

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YÜKSEK DUYARLIKLİ TROPONİN İLE DEĞERLENDİRİLEN
PERKÜTAN KORONER GİRİŞİME BAĞLI MİYOKART
HASARININ STATİN KULLANIMIYLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AJAR KOÇAK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ADNAN ABACI

ANKARA

OCAK 2019

T.C.
GAZİ ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**YÜKSEK DUYARLIKLİ TROPONİN İLE DEĞERLENDİRİLEN
PERKÜTAN KORONER GİRİŞİME BAĞLI MİYOKART
HASARININ STATİN KULLANIMIYLA İLİŞKİSİ**

UZMANLIK TEZİ

DR. AJAR KOÇAK

TEZ DANIŞMANI

PROF. DR. ADNAN ABACI

ANKARA

OCAK 2019

Gazi Üniversitesi - Tıp Fakültesi
Tez Sınav Tutanağı

Adı ve Soyadı	Ajar KOÇAK
Baba Adı	Arkan
Doğum Yeri/Tarihi	Kerkük-Irak /10.06.1988
Diploma Tarihi/Diploma No	21.07.2011 / 704824
Mezun Olduğu Fakülte	Kerkük Üniversitesi Tıp Fakültesi
İhtisas Yaptığı Anabilim Dalı / Bilim Dalı	Kardiyoloji
İhtisas Süresi	Yıl: 5 Ay: 3
Sınav Yapılmasını İsteyen Makam	Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı

UZMANLIK TEZİNİN ADI:

Yüksek duyarlıklı troponin ile değerlendirilen perkütan koroner girişime bağlı miyokart hasarının statin kullanımıyla ilişkisi

JÜRİ KARARI:

Dr. Ajar Koçak, 09/01/2019 tarihinde yukarıda adı geçen tezini başarı ile sunmuştur.
Dr. Ajar Koçak'ın ihtisas sınavına girmesi uygun görülmüştür.

JÜRİ ÜYELERİ:

BAŞKAN
Prof. Dr. Adnan ABACI
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÜYE
Prof. Dr. N. Bülent BOYACI
Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi

ÜYE
Prof. Dr. Enver ATALAR
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi

TEŞEKKÜR

Bu teze konu olan çalışmanın planlanması ve hazırlanmasında büyük emeği olan, araştırma sürecinde değerli vaktini hiçbir zaman esirgemeyen, asistanlığım boyunca iyi bir hekim olma yolunda örnek aldığım değerli tez danışmanım Prof.Dr. Adnan Abacı'ya teşekkür ederim.

Eğitim sürem boyunca, klinik bilgi ve deneyimleriyle eğitimime katkıda bulunan saygıdeğer Prof. Dr. Atiye Çengel'e, Prof. Dr. N. Bülent Boyacı'ya, Prof. Dr. M. Rıdvan Yalçın'a, Prof. Dr. Mustafa Cemri'ye, Prof. Dr. H. Murat Özdemir'e, Prof. Dr. Gülten Taçoy'a, Prof. Dr. Sedat Türkoğlu'na, Prof. Dr. Asife Şahinarslan'a, Öğretim Üyesi Dr. Salih Topal'a ve Uzm. Dr. Burak Sezenöz'e teşekkürlerimi sunarım. Anabilim dalımız kurucu öğretim üyeleri Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Prof. Dr. Öğsev Dörtlemez'e teşekkürü borç bilirim. Ayrıca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum araştırma görevlisi arkadaşlarıma ve tüm kardiyoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ediyorum.

Tezimin hayata geçirilmesinde kardiyoloji uzmanları Dr. Serkan Ünlü ve Dr. Gökhan Gökalp'a, Tıbbi Biyokimya Bölümü Öğretim üyesi Prof. Dr. Özlem Gülbahar ve araştırma görevlisi Dr. Samet Yılmaz'a katkı ve desteklerinden dolayı teşekkür ediyorum.

Her zaman desteğini ve sonsuz sevgisini hissettiğim annem, babam ve kardeşlerime teşekkür ediyorum. Desteği, sevgisi, sabrı ve anlayışıyla her zaman yanımda olan, sevgili yol arkadaşım, eşim Özlem Koçak'a çok teşekkür ederim.

Bu alışma, Türk Kardioloji Derneği desteğiyle gerçekleşmiştir.



KISALTMALAR

ACEİ	Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AKS	Akut koroner sendrom
ALT	Alanin aminotransferaz
ARB	Anjiyotensin reseptör blokerü
ASKH	Aterosklerotik kalp hastalığı
AST	Aspartat aminotransferaz
BT	Bilgisayarlı tomografi
CCS	Kanada Kardiyovasküler Topluluğu
CK	Kreatin kinaz
ÇKBT	Çok kesitli bilgisayarlı tomografi
DM	Diabetes mellitus
EF	Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyografi
EKO	Ekokardiyografi
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
FFR	Fraksiyonel akım rezervi
HDL	Yüksek yoğunluklu lipoprotein
hsTnT	Yüksek duyarlılık kardiyak troponin T
HT	Hipertansiyon
ICAM	İnterselüler adezyon molekülü
IVUS	İntravasküler ultrasonografi
KABG	Koroner arter bypass greftleme
KAG	Koroner anjiyografi
KAH	Koroner arter hastalığı

LDH	Laktat dehidrojenaz
LDL	Düşük yoğunluklu lipoprotein
LOX-1	Lektin benzeri okside-LDL reseptör-1
Lp-PLA2	Lipoprotein ilişkili fosfolipaz-A2
MACE	Major kardiyovasküler olaylar
MCP-1	Monosit kemotaktik protein
MCSF	Makrofaj koloni stimulan kemotaktik protein
MI	Miyokard enfarktüsü
MMLDL	Minimal modifiye düşük yoğunluklu lipoprotein
MMP	Matriks metalloproteinaz
MPS	Miyokard perfüzyon sintigrafisi
MRG	Manyetik rezonans görüntüleme
NYHA	New York Kalp Birliği
OCT	Optik koherens tomografisi
PKG	Perkütan koroner girişim
PCI	Percutaneous Coronary intervention
STEMI	ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü
TGs	Trigliserit
TNF-α	Tümör nekrozan faktör alfa
TnT	Kardiyak troponin T
VCAM	Vasküler hücre adezyon molekülü
VKİ	Beden kitle indeksi
VLDL	Çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerde

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER	I
TABLolar DİZİNİ	III
ŞEKİLLER DİZİNİ	IV
GRAFİKLER DİZİNİ	IV
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	7
2.1 Ateroskleroz ve Arteriyoskleroz	7
2.1.1 Aterosklerotik plak oluşum mekanizmaları	9
2.1.2 Dislipidemi	12
2.2 Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı	13
2.2.1 ASKH'ta tanı yöntemleri	13
2.2.2 ASKH'ta tedavi yöntemleri	20
2.3 Miyokart Hasarının Biyokimyasal Belirteçleri	23
2.3.1 Kreatin kinaz:	24
2.3.2 Myoglobin	25
2.3.3 Troponinler	26
2.2.4 Yüksek duyarlıklı troponinler	29
2.4 Statinler:	31
3. GEREÇ VE YÖNTEM	38
3.1 Çalışma Tasarımı	38
3.2 İstatistiksel Analiz:	40

4. BULGULAR.....	41
4.1 Bazal demografik özellikler	41
4.2 Laboratuvar değerleri.....	43
4.3 İlaç kullanımı	43
4.4 hsTroponin T değerleri	45
5. TARTIŞMA	54
5.1 Çalışmanın kısıtlılıkları.....	60
6. SONUÇ.....	61
KAYNAKLAR	62
ÖZET	73
SUMMARY	76
ÖZGEÇMİŞ	79

TABLÖLAR DİZİNİ

Tablo 1. Klinik uygulamalarda kullanılan miyokart hasarı göstergeleri	25
Tablo 2. Troponin değerlerini yükseltebilen durumlar	28
Tablo 3. Statinlerin pleiotropik etkileri.....	32
Tablo 4. Hastaların bazal demografik özellikleri.....	42
Tablo 5. Hastaların laboratuvar değerleri	44
Tablo 6. Hastaların ilaç kullanım bilgileri	45
Tablo 7. Statin kullanımına göre, hsTnT değerlerin farklı saatlerde karşılaştırması	46
Tablo 8. Tüm hastalarda hsTnT 99.persentil referans sınırını geçen hasta sayısı ve oranlarının farklı saatlerde karşılaştırılması.....	47
Tablo 9. Statin kullanımına göre, hsTnT miyokart enfarktüsü sınırını geçen hasta sayısı ve oranlarının farklı saatlerde karşılaştırılması.....	48
Tablo 10. Statin kullanımına göre, hsTnT değerlerin farklı saatlerde karşılaştırması	49
Tablo 11. Statin kullanımına göre, hsTnT 99.persentil referans sınırını geçen hasta sayısı ve oranlarının farklı saatlerde karşılaştırması	51
Tablo 12. Statin kullanımına göre, hsTnT miyokart enfarktüsü sınırını geçen hasta sayısı ve oranlarının farklı saatlerde karşılaştırması	53

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Aterosklerozin zaman çizelgesi	8
Şekil 2. Aterosklerotik plak oluşumunun aşamaları	10
Şekil 3. Kolesterol biyosentez basamakları	33

GRAFİKLER DİZİNİ

Grafik 1. Statin kullanımına göre, hsTnT değerlerin farklı saatlerde karşılaştırması	46
Grafik 2. Statin kullanımına göre, hsTnT 99.persentil referans sınırını geçen hasta oranlarının farklı saatlerde karşılaştırması	47
Grafik 3. Statin kullanımına göre, hsTnT miyokart enfarktüsü sınırını geçen hasta oranlarının farklı saatlerde karşılaştırması	48
Grafik 4. Komplikasyon olmayan grup'ta, statin kullanımına göre hsTnT değerlerin farklı saatlerde karşılaştırması	50
Grafik 5. Komplikasyon olan grup'ta, statin kullanımına göre hsTnT değerlerin farklı saatlerde karşılaştırması	50
Grafik 6. Statin kullanımına göre, hsTnT 99.persentil referans sınırını geçen hasta oranlarının farklı saatlerde karşılaştırması	52
Grafik 7. Statin kullanımına göre, hsTnT miyokart enfarktüsü sınırını geçen hasta oranlarının farklı saatlerde karşılaştırması	53

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde yaklaşık 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu sayı giderek artmaktadır ⁽¹⁾. Dünya sağlık örgütü, 2002’de 7,1 milyon olan koroner arter hastalığına bağlı ölüm sayısının, 2020 yılında 11,1 milyona yükseleceğini tahmin etmektedir ⁽²⁾.

