HDL damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır. Düşük plazma HDL kolesterol düzeyleri ile koroner olay gelişme riski arasında da güçlü bir ilişki olup, HDL kolesterolde ortalama 1 mg/dl düşme ile KAH riski %2-3 artırmaktadır (111).

Son meta-analizler trigliserid yüksekliğinin de KAH için bir risk faktörü olduğunu ortaya koymakta ancak KVH hiperkolesterolemi ilişkisi kadar güçlü görünmemektedir (112). Trigliserid yüksekliği sıklıkla metabolik sendromun bir ögesi olarak karşımıza çıkar.

Yetişkinlerde Yüksek Kan Kolesterolünün Tespiti, Değerlendirilmesi ve Tedavisi Üzerine Ulusal Kolesterol Eğitim Programı Uzman Paneli'nin Üçüncü Raporunda (NCEP-ATP III) 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 (34).

2.4.7. Obezite

Obezite, KVH, KAH ve inme için major risk faktörleri arasındadır. Obezite; çocuk ve erişkinlerde dünya çapında önemli bir sorun haline gelmektedir (98). Beden kitle indeksi (BKİ) [ağırlık (kg)/boyun (m) karesi] vücut ağırlığını kategorize etmek için yaygın olarak kullanılmaktadır. Yetişkinlerde 25-29 kg/m² BKİ aralığı fazla kilolu, ≥ 30 kg/m² BKİ obez olarak tanımlanır (113). AHA 2-19 yaş arası <85 persentil ve 20 yaş ve üstü bireyleri için <25 g/m² olmasını kardiyovasküler sağlık için ideal olduğunu belirtmektedir (114,115).

Beden kitle indeksi artışı ile kardiyovasküler hastalık riski arasında önemli bir ilişki olduğu bilinmektedir ancak; yağ dokusu bölgesel dağılımının kardiyovasküler risk belirlemede toplam vücut ağırlığından daha önemli bir yere sahip olduğu düşünülmektedir. Bel çevresi bölgesel yağ dağılımının değerlendirilmesinde önemli bir parametre olup DSÖ bel çevresi ölçümüne göre iki öneride bulunmuştur (113):

1. Erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm bel çevresi çapı daha fazla kilo alınmaması gereken eşik değer
2. Erkeklerde ≥ 102 cm, kadınlarda ≥ 88 cm bel çevresi kilo verilmesinin önerilmesi gereken eşik değerdir.

Obezite sıklığı toplumda giderek artmaktadır. TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde obezite prevalansı 30 yaş üzeri erkeklerde %21, kadınlarda ise %43'tür. Ülkemizde yaşlanmanın etkisi ile 10 yıl içinde beden kitle indeksi kadınlarda $1,26 \text{ kg/m}^2$, erkeklerde $1,29 \text{ kg/m}^2$ artma eğilimindedir. Ülkemizde obezite eğiliminin olduğu görülmektedir (116). Obezite direkt veya insülin direnci, hipertansiyon sol ventrikül hipertrofisi, düşük HDL kolesterol, yüksek trigliserid, küçük yoğun LDL partikülleri, yüksek C reaktif protein, fiziksel aktivite azlığı gibi mekanizmalarla dolaylı olarak kardiyovasküler riski artırır. Koroner ateroskleroz progresyonunu hızlandırır. Hem kilo fazlalığı hem de obezite, KAH'da ölüm riski artışı ile ilişkilidir. Kilo vermek insülin duyarlılığını artırır, kan basıncını azaltır, trigliserid ve LDL kolesterol seviyesini düşürür, HDL kolesterol seviyesini artırır (115).

2.4.8. Sedanter Yaşam Tarzı

Fiziksel aktivite yetersizliği de KVH ve inme için major risk faktörleri arasındadır. Amerikan Kalp Derneği (AHA)'nin ideal kardiyovasküler sağlık komponentlerinden biridir ve kılavuzlar haftada en az dört gün en az 150 dakika orta yoğunlukta veya 75 dakika şiddetli yoğunlukta aerobik aktivite önermektedir (117,118). Düzenli egzersiz hem KAH hem de tüm sebeplere bağlı mortalite için koruyucudur (119).

Düzenli egzersiz miyokardın oksijen gereksinimini azaltır ve egzersiz kapasitesini artırır. Egzersiz, DM insidansı ve kan basıncını düşürerek vasküler inflamasyon ve dislipidemi üzerine olumlu etkileri mevcuttur (120). Egzersiz ayrıca endotel hücre fonksiyon bozukluğunu iyileştirir; insülin duyarlılığını ve endojen fibrinolizi artırır. Düzenli fizik aktivite, ağırlığı kontrol etme özelliğine ek olarak, HDL kolesterolü yükseltir ayrıca kemik kitlesi ve formunu korumaya yardımcı olur (121–123).

2.5. Gensini Skoru

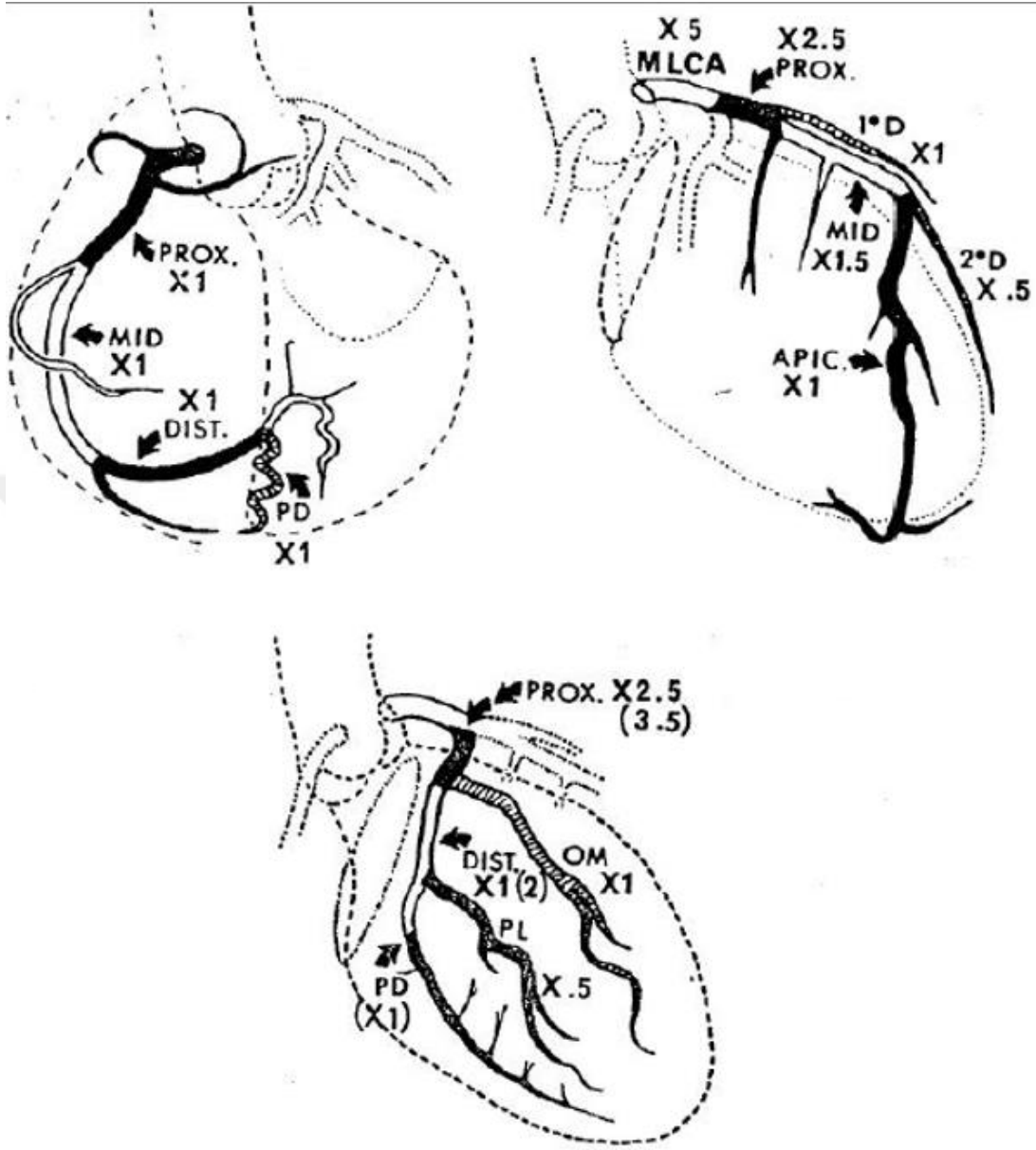
Skorlama sistemleri KAH yaygınlığının kantitatif olarak tespiti ve hastaların doğru bir biçimde sınıflandırılmasına olanak tanınır. Tarihteki ilk anjiyografik sınıflandırmada hastalar; tek damar, iki damar, üç damar ve sol ana koroner damar hastalığı, lezyonlar ise $\geq 50\%$ veya $\geq 70\%$ olacak şekilde derecelendirilmiştir (124). Ancak bu basit sistem hastaları sınıflandırmada yeterli olmadığından daha kompleks sistemlerin tanımlanmasına neden olmuştur. Çoğu anjiyografik çalışmada risk faktörleri major koroner arterlerin proksimal lezyonlarına göre değerlendirilmiştir. Bununla birlikte yalnızca her bir major koroner arter veya segmentte maksimum tıkanıklığa göre koroner ateroskleroz ciddiyetinin değerlendirilmesi için yetersiz kalmaktadır. Gensini, CASS, Syntax, Duke Jeopardy, BARI Jeopardy, Jenkins, Friesinger, modifiye CASS, Sullivan, Approach gibi birçok skorlama sistemleri mevcut olup bunlar heterojen yapıdadır ve standartize edilmemiştir (125).

Gensini tarafından 1975 yılında tanımlanmış olan koroner anjiyografik skorlama sisteminde stenoz derecesi ve tutulan segmente göre değerlendirme yapılmaktadır (126). Sınıflandırma, lezyonun ciddiyetini, birden fazla lezyonun kümülatif etkisini ve lezyonun lokalizasyonunu dikkate almaktadır ve koroner arter hastalığının yaygınlığını değerlendirmek için kullanılan bir skorlama sistemidir (127). Bu skorlama sistemine göre anjiyografik darlık derecesi; %0-25 arası için 1 puan, %25-50 arası için 2 puan, %50-75 arası için 4 puan, %75-90 arası için 8 puan, %90-99 arası için 16 puan %100 tam tıkalı lezyon için 32 puan verilir. Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmış olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır (Şekil 2.2) (128).

	Konsantrik plak	Egzantrik plak	
25			1
50			2
75			4
90			8
>99<<			16
100%			32
Lümen çapı kaybı			Skor

Şekil 1: Gensini skorunda lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri

Segment katsayıları ise: sol ana koroner arter (LMCA) için $\times 5$; sol ön inen arter (LAD) proksimali için $\times 2.5$; sirkümfleks arter (Cx) proksimali için $\times 1.5$; ön inen arter orta segmenti için $\times 1.5$; sağ koroner arter (RCA), ön inen arter distali, birinci diyagonal dal ve marginal dallar için $\times 1$; posterolateral dal ve diğer yan dallar için $\times 0.5$ olarak belirlenmiştir. Tüm damarlardaki darlıklar için, darlık skorları fonksiyonel anlamlılık katsayısı ile çarpılır ve elde edilen rakamlar Gensini skorunu oluşturmak üzere toplanır. (Şekil 2.3.)



Şekil 2: Gensini skorunda damar segmentine göre çarpım fokterleri

Bu skarlama sistemiyle, koroner arter lezyonlarının yaygınlığı ve ciddiyeti daha doğru bir biçimde değerlendirilir. Kolayca uygulanabilen bir sistem olduğu için günümüzde de yaygın olarak kullanılmaya devam etmektedir.

2.6. SYNTAX Skoru

Bu skarlama sistemi, üç damar ve/veya sol ana koroner arter lezyonu olan hastalarda en uygun tedavi stratejisini belirlemek amacıyla planlanan “SYNergy

between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery” (SYNTAX) isimli çalışma için hazırlanmıştır (129,130). Bu yöntem koroner anjiyografi sonuçları temel alınarak uygulanan yarı nicel bir yöntemdir (131). SYNTAX skorum sisteminde koroner arterler baskın sisteme göre segmentlere ayrılır (132). SYNTAX skoru hangi hastaya PCI hangi hastaya KABG yapılmasına karar verilmesinde kılavuzluk eden bir skorum sistemidir (132,133). Esas amaç KAH’ın düzeyini belirleyecek bir anjiyografik araç oluşturmak ve optimal revaskülarizasyon tekniği için kanıta dayalı kılavuz elde etmektir (134). Bu skorumunun en önemli özelliği koroner revaskülarizasyon anatomisine odaklanmış olmasıdır. Anjiyografik olarak lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve lezyonun yerleşimi gibi özellikler göz önünde bulundurularak hazırlanan SYNTAX I skorum sistemi, koroner arter yatağının değerlendirilmesinde önemli veriler sunmaktadır (135).

Syntax skoru bir bilgisayar programı aracılığı ile ardışık, interaktif bir dizi soru ile hesaplanır. 12 temel soruyu içerir. İki gruba bölünebilir. İlk üç soru dominansi, lezyonların toplam sayısı ve lezyonların bulunduğu damar segmentini kapsamaktadır. Her lezyonun bulunduğu segment 1’den 16’ya kadar numaralandırılır. İzin verilen toplam lezyon sayısı 12 ile sınırlıdır. Lezyonlar nümerik olarak üçüncü sorudan itibaren hesaplanır. Her lezyon bir ya da daha fazla damar segmentini kapsayabilir. Bu durumda her segment skora katkıda bulunacaktır.

Son dokuz soru her lezyonun teker teker karakteristiğini sorgulamaktadır. Burada ilk olarak damarın total olup olmadığına değinilir. Eğer total olduğu belirtilirse sonrasında birkaç ayrıntılı soru daha sorulacaktır. Bu sorular da yan dalın olup olmadığı, varsa damar çapının genişliğinin kaç olduğu ile ilgilidir. Eğer yan dal yoksa ya da damar çapı <1.5 mm ise müdahale gerektirmeyeceğinden otomatik olarak bir sonraki basamağa geçip trifürkasyon, bifürkasyon lezyonunun olup olmadığını soracaktır. Eğer yan dal damar çapı >1.5 mm ise total oklüde ve bifürkasyon lezyonları için algoritmaya göre sorular sorulacaktır. Aynı durum total olmayan lezyonları da içermektedir. Bifürkasyon ya da trifürkasyon lezyonları dışında geriye kalan tüm sorular evet ya da hayır şeklinde cevap verilecektir. Son soru damarda diffüz

hastalık olup olmadığı ile ilgilidir. Evet cevabı verilirse difüz hasta olan segmentler yeniden işaretlenecektir (Tablo 2).

Tablo 1: SYNTAX Skoru Algoritma Parametreleri

Parametreler	Tanım
Toplam lezyon sayısı	Damar çapında $\geq 50\%$ 'den fazla daralma olan ve çapı ≥ 1.5 mm'den büyük damarlar skorlamaya alınır.
Dominantlık	Sağ dominans: Posterior desending arter sağ koronerden arterden çıkmaktadır. Sol dominans: Posterior desending arter sirkümfleks arterden çıkmaktadır. Kodominans SYNTAX skorlama sisteminde seçenek olarak sunulmamaktadır.
Total oklüzyon	Tıkanma noktasından sonra akım yok. (TIMI 0). Fakat köprü kollateraller ve aynı yönlü kollaterallerle akım olabilir.
Trifurkasyon	Anadalın en az 1,5 mm' lik 3 dala ayrıldığı noktadır.
Bifurkasyon	Anadalın en az 1,5 mm' lik 2 dala ayrıldığı noktadır. Bifurkasyon lezyonları Medina sınıflamasına göre anadal proksimal veya distal ya da yan dalı tutabilir. Küçük olan dal yan dal olarak kabul edilir. LAD ve LCX ayırımında ise kalibresi büyük olan ana damar olarak kabul edilir.
Aorto-ostiyal	Lezyon koroner arterlerin aorttan çıkış noktasında yer alıyorsa ostiyal kabul edilir.
Ciddi tortiyözite	Bir veya daha fazla $>90^\circ$ açılanma veya üçten fazla $45^\circ -90^\circ$ arasında açılanma olduğunda ciddi tortiyöz kabul edilir.
Uzunluk > 20 mm	Çapı $\geq 50\%$ den fazla daraltıp > 20 mm olan lezyonlar.
Ağır kalsifikasyon	Koroner arter duvarının çeşitli anjiyografik pozisyonlarda görülmesini sağlayan, koroner arter lümenini çevreleyen opafikasyon.
Trombüs	Oval, düzensiz yapıda dolum defekti veya kontrast madde ile çevrelenmiş parlaklık ya da çeşitli anjiyografik pozisyonlarda gözüken intraluminal embolizasyonun görülmesi.
Diffüz hastalık- Küçük damar hastalığı	Lezyonun segmentin en az 75% 'ini tuttuğunda yada lezyon distal çapını < 2 mm olması.

