T.C
DR. SİYAMİ ERSEK
GÖĞÜS KALP ve DAMAR CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ST ELEVASYONU OLMAYAN AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA ERKEN DÖNEMDE ÖLÇÜLEN KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN DEĞERİ İLE KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. MEHMET EREN

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

DR. GÖNÜL ZEREN

İSTANBUL – 2009

T.C
DR. SİYAMİ ERSEK
GÖĞÜS KALP ve DAMAR CERRAHİSİ
EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

ST ELEVASYONU OLMAYAN AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA ERKEN DÖNEMDE ÖLÇÜLEN KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN DEĞERİ İLE KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİ ARASINDAKİ İLİŞKİ

TEZ DANIŞMANI
DOÇ.DR. MEHMET EREN

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

DR. GÖNÜL ZEREN

İSTANBUL – 2009

Türkiye' de Göğüs Kalp Damar Cerrahisinin kurulması ve geliştirilmesinde büyük emeği olan, hastanemizin kurucusu, merhum Prof. Dr. Siyami Ersek'i saygıyla anıyorum.

Sayın Başhekimimiz Prof. Dr. İbrahim Yekeler' e,

Başta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum hocam Doç. Dr. Mehmet Eren'e;

Değerli Kardiyoloji Klinik Şeflerimiz, Doç. Dr. Ahmet Narin, Dr. Tuna Tezel, Doç. Dr. Neşe Çam, Doç. Dr. Gülşah Tayyareci, Doç. Dr. Kadir Gürkan, Doç. Dr. Kemal Yeşilçimen, Doç. Dr. Osman Bolca, Doç.Dr. Abdurrahman Eksik'e, Kardiyoloji Şef yardımcılarımız Dr. Hasan Refi Sunay, Dr. M. Öner Engin, Doç. Dr. İzzet Celal Erdinler, Doç. Dr. Ayşe Emre, Doç. Dr. Nurten Sayar, Dr. Recep Öztürk, Doç. Dr Hülya Kaşıkçıoğlu ve Doç. Dr. Şennur Ünal'a;

Aynı ekibin parçası olmaktan mutluluk duyduğum, eğitimim boyunca desteklerini esirgemeyen başta değerli ablam Uz. Dr. Betül Erer olmak üzere, Uz. Dr. A. Lütfü Orhan ve Doç. Dr. Zekeriya Nurkalem'e;

Tez çalışmama katkılarından dolayı Uz. Dr. Hüseyin Aksu ve kütüphane sorumlusu Kezban Yazıcı' ya,

Diğer tüm kardiyoloji başasistan, uzman ve asistan arkadaşlarıma;

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum Doç. Dr. Nevzat Uslu ve hastanemizde görev yapmış tüm doktorlara;

Hastanemiz Kalp ve Damar Cerrahisi, Göğüs Cerrahisi ve Anestezi kliniklerinin başta değerli hocaları olmak üzere tüm doktorlarına;

Hastanemiz hemşireleri, sağlık personeli ve diğer tüm çalışanlarına;

Hayattaki en büyük şansım Ailem ve;

ANNEME

Teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimimin başlarında kaybettiğim ablamın anısına.....

Dr. Gönül ZEREN

İÇİNDEKİLER

	Sayfa no :
1. GİRİŞ ve AMAÇ	5
2. GENEL BİLGİLER	7
3. PATOFİZYOLOJİ	10
4. KLİNİK TANI	14
4.1 Miyokart hasar belirteçleri	17
4.2 Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein	20
5. RİSK DERECELENDİRİLMESİ	24
6. KORONER ANJİOGRAFİ	26
6.1 Erken İnvazif Girişim	28
6.2 Aterogenez ve koroner plak oluşumu	30
6.3 KAH ciddiyetinin anjiografik değerlendirilmesi	33
6.4 Koroner anjiografi skorlamaları	35
7. GEREÇ VE YÖNTEM	39
8. BULGULAR	41
9. TARTIŞMA VE SONUÇ	46
10. KAYNAKLAR	51

KISALTMALAR

KAH: Koroner arter hastalığı

AMI: Akut miyokart infarktüsü

AKS: Akut koroner sendrom

NSTE-AKS: ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom

H-FABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein

KAG: Koroner anjiografi

MI: Miyokart infarktüsü

USAP: Stabil olmayan angina

ACC / AHA: Amerikan Kardiyoloji Derneği

CCS: Kanada Kardiyoloji Topluluğu

CK-MB: Kreatin fosfokinaz miyokardiyal band

AST: Aspartat aminotransferaz

LDH: Laktat dehidrogenaz

cTn T, I: Kardiyak troponinler

CRP: C-Reaktif protein

İL-6: interlökin 6

EKG: Elektrokardiyografi

CABG: Koroner arter by-pass greftleme

PTCA: Perkütan transluminal koroner anjioplasti

PCI: Perkütan koroner girişim

IVUS: İntravasküler ultrasonografi

LV: Sol ventrikül

GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar günümüzde endüstrileşmiş ülkelerde ölümün önde gelen nedelerindendir ve gelişmekte olan ülkelerde de böyle olması 2020'li yıllarda beklenmektedir.[1] Bunlar arasında Koroner Arter Hastalığı (KAH), kardiyovasküler hastalığın en yaygın ortaya çıkan şeklidir ve yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. İskemik kalp hastalıklarının klinik ortaya çıkış şekilleri arasında sessiz iskemi, kararlı angina pektoris, kararsız angina, miyokard infarktüsü, kalp yetmezliği ve ani ölüm gelmektedir. Avrupada tüm tıbbi akut hastaneye yatışların çok büyük oranını göğüs ağrısı bulunan hastalar oluşturur.[2] Her yıl ABD'de 1.4 milyon[3] ve dünya çapında 4 milyondan fazla insan NSTE-AKS (ST elevasyonsuz akut koroner sendrom) tanısı ile hastaneye yatmaktadır. Bu sayılar obezite ve diyabet prevalansının artmasına paralel olarak gittikçe artmaktadır.[4]

Kardiyak ağrı ile başvuran çok büyük hasta grubu içinde Akut Koroner Sendromu (AKS) olanların ayırtedilmesi tanısal bir güçlük oluşturmaktadır. Bu güçlük semptomları veya elektrokardiyografik özellikleri belirgin olmayan kişilerde özellikle söz konusudur. Çağdaş tedavilere rağmen AKS hastalarında ölüm, MI (Miyokart İnfarktüsü) ve yeniden hastaneye yatış oranları çok yüksektir.

AKS tanısında tipik göğüs ağrısı ve iskemik EKG değişikliğinin yanında kardiyak enzimlerin rolü büyüktür. CK (kretin kinaz), CK-MB (kreatin kinaz MB izoenzimi), miyoglobin, kardiyak troponinler, LDH (laktat dehidrogenaz), AST (aspartat transaminaz) gibi klasik biyobelirteçlerin ötesinde son zamanlarda birçok yeni biyobelirteç ile ilgili çalışmalar yapılmaktadır. Klasik biyobelirteçlerden miyoglobin erken dönemde yükselmesine rağmen spesifitesi düşüktür. Bunun yanında kardiyak

spesifitesi yüksek olan troponinler ise AKS hastalarında ancak 6.saatten sonra yükselmektedir. Halen daha erken dönemde yükselen ve spesifitesi yüksek kardiyak enzimlere ihtiyaç vardır. Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) akut myokardiyal hasara bağlı sarkolemmal hasarı göstermede yeni bir biyokimyasal belirteç olup, erken tanı ve risk belirlemede kullanılabilmektedir.[5,6,7] H-FABP düşük molekül ağırlıklı, sitoplazmik bir protein olup, semptomların başlangıcından sonra 1-3 saat içinde plazmada saptanır, 4-8 saatte pik değere ulaşır ve 24 saatte normale iner. Yatakbaşı pratik kullanımı ve hızlı sonuç vermesi AKS hastalarında hızlı tanı ve risk belirlemeye olanak sağlar. Miyokardiyal iskemiye bağlı erken dönemde yükselmesi ve myoglobine göre daha spesifik olması diğer bir avantajıdır.[7,8,9]

NSTE-AKS hastalarında tedavide antiiskemik tedavi ve koroner revaskülarizasyon(perkütan, cerrahi) kullanılmaktadır. NSTE-AKS için revaskülarizasyon anginayı ve sürmekte olan miyokard iskemisini gidermek, MI ve ölüme ilerlemeyi önlemek amacıyla yapılır. Miyokard revaskülarizasyonu endikasyonu ve tercih edilen yaklaşım (PTCA-CABG) koroner anjiografide saptanan lezyonların yaygınlık ve şiddetine, hastanın durumuna ve komorbiditeye bağlıdır.

Tez çalışmamızda NSTE-AKS hastalarında erken dönemde yükselen H-FABP değerinin, erken riskin değerlendirilmesinde kullanımı ve koroner arter hastalığı ciddiyeti ile ilişkisi araştırıldı.

GENEL BİLGİLER

Akut koroner sendrom ilk olarak M.Ö. 2600 yılında Eber papiruslarında tanımlanmıştır. Bu tanımlamaya göre 'eğer kollarında, kalbin yanında ağrı ile birlikte kalp rahatsızlığı olan bir kişi görürseniz, ölüm yakındır.' denmektedir. Bu tanım günümüze de uygundur ancak prognoz yüzyıllar geçtikçe değişmiştir.

AKS, miyokard nekrozu ile beraber olsun ya da olmasın, koroner arter hastalığının kritik fazının açığa çıkması ile oluşan klinik tablonun genel adıdır. Bir koroner arterin kan akımında ve arterin beslediği miyokard bölgesinde iskemiye yol açan, ani bozulmaya bağlı tüm durumları içerir.

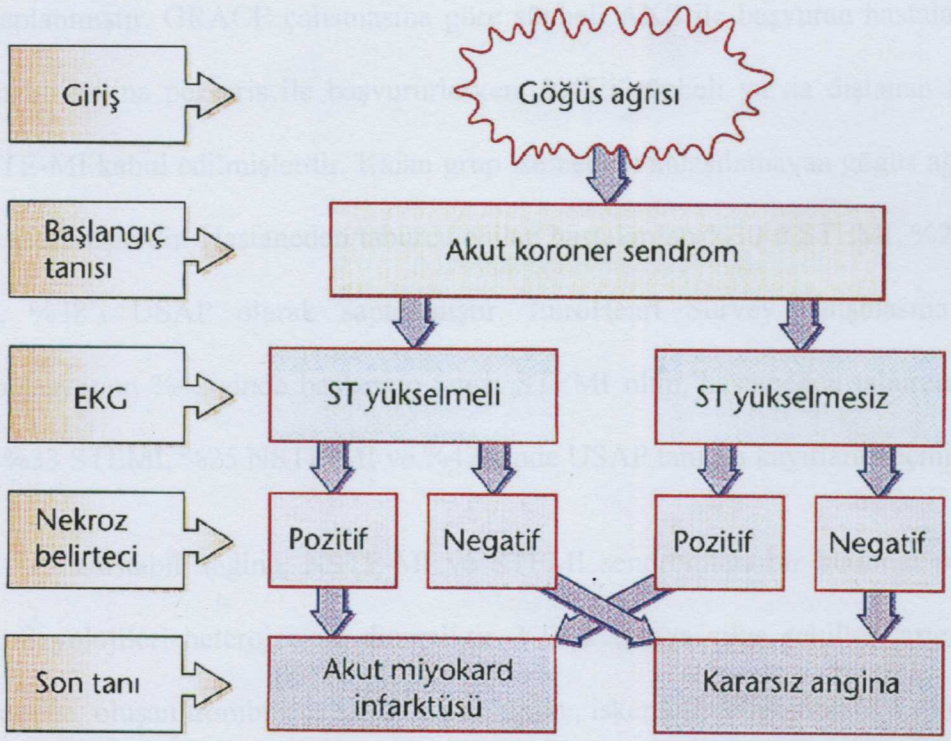
Patofizyolojileri ve klinik ortaya çıkış şekli benzer olmakla beraber tedavi yaklaşımı ve uzun dönem prognoz farklılığı nedeniyle akut koroner sendromlar, EKG'de ST elevasyonun varlığına bağlı olarak 2 sınıfta incelenir.[10]

1. ST Elevasyonlu AKS (STE -AKS)

2. ST Elevasyonu Olmayan AKS (NSTE-AKS)

Akut göğüs ağrısı bulunan, ama sürekli ST segment yükselmesi bulunmayan NSTE-AKS grubundaki hastalarda daha çok, sürekli veya geçici ST segment çökmesi, T dalgasının tersine dönmesi, düz T dalgaları, T dalgalarının yalancı normalleşmesi görülür. Başlangıçta hiçbir EKG değişikliği gözlenmeyebilir. Bu hastalarda ilk yaklaşım iskeminin ve semptomların hafifletilmesi, hastaların seri EKG ile izlenmesi ve kalp kası hasarı belirteçlerinin ölçülmesidir. ST elevasyonu olmayan akut koroner sendromlar kalp kası hasarı belirteçlerinin yükselmesi ile ilişkili olarak NSTE-MI (ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü) ve USAP (stabil olmayan angina pektoris/karasız

angina/unstabil angina) olarak ayrılır.[11] Unstabil angina terimi, kronik stabil angina ve miyokard infarktüsü arasında bulunan bir sendromu tanımlar. Göğüs ağrısı yeni başlangıçlı olabilir, istirahatte artabilir veya daha öncesinde var olan stabil anginanın şiddetinde artış ile ortaya çıkabilir. Unstabil angina olarak tanı konulan hastaların %2 ile %15'inde, daha sonrasında Q dalgalı MI gelişir. Günümüzde USAP hastaneye yatışların en sık nedenlerinden biridir.[12](şekil 1)



Şekil 1: Akut koroner sendromlarda kullanılan terminoloji

Son 20 yılda KAH'dan korunma çabalarının bir sonucu olarak NSTE-AKS görülme oranı artmıştır ve giderek artmaktadır.[13,14] NSTE-AKS tanısının konulması STEMI (ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü) tanısından daha güçtür. Bu nedenle

yaygınlığının hesaplanması da zordur.[15] Genelde veriler NSTE-AKS'nin yıllık görülme sıklığının STEMI'dan daha yüksek olduğunu düşündürmektedir.

Kayıtlı bilgilere dayanılarak, tüm akut koroner sendrom insidansının, STEMI insidansının yaklaşık üç katı kadar olduğu kabul edilmektedir. NSTE-AKS için yıllık hastaneye başvuru sıklığının 1000 kişi başına 3 civarında olduğu düşünülmektedir. AKS spektrumu içinde yer alan STEMI, NSTE-MI ve stabil olmayan anjina pektoris relatif prevalansları GRACE ve EuroHeart Survey çalışma kayıtları baz alınarak hesaplanmıştır. GRACE çalısmasına göre şüpheli AKS ile başvuran hastaların %44'ü unstabil anjina pektoris ile başvururlarken, %45'i şüpheli ya da dışlanan STEMI ve NSTE-MI kabul edilmişlerdir. Kalan grup ise nedeni anlaşılamayan göğüs ağrısı olarak kaydedilmişlerdir. Hastaneden taburcu edilen hastalardan %30'u STEMI, %25'i NSTE-MI, %38'i USAP olarak saptanmıştır. EuroHeart Survey çalışmasına göre ise popülasyonun %42'sinde başlangıç tanısı STEMI olup, hastaneden taburculuk anında ise %33 STEMI, %25 NSTE-MI ve %42'sinde USAP tanıları kayıtlara geçmiştir. [16,17]

Unstabil angina, NSTE-MI ve STEMI sendromları bir bütünün parçalarıdır. Patofizyolojileri heterojen ve dinamiktir. Klinik ortaya çıkış şekilleri arter hasarının şiddetine, oluşan trombüsün büyüklük ve tipine, iskeminin büyüklüğü ve süresine, daha önceki miyokard nekrozunun miktarına bağlı olarak değişir. İskeminin büyüklüğü; iskemiyi ortaya çıkaran arterin miyokard dağılımına, iskemi ortaya çıkaran stenozun şiddetine, kollateral dolaşımın olması veya olmamasına, kanın oksijenlenmesini belirleyen faktörlerin etkilenmesine ve kalp hızı, kan basıncı ve kontraktiliteyi içeren artmış myokard gereksinimine bağlıdır.