Koroner arter hastalığı gelişimindeki ana mekanizma, koroner arterlerin ateromatöz plaklar ile tıkanmasıdır. Bu süreç, insanların erken yaşlarında başlayıp ömür boyu devam eden, damarlardaki aterosklerotik değişiklikler ile gerçekleşir. Bu yüzden birçok kaynakta bu hastalığa aterosklerotik kalp hastalığı (ASKH) adı verilir ⁽³⁾.

Aterosklerotik kalp hastalığı nedenleri, tanı ve tedavisi son yüzyılın en önemli gelişme kaydeden tıp alanlarından biridir. Yaşam şekli modifikasyonu (diyet, egzersiz vb.), tıbbi tedavi, anjiyografik girişim ve koroner arter bypass greftleme ile başarılı sonuçlar elde edilip mortalite ve morbidite de belirgin azalma sağlanmıştır ⁽⁴⁾.

Aterosklerotik kalp hastalığı tedavisinin amacı, semptomları gidererek yaşam kalitesini artırmak, miyokart infarktüsü (MI) ve ölüm riskini azaltarak yaşam süresini uzatmaktır. ASKH'nin farmakolojik tedavisinde kullanılan ilaçlar anti-agregan, anti-iskemik ve anti-aterosklerotik ilaçlar olarak üç gruba ayrılır. Bu ilaçların yanısıra, koroner revaskülarizasyon tedavisi önemli role sahiptir ve bu tedavide iki yaklaşım söz konusudur. Bunlar perkütan koroner girişim (PKG) ve koroner arter bypass greftlemedir (KABG) ⁽⁵⁾.

Kararlı ASKH'de tıbbi tedaviyle karşılaştırıldığında sağkalım açısından belirgin fark olmamasına rağmen ⁽⁶⁾, yaşam kalitesini bozan olayları (anjina pectoris, egzersiz kapasitesinde kısıtlanma gibi) azaltmada PKG'nin daha etkili olduğu görülmektedir ⁽⁷⁾. PKG'nin bu avantajları karşısında başarılı işlemlerde bile gelişebilen miyokart hasarını göz ardı etmemek gerekir. Bu hasarı tespit etmek için birçok biyobelirteç kullanılmıştır, bunlar arasında en güncel biyobelirteç kardiyak troponinlerdir. Kardiyak troponinlerin büyük kısmı miyokardın kontraktıl aparat içinde bulunur ve kana salınımının muhtemel mekanizmaları apoptoz, normal miyosit döngüsü, proteolitik yıkım ürünlerinin hücrel salınımı ve hücre duvarı geçirgenliğinde artıştır ⁽⁸⁾.

Günümüzde kardiyak troponinler akut kardiyak iskemiye bağı miyokart hasarını göstermekte ve akut koroner sendrom (AKS) ile acil servise başvuran hastaların tanı ve risk değerlendirilmesinde altın standart belirteç olarak kullanılmaktadır ⁽⁹⁾.

Eskiden yapılan araştırmalar sonucunda kardiyak troponinlerin kana salınımının hücre ölümü ile ilişkili, yani geri dönüşsüz olduğu ileri sürülmüştür. Ancak son zamanlarda yapılan çalışmalar geri dönüşlü iskemik hasarlarda da troponin salınımının meydana gelebildiğini düşündürmektedir ⁽¹⁰⁾.

Günümüzdeki kardiyak troponin testlerinin analitik duyarlılığı belirgin artmış olup sağlıklı bireylerde de troponin düzeylerini ölçülebilecek seviyeye gelmiştir. Ayrıca, konvansiyonel kardiyak troponin testlerine göre yüksek duyarlılıklı testler miyokart hasarını daha erken saptama özelliğine sahiptir. Sağlıklı toplumun %50'sinden fazlasında troponinleri saptayabilen kitler yüksek duyarlılıklı olarak isimlendirilmiştir. Yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin testlerinin kullanımıyla minor miyokart hasarında salınan, düşük konsantrasyonlardaki kardiyak troponinlerin ölçümü mümkün olup troponinlerin klinik önemini anlamak için seri ölçümler yapmak gerekmektedir ⁽¹¹⁾.

Girişimsel ve cerrahi kardiyak işlemler miyokartta hasar oluşturarak troponinlerde artışa neden olabildiği gösterilmiştir. İşlem öncesi normal değerleri olan hastalarda perkütan koroner girişim (PKG) sonrası troponin düzeyinin, 99. persentil üst referans limitin üzerine yükselmesi, işlem ile ilişkili miyokart hasarını göstermektedir ^(12, 13). Üçüncü evrensel miyokart enfarktüsü tanımı kılavuzunda perkütan girişime bağlı miyokart enfarktüsü tanımında farklı eşik değerlerinin kullanılması önerilmiştir ve troponin değerinin 99. persentil değerin 5 katından fazla yükselmesi işleme bağlı miyokart infarktüsü olarak kabul edilmiştir ⁽¹⁴⁾.

PKG işlemi sırasında uzamış balon süresine bağlı iskemi, yan dal oklüzyonu, tıkaçıcı koroner diseksiyon, trombotik ve aterosklerotik materyalin distal embolizasyonu gibi durumların miyokart hasarına neden olabileceği klinik araştırmalarda gösterilmiştir ⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. Nedeni ne olursa olsun işlem sırasında gelişen miyokart hasarının morbidite ve mortalite üzerine olan olumsuz etkileri klinik çalışmalarda gösterilmiştir ⁽¹⁸⁾.

PKG sırasında gelişebilen miyokart hasarından korunma yıllardır artırılma konusu olmuştur. Birçok araştırmada statin kullanımının bu olaydan korunmada etkili olabileceğini öne sürmüştür ^(19, 20). Statinler hiperlipidemi tedavisinde kullanılan kolesterol düşürücü ajanlar arasında en etkili gruptur. Statin grubu ilaçlar kolesterol biyosentezinde hız kısıtlayıcı basamak olan 3-Hidroksi-3-Metil-Glutaril-Koenzim-A(HMG-CoA)'nın Mevolanat'a dönüşümünü katalizleyen HMG-CoA redüktaz enzimini inhibe ederek etki gösterirler ⁽²¹⁾.

Statinlerin, lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak pleiotropik etkilerinin de olduğu düşünülmektedir. Statinlerin pleiotropik etkileri kısaca; endotel fonksiyonu üzerindeki olumlu etkiler, nitrik oksit sentezinin artması, oksidatif stresin azalması, inflamatuvar mediyatörlerde azalma, antitrombotik etkiler ve aterosklerotik plak stabilizasyonu olarak özetlenebilir ^(22, 23). Statinlerin kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve komplikasyon gelişiminin engellenmesinde, lipid düşürücü etkilerinin yanı sıra pleiotropik etkilerinin de katkısının olabileceği düşünülmektedir ⁽²⁴⁾.

PKG sırasında gelişen miyokart hasarı ve statin kullanımı arasındaki ilişki birçok klinik çalışmada araştırılmıştır. Ancak çalışmaların sonuçları çelişkilidir. Örneğin bir klinik araştırmada kronik statin tedavisinin, PKG sırasında gerçekleşen miyokardiyal hasar insidansını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir ⁽²⁰⁾. Çalışmada statinlerin bu yararlı etkisi hastaların klinik özellikleri ve beta blokerler gibi diğer kardiyovasküler ilaçların kullanımından bağımsız olduğu ayrıca vurgulanmıştır ⁽²⁰⁾. Gordin ve ark. yaptığı çalışmada, PKG uygulanan ve uzun süre statin kullanan ve kullanmayan hastalar karşılaştırılmıştır, PKG sonrası troponin I değerlerindeki yükselmede iki grup arası anlamlı fark saptanmamıştır, ancak çalışmanın subgrup analizinde, kararsız anjina pectoris ile başvuran ve uzun süre yüksek dozda statin kullanan hastalarda diğer subgruplara göre troponin I değerleri anlamlı olarak daha az saptanmıştır ⁽¹⁹⁾.

Perkütan girişime bağlı miyokart hasarının yüksek duyarlıklı troponinler ile ölçülmesi, statin kullanımı ile girişime bağlı miyokart hasarı arasındaki ilişkinin daha iyi değerlendirilmesini sağlayabilir.

Çalışmamızın amacı kararlı koroner arter hastalığı tanısıyla elektif PKG uygulanan hastalarda, yüksek duyarlıklı troponinler ile tespit edilen işleme bağlı miyokart hasarı sıklığını, işlem öncesi statin kullanımının işleme bağlı komplikasyon ve miyokart hasarı gelişimi ile ilişkisini araştırmaktır.

2. GENEL BİLGİLER

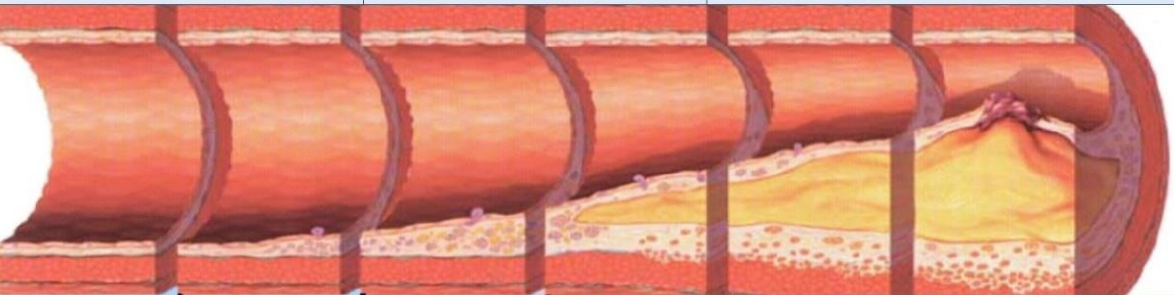
2.1 Ateroskleroz ve Arteriyoskleroz

Ateroskleroz, arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine karşı karmaşık inflamatuvar-fibroproliferatif bir yanıtıdır⁽²⁵⁾. Arteriyoskleroz ise arter sertleşmesine yol açan tüm hastalıkları içeren daha geniş bir terimdir. Tüm bu hastalıkların patolojik süreçleri belli ölçüde benzerdir, ancak lipid birikim şekli, düz kas çoğalması ve immun yanıt belirgin olarak farklıdır⁽²⁶⁾. Ateroskleroz ve arteriyoskleroz arasında bu ayırımın tanımlanması, özellikle arteriyel hastalıkların çalışıldığı hayvan modelleriyle yapılan çalışmalarda önemlidir. İnsanda tehlikeli olan lipidle ilişkili ateromatöz bileşendir. Aterom plağının yırtılması ve üzerine trombozun eklenmesi akut koroner sendromlardan sorumludur⁽²⁷⁾.