Syntax skorunun önemli bir özelliği lezyon temelli olmasıdır. Her lezyon için ayrı skor hesaplanır. Her lezyondan ayrı ayrı edinilmiş toplam puan Syntax skoru olarak hesaplanır. Algoritma tamamlandıktan sonra her lezyonun karakteristiği, puanı rapor edilir. Syntax skoru 0-22 düşük, 23-32 orta, 33 ve üzeri yüksek olarak kabul edilir.

Buna göre özellikle diyabetik, sol ana koroner hastalığı ya da çoklu damar hastalığı olan hasta grubu peruktan koroner girişim veya koroner arter baypas greft operasyonu açısından değerlendirilir.



Tablo 2: SYNTAX Skorlamasında Lezyon Karakteristiği ve Puanlamaya Katkısı

	Özellikler	Puanlamaya katkısı
Çap daralması	Tam tıkanma	X5
	Kritik lezyon(%50-99)	X2
Tam tıkanma	Süre>3 ay veya bilinmiyor	+1
	Kör sonlanma	+1
	Köprüleşme	+1
	Tam tıkanma sonrası ilk görülen segment	+1/görünmeyen her segment için
	Yan dal	+1
Trifikasyon	1 hastalıklı segment	+3
	2 hastalıklı segment	+4
	3 hastalıklı segment	+5
	4 hastalıklı segment	+6
Bifürkasyon	Tip A,B,C	+1
	Tip D,E,F,G	+2
	Açılanma < 70 derece	+1
Aorta-osteal darlık		+1
Ciddi kıvrımlı damar yapısı		+2
Uzunluk > 20mm		+1
Ciddi kalsifikasyon		+2
Trombüs		+1
Yaygın hastalık varlığı/küçük damar		+1/ her segment için

2.7. Kardiyovasküler Hastalık Risk Göstergeleri

Aterosklerozun yol açtığı koroner arter hastalıklarından ölümlerin ve geri dönüşsüz sakatlıkların oluşmasının önlenmesi, hastalığın tedavisinde elde edilen başarılarından çok daha önemlidir. Hastalığa aday kişileri belirlemede kullanılan ulusal ya da uluslararası birçok risk hesaplama cetveli vardır. Kuramsal olarak riskli kişileri risksizlerden ayırmayı amaçlayan bu cetveller gerçek yaşamda bu konuda tam başarılı değildirler.

Koroner kalp hastalığı bulunan kişilerin yaklaşık %20 kadarında sigara içiciliği, hipertansiyon, kolesterol ve diyabet gibi bilinen risk faktörlerinin hiçbirini bulunmamakta ve %50'sinde de sadece bir risk faktörü görülmektedir (136). Büyük kohort izlemeleri ve klinik çalışmalarda koroner olay geçiren hastaların %80-90'ında en az bir risk faktörü varken, koroner arter hastalığı bulunmayanların da %70'inde en az bir risk faktörü saptanmıştır. Bu durum geçerli risk göstergelerinin duyarlılığını %90 yaparken, özgüllüğünü %30 düzeyinde bırakmaktadır. Bu göstergelerin risk eğrisi altında kalan alan 0.64-0.81 düzeyindedir (1.0: sağlıklı ile riskliyi tam ayıran; 0.5: ayırıcı özelliği olmayan). Bu risk göstergelerinde eğri altında kalan alanı 1.0'e çıkarmaya çalışmak, dolayısı ile de koroner arter hastalığı aday kişileri hastalık olmadan tanımlayıp önlemini almak koruyucu hekimliğin temel amaçlarından biridir (137). Faktörlerin çoğunda iskemik kalp hastalığı ile sebep-sonuç ilişkisi gösterilmediğinden risk göstergesi olarak isimlendirilmesi daha doğrudur.

Lipit metabolizmasında bir bozukluk olarak kabul edilen aterosklerozun patogenezinde enflamasyonun da kilit rol oynadığının ortaya konması ile konuya farklı bir açıdan bakılmaya başlanmıştır. Aterosklerozda enflamatuvar süreç bu kadar önemli ise enflamatuvar markerler ölçülerek aterosklerozun varlığı ile şiddeti gösterilebilir ve belki de enflamasyona yönelik tedaviler ile aterosklerozu yavaşlatmak ya da durdurabilmek olanaklı olabilecektir. Bu anlayışla enflamasyonda yer alan adhezyon molekülleri, sitokinler, fibrinojen, serum amiloid-A, CRP, lökosit sayısı ve bunun gibi maddelerin kardiyovasküler olaylar üzerindeki etkilerini araştıran irili ufaklı çalışmalar yapılmıştır. Ancak, ölçüm standardizasyonunun olmaması, çalışmalarla kanıtlanmış tutarlı epidemiyolojik bulgularının bulunmaması, elde edilen risk faktörleri ile

sağlanan risk belirlemesinin üzerine bir katkı yaptıklarına ilişkin kanıt olmaması gösterilmiştir (137). İnflamasyon ile ilgili faktörler (CRP yüksekliği, interlökinler, adezyon molekülleri vs.), tromboz ile ilişkili olanlar (doku plazminojen aktivatörü “tPA”, PA inhibitör-1, homosistein, fibrinojen vs.) ve bazı lipid faktörleri (LDL partikül büyüklüğü, lipoprotein (a) [Lp(a)] vs.) koroner arter hastalığı risk göstergesi olarak araştırılmıştır (138).

Belirtilen göstergeler içinde özellikle hsCRP seviyesi önem taşır. hsCRP seviyeleri kardiyovasküler olayları öngörmeye birçok majör risk faktöründen daha başarılı bulunmuştur. Primer ve sekonder korumada hiperkolesterolemi tedavisinin hsCRP kılavuzluğunda yapılması ve LDL ile birlikte hsCRP’de de düşüşlerin kaydedilmesi halinde risk azalmasının çok daha fazla olduğu gösterilmiştir (86). Diğer yeni risk göstergelerinin modifikasyonuna ilişkin veriler kısıtlı veya olumsuzdur. Söz gelimi erken iskemik kalp hastalığında görülebilen yüksek homosistein seviyelerinin düşürülmesinin herhangi bir faydası görülmemiştir. 1970’lerden itibaren çeşitli çalışmalarla yüksek Lp(a) düzeyleri ile koroner kalp hastalığının da içinde bulunduğu aterosklerotik bozukluklar arasındaki ilişki gösterilmiştir. Tüm bu gelişmelere karşılık, Lp(a)’nın ateroskleroz gelişiminde oynadığı rol hala belli değildir. Lp(a) ölçüm yöntemlerinin standardizasyonu konusundaki güçlükler, gerekse yapılmış epidemiyolojik çalışmalardaki sonuçların çelişkili olması nedeniyle rutin olarak Lp(a) ölçümünü önermek için zaman henüz erkendir. Lp(a) düzeyleri üzerine etkisi gösterilmiş olan iki tedavi aracı niyasin ve östrojenlerdir. Bundan daha önemli bir nokta ise Lp(a) düzeylerinin düşürülmesinin klinikte bir yararının olduğu yönde herhangi bir kanıt bulunmamasıdır (86).

2.7.1. hsCRP

CRP bir akut faz reaktanıdır, enfeksiyon ve doku hasarına yanıt olarak da hızla yükselir. CRP pentraksin protein ailesinin bir üyesi olarak doğal immünitede rol alır ve en başta IL-6 olmak üzere inflamatuvar sitokinler tarafından uyarıya yanıt olarak hepatositler tarafından üretilen akut fazlı bir reaktan, en yaygın olarak kullanılan enflamatuvar belirteçtir (139,140). CRP’nin kendisi de yapışma moleküllerinin ve diğer enflamatuvar hücrelerin ekspresyonunu indükleyerek

proinflatuar bir etkiye sahiptir. CRP vasküler disfonksiyon ve aterosklerozun ilerlemesinde rol oynamıştır ve daha sonra ilk kez AMI, inme ve periferik arter hastalığının gelişimi de dahil olmak üzere gelecekteki kardiyovasküler olayları öngördüğü gösterilmiştir (140).

Aterosklerotik plaklarda CRP'nin stimüle ettiği kompleman proteinlerinin ve ilgili m-RNA'larının arttığı gösterilmiştir. Yapılan araştırmalar sağlıklı kişilerde CRP düzeylerinin 2 kat artmış kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir. Vasküler hastalığı olmadığı bilinen sağlıklı kişilerde yüksek bazal CRP düzeyleri, MI, inme, periferik vasküler hastalık ve ölüm riski için güçlü ve bağımsız bir göstergedir. Yüksek CRP düzeyleri koroner olaylar için riskli olabilecek hasta gruplarını saptamamızı sağlar ve statin-aspirin tedavisi seçiminde etkili olabilir. Kararsız anginanın kısa-uzun dönem prognoz tahmininde de CRP'nin kullanılabileceği belirtilmektedir (140). Sonuç olarak, enflamasyonda kilit rol oynayan, hem sitokinlerin salınımını uyarak inflamasyon kaskadını güçlendiren, hem de koagülasyon sistemindeki hücre ve maddelerle ilişki halinde olan CRP'nin, ateroskleroz gelişiminde yüksek riske sahip hastaları belirlemede, ileride gelişebilecek kardiyovasküler olayları öngörmede ve AKS tanısı alan hastalarda prognozu belirlemede değerli bilgiler verdiği gösterilmiştir (18,141,142).

Normal bireylerin çoğunda CRP < 2 mg/L'dir. Standart ölçümlerde 3-8 mg/L ölçülebilir, geliştirilen hs-CRP ile bu sınırlarında altında değerler ölçülebilmektedir. AHA'nın CRP ile ilgili kardiyovasküler risk sınıflamasına göre hc-CRP < 1.0 mg/dl olması düşük risk, hs-CRP'nin 1-3 mg/L arasında saptanması orta risk ve > 3.0 mg/L'nin üstünde saptanması yüksek risk ile ilişkilidir (140).

2.7.2. Homosistein

Homosistein ilk kez 1932 yılında Butz ve Du Vigneaud tarafından tanımlanmış sülfür içeren bir aminoasittir (143,144). Homosistein metabolizmasındaki sistationin β -sentetaz başta olmak üzere enzim defektleri sonucu ciddi biçimde artmış homosistein seviyeleri olan hastalarda prematüre arterosklerotik vasküler hastalıklar ve venöz trombozlar için artmış risk altındadırlar (145). Bu hastalarda prematüre

kardiyovasküler olayların yüksek oranda görülmesi yüksek homosistein düzeylerinin ateroskleroz gelişiminde rol oynayabileceği teorisini ortaya çıkarmıştır. İlk olarak 1969 yılında Mc Kully ve arkadaşları ile başlayan pek çok çalışmada yüksek homosistein düzeylerinin kardiyovasküler hastalıklar için güçlü bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (146,147).

Total homosistein düzeyi, kişinin genetik yapısı, cinsiyeti, yaşı, hormonal durumu, diyeti, vitamin eksikliği veya vitamin preparatları kullanımına, fiziksel aktivitesine, çeşitli ilaçlara ve bazı hastalıklarına bağlı olarak değişkenlik gösterebilir. Serum kolesterol düzeyleri, sigara kullanımı, kan basıncı, diabet ve renal fonksiyonlarla total homosistein düzeyleri arasında da belirlenmemiş bir ilişki mevcuttur (144).

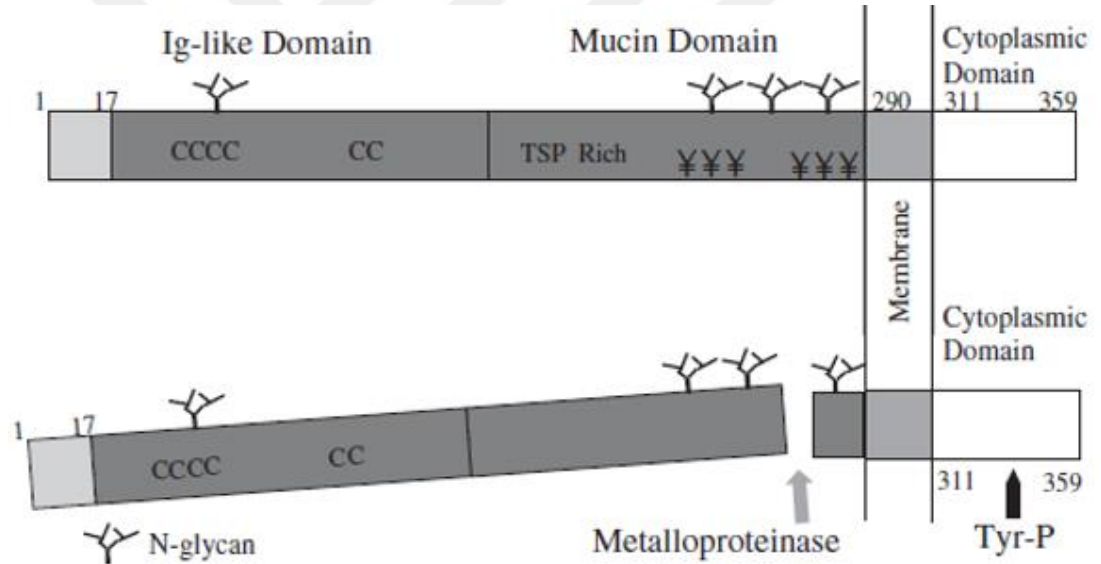
Hiperhomosisteinemisinin aterojenik özelliğinin, endotel fonksiyon bozukluğu ve hasarından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yapılan araştırmalar homosisteine bağlı oluşan ateroskleroz sonucu oluşan endotel hasar alanının, trombosit birikimi ve trombüsden zengin trombüs oluşumu ile karakterize olduğunu göstermiştir. Homosistein endotel fonksiyon bozukluğu mekanizması oksidatif hasar yaratarak gösterdiği düşünülmekte homosistein etkisi ile oksijen radikallerinin oluştuğu kanıtlanmıştır. Homosisteinin etkisi ile nitrik oksit üretimi ters yönde etkilenir. Trombin oluşumunu hızlandıran protrombotik etki yaratan doku faktörü salınımını uyarır, faktör XII ve faktör V aktivitesini hızlandırır, trombomodulin salınımı ve protein C aktivasyonu baskılanır. Homosistein aterosklerozun diğer basamaklarında da rol almaktadır (148).

2.8. KIM-1

Böbrek hasarı molekülü-1 (KIM-1), bir immünoglobulin ve müsin alanı olan bir transmembran glikoproteindir, aynı zamanda insan hepatit A virüsü (HHAV) içinde membran reseptörüdür (10–12). Yardımcı T-hücre2 (Th2) yanıtlarının ve düzenlenmiş sitokin üretiminin gelişimi sırasında CD4 + T hücreleri tarafından salınır, ancak böbrek ve testiste en yüksek düzeylerle yaygın olarak ifade edilir (13,14).

KIM-1 ekstraselüler kısımda 6 sistein içeren immünglobulin benzeri alan, iki N-glikolizasyon alanı ve müsün benzeri O-glikolize protein içeren tip1 hücre membran glikoproteinidir. KIM-1'in bir transmembran bir bölümü mevcuttur ve sitoplazmik bölümünde 2 adet tirozin fosforilasyonu gösteren bölümü mevcuttur (10–12). Bu immünoglobulin ve musin alanı muhtemelen hücre-hücre ve hücre matriks etkileşiminde rol almaktadır (149).

İnvivo ve invitro KIM-1'in proksimal tübül hasarından sonra idrar içinde arttığı kemirgen ve insanlarda gösterilmiştir. Bu KIM-1 salınımı çeşitli metallaproteinaz inhibitörleri tarafından inhibe edildiği gösterilmiştir, dolayısı ile bu salınımına mettalloproteinazların neden olduğu düşünülmektedir (12).



Şekil 3: KIM-1 molekül yapısı

KIM-1, kemirgenlerde atopik hastalıkların gelişimini düzenleyen bağışıklık yanıtlarında kritik bir rol oynar (150). Sağlıklı böbrekte eksprese edilmese de böbrek hasarına cevap olarak belirgin şekilde proksimal tübüllerin apikal membranında salınır ve ayrıca T yardımcı hücrelerin farklılaşmasına rol alır. Çalışmalar KIM-1 ekspresyonunun erken yaralanma sırasında koruyucu olduğunu ancak kronik hastalıklarda olmadığını göstermektedir. KIM-1 böbrek proksimal epitel hücrelerinin fagosit transformasyonunda rol alır ve sonuç olarak hasar sonrası erkenden hasarlı hücrelerin klerensini sağlayıp böbreği korur (11). KIM-1'in normal yetişkin sıçan böbreğinde düşük ve saptanamayan seviyelerde eksprese olduğu, ancak iskemik veya

toksik AKI'ya yanıt olarak epitelyal proksimal tübüler hücreler tarafından belirgin bir şekilde ifade edildiği bulunmuştur (149,151). Modern moleküler sitogenetik teknikler (in situ hibridizasyon ve immünohistokimya) KIM-1'in proksimal tübüllerde proliferasyon ve rejenerasyonun bir göstergesi olduğunu işaret etmektedir (152). Bunun yanı sıra, yaralanmadan sonra, KIM-1, postiskemik böbreklerde bulunan ölü hücreleri tanımayı ve fagositozu kabiliyetini gösteren bir fosfatidilserin reseptörü olarak hareket eder (153,154).