PATOFİZYOLOJİ:

Ateroskleroz, kronik, çok odaklı, immünoenflamatuar, fibroproliferatif ve temelde yağ birikimi nedeniyle orta büyüklükteki ve büyük arterlerde ortaya çıkan bir hastalıktır.[18] Koroner arter hastalığı iki farklı süreci içerir. Sabit, çok az tersine çevrilebilir olan, on yıllar içinde damar lümeninin aşamalı olarak daralmasına neden olan bir süreç (ateroskleroz) stabil koroner arter hastalığını tanımlar. Diğer süreç ise; dinamik, potansiyel olarak geriye çevrilebilir olan, yavaş ilerlemeye ani ve beklenmedik şekilde nokta koyarak hızlı, tam veya kısmi koroner tıkanmaya yol açan (tromboz veya vazospazm veya ikisi birlikte) akut koroner sendromu sürecidir.[19,20] Akut koroner sendromların nedeni genellikle kararsız bir aterosklerotik plağın rüptürü ve ardından sorumlu lezyonun üzerini trombositten zengin bir trombüsün örterek şiddetli daralmaya sebep olmasıdır.[21,22] Kan sunumundaki bu ani azalma genellikle göğüs ağrısına ve iskemik EKG değişikliklerine sebep olur ve uzun süreli olduğunda miyokard nekrozu ve enzim yükselmesine sebep olur. Daha nadir olarak neden miyokard oksijen gereksiniminin, sunumunun üzerinde artarak benzer bir klinik tabloya yol açmasıdır. (örneğin; hipertroidi, anemi, ateş, feokromasitoma, AV fistül gibi) Akut koroner sendromlarda tedavi stratejilerinin de anlaşılmasına olanak sağlayan 7 temel fizyopatolojik unsurun iyi anlaşılması önemlidir.

HASSAS PLAK:

Kararlı plaklar ile karşılaştırıldığında kararsızlığa ve yırtılmaya yatkın plaklarda büyük bir lipid çekirdeği vardır, düz kas hücrelerinin yoğunluğu düşüktür, enflamatuar hücre konsantrasyonu yüksektir ve lipid çekirdeğini örten fibröz başlık incedir.[23] Plak hassasiyeti plağın bulunduğu yere plak boyutuna, çepeçevre duvar

gerilimine ve luminal plak yüzeyi üzerindeki akımın etkisine de bağlıdır. En sık etken plak yırtılması iken plakta yüzeyel aşınma (kadınlarda daha sık), plak içi kanama ve kalsifiye nodülün aşınması da neden olabilir.[24] Plak yırtılması karmaşık süreci içinde temel unsurun inflamasyon olduğu ortaya çıkarılmıştır. Akut koroner sendromlarda sıklıkla birden fazla ülsere plak mevcuttur ve anjiografi[25] IVUS[26] (intravasküler ultrasonografi), anjioskopi[27] ve sorumlu olmayan koroner vasküler yataklardaki miyeloperoksidaz gibi inflamatuar belirteçlerin salınımı ile gösterilebilirler.[28]

KORONER TROMBOZ:

Akut koroner sendromlarda koroner tromboz, genellikle hassas bir plak bölgesinde gelişir. Plak yırtıldıktan sonra açıkta kalan lipidden zengin çekirdek oldukça trombojeniktir[29] ve yüksek konsantrasyonda doku faktörü içerir. Tromboz, plak yırtılması veya aşınması bulunan bölgeden başlayabilir ve damar darlığının şiddetinde hızlı değişikliklere yol açarak tama yakın veya tam damar tıkanmasına neden olabilir. NSTE-AKS hastalarında trombüs trombositten zengin ve kısmen veya aralıklı tıkayıcıdır. USAP için koroner anjiografi yapılan hastaların %35 ile %52'sinde intrakoroner trombüs gösterilebilir.[30,31] Tespit oranı anjioskopi kullanılırsa %70 ile %93'lere yükselmektedir.[32,33] Anjiografide trombüs tespit edilmesi rekürren iskemi ve MI (Miyokard İnfarktüsü) için artmış risk teşkil eder.[30]

HASTA ÖZELLİKLERİ:

AKS hastalarında kararsız plakların yapısının diffüz olduğuna ilişkin deneysel ve klinik kanıtlar artmaktadır.[34,35] Hiperkolesterolemi, sigara alışkanlığı ve fibrinojen düzeyi artışının bu hastalardaki kararsızlığa katkıda bulunarak trombotik

komplikasyonlara yol açtığı bildirilmiştir. Bu nedenle yineleyen iskemik olaylara neden olan yüksek risk profilinin kararlı hale getirilmesi hayati önem taşır.

ENDOTEL İŞLEV BOZUKLUĞU:

Koroner tonustaki küçük değişiklikler miyokarda giden kan akımını büyük oranda etkileyebilir ve böylece dinlenme durumunda veya egzersiz sırasında akım yetersizliğine neden olabilir. Vazospazm en sık; aterosklerotik plakların bulunduğu yerlerde, trombositler ve koroner içinde trombüsler tarafından salınan serotonin, tromboksan A2 ve trombin gibi lokal vazokonstriktör maddelerin ortaya çıkmasıyla oluşur. Endotelyal işlev bozukluğu prognoz ile bağlantılıdır.[36,37]

HIZLANMIŞ ATEROSKLEROZ:

Ağır endotel hasarının yol açtığı düz kas hücresinde çoğalma hızlanmış aterosklerozun kritik başlangıcıdır. Perkütan koroner revaskülarizasyon bekleyen hastalarda yapılan çalışmalarda aterosklerotik daralmaların hızlı ilerlemesinin sık olduğu ve karmaşık daralmalardan kaynaklanan riskin düz lezyonlarda beklenenden daha fazla olduğu gösterilmiştir.[38]

İKİNCİL MEKANİZMALAR:

Miyokardın oksijen tüketiminde artış ve oksijen sunusunda azalmaya yol açan kalp dışı mekanizmalar, koroner darlık olsun ya da olmasın bir akut koroner sendrom atağı başlatabilirler. Oksijen tüketiminde artışla ilgili mekanizmalar arasında ateş, taşikardi, tirotoksikoz, hiperadrenerjik durum, ani duygusal gerilim ve sol vetrikül art yük artışı (hipertansiyon, aort darlığı) vardır. Oksijen sunusunda azalma ile ilişkili durumlar; anemi, methemoglobinemi ve hipoksemi gibidir.[39]

MİYOKARD HASARI:

NSTE-AKS hastalarında yapılan patoloji çalışmaları sorumlu damar tarafından beslenen miyokardla ilişkili bulguların geniş bir spektrumu olduğunu ortaya çıkarmıştır. Miyokard normal olabilir veya değişken derecelerde nekroz bulunabilir. Myokard nekrozu odaklarının inflamasyon alanlarıyla çevrili olduğu gösterilmiştir. Myokard nekrozuna bağlı olarak çeşitli kardiyak protein ve inflamatuar belirteçlerin kandaki seviyelerinde artış olur. Klinik uygulamada bu küçük hasarlar yalnızca kardiyak troponin T veya troponin I artışı ile saptanabilir.[40]

KLİNİK TANI:

NSTE-AKS'ların klinik ortaya çıkış şekli çok çeşitli semptomları kapsar. Geleneksel olarak birkaç ortaya çıkış şekli ayırt edilmektedir. Bunlar:

- İstirahatte ortaya çıkan 20 dakikayı aşan tipik (angina) göğüs ağrısı
- Yeni başlayan şiddetli angina (Kanada Kardiyovasküler Topluluğu (CCS) sınıflandırmasına[41] göre sınıf 3)
- Daha önce kararlı olan anginanın en az CCS 3 angina özelliği ile (kreşendo angina) kısa süre önce kararsız hale gelmesi
- MI sonrası angina olarak tanımlanır.

Hastaların %80'inde uzun süreli ağrı gözlenirken, yalnızca %20'sinde de novo (yeni başlangıçlı) veya hızlanmış angina gözlenir.[42]

NSTE-AKS'nin klinikte tipik ortaya çıkış şekli sol kol, boyun veya çeneye yayılan aralıklı (genellikle birkaç dakika süren) veya sürekli olabilen retrosternal göğüs ağrısıdır (angina). Basınç hissi veya ağırlık olarak hissedilir. Bu semptomlara terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi belirtiler de eşlik edebilir. Ancak NSTE-AKS' nin atipik ortaya çıkış şekilleri de ender değildir.[43] Atipik semptomlar arasında epigastrik ağrı, kısa süre önce başlayan sindirim güçlüğü, batıcı göğüs ağrısı, plöretik özellikte göğüs ağrısı veya nefes darlığında artış yer almaktadır.

Braunwald tarafından kararsız anginaya ilişkin bir sınıflandırma geliştirilmiştir.[44] Bu sınflandırma; ağrı şiddeti, ağrının ortaya çıktığı durumlar ve

başlaması ile ilişkili başlatıcı faktörler temelinde yapılmıştır. Daha sonra prognostik bir araç olarak geçerliliği kanıtlanmıştır.[45] (tablo 1)

Tablo 1: Braunwald kararsız angina sınıflaması

Semptom şiddetine göre
I. Egzersiz ile semptom
II. Subakut istirahat ağrısı (2-30 günler arası)
III. Akut istirahat ağrısı (son 2 gün içinde)
Tetikleyici faktöre göre
A. Sekonder (myokardiyal iskemiyi şiddetlendiren durum arlığında)
B. Primer
C. Postinfarktüs (akut myokard infarktüsünden sonraki iki hafta içinde)
Tedavinin yoğunluğuna göre
1. Tedavisiz
2. Genel anginal tedavi
3. Maksimal tedavi

Klinik tanıda öykü, fizik muayene, EKG yanında biyokimyasal belirteçlerin önemi büyüktür. Biyokimyasal belirteçlerden en sık miyokard hasar belirteçleri kullanılır. Bunlar arasında cTnT (kardiyak troponin T), cTnI (kardiyak troponin I), CK-MB, miyoglobin sayılabilir. Bu belirteçlerden bazıları (troponinler gibi) tanıda olduğu kadar risk değerlendirmesinde de önemlidir.[46] Bu yüzden AKS ile başvuran hastalarda seri bir şekilde serum biyobelirteçlerin ölçümleri yapılmalıdır. Bu seri ölçümler neticesinde başlangıçta USAP kabul edilen hastaların %21'inden fazlası NSTE-MI tanısı alırlar.

MİYOKARD HASARI BELİRTEÇLERİ:

TROPONİN, CK/CK-MB

Kardiyak troponinler myokard hasarına duyarlı ve özgül göstergelerdir[47] ve AKS tanılarında tercih edilen belirteçlerdir.[11] İskelet kası hasarının miyokardiyal hasar ayırımında, akut koroner sendromlarda oluşan minör miyokardiyal hasarın değerlendirilmesinde, tedavi öncesi yüksek riskin belirlenmesinde, perioperatif miyokardiyal hasarın değerlendirilmesinde, infarkt alanının büyüklüğünün saptanmasında ve tedavide reperfüzyonun değerlendirilmesi gibi bir çok alanda kullanılmaktadır.[48,49] Kısa ve uzun dönem çalışmalar, troponin düzeylerinin ölüm, kombine ölüm ve MI riski ile ilişkili olduğunu göstermiştir[50,51] ve troponin düzeyi arttıkça riskin derecesi de artar.[52,53] Yine troponin düzeylerinin CK-MB düzeylerinden daha fazla prognostik değeri olduğu gösterilmiştir.[54] NSTE-AKS ve normal CK-MB düzeyleri ile başvuran hastaların %30' unda troponin düzeyleri yüksek tespit edilmiştir.[52,55,56] ve bu hastaların prognozu da kötüdür. Troponin T ile egzersiz testinin kombinasyonu düşük, orta ve yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılabilir.[57]

Myokard nekrozunun yaygınlığı artmış mortalite için önemli bir belirleyicidir. Troponinler CKMB' ye oranla küçük alanlardaki miyokard nekrozunu gösterme açısından sensitif ve spesifik markerlardır. 24 saat içinde yapılan ölçümler gelecek kardiyak hadiseler açısından riskli hastaları değerlendirmede önemlidir. Birkaç küçük çalışmada ST yükselmesi veya depresyonu, dal bloğu, T dalga inversiyonu ile hastaneye başvuran CK-MB yüksekliği olmaksızın artmış troponin düzeyleri olan hastaların kardiyak hadiselerinin kontrol grubuna oranla artmış olduğu gösterilmiştir.[58,59] Yapılan daha büyük çalışmalarda artmış troponin T düzeyleri olan hastaların 30 günlük mortalite

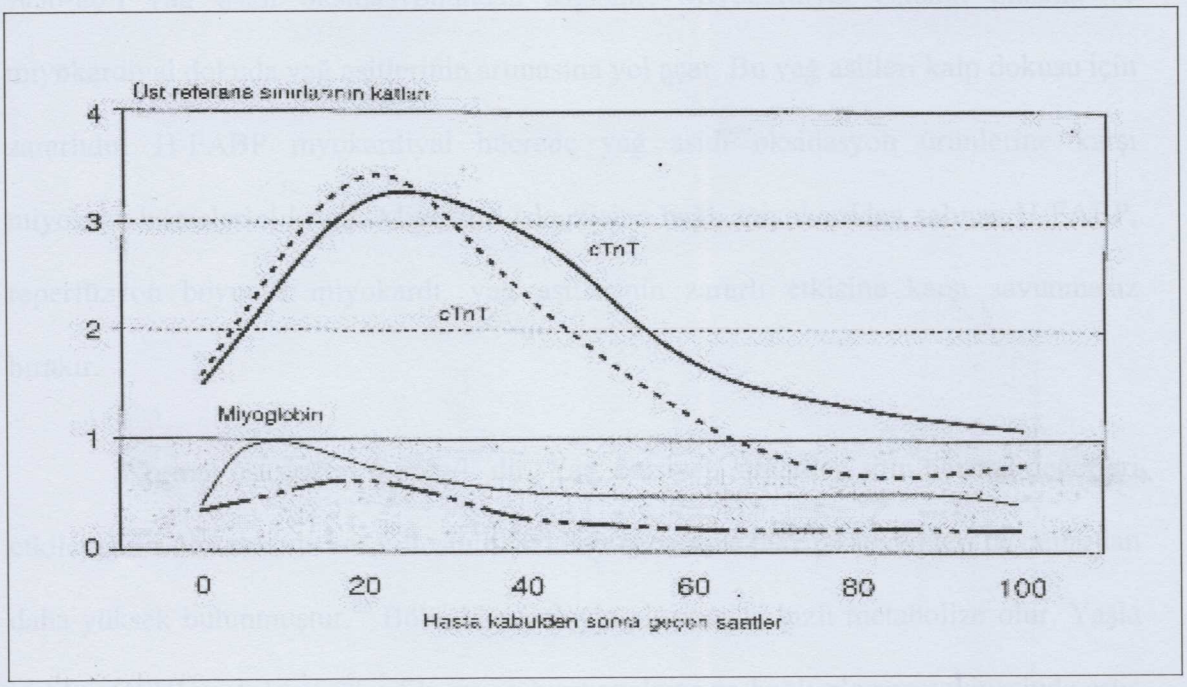
hızının anlamlı şekilde artmış olduğunu göstermiştir. Antman ve arkadaşları tarafından troponin I NSTE-AKS ile hastaneye başvuran 1404 hastada yapılan çalışmada; troponin düzeyi yüksek olan hastalarda 42 günlük mortalitenin anlamlı olarak yüksek olduğu gösterilmiştir.[56] Hastaneye yatışın 6. gününde yapılan koroner anjiografi sonuçlarıyla artmış troponin seviyelerinin ciddi koroner arter hastalığını (%75 ve daha üzerinde major koronerlerin obstrüksiyonu) yüksek bir spesifite ile (%90) belirlediği fakat negatif prediktif değeri düşük olduğu (%23) saptanmıştır. Çünkü bazı hastalarda yüksek toponin T değerleri olmamasına rağmen ciddi koroner hastalığı bulunabilmektdir. Yine Antman ve arkadaşları tarafından troponin I seviyeleri yüksek olan ve olmayan 2 grup anjiografik olarak değerlendirilmiş ve hasta damar sayısı, trombüs açısından 2 grup arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır.[52] Sonuç olarak troponinlerin hasta damar sayısı yada darlık yüzdesinden çok hastalarda ilerde gelişebilecek koroner olayları öngörebilecek bir biyomarker olduğunu düşündürmektedir. Çalışmalar hastaların serum troponin düzeylerine göre düşük ve yüksek risk gruplarına ayrılarak yüksek risk grubunda olan hastalar için erken revaskülarizasyon ve agresif tedavinin daha faydalı olacağı ve düşük risk grubuna ise konservatif yaklaşımın uygun olacağını desteklemektedir.