Morfolojik olarak arterler intima, mediya ve adventisya olmak üzere 3 tabakadan oluşur. İntima tabakası arter duvarının lüminal yüzeyini oluşturan tabakadır, intimanın en önemli komponenti lüminal yüzeyi kesintisiz bir şekilde döşeyen tek sıra endotel hücreleridir. Ateroskleroz aort, iliofemoral, koroner, karotis (bifürkasyon) ve daha az oranda intrakranial arterleri içeren büyük ve orta çaplı arterlerin intimal hastalığıdır. Nedeni tam bilinmesede bazı arterler (internal mamarian arter gibi) ateroskleroza dirençli olduğu kanıtlanmıştır. Epikardiyal koroner arterlerin vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidir⁽²⁶⁾.

İnsanın koroner arter intimal yüzeyinde, renkleri beyazla sarı arasında değişen plakların bazıları sarı nokta veya çizgi, diğerleri ise oval tümsekler şeklindedir. Otopsilerinden edinilen gözlemlerin sonucunda, plak oluşumunun bir dizi basamağı takip ettiği izlenmiştir ⁽²⁸⁾. Çocuklarda (5-10 yaş) yağlı çizgilerin koroner arterlerde sıklıkla bulunması plak gelişiminde ilk basamak olduklarını düşündürür. Tümsek plaklar daha geç yaşlarda açığa çıkar. Sol ön inen koroner arter proksimali yirmili yaşlarda yağlı çizgilerin en sık bulunduğu yerlerdir. Orta yaşlardan sonra çoğu kişide tüm plak tipleri bulunabilir. Bu sürecin hayat boyunca devam ettiği izlenmiştir ^(28, 29) (Şekil 1).

Şekil 1. Aterosklerozin zaman çizelgesi (30'uncu kaynaktan uyarlanmıştır)

Lipit birikimi		Düz kas hücreleri ve kollajen birikimi	Tromboz \ Hematom		
Yaşamın ilk 10 yılı	3'üncü 10 yıldan itibaren	4'üncü 10 yıldan itibaren			
					
Makrofaj infiltrasyonu	Yağ çizgileri oluşumu	Ara lezyon	Ateroma	Fibröz Plak	Komplike lezyon (Plak rüptürü)

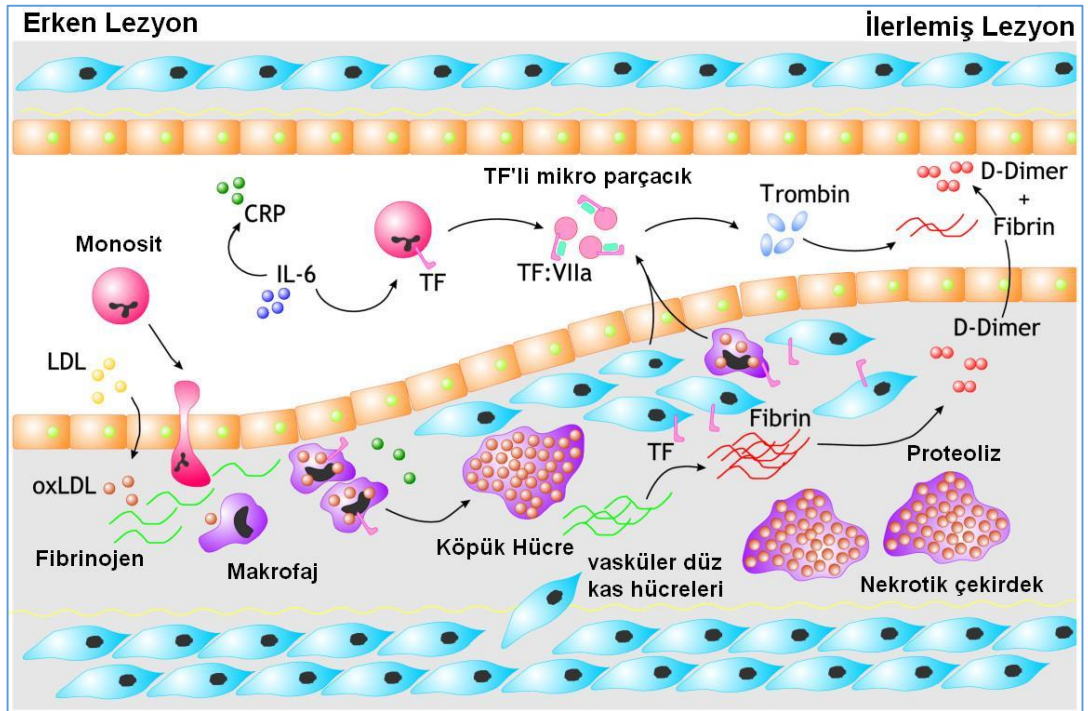
2.1.1 Aterosklerotik plak oluşum mekanizmalari

Plak oluşumunda gözlenen ilk olay monositlerin sağlam endotel yüzeyine yapışmasıdır, bunun ardından monositler intimaya g   eder ve makrofaja dönüşür ⁽²⁶⁾. Öte yandan, dolaşımdaki düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) arter duvarındaki hücreler tarafından modifiye edilerek intimaya geçer, ardından LDL molekülündeki diğer değişiklikler gerçekleşir ve oksitlenmiş bir form oluşur. Bu değişikliklerle endotelde vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM) ve minimal modifiye düşük yoğunluklu lipoprotein (MMLDL) olarak adlandırılan pro-inflamatuvar bir molekül açığa çıkarır ⁽³¹⁾. İnterselüler adezyon molekülü (ICAM), monosit kemotaktik protein (MCP-1) ve makrofaj koloni stimulan kemotaktik protein (MCSF) gibi inflamasyona aracılık eden diğer maddeler de uyarılır ⁽³²⁾. Bu faktörler hep birlikte hareket ederek endotel yüzeyine yapışan monositlerin intimaya g   etmesini ve aktive makrofajlara d n ş mesini sağlar. İntimadaki okside LDL parçaları bu makrofajlar tarafından alınması ile köpük hücreleri oluşur. Oluşan makrofaj köpük hücreleri, tümör nekrozan faktör alfa (TNF- ), metaloproteinazlar, prokoagülan doku faktörü ve enflamatuvar sitokinler üretir ^(33, 34).

Ateroseklerotik plak oluşumundaki bir sonraki basamak, lipid çekirdekleri oluşumudur ⁽³⁵⁾. Lipid çekirdekleri, kolesterol içeren, intima bağ dokusu matriksinde hücre kalıntılarından oluşan yapılardır. Kollajen matriksin yıkımında metalloproteinaz aktif rol alır, kolesterol ve lipid esterleri ise büyük oranda ölen köpük hücrelerinin sitoplazmasından gelir. Bu çekirdeklerin kenarında toplanan

çok sayıda makrofajlar ile birlikte aktif plaklar oluşur ⁽³⁶⁾. Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üstü fibröz bir kılıfla örtülüdür. Fibröz kılıf yoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayısı da artar. Düz kas hücrelerinin mediadan göçü ve proliferasyonu, PDGF ve FGF gibi büyüme faktörlerinin uyarısı ile gerçekleşir ⁽³⁷⁾. Ayrıca trombosit, fibrin ve trombin de düz kas hücre çoğalmasını uyarabilir. Kollajen birikiminin bir dizi proteaz tarafından bağ dokusu matriksinin yıkılmasıyla dengelendiği bilinmektedir. Bu dengeyi kontrol eden çok sayıda sitokin vardır ve neticede plak kılıfının dinamik yapıya sahip olduğu görülmektedir ⁽²⁹⁾. Şekil 2’de plak oluşumunun temel aşamaları özetlenmiştir.

Şekil 2. Aterosklerotik plak oluşumunun aşamaları ⁽³⁸⁾



Plaklar, kısmen interferon-gama yoluyla düz kas hücre çoğalmasını etkileyen T-lenfositler içermektedir. Plaklarda bulunan CD40L+ lenfositler, CD40+ makrofajlarla etkileşerek aktivasyon, sitokin ekspresyonu, doku faktör ekspresyonu ve metalloproteinaz üretimine yol açarlar. Plaklardaki lenfositlerin önemli bir kısmı potansiyel olarak sitotoksik olup perforinler ve granzimler üretirler ve düz kas hücreleri ile makrofajların ölmesine katkıda bulunabilirler ⁽³⁹⁾. Plağın kendisinde bulunmamalarına karşın komşu adventisyada çok sayıda B-lenfosit mevcuttur. Okside LDL oldukça antijenik olup, B-lenfositleri uyarak plazmada ölçülebilen ve aterosklerotik sürecin aktivite veya yaygınlığının bir belirteci olabilecek otoantikörler üretilir ⁽⁴⁰⁾.

Plak oluşumunun erken dönemlerinde endotel yüzeyi sağlamdır. Trombositler subendotelyal bağ doku matriksine temas etmez ve dolayısıyla damar duvarına yapışık değildir. İleri plak formları oluşunca endotelin kaybolduğu odaklar ortaya çıkar. Bu soyulma hasarı sonucunda bağ dokusu açığa çıkar ve trombositler damar duvarına yapışır. Oluşan trombüsler aterosklerotik arterlerde plağın kararsızlığını gösterirler. Endotel hücre kaybı makrofajlarla ilişkilidir, makrofajlar hem endotel hücre apoptozunu indükleyerek hemde proteolitik enzimler üreterek endotel hücre kaybına neden olabilmektedir ^(41, 42).

2.1.2 Dislipidemi

Dislipidemi, ASKH oluşmasında önde gelen bir risk faktörüdür. Plazmada total kolesterol, LDL, VLDL ve trigliserit seviyelerinin artışı aterosklerozla ilişkilidir. Buna karşılık, HDL-kolesterol düzeylerinin yüksek olması, koruyucu etki gösterir ve koroner arter hastalığı riskini azaltan bir etkiye sahiptir ⁽⁴³⁾. Hiperkolesterolemili hastalarda serum kolesterol düzeylerinin düşürülmesinin, ASKH'e bağlı morbiditeyi ve mortaliteyi anlamlı bir şekilde azalttığı, çok sayıda, geniş kapsamlı, çok merkezli çalışmalarda gösterilmiştir ^(44, 45).

LDL-kolesterol düzeyleri yüksek olan hastalarda koroner arter hastalığına ilişkin diğer risk faktörleri de değerlendirilmelidir. Bunlar sigara, hipertansiyon, düşük HDL-kolesterol düzeyleri ve ailede koroner kalp hastalığı öyküsüdür. Koroner arter hastalığı gelişmiş olan ya da 2 veya daha fazla risk faktörü bulunan hastalar yüksek risk altındadır ve diğer hastalara göre dislipidemi daha agresif şekilde tedavi edilmelidir. Kolesterol düzeyleri yüksek olan hastalar beslenme eğitiminden, fiziksel aktivitenin artırılmasından, diğer riskin faktörlerinin kontrol altına alınmasından ve ilaç tedavisinden yarar görebilir ⁽⁴⁶⁾. Safra asidi reçineleri ve HMG-KoA redüktaz inhibitörleri primer ve sekonder korumada etkilidir.