Böbrek fonksiyonunu değerlendirmek için kullanılan serum kan üre nitrojen ve kreatinin özellikle akut böbrek hasarında duyarlı ve özgül değildir. Akut böbrek hasarı tanısı için erken biyobelirteçlere ihtiyaç vardır (12). Araştırmalarda KIM-1'in genelde böbrek yetmezliğinin erken bir belirteci olabileceği düşünülerek çalıştığı gözlenmiştir. Yapılan prelinik ve klinik araştırmalar üriner KIM-1'in, plazma kreatinin, BUN, glikozüri, artmış proteinüri gibi konvansiyonel biyobelirteçlere göre böbrek hasarında erken hassas tanı koydurucu bir indikatör olduğunu göstermiştir (21,155). Kemirgenler üzerinde yapılan bir araştırmada, bilateral iskemi sonrası plazma kreatinin, BUN düzeylerini artmadan ve idrarda glikozüri, proteinürü ve üriner NAG düzeyi artışı saptanmamışken yapılan KIM-1 düzeylerinin kontrol grubuna göre 10 kat daha yüksek olduğu saptanmıştır (21). Akut böbrek yetmezliğinin yeni biyobelirteçlerinin önemi ve klinik uygulanabilirliğinin araştırıldığı çalışmalarda iskemik hasarda KIM-1 ekspresyonunun S3 segmentinde en belirgin olduğunu göstermiştir (yani, iskemik yaralanmalara en duyarlı segment) (151–153,156). Sayısız hayvan ve insan çalışmaları KIM-1'i AKI'nin erken ve güvenilir bir belirleyicisi olarak kabul etmiştir (21,155,156).

Kronik kadminyum uygulanan farelerde proteinüriden 4-5 hafta önce, metallothioneim oluşumundan 1-3 hafta önce üriner KIM-1 varlığı saptanmıştır (157). Yüksek doz kadminyum KIM-1 ekskresyonu ile ilişkilidir ve kadminyum ilişkili proksimal tübül hasarında kullanışlı bir biyobelirteç olabileceği belirtilmektedir (12).

Diyabetik hastalarda KIM-1 düzeylerinin tubuo intertisyel hasarda invaziv olmayan bir belirteç olduğunu ve albumin atılım hızından bağımsız olarak KIM-1 düzeylerinin düşük glomerül filtrasyon hızını ile ters ilişkisinin nedensel ilişki gösterdiğini belirten

alışmalar mevcuttur (23). Yapılan araştırmalarda insülin duyarlılığı olanlarda GFR'nin normal insülin duyarlılığı olanlara göre daha hızlı gerilediğini göstermektedir. Diyabetik hastalarda normal albuminürisi olan hastalarda bile idrarda KIM-1 seviyeleri de dahil olmak üzere böbrek tübüler hasar biyobelirteçleri artmaktadır. İnsülin direnci mitojenik ve fibrotik süreçleri teşvik etmesi ve oksidatif stres ve inflamatuvar sitokinlerin artışı ile bu süreçte rol alıyor olabileceği düşünölmektedir (158).

Bir alışma KIM-1'in kardiyopulmoner by-pass ameliyatı ve kardiyak kateterizasyondan sonra ortaya çıkan bir akut böbrek hasarının belirteci olduğunu göstermiştir (22). Üriner KIM-1'in ayrıca kronik kalp yetmezliği olan hastalarda glomeröl filtrasyon hızından bağımsız olarak artmış ölüm veya hastaneye yatma riski ile ilişkili olduğu bulunmuştur (20). KIM-1 de yeni bir çalışmada konjestif kalp yetmezliği riski ile ilişkili bulunmuştur (159). Yakın zamanda yapılan bir çalışmada, postoperatif kardiyopulmoner by-pass cerrahi periyodundaki idrar KIM-1 düzeyleri klinik akut böbrek hasarı olan ve olmayan hastalarda 3 yıllık mortalite riski için ek prognostik bilgi sağlamaktadır (160). Anti-hipertansif tedaviye yanıt olarak idrar KIM-1 düzeyleri, tiyazidler, düşük tuzlu diyet ve/veya anjiyotensin reseptör blokajı kombinasyonu ile azalır. KIM-1'deki azalma, proteinüride azalma ile koreledir (19).

Transplantasyon sonrası transplant sonrası 6 yıllık renal transplant alıcıları, KIM-1 atılımının belirlenmesi için başlangıçta idrar toplanması ve zamanla greft kaybı için takip edilmiş ve greft kaybı olan bireylerde KIM-1 atılımının arttığı gözlenmiştir (161). Yüksek KIM-1 düzeyleri düşük kreatinin klirensi, proteinüri ve yüksek donör yaşı ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İleri analizlerde KIM-1 seviyeleri kreatinin klirensi, proteinüri ve donör yaşından bağımsız olarak greft kaybını öngördüğü tespit edilmiştir. Çalışma da KIM-1'in, uzun süreli greft kaybının bağımsız bir öngörücüsü olduğu belirtilmiştir.

Özet olarak, idrar KIM-1 proksimal tüböl hasarı duyarlı ve spesifik bir belirtecidir.

Akut böbrek hasarı enflamatuvar bir hastalıktır ve ateroskleroz gibi epizodik bir hastalık olduğunu gösteren kanıtlar mevcuttur. İskemik böbreklerde fagosit ve CD4+ T hücre infiltrasyonun anlamlı şekilde attığı gözlenmiştir. Bu akut böbrek hasarı kronik böbrek yetmezliğine ilerleme de önemli bir role sahiptir (24). Yapılan bir araştırmada KIM-1 seviyesi böbrek hastalıklarındaki inflamasyonun korele olduğu gösterilmiştir ve KIM-1'in sadece akut renal proksimal tübül hasarı için bir biyobelirteç değil aynı zamanda renal tubulointerstisyel kronik inflamasyon ve fibrozisin bir belirteci olduğunu ileri sürmüşlerdir (15).

Yapılan bir hayvan deneyinde akut MI sonrasında renal fonksiyon, yapısal ve moleküler değişiklikleri izlenmiş ve böbrek tübüllerinde KIM-1 pozitif boyandığı tespit edilmiş ve hastalığın progresyonunun erken saptanması ve izlenmesi için uygun biyomarker olabileceği değerlendirilmiştir. MI'dan sonra salınan IL-6, TNF- α , IL-1 β , TGF- β gibi sitokinlerin böbrek üzerine olumsuz etkileri gözlenmiş ve oluşan nörohumoral aktivasyon ve hemodinamik bozukluk (enin-anjiyotensin-aldosteron ve sempatik sinir sistemi aktivasyonu) sebebiyle kalbin pompa fonksiyonunda azalma sonucu sistemik hipotansiyon ve böbrek dahil tüm organların hipoperfüzyonuna yol açabilir (10).

ARVD, bir ya da her iki renal arterin ateromatöz stenozlarını ifade eder ve beklendiği gibi artan yaşla birlikte ve diyabet, sigara ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında daha sık görülür. Aterosklerotik renovasküler hastalık tipik olarak sistemik ateroskleroz ve bu duruma eşlik eden inflamatuvar ortam bağlamında ortaya çıkar. ARVD sıklıkla asemptomatik olsa da ve genellikle ekstrarenal aterosklerotik hastalığın araştırılması sırasında tesadüfen ortaya çıkar, bazı hastalarda kardiyovasküler instabilitenin semptomları veya hızla bozulan renal fonksiyonla ortaya çıkabilir ve sık görülen morbidite ve mortalite nedenidir (16).

Renal arterlerin primer hastalıkları genellikle büyük renal arterleri içerir. Bununla birlikte, aterosklerotik hastalığı olan hastaların çoğunda anlamlı büyük bir renal arter stenozu olmamasına rağmen böbrek fonksiyon bozukluğu vardır (162). Böyle bir ikincil hastalık sıklıkla küçük damar ve intrarenal vasküler hastalık ile karakterizedir. Renovasküler nefropati, toplum yaşlandıkça kronik ve son dönem

böbrek hastalığı olan hastalarda daha sık saptanmaktadır. Genellikle ateromatöz plakların neden olduğu önemli renal arter darlığı (RAS) ($\geq$ % 60 lümen tıkanıklığı) 65 yaşın üzerindeki yetişkinlerin yaklaşık %7'sinde (17) ve yaygın aterosklerotik hastalık ile başvuran hastaların %50'sinde mevcuttur (163). Böbrek fonksiyonunu tehdit etmenin yanı sıra, böbrek yetmezliği olan aterosklerotik renovasküler hastalık, kardiyovasküler hastalığın alevlenmesine (164) ve kardiyovasküler mortaliteyi öngören bir risk oluşturmaktadır (165,166). Aterosklerotik renovasküler hastalık, böbrek fonksiyon bozukluğunu ve doku hasarını destekleyen mekanizmaları harekete geçiren hipoperfüzyon, ateroskleroz ve kardiyovasküler risk faktörlerinin birlikte varlığını içerir (165,166). Aterosklerotik renovasküler hastalık yapılan araştırmalarda normal populasyonda %2,9-%6,8 sıklığında saptanmıştır (17,167). Ancak koroner hastalık risk faktörlerinden hipertansiyon varlığında sıklık artmaktadır ve yapılan araştırmalarda sıklık %12,6-%20,3 arasında saptanmıştır (168–171). Kalp hastalığı varlığında sıklık %10,7-%27,8 arasında değişmektedir. Aortta veya periferik arter hastalığı olan populasyonda yapılan araştırmalarda ise %15,6-%32,6 arasında değişmektedir (172–175). Bu araştırmalarda aterosklerotik renovasküler hastalık ile yaş, periferik vasküler hastalık, hipertansiyon, sistolik kan basıncı, hiperkolesterolemi, diyabet, sigara, gibi kardiyovasküler hastalık risk faktörleri ve 3 ve daha fazla koroner arter darlığı ile ilişkili olduğu gözlenmiştir (17,167–173,175). Sonuç olarak ateroskleroz sistemik olarak tüm damarları etkilediği için koroner arter hastalığı ile korele olarak toplumda gözükmemektedir.

Böbrek kan akımı böbreğin metabolik ihtiyacından daha fazladır ve kompleks otoregülasyon mekanizmaları, böbrek metabolizmasını geniş bir aralıkta böbrek kan akışı ve perfüzyon basınçları üzerinde destekleyebilir (176). Hem hayvan hem de insan çalışmaları, aslında, renin-anjiyotensin sisteminin aktivasyonuna neden olacak renal kan akımında bir azalmanın, hala iyi korunmuş doku oksijenasyonu ve stabil kortikomedüller oksijen gradyanları ile ilişkili olduğunu göstermiştir (177,178). Bununla birlikte, daha şiddetli veya uzamış vasküler tıkanıklığın, bu uyarlanabilir mekanizmaları alt edebileceği ve mikrovasküler ve irreversibl renal fibrozis ile sonuçlanan inflamatuvar bir kaskadı aktive edebileceği düşünülmektedir (179). Stenoza böbreklerden drene olan venöz kanın analizi, monosit kemoatraktan protein-

1, interlökin-6, interferon- γ ve tümör gibi yüksek proinflatuar mediatör düzeylerinin daha yüksek olduğunu ortaya koymaktadır (180). Hipoperfüze böbreklerdeki böbrek hasarının ilerlemesinde rol oynayan çeşitli zararlı proinflatuar ve profibrotik yollar da ateroskleroz sırasında böbrekte aktive olabilir (181). Aterosklerozda endotel hücre zedelenmesi, vazodilatatör nitrik oksidin biyoyararlanımı ve vazokonstriktörlerin artmış aktivitesi böbrek fonksiyon bozukluğu başlatır. Endotel hücrelerinin bütünlüğü ve fonksiyonları renal mikrodamarlarda iskemi, okside-LDL gibi zararlı durumlara karşı hassastır (182).

Endotel hücrelerinin disfonksiyonu, vasküler reaktivite, endotelial bariyer fonksiyonu, anjiyojenik kapasite, proliferatif kapasite ve migrasyon özelliklerini bozar ve inflammatuar hücre infiltrasyonundan engellenmesi azalır. Ayrıca, endotel disfonksiyonuna, reaktif oksijen türlerinin ve oksidatif stresin artması eşlik eder. Bu değişiklikler renal vazokonstriktörlerin baskın olmasına, renal vasküler tonun artmasına ve prematüre yaşlanmaya neden olur. Bu etkiler intra-renal vasküler, glomerüler ve tübüler fonksiyonları bozar (182).

Aterojenik faktörlerin renal hasarı artırır. Refrakter hipertansiyon veya böbrek yetmezliği gelişmediği için pek çok aterosklerotik renal arter stenozu olgusunun hiçbir zaman saptanmadığı ve mekanizmanın ve patolojik özelliklerin hala belirsiz olduğu düşünülmektedir. Patolojik bulgular, ateroskleroz ve klinik özellikler arasındaki ilişkiyi araştıran az sayıda rapor vardır (162).

3. GEREÇ YÖNTEM

3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmamız, 01 Ocak 2013 ile 01 Nisan 2017 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalının, yataklı servis ve koroner yoğun bakım ünitesine yatırılmış olan STEMI tanılı hasta, NSTEMI tanılı hasta ile yine bu şüphe nedeniyle yatırılmış ve yapılan koroner anjiyografisi normal saptananlar üzerinde yapılmış retrospektif bir çalışmadır. Bu çalışma ANEAH Klinik Araştırmalar Etik Komisyonun 08.03.2018 tarih ve E-18-1764 sayılı kurul toplantısında etik kurul onayı almıştır.

Çalışmamızda STEMI ve NSTEMI tanısını; semptom, tıbbi hikaye, fizik muayene bulguları, EKG ve kardiyak enzim sonuçlarına göre koyduk. Yirmi dakikadan fazla süren göğüs ağrısı, en az iki ardışık derivasyonda 1 mm'den daha fazla ST segment yükselmesine sahip olan hastalara ise STEMI tanısını koyduk.

Kardiyak enzim yüksekliği saptanan ve yirmi dakikadan uzun süren tipik karakterde göğüs ağrısı, eşlik eden EKG değişikliği (T dalgası negatifliği, ST segment depresyonu) olan hastalara NSTEMI tanısını koyduk.

Çalışmaya toplam 131 hasta dahil edildi. Çalışmaya alınma ve dışlanma kriterleri de aşağıda gösterilmiştir.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Yaş ≥ 18
2. En az 20 dakika süren tipik vasıfta göğüs ağrısı
3. EKG'de birbiri ile komşu en az iki derivasyonda en az 0.1 mV ST segment yüksekliği
5. ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü geçiren ve koroner anjiyografi uygulanıp koroner girişim uygulanan veya medikal tedavi kararı verilen hastalar

4. Göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 12 saatten az süre geçmiş olması

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

1. Yaş < 18
2. Febril düzeyde ($\geq 38^{\circ}\text{C}$) ateş
3. Akut veya bilinen kronik enfeksiyon varlığı
4. Hiper veya hipotroidi
5. Steroid veya diğer non-steroid anti-inflamatuar grubu ilaç kullanımı
6. Kronik karaciğer hastalığı
7. Kronik böbrek hastalığı (kreatinin düzeyi ≥ 1.6 mg/dl üzeri)
8. Malignensi
9. Kollajen doku hastalıkları
10. Son 30 gün içinde AKS tanısıyla izlenmiş hastalar
11. Göğüs ağrısının başlangıcından itibaren 12 saatten fazla süre geçmesi
12. Trombolitik alan ve kurtarıcı PKG' ye alınan hastalar
13. KIM-1 verileri eksik olan hastalar

3.2. Yöntem

Tüm hastaların demografik ve klinik verilerinin çıkarılması için: Aile öyküsü, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, HT, DM ve dislipidemi sorgulandı.

Aile öyküsü varlığı, birinci derece akrabalarında erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması durumunda kabul edildi.

Hasta öncesinde antihipertansif ilaç kullanması veya takiplerinde sistolik kan basıncının 140mmHg'dan, diastolik kan basıncının 90 mmHg'dan yüksek saptanması ile hipertansif kabul edildi.

Sigara içiciliği için güncel sigara içiciliği ve son bir yıl öncesine kadar sigara kullanılmış olmak şeklinde tanımlandı.

Diabetes Mellitus için önceden konulmuş tanının olması veya laboratuvar değerlerinde HbA1c $\geq$ %6.5 veya açlık kan şekeri (AKŞ) $\geq$ 126 mg/dl olması tanı kriteri kabul edildi.