Artmış troponin düzeyleri akut koroner sendromun patofizyolojisi ile de ilişkilidir. [60] Miyosit nekrozu ile sonuçlanan emboliye neden olan rüptüre olmuş ya da ayrılmış plakların trombojenik aktivitesini yansıtabilirler.[60] Çeşitli anjiografik çalışmalarda trombüs, komplex lezyonlar ve TIMI akımındaki bozukluğu gösteren kanıtların troponin seviyeleri yüksek olanlarda daha sık olduğu bildirilmiştir[61]. Troponin düzeyleri tedaviyi yönlendirmede de önemlidir. Hangi hastaların düşük

molekül ağırlıklı heparinden, glikoprotein IIb/IIIa antogonistlerinden ve erken revaskülarizasyondan fayda görebileceğini belirleyebilir.[56]

Troponinler miyokard nekrozunun çok duyarlı belirteçleri olmalarına rağmen yüksek düzeyleri miyokardiyal iskemi ve ya PCI dışında da tespit edilebilir.[62]AKS dışında yüksek troponin düzeylerinin en sık nedenleri; atriyal veye ventriküler taşikardiler, sağ ventriküler MI ile birlikte pulmoner emboli, kalp yetersizliği, kardiak cerrahi, miyokarditler ve böbrek yetmezliğidir.[63]

MI hastalarında troponinlerde ilk artış periferik kanda 3-4 saat sonra ortaya çıkar. Troponin düzeyleri kontraktil aparatın proteolizi nedeniyle 2 haftaya kadar yüksek düzeyde seyreder. NSTE-AKS hastalarında troponinlerde hafif artış yalnızca 48-72 saat arasında ölçülebilir.[64] (Şekil 2) En iyi sensitivite ve spesifite aralığı semptom başlangıcından 12–16 saat aralığıdır.



Şekil 2: Miyokard hasar belirteçlerinin kanda yükselme süreleri.

KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN (H-FABP):

H-FABP (yağ asidi bağlayıcı protein) düşük molekül ağırlıklı (15 kDa), sitozolik, solubl(eriyebilir), non-enzim bir proteindir.[65] Kalp dokusunda bol miktarda bulunmakla beraber iskelet kası, beyin, böbrek, karaciğer, yağ dokusu ve barsaklarda da az miktarda bulunur. İnfarkt semptomlarının başlangıcından 1,5 saat içinde kanda yükselmeye başlar. 6-8 saatte pik yapar ve 24-36 saatte tamamen kaybolur.[66] İlk kez 1988 yılında AMI hastalarında, hasarlı miyokarddan salındığı gösterilmiştir.[67] Yağ asitlerine hücre içinde yüksek afinite ile bağlanarak, yağ asidlerinin hücre içindeki transferinde görevlidir. Bu proteinler hücre içinde bulunduğundan normal koşullarda plazmada bulunmazlar. H-FABP iskemiye bağlı olarak myokard dokusundan salınır ve plazmada konsantrasyonu artar.

Kalp dokusunun en büyük enerji kaynağı yağ asitleridir. Enerji kaynağının %50-80'i yağ asidi oksidasyonundan sağlanır. Miyokardiyal iskemi, plazma ve miyokardiyal dokuda yağ asitlerinin artmasına yol açar. Bu yağ asitleri kalp dokusu için zararlıdır. H-FABP myokardiyal hücrede yağ asidi oksidasyon ürünlerine karşı miyokard hücrelerini korur. Miyokard iskemisine bağlı miyokarddan salınan H-FABP, reperfüzyon boyunca miyokardı, yağ asitlerinin zararlı etkisine karşı savunmasız bırakır.

Normal üst değeri 6 mcg/l' dir. Yaş, cinsiyet, sirkadien ritm normal değerleri etkileyebilir. Erkeklerde kas kitlesinin fazlalığı nedeniyle plazma seviyeleri bayanlardan daha yüksek bulunmuştur.[68] Böbrekler yoluyla plazmadan hızlı metabolize olur. Yaşla birlikte GFH'nın (glomerüler filtrasyon hızı) azalmasına bağlı plazma seviyesinde artış

olur. Aşırı egzersiz ve iskelet kası hasarı ile plazmaya salınımı artığından kan seviyesi artar.[72,73]

H-FABP kalpte bol bulunmasına rağmen kardiyak spesifik değildir. H-FABP büyüklüğü, hücre içindeki lokalizasyonu, salınımı ve klirensi açısından miyoglobine benzer özellikler gösterir. Ancak miyoglobinle karşılaştırıldığında, miyoglonine göre kalp kasında 5 kat daha az bulunur. (H-FABP 0,5 mg/g, miyoglobin 2,5 mg/g) Plazmada ise normal bazal konsantrasyonları miyoglobinden daha düşüktür. (H-FABP 2 mcg/l, myoglobin 32 mcg/l) Her iki biyomarker da erken dönemde yükselirken H-FABP erken dönemde myoglobinden daha spesifik bir biyomarkerdır. Bu nedenle miyoglobinden daha uygun bir marker olarak düşünülmektedir.

Myokardiyal hasarın erken tanısında kullanılabileceğini gösteren özellikleri şunlardır:

- Miyokard hücrelerinde yüksek konsantrasyonda, solubl bir protein olarak bulunur.
- Sitoplazmik alanda hapsedilmiş olarak bulunur.
- Düşük moleküler ağırlıklıdır.
- Nispeten doku spesifiktir. Kalp dışı dokulardaki dağılımı CK-MB' ye benzerdir.
- Miyokardiyal hasar başlangıcından kısa süre içinde plazma ve idrarda tespit edilir.

H-FABP İLE İLGİLİ YAPILAN BAZI ÇALIŞMALAR:

- 1988'de Glatz ve arkadaşları tarafından AMI erken tanısında yeni bir biyokimyasal marker olarak ileri sürülmüş ve bu birkaç çalışma ile gösterilmiştir. Normal şartlarda plazma konsantrasyonu 5>mcg/l' dir. Bu çalışmalarda semptomların başlangıcından 30-210 dakika içinde %80 üzerinde sensitivite ile kanda yükselidiği gösterilmiştir. 0-6 saat içinde diğer kardiyak biyomarkerlar CK, CK-MB, troponinlerin sensitiviteleri %64 bulunmuştur.[67]

- Kleine tarafından yapılan çalışmada iskelet kası hasarı ile kardiyak hasarın ayırımında miyoglobin/H-FABP oranı kullanılmıştır. Ancak bu oranının tek başına H-FABP ölçümünden ek bir fayda sağlamadığı gösterilmiştir.[74]

- Tsuji tarafından 1993'te USAP hastalarında çalışılmıştır. Bu çalışmada H-FABP normal sınırı 0.0-0.6 mcg/l olarak belirtilmiştir. USAP hastalarında 3.5+/-1.7 mcg/l AMI hastalarında 12.3+/-9.6 olarak bulunmuştur.[8]

- Katrukha ve arkadaşları tarafında 31 USAP hastasında H-FABP ve troponin I seri ölçümlerinde başlangıçta troponin değeri %13 oranında yüksek bulunurken H-FABP %54 oranda yüksek bulunmuş ve 6.saatte troponin pozitifliği %58'e yükselirken H-FABP %52 oranında tespit edilmiştir. H-FABP' nin 6 saat içinde, troponin ise 12 saatte yüseldiği gösterilmiştir. Sonuç olarak; H-FABP' nin USAP yani akut minör MI' da sensitivitesi troponine benzerdir ve erken dönemde yükseldiği gösterilmiştir.[75]

- EURACARDI çok merkezli çalışmada AMI şüphesi olan, belirgin EKG değişikliği olmayan hastalarda H-FABP, CK-MB ve troponin incelenmiş. H-FABP'nin semptom başlangıcından 1-3 saat içinde negatif prediktif değerinin %98 olduğu ve

troponine benzer olduğu gösterilmiştir. Yine minör miyokard hasarında da troponine benzer olduğu gösterilmiştir.[76]

- Ishıı ve arkadaşları tarafından 328 akut koroner sendrom hastasında (241'i AMI geri kalanı NSTE-AKS) yapılan çalışmada 6 aylık kardiyak yeni olay açısından troponin ile H-FABP karşılaştırılmış. FABP' nin AKS sonrası 6 ay içinde kardiyak olay açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Akut koroner sendromun erken saatlerinde troponinden üstün bir prognostik değeri olduğu gösterilmiştir.[77]

- Glatz tarafından infarkt alanının büyüklüğünü saptamada H-FABP, CKMB ve alfa hidroksibutiratdehidrogenaz karşılaştırılmış ve aralarında infarkt alanının büyüklüğünü saptamada iyi bir koreleasyon olduğu gösterilmiştir.[78]

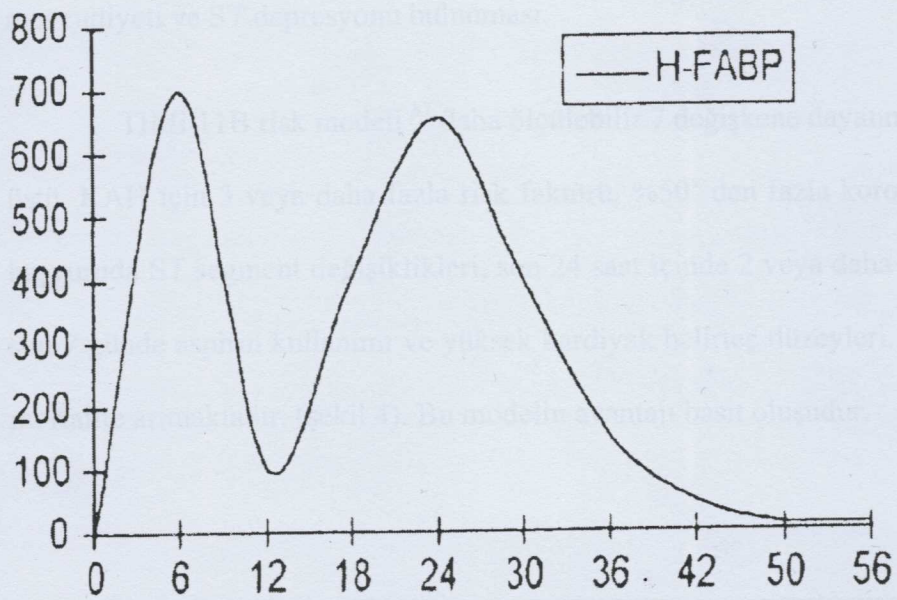
- Fransen ve arkadaşları H-FABP ile CABG sonrası postop miyokardiyal hasarın erken tanısında olumu sonuçlar almışlardır.[79]

- Kalp yetersizliğinde plazma H-FABP ve troponin yüksekliğinin kötü ventrikül fonksiyonları ve prognozla ilişkili olduğu gösterilmiştir.[80]

Sonuç olarak; Akut koroner sendromda ilk 24 saatte seri ölçümler ile H-FABP'nin kullanım alanları:

- AMI erken tanısında özellikle EKG' si değerlendirilemeyen hastalarda. Hastaların KYBÜ (koroner yoğun bakım ünitesi)'ne erken kabulü ve erkenden reperfüzyonun değerlendirilmesinde.
- İlk 12 saat içinde reenfarktın [81] tanısında (şekil 3)

- Başarılı reperfüzyonun erken değerlendirilmesinde (trombolitik tedaviden sonra 30 dak. içinde)
- USAP'ta minör kardiyak hasar tespitinde (bu alanda yapılan çalışmalar sınırlıdır ve daha geniş çalışmalara ihtiyaç vardır).



Şekil 3: AMI hastalarında reenfarkt varlığında H-FABP salınım paterni.

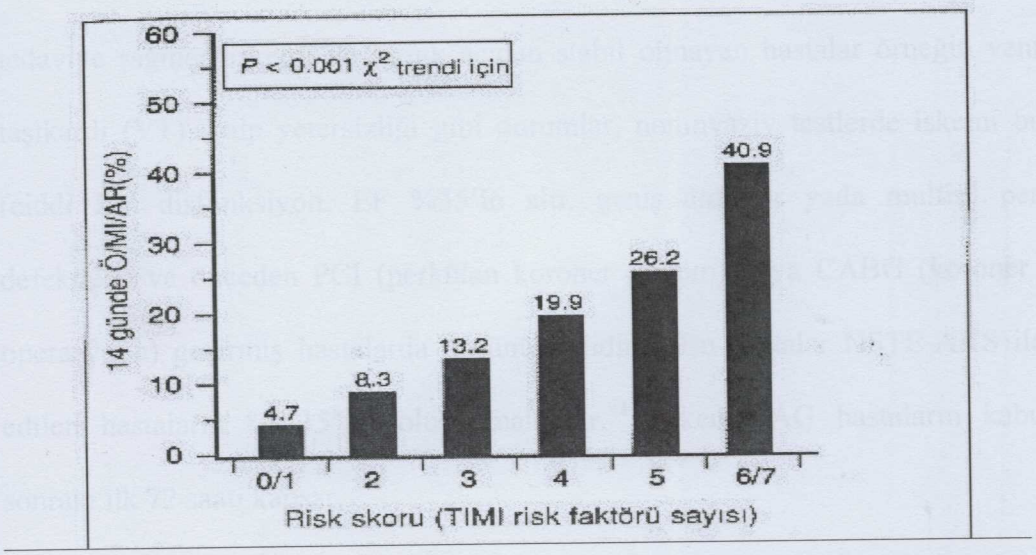
RİSK DERECELENDİRİLMESİ:

NSTE-AKS' de risk derecelendirmesi kritik öneme sahiptir. Tedavi yaklaşımının belirlenmesini sağlar. Hasta ve yakınları için prognoza ilişkin bilgi verir. Düşük riskli hastalar yakın gözlem altında erken taburcu edilebilir. Risk

derecelendirmesi; klinik faktörleri, biyokimyasal belirteçleri, iskemi bulgularını, sol ventrikül fonksiyonu ölçümlerini ve koroner anatomiyi içerir.[12,82,83] Klinik değerlendirme daima en önemli gösterge olmasına rağmen biyokimyasal belirteçler (özellikle troponin) de önemlidir ve risk skorlamalarında kullanılmaktadır.

NSTE-AKS için farklı risk modelleri geliştirilmiştir.[84,85] PURSUIT araştırmacıları[86] prognostik bilginin çoğunun 7 farklı değişkenden kaynaklandığını tespit etmişlerdir: yaş, cinsiyet, CCS angina sınıfı,[41] kalp hızı, kan basıncı, akciğerde ral mevcudiyeti ve ST depresyonu bulunması.

TIMI 11B risk modeli [87] daha ölçülebilir 7 değişkene dayanmaktadır: 65 yaş ve üstü, KAH için 3 veya daha fazla risk faktörü, %50' den fazla koroner darlık öyküsü, başvuruda ST segment değişiklikleri, son 24 saat içinde 2 veya daha fazla angina atağı, son 7 günde aspirin kullanımı ve yüksek kardiyak belirteç düzeyleri. Risk skoru artıkça mortalite artmaktadır. (şekil 4). Bu modelin avantajı basit oluşudur.