2.2 Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı

ASKH major bir sağlık problemidir ve 60-79 yaşları arasında yaklaşık olarak erkeklerin %25'inde; kadınların ise %16'sında ASKH mevcuttur. Seksen yaş ve üzerinde ise bu oran sırasıyla %37 ve %23'e yükselmektedir. Hastaların yaklaşık %50'sinde iskemik kalp hastalığının başlangıç şekli angina pectoristir ⁽⁵⁾. Framingham Kalp Çalışması verileri, başlangıçta kararlı anjina şeklinde bir klinik tablo ile ortaya çıkan ASKH'da 2 yıllık ölüm ve ölümcül olmayan Mİ sıklığının erkeklerde sırasıyla %14,3 ve %5,5; kadınlarda ise %6,2 ve %3,8 olduğunu göstermektedir ⁽⁴⁷⁾.

Stabil anginalı hastalar değerlendirilirken revaskülarizasyondan yarar görecektir yüksek riskli hastaların tanınması çok önemlidir. Randomize kontrollü çalışmalarda kötü sol ventrikül fonksiyonu, sol ana koroner arter hastalığı, üç damar hastalığı ve proksimal LAD hastalığı olanlarda medikal tedavi ile prognozun kötü olduğu ve revaskülarizasyonla prognozda iyileşme olduğu gösterilmiştir ^(48, 49).

2.2.1 ASKH'ta tanı yöntemleri

2.2.1.1 Girişimsel olmayan tanı yöntemleri

Göğüs ağrılı hastaya yaklaşımda klinik değerlendirme ve anamnez anahtar rol oynamaktadır. Ağrının süresini, ciddiyetini, yerini, niteliğini, yayılımını, eşlik eden semptomları, ağrıyı arttıran ve azaltan faktörleri içerecek şekilde alınan

bilgiler, büyük ölçüde tanı koymaya yardımcı olmaktadır. Dikkatle alınmış anamnez ile anjina ile başvuran hastalar kararlı veya kararsız anjina olarak kategorize edilebilir ve ona göre hastaya doğru yaklaşım şekli belirlenebilir ⁽⁵⁰⁾.

Ağrı çoğu kez retrosternal bölgede başlayıp her iki hemitoraksa, özellikle sol kol olmak üzere her iki kola, çeneye ve sırtta yayılır. Göğüs ağrısı bazen epigastrium, sırt veya kolda başlayıp göğüs ortasına yayılabilir. Tipik olarak boğucu, sıkışma, ağırlık veya baskı hissi şeklinde olmaktadır. Soluk alıp verme veya pozisyonla değişmez. Bazen hastanın yumruğunu göğsünün üzerine koyarak ağrıyı göstermesi (Levine işareti) görülmektedir ve tipik bir bulgudur. Ağrı kısa (genelde 1-10 dakika) sürer, emosyonel stres veya egzersiz ile tetiklenir ve dinlenme veya dilaltı nitratla geçer ⁽⁵⁾. Bazı hastalar atipik ağrı şekilleri tarifleyebilir. Özellikle yaşlılar ve kadınlarda izlenen bu durumda mide bulantısı, kusma, epigastrik rahatsızlık, keskin göğüs ağrısı gibi atipik semptomlar ile hastaneye başvurulabilirler. WISE çalışmasında, iskemisi bulunan kadınların % 65’inde atipik semptomlar saptanmıştır ⁽⁵¹⁾.

Kanada Kardiyovasküler Topluluğu (CCS) sınıflamasına göre angina aşağıdaki şekilde derecelendirilir ⁽⁵²⁾:

Sınıf I ‘Olağan aktivite anjinaya neden olmaz’. Sadece ağır ya da hızlı veya uzun süreli efor ile anjina meydana gelebilir.

Sınıf II ‘Olağan aktivitede hafifçe kısıtlanma’. Hızlı yürüme ya da merdiven çıkma, yokuş yukarı veya yemekten sonra yürürken; soğuk havada, duygusal stres altında veya sadece uyandıktan sonraki birkaç saat içinde anjina meydana gelir.

Sınıf III ‘Olağan fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma’. Normal koşullarda birkaç blok yürümeyle, bir kat merdiven çıkmayla ya da düz yolda, normal hızda yürürken anjina meydana gelir.

Sınıf IV ‘En ufak fizik etkinlikte anjina’ veya ‘istirahatte anjina’ olmasıdır.

Kararlı anjina perktoris hastaları ağrı sırasında endişeli görünümlü, terli olabilir. Ancak anginaya ait özel bir fizik muayene bulgusu yoktur. Fizik muayene ayrıncı tanıda yer alabilecek hastalıkların varlığını değerlendirmek açısından önemlidir. Fizik muayene kapsamında vücut kitle indeksi ve bel çevresi ölçümüyle metabolik sendrom açısından değerlendirmek yardımcı olabilir. Miyokardiyal iskemi epizodu sırasında veya hemen sonrasında, üçüncü veya dördüncü kalp sesi duyulabilir ve geçici mitral yetersizlik veya aort darlığı üfürüm duyulabilir. Ancak bu tür bulgular özgül değildir ⁽⁵⁾.

ASKH bulgularıyla hastaneye başvuran tüm hastalarda istirahatte 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) çekilmelidir. İstirahat EKG’si anormal olan iskemik kalp hastaları, istirahat EKG’leri normal olanlara göre daha kötü bir prognoza sahiptir ⁽⁵³⁾. Anormal EKG bulguları arasında ST-T dalga değişiklikleri, önceki MI’ya ait Q dalgaları, atriyoventriküler ileti kusurları, sol dal bloğu, sol ventrikül hipertrofisi ve ventriküler aritmiler görülebilir. Ancak şiddetli anjina durumunda bile EKG’nin normal olabileceği unutulmamalıdır ^(5, 48, 53).

İstirahit EKG'nın yanı sıra, egzersiz EKG testi yıllardır kararlı anjina pektoris tanısında çok önemli rola sahip olmuştur. Egzersiz sırasında herhangi bir derivasyonda 1 mm'den fazla horizontal veya aşağı eğimli ST çökmesi iskemi yönünden pozitif olarak kabul edilir. Egzersiz EKG'de saptanan ST çökmelerinin yeri hasta damarı göstermez. Yeterli egzersiz yapılabilir ve deneyimli kişilerce yorumlanırsa egzersiz EKG'nin iskemi saptamada duyarlılığı %70, özgüllüğü %80 düzeylerindedir; ancak bu oranlar kadınlarda daha düşüktür ⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. EKG değişikliklerinin değerlendirilemediği sol dal bloğu, pacemaker ritmi ve Wolff Parkinson White sendromu gibi durumların varlığında egzersiz EKG testinin tanısallığı yoktur. Ayrıca sol ventrikül hipertrofisi, elektrolit dengesizliği, intraventriküler iletim anormallikleri, digital kullanımı gibi durumların varlığında ve istirahat EKG'si anormal olanlarda yalancı pozitif sonuçlar daha sık görülmektedir. Tanısal amaçla yapılan egzersiz EKG testi öncesi anti-iskemik ilaçlar kesilmelidir ⁽⁵⁾. 2013 Avrupa kardiyoloji derneği (ESC) kararlı koroner arter hastalığı yönetimi kılavuzu, anjina belirtileri olan ve orta derecede iskemik kalp hastalığı riski olanlara, yorumlanabilir EKG'si ve orta düzeyde fonksiyonel kapasiteye sahip olması veya komorbid durumunun olmaması durumunda, sınıf I düzeyinde egzersiz EKG testi önermektedir ⁽⁴⁾.

ASKH tanısında kullanılan ekokardiyografi (EKO), kalbin anatomik yapısını ve fonksiyonunu değerlendirmede kullanılan girişimsel olmayan önemli bir testtir. EKO'da bölgesel duvar hareket kusurlarının görülmesi iskemik kalp hastalığının varlığını göstermekte önemli rola sahiptir. Ayrıca ASKH'nın ayrıcalığı tanısında faydalı bilgiler sağlamaktadır ⁽⁵⁷⁾.

Egzersiz EKG’de olduğu gibi egzersiz veya farmakolojik stres EKO testi ASKH tanısında önemli rola sahiptir ve deneyimli kişiler tarafından uygulandığında, egzersiz miyokart perfüzyon sintigrafisine alternatif olmuştur ^(58, 59). Çok damar tutulumu durumunda ve miyokart iskemisi yerleşiminin daha güvenilir şekilde tanınmasında avantajlar sağlar ⁽⁶⁰⁾. Egzersiz stres EKO’nun tanısal duyarlılığı %70-85, özgüllüğü %77-89’dur. Farmakolojik stres EKO’nun ise tanısal duyarlılığı % 85-90, özgüllüğü % 79-90’dır ^(59, 60). Miyokard duvar hareket bozukluklarını göstermekte diğeri bir yöntem ise nükleer görüntüleme teknikleridir. Miyokardiyal perfüzyonu sintigrafisi daha çok egzersiz EKG testi yapılamayan hastalarda ve revaskülarizasyon öncesi canlılık testinde kullanılmaktadır. Testin duyarlılığı % 82-91, özgüllüğü % 70-90’dır ^(54, 61).

ASKH tanısında radyolojik görüntüleme yöntemleri de kullanılmaktadır. Bu amaçla manyetik rezonans (MR) görüntüleme ve çok kesitli bilgisayarlı tomografi (BT) kullanılır. MR ile miyokardiyal iskemiye değerlendirmenin yanı sıra koroner arterlerin direkt görüntülenmesi ve kalbin anatomik yapısı hakkında da bilgi edinilebilmektedir. MR anjiyografi ile yapılan çalışmalarda duyarlılığın %71, özgüllüğün %82 olduğu tespit edilmiştir. Ancak yüksek maliyetli olması, duyarlılık ve özgüllüğünün yeterince yüksek olmaması, hastalarda metal prostetik cihaz ve parçaların bulunması, ulaşılabilir olmaması kullanımını büyük ölçüde sınırlandırmaktadır ^(62, 63).