Hastalardan lipid profilleri 12 saat açlıktan sonra, başvurudan itibaren ilk 72 saatte alınarak laboratuvarında çalışıldı. Hiperlipidemi varlığı LDL > 130 mg/dl veya total kolesterol > 200 mg/dl veya daha önce doktor tarafından hiperkolesterolemi tedavisi başlanması olarak kabul edildi.

Çalışmaya katılan bireylerin tamamını koroner anjiyografi yapılmak üzere kateter laboratuvarı ünitesine aldık. Hastaların ponksiyon sonrası katılımcılara 6F sheath yerleştirdik. Koroner anatomiye göre genelde Judkins, daha az oranda Amplatz ve ekstra- backup kataterlerini kullandık. Siemens cihazı ile selektif sol ve sağ koroner anjiyografiyi yaptık. STEMI tanısı olan hastalara koroner anjiyografi yapıldıktan sonra primer perkütan girişim yapıldı, NSTEMI tanısı bulunan hastalara koroner anjiyografi yapıldıktan sonra mevcut kliniğe göre girişimsel, cerrahi ya da medikal tedavilerden birisi uygulandı.

3.2.1. Kardiyak Biyobelirteçlerin Düzeylerinin Biyokimyasal Tayini

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan acil servis veya polikliniğe başvurudan sonra kanlar alındı. Hemogram; beyaz küre, nötrofil, lenfosit, biyokimyasal parametreler; açlık kan şekeri (glukoz), üre, kreatinin, CRP, lipid paneli; total kolesterol, yüksek dansiteli kolesterol, trigliserid çalışıldı ve hastalarda LDL kolesterol düzeyi Friedewaldformülü ile hesaplandı.

3.2.2. Serum KIM-1 çalışma yöntemi

Kan örnekleri sabah aç karna, en az 8 saatlik açlık sonrasında alındı. Örnekler pıhtılaşma sonrasında 1500 g'de 10 dakika santrifüj edildi, serumları ayrıldı. Bu serumlarda KIM-1 düzeyi ticari ELİSA kiti (Cloud-Clone Corporation, USA, Lot No:L180307263) ile ölçüldü. Çalışma içi %CV; <10; çalışmalar arası %CV; <12. Sensitivitesi < 24.5 pg/mL ve ölçüm aralığı 62.5-4.000 pg/mL.

3.3. İstatistik Yöntemi

Verilerin analizi için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 22" programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Simironov ve Shapiro-Wilk testleri ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama $\pm$ standart sapma biçiminde, nominalise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki kare testi veya Fischer Exact testi kullanıldı. Normal dağılım gösteren parametreler arasındaki ilişkinin değerlendirilmesinde Pearson korelasyon testi, normal dağılım göstermeyen parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Spearman's rho korelasyon testi kullanıldı.

Pearson korelasyon analizlerinde, korelasyon katsayısı (r) hesaplandı. Korelasyon katsayısı (0.05 ile 0.30) arasında olanlar düşük veya önemsiz derecede, (0.30 ile 0.40) arasında olanlar düşük orta derecede, (0.40 ile 0.6) arasında olanlar orta derecede, (0.6-0.70) arasında olanlar iyi derecede, (0.70-0.75) arasında olanlar çok iyi derecede ve (0.75-1.00) arasında olanlar mükemmel derecede korele olarak tanımlandı (183). Ayrıca korelasyonların anlamlılık testleri de yapıp anlamlılık derecesi olarak da bilinen p-değerleri verildi. Elde edilen verileri istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi "p" değeri ile yorumlandı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

3.4. Çalışma Protokolü

Çalışma ile ilgili protokol hazırlandıktan sonra, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Onay tarihi: 08.03.2018 ve numarası:1764).

3.3. GENSINI ve SYNTAX Skorlarının Koroner Anjiyografi Verilerine Göre Hesaplanması

Selektif koroner anjiyografi Judkins kateterleri ile femoral yaklaşımla Philips ALLURA XPER FD10 (Philips Healthcare, The Netherlands) 30 kare/sn, on 35 mm cine film, 6-7 F kılavuz kateter kullanılarak uygulandı. LAD ve Cx en az dört pozda ve RCA en az iki pozda değerlendirildi. Koroner referans segment lezyon proksimali ve distalinden seçildi. Kılavuz kateter kalibrasyonu ile çap ve lümen darlığı ölçüldü. Koroner lümen daralmaları hastanın klinik durumunu bilmeyen üç kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner anjiyografiler koroner arter hastalığı ciddiyet skoru ile yorumlandı. Bu skorlamada daha önce tanımlanan Gensini skoru kullanıldı [122].

Koroner arteriyel ağaç, segmentler halinde incelendi. Fonksiyonel öneme göre ana koroner 5, distal segmentler 0,5 çarpım faktörü ile lümen çap skorları (0, 1, 2, 4, 8, 16 ve 32) çarpıldı. Sonuçta koroner arter hastalığı ciddiyetini gösteren toplam Gensini skoru sayısal olarak elde edildi.

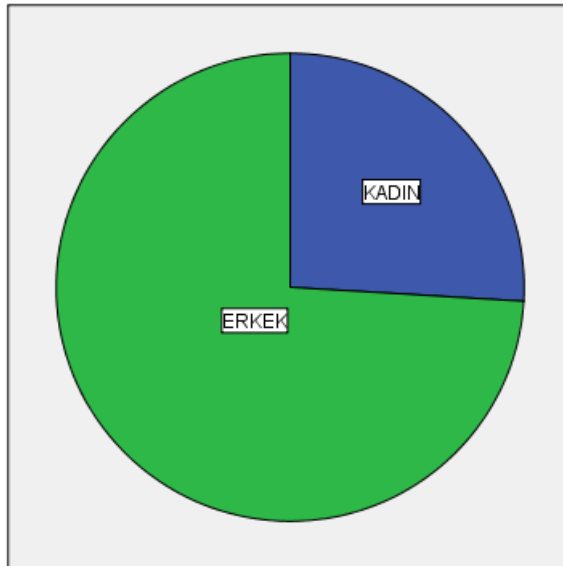
SYNTAX skorları online SYNTAX Score Calculator, version 2.11 kullanılarak hesaplandı.

4. BULGULAR

Bu çalışmaya 01 Ocak 2013 ile 01 Nisan 2017 tarihleri arasında ANEAH Kardiyoloji bölümüne yatırılan 37 kadın 94 erkek olmak üzere 73 miyokard enfarktüsli hasta ve 58 kontrol grubu olmak üzere toplam 131 birey dahil edilmiştir. Bireylerin cinsiyet dağılımı tablo 3 ve şekil 4'te gösterilmiştir.

Tablo 3. Kategorik Özelliklerin Frekans Dağılım Tablosu

Cinsiyet		Kontrol	Vaka	Toplam	p değeri
Kadın	Sayı	23	11	34	<0,001
	%	67,6%	32,4%	26.0%	
Erkek	Sayı	30	67	97	
	%	30,9%	69,1%	74.0%	
Toplam	Sayı	53	78	131	
	%	40,5%	59,5%	100,0%	



Şekil 4. Cinsiyete göre çalışma grubunun pasta dağılım grafiği

Çalışma grubunun %26'sı kadınlardan oluşmaktadır, kontrol grubunun %43,4 ü kadınlardan oluşmaktayken vaka grubunun %85,9'unu erkekler oluşturmaktadır. Kadınların %32,4'ü vaka grubunda iken erkeklerde bu oran %69,1'dir. Vaka ve kontrol grubu arasında cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır.

Tablo 4. Yaş Değişkenine Ait Tanımlayıcı İstatistikler

Yaş	N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Standart	p değeri
					Sapma	
Vaka grubu	78	33	90	60,92	11,668	0,101
Kontrol grubu	53	36	79	57,72	9,682	
Toplam	131	33	90	59,63	10,983	

Çalışma grubu vaka ve kotrol grubu olarak değerlendirildiğinde yaş ortalamaları ve diğer istatistiksel bilgileri tablo 4'te sunulmuştur. Vaka grubunun yaş ortalaması 60,92 kontrol grubunun yaş ortalaması 57,72 olarak saptanmış olup, sayısal olarak vaka grubunda daha yüksek yaş ortalaması saptansa da aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir.

Çalışmaya dahil edilen bireylerin kategorik özelliklerinin frekans dağılımı tablo 5'te sunulmuştur. Geleneksel koroner arter hastalığı risk faktörü olarak değerlendirilen bu değişkenlerden hipertansiyon açısından çalışma grubu değerlendirildiğinde kontrol grubunun %54,0'ünde, vaka grubunun %51,3'ünde hipertansiyon olduğu görülmüş, hipertansiyonu olanların %59,7'si ve olmayanların %62,3'ünün vaka grubunda olduğu görülmüştür. Hipertansiyon varlığı açısından vaka ve kontrol grubu değerlendirildiğinde aralarında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir farkın olmadığı görülmüştür.

Çalışmada diyabeti olan bireylerin %65'i vaka grubunda iken diyabeti olmayan bireylerde bu oran %58.5 olarak saptanmıştır. Hiperlipidemi için bu oranlar

sıra ile %65,2 ve %58,5'dir. Vaka ve kontrol grubu arasında diyabetes mellitus ve hiperlipidemi açısından istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır.

Kontrol grubunda sigara içme oranı %21,3 iken vaka grubunda bu oran %65,0'dır. Sigara kullanımı olanların %78,8'i vaka grubunda sigara kullanmayanların %35'i vaka grubunda bulunmaktadır. Vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmış vaka grubunda sigara içme oranının daha yüksek olduğu gözlenmiştir ancak belirtmek gerekir ki ancak 58 hastanın sigara kullanım alışkanlıklarına dair veri bulunmamaktaydı.

Vaka ve kontrol grubu erkekler ve kadınların sigara içme durumuna göre değerlendirildiğine erkeklerde sigara tüketimi ile vaka grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğunun gözlenmiştir, vaka grubundaki erkeklerin daha yüksek oranda sigara kullanım alışkanlıklarının olduğu gözlenmiştir, kadınlarda bu ilişki değerlendirildiğine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmadığı gözlenmiş olsa da çalışma grubunda sigara kullanım alışkanlığı olan tek bir kadın vaka olduğu gözlenmiştir.

Tablo 5. Kategorik Özelliklerin Frekans Dağılım Tablosu

		Kontrol	Vaka	Toplam	p değeri	
Hipertansiyon var mı?	Yok	23	38	61	0,764	
		37,7%	62,3%	100,0%		
	Var	27	40	67		
		40,3%	59,7%	100,0%		
Toplam		50	78	128		
Diyabeti var mı?	Yok	34	48	82	0,457	
		41,5%	58,5%	100,0%		
	Var	16	30	46		
		34,8%	65,2%	100,0%		
Toplam		50	78	128		
Hiperlipidemi var mı?	Yok	Sayı	30	35	65	0,722
		%	46,2%	53,8%	100,0%	
	Var	Sayı	3	5	8	
		%	37,5%	62,5%	100,0%	
Toplam		33	40	73		
Sigara içiyor mu?	Hayır	26	14	40	<0,001	
		65,0%	35,0%	100,0%		
	Evet	7	26	33		
		21,2%	78,8%	100,0%		
Toplam		33	40	73		

Tablo 6. Sayısal Değişkenlere Ait Tanımlayıcı İstatistikler

		N	Minimum	Maksimum	Ortalama	Std. Sapma	p değeri
KIM-1	Kontrol	53	8,23	3122,46	201,28	467,25	0,955
	Vaka	78	4,88	3124,27	131,60	368,61	
	Toplam	131	4,883	3124,27	159,79	411,08	
Gensini	Kontrol	53	0,0	90,0	1,73	12,36	<0,001
	Vaka	78	0,0	176,0	38,23	36,18	
	Toplam	131	0,0	176,0	23,47	34,06	
Syntax	Kontrol	53	0	0	0	0	<0,001
	Vaka	78	1,0	43,0	15,23	9,51	
	Toplam	131	0,0	43,0	9,07	10,48	
Kreatinin	Kontrol	50	0,5	1,32	0,85	0,20	0,007
	Vaka	75	0,6	1,53	0,94	0,17	
	Toplam	125	0,91	0,50	1,73	0,19	
Total Kolesterol	Kontrol	46	98	278	187,65	40,52	0,488
	Vaka	74	114	288	182,24	39,36	
	Toplam	120	184,32	98	288	39,73	
Hdl	Kontrol	45	26	90	48,04	14,49	0,010
	Vaka	74	23	78	41,08	10,03	
	Toplam	119	23	90	43,71	12,34	
Ldl	Kontrol	46	26	882	125,23	119,593	0,728
	Vaka	74	53	188	113,62	34,23	
	Toplam	120	26	882	118,08	78,48	

Çalışmaya dahil edilen bireylerin sayısal özelliklerinin ortalama dağılımı ve diğer tanımlayıcı bilgileri tablo 6'da sunulmuştur. Çalışma popülasyonu vaka ve kontrol grubu olarak değerlendirildiğinde KIM-1 düzeyi, total kolesterol, ve LDL açısından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir fark saptanmamıştır. Ancak Gensini ve Syntax skoru, kreatinin düzeyi ve HDL düzeyleri arasında vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklılık saptanmıştır.

Tek tek değerlendirmek gerekirse kontrol grubu KIM-1 düzeyi ortalaması vaka grubunun ortalamasından daha yüksek saptanmıştır (sırasıyla; 201.28, 131.60). KIM-1 düzeyi normal dağılıma sahip olmadığı için median değerleri ile değerlendirmek daha sağlıklı bir değerlendirme yapmamızı sağlayabilir. Kontrol grubunun median KIM-1 düzeyi 54,45 ve vaka grubunun ki de 55,82'dir. Aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Total kolesterol düzeyi ortalaması kontrol grubunda 187,65 vaka grubunda da 182,24 olarak saptanmıştır ve LDL düzey ortalamaları da kontrol grubunda 125,23, vaka grubunda ise 113,62 olarak saptanmıştır. Hem Total kolesterol düzeyi hem de LDL düzey ortalamaları kontrol grubunda daha yüksek saptanmış olsa da aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı düzeyde değildir.

Gensini skoru vaka grubunda 38,23 kontrol grubunda 1,73 olarak Syntax skoru da vaka grbunda 15,23 kontrol grubunda 0 olarak saptanmıştır. Oluşan bu farklar istatistiksel olarak da anlamlıdır. Kreatinin düzeyi bakımından vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmış olup vaka grubunda daha yüksek ortalama saptanmıştır.

Tablo 7'de hipertansiyon olup olmama durumları göre bireylerin yaş, KIM-1 düzeyi, Gensini ve Syntax skorları, kreatinin, total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda hipertansiyonu olan bireylerin yaş ortalaması 62,93 olmayan bireylerin yaş ortalaması 56,18 olarak saptanmıştır ve saptanan bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır. KIM-1 düzeyi ortalaması de hipertansiyonu olan

bireylerde 192,72 olarak hipertansiyonu olmayan bireylerde ise 127,96 olarak saptanmıştır ve bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır. Çalışmaya katılan bireylerde hipertansiyonu olmayan bireylerde Gensini ve Syntax skorları istatistiksel olarak anlamlı olmsa da daha yüksek saptanmıştır. Kreatinin değeri ve total kolesterol düzeylerinde de benzer bir durum söz konusudur. LDL düzeyi ve HDL düzeyleri bakımından da hipertansiyon durumuna göre anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 7. Çalışma Grubunda Hipertansiyon Olan ve Olmayanlara Göre Çeşitli Sayısal Ölçümlerin Düzeyleri

	Hipertansiyon	N	Ortalama	Standart Sapma	p değeri
Yaş	Yok	61	56,18	9,82	<0,001
	Var	67	62,93	10,95	
KİM-1	Yok	61	127,96	410,43	0,010
	Var	67	192,72	420,82	
Gensini	Yok	61	28,93	35,91	0,165
	Var	67	19,54	32,32	
SYNTAX	Yok	61	10,90	11,49	0,192
	Var	67	7,80	9,38	
Kreatinin	Yok	60	0,91	0,17	0,544
	Var	65	0,89	0,20	
Total Kolesterol	Yok	55	185,85	36,57	0,544
	Var	65	183,02	42,45	
LDL	Yok	55	113,09	32,86	0,754
	Var	65	122,29	102,48	
HDL	Yok	54	43,81	13,23	0,887
	Var	65	43,63	11,64	

Tablo 8. Çalışma Grubunda Diyabet Olan ve Olmayanlara Göre Çeşitli Sayısal Ölçümlerin Düzeyleri

	Diyabet	N	Ortalama	Standart Sapma	p değeri
Yaş	Yok	82	58,20	10,18	0,036
	Var	46	62,41	11,76	
KİM-1	Yok	82	170,47	494,49	0,056
	Var	46	146,50	216,34	
Gensini	Yok	82	23,82	32,85	0,925
	Var	46	24,36	37,03	
SYNTAX	Yok	82	8,73	10,24	0,458
	Var	46	10,27	11,03	
Kreatinin	Yok	81	0,90	0,16	0,361
	Var	44	0,89	0,22	
Total Kolesterol	Yok	77	187,23	38,04	0,239
	Var	43	179,09	42,54	
LDL	Yok	77	115,10	32,43	0,186
	Var	43	123,41	124,51	
HDL	Yok	76	43,72	12,188	0,901
	Var	43	43,70	12,73	