Şekil 4:TIMI risk skorlaması ile mortalite arasındaki ilişki.

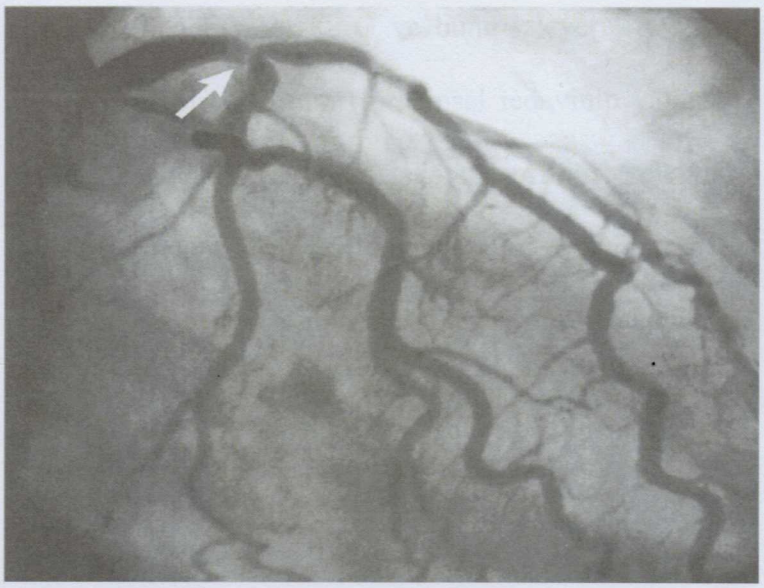
FRISC risk skorlama sistemi[85]de 7 risk faktörünü içerir: 70 yaş üstü, erkek cinsiyet, diyabet, MI öyküsü, ST depresyonu, artmış troponin düzeyleri ve inflamatuar belirteçler (CRP veya İL-6 gibi). FIRISC-II çalışmasında [88] invazif tedavinin en faydalı olduğu grup 5 veya daha fazla risk faktörüne sahip gruptur.[85] İnvaziv tedavi iki veya daha az risk faktörü olanlarda faydalı olmamıştır. Ayrıca uluslar arası kayıtlardan GRACE risk algoritması[89]geliştirilmiştir. Bu algoritma böbrek fonksiyonlarını da içerir ve çalışmaları temel alan risk skorlama sistemlerinden daha iyi olabilir.[90,91]

KORONER ANJİOGRAFİ :

Noninvaziv testlerin aksine koroner anjiografi (KAG) KAH varlığı ve şiddeti hakkında detaylı yapısal bilgi sağlar. Prognoz ve uygun tedaviye izin verir. Sol ventrikülografi ile birlikte yapıldığında sol ventrikül (LV) global ve bölgesel fonkiyonunu değerlendirir. Bu nedenle tanıda altın standart olmaya devam etmektedir.

NSTE-AKS'de erken KAG genellikle tekrar eden semptomlar, uygun medikal tedaviye rağmen iskemi ve klinik açıdan stabil olmayan hastalar örneğin ventriküler taşikardi (VT), kalp yetersizliği gibi durumlar, noninvaziv testlerde iskemi bulguları (ciddi LV disfonksiyon, EF %35'in altı, geniş anterior yada multipl perfüzyon defektleri) ve önceden PCI (perkütan koroner girişim) veya CABG (koroner bypass operasyonu) geçirmiş hastalarda düşünülmelidir.[92] Bu hastalar NSTE-AKS ile kabul edilen hastaların %2-15'ini oluşturmaktadır.[93] Erken KAG hastaların kabulünden sonraki ilk 72 saati kapsar.

TIMI -3B [94] ve FRISC-2.[88] çalışma verileri, AKS hastalarının %30-38' inde tek damar ve %44-59'unda çok damar hastalığı bulunduğunu (çapın > %50'sinde daralma) göstermektedir. Hastaların %19'unda %60'dan fazla olan koroner darlık görülmemiştir. Sol ana dal daralma oranı %4-8 arasında değişmektedir. Anjiografi ile daralma şiddeti genellikle iyi saptanmasına rağmen arter duvarı içinde büyük plakları göstermeyebilir. Bu durumda intravasküler ultrason yararlı olabilir.[95] KAG EKG bulguları ve duvar hareket anormallikleri ile birlikte sıklıkla sorumlu daralmayı tespit eder. Bu daralma genellikle eksantrik, düzensiz sınırlı, ülsererasyon ve intrakoroner trombüs varlığı düşündüren dolum defektlerini gösterir.[96]



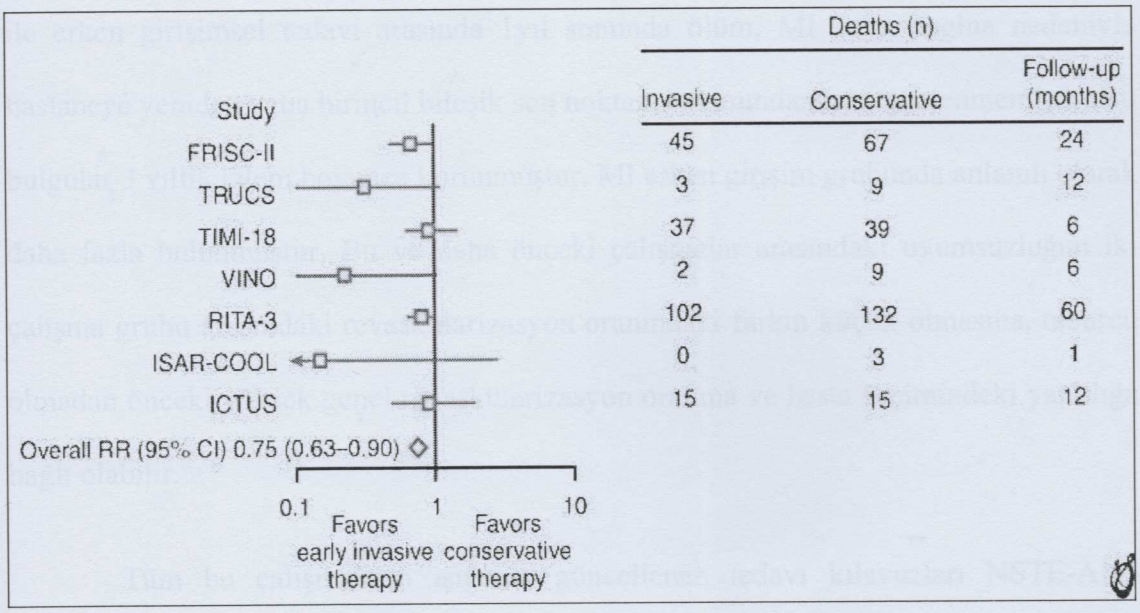
Resim 1[120]: LMCA'da ciddi darlığa yol açan ciddi sorumlu lezyon görüntüsü. (RAO pozisyonu)[120]

Ancak bazen bu özellikler birden fazla damarda olduğundan veya hiç olmadığından sorumlu lezyonu tespit etmek zor olabilir. Olguların %14-19'unda anlamlı daralma olmadan diffüz aterosklerotik infiltrasyon bulunmaktadır.[97] Bir veya daha fazla hassas plak varlığını saptama ve plak hassasiyeti belirteçleri ile hasta

sonlanımı arasındaki ilişkiyi araştıran bir dizi yeni girişimsel tanı aracı test edilmektedir.[98] Halen hassas özellikler gösteren olaydan sorumlu olmayan koroner segmentlerin mekanik girişim gerektirip gerektirmediği gösterilememiştir.[99]

ERKEN İNVAZİV GİRİŞİM:

Erken invaziv girişim, AKS hastalarında risk değerlendirilmesi sonucunda orta ve yüksek riskli hastalara ilk 72 saat içinde koroner anjiografi yapılması işlemidir. Mortalite üzerine olumlu etkisini gösteren birçok çalışma mevcuttur. Mehta ve arkadaşları tarafından yapılan 4608 hastayı içeren rastgele yöntemli yedi çalışmanın meta-analizinde rutin KAG ve bunu izleyerek uygulanan revaskülarizasyon ile daha konservatif bir yaklaşım (girişimsel tedavinin yalnızca yineleyen yada indüklenebilir iskemi varlığında yapılması) karşılaştırılmış, selektif girişimsel tedaviye karşı rutin girişimsel tedavi ile izlem dönemi sonrası ölüm ve MI oranının azaldığı gösterilmiştir. 17 aylık izlem süresi içinde rutin girişimsel grupta yineleyen angina %33 ve yeniden hastaneye yatış oranında %34 oranında azalma görülmüştür. Bu meta-analizin güncel çalışmaları içermemesi tartışma konusu olmuştur[100] (şekil 5).



Deaths (n)		
Invasive	Conservative	Follow-up (months)
45	67	24
3	9	12
37	39	6
2	9	6
102	132	60
0	3	1
15	15	12

Şekil 5: Mehta ve arkadaşları tarafından yapılan meta-analiz sonuçları:

Altı güncel çalışmayı içeren bir diğer metaanalizde troponin artışı olan hastalarda rutin girişimsel yaklaşımın yararı görülmüş, ancak troponin negatif hastalarda yarar görülmemiştir.[101,102,103]

FRISC-2 çalışması[88] ve TACTICS-TIMI 18[104] çalışmaları erken invaziv girişimi desteklemektedir.

RITA-3 çalışması[105] erken invaziv girişimle konservatif girişimin karşılaştırıldığı 1810 orta risk AKS hastalarında yapılmıştır. Birleşik son nokta ölüm, ölümcül olmayan MI ve refrakter angina erken invaziv kolunda daha azdır. En belirgin azalma refrakter anginadadır.

Yakın zaman önce yayınlanan ICTUS çalışması [106] rutin girişimsel yaklaşımın üstünlüğüne meydan okumaktadır. Bu çalışmada, 1200 hasta selektif girişimsel tedaviye karşı erken girişimsel tedavi gruplarına rastgele ayrılmışlardır. Selektif girişimsel tedavi

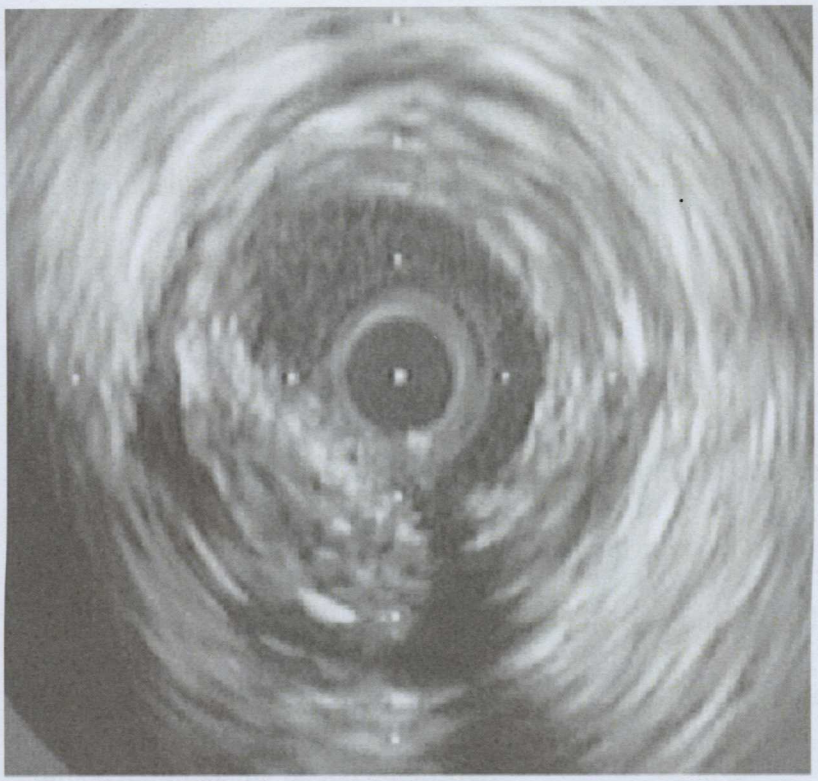
ile erken girişimsel tedavi arasında 1yıl sonunda ölüm, MI veya angina nedeniyle hastaneye yeniden yatış birincil bileşik son noktası bakımından fark gözlenmemiştir. Bu bulgular 3 yıllık izlem boyunca korunmuştur. MI erken girişim grubunda anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur. Bu ve daha önceki çalışmalar arasındaki uyumsuzluğun iki çalışma grubu arasındaki revaskülarizasyon oranındaki farkın küçük olmasına, taburcu olmadan önceki yüksek genel revaskülarizasyon oranına ve hasta seçimindeki yanlılığa bağlı olabilir.

Tüm bu çalışmaların ışığında güncellenen tedavi kılavuzları NSTE-AKS hastalarında başlangıçta stabil hastalarda konservatif tedaviyi önerir. Orta ve yüksek riskli hastalarda ise erken koroner anjiografi ve bunu takiben revaskülarizasyonu önerir. Bununla birlikte KAG ve revaskülarizasyon bireysel olarak değerlendirilmeli, hastaların mevcut durumu ve talepleri göz önünde bulundurulmalıdır.

ATEROGENEZ VE KORONER PLAK OLUŞUMU:

Aterogenez erken çocukluk döneminden itibaren başlamasına rağmen iskemik kalp hastalığından sorumlu olan plağa dönüşümü yıllar alır. Endotel disfonksiyonu ile başlayan süreç; ateroskleroz lezyonunun en ileri biçimi olan, lipidler ve nekrotik dokudan oluşan çekirdek ile bunu örten fibröz kapsülle karakterize, fibröz plak ile sonuçlanır.[107] Fibröz kapsül, olgun plaklarda plağın en hacimli bileşenidir ve ortalama bir sklerotik koroner plağın %70' inden fazladır. Skleroz göreceli olarak masumdur. Çünkü plağı stabilleştirir ve rüptüre karşı korur.

Tuzcu ve arkadaşları IVUS (intravasküler ultrasanografi) ile klinik olarak belirlenemeyen aterosklerozun bulgularını in-vivo olarak göstermişlerdir.[108] Bu çalışma asemptomatik genç erişkinlerdeki aterosklerozun klinik olarak önemli olan, kantitatif, detaylı ve in-vivo bulgularını sunmuştur. Çalışmadaki hastaların %92'sinin anjiografik bulguları tamamen normaldir. Bununla birlikte 20li yaşlardaki hastaların %33'ünde, 30lu yaşlardaki hastaların %60'ında 0.5mm'den büyük belirgin intimal kalınlaşma IVUS ile gösterilmiştir.30 yaşından genç hastaların hiçbirinde anormal anjiografi bulgusuna rastlanmamıştır ve bu gruptaki hastaların %28' inde intimal kalınlaşma saptanmıştır. Arter duvarına gizlenmiş plakların gösterilememesi anjiografinin erken aterosklerozu göstermesindeki yetersizliliğini gösterir. Resim 2'de [120] arter duvarına gizlenmiş bir plağın IVUS görüntüsü verilmiştir.



Resim 2: KAG'de ciddi darlık saptanmayan hastadan alınmış, LAD orta segmente ait IVUS görüntüsü. IVUS'ta ciddi plak yükü görülmektedir.