Bilgisayarlı tomografinin koroner kalsiyum varlığını saptama ve koroner kalsifikasyon nicel boyutlarını belirlemede etkili olduğu gösterilmiştir. Bu amaç ile en sık kullanılan puanlama sistemi Agatston skorlaması, kalsifik plakların alanı ve yoğunluğuna dayanmaktadır ⁽⁶⁴⁾. BT anjiyografinin koroner arter hastalığının saptanmasında, 64 detektör kullanılarak duyarlılık ve özgüllüğü sırasıyla % 90-94 ve % 95-97 olarak bildirilmekte, daha da önemlisi negatif tahmin değerinin % 93-99 olduğu belirtilmektedir ^(65, 66). Avrupa Kardiyoloji Derneği BT anjiyografinin test öncesi hastalık olasılığı düşük olan, egzersiz EKG ya da stresle görüntüleme testi ile kesin sonuç alınamayan hastalara uygulanabileceğini belirtmektedir ⁽⁴⁾.

2.2.1.2 Girişimsel tanı yöntemleri

İnvaziv koroner anjiyografi (KAG), kararlı anjinası olan hastalarda koroner arter anatomisinin belirlenmesinde altın standart tanı yöntemidir. Ayrıca tedavi şeklini ve prognozu belirlemede çok önemli bir yere sahiptir. KAG ile lezyonların derecesini belirlemekte iyi bir yöntem olmasına karşın, plak kararlılığı hakkında bilgi vermez ⁽⁶⁷⁾. Genel olarak angina şikâyeti olup tıbbi tedaviye iyi yanıt vermeyen, sol ventrikül işlev bozukluğu ($EF < 50\%$) olan, miyokard infarktüsü ve/veya revaskülarizasyon sonrası ve MPS de ciddi iskemi bulgusu olan hastalarda, bazı vasküler cerrahi işlemleri öncesinde ve ciddi aritmileri olan seçili hastalarda koroner anjiyografi yapılması önerilmektedir ⁽⁴⁾.

KAG sırasında rutin kullanılan bir yöntem olmamakla birlikte arter çapı, plağın yapısı, darlık derecesi, lipid ve kalsiyum içeriği, diseksiyon ve trombüs varlığı, stentin uygun yerleşimi gibi konularda intravasküler ultrasonografi (IVUS) kullanılabilen bir yöntemdir ⁽⁶⁸⁾. IVUS'a ek olarak, optik koherens tomografisi (OCT) mikro yapıların yüksek çözünürlüklü kesitsel görüntülerinin elde edilmesini sağlayan ışık temelli bir görüntüleme yöntemidir ^(69, 70).

OCT'nin kullanım alanı IVUS'la benzerdir ve IVUS gibi seçilmiş hastalarda kullanılmaktadır. OCT ile koroner arter duvarındaki makrofaj içeriği, kolesterol kristalleri, kalsiyum depozitleri, kırmızı ve beyaz trombüs varlığı, fibröz plak ve lipitten zengin plaklar tespit edilebilir. Ayrıca stent yerleştirilmesi, stent apozisyonu, trombüs ve diseksiyon varlığı, darlık derecesi gibi konularda da önemli bilgiler sağlar ⁽⁷¹⁾.

Son olarak, fraksiyonel akım rezervi (FFR), KAG sırasında koroner lezyonların fonksiyonel önemini tespit etmek için kullanılan bir yöntemdir. FFR ölçümü yapabilmek için basınç kaydedici tel ve maksimum hiperemi oluşturacak ajan (adenozin gibi) gerekmektedir. Normal bir koroner arterde FFR değeri 1'dir. FFR değeri 0,80'nin altındaysa darlık kritik olarak kabul edilmektedir ⁽⁷²⁾.

2.2.2 ASKH'ta tedavi yöntemleri

2.2.2.1 Genel yaklaşım ve farmakolojik tedavi:

ASKH tedavisinin amacı semptomları gidererek yaşam kalitesini artırmak ve prognozu iyileştirmektir. Tedavinin önemli bir parçası fiziksel aktivite, sigara ve beslenme alışkanlığı gibi yaşam tarzı değişiklikleri hakkında hastaya yeterli bilgi vermek gerekir. Faydaları kanıtlanmış “Akdeniz diyeti” gibi diyet programları tavsiye edilmelidir. Metabolik sendrom, DM ve HT gibi eşzamanlı hastalıkları da uygun şekilde tedavi edilmelidir. Farmakolojik tedavide kullanılan ilaçlar ise 3 gruba ayrılır; anti-agregan, anti-iskemik ve anti-aterosklerotik ilaçlar ^(4, 5).

2.2.2.2 Miyokardiyal revaskülarizasyon tedavisi

Revaskülarizasyon tedavisinin asıl amacı miyokart iskemisinin ortadan kaldırılmasıdır ^(73, 74). Bir lezyonun anjiyografide görünen anatomik şiddetine bakarak, özellikle orta derecedeki darlıklarda, miyokart iskemisine neden olup olmadığını söylemek kolay değildir. Bu nedenle, orta derecede darlıklar için invazif olmayan veya invazif fonksiyonel değerlendirmeler gereklidir. Böylece, fonksiyonel önemi olmayan lezyonların revaskülarizasyonu ertelenebilir ⁽⁷⁵⁾. Koroner revaskülarizasyonda iki yerleşik yaklaşım söz konusudur: perkütan koroner girişim (PKG) ve koroner arter bypass greftleme (KABG). PKG ile ilgili verilere göre, kararlı anjinada tıbbi tedaviyle karşılaştırıldığında sağkalım açısından belirgin fark olmamasına rağmen ⁽⁶⁾, yaşam kalitesini bozan olayları

(anjina pectoris ve egzersiz kapasitesinde kısıtlanma gibi) azaltmada PKG'nin daha etkili olduğu görünmektedir ⁽⁷⁾. Bir klinik çalışmada, PKG ile tedavi edilen hastalarda, sadece tıbbi tedavi alanlara göre semptomların daha iyi kontrol edildiği ve egzersiz kapasitesinin daha iyi olduğu gösterilmiştir ⁽⁷⁾. Ancak ölüm ve MI riski iki grupta da benzer oranda saptanmıştır. Bir başka çalışmada, stabil KAH olan düşük riskli hastalarda yoğun tıbbi tedavinin, iskemik olayları azaltmada en az PKG kadar etkili olabileceğini düşündürmektedir fakat PKG ile anjina kontrolü daha iyidir ⁽⁷⁶⁾.

2.2.2.3 PKG'ye bağlı gelişebilen komplikasyonlar

Perkütan koroner girişim komplikasyonları majör (ölüm, MI, inme) ve minör (girişim yeri problemleri, renal yetmezlik, allerji) olarak ayrılabilir. Bunlara ek olarak işleme bağlı koroner komplikasyonlar (distal emboli, koroner disseksiyon vb) meydana gelebilir. Ölüm oranı, PKG sonrası %0.4-1.9 olarak bildirilmektedir; daha çok kardiyojenik şokta olan veya ST yükselmeli miyokart infarktüsü (STEMI) nedeniyle girişim yapılan yüksek riskli hastalarda meydana gelir. Genellikle girişime bağlı olmaktan çok altta yatan kardiyak hastalıktan kaynaklanır ⁽⁷⁷⁾. İnme, PKG sonrası nadir görülen bir olaydır (%0,22-0,34) ve kateterle verilen kontrast enjeksiyonuna bağlı aterosklerotik debrisler veya aorttaki aterosklerotik plağın rüptürüne bağlı emboliler nedeni ile oluşabilir ⁽⁷⁸⁾. Miyokart infarktüsü, akut koroner oklüzyon veya distal embolizasyon nedeniyle oluşur. Avrupa kardiyoloji derneğinin üçüncü evrensel miyokart enfarktüsü tanımına göre PKG sonrası MI tanısı koymak için kardiyak belirteçlerin en az

5 kat artması gerekmektedir. PKG sonrası MI insidansı %0.4 - %4.9 civarındadır ⁽⁷⁷⁾. Stent trombozu diğer bir komplikasyondur. Stent trombozu gelişim zamanına göre akut (ilk 24 saat), subakut (1-30 gün) ve geç (birinci aydan sonra) olarak sınıflandırılır. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda ikinci jenerasyon stentlerde 12 aylık dönemde stent trombozu sıklığı %1-2 olarak belirlenmiştir ⁽⁷⁹⁾.

İşlem sırasında koroner diseksiyon ve perforsyon gelişebilir. Etyolojisinde atarektomi cihazları, kuvvetli kontrast enjeksiyonu, kompleks lezyon karakteristikleri (uzun, ekzantrik, kalsifik ve C tipi lezyonlar), kılavuz telin travması, seçilen kateterin cinsi (örneğin amplatz kateterler, EBU kateter), derin kateter entübasyonu ve kılavuz kateteri koroner ağza oturtma çabası gibi faktörler önemlidir. Yeni stentlerin gelişmesiyle koroner diseksiyon oran %1'in altına düşmüştür, perforasyon oranı ise güncel kayıtlara göre %0.3-0.6 olarak bildirilmiştir ^(80, 81).

Perkütan koroner girişim sırasında distal embolizasyon, trombüsün veya hava embolisinin distale doğru hareketi nedeniyle majör epikardiyal koroner arter veya yan dalın kısmi veya tam tıkanması olarak tanımlanır. Distal embolizasyon oranı akut koroner sendromlu hastalarda yüksek iken (%10 civarında), elektif PKG vakalarında bu oran çok daha azdır. Yan dal oklüzyonu ise daha sık görülen bir durumdur (%6-14). Yan dalın çapı ve beslediği miyokart alanının büyüklüğüne göre klinik önemi değişir ^(82, 83).

Koroner spazm, PKG sırasında sık görülür ve vazodilatatörlerin intrakoroner uygulamasıyla kısa sürede (saniyeler veya dakikalar) çözülür ⁽⁸⁴⁾. Epikardiyal koroner darlık veya oklüzyonun ortadan kaldırılmasına rağmen miyokardiyal perfüzyonun azalmasına “yavaş akım”, yetersiz olmasına “no-reflow” denir. Mekanizması tam aydınlatılamamakla birlikte ciddi mikrovasküler disfonksiyon, endotel hasarı, eritrosit ve lökositlerin kapilleri tıkaması veya intramural hemorajiyle birlikte intrasellüler veya interstisyel ödemin olması sorumlu tutulmaktadır. Bu olayın sıklığı %5 civarında bildirilmiştir ^(83, 85).

Son olarak kanama, giderek artan antitrombosit ve antiagregan ilaç kullanımı nedeniyle sıkça meydana gelmektedir. Minor veya major kanama şeklinde görülebilir. İntrakraniyal, intraoküler, retroperitona kanama veya hematokritte %15’ten yada hemoglobin değerinde 5 gr/dl’den fazla düşme majör kanama olarak tanımlanır ⁽⁸⁶⁾.