Tablo 8’de diyabetes mellitus olup olmama durumları göre bireylerin yaş, KİM-1 düzeyi, Gensini ve Syntax skorları, kreatinin, total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışmamızda diyabeti olan bireylerin yaş ortalaması 62,41 olmayan bireylerin yaş ortalaması 58,20 olarak saptanmıştır ve saptanan bu fark istatistiksel olarak da anlamlıdır. KİM-1 düzeyi ortalaması de diyabeti olan bireylerde 146,50 olarak diyabeti olmayan bireylerde ise 170,47 olarak saptanmıştır ancak KİM-1 düzeyini normal dağılıma sahip olmadığı için ortanca değeri ile değerlendirmek daha

doğru değerlendirme yapmamızı sağlayabilir. KİM-1 düzeyinin diyabeti olanlarda ortanca değeri 62,20 olmayan bireylerde ise 45,85 olarak saptanmıştır ve ancak aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Çalışmaya katılan ve diyabeti olan bireylerde Gensini ve Syntax skorları ve LDL istatistiksel olarak anlamlı olmasa da daha yüksek saptanmıştır. Kreatinin değeri ve total kolesterol, LDL düzeyi ve HDL düzeyleri bakımından da bireylerin diyabet durumuna göre anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Tablo 9. Cinsiyete Göre Çalışma Grubunda Çeşitli Sayısal Ölçümlerin Düzeyleri

	Cinsiyet	N	Ortalama	Standart Sapma	p değeri
KİM-1	Kadın	82	232,51	545,68	0,216
	Erkek	46	134,30	352,07	
Gensini	Kadın	82	4,1765	9,15430	<0,001
	Erkek	46	30,2320	36,93752	
SYNTAX	Kadın	82	2,8235	5,05407	<0,001
	Erkek	46	11,2629	11,02367	
Kreatinin	Kadın	81	,7637	,18524	<0,001
	Erkek	44	,9548	,16812	
Total Kolesterol	Kadın	77	187,23	44,711	0,778
	Erkek	43	183,30	38,067	
LDL	Kadın	77	108,70	38,078	0,466
	Erkek	43	121,34	88,280	
HDL	Kadın	76	50,43	14,129	0,001
	Erkek	43	41,45	10,847	

Tablo 9’da cinsiyete göre bireylerin KİM-1 düzeyi, Gensini ve Syntax skorları, kreatinin, total kolesterol, LDL ve HDL düzeyleri değerlendirilmiştir. Erkeklerde KİM-1 düzeyi ortalaması 134,30 kadınlarda 232,51 olarak saptanmış ancak aralarındaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı saptanmamıştır. Cinsiyet açısından

Gensini ve Syntax skoru, kreatinin ve HDL değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmıştır. Bu parametrelerden HDL'nin kadınlarda daha yüksek olduğu gözlenmiş, Gensini skoru, Syntax skoru ve kreatinin düzeylerinin erkelerde daha yüksek olduğu saptanmıştır. Total kolesterol ve LDL düzeylerinde ise cinsiyetler arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark saptanmamıştır.

Tablo 10'da sayısal değişkenlerin spearman korelasyon analizi sonuçları gösterilmektedir. KIM-1 düzeyinin yaşla istatistiksel olarak anlamlı düzeyde düşük derecede korele olduğu saptanmıştır. Koroner arter hastalığı risk faktörlerinden lipid parametreleri ile korelasyon saptanmamıştır. Böbrek fonksiyon testlerinden kreatini değeri ile de korelasyon gösterilmemiştir. KAH'nın düzeyini belirlemek için kullanılan Syntax skoru ve KAH'nın yaygınlığını değerlendirmek için geliştirilen Gensini skoru ile KIM-1 düzeyi arasında da korelasyon saptanmamıştır, ancak Gensini skoru ile Syntax skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde mkemmek korelasyon göstermektedir. Çalışmamızda Gensini skoru ve Syntax skorunun kreatinin düzeyi ile istatistiksel olarak anlamlı düzeyde zayıf korelasyon gösterdiği saptanmıştır. Son olarak Total kolesterol düzeyi ile LDL düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde mkemmek korelasyon gösterdiği, total kolesterol ile HDL düzeyinin de zayıf korelasyon gösterdiği saptanmıştır.

Tablo 10: Çalışma Grubunun Sayısal Değişkenlerinin Spearmen Korelasyon Analiz Sonuçları

		KIM	yaş	Kreatinin	Total Kolesterol	LDL	HDL	GENSİNİ	SYNTAX
KIM	r	1,000	,225**	-,042	-,068	-,070	-,145	-,012	-,041
	p	.	,010	,641	,458	,446	,116	,892	,642
	N	131	131	125	120	120	119	131	131
Yaş	r	,225**	1,000	,054	-,145	-,091	-,036	,094	,122
	p	,010	.	,552	,115	,321	,696	,286	,164
	N	131	131	125	120	120	119	131	131
Kreatinin	r	-,042	,054	1,000	-,074	-,019	-,279**	,281**	,235**
	p	,641	,552	.	,426	,837	,002	,001	,008
	N	125	125	125	119	119	118	125	125
Total	r	-,068	-,145	-,074	1,000	,923**	,282**	-,045	-,028
Kolesterol	p	,458	,115	,426	.	,000	,002	,629	,761
	N	120	120	119	120	120	119	120	120
LDL	r	-,070	-,091	-,019	,923**	1,000	,174	,043	,066
	p	,446	,321	,837	,000	.	,058	,638	,472
	N	120	120	119	120	120	119	120	120
HDL	r	-,145	-,036	-,279**	,282**	,174	1,000	-,230*	-,195*
	p	,116	,696	,002	,002	,058	.	,012	,033
	N	119	119	118	119	119	119	119	119
GENSİNİ	r	-,012	,094	,281**	-,045	,043	-,230*	1,000	,917**
	p	,892	,286	,001	,629	,638	,012	.	<0,001
	N	131	131	125	120	120	119	131	131
SYNTAX	r	-,041	,122	,235**	-,028	,066	-,195*	,917**	1,000
	p	,642	,164	,008	,761	,472	,033	<0,001	.
	N	131	131	125	120	120	119	131	131

** . Korelasyon $p < 0.01$ (çift yönlü)

* . Korelasyon $p < 0.05$ (çift yönlü)

5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Biz bu araştırmada 01 Ocak 2013 ile 01 Nisan 2017 tarihleri arasında Ankara Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalının, yataklı servis ve koroner yoğun bakım ünitesine yatırılmış olan STEMI tanılı hasta, NSTEMI tanılı hasta ile yine bu şüphe nedeniyle yatırılmış ve yapılan koroner anjiyografisi normal saptananlar 131 birey de KIM-1 molekülün düzeyleri arasında fark olup olmadığını ve KIM-1 molekül düzeyinin yaş, cinsiyet, hipertansiyon, diyabetes mellitus, hiperlipidemi, sigar kullanım alışkanlığı, Gensini ve Syntax skoru, kreatinin, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri ile ilişkisini inceledik. Çalışmamızda da koroner arter hastalığı ciddiyeti ve yaygınlığını koroner anjiyografi yapılmış hastaların; Gensini ve SYNTAX skorlarını kullanarak, koroner arter hastalığı ciddiyeti ile KIM-1 düzeyini karşılaştırmak; böylece koroner arter hastalığının şiddeti ve yaygınlığı için KIM-1 düzeyinin ilişkisini değerlendirmek ve koroner anjiyografi yapmadan önce koroner arter hastalığı için orta riskli olan hastalarda ve non invaziv tetkik istenen hasta grubunda KIM-1 düzeyinin öngördürücü düzeyini hesaplamak ve diğer ateroskleroz risk faktörleri ile korelasyonunu değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Çalışmamızda KIM-1 molekülü düzeyi açısından miyokard enfarktüsü olan çalışma grubu ile kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki bulunmamıştır. KIM-1 değeri açısından araştırma grubu değerlendirildiğinde iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Kontrol grubunun ortalaması vaka grubundan daha yüksek saptanmış olsa da KIM-1 düzeyi normal dağılıma sahip değildir. Normal dağılmayan verilerin tanımlayıcı bulguları değerlendirilirken ortalama yerine ortanca değerinin değerlendirilmesi daha uygundur (181). Buna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmasa da vaka grubunun ortanca değeri kontrol grubunun değerine göre daha yüksek saptanmıştır. Benzer şekilde koroner arter hastalığının ciddiyetini ve yaygınlığını gösteren Gensini skoru ve Syntax skoru ile KIM-1 düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı ilişki gözlenmemiştir. Araştırmamız KIM-1 düzeyi ile hipertansiyon ve yaş arasında bir ilişki olduğunu ve cinsiyet, diyabetes mellitus, total kolesterol, HDL ve LDL düzeyleri arasında ilişki olmadığını göstermiştir.

Geleneksel olarak ateroskleroz, daha çok yaşı kişileri etkileyen yıllar içinde yavaş ilerleyen ve sonuçta kan akımı üzerindeki mekanik etkilerle semptomlara yol açan dejeneratif bir hastalık olarak kabul edilmiştir. Son yüzyılda AS ve KAH dünyada ve ülkemizde en sık ölüm nedenlerinden biri haline gelmiştir ve yıllar içinde de KAH risk faktörlerinin toplumlarda yaygınlaşması nedeniyle giderek sıklığının artacağı öngörülmektedir (3,51). Aterosklerozlu hastalarda erken tanı ve tedavi kadar koroner arter hastalığının ciddiyetini ve yaygınlığını öngörmek de önem arz edebilir.

KAH ciddiyetini belirlemede, anjiyografi görüntülerine dayalı birtakım skorlama sistemleri geliştirilmiştir. Anjiyografik olarak lezyon sayısı, fonksiyonel önemi ve lezyonun yerleşimi gibi özellikler gözönünde bulundurularak hazırlanan Syntax skorlama sistemi, koroner arter yatağının değerlendirilmesinde, yaygınlık ve ciddiyetini belirlemede önemli veriler sunmaktadır (132). Gensini skoru koroner hastalığı ciddiyetini değerlendirmede kabul edilmiş bir skorlama sistemidir ve koroner arterlerde özellikle hemodinamik açıdan anlamlı olan lezyonlara odaklanan bir skorlama sistemidir (127). Daha farklı skorlama sistemleri bulunsa da bu hastalığın yaygınlığını ve ciddiyetini belirleyen skorlama sistemleri invaziv bir girişim olan anjiyografi sonucunda değerlendirilebilmektedir. İnflamatuvar bir süreç olduğu bilinen aterosklerozun değerlendirilmesinde, yüksek riske sahip bireyleri belirlemede, ileride ateroskleroza bağlı gelişebilecek komplikasyonları ön görmede kullanılabilecek invaziv girişim olmadan elde edilebilecek bir biyobelirteç araştırılması erken tedavi, kontrol ve önleme programları açısından değerli olacaktır. Bu amaçla en yaygın kullanılan biyobelirtçilerden biri de hs-CRPdir (18,141,142).

Biyobelirteç terimi (biyolojik marker için kısaltma), normal biyolojik süreç, patolojik süreç veya terapötik müdahaleye farmakolojik cevap olarak ölçülebilen ve değerlendirilebilen bir özelliği tanımlamak için kullanılır (10). KIM-1 molekülü de transmembran bir glikoproteindir ve sağlıklı böbrekte eksprese edilmese de böbrek hasarında proksimal tübüllerin apikal membranından salınır. Ayrıca insan hepatit A virüsü içinde membran reseptörüdür ve CD4 + T hücreleri tarafından eksprese edilir (10–14). KIM-1'in akut böbrek hasarında koruyucu özellikte olduğu ve kronik hastalıklarda rolü olmadığı belirtilse de (11), renal tubulointertisyel kronik inflamasyon

ve fibrozisin bir belirteci olduğu ve böbrek hastalıklarında inflamasyon ile korele olduğu belirtilmektedir (15). ARVD, bir ya da her iki renal arterin ateromatöz stenozlarını ifade eder ve artan yaşla birlikte ve diyabet, sigara ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında daha sık görülür. Aterosklerotik renovasküler hastalık tipik olarak sistemik ateroskleroz ve bu duruma eşlik eden inflamatuvar ortam bağlamında ortaya çıkar (16). Aterosklerozun yaygın sistemik inflamatuvar bir süreç olması nedeniyle farklı organların damarlarındaki lezyonlar arasında korelasyonun olabileceği düşünülmektedir ve ateromatöz plakların neden olduğu önemli renal arter darlığının 65 yaşın üzerindeki yetişkinlerin yaklaşık %7'sinde ve yaygın aterosklerotik hastalık ile başvuran hastaların 50'sinde mevcut olduğu gösterilmiştir (17).

KIM-1'in akut böbrek hasarında böbrek tübülünden salındığı ve akut böbrek hasarında koruyucu özellikte olduğu bilinmektedir (133). Renal tubulointerstitial kronik inflamasyon ve fibrozisin bir belirteci olduğu ve böbrek hastalıklarında inflamasyon ile korele olduğu belirtilmektedir (157). Aterosklerozun inflamatuvar ve sistemik bir süreç olduğu da bilinmektedir. Aterosklerotik renovasküler hastalık da yaş, diyabet, sigara ve hipertansiyon gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığında daha sık görülür ve yaygın aterosklerotik hastalığı olan bireylerde daha sık görülmektedir (158,160). Daha önce yapılan araştırmalarda KIM-1 molekülünün kardiyopulmoner by-pass ameliyatı ve kardiyak kateterizasyondan sonra ortaya çıkan akut böbrek hasarının bir belirteci olduğunu göstermiştir (153). Ayrıca kronik kalp yetmezliği olan bireylerde üriner KIM-1 düzeyi ile mortalite ve hospitalizasyon arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (151). Koroner kalp hastalığı major risk faktörlerinden hipertansiyonun tedavisi ile üriner KIM-1 düzeyinin azaldığı gözlenmiştir (154). Bir diğer kardiyovasküler hastalık major risk faktörü olan diyabetes mellitus ile KIM-1 ilişkisini araştıran bir çalışmada diyabet hastalarında KIM-1 düzeyinin tubulointerstitial hastalık için invaziv olmayan bir biyobelirteç olduğu ve GFR düzeyleri ile ters yönde ilişkisinin olduğu gözlenmiştir (148).

Bizim çalışmamızda KIM-1 düzeylerinde vaka ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde bir ilişkinin olmadığını göstermektedir ancak

hipertansiyonu olan bireylerde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha yüksek KIM-1 düzeylerinin olduğu gözlenmiştir (192,72, 127,96, $p=0,010$). Hipertansiyon ile yaş (hipertansiyonu olmayanlarda ortalama yaş 56,18, hipertansiyonu olanlarda ortalama yaş 62,93) ve KIM-1 (hipertansiyonu olmayanlarda ortalama KIM-1 düzeyi 127,96, hipertansiyonu olanlarda ortalama KIM-1 düzeyi 192,72) düzeyleri arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ilişki saptanmıştır. Yaş ile KIM-1 düzeyi arasında da istatistiksel olarak anlamlı düzeyde zayıf korelasyon olduğu gözlenmiştir. KIM-1 düzeyinin hem yaştan hem de hipertansiyondan etkilendiği görülmektedir. Hipertansiyon ve üriner KIM-1 düzeyi arasında ilişki önceki bir çalışmada gösterilmiştir (154). KIM-1 düzeyi ile yaş ve hipertansiyon arasında ki ilişkinin daha ayrıntılı incelenmesi farkın yaştan mı yoksa hipertansiyondan mı olduğunu veya iki değişkenin birbirinden bağımsız mı yoksa beraber mi etki ettiklerini açıklayabilir.

Bizim çalışmamızda diabetes mellitusa varlığı ve cinsiyet ile KIM-1 düzeyi arasında ilişki gözlenmemiştir.

Çalışmamızda, koroner arter yatağının değerlendirilmesinde, yaygınlık ve ciddiyetini belirlemede kullanılan Syntax skorum sistemi ve koroner hastalığı ciddiyetini değerlendirmede kullanılan Gensini skoru arasında mükemmel derece de korelasyon olduğu görülmektedir (110,115). Bu iki skorum sistemi ile KIM-1 düzeyi arasındaki ilişki incelendiğinde, yapılan korelasyon analizinde her ikisinde de KIM-1 düzeyi ile ilişkisinin olmadığı gözlenmiştir. Böbrek fonksiyon göstergelerinden kreatinin ile bu iki skorum sistemi arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde zayıf korelasyon olduğu saptanmıştır. Akut böbrek hasarında KIM-1 molekülünün kreatinine göre daha iyi biyobelirteç olduğu yapılan çalışmalarda gösterilse de (134,145) koroner arter hastalığının yaygınlığını ve ciddiyetini göstermede kullanılan bu iki skorum sistemi ile KIM-1 arasında çalışmamızda ilişki olduğu gözlenmemiştir. Gensini ve Syntax skorum sistemlerinin HDL ile de negatif yönde istatistiksel olarak anlamlı düzeyde zayıf korelasyon gösterdiği izlenmektedir. HDL düzeyinin koroner arter hastalığı ve aterosklerozda koruyucu etki gösterdiği bilinmektedir (94). Skorum sistemlerinde gözlenen bu korelasyon KIM-1 düzeyi ile HDL arasında da gözlenmemiştir. Total kolesterol ve LDL düzeyleri ile skorum sistemleri arasında

ilişkinin olmadığı gözlenmesi araştırmamız kapsamında değerlendirilmeyen mevcut tedavi bilgisi veya yaşam tarzı ile ilişkili olabilir.