Aslında yaşam boyunca bu koroner plakların çoğu klinik olarak anlamlı tromboz ile komplike olmazlar. Sadece birkaçı tromboza eğilimli tehlikeli plak haline gelir ve hassas plak olarak adlandırılır. AKS' ye neden olan bu plakları bulmak ve tedavi etmek oldukça zordur.[109]

Gertz ve Roberts mostmortem olarak 17 infarkt ilişkili arterden alınan 5 mm segmentli plakların bileşimini incelemişlerdir. Buna göre plak rüptürü olan 39 segmentte sağlam yüzeyli 229 segmente göre çok daha büyük lipid ve nekrotik dokudan oluşan çekirdek saptamışlardır[107] (plak alanın sırasıyla %32'si ve %12'si). Yine klinik gözlemler AKS 'den sorumlu lezyonların genellikle daha az kalsifiye olduğunu ve kalsiyumun plak stabilitesini artırdığını göstermiştir.[110]

Plak boyutu ve stenoz şiddeti, plağın hassasiyeti hakkında bilgi sağlamamakla birlikte AKS'den sorumlu plaklar genellikle nispeten büyüktür. Plağın oluşmasıyla koroner arterlerdeki yeniden şekillenme (remodeling) dışa doğru olur.[111] Bu durum normal lümeni korumayı sağlar. Yıllar sonra plaktaki inflamasyon doruğa ulaşır, fibröz başlık incelir ve sonuç olarak AKS'ye neden olan plak rüptürü ve tromboz gerçekleşir. İnfarktüsle ilişkili bütün trombüslerin yaklaşık dörtte üçünün, kısmen dışa doğru yeniden biçimlenme eğilimleri ve kısmen de stenotik plaklara göre prevalansın daha fazla olması nedeniyle, hafif –orta derecede stenoza neden olan plaklarda geliştiği gösterilmiştir.[112] Dolayısıyla MI'lerin çoğu akut olaylar öncesinde hemodinamik olarak anlamsız ve muhtemelen asemptomatik olan aterosklerotik lezyonlardan kaynaklanır. Bunun aksine kararlı anginadan sorumlu plaklar genellikle daha küçüktür, fakat arterin eşlik eden lokal büzülmesi (içe doğru yeniden biçimlenme) nedeniyle daha şiddetli lümen daralmasına neden olabilirler.

Falk ve arkadaşları AKS hastalarının çoğunun %50' den daha az tıkanmaya yol açan lezyonlardan kaynaklandığını göstermişlerdir. Hastaların sadece %16'sında %70'den fazla darlık yapan lezyon gösterilmiştir.[112] KAG ile plak morfolojisini değerlendirmek mümkün olmamakla birlikte koroner İVUS [113] ve anjioskopi ile daha iyi bir değerlendirme yapılır. Son yıllarda yeni görüntüleme yöntemleri geliştirilmiştir.[114]

KORONER ARTER HASTALIĞI CİDDİYETİNİN ANJİOGRAFİK DEĞERLENDİRİLMESİ:

Koroner anjiografi AKS' a yol açan hassas plakları göstermede yetersiz kalmakla birlikte halen KAH yaygınlığını ve ciddiyetinini göstermede yaygın olarak kullanılan en önemli tanı yöntemidir. KAG ile gösterilen lezyonun yeri, büyüklüğü, yol açtığı daralmanın derecesi, karmaşık yapısı (kompleksite) ,tam tıkanıklığa yol açıp açmadığı, yaygınlığı ve trombüs varlığı KAH ciddiyetini gösteren önemli parametrelerdir. Bu özellikler aynı zamanda perkütan koroner revaskülarizasyon başarısı ve komplikasyonları ile de ilişkilidir.

ACC/AHA tarafında yapılan koroner lezyon sınıflamasında[115,116] lezyonlar uzunluk, egzantriklik, açılanma, kalsifikasyon, yan dal tutulumu, trombüs ve stenoz ciddiyetine göre 3 sınfta incelenmiştir. Tip A -düşük riskli lezyonlarda revaskülarizasyon başarı oranı %85 ve üzerinde iken tip C - yüksek riskli lezyonlarda bu oran %60'ın altındadır (Tablo 2).

Tablo 2: ACC / AHA LEZYON SINIFLAMASI:

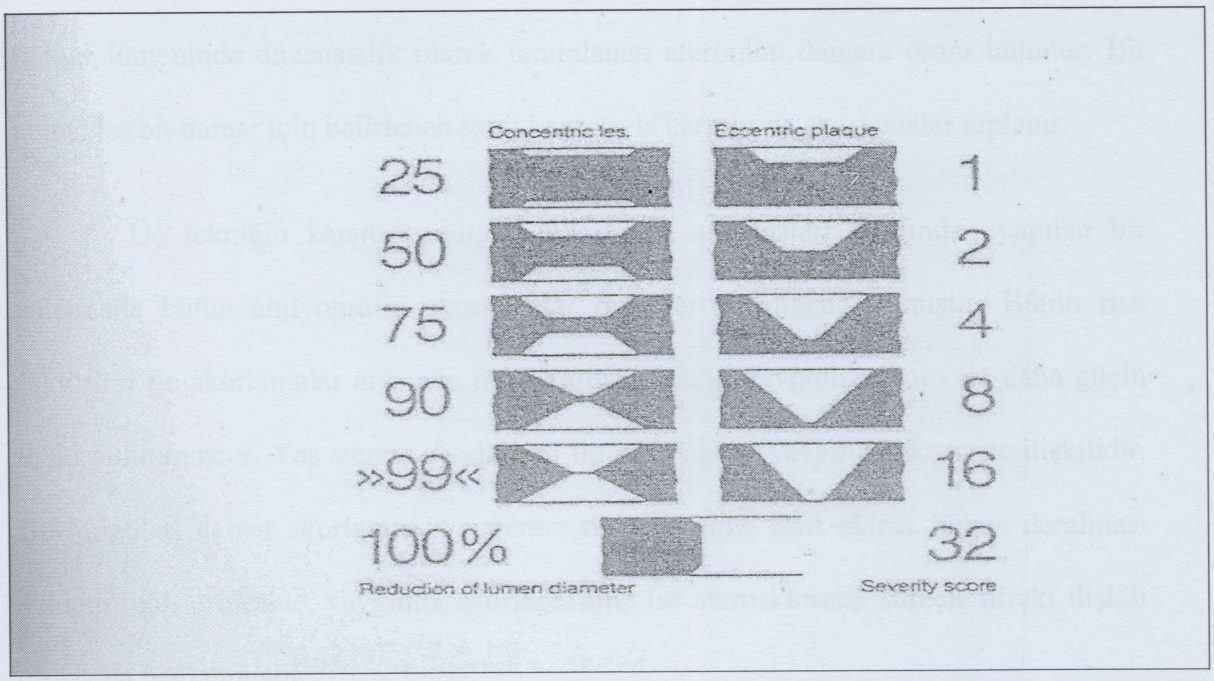
Tip A, Tip C, Tip C lezyon özellikleri	
Tip A lezyon düşük riskli; başarı oranı > %85	
Discrete (< 10 mm uzunluğu)	total daralma yok
Konsantrik	osteal lezyon değil
Kolay ulaşılabilir	anlamlı yan dal tutulumu yok
Açılanma yok veya < 45 derece	trombüs yok
Düzgün kenarlı	az veya kalsifikasyon yok
Tip B lezyon (orta risk ; orta başarı oranı %60-85	
Tubuler (10-20 mm uzunluğu)	orta derece kalsifikasyon
Eksantrik	total tıkanma süresi 3 ay altında
Orta derece tortiyözite	osteal lezyon
Açılanma >45-<90	bifurkasyon lezyonu
Düzensiz sınırlı	trombüs olabilir
Tip C lezyon (yüksek risk; başarı oranı <%60	
Yaygın darlık (uzunluk >20 mm)	tam tıkanma süresi 3 ay üzerinde
Aşırı tortiyözite	yan dal koruması imkansız
Açılanma >90 derece	dejenere ven greftleri

KAH'nın anjiografik ciddiyetinin değerlendirilmesinde birçok risk skoru geliştirilmiştir.

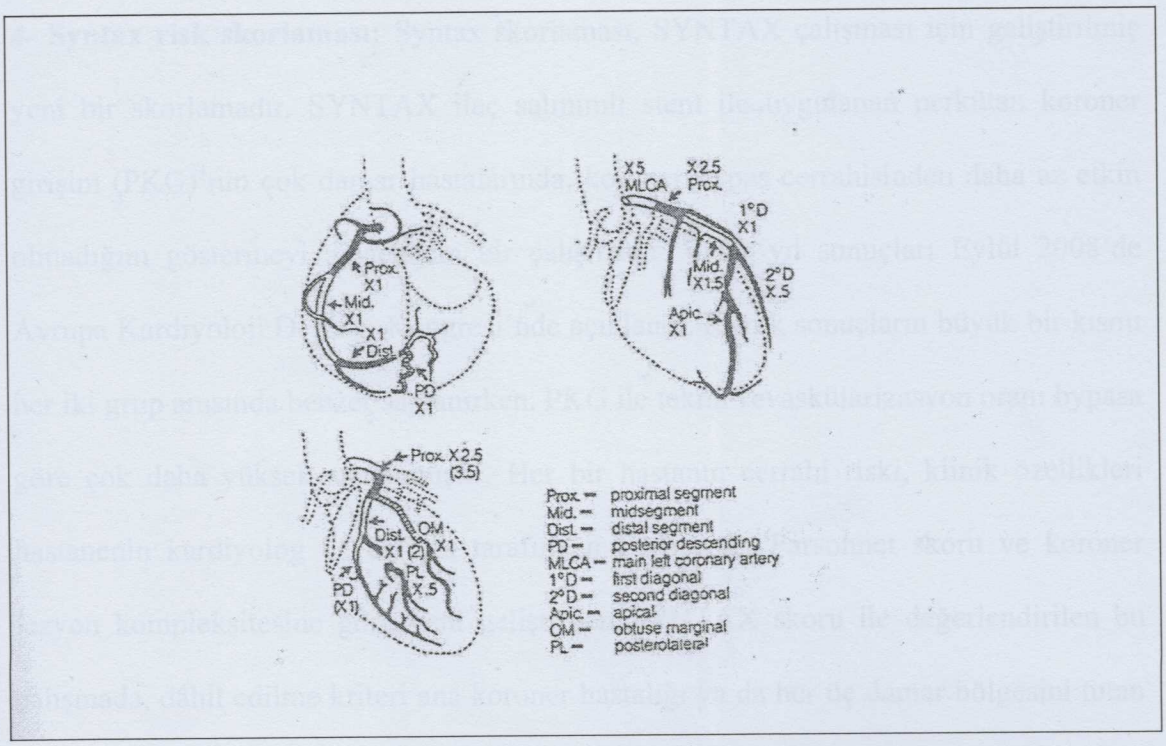
Koroner anjiografi skorlamaları:

1-Damar skorlaması: Anlamlı darlığa sahip her bir damar sayısı (damar lümeninde %70'den fazla daralma) için 1 puan verilerek 0-3 arası skorlama yapılır. Sol ana koroner arter tek damar olarak alınır.

2-Stenoz skorlaması: Bu teknik Gensini tarafından tanımlanmıştır.[117] Anjiyografik stenoz derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan ve %100 total lezyon için 32 puan verilir(Şekil 6). Daha sonra her bir ana koroner arter ve her bir segment için tanımlanmıs olan katsayı ile çarpılır ve sonuçlar toplanır(Şekil 7). 20'nin üzeri değerler ciddi koroner hastalığı gösterir.



Şekil 6: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri



Şekil 7: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri

3-Yaygınlık skorlaması: 1990'da Sullivan tarafından geliştirilmistir.[118] Bu skorlamada damar lümeninde düzensizlik olarak tanımlanan ateromun damara oranı bulunur. Bu sonuç herbir damar için belirlenen sabit katsayıyla çarpılır ve skorlamalar toplanır.

Üç tekniğin karşılaştırıldıgı Sullivan ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada bütün anjiyografik skorlamalar birbirleriyle ilişkili çıkmıştır. Bütün risk faktörleri ile skorlamalar arasında iliski saptanmışken, yaygınlık skoru ile daha güçlü ilişki bulunmuştur. Yaş stenoz skorlaması ile ilişkisizken yaygınlık skoru ile ilişkilidir. Bu bulgular, damar skorlaması ve stenoz skorlamasının esas olarak lümen daralması şiddetini göstermesine, yaygınlık skorlamasının ise ateroskloretik süreçle direkt ilişkili olmasına bağlanmıştır.[118]

4- Syntax risk skorlaması: Syntax skorlaması, SYNTAX çalışması için geliştirilmiş yeni bir skorlamadır. SYNTAX ilaç salınımlı stent ile uygulanan perkütan koroner girişim (PKG)'nin çok damar hastalarında, koroner bypas cerrahisinden daha az etkin olmadığını göstermeyi amaçlayan bir çalışmadır.[119] İlk yıl sonuçları Eylül 2008'de Avrupa Kardiyoloji Derneği Kongresi'nde açıklandı. Klinik sonuçların büyük bir kısmı her iki grup arasında benzer saptanırken, PKG ile tekrar revaskülarizasyon oranı bypasa göre çok daha yüksek saptanmıştır. Her bir hastanın cerrahi riski, klinik özellikleri hastanenin kardiyolog ve cerrahı tarafından Euroscore, Parsonnet skoru ve koroner lezyon kompleksitesine göre yeni geliştirilen SYNTAX skoru ile değerlendirilen bu çalışmada, dâhil edilme kriteri ana koroner hastalığı ya da her üç damar bölgesini tutan damar hastalığı olması şeklinde belirlenmiştir. Koroner damarlarda lezyon sayısı, fonksiyonel etkileri ve lezyon kompleksitesini gösterir. Yüksek skorlar daha karmaşık (kompleks) lezyonu, daha ileri revaskülarizasyon girişimlerini ve kötü prognozu gösterir. AHA tarafından belirlenen koroner damar segmentleme sistemini kullanan bu skorlamada %50 ve üzerindeki darlıklar anlamlı kabul edilir.%50 daralmanın altındaki lezyonlar skorlamaya dahil edilmez. Koroner darlık oranı %50-99 arası ve %100 daralma olarak 2 grupta değerlendirilir. (tablo 3

Tablo 3: Syntax skorlaması

Syntax risk skorlaması:	
Çap azalması*	
- Total tıkanıklık	x5
- önemli darlık (50-99%)	x2
Total tıkanıklık (TO)	
- süre 3 ay üzerinde veya bilinmiyor	+1
- künt daralma	+1
- kollateral	+1
- TO gerisinde görünür ilk segment	+1/ (her görüntülenemeyen segment)
- yan dal (YD) - Evet, YD <1.5mm	+1
- Evet, heriki YD < & ≥ 1.5mm	+1
Trifurkasyon	
- 1 segment tutulumu	+3
- 2 segment tutulumu	+4
- 3 segment tutulumu	+5
- 4 segment tutulumu	+6
Bifurkasyon	
- Tip A, B, C	+1
- Tip D, E, F, G	+2
- Açılanma < 70°	+1
Aorto ostial daralma	+1
Ciddi tortiyösite	+2
uzunluk > 20mm	+1
ciddi kalfikasyon	+2
Trombüs	+1
"diffüz hastalık"/küçük damar	+1/(her segment sayısı için)

(* : syntax skoru stenoz derecesi hakkında bilgi vermez. Lezyonları % 50-99 ve %100-total olarak 2 sınıfta inceler.)

GEREÇ VE YÖNTEM:

Hasta grubu: Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahi Merkezi acil servisine kasım 2009 tarihinden itibaren kabul edilen, NSTE-AKS tanısı alan toplam 50 hasta çalışmaya alındı. NSTE-AKS tanısı için; 1) 20 dakikayı aşan tipik göğüs ağrısı (angina), 2) yeni başlayan en az CCS-3 [4] (minimal eforla göğüs ağrısı), 3) Daha önceden kararlı olan anginanın kararsız hale gelmesi, 4) Miyokardiyal iskeminin biyokimyasal belirteçlerinde yükselme (troponin, CK-MB) ve 5) Elektrokardiyografide iskemik değişiklikler (iki yada daha fazla komşu derivasyonda > 0.5 mm ST segment çökmesi, iskemik T negatifliği) kriterleri kullanıldı.

Çalışmaya alınmama kriterleri; 85 yaş üstü, herhangi bir komorbiditesi (aktif enfeksiyon, malignite, kas iskelet tutulumu olan kronik hastalıklar gibi) bulunan, invaziv girişimi kabul etmeyen veya koroner anjiografi açısından kontrendikasyonu olan, kronik renal yetersizliği, son 2 hafta içinde serebrovasküler olay geçirenler, son 2 hafta içinde travma veya cerrahi öyküsü olan ve kardiyopulmoner resüsitasyon geçirmiş hastalar olarak belirlendi.