2.3 Miyokart Hasarının Biyokimyasal Belirteçleri

Miyokart hasarına, hücre membran bütünlüğünün bozulması ile yapısal proteinlerin ve diğer hücre içi makromoleküllerin kardiyak interstisyuma salınması eşlik eder. Bu moleküllerin ölçülmesi hem tanı aşamasında hem de prognoz açısından önemli bilgiler sağlamaktadır ⁽⁸⁷⁾. İdeal bir kardiyak belirteç tamamıyla kalbe özgün olmalıdır, miyokart’da yüksek konsantrasyonda bulunmalı, miyokart dışındaki dokularda ve dolaşımında saptanmamalıdır. Ayrıca miyokart hasarı ile erken yükselip yeterli süre serumda ölçülebilir seviyede

bulunmalıdır. Ancak tekrarlayan miyokart hasarının saptanmasını engelleyecek kadar uzun kalmaması da önemlidir. Seviyesi miyokart hasarının derecesi ile orantılı olarak artmalıdır. Serumda varlığı ve miktarı ile hastanın prognozu arasında bir ilişki olmalıdır. Ölçüm yöntemi ucuz, kolay, hızlı ve kantitatif olmalıdır ^(88, 89).

Duyarlılık ve özgüllüğü nedeniyle günümüzde en önemli miyokardiyal nekroz belirteçi kardiyak troponinlerdir (I ve T). Kreatin kinaz ve izoenzimleri, miyogloblin, laktat dehidrojenaz (LDH) ve aspartat aminotransferaz (AST) gibi miyokardiyal hasar belirteçlerinin günümüzde kullanımı sınırlanmıştır. Kalp yağ asidi bağlayıcı protein (h-FABP), iskemi modifiye albumin, matriks metalloproteinazlar (MMP), miyeloperoksidaz, CD40 ligandı, lipoprotein ile ilişkili fosfolipaz-A2 (Lp-PLA2), glikojen fosforilaz BB, interlökin-6 (IL-6) ve kopeptin gibi yeni ve araştırma aşamasında olan biyobelirteçler de mevcuttur ^(90, 91).

2.3.1 Kreatin kinaz:

Kreatin Kinaz (CK), akut miyokard infarktüsü (AMİ) hastalarının yaklaşık %90-93'ünde yükselir. AMİ'nün başlangıcını takiben 4-8 saat içinde yükselmeye başlar ve 3-4 gün içinde normal değerlere iner. Ortalama 24 saatte pik yapar ⁽⁹¹⁾. Kas hastalığı, alkol intoksikasyonu, diyabet, iskelet kası travması, ciddi egzersiz, konvülsiyonlar, intramüsküler enjeksiyonlar sonrası ve pulmoner embolide artış gösterebilir ancak kalp yetersizliği ve karaciğer hastalıklarında normaldir ^(91, 92).

CK insan dokularında CK-MB ve CK-BB olarak belirlenen iki farklı formada bulunur, CK-MB'nin miyokarda daha spesifik olduğu gösterilmiştir. CK-MB çok az miktarlarda ince barsak, dil, diyafram, uterus ve prostatda da bulunabilir ^(92, 93). Maraton koşucularında, kronik miyopatilerde, kronik renal yetersizlikte ve hipotiroidizmde CK-MB yüksekliği görülebilir ⁽⁹⁴⁾.

2.3.2 Myoglobin

Myoglobin, kalp ve iskelet kasında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Miyokart hasarı için %99-100 hassasiyet sağlayan bir serum göstergesidir. Hasarlı miyokart hücrelerinden hızla salınır ve süratle böbrekten atılır. Miyokart hasarını takiben en hızlı yükselen belirteçtir (30. dakika ile 3 saat). Myoglobin 12–18 saat süreyle serumda kalabilir. Böylece serum myoglobin tayini myokardiyal nekrozun erken seyrini yansıtır ⁽⁹⁵⁾. Kalbe özgü değildir, iskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğundan AMİ tanısında sınırlı rolü vardır. Semptomlar başladıktan sonraki 4-6 saat içerisinde miyoglobinde artış olmaması kardiyak hasarı ekarte etmek için çok değerli bir kriterdir ⁽⁹⁶⁾.

Tablo 1. Klinik uygulamalarda kullanılan miyokart hasarı göstergeleri ⁽⁹⁰⁾

Gösterge	Serumda ilk ortaya çıkışı	Pik değeri	Normal değerlere dönmesi
TnT	3-12 saat	12-48 saat	5-14 gün
TnI	3-12 saat	12-48 saat	5-14 gün
Miyoglobin	30 dk - 3 saat	6-7 saat	12-18 saat
CK	4-8 saat	24 saat	3-4 gün
CK-MB	3-12 saat	24 saat	2-3 gün

TnT: Kardiyak Troponin T, cTnI: , Kardiyak troponin I, CK: Kreatin kinaz, CK-MB: Kreatin kinaz miyokardiyal bant

2.3.3 Troponinler

Troponinler (T ve I) ilk defa 1990'ların başında klinik uygulamada kullanılmıştır. Troponin kompleksi üç farklı yapısal proteinden oluşur, hem iskelet hem de kalp kasında miyozinle aktin arasındaki kontraktıl ince filamentinde lokalizedir. Troponin C kalsiyum iyonlarını bağlar. Troponin I aktini bağlar ve aktin-miyozin etkileşimini inhibe eder. Troponin T ise troponin kompleksini ince filamente eklemek suretiyle tropomiyozini bağlar.

Kardiyomiyositlerdeki troponinlerin önemli bir kısmı, aktin filamentine bağlı kompleks halinde bulunur. Bunun yanında troponinlerin %6'dan azı sitoplazmada serbest halde bulunur ⁽⁹⁷⁾. Bu troponinlerin salınımı travma, toksinler, inflamasyon ve koroner vasküler yatakta tıkanmanın neden olduğu miyosit hasarında görülmektedir. Normalde sağlıklı kişilerde troponinler dolaşımda tespit edilmez. Kardiyak dokuda bulunan troponinler, diğer dokularda bulunan troponinlerden farklı genler tarafından sentezlendiği için farklı aminoasit dizilimine sahiptir. Bu durum günümüzde troponin ölçümü için kullanılmakta olan kitlerin kardiyak troponinleri spesifik biçimde ölçmesine olanak sağlamıştır ⁽⁹⁷⁾.

Akut koroner sendrom tanısında, troponin ölçümü oldukça önem taşımaktadır. Troponin proteinleri hücrede düşük oranda sitozolde, çoğunluk olarak ise hücre membranında lokalizedir. Bu nedenle hücre yıkımını takiben öncelikle sitozolde bulunan serbest troponinler kana salınır ve erken dönemdeki

markerin kan da yükselmesine neden olur, ardından hücre membranında bulunan troponinler kana salınır ve akut miyokart enfarktüsü sonrasında kan troponin düzeyinin uzun süreli yüksekliğine neden olur ⁽⁹⁾. Troponinler akut miyokart enfarktüsünü takiben 3.-12. saatte yükselmeye başlar ve zirve değerine yaklaşık 24. saatte ulaşırlar. Hastalarda troponin I yaklaşık 10 gün, troponin T ise yaklaşık 14 gün sonra normal düzeye döner ⁽⁹⁸⁾.

Akut koroner sendrom dışında miyokardit, pulmoner emboli, konjestif kalp yetmezliği, kardiyomiyopati, rabdomiyoliz, septik şok, renal yetmezlik, göğüs travması, endokardit sonrası koroner emboli, mural trombüs, protez kapaklar, neoplazmlar, inflamatuvar hastalıklar, radyoterapiye bağlı koroner stenoz, konjenital koroner arter anomalileri, homosistinüri, romatoid artrit, sistemik lupus eritematozus, kardiyotoksik ilaçlar sonrası ve koroner girişim veya kardiyoversiyon gibi terapötik prosedürler sonrası da troponinlerde yükselme görülebilir. Ayrıca maraton koşucuları ve kokain kullanıcılarında da yükselebilir ^(97, 99). Bir araştırmada saatler süren dayanıklılık yarışmalarını tamamlayan 105 kişiden sırasıyla 24 ve 34 tanesinde kardiyak troponin T ve I düzeyleri %99'luk referans limitinin üzerinde bulunmuştur ⁽¹⁰⁰⁾. Üç ay içerisinde, troponin düzeyleri yüksek bulunan 21 katılımcı detaylı bir kardiyak muayeneden geçirilmiş ve 1 kişi hariç kimsede kalıcı kardiyak hasar bulunmamıştır ⁽¹⁰⁰⁾.

Troponinler akut miyokart enfarktüsü için değerli olduğu kadar tedavi ve prognoz belirlemede de önemlidir. Lihndal ve ark. tarafından yapılan çalışmada troponin düzeyinde yükselmenin sadece kısa dönem değil uzun dönem prognoz hakkında da bilgi verdiği gösterilmiştir ⁽¹⁰¹⁾. Genellikle ilk ölçümü yüksek saptanan hastaların prognozu daha kötü olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda 4, 8 ve 12 saat sonra tekrarlanan ölçümlerde yükselme olmasının da tanıs ve prognostik olarak önem taşıdığı gösterilmiştir ⁽¹⁰²⁾. Newby ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ilk 24 saatteki en yüksek troponin düzeyinin en önemli bağımsız prognostik faktör olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁰³⁾.

Tablo 2. Troponin değerlerini yükseltebilen durumlar ⁽¹⁰⁴⁾

Birincil olarak miyokart iskemisi ilişkili hasar
Plak rüptürü
Koroner arterde lümen içi trombus oluşumu
Miyokart iskemisinin sunum/ihtiyaç dengesizliği ilişkili miyokart hasarı
Taşı/bradikardiler
Aort diseksiyonu veya ciddi aort kapak hastalığı Hipertrofik kardiyomiyopati
Kardiyojenik, hipovolemik veya septik şok Ciddi solunum yetersizliği
Ciddi anemi
SoVH olsun olmasın hipertansiyon Koroner spazm
Koroner emboli veya vaskülit
Belirgin KAH olmadan koroner endotel disfonksiyonu
Miyokart iskemisi ile ilişkili olmayan hasar
Kardiyak kontüzyon, cerrahi, ablasyon, pacing veya defibrilatör şokları
Kardiyak tutulumlu rabdomiyoliz Miyokardit
Kardiyotoksik ajanlar, örn. antrasiklinler, herseptin
Çok faktörlü veya belirlenemeyen miyokart hasarı
Kalp yetersizliği
Stres (Takotsubo) kardiyomiyopatisi
Ciddi pulmoner emboli veya pulmoner hipertansiyon Sepsis ve kritik derecede hasta olanlar
Böbrek yetersizliği
Ciddi akut nörolojik hastalıklar, örn. inme, subaraknoid kanama
İnfiltratif hastalıklar, örn. amiloidoz, sarkoidoz Aşırı egzersiz

Kardiyak troponinler minimal miyokardial hasarda infarktüse göre daha geç yükselir, büyük infarktlara kıyasla daha erken normale döner ve yükselme dereceleri infarktüs kadar yüksek olmaz. Bu nedenle, infarktüs dışı durumlardaki miyokart hasarını belirlemekte troponinler için tek bir eşik değeri kullanımı tartışma konusudur ⁽¹⁰⁾.