Yaş ve cinsiyet hem ateroskleroz için hem de kardiyovasküler hastalık için değiştirilemeyen risk faktörlerindendir. Erkek olmak ve kadınlarda 55 yaş üzerinde olmak erkeklerde 45 yaşının üstünde olmak KVH riskini arttırır (85). Bizim çalışmamızda da bireylerin %26'sını kadınlardan oluşmaktaydı ve kontrol grubunun %43,4 ü kadınlardan oluşmaktayken vaka grubunun %85,9'unu erkekler oluşturmaktaydı. Vaka ve kontrol grubundaki bu cinsiyet oranı farklılığı istatistiksel olarak anlamlıdır. Vaka grubunun yaş ortalaması kontrol grubunun yaş ortalamasından yüksek olsa da aralarındaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir. Vaka grubu ile kontrol grubu cinsiyet açısından farklı olsa da yaş bakımından eşleşmiştir. Literatürde cinsiyet dağılımının bizim çalışmamıza benzer olduğu görülmektedir (184,185) çünkü cinsiyet değiştirilemeyen risk faktörlerinden biri olduğundan erkek olmak kadın olmaya göre daha yüksek riske sahip olduğundan vaka grubunda erkek oranının yüksek olması hastalığın doğası ile uyumludur. Bu durum kadınlarda endojen östrojenin koruyucu etkisinden kaynaklandığı belirtilmektedir (31).

HT, KAH için çok önemli bir risk faktörüdür (91). Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden HT sorumludur. KAH, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (92). Sistemik arteriyel hipertansiyon, patogenetik olarak kolesterole bağımlı bir ateroskleroz hızlandırıcısıdır (94). Çalışma grubumuz hipertansiyon açısından değerlendirildiğinde vaka ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Bu durum vaka ve kontrol grubunun hipertansiyon açısından homojen dağıldığını göstermektedir.

Diyabetik hastalarda koroner olayların çok sık görülmesi ve bu hastaların lezyonlarının yaygınlığı nedeniyle, DM artık kanıtlanmış KAH'a eşit derecede riskli kabul edilmektedir. DM'li hastaların sonuçta %80'inde koroner ateroskleroz gelişmektedir (106). Yüksek serum total kolesterol ve LDL düzeyleri ile düşük HDL düzeyi KAH için bağımsız risk faktörleridir ve yüksek kolesterol seviyelerinin gelecekteki kardiyovasküler olaylar için kuvvetli bir öngörücü olduğu bildirilmektedir

(108,110). Hipertansiyonda olduğu gibi çalışma grubu vaka ve kontrol grubu olarak değerlendirildiğinde diyabet ve hiperlipidemi açısından benzerdir.

Sigara içmek kardiyovasküler hastalık riskini iki kat artırmaktadır. İçilen sigara miktarı ile bu risk doğru orantılı olarak artmaktadır. Bu nedenle günde sadece birkaç sigara içmek bile risk oluşturmakta olup ve MI'ın riski, kişi sigara içmeyi kalıcı olarak bıraktığı zaman hızla azalır (96,97). Bizim çalışmamızda da literatürle uyumlu olarak vaka grubunda daha yüksek sigara tüketim oranı olduğu görülmüş (%78.8-%35.0) ve bu farkın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Ülkemizde 1988'de yapılan bir araştırmaya göre 15+ yaş nüfus sigara içme prevalansı %43'tür (erkeklerin %63'ü, kadınların %24'ü). Başka bir çalışma da da 2002 çalışmasına göre ülke genelinde 15+ yaş erişkin nüfusta sigara içme prevalansı %35,8 (erkeklerde %50,9, kadında %25,5) bildirilmiştir (186). Bizim çalışmamızda hem vaka grubunda hem de kontrol grubunda sigara tüketim oranı ülkemizde yapılan çalışmalara göre daha yüksek saptanmıştır.

Özet olarak vaka ve kontrol grubu yaş, hipertansiyon durumu, diyabetes mellitus ve hiperlipidemi açısından birbirine benzer olsa da cinsiyet ve sigara tüketimi bakımından farklıdır. Ancak cinsiyet ve sigara içme durumu birlikte değerlendirildiğinde erkeklerde sigara tüketimi ile vaka grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkinin olduğu gözlenmiştir, vaka grubundaki erkeklerin daha yüksek oranda sigara kullanım alışkanlıklarının olduğu gözlenmiştir, kadınlarda bu ilişki değerlendirildiğine istatistiksel olarak anlamlı düzeyde fark olmadığı gözlenmiş olsa da çalışma grubunda sigara kullanım alışkanlığı olan tek bir kadın vaka mevcuttur. Ülkemizde yapılan araştırmalarda da erkeklerde sigara içme oranı kadınlara göre daha yüksek saptanmaktadır (186).

Çalışmamız bağımsız değişkenlerinden sayısal değişkenler incelendiğinde vaka ve kontrol grupları arasında total kolesterol ve LDL düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. Vaka ve kontrol grubu arasında HDL düzeyi bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark görülmüş, kontrol grubunda daha yüksek saptanmıştır (48,04, 41,08). Ancak, literatür incelendiğinde yüksek serum total kolesterol ve LDL düzeyleri ile düşük HDL düzeyi KAH için bağımsız risk faktörleridir ve yüksek kolesterol seviyeleri gelecekteki kardiyovasküler olaylar

için kuvvetli bir öngörücü olduğu görülmektedir (107,108,110). Çalışmamızda da hem vaka hem kontrol grubunda total kolesterol düzeyi ve HDL düzeyi ortalamaları da fizyolojik sınırlar içerisinde olup, LDL düzeyi ortalamaları da her iki grupta fizyolojik sınırların üzerinde saptanmıştır. Hem total kolesterol düzeyi hem de LDL düzeyi kontrol grubunda vaka grubuna göre daha yüksek seviyede saptanmıştır. Literatür bilgisi ile çelişen bu bulguların nedenleri, vaka grubunun daha önce kardiyovasküler tanısı almış olma ihtimali, bağımsız risk faktörleri için vaka grubunun tedavi altında olma ihtimali veya mevcut hastalıklar nedeniyle daha öncesinde yaşam tarzı değişikliklerini gerçekleştirmiş olma ihtimalinden kaynaklanmış olabilir. Ancak araştırmamızda bu nedenler sorgulanmamıştır. HDL düzeyi açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark olsa da her iki grubun ortalaması fizyolojik sınırlar içerisinde dir.

Vaka ve kontrol grupları arasında Gensini Skoru ve Syntax skoru istatistiksel olarak anlamlı düzeyde farklı saptanmıştır ve her iki skorda vaka grubunda daha yüksektir. Gensini skorlama sistemiyle, koroner arter lezyonlarının yaygınlığı ve ciddiyeti daha doğru bir biçimde değerlendirilir ve yapılan araştırmalarda da Gensini skoru vaka grubunda kontrol grubuna göre daha yüksek saptanmıştır (187). Syntax skorunda damar çapında kritik lezyon veya tam tıkanma kontrol hastalarında saptanmadığı için kontrol grubunun Syntax skoru 0 olarak saptanmıştır.

Çalışmamızın bazı kısıtlılıkları mevcuttur. Bunların arasında vaka sayısının azlığı, prospektif çalışma olmayışı, hsCRP gibi kanıtlanmış inflamatuvar belirteçler ile KIM-1 seviyelerinin korelasyonunun incelenmemiş olması sayılabilir. Daha yüksek sayıda vaka grubunun olduğu prospektif çalışmalar ile KIM-1 molekülünün koroner arter hastalığı ile ilişkisinin araştırılmasına ihtiyaç bulunmaktadır.

Sonuç olarak bu çalışmada miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda serum KIM-1 molekül düzeyi ile koroner arter hastalığının ciddiyeti ve yaygınlığı açısından istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmamıştır. Ancak serum KIM-1 düzeyleri ile hipertansiyon varlığı ve yaş arasında istatistiksel olarak önemli bir ilişki saptanmıştır. Serum KIM-1 düzeyinin koroner arter hastalığındaki önemi hakkında daha geniş çalışmalara ihtiyaç bulunmaktadır.

6. KAYNAKLAR

1. Uzun Segment Koroner Arter Hastalığında Koroner Endarterektominin Postoperatif Erken Dönem Sonuçlar Üzerine Etkisi [Uzmanlık Tezi]. [Bursa]: Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bursa Yüksek İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kalp ve Damar Cerrahi Kliniği; 2017.
2. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, vd. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction: executive summary and recommendations. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association task force on practice guidelines (committee on the management of patients with unstable angina). *Circulation*. 05 Eylül 2000;102(10):1193-209.
3. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. *Lancet Lond Engl*. 17 Mayıs 1997;349(9063):1436-42.
4. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, Başar Ö, Yıldırım B, Erer B, vd. TEKHARF Çalışması 2001 Yılı Takibi Kısmi Sonuçları: Koroner Ölüm Ve Olaylar. *TürkKardiyolDernArs*. 2001;29(1):8-19.
5. Gofman JW, Young W, Tandy R. Ischemic heart disease, atherosclerosis, and longevity. *Circulation*. Ekim 1966;34(4):679-97.
6. E. B. Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine, Single Volume - 10th Edition [Internet]. [a.yer 29 Mart 2018]. Erişim adresi: <https://www.elsevier.com/books/braunwalds-heart-disease-a-textbook-of-cardiovascular-medicine-single-volume/mann/978-1-4557-5134-1>
7. Gibbons RJ, Balady GJ, Bricker JT, Chaitman BR, Fletcher GF, Froelicher VF, vd. ACC/AHA 2002 guideline update for exercise testing: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Update the 1997 Exercise Testing Guidelines). *J Am Coll Cardiol*. 16 Ekim 2002;40(8):1531-40.
8. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*. 29 Nisan 1993;362(6423):801-9.
9. Sary HC, Chanler B, Glagov S, Guyton JR, Insull W, Rosenfeld ME, vd. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1994;89(5):2462-78.
10. Medit B, Rovianin B, Jovanovit GB, Radojevit-škodrit S, Prostran M. Kidney Injury Molecule-1 and Cardiovascular Diseases: From Basic Science to Clinical Practice. *BioMed Res Int*. 2015;

11. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1: a translational journey. *Trans Am Clin Climatol Assoc.* 2014;125:293-9; discussion 299.
12. Bonventre JV. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a specific and sensitive biomarker of kidney injury. *Scand J Clin Lab Investig Suppl.* 2008;241:78-83.
13. Umetsu SE, Lee W-L, McIntire JJ, Downey L, Sanjanwala B, Akbari O, vd. TIM-1 induces T cell activation and inhibits the development of peripheral tolerance. *Nat Immunol.* Mayıs 2005;6(5):447-54.
14. Feigelsstock D, Thompson P, Mattoo P, Zhang Y, Kaplan GG. The human homolog of HAVcr-1 codes for a hepatitis A virus cellular receptor. *J Virol.* Ağustos 1998;72(8):6621-8.
15. Xie Y, Wang Q, Wang C, Che, X, Shao, X, Xu Y, vd. Association between the levels of urine kidney injury molecule-1 and the progression of acute kidney injury in the elderly. *PLoS One.* 12(2):2017.
16. Herrmann SMS, Saad A, Textor SC. Management of atherosclerotic renovascular disease after Cardiovascular Outcomes in Renal Atherosclerotic Lesions (CORAL). *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc.* Mart 2015;30(3):366-75.
17. Hansen KJ, Edwards MS, Craven TE, Cherr GS, Jackson SA, Appel RG, vd. Prevalence of renovascular disease in the elderly: a population-based study. *J Vasc Surg.* Eylül 2002;36(3):443-51.
18. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, vd. Low grade inflammation and coronary heart disease: prospective study and updated meta-analyses. *BMJ.* 22 Temmuz 2000;321(7255):199-204.
19. Waanders F, Vaidya VS, van Goor H, Leuvenink H, Damman K, Hamming I, vd. Effect of renin-angiotensin-aldosterone system inhibition, dietary sodium restriction, and/or diuretics on urinary kidney injury molecule 1 excretion in nondiabetic proteinuric kidney disease: a post hoc analysis of a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis Off J Natl Kidney Found.* Ocak 2009;53(1):16-25.
20. Damman K, Van Veldhuisen DJ, Navis G, Vaidya VS, Smilde TDJ, Westenbrink BD, vd. Tubular damage in chronic systolic heart failure is associated with reduced survival independent of glomerular filtration rate. *Heart Br Card Soc.* Ağustos 2010;96(16):1297-302.
21. Vaidya VS, Ferguson MA, Bonventre JV. Biomarkers of Acute Kidney Injury. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2008;48:463-93.
22. Han WK, Wagener G, Zhu Y, Wang S, Lee HT. Urinary biomarkers in the early detection of acute kidney injury after cardiac surgery. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN.* Mayıs 2009;4(5):873-82.

23. Satirapoj B. Tubulointerstitial Biomarkers for Diabetic Nephropathy. J Diabetes Res [Internet]. 2018 [a.yer 11 Nisan 2018]; Erişim adresi: <https://www.hindawi.com/journals/jdr/2018/2852398/>
24. Swaminathan S, Shah SV. Novel inflammatory mechanisms of accelerated atherosclerosis in kidney disease. Kidney Int. Eylül 2011;80(5):453-63.
25. WhO. Cardiovascular diseases [Internet]. 2018 [a.yer 17 Şubat 2018]. Erişim adresi: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/cardiovascular-diseases/cardiovascular-diseases2>
26. WhO. WHO | Cardiovascular diseases (CVDs) [Internet]. WHO. [a.yer 18 Şubat 2018]. Erişim adresi: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/>
27. Dağlı N, Arslan N. Akut Koroner Sendromda Klinik Yaklaşım Nasıl Olmalıdır? Türkiye Klin Kardiyol Özel Derg. 2009;2(2):7-17.
28. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, vd. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Eur Heart J. Aralık 2002;23(23):1809-40.
29. Özlek E. Manisa Bölgesinde “ST Segment Yükselmesi Olmayan Miyokard İnfarktüsü” Tanısı Alan Hastalarda Kardiyovasküler Risk Faktörlerine Göre Koroner Lezyonların Dağılımının İncelenmesi [Uzmanlık Tezi]. [Manisa]: Celal Bayar Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana aBilim Dalı; 2015.
30. Özbek C. Stabil Koroner Arter Hastalarında Gensini Skoru ile Belirlenen Koroner Arter Hastalığının Cidditeti ile Serum Neopterin Seviyelerinin İlişkisi [Uzmanlık Tezi]. [Bursa]: Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı; 2011.
31. Eraslan S. Akut St Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü Geçiren Hipertansif Hastalarda Hospitalizasyonun Erken Döneminde Ve Taburculuk Sonrası Günlük Aktiviteler Sırasındaki Kan Basıncı Ve Kalp Hızı Değişkenliği [Uzmanlık Tezi]. [Eskişehir]: Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı; 2017.
32. Roberts KB, Califf RM, Harrell FE, Lee KL, Pryor DB, Rosati RA. The prognosis for patients with new-onset angina who have undergone cardiac catheterization. Circulation. Kasım 1983;68(5):970-8.
33. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR, Eng A, Riccio A, Gorlin R, vd. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. J Am Coll Cardiol. Mart 1986;7(3):472-8.
34. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. N Engl J Med. 13 Ocak 2000;342(2):101-14.

35. Coşkun A. Göğüs Ağrısı ile Acile Başvuran Hastalarda Elektrokardiyografi'de aVR Derivasyonunda ST Yüksekliği Saptananların; Lipit, Kan Şekeri, Ekokardiyografi ve Gensiii Skorlarıyla Değerlendirilmesi [Uzmanlık Tezi]. [Sivas]: Cumhuriyet Üniversitesi Tıp Fakültesi; 2010.
36. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, Brown J, Brown L, Cheitlin MD, vd. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. Circulation. Temmuz 1994;90(1).
37. Thérout P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Circulation. 31 Mart 1998;97(12):1195-206.
38. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Bassand J-P, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, vd. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J. Temmuz 2007;28(13):1598-660.
39. O'Connor RE, Brady W, Brooks SC, Diercks D, Egan J, Ghaemmaghami C, vd. Part 10: acute coronary syndromes: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. Circulation. 02 Kasım 2010;122(18 Suppl 3):S787-817.
40. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, vd. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol. Temmuz 1997;30(1):133-40.
41. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, vd. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. Thrombolysis in Myocardial Infarction. J Am Coll Cardiol. Haziran 1998;31(7):1460-5.
42. Licka M, Zimmermann R, Zehelein J, Dengler TJ, Katus HA, Kübler W. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. Heart Br Card Soc. Haziran 2002;87(6):520-4.
43. Gök H. Klinik Kardiyoloji [Internet]. 2. baskı. İstanbul: Nobel Kitabevi; 2002 [a.yer 17 Şubat 2018]. Erişim adresi: <https://www.nadirkita.com/klinik-kardiyoloji-hasan-gok-kitap7495232.html>
44. Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. Am J Geriatr Cardiol. Aralık 2001;10(6):345-7.
45. Maseri A, Crea F, Carlos Kaski J, Davies G. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. Prog Cardiovasc Dis. 01 Temmuz 1992;35(1):1-18.

46. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet Lond Engl*. 18 Şubat 2006;367(9510):579-88.
47. Nicholson MR, Roubin GS, Bernstein L, Harris PJ, Kelly DT. Prognosis after an initial non-Q-wave myocardial infarction related to coronary arterial anatom. *Am J Cardiol*. 1983;52(5):462-5.
48. Çınar H. Akut Miyokard İnfarktüsünde Acil Serviste Saptanan Stres Hiperglisemisi ile Mortalite Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi [Uzmanlık tezi]. [Adana]: Adana Numune Eğitim Araştırma Hastanesi; 2017.
49. Yıldırım A. 2015 Avrupa Kardiyoloji Derneği ST Yükselmesi Akut Koroner Sendrom Tedavi Kılavuzu ne yenilikler getirdi? *Türk Kardiyol Dern Ars*. 15-19;2016(44):1.
50. Murray CJ, Lopez AD. Evidence-based health policy--lessons from the Global Burden of Disease Study. *Science*. 01 Kasım 1996;274(5288):740-3.
51. World Health Organization. The World Health Report 2002 Reducing Risks, Promoting Healthy Life. France: World Health Organization; 2002 s. 230.
52. Gaziano TA, Bitton A, Anand S, Abrahams-Gessel S, Murphy A. Growing epidemic of coronary heart disease in low- and middle-income countries. *Curr Probl Cardiol*. Şubat 2010;35(2):72-115.
53. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes (2). *N Engl J Med*. 30 Ocak 1992;326(5):310-8.
54. Cüvitoğlu A. St-Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsünde CHA2DS2-VASc Skorunun Koroner Arter Hastalığı Yaygınlık ve Ciddiyetini Öngördürmedeki Yeri [Uzmanlık Tezi]. [Hatay]: Mustafa Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı; 2015.
55. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R. Hurst's The Heart, 10th Edition. 10 edition. New York: McGraw-Hill; 2000. 1080 s.
56. Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, Witztum JL. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidation-specific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum. *Arterioscler Thromb J Vasc Biol*. Nisan 1994;14(4):605-16.
57. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med*. 14 Ocak 1999;340(2):115-26.

58. Chatzizisis YS, Coskun AU, Jonas M, Edelman ER, Feldman CL, Stone PH. Role of endothelial shear stress in the natural history of coronary atherosclerosis and vascular remodeling: molecular, cellular, and vascular behavior. *J Am Coll Cardiol.* 26 Haziran 2007;49(25):2379-93.
59. Nagai M, Kamide K, Rakugi H, Takiuchi S, Imai M, Kida I, vd. Role of endothelin-1 induced by insulin in the regulation of vascular cell growth. *Am J Hypertens.* 01 Mart 2003;16(3):223-8.
60. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arterioscler Dallas Tex.* Aralık 1989;9(6):908-18.
61. Young IS, McEneny J. Lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *Biochem Soc Trans.* Mayıs 2001;29(Pt 2):358-62.
62. Weinbrenner T, Cladellas M, Isabel Covas M, Fitó M, Tomás M, Sentí M, vd. High oxidative stress in patients with stable coronary heart disease. *Atherosclerosis.* Mayıs 2003;168(1):99-106.
63. Ndrepepa G, Braun S, von Beckerath N, Mehilli J, Gorchakova O, Vogt W, vd. Oxidized low density lipoproteins, statin therapy and severity of coronary artery disease. *Clin Chim Acta Int J Clin Chem.* Ekim 2005;360(1-2):178-86.
64. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis.* Ağustos 1998;139(2):205-22.
65. Kovanen PT, Pentikäinen MO. Decorin links low-density lipoproteins (LDL) to collagen: a novel mechanism for retention of LDL in the atherosclerotic plaque. *Trends Cardiovasc Med.* Mayıs 1999;9(3-4):86-91.
66. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem.* 22 Ağustos 1997;272(34):20963-6.
67. Hansson GK. Immune mechanisms in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* Aralık 2001;21(12):1876-90.
68. Frostegård J, Ulfgren AK, Nyberg P, Hedin U, Swedenborg J, Andersson U, vd. Cytokine expression in advanced human atherosclerotic plaques: dominance of pro-inflammatory (Th1) and macrophage-stimulating cytokines. *Atherosclerosis.* Temmuz 1999;145(1):33-43.
69. Uyemura K, Demer LL, Castle SC, Jullien D, Berliner JA, Gately MK, vd. Cross-regulatory roles of interleukin (IL)-12 and IL-10 in atherosclerosis. *J Clin Invest.* 01 Mayıs 1996;97(9):2130-8.

70. Tokgözü L. Dislipidemi, ateroskleroz ve hassas plaklar: Atorvastatinin ateroskleroz ve plak yapısına etkisi. *Türk Kardiyol Dern Arş.* 2009;37(2):11-6.
71. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease — from lipids to vascular biology - *Atherosclerosis. atherosclerosis.* 1999;147(1):3-10.
72. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature.* 19 Aralık 2002;420(6917):868-74.
73. Otsuka F, Yasuda S, Noguchi T, Ishibashi-Ueda H. Pathology of coronary atherosclerosis and thrombosis. *Cardiovasc Diagn Ther.* Ağustos 2016;6(4):396-408.
74. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *Br Heart J.* Mayıs 1993;69(5):377-81.
75. Farb A, Burke AP, Tang AL, Liang TY, Mannan P, Smialek J, vd. Coronary plaque erosion without rupture into a lipid core. A frequent cause of coronary thrombosis in sudden coronary death. *Circulation.* 01 Nisan 1996;93(7):1354-63.
76. Kultursay H. The concept of high risk in coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002;2:61-4.
77. Ardissino D, Merlini PA, Bauer KA, Bramucci E, Ferrario M, Coppola R, vd. Thrombogenic potential of human coronary atherosclerotic plaques. *Blood.* 01 Kasım 2001;98(9):2726-9.
78. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation.* 01 Nisan 1985;71(4):699-708.
79. Mizuno K, Satomura K, Miyamoto A, Arakawa K, Shibuya T, Arai T, vd. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med.* 30 Ocak 1992;326(5):287-91.
80. Kono T, Morita H, Nishina T, Fujita M, Hirota Y, Kawamura K, vd. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy - *ScienceDirect. J Am Coll Cardiol.* 1996;27(4):774-8.
81. McMahan CA, Gidding SS, Viikari JSA, Juonala M, Kähönen M, Hutri-Kähönen N, vd. Association of Pathobiologic Determinants of Atherosclerosis in Youth risk score and 15-year change in risk score with carotid artery intima-media thickness in young adults (from the Cardiovascular Risk in Young Finns Study). *Am J Cardiol.* 01 Ekim 2007;100(7):1124-9.

82. Murphy JG, Lloyd MA, editörler. Mayo Clinic Cardiology: Concise Textbook. 3rd edition. Rochester, MN; Boca Raton, FL: Mayo Clinic Scientific Press; 2006. 1608 s.
83. Gökçen Z. Akut Miyokard İnfarktüsü Prognozunu Belirlemede Apoptoz Belirteçleri ile Anjiogenezis Belirteçlerinin Rolü [Yüksek Lisans Tezi]. [Konya]: Necmettin Erbakan Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Biyokimya Anabilim Dalı; 2013.
84. Aytemiz F. Perkütan Koroner Girişim veya Cerrahi Revaskülarizasyon Uygulanmış Çok Damar Koroner Arter Hastalarının Syntax Skoruna Göre Sınıflandırılması ve Her İki Revaskülarizasyon Yönteminin Sonuçlarının Retrospektif Olarak Karşılaştırılması [Uzmanlık Tezi]. [İzmir]: Dokuz Eylül üniversitesi; 2012.
85. Stenhouse NS, McCall MG. Differential mortality from cardiovascular disease in migrants from England and Wales, Scotland and Italy, and native-born Australians. J Chronic Dis. 01 Kasım 1970;23(5):423-31.
86. The European Society of Cardiology. The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine. Oxford, New York: Oxford University Press; (The European Society of Cardiology).
87. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. Circulation. 26 Haziran 2012;125(25):3092-8.
88. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. Am Heart J. Ekim 1990;120(4):963-9.
89. Arat Özkan A. Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloj. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol. 2013;41(1):1-3.
90. Greenland P, Alpert JS, Beller GA, Benjamin EJ, Budoff MJ, Fayad ZA, vd. 2010 ACCF/AHA guideline for assessment of cardiovascular risk in asymptomatic adults: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol. 14 Aralık 2010;56(25):e50-103.
91. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, vd. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. Hypertens Dallas Tex 1979. Aralık 2003;42(6):1206-52.
92. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. JAMA. 22 Mayıs 1996;275(20):1571-6.

93. Benjamin EJ, Blaha MJ, Chiuve SE, Cushman M, Das SR, Deo R, vd. Heart Disease and Stroke Statistics—2017 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 01 Ocak 2017;CIR.00000000000000485.
94. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J*. Eylül 1995;130(3 Pt 1):580-600.
95. Staessen J, Gasowski J, Wang J, Thjis L, Den Hond E, Boissel J, vd. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. - PubMed - NCBI. *Lancet*. 2000;355(9207):865-72.
96. Office of the Surgeon General (US), Office on Smoking and Health (US). The Health Consequences of Smoking: A Report of the Surgeon General [Internet]. Atlanta (GA): Centers for Disease Control and Prevention (US); 2004 [a.yer 17 Şubat 2018]. (Reports of the Surgeon General). Erişim adresi: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK44695/>
97. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 01 Şubat 1996;93(3):450-6.
98. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(1):CD003041.
99. Wilhelmsson C, Elmfeldt D, Vedin JA, Tibblin G, Wilhelmsen L. SMOKING AND MYOCARDIAL INFARCTION. *The Lancet*. 22 Şubat 1975;305(7904):415-20.
100. Gordon T, Kannel WB, McGee D, Dawber TR. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking. A report from the Framingham study. *Lancet Lond Engl*. 07 Aralık 1974;2(7893):1345-8.
101. Bazzano LA, He J, Muntner P, Vupputuri S, Whelton PK. Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med*. 03 Haziran 2003;138(11):891-7.
102. Newby DE, McLeod AL, Uren NG, Flint L, Ludlam CA, Webb DJ, vd. Impaired coronary tissue plasminogen activator release is associated with coronary atherosclerosis and cigarette smoking: direct link between endothelial dysfunction and atherothrombosis. *Circulation*. 17 Nisan 2001;103(15):1936-41.
103. Kannel WB, McGee DL. Diabetes and glucose tolerance as risk factors for cardiovascular disease: the Framingham study. *Diabetes Care*. Nisan 1979;2(2):120-6.
104. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, King K, Limacher M, Oparil S, vd. Guide to Preventive Cardiology for Women.AHA/ACC Scientific Statement Consensus panel statement. *Circulation*. 11 Mayıs 1999;99(18):2480-4.

105. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, vd. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 21 Mayıs 1992;326(21):1406-16.
106. Davies MJ. The composition of coronary-artery plaques. *N Engl J Med*. 01 Mayıs 1997;336(18):1312-4.
107. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith S, Fuster V. AHA/ACC scientific statement: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *J Am Coll Cardiol*. Ekim 1999;34(4):1348-59.
108. Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis. Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. *N Engl J Med*. 04 Ağustos 1983;309(5):288-96.
109. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, Campbell RWF, Assman G. Coronary heart disease in high-risk populations: Lessons from Finland. *Eur Heart J*. 01 Mayıs 1990;11(5):462-71.
110. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein-induced endothelial dysfunction. Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation*. Mayıs 1992;85(5):1927-38.
111. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick H. Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study - ScienceDirect. *Am J Cardiol*. 1989;63(16):42-7.
112. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, vd. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 30 Ocak 2007;115(4):450-8.
113. WHO. WHO | Obesity: preventing and managing the global epidemic [Internet]. WHO. [a.yer 17 Şubat 2018]. Erişim adresi: http://www.who.int/entity/nutrition/publications/obesity/WHO_TRS_894/en/index.html
114. Klein S, Burke LE, Bray GA, Blair S, Allison DB, Pi-Sunyer X, vd. Clinical implications of obesity with specific focus on cardiovascular disease: a statement for professionals from the American Heart Association Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism: endorsed by the American College of Cardiology Foundation. *Circulation*. 02 Kasım 2004;110(18):2952-67.
115. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, vd. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss:

an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 14 Şubat 2006;113(6):898-918.

116. 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).
117. Artinian NT, Fletcher GF, Mozaffarian D, Kris-Etherton P, Van Horn L, Lichtenstein AH, vd. Interventions to promote physical activity and dietary lifestyle changes for cardiovascular risk factor reduction in adults: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 27 Temmuz 2010;122(4):406-41.
118. Lloyd-Jones DM, Hong Y, Labarthe D, Mozaffarian D, Appel LJ, Van Horn L, vd. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation*. 02 Şubat 2010;121(4):586-613.
119. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, vd. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet Lond Engl*. 11 Eylül 2004;364(9438):937-52.
120. Pate RR, Pratt M, Blair SN, Haskell WL, Macera CA, Bouchard C, vd. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA*. 01 Şubat 1995;273(5):402-7.
121. Sandvik L, Erikssen J, Thaulow E, Erikssen G, Mundal R, Rodahl K. Physical fitness as a predictor of mortality among healthy, middle-aged Norwegian men. *N Engl J Med*. 25 Şubat 1993;328(8):533-7.
122. Thompson PD, Buchner D, Pina IL, Balady GJ, Williams MA, Marcus BH, vd. Exercise and physical activity in the prevention and treatment of atherosclerotic cardiovascular disease: a statement from the Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Exercise, Rehabilitation, and Prevention) and the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism (Subcommittee on Physical Activity). *Circulation*. 24 Haziran 2003;107(24):3109-16.
123. Kraus WE, Houmard JA, Duscha BD, Knetzger KJ, Wharton MB, McCartney JS, vd. Effects of the amount and intensity of exercise on plasma lipoproteins. *N Engl J Med*. 07 Kasım 2002;347(19):1483-92.
124. Ringqvist I, Fisher LD, Mock M, Davis KB, Wedel H, Chaitman BR, vd. Prognostic value of angiographic indices of coronary artery disease from the Coronary Artery Surgery Study (CASS). *J Clin Invest*. Haziran 1983;71(6):1854-66.

125. Yıldırım E. Primer Anjioplasti Yapılan St Yükselmeli Miyokard İnfarktüsünde Gensini Skorunun Hastane İçi Mortalite ve Erken Dönem Stent Restenozu İle İlişkisi [Uzmanlık Tezi]. [Ankara]: Gülhane Askeri Tıp Akademisi Askeri Tıp Fakültesi; 2014.
126. Knudtson M. Coronary Scoring Systems A Historical Perspective. 2014.
127. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. Am J Cardiol. Şubat 1983;51(3):606.
128. Demir M. ST Yükselmez Miyokart Enfarktüsü Hastalarında Fibrinojen/Albumin Oranı ile SYNTAX Skoru Arasındaki İlişki [Uzmanlık Tezi]. [Diyarbakır]: Dicle Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı; 2015.
129. Serruys PW, Morice M-C, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR, Mack MJ, vd. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med. 05 Mart 2009;360(10):961-72.
130. Farooq vasim, Brugaletta S, Serruys PW. The SYNTAX Score and SYNTAX-Based Clinical Risk Scores. kundoc.com. 2011;Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery(23):2.
131. Morice M-C, Serruys PW, Kappetein AP, Feldman TE, Ståhle E, Colombo A, vd. Outcomes in patients with de novo left main disease treated with either percutaneous coronary intervention using paclitaxel-eluting stents or coronary artery bypass graft treatment in the Synergy Between Percutaneous Coronary Intervention with TAXUS and Cardiac Surgery (SYNTAX) trial. Circulation. 22 Haziran 2010;121(24):2645-53.
132. Sianos G, Morel M-A, Kappetein AP, Morice M-C, Colombo A, Dawkins K, vd. The SYNTAX Score: an angiographic tool grading the complexity of coronary artery disease. EuroIntervention J Eur Collab Work Group Interv Cardiol Eur Soc Cardiol. Ağustos 2005;1(2):219-27.
133. Syntax Score [Internet]. Syntax Score. [a.yer 10 Nisan 2018]. Erişim adresi: <http://www.syntaxscore.com/>.
134. Authors/Task Force members, Windecker S, Kolh P, Alfonso F, Collet J-P, Cremer J, vd. 2014 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization: The Task Force on Myocardial Revascularization of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS) Developed with the special contribution of the European Association of Percutaneous Cardiovascular Interventions (EAPCI). Eur Heart J. 01 Ekim 2014;35(37):2541-619.