Antihipertansif kullanan veya 3 farklı zamanda ölçülen sistolik kan basıncı 140 mmHg, diastolik kan basıncı 90 mmHg olanlar hipertansif, LDL-C 130 mg/dl' nin üzerinde olanlar hiperlipidemik kabul edildi. Son 3 yıl içinde sigara içenler sigara içicisi olarak kabul edildi. TIMI risk skoru 5 ve üzerinde olan hastalar yüksek, 3-4 puan olanlar orta, 0-2 puan olan hastalar ise düşük riskli olarak değerlendirildi. Troponin için 0,06, H-FABP için 7 ng/ml üzerindeki değerler pozitif kabul edildi.

Koroner anjiografi: selektif koroner anjiografi femoral perkütan yolla Judkins kataterleri ile SIEMENS anjiografi cihazında gerçekleştirildi. LAD, CX en az dört

pozda ve RCA en az iki pozda değerlendirildi. Koroner referans segment, lezyon proksimali ve distalinden seçildi. Klavuz katater kalibrasyonu ile çap ve lümen darlığı ölçüldü. Koroner lümen daralmaları hastanın klinik durumunu bilmeyen iki kardiyolog tarafından değerlendirildi.

Çalışmaya kabul edilen hastalardan semptom başlangıcının 4-8. saat aralığında alınan kan örneğinden troponin, H-FABP, CK-MB, LDH, AST düzeyleri bakıldı. H-FABP değeri pozitif hastalar ile negatif hastaların, biyokimyasal değerleri, TIMI risk skoru ve koroner anjiografi özellikleri karşılaştırıldı. Koroner arter hastalığı ciddiyeti koroner anjiyografi ile elde edilen Gensini skorlaması ve SYNTAX skorlaması ile değerlendirildi.

Biyokimyasal analiz: H-FABP düzeyi CARDİODETECT cihazı yardımıyla strip yöntemi ile ölçülmüştür.

İstatiksel incelemeler:

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatiksel analizler için SPSS version 16.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken karşılaştırmalada eşlenmemiş t testi, sürekli değişkenler için de ki-kare testi kullanıldı. Gensini ve syntax skoru ile parametrelerin ilşkisi basit Pearson lineer regresyon analizi ile araştırıldı. Sonuçlar % 95 güvenlik aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

BULGULAR :

Çalışmaya dahil edilme kriterlerine uygun, birbiri ardına gelen 50 hasta çalışmaya alındı. 1 hasta koroner anjiografi uygulanmadığı için çalışmadan çıkarıldı. Bu 49 hastanın 8' i (%16,3) kadın, 41' i (%83,7) erkek, yaş ortalaması 57,89±11,17 idi. Hastaların ortalama ağrı süreleri 1,70±1,88 saat idi. Semptomların başlangıcından ortalama 7,04±1,42 saat sonrasında H-FABP ölçüldü. H-FABP değeri pozitif ve negatif olan hastaların demografik özellikleri ve koroner arter hastalığı risk faktörleri tablo 4' de verilmiştir.

Tablo : 4

Değişken	Gup 1 H-FABP (-) n=29	Grup 2 H-FABP (+) n=20	p değeri (<)
Yaş (yıl)	56,65±10,28	59,70±12,41	0,328
Cinsiyet (K)	4 (%13,8)	4 (%20)	0,563
KAH (%)	6 (%20,7)	7 (%35.0)	0,265
Ht (%)	16 (%55,2)	10 (%50)	0,721
DM (%)	7 (%24,1)	9 (%45)	0,126
Sigara (%)	9 (%31)	9 (%45)	0,319
Aile öyküsü (%)	9 (%31)	7 (%35)	0,771
HL (%)	11 (%37,9)	8 (%40)	0,884
Aspirin (%)	6 (%20,7)	8 (%40)	0,141
EKG (%)	15 (%51,7)	11 (%55)	0,821
T. Koll (mg/dl)	187,17±49,56	185,10±55,91	0,535
LDL (mg/dl)	110,06±40,61	117,70±35,47	0,095
HDL (mg/dl)	39,34±6,98	40,25±8,27	0,862
TG (mg/dl)	167,48±79,17	146,40±53,46	0,404
Glukoz (mg/dl)	107,53±36,52	118,20±53,41	0,272
Ağrı süresi(saat)	0,76±1,00	3,06±2,04	<0,0001
H-FABP alınma süresi (saat)	6,85±1,69	7,31±0,88	0,265

Grup 1'de H-FABP değerleri negatif idi. Grup 2'de H-FABP değerleri ortalama 34,70±24,73 ng/ml olarak ölçüldü.

İki grup arasında hastaların demografik özellikleri, KAH risk faktörleri, lipid değerleri, kan şekeri ve ortalama H-FABP bakılma süreleri arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi. Ortalama ağrı süresi, H-FABP pozitif olan grupta anlamlı olarak daha yüksekti.

H-FABP değeri pozitif ve negatif olan hastaların miyokardial hasar belirteçleri, koroner anjiografi bulguları, koroner arter hastalığı ciddiyet skorları, klinik risk dereceleri ve tedavi uygulamaları ile ilgili özellikleri tablo 5'te verilmiştir.

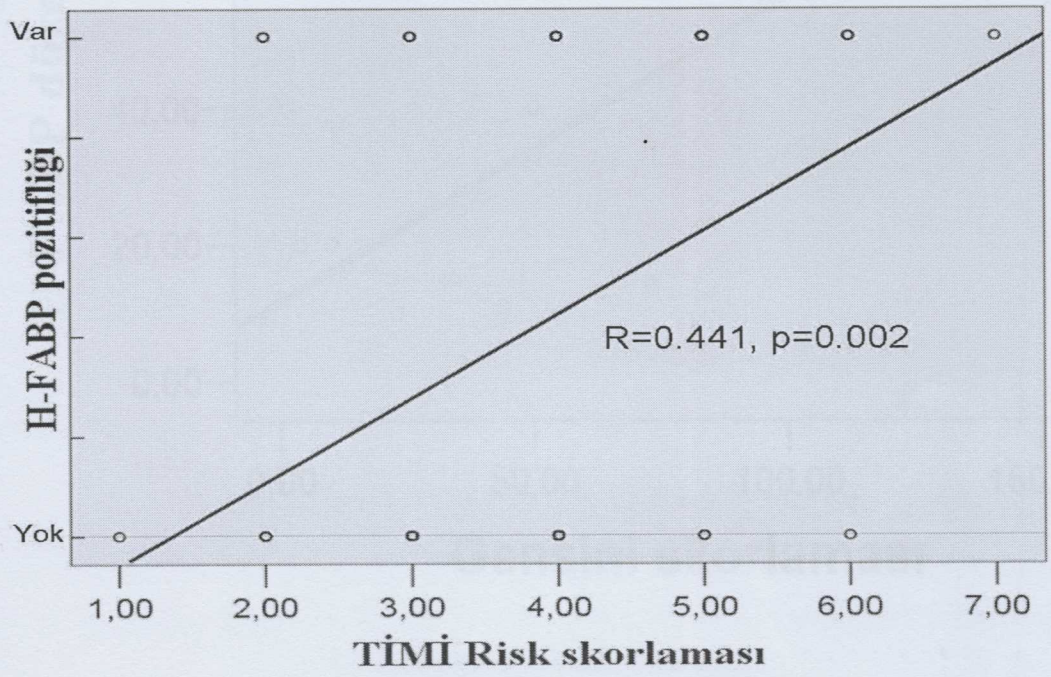
Tablo : 5

Değişken	Grup 1 H-FABP (-) n=29	Grup 2 H-FABP (+) n=20	p değeri (<)
Troponin (ng/ml)	0,73±1,51	7,10±22,05	0,002
CK-MB (U/L)	30,34±24,89	90,35±84,38	<0,0001
AST (IU/L)	28,32±14,18	50,90±35,57	0,008
LDH (U/L)	227±66,09	317,38±156,89	0,125
Gensini skoru	43,48±29,24	51,20±38,55	0,508
Syntax skoru	12,96±8,37	16,12±12,42	0,521
TIMI risk skoru	3,34±1,07	4,45±1,27	0,002
Hasta damar sayısı	1,48±0,91	1,50±0,94	0,983
Total lezyon (%)	9 (%31)	9 (%45)	0,319
Trombüs (%)	1 (%3,4)	2 (%10)	0,347
Revaskülarizasyon(%)	19 (%65,5)	13 (%65,0)	0,970
PCI(%)	11 (%37,9)	9 (%45)	0,621
ACBG(%)	8 (%27,6)	4 (%20)	0,544

H-FABP değeri pozitif olan grupta myokardial hasar belirteçleri anlamlı derecede yüksek bulundu.

Bütün hastalarda H-FABP yükselmesi varlığı ile diğer değişkenler arasındaki ilişkiye bakıldığında; sadece ağrı süresi (r=0,581, p<0,0001), troponin düzeyi (r=0,448, p=0,001), CK-MB düzeyi (r=0,580, p<0,001), AST düzeyi (r=0,388, p=0,006) ve TIMI risk skoru (r=0,441, p=0,002) ile anlamlı ilişki gösterildi.(Şekil 8). Diğer koroner arter hastalığı risk faktörleri ve koroner anjiografik ciddiyet skorları ile anlamlı bir ilişki bulunmadı.

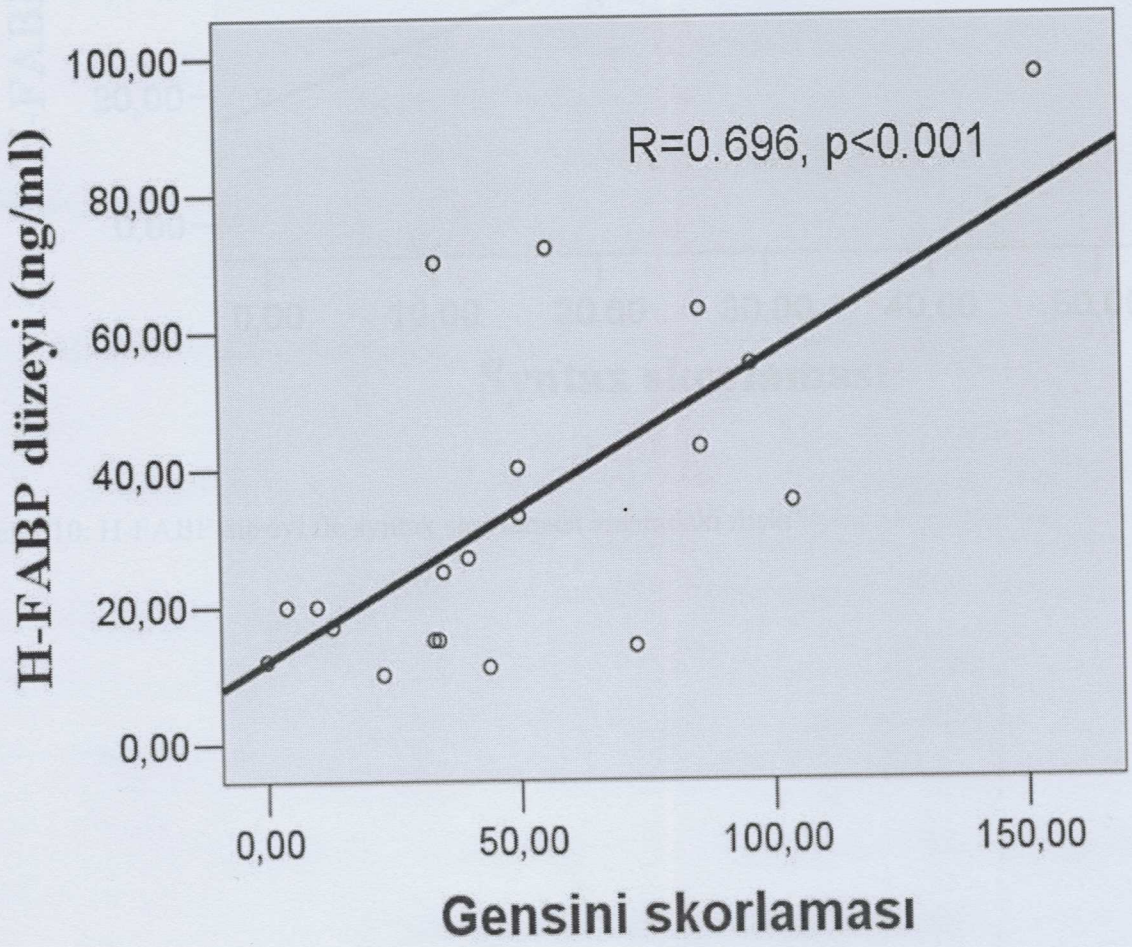
Tüm çalışma gruplarında diğer miyokardiyal hasar belirteçleri (troponin, CK-MB, AST, LDH) ile koroner anjiografik ciddiyet skorları, total damar, trombüs ve TİMİ risk derecesi ile ilişki incelendiğinde, sadece total damar varlığı ile CK-MB arasında zayıf bir bağlantı izlendi.(r=0,294, p=0,04)



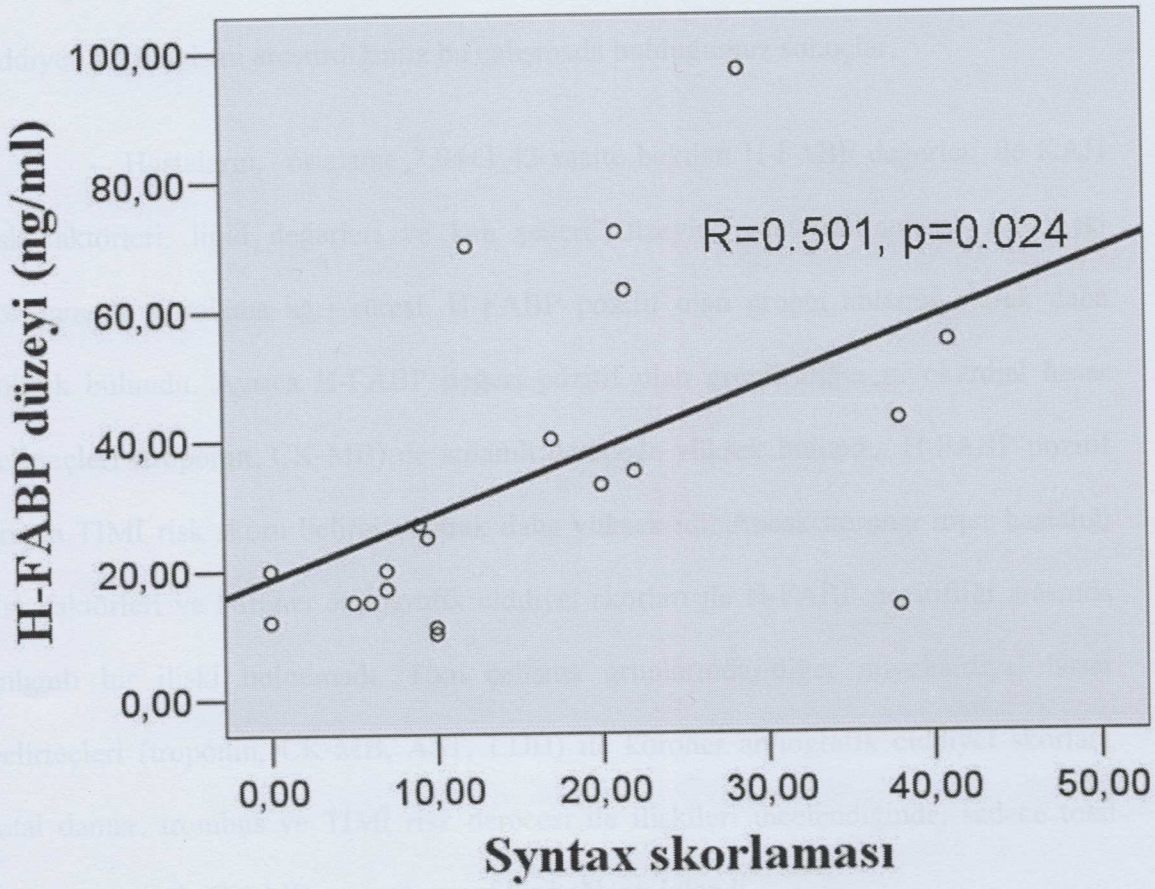
Şekil 8: H-FABP pozitifliği ile TİMİ risk skorlaması arasındaki ilişki

H-FABP pozitif grupta, H-FABP seviyesi bakıldığında ise; koroner arter hastalığı risk faktörleri ve miyokardiyal hasar belirteçleri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, H-FABP düzeyleri ile sadece koroner anjiografik ciddiyet skorları arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Gensini (r=0,696, p<0,001) (şekil 9), Syntax (r=0,501, p=0,024) (şekil 10).