2.2.4 Yüksek duyarlılıklı troponinler

Yüksek duyarlılıklı troponin kitleri, düşük konsantrasyonlardaki kardiyak spesifik troponinlerin daha kesin ölçümünü sağlarlar. Sağlıklı toplumun %50'sinden fazlasında troponinleri saptayabilen kitler yüksek duyarlılıklı olarak isimlendirilir. Bu kitler, eski nesillerden daha duyarlıdır fakat aynı zamanda birçok klinik durumda miyokart hasarını belirleyebildikleri için miyokart infarktüsüne olan klinik spesifikliği azalmışdır. Yüksek duyarlılıklı troponin kitleri konvansiyonel kardiyak troponin kitlerine göre, miyokart hasarının daha erken tanısına olanak sağlamışlardır. Ek olarak, duyarlı kitlerle saptanan düşük miktardaki kardiyak troponin artışlarıyla prognoz hakkında bilgi edinebilir ⁽¹⁰⁵⁻¹¹⁰⁾. Acil servise başvuruda kullanıldıklarında, geleneksel testlere göre yüksek duyarlılıklı kitlerin sensitiviteleri daha yüksek fakat spesifiteleri daha düşüktür. Altı saatlik takipte tekrarlayan ölçümlerde ise her iki test için eğri altında kalan alanlar benzer olup, yüksek duyarlılıklı testler esas olarak erken tanıda avantaj sağlamaktadır ⁽¹¹¹⁾.

Bir klinik araştırmada, bazal hs-TnT ve iki saatlik değişimlerinin değerlendirilmesi, hastaların çoğunda, akut miyokart infarktüsünün güvenli olarak dışlanması, güvenli olarak tanı almasını sağlanmıştır; sadece %20 hastada daha uzun süreli takibe ihtiyaç duyulmuştur ⁽¹¹²⁾.

İşlem öncesi normal değerleri olan hastalarda PKG'yi takiben kardiyak biyobelirteçlerin 99. persantil üst referans limitin üzerine yükselmesi, işlemle ilişkili miyokart hasarını göstermektedir ^(12, 13). Eski çalışmalarda, işlem sonrası kardiyak biyobelirteç değerlerinin artması, özellikle CK MB yüksekliği, kötü prognoz ile ilişkili bulunmuştur ^(113, 114). Perkütan koroner girişim sonrasında troponinlerdeki artış miktarı ile miyokart dokusundaki hasarın büyüklüğü, manyetik rezonans görüntüleme sonuçlarıyla değerlendirilmiş ve doğru orantılı oldukları anlaşılmıştır ⁽¹¹⁵⁾. İşlem öncesi normal olan kardiyak troponin değeri perkütan koroner girişim sonrası 99. persantil değerden beş kat fazla yükselirse, işlem ile ilişkili miyokart infarktüsü tanısı konur ⁽¹⁴⁾. Prosedür sonrası enzimlerin artışından sorumlu başlıca mekanizmalar; yan dal oklüzyonu, kollateral akımın bozulması, distal embolizasyon, intimal diseksiyon, koroner spazm, yavaş akım ya da akımın tamamen durması (no-reflow) ve mikrovasküler tıkanma olarak belirlenmiştir ^(18, 116-118). Başarılı PKG sonrası rutin enzim takibi yapılmadığı için minör miyokart hasarı olduğundan daha az tespit edilmektedir, fakat başarılı PKG işlemlerinde bile uzun işlem süresi, uzun lezyonlara veya birden fazla damara müdahale edilmesi miyokart hasarlanmasına yol açabilmektedir ⁽¹¹⁹⁾.

Troponinin normal kişilerdeki 99.persantil değeri, miyokart infarktüsü tanısı için karar verdirici değer olarak kabul edilir ve her laboratuarda her özel kit için uygun kalite kontrolleri ile saptanmalıdır ^(98, 120). Yüksek duyarlılıklı testlerin konsantrasyonları, tam sayılarla ifade edilebilmesi için, geleneksel olarak verilen mikrogram/litre yerine, değerler litre başına nanogram (ng/L) ya da mililitre başına pikogram (pg/mL) olarak sunulmalıdır ⁽¹²¹⁾.

2.4 Statinler:

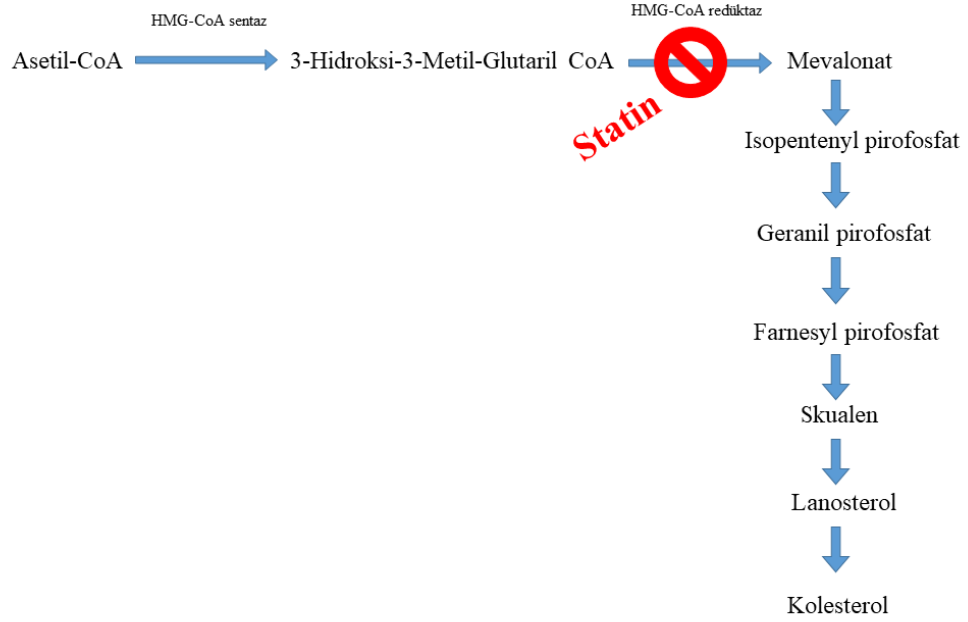
İlk olarak 1979 yılında lovastatin, *Aspergillus terreus* ve *Monascus ruber* türlerinden yapılan iki ayrı çalışma sonucunda mevinolin ve monacolin kodlarıyla üretilmiştir ^(122, 123). Statinler HMG-KoA redüktaz enzimini inhibe ederek, HMG-CoA'nın mevalonata dönüşümünü bloke ederler (şekil 3). Bu durum karaciğerde LDL reseptörlerinin artmasına yol açar ve kolesterolün kandan karaciğere alınımı artırır, bu şekilde kan kolesterol düzeyini etkili şekilde düşürürler ⁽²¹⁾. Terapötik dozda kullanıldığında total kolesterol, trigliserit, düşük yoğunluklu lipoproteinler (LDL) ve çok düşük yoğunluklu lipoproteinlerde (VLDL) azalma ve yüksek yoğunluklu lipoproteinlerde (HDL) hafif artış meydana gelir. O yüzden kardiyovasküler hastalıklarında önemli bir risk faktörü olan hiperlipidemi tedavisinde kullanılan kolesterol düşürücü ajanlar arasında en etkili grup olarak yerini korumaktadır ^(124, 125).

Statinlerin, lipid düşürücü etkilerinden bağımsız olarak pleiotropik etkilerinin de olduğu öne sürülmüştür. Statinlerin pleiotropik etkileri kısaca endotel fonksiyonu üzerindeki olumlu etkiler, nitrik oksit sentezinin artması, oksidatif stresin azalması, inflamatuvar mediyatörlerde azalma, antitrombotik etkiler ve aterosklerotik plak stabilizasyonu olarak özetlenebilir ^(22, 23, 126). Pleiotropik etkilerin ortaya çıkmasına neden olduğu öne sürülen en temel mekanizma mevalonik asit sentezinin inhibisyonuna bağlı kolesterol biyosentezinde ara basamaklarda görev alan, farnesil pirofosfat (FPP), geranilgeranil pirofosfat (GGPP) gibi isoprenoid türevlerinin sentezinin engellenmesi olabilir ⁽¹²⁷⁾. Statinlerin pleiotropik etkileri tablo 3 te özetlenmiştir.

Tablo 3. Statinlerin pleiotropik etkileri ^(22, 23)

Etki	Mekanizma
Endotel disfonksiyonunun iyileştirilmesi	Endotelial NO sentezinin aktivasyonu
	Serbest radikal salımının inhibisyonu
	Endotelin-1'in sentezinde azalma
	LDL-C oksidasyonunun inhibisyonu
	Endotelial progenitör hücrelerin upregülasyonu
Azaltılmış inflamatuvar yanıt	Azaltılmış inflamatuvar hücrelerin sayı ve aktivitesi
	Azaltılmış C-reaktif protein seviyeleri
Aterosklerotik plakların stabilizasyonu	Azaltılmış makrofaj kolesterol birikimi
	Azaltılmış metalloproteinaz üretimi
Azaltılmış trombojenik cevap	Trombosit adezyonunun ve agregasyonunun inhibisyonu
	Azaltılmış fibrinojen konsantrasyonu
	Azaltılmış kan viskozitesi

Şekil 3. Kolesterol biyosentez basamakları (21'inci kaynaktan uyarlanmıştır)



Statinler genellikle iyi tolere edilen ilaçlardır. Nadiren rabdomiyolizise neden olabilir. Karaciğer fonksiyon testlerinde minimal artışlara neden olabilir ise de değerler üç katı aşmadıkça kesilmemelidir. Statinler ile birlikte belirgin artmış CK'nın eşlik ettiği (normal limitlerinin 10 katından daha fazla) miyozit nadiren görülür. Gemfibrozil, immunosüpresif ajanlar, makrolid antibiyotikler ve antifungal tedavi ile birlikte kullanıldığında miyozit riski daha yüksektir ⁽¹²⁸⁾.

Statin grubu ilaçların primer ve sekonder koruma çalışmalarıyla kardiyovasküler hastalıklar üzerine olumlu etkileri gösterilmiştir. Bu etkilerin yanı sıra, 4S (Scandinavian simvastatin Survival Study) çalışması, statinlerin kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortaliteyi azalttığını gösteren ilk çalışmadır. Tüm nedenlere bağlı ölümlerde %30'luk bir azalma gözlenmiştir. Ayrıca miyokart

infarktüsü, koroner anjiyoplasti veya baypas ameliyatı gereksinimi, inme veya geçici iskemik atak ve hastane yatış ihtiyacında da azalma gözlenmiştir ^(124, 129, 130).