135. Hamburger JN, Serruys PW, Scabra-Gomes R, Simon R, Koolen JJ, Fleck E, vd. Recanalization of total coronary occlusions using a laser guidewire (the European TOTAL Surveillance Study). *Am J Cardiol.* 01 Aralık 1997;80(11):1419-23.
136. Blair D, Habicht JP, Sims EA, Sylwester D, Abraham S. Evidence for an increased risk for hypertension with centrally located body fat and the effect of race and sex on this risk. *Am J Epidemiol.* Nisan 1984;119(4):526-40.
137. Yılmaz Y, Öngen Z. Lipit dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme. *Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol.* 2009;37(4):7-13.
138. Ridker PM, Rifai N, Stampfer MJ, Hennekens CH. Plasma concentration of interleukin-6 and the risk of future myocardial infarction among apparently healthy men. *Circulation.* 18 Nisan 2000;101(15):1767-72.
139. Bodí V, Sanchis J, Bodí V, Sanchis J. C-Reactive Protein in Acute Coronary Syndrome. Looking Back in Order to Move Forward. *Rev Esp Cardiol.* 01 Mayıs 2006;59(05):418-20.
140. Çelik T, Sağdıç A, Çandır M. Kardiyovasküler Risk Belirlenmesi İçin Yeni Bir Gösterge: C-Reaktif Protein. *Türkiye Klin J Med Sci.* 2006;26:169-75.
141. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.* 31 Ekim 2000;102(18):2165-8.
142. Yip H-K, Hang C-L, Fang C-Y, Hsieh Y-K, Yang C-H, Hung W-C, vd. Level of high-sensitivity C-reactive protein is predictive of 30-day outcomes in patients with acute myocardial infarction undergoing primary coronary intervention. *Chest.* Mart 2005;127(3):803-8.
143. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, vd. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* Temmuz 2000;85(7):2402-10.
144. Nygård O, Vollset SE, Refsum H, Brattström L, Ueland PM. Total homocysteine and cardiovascular disease. *J Intern Med.* Kasım 1999;246(5):425-54.
145. Mudd SH, Skovby F, Levy HL, Pettigrew KD, Wilcken B, Pyeritz RE, vd. The natural history of homocystinuria due to cystathionine beta-synthase deficiency. *Am J Hum Genet.* Ocak 1985;37(1):1-31.
146. McCully KS, Wilson RB. Homocysteine theory of arteriosclerosis. *Atherosclerosis.* Ekim 1975;22(2):215-27.

147. Angelo D, Mazzola G, Crippa L, D'Angelo S. Hyperhomocysteinemia and venous thromboembolic disease | *Haematologica*. *Haematologica*. 1997;82:211-9.
148. Sucu M, Karadede A, Toprak N. Homosistein ve Kardiyovasküler Hastalıkları. *Türk Kardiyol Dern Arş*. 2001;29:181-90.
149. Bailly V, Zhang Z, Meier W, Cate R, Sanicola M, Bonventre JV. Shedding of kidney injury molecule-1, a putative adhesion protein involved in renal regeneration. *J Biol Chem*. 18 Ekim 2002;277(42):39739-48.
150. McIntire JJ, Umetsu SE, Akbari O, Potter M, Kuchroo VK, Barsh GS, vd. Identification of Tapr (an airway hyperreactivity regulatory locus) and the linked Tim gene family. *Nat Immunol*. Aralık 2001;2(12):1109-16.
151. Ichimura T, Bonventre JV, Bailly V, Wei H, Hession CA, Cate RL, vd. Kidney injury molecule-1 (KIM-1), a putative epithelial cell adhesion molecule containing a novel immunoglobulin domain, is up-regulated in renal cells after injury. *J Biol Chem*. 13 Şubat 1998;273(7):4135-42.
152. Ichimura T, Brooks CR, Bonventre JV. Kim-1/Tim-1 and immune cells: shifting sands. *Kidney Int*. Mayıs 2012;81(9):809-11.
153. Ichimura T, Asseldonk EJPV, Humphreys BD, Gunaratnam L, Duffield JS, Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest*. Mayıs 2008;118(5):1657-68.
154. Bonventre JV. Kidney injury molecule-1 (KIM-1): a urinary biomarker and much more. *Nephrol Dial Transplant*. 01 Kasım 2009;24(11):3265-8.
155. Shao X, Tian L, Xu W, Zhang Z, Wang C, Qi C, vd. Diagnostic Value of Urinary Kidney Injury Molecule 1 for Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *PLoS ONE* [Internet]. 03 Ocak 2014 [a.yer 11 Nisan 2018];9(1). Erişim adresi: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3880280/>
156. Vaidya V, ramirez V, Ichimura T, babadilla N, Bonventre JV. Urinary kidney injury molecule-1: a sensitive quantitative biomarker for early detection of kidney tubular injury |. *Am J Physiol-Ren Physiol*. 2006;290(2):517-29.
157. Prozialeck WC, Vaidya VS, Liu J, Waalkes MP, Edwards JR, Lamar PC, vd. Kidney injury molecule-1 is an early biomarker of cadmium nephrotoxicity. *Kidney Int*. Ekim 2007;72(8):985-93.
158. Carlsson AC, Calamia M, Rise'rus U, Larsson A, Helmersson-Karlqvist J, Lind L, vd. Kidney injury molecule (KIM)-1 is associated with insulin resistance: Results from two community-based studies of elderly individuals. *Diabetes Res Clin Pract*. 2014;103(3):516-21.

159. O'Seaghdha CM, Hwang S-J, Larson MG, Meigs JB, Vasan, RS, Fox CS. Analysis of a Urinary Biomarker Panel for Incident Kidney Disease and Clinical Outcomes. *J Am Soc Nephrol*. 2013;24(11):1880-8.
160. Coca SG, Garg AX, Thiessen-Philbrook H, Koyner, JL, Patel UD, Krumholz HM, vd. Urinary Biomarkers of AKI and Mortality 3 Years after Cardiac Surgery. *J Am Soc Nephrol*. 2014;25(5):1063-71.
161. Van Timmeren MM, Vaidya VS, Van Ree RM, Oterdoom LH, de Vries APJ, Gans ROB, vd. High Urinary Excretion of Kidney Injury Molecule-1 Is an Independent Predictor of Graft Loss in Renal Transplant Recipients. Transplantation. 27 Aralık 2007;84(12):1625-30.
162. Fujii H, Nakamura S, Kuroda S, Yoshihara F, Nakahama H, Inenaga T, vd. Relationship between renal artery stenosis and intrarenal damage in autopsy subjects with stroke. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc*. Ocak 2006;21(1):113-9.
163. Przewłocki T, Kablak-Ziembicka A, Tracz W, Kozanecki A, Kopeć G, Rubiś P, vd. Renal artery stenosis in patients with coronary artery disease. *Kardiologia Pol*. Ağustos 2008;66(8):856-62; discussion 863-864.
164. Manjunath G, Tighiouart H, Ibrahim H, MacLeod B, Salem DN, Griffith JL, vd. Level of kidney function as a risk factor for atherosclerotic cardiovascular outcomes in the community. *J Am Coll Cardiol*. 01 Ocak 2003;41(1):47-55.
165. Conlon PJ, Little MA, Pieper K, Mark DB. Severity of renal vascular disease predicts mortality in patients undergoing coronary angiography. *Kidney Int*. Ekim 2001;60(4):1490-7.
166. Pillay WR, Kan YM, Crinnion JN, Wolfe JHN, Joint Vascular Research Group, UK. Prospective multicentre study of the natural history of atherosclerotic renal artery stenosis in patients with peripheral vascular disease. *Br J Surg*. Haziran 2002;89(6):737-40.
167. Lorenz EC, Vrtiska TJ, Lieske JC, Dillon JJ, Stegall MD, Li X, vd. Prevalence of renal artery and kidney abnormalities by computed tomography among healthy adults. *Clin J Am Soc Nephrol CJASN*. Mart 2010;5(3):431-8.
168. Postma CT, Klappe EM, Dekker HM, Thien T. The prevalence of renal artery stenosis among patients with diabetes mellitus. *Eur J Intern Med*. Ekim 2012;23(7):639-42.
169. Vasbinder GBC, Nelemans PJ, Kessels AGH, Kroon AA, Maki JH, Leiner T, vd. Accuracy of computed tomographic angiography and magnetic resonance angiography for diagnosing renal artery stenosis. *Ann Intern Med*. 02 Kasım 2004;141(9):674-82; discussion 682.

170. Van Jaarsveld BC, Krijnen P, Derkx FH, Deinum J, Woittiez AJ, Postma CT, vd. Resistance to antihypertensive medication as predictor of renal artery stenosis: comparison of two drug regimens. *J Hum Hypertens. Ekim* 2001;15(10):669-76.
171. Valabhji J, Robinson S, Poulter C, Robinson AC, Kong C, Henzen C, vd. Prevalence of renal artery stenosis in subjects with type 2 diabetes and coexistent hypertension. *Diabetes Care. Nisan* 2000;23(4):539-43.
172. Rigatelli G, Roncon L, Rinuncini M, Giordan M, Bedendo E, Panin S, vd. Angiographic characteristics of renal arterial disease over the spectrum of coronary artery disease. *Am J Nephrol. Nisan* 2005;25(2):116-20.
173. Cohen MG, Pascua JA, Garcia-Ben M, Rojas-Matas CA, Gabay JM, Berrocal DH, vd. A simple prediction rule for significant renal artery stenosis in patients undergoing cardiac catheterization. *Am Heart J. Aralık* 2005;150(6):1204-11.
174. Vassallo D, Kalra PA. Atherosclerotic renovascular disease – epidemiology, treatment and current challenges. *Postępy W Kardiologii Interwencyjnej Adv Interv Cardiol. 2017;13(3):191-201.*
175. Dzielińska Z, Januszewicz A, Demkow M, Makowiecka-Cieśla M, Prejbisz A, Naruszewicz M, vd. Cardiovascular risk factors in hypertensive patients with coronary artery disease and coexisting renal artery stenosis. *J Hypertens. Mart* 2007;25(3):663-70.
176. Carlström M, Wilcox CS, Arendshorst WJ. Renal autoregulation in health and disease. *Physiol Rev. Nisan* 2015;95(2):405-511.
177. Rognant N, Guebre-Egziabher F, Bacchetta J, Janier M, Hiba B, Langlois JB, vd. Evolution of renal oxygen content measured by BOLD MRI downstream a chronic renal artery stenosis. *Nephrol Dial Transplant Off Publ Eur Dial Transpl Assoc - Eur Ren Assoc. Nisan* 2011;26(4):1205-10.
178. Gloviczki ML, Glockner JF, Lerman LO, McKusick MA, Misra S, Grande JP, vd. Preserved oxygenation despite reduced blood flow in poststenotic kidneys in human atherosclerotic renal artery stenosis. *Hypertens Dallas Tex* 1979. *Nisan* 2010;55(4):961-6.
179. Zhu X-Y, Chade AR, Rodriguez-Porcel M, Bentley MD, Ritman EL, Lerman A, vd. Cortical microvascular remodeling in the stenotic kidney: role of increased oxidative stress. *Arterioscler Thromb Vasc Biol. Ekim* 2004;24(10):1854-9.
180. Eirin A, Gloviczki ML, Tang H, Gössl M, Jordan KL, Woollard JR, vd. Inflammatory and injury signals released from the post-stenotic human kidney. *Eur Heart J. 14 Şubat* 2013;34(7):540-8.
181. Chade AR, Lerman A, Lerman LO. Kidney in early atherosclerosis. *Hypertens Dallas Tex* 1979. *Haziran* 2005;45(6):1042-9.

182. Schnackenberg CG. Physiological and pathophysiological roles of oxygen radicals in the renal microvasculature. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Şubat 2002;282(2):R335-342.
183. Hayran M, Hayran M. Sağlık Araştırmaları İçin Temel İstatistik. Ankara: Arf Ofset Matbacılık Yayıncılık;
184. Sanjuán R, Núñez J, Blasco ML, Miñana G, Martínez-Maicas H, Carbonell N, vd. Prognostic implications of stress hyperglycemia in acute ST elevation myocardial infarction. Prospective observational study. *Rev Esp Cardiol*. Mart 2011;64(3):201-7.
185. Pinheiro CP, Oliveira MDP, Faro GB de A, Silva EC, Rocha EAA da, Barreto-Filho JAS, vd. Prognostic value of stress hyperglycemia for in-hospital outcome in acute coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. Şubat 2013;100(2):127-34.
186. Karlıkaya C, Öztuna F, Aytemur Solak Z, Özkan M, Örsel O. Tütün Kontrolü. *Toraks Derg*. 2006;7(1):51-64.
187. Yeter E, Arslantaş U, Akçay M, Ayhan H. Hepsidin Koroner Arter Hastalığının Yaygınlık Ve Şiddetini Tahmin Ettirebilir. *Ortadoğu Tıp Derg*. 2(3):7-13.

7. EK

ETİK KURUL ONAYI



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
TÜRKİYE KAMU HASTANELERİ KURUMU
Ankara İli 1. Bölge Kamu Hastaneleri Birliği Genel Sekreterliği
SBÜ Ankara Numune SUAM
Klinik Araştırmalar Etik Kurul Başkanlığı

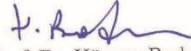


Sayı : E.Kurul -E-18-1764

1764-no'lu çalışma

Hastanemiz Kardiyoloji Kliniği'nden "Koroner Arter Hastalığı Yaygınlığı ile Koroner Anjiyografi Öncesi Bakılan KIM-1 Değeri Arasındaki İlişki" konulu çalışma incelenmiş olup, Etik açıdan oy birliğiyle uygun görülmüştür.

08.03.2018


Prof. Dr. Hürrem Bodur
Etik Kurul Başkanı

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

DEĞERLENDİRİLEN BELGE	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
				Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGE	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
DEĞERLENDİRİLEN BELGE	Belge Adı			Açıklama		
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 1764/2018	Tarih: 08.03.2018				
	Yukarıda bilgileri verilen SBU Ankara Numune SUAM Kardiyoloji Kliniği'nden Doç.Dr.Ender Örnek sorumlu olduğunda yapması planlanan ve Dr.Muhammed Kemal Kahyalar'ın tezi olan "Koroner arter hastalığı yaygınlığı ile koroner anjiyografi öncesi bakılan KIM-1 değeri arasındaki ilişki" isimli klinik araştırma başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekeceği, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.					
KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU						
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI		İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu				
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:		Prof. Dr. Hürrem BODUR				
Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet	Araştırma ile ilişki	Katılım *	İmza
Prof. Dr. Hürrem BODUR	Enf. Hast ve Kl. Mikrobiyoloji	SBU Ankara Numune SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>H. Bodur</i>
Prof. Dr. Sureyya BARUN	Tıbbi Farmakoloji	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	<i>S. Barun</i>
Prof. Dr. Ahmet Deniz BELEN	Beyin Cerrahi	SBU Ankara Numune SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>A. Belen</i>
Prof. Dr. Adem ÖZKARA	Aile Hekimliği	SBU Ankara Numune SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>A. Özkara</i>
Prof. Dr. İgal ÖZKOÇAK TURAN	Anestezi ve Reanimasyon	SBU Ankara Numune SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>I. Özkocak Turan</i>
Prof. Dr. Sezer KULAÇOĞLU	Patoloji	SBU Ankara Numune SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Kulaçoğlu</i>
Prof. Dr. Ozlem EVREN KEMER	Göz Hastalıkları	SBU Ankara Numune SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>O. Evren Kemer</i>
Prof. Dr. Alihan TUNCEL	Üroloji	SBU Ankara Numune SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	<i>A. Tuncel</i>
Doç. Dr. Doğan UNCÜ	Tıbbi Onkoloji	SBU Ankara Numune SUAM	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>D. Uncü</i>
Doç. Dr. İsmail KARABULUT	Fizyoloji	İncirtepe Üniversitesi Tıp Fakültesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>I. Karabulut</i>
Doç. Dr. Tanju TUTUNCU	Genel Cerrahi	SBU Ankara Numune SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>T. Tutuncu</i>
Uzm. Dr. Dilek KANYILMAZ	Halk Sağlığı	SBU Ankara Numune SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☐ H ☐	<i>D. Kanyılmaz</i>
Uzm. Dr. Seniz S. SULUBULUT	Tıbbi Farmakoloji	SBU Ankara Numune SUAM	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Sulubulut</i>
Avukat Buket ÖZBEK	Hukuk	Ankara Barosu	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>B. Özbek</i>
Selma KOBAL	İş İdaresi	Emekli	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	<i>S. Kobal</i>

* Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkan Yardımcısı
Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Sureyya BARUN