Diğer miyokardiyal hasar belirteçleri seviyeleri ile KAH anjiografik ciddiyet skorları ve TIMI risk derecesi arasında hiçbir istatiksel anlama ulaşan ilişki bulunmadı.



Şekil 9: H-FABP düzeyi ile gensini skorlaması arasındaki ilişki



Şekil 10: H-FABP düzeyi ile syntax skorlaması arasındaki ilişki

TARTIŞMA VE SONUÇ

NSTE-AKS hastalarında erken dönemde, H-FABP'nin koroner arter hastalığı ciddiyeti ile ilişkisini araştırdığımız bu çalışmada bulduğumuz sonuçlar;

- Hastaların, ortalama 7,04±1,42 saatte bakılan H-FABP değerleri ile KAH risk faktörleri, lipid değerleri ve kan şekeri düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmedi. Ortalama ağrı süresi, H-FABP pozitif olan grupta anlamlı olarak daha yüksek bulundu. Ayrıca H-FABP değeri pozitif olan grupta diğer myokardial hasar belirteçleri (troponin, CK-MB) de anlamlı derecede yüksek bulundu. H-FABP pozitif grupta TIMI risk skoru belirgin olarak daha yüksek idi. Ancak koroner arter hastalığı risk faktörleri ve koroner anjiografik ciddiyet skorları ile H-FABP pozitifliği arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Tüm çalışma gruplarında diğer miyokardiyal hasar belirteçleri (troponin, CK-MB, AST, LDH) ile koroner anjiografik ciddiyet skorları, total damar, trombüs ve TİMİ risk derecesi ile ilişkileri incelendiğinde, sadece total damar varlığı ile CK-MB arasında zayıf bir bağlantı izlendi.

- H-FABP pozitif grupta, H-FABP seviyesi bakıldığında ise; koroner arter hastalığı risk faktörleri ve miyokardiyal hasar belirteçleri ile arasında anlamlı bir ilişki bulunmazken, H-FABP düzeyleri ile sadece koroner anjiografik ciddiyet skorları (gensini, syntax) arasında anlamlı bir ilişki bulundu. Diğer miyokardiyal hasar belirteçleri seviyeleri ile KAH anjiografik ciddiyet skorları ve TIMI risk derecesi arasında hiçbir istatiksel anlama ulaşan ilişki bulunmadığı şeklinde özetlenebilir.

Bulgularımız, daha önce yapılmış bazı çalışmalar ile paralellik göstermektedir. Bilindiği gibi koroner arter hastalığı ciddiyet skorları, her ne kadar koroner arter hastalığı ciddiyetini gösterse de sorumlu lezyonu tespit etmez. Gensini skorlaması

lezyon derecesi ile ilişkili olarak artar. AKS hastalarının büyük bir çoğunluğunda ise sorumlu lezyonlar daha düşük lezyon dereceleri ile ilişkilidir. Falk ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada; AKS hastalarının çoğunun % 50' den daha az tıkanmaya yol açan lezyonlardan kaynaklandığı ve hastaların sadece %16'sında %70'den fazla darlık yapan lezyonun sorumlu olduğu gösterilmiştir.[11] Bulgularımız Gensini skorunun yaygın KAH tutulumunu gösterdiği, sorumlu lezyona ait bilgi vermediği düşüncesini desteklemektedir. Aynı şekilde syntax skorlaması, komplex lezyonları gösterirken AKS'den sorumlu tüm lezyonların komplex yapıda olmadığı bilinmektedir. Antman ve arkadaşları tarafından benzer bir çalışma troponin I ile yapılmıştır. Troponin I değerleri hastaların anjiografik sonuçları ile karşılaştırılmış ve troponin değerinin hasta damar sayısı ya da darlık yüzdesinden çok hastalarda ilerde gelişebilecek koroner olaylar ile ilişkili olabileceği sonucunu vermiştir.[52]

Total tıkanıklık ve trombüs ile ilişkisinin gösterilememesi H-FABP' nin daha düşük iskemi durumlarında da yükseldiğini ve NSTE-AKS hastalarında erken tanıda kullanılabileceğini düşündürmektedir. Tsuji tarafından 1993'te USAP hastalarında yapılan çalışmada; H-FABP normal sınırı 0.0- 0.6 mcg / l olarak alınmış ve USAP hastalarında ortalama H-FABP düzeyleri 3.5+/- 1.7 mcg/l AMI hastalarında 12.3+/- 9.6 olarak bulunmuştur.[8] Diğer bir çalışma Katrukha ve arkadaşları tarafından 31 USAP hastasında yapılmıştır. H-FABP ve troponin I'ın seri ölçümlerinde başlangıçta troponin değeri % 13 oranında yüksek bulunurken H-FABP % 54 oranda yüksek bulunmuş ve 6. saatte troponin pozitifliği % 58'e yükselirken H-FABP % 52 oranında tespit edilmiştir. H-FABP' nin 6 saat içinde, troponin ise 12 saatte yüseldiği gösterilmiştir. Sonuç olarak; H-FABP' nin USAP yani akut minör MI'da sensitivitesi troponine benzer olduğu ve erken dönemde yükseldiği gösterilmiştir.[75]

Çalışmamızda gösterildiği gibi diğer iskemi belirteçleri ile H-FABP arasındaki anlamlı ilişkiyi destekleyen çalışmaların ilki 1988' de Glatz ve arkadaşları tarafından yapılmıştır. Bu çalışmada AMI hastalarının erken tanısında yeni bir biyokimyasal marker olarak ileri sürülmüş ve bu durum birkaç çalışma ile gösterilmiştir. Normal şartlarda plazma konsantrasyonu 5 > mcg / l olan H-FABP'nin bu çalışmalarda, semptomların başlangıcından 30 -210 dakika içinde % 80 üzerinde sensitivite ile kanda yükseldiği gösterilmiştir. 0 -6 saat içinde diğer kardiyak markerlar CK, CK-MB, troponinlerin sensitiviteleri % 64 bulunmuştur.[67]

Bütün bu çalışmalar H-FABP'nin AKS hastalarının erken dönem tanısında yardımcı bir iskemi belirteci olabileceğini düşündürmektedir.

Çalışmamızda H-FABP' nin TIMI risk skoru ile pozitif ilişkisinin gösterilmesi, erken dönemde risk değerlendirilmesinde kullanılabileceği ile ilgili çalışmaları desteklemektedir. Ishıı ve arkadaşları tarafından 328 akut koroner sendrom hastasında (241'i AMI geri kalanı NSTE-AKS) yapılan bir çalışmada 6 aylık kardiyak yeni olay açısından troponin ile H-FABP karşılaştırılmış. FABP' nin akut koroner sendrom sonrası 6 ay içinde kardiyak olay açısından bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. H-FABP'nin akut koroner sendromun erken saatlerinde troponinden üstün bir prognostik değeri olduğu gösterilmiştir.[77] H-FABP'nin prognostik kullanımı ile ilgili en son 2006'da yayınlanan geniş kapsamlı, randomize bir çalışma olan OPUS-TIMI 16'nın alt kolunda toplam 2287 hasta 10 ay boyunca izlenmiştir. Bu hastaların % 14,5'da H-FABP pozitif saptanmştır. H-FABP düzeyleri, klinik risk faktörleri (kreatin klirensi gibi), troponin I ve BNP gibi belirteçlerden bağımsız olarak yüksek mortalite, rekürren MI ve kalp yetersizliği ile ilişkili bulunmuştur.[121]

H-FABP pozitif hastalarda, artan H-FABP seviyesi ile koroner arter hastalığı ciddiyet skorları arasında arasında pozitif ilişki olması H-FABP'nin erken dönemde iskemi yaygınlığını göstermede diğer miyokart hasar belirteçlerine üstünlük sağlayabileceğini düşündürmektedir. Glatz ve arkadaşları tarafından infarkt alanının büyüklüğünü saptamada H-FABP, CKMB ve alfa hidroksibutiratdehidrogenazın karşılaştırıldığı 49 AMI hastayla yapılan çalışmada bu belirteçler ile infarkt alanının büyüklüğü arasında iyi bir koreleasyon olduğu gösterilmiştir. H-FABP'nin diğer belirteçlere üstünlüğü daha erken dönemde infarkt büyüklüğünü göstermesi olmuştur.(24-36 saat içinde)[78]

KAH yaygınlığı ve ciddiyeti ile AKS arasında her zaman doğrudan bir ilişki olmamakla beraber, sorumlu lezyon tarafından başlayan süreçte mevcut kritik darlıkların iskemiyi derinleştirdikleri düşünülebilir. Yani gensini skoru yüksek hastalarda yaygın iskemi ve bunun sonucu olarak erken dönemde yüksek H-FABP düzeyleri beklenebilir. Çalışmamızda ağrı süresi ile H-FABP arasındaki pozitif ilişki de bu durumu destekler görünmektedir.

Erken dönemde artan H-FABP düzeylerinin yaygın iskemiyi göstermede diğer miyokardiyal hasar belirteçlerinden daha hassas olması H-FABP'nin klinik kullanmına bir yenilik sağlamaktadır. İskemi yaygınlığı yüksek komplikasyon riski ve mortalite ile ilişkilidir. Daha agresif tedavi gerektirir. Klinikte iskemi yaygınlığını saptamada miyokart perfüzyon sintigrafisi (MPS), ekokardiyografi, EKG bulguları, KKY varlığı gibi klinik bulgular ve miyokart hasar belirteçlerinden yararlanılır. MPS en doğru sonucu vermekle beraber rutin pratikte kullanılmamaktadır. Pahalıdır ve ek radyasyon gerektirir. Klinik pratikte iskemi yaygınlığını göstermede miyokardiyal hasar

belirteçlerinin kullanımı daha uygun gibi görünmektedir. H-FABP'nin erken dönemde kullanımı, hızlı sonuç vermesi ve daha hassas olması avantaj olarak görülmektedir. Gelecekte yapılacak daha kapsamlı çalışmalar bu konuya ışık tutacaktır.

Çalışmanın başlıca kısıtlamaları olarak; H-FABP değerinin 7 ng/ ml altındaki değerlerde sayısal bir değer olarak verilememesi ve tamamen kardiyak spesifik olmaması verilebilir. Akut iskemi seyrinde iskelet kası hasarı olan durumlarda örneğin; intramuskuler enjeksiyonlar, elektriksel kardiyoversiyon, travmatik resüsitasyonda tek başına tanıda kullanımı zordur. Yine zorlu egzersiz sonrası sağlıklı bireylerde de yükselebileceği gösterilmiştir. Ayrıca kardiyak, non-kardiyak cerrahi sırasında da H-FABP yükselebilir. Renal yolla atıldığından böbrek yetersizliğinde yanlış pozitif sonuçlar verebilir. Dar bir pencere süresinde ölçümü diğer bir kısıtlılığıdır.

Sonuç olarak; Çalışmamız, H-FABP'nin hasta semptomları ile doğru orantılı olarak yükseldiğini, erken tanı ve risk değerlendirilmesinde kullanılabileceğini, pozitif değerlerinin, her zaman KAH yaygınlığı ve ciddiyeti ile ilişkili olmadığı ancak pozitifliği durumunda yüksek değerlerinin, iskemiye katkısı olan diğer kritik lezyonlar ile ilişkili olabileceğini düşündürmektedir. Dolayısıyla AKS hastalarında erken dönemde artan H-FABP düzeyleri, iskemi yaygınlığını göstermede diğer miyokardiyal hasar belirteçlerine üstün görünmektedir.

Halen, AKS hastalarının erken risk değerlendirmesinde, iskemi yaygınlığını ve KAH ciddiyetini göstermede H-FABP' nin klinik kullanımı ile ilgili daha büyük ve kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Kaynaklar:

1.Murray CS, Lopez AD, Alternative projections of mortality anad disabilitiy by cause 1990-2020:Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1498-1504.

2. Guidelines fort he diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. European Heart Journal (2007) 28, 1598–1660.

3. Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL, et al. Practical implementetion of the guidelines for unstable angina/non ST-segment elevation myokardial infarction in the emercency department: a scientific statement from American Heart Association Council on Clinical Cardiology, Council on Cardiovascular Nursing, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinarr Working Group, in Collaboration With the Society Chest Pain Centers. circulation 2005; 111: 2699-2710.

4. Kleiman NS, White HD. The declining prevalence of STelevation myocardial infarction in patients presenting with acute coronary syndromes. Heart 2005; 91: 1121-1123.

5. Glatz JFC, van der Voort D, Hermens WT. Fatty acid-bindingprotein as the earliest available plasma marker of acutemyocardial injury. J Clin Ligand Assay 2002; 25: 167– 77.

6. Kleine AH, Glatz JF, van Nieuwenhoven FA, van der VusseGJ. Release of heart fatty acid-binding protein into plasmaafter acute myocardial infarction in man. Mol Cell Biochem 1992; 116: 155–62.

7. ReviewFatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury Maurice M.A.L. Pelsersa, Wim T. Hermensb, Jan F.C. Glatza. Clinica Chimica Acta 352 (2005) 15–35

8. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, ShimamotoK. Human heart-type fatty acid-binding protein as an earlydiagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. Cardiology 2003; 99: 96–104.

9. Comparison of Qualitative h-FABP Measurements as an Early Marker for the Diagnosis of Myocardial Infarction Without Acute ST Elevation With Other Markers Ankara University, İbni Sina Hospital, Cardiology British Heart Journal, Vol 71, 135-140, Copyright © 1994 Heart.

10. Aroney C, Boyden AN, Jelinek MV, et al. Management of unstable angina: guidelenes–2000. Med J Aust 2000; 173(Suppl): S65-S88.

11.The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined–J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959-69.

12. Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction: ACC/AHA 2007 Guidelines for the Management of Patients With (J Am Coll Cardiol 2007; 50: 652–726.

13. Bata IR, Gregor RD, Eastwood BJ, Wolf HK. Trends in the incidence of acute myocardial infarction between 1984 and 1993—The Halifax County MONICA Project. Can J Cardiol 2000; 16: 589–595.

14. van der Pal-de Bruin KM, Verkleij H, Jansen J, Bartelds A, Kromhout D. The incidence of suspected myocardial infarction in Dutch general practice in the period 1978–1994. Eur Heart J 1998; 19: 429–434.

15. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. JAMA 1986; 255: 2774–2779.

16. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, Avezum A. Eur Heart J.2002 Aug; 23(15): 1177-89.

17. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E, Fioretti PM,Simoons ML, Battler A. Hasdai D, Behar S, Wallentin L, Danchin N, Gitt AK, Boersma E,Fioretti PM, Simoons ML, Battler A. Eur Heart J. 2002 Aug; 23(15): 1190-201.

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

19. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis: characteristics of coronary atherosclerotic plaques underlying fatal occlusive thrombi. Br Heart J 1983; 50: 127-134.

20. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathognesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes(2). N Engl J Med 1992; 326: 310-318.

21. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000; 83: 361–366.

22. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104: 365–372.

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

24.Virmani R, Burke AP, Farb A, et al. Pathology of the unstable plaque. Prog Cardiovasc Dis 2002; 44: 349-356.

25.Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, et al. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction N Eng J Med 2000; 343: 915-922.

26.Rioufol G, Finet G, Ginon I, et al. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndromes: a three-vessel intravascular ultrasound study. Circulation 2002; 106: 804-808.

27. Asakura M, Ueda Y, Yamaguchi O, et al. Extensive development of vulnerable plaques as a pan-coronary process in patients with myocardial infarction: an angioscopic study. J Am Coll Cardiol 2001; 37: 1284-1288.

28. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, et al. Widespread coronary inflammation in unstable angina N Eng J Med 2002; 347: 5-12.

29. Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM.Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques.Lancet 1997; 349: 769–771.

30. Freeman MR, Williams AE, Chisholm RJ, et al. Intracoronary thrombus and complex morphology in unstable angina: relation to timing of angiography and in-hospital cardiac events. Circulation 1989; 80: 17-23.

31.Gotoh K, Minamino T, Katoh O, et al. The role of intracoronary thrombus in unstable angina: angiographic assesment and thrombolytic therapy during ongoing angina attacks. Circulation 1988; 77: 526-534.

32. Sherman CT, Litwak F,Grundfest W et al. Coronary angioscopy in patients with unstable angina pectoris. N Engl J Med 1986; 315: 913-919.

33. De Feyter PJ, Ozaki Y, Baptista J, et al. Ischemia-related lesion characteristics in patients with stable or unstable angina:a study with intracoronary angioscopy and ultrasound. Circulation 1995; 92: 1408-1413.

34. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. N Engl J Med 2000; 343: 1139–1147.

35. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF, Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasoundstudy. Circulation 2002; 106: 804–808.

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

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

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

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

40. Skyschally A, Leineweber K, Gres P, Haude M, Erbel R, Heusch G. Coronary microembolization. Basic Res Cardiol 2006; 101: 373–382.

41. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. Circulation 1976; 54: 522–523.

42. van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1534–1539.

43. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. Am J Cardiol 2002; 90: 248–253.

44. Braunwald E. Unstable angina. A classification. Circulation 1989; 80: 410–414.

45. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. J Am Coll Cardiol 1995; 25: 1286–1292.

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

47. Jaffe AS, Ravkilde J, RobertsR, et al. It's time for a change to a troponin standart. Circulation 2000; 102: 1216-1220.

48. Aguirre FV, Younis LL, Chaitman BR, et al. Early and 1-year clinical outcome of patients with evolving non-Q versus Q-wave myocardial infarction after thrombolysis: result from TIMI II study. Circulation 1995; 91: 2541-8.

49. Hamm CW, Katus H. New biochemical markers for myocardial cell injury. Curr Opin Cardiol.1995; 10: 355-360.

50. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. N Engl J Med1997; 337: 1648-1653.

51. Ottani F, Galvani M, Nicolini FA, et al. Elevated cardiac troponin levels predict the risk of adverse outcome in patients acute coronary syndromes. Am Heart J 2000; 140: 917-927.

52. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, et al. Cardiac spesific troponin I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. N Engl J Med 1996; 335: 1342-1349.

53. Heeschen C, Hamm CW, Goldman B, et al. Troponin concentrations stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigatos. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. Lancet 1999; 354: 1757-1762.

54. Newby LK, Kaplan AL, Granger BB, et al. Comparision of cardiac troponin I versus creatine kinase-MB for risk stratification in a chest pain evalution unit. Am J Cardiol 2000; 85: 801-805.

55. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia N Engl J Med 1996; 335: 1313-1341.

56. Lindhal B, Venge P, Wallentin L et al. Relation between troponin T and the risk of subsequent cardiac events in unstable coronary artery disease. Circulation 1996; 93: 1651-1657.

57. Lindhal B, Andren B Ohlsson J et al. Risk stratification in unstable coronary artery disease: additive value of troponin T determinations and pre-discharge exercise tests. Eur Heart J 1997; 18: 762-770.

58. Hamm CW, Ravkilde J, Gerhardt W, et al. The prognostic value of serum troponin T in unstable angina. N Engl J Med. 1992; 327: 146-150.

59.Seino Y, Tomita Yakano T, Hayakawa H. Early identification of cardiac events with serum troponin T in patients with unstable angina. Lancet 1993; 342: 1236-1237.

60. Heeschen C, van den Brand MJ, Hamm CW, et al.Angiographic findings in patients with refractory unstable angina according to troponin T status. Circulation 1999; 104: 1509-1514.

61.Chesebro JH, Knatterud G, Roberts R, et al. Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial, phase I: a comparison between intravenous tissue plasminogen activator and intravenous streptokinase: clinical findings through hospital discharge. Circulation 1987; 76: 142-154.

62.French JK, White HD. Clinical implications of the new definition of myocardial infarction. Heart 2004; 90: 99-106.

63.Perna ER, Macin SM, Parras JI, et al. Cardiac troponin T levels are associated with poor short and long-term prognosis in patients with acute cardiogenic pulmonary edema. Am Hear J 2002; 143: 814-820.

64. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. J Am Coll Cardiol 2001; 38: 979–986.

65.Offner GD, Brecher P, Sawlivich WB, et al. Characterization and amini acid sequence of a fatty acid-binding protein from human heart. Biochem J1988; 98: 149-59.

66. Glatz JFC, van der Vusse GJ, Simoons ML, Kragten JA, van Dieijen-Visser MP, Hermens WT. Fatty acid-binding protein and the early detection of acute myocardial infarction. Clin Chim Acta 1998; 272: 87– 92.

67. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, Veerkamp J, van derVusse GJ, Reneman RS. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. Biochim Biophys Acta 1988; 961: 148–52.

68. Glatz JFC, van der Voort D, Hermens WT. Fatty acid-binding protein as the earliest available plasma marker of acutemyocardial injury. J Clin Ligand Assay 2002; 25: 167–77

69. Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. Clin Biochem 1991; 24: 195– 201.

70. Pagani F, Bonara R, Bonetti G, Panteghini M. Evaluation of a sandwich enzyme-linked immunosorbent assay for the measurement of serum heart fatty acid-binding protein. Ann Clin Biochem 2002; 39: 404–5.

71. Mair J. Progress in myocardial damage detection: new biochemical markers for clinicians. Crit Rev Clin Lab Sci 1997; 34: 1– 66.

72. Chen IW, David R, Maxon HR, Sperling M, Stein EA. Age-,sex- and race-related differences in myoglobin concentrations in the serum of healthy persons. Clin Chem 1980; 26: 1864–8.

73. Sorichter S, Mair J, Koller A, Pelsers MM, Puschendorf B,Glatz JF. Early assessment of exercise induced skeletal muscle injury using plasma fatty acid binding protein. Br J Sports Med 1998; 32: 121–4.

74. Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH, Hermens WT, Kragten HA, Maessen JG, et al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acidbinding protein. Circulation 1995; 92: 2848–54.

75. Kathrukha A, Bereznikova A, Filatov V. Improved detection of minor ischemic cardiac injury in patients with unstable angina by measurement of cTnI and fatty acid-binding protein (FABP) Clin Chem 1999; 45: A139.

76. Glatz JF, Haastrup B, Hermens WT, Zwaan CD, Barker J,McNeil C, et al. Fatty acid-binding protein and the earlydetection of acute myocardial infarction: the EUROCARDI multicenter trail. Circulation 1997; 96: I-215.

77. Ishii J, Nakamura Y, Naruse H, Mori Y, Matsui S, Kondo T,et al. Heart-type fatty acid-binding protein is a useful marker for diagnosis of acute myocardial infarction and risk stratification of cardiac mortality and cardiac events in patients with early hours of acute coronary syndrome. Circulation 2003; 18: IV-316.

78. De Groot MJ, Kragten JA, Hermens WT, Glatz JFC. Assessment of coronary reperfusion by cardiac markerproteins in patients with myocardial infarction. Cardiovasc Res Rep 2003; 24: 144–9.

79. Fransen EJ, Maessen JG, Hermens WT, Glatz JFC. Demonstration of ischemia-reperfusion injury separate from postoperative infarction in coronary artery bypass graft patients. Ann Thorac Surg 1998; 65: 48–53.

80. Setsuta K, Arao M, Miyataka Y, Imair T. Elevated levels of heart type fatty acid-binding protein in patients with chronic heart failure. Circulation 1999; 100: I-649.

81. Wodzig KW, Kragten JA, Modrzejewski W, Gorski J, van Dieijen-Visser MP, Glatz JF, et al. Thrombolytic therapy does not change the release ratios of enzymatic and nonenzymatic myocardial marker proteins. Clin Chim Acta 1998; 272: 209– 23.

82. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. Unstable angina: diagnosis and management (AHCPR Publication No.940602). Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung and Blood Institute. US Public Health Service 1994

83. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines fort he management of patients with unstable angina and non- ST segment elevation myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 970 -1062.

84. Armstrong PW, Fu Y, Chang WC, et al. Acute coronary syndromes in the GUSTO IIB trial: prognostic insights and impact of recurrent ischemia. Circulation 1998; 98: 1860 -1868.

85. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, et al. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery diseases. Heart 2005; 91: 1047 -1052.

86. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation: results from an international trial of 9461 patients. Circulation 2000; 101: 2557-2567.

87. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI risc score for unstable angina / non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. JAMA 2000; 284: 835-842.

88. Fragmin and Fast Revascularisation During Instability in Coronary Artery Disease (FRISC II) Investigators. Invasive comparedwith non- invasive treatment in unstable coronary artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. Lancet 1999; 354: 708-715.

89. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the Global Registry of Acute Coronary Events. Arch Intern Med 2003; 163: 2345-2353.

90. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, et al. TIMI, PURSUIT and GRACE risc scores: sustained prognostic value and interaction with revascülarization in NSTE-ACS. Eur Heart J 2005; 26: 865-872.

91. Wong CK, White HD. Value of community-derived risk models for stratifying patients with non-ST elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2005; 26: 851-852.

92. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non–ST-Elevation Myocardial Infarction).J Am Coll Cardiol 2007; 50: e1–e157.

93. Yan AT, Yan RT, Tan M, Chow CM, Fitchett DH, Georgescu AA, Hassan Q, Luchansky J, Langer A, Goodman SG. ST-segment depression in non-ST elevation acute coronary syndromes: quantitative analysis may not provide incremental

prognostic value beyond comprehensive risk strati-fication. Am Heart J 2006; 152: 270–276.

94. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparisonof early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. Circulation 1994; 89: 1545–1556.

95. Rioufol G, Gilard M, Finet G, Ginon I, Boschat J, Andre-Fouet X. Evolution of spontaneous atherosclerotic plaque rupture with medical therapy: long-term follow-up with intravascular ultrasound. Circulation 2004; 110: 2875–2880.

96. Avanzas P, Arroyo-Espliguero R, Cosin-Sales J, Aldama G, Pizzi C, Quiles J, Kaski JC. Markers of inflammation and multiple complex stenoses (pancoronary plaque vulnerability) in patients with non-ST segment elevation acute coronary syndromes. Heart 2004; 90: 847–852.

97. Lenzen MJ, Boersma E, Bertrand ME, Maier W, Moris C, Piscione F,Sechtem U, Stahle E, Widimsky P, de Jaegere P, Scholte op Reimer WJ, MercadoN, Wijns W. Management and outcome of patients with established coronary artery disease: the Euro Heart Survey on coronary revascularization. Eur Heart J 2005; 26: 1169–1179.

98. Rodriguez-Granillo GA, Garcia-Garcia HM, Valgimigli M, Vaina S, van MieghemC, van Geuns RJ, van der Ent M, Regar E, de Jaegere P, van der Giessen W, de Feyter P, Serruys PW. Global characterization of coronary plaque rupture phenotype using three-vessel intravascular ultrasound radiofrequency data analysis. Eur Heart J 2006; 27: 1921–1927.

99. Mercado N, Maier W, Boersma E, Bucher C, de Valk V, O'Neill WW, Gersh BJ, Meier B, Serruys PW, Wijns W. Clinical and angiographic outcome of patients with mild coronary lesions treated with balloon angioplasty or coronary stenting. Implications for mechanical plaque sealing.EurHeartJ 2003; 24: 541-551.

100. Mehta SR, Cannon CP, Fox KA, et al. Routine vs selective invasive strategies in patients with acute coronary syndromes: a collaborative meta-analysis of randomized trials. JAMA 2005; 293: 2908–17.

101. The MIAMI Trial Research Group. Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo-controlled international trial. Eur Heart J 1985; 6: 199–226.

102. Diderholm E, Andren B, Frostfeldt G, Genberg M, Jernberg T, Lagerqvist B, Lindahl B, Venge P, Wallentin L. The prognostic and therapeutic implications of increased troponin T levels and ST depression in unstable coronaryartery disease: the FRISC II invasive troponin T electrocardiogram substudy. Am Heart J 2002; 143: 760–767.

103. Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Naslund U, Stahle E, Swahn E, WallentinL. A long-term perspective on the protective effects of an early invasive strategy in unstable coronary artery disease: two-year follow-up of the FRISC-II invasive study. J Am Coll Cardiol 2002; 40: 1902–1914.

104. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N,Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable

coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. N Engl J Med 2001; 344: 1879–1887.

105. Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, Knight R, Pocock SJ. 5-year outcome of an interventional strategy in non-ST-elevation acute coronary syndrome: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. Lancet 2005; 366: 914–920.

106. de Winter RJ, Windhausen F, Cornel JH, Dunselman PH, Janus CL, Bendermacher PE, Michels HR, Sanders GT, Tijssen JG, Verheugt FW. Early invasive versus selectively invasive management for acute coronary syndromes. N Engl J Med 2005;353:1095–1104.

107. Öngen Z. Aterosklerozun patogenezi. Editör: Erol Ç. Klinik kardiyoloji 1.baskı, Ankara :MN Medikal&Nobel, 2004, 1-17.

108. Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. Circulation 2001; 103: 2705-2710.

109. Naghavi M, Libby P, Falk E et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assesment strategies: Part I and Part II. Circulation 2003; 108: 1664-1672 and 1772-1778.

110. Beckman JA, Ganz J, Creager MA, et al. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenosis. Arterioscler Thromb Vase Biol 2001; 21: 1618-1622.

111.Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. Circulation 2002 ; 105: 939-943.

112. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis- prone plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al. Eds. Hurst's The Heart, 2004. New York: McGraw-Hill, pp. 1123-11.

113. de Korte CL, van der Sten AF, Cepedes EL, et al. Characterization of plaque components and vulnerability with intravascular ultrasound elastography. Phys Med Biol 2000; 45: 1465-75.

114. Casscelles W, Harthorn B, David M, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaues: possible implications for plaque rupture and thrombosis. Lancet 1996; 347: 1447-51.

115. Kastrati A, Schomig A, Elezi S, et al. Prognostic value of the modified American College of Cardiology/American Heart Association stenosis morphology classification for long-term angiographicand clinical outcome after coronary stent placement. Circulation 1999; 100: 1285-90.

116. Braunwald E. Coronary arteriography and Intravascular Imaging. In: Braunwald E, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 8 th ed. Philadelphia: WB Saunders, Chapter: 20, page: 491

117.Gensini GG. Coronary arteriogaphy. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co, 1975.

118. Sullıvan DR, Marwick TH, Freedman SB, et al. A new method of scoring coronary angiograms to reflect extent of coronary atherosclerosis and improve correlation with major risk factors. Am Heart J 1990; 119: 1262-1266.

119. Serruys PW, Morice MC, Kappetein AP, Colombo A, Holmes DR. Mack MJ, etal. for the SYNTAX investigators. Percutaneous coronary intervention versus coronary-artery bypass grafting for severe coronary artery disease. N Engl J Med 2009; 360: 961-72.

120. Braunwald E. Atherosclerotic cardiovascular disease.In: Braunwald E, ed. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 8 th ed. Philadelphia: WB Saunders, 2008:1167-1547

121. Michelle O'Donoghue, James A. de Lemos, David A. Morrow, Sabina A. Murphy Jacqueline L. Buros, Christopher P. Cannon and Marc S. Sabatine Prognostic Utility of Heart-Type Fatty Acid Binding Protein in Patients With Acute Coronary Syndromes *Circulation* 2006;114;550-557.