Ateroskleroz gelişiminin ilk ve en önemli göstergesi olan endotelial fonksiyon bozukluğu üzerinde statinlerin iyileştirici etkisi mevcuttur. Endotelial fonksiyon bozukluğunun en önemli karakteristiği endotel hücrelerinden salgılanan nitrik oksid yapımında azalmadır ⁽¹³¹⁾. Ayrıca okside LDL'nin düz kas hücrelerinin mediadan göçü ve proliferasyonu indükleyen PDGF ve FGF gibi büyüme faktörlerinin uyarılmasıyla endotelial fonksiyon bozukluğu daha da belirginleşmektedir. Statinler bu olayları yavaşlatarak endotel fonksiyonu üzerine olumlu etkiler göstermektedir. Bazı çalışmalarda, endotel fonksiyonundaki iyileşme serum kolesterol düzeylerinde belirgin azalma olmadan önce ortaya çıkmıştır, bu olay statinlerin endotel fonksiyonu üzerine kolesterolü düşürmenin ötesinde başka etkilerin de olabileceğini düşündürmüştür ⁽¹³²⁾. Statinlerin endotel fonksiyonunu düzeltici etkilerinde olası bir diğer mekanizma, antioksidan etkileridir ⁽¹³³⁾.

Koroner arterlerin tıkanmasına neden olan ve buna bağlı gelişen iskemik olayların gerçekleşmesinde önemli bir faktör plak rüptürüdür. Statinlerin plak stabilize edici etkileri sayesinde bu olaylardan korunmakta oldukça etkilidir ⁽¹³⁴⁾. Aterosklerotik lezyon, lipid çekirdeğinin içinde trombojenik materyal içerir ve fibröz bir yapıyla kaplanarak kan dolaşımıyla bağlantısı kesilir. Aktif

makrofajlardan salınan proteolitik enzimler (örn: matriks metalloproteinazları), bu fibröz başlığı özellikle arter duvarına bağlandığı hassas noktadan zayıflatabilir. Fibröz yapıda oluşan herhangi bir çatlama, yırtılma ya da hasar sonucu plak üzerinde tromboz oluşur ⁽¹³⁵⁾. Statinlerle sağlanan lipid düşürücü tedavi, plak küçültülmesi ve lipid çekirdeğin fizokimyasal özelliklerinin düzenlenmesi ile aktive makrofajlarda matriks metalloproteinazlarının (MMP) sentezini ve lezyonlarda makrofaj birikimini azaltarak, plak stabilitesine katkıda bulunabilir ⁽¹³⁶⁾.

Statinler bu etkiyi hem kolesterol düzeylerini düşürerek hem de kolesterolden bağımsız mekanizmalarla (makrofaj ve MMP'yi direk etkileyerek) inhibe ederler ⁽¹³⁷⁾. Statinler bu şekilde plak stabilize edici etkilerinin, lipid, makrofaj ve matriks metalloproteinazlarını azaltarak oluşturdukları söylenebilir. ASTEROID çalışmasında yapılan IVUS takiplerinde statinlerin aterosklerotik plakların gelişimini engelleyici etkilerine ilaveten yüksek dozlarda plakları regresyona uğratabilecekleri gösterilmiştir ⁽¹³⁸⁾.

Statinlerin dolaylı yoldan trombositler üzerine de etkisi olabilir ^(139, 140). Endotelial nitrik oksidin iyi bilinen etkilerinden biri trombosit agregasyonunu inhibe etmesidir. Statinler, endotelial nitrik oksidin salınımını ve etkinliğin artırarak trombosit aktivitesini inhibe etmektedir. Bir araştırmada statinlerin, tromboz ve vasküler inflamasyonu artıran endotel hücre granülleri olan Weibel Palade cisimciklerinin hücre dışına çıkışını azalttığını ortaya koymuştur ^(141, 142).

Hiperkolesterolemide trombositlerin aktivasyonunda katkıda bulunan diğer bir mekanizma tromboksan A2 biyosentezinde artışıdır. Statinlerin, tromboksan A2 ve trombosit membranındaki kolesterol içeriğinin düzenlenmesinde önemli rol oynamaktadır ⁽¹⁴³⁾. Statinlerin, makrofajların doku faktör ekspresyonunu inhibe ederek, vasküler duvarın trombotik potansiyelinde azalma sağladığı in vitro çalışmalarla desteklenmiştir ⁽¹⁴⁴⁾. Bütün bu çalışmalar statinlerin olası trombositlerin aktivasyonu üzerine iyileştirici etkilerini göstermesi açısından önemlidir.

Öte yandan, inflamasyonun göstergesi olan ve karaciğer tarafından proinflamatuvar sitokinlere yanıt olarak üretilen C reaktif proteinin (CRP) koroner arter hastalığında yükseldiği bilinmektedir ⁽¹⁴⁵⁾. CRP, aterosklerotik lezyon oluşumu ve plak kırılganlığına katkıda bulunarak aterogenez ve inflamasyona uyarıcı etki gösterir. Ayrıca, CRP plazminojen aktivatör inhibitör-1, kompleman aktivasyonu ve hücrel adezyon moleküllerini arttırdığı, eNOS sentezini azalttığı, bu şekilde tromboz, inflamasyon ve endotel disfonksiyonuna meyil oluşturduğu gösterilmiştir. Statin tedavisi, hiperkolesterolemik hastalarda kolesterol düzeylerinin yanı sıra CRP düzeyini de düşürdüğü saptanmıştır ^(146, 147).

Statinlerin lipid profili üzerine olumlu etkileri ve bu etkilerden bağımsız olan pleiotropik etkileri sayesinde PKG sırasında gelişen iskemik olaylardan korunmada etkili olup olmadığı çeşitli çalışmalarda incelenmiştir ^(20, 148).

Bir araştırmada kronik statin tedavisinin PKG sırasında gerçekleşen miyokardiyal hasar insidansını azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir ⁽²⁰⁾. Çalışmada statinlerin bu yararlı etkisi hastaların klinik ve anjiyografik özellikleri ve b-blokerler gibi diğer kardiyovasküler ilaçların kullanımından bağımsız olduğu ayrıca vurgulanmıştır ⁽²⁰⁾. On üç çalışmanın verilerini kullanarak yapılan bir meta-analizde, PKG ncesi yüksek doz statin kullanımı ile kontrol grubu (düşük doz statin kullanan ve kullanmayan hastalar) karşılaştırılmıştır. Çalışmanın sonucunda, PKG ncesi yüksek doz statin ntedavisi alan hastalarda periprosedrel miyokart infarktüsünde ve 30 günlük advers olaylarda belirgin bir azalma izlenmiştir ⁽¹⁴⁹⁾. Bu çalışmalarda periprosedrel miyokart hasarı CK-MB veya yüksek duyarlıklılı olmayan troponinler ile değerlendirilmiştir. Periprosedrel hasarın yüksek duyarlıklılı troponinler ile değerlendirilmesi statinlerin periprosedrem miyokart hasarı üzerine etkilerinin daha iyi gösterebilir. Bu çalışmada, elektif perkütan koroner girişim uygulanan karalı koroner arter hastalarında, statin kullanımının ve statin kullanım sresinin yüksek duyarlıklılı troponin T ile değerlendirilen perkütan girişime bağlı miyokart hasarı üzerine etkileri araştırılmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1 Çalışma Tasarımı

Çalışma, Mayıs 2015 – Temmuz 2017 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Merkezi, Gazi Hastanesine başvuran, kararlı anjina pectoris nedeniyle elektif perkütan koroner girişim uygulanan 102 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma hastalarının seçimindeki kriterler aşağıdaki gibidir.

Araştırmaya dahil olma kriterleri:

1. 18 yaş üzerinde, 95 yaş altında olan
2. Elektif perkutan koroner girişim uygulanan
3. Arteriyal katateri 4 saat korunacak hastalar

Araştırmadan dışlama kriterleri:

1. Akut koroner sendrom hastaları
2. Çalışmaya dahil olmayı reddeden hastalar
3. Radial girişim yapılan hastalar
4. Statin kullanımı hakkında yeterli bilgi elde edilemeyen hastalar

Rutin tetkik ve tedavi sırasında elektif şartlarda tanısal koroner anjiyografi sonrası perkütan koroner girişim kararı alınan ve çalışma şartlarına uygun olan 102 hastadan, işlemin 0. , 2. , 4. ve 12. saatinde kan örnekleri alınarak hsTroponin T düzeylerine bakıldı. Perkütan koroner girişim için femoral arter ponksiyonu ile arteriyal giriş sağlandı. Bu işlemde heparin kullanıldığından, katetr işlemde 4 saat sonra çıkartılmaktadır. Hastalarda toplanacak kan örneklerinden işlem öncesi,

işlemden sonrası 2. ve 4. saatteki kan örnekleri bu arteriyal kateterden alındı. Merkezimizde elektif perkutan koroner girişim yapılan hastaların rutin takipleri sırasında işlem sonrası 12.saatte kontrol kardiyak belirteçler ve enzimler görülmektedir. Bu rutin kan örneği alınırken çalışmanın işlem sonrası 12.saat örneği için de kan alındı. Hastalara hiçbir şekilde ek bir tedavi veya girişim yapılmadı. Radial arter ponksiyonu ile yapılan girişimlerde arter içerisinde katater bekletilmediğinden bu hastalar çalışmaya alınmadı. Hastalardan toplanan kan örnekleri uygun şartlarda saklandı ve Roche firmasına ait Elecsys© marka hsTnT testi ile yüksek duyarlılıklı troponin T değerleri ölçüldü. Merkezimize kararlı koroner arter hastalığı tanısıyla başvuran hastaların tanı ve tedavi sürecinde rutin olarak yapılan tanısal tetkikler retrospektif olarak toplandı. Hastalar statin ve kullandığı diğer ilaçlar yönünden etraflica sorgulandı.

Yüksek duyarlılıklı troponin T değerlerinin farklı saatlerdeki değişimi ile PKG arasındaki ilişki tüm hastalarda topluca ve komplikasyon olan ve olmayan gruplar şeklinde iki farklı ana grupta değerlendirildi. Bu iki ana grup altındaki hastalar çalışmaya katılma tarihinden (PKG uygulama tarihi) önce, uzun süreli (en az 8 hafta) statin tedavisi kullanım öyküsüne göre 3 farklı alt grupta analiz edildi. Atorvastatin 40 mg, rosuvastatin 20 mg veya daha yüksek dozlarda kullananlar “güçlü statin” alt grubunda, birinci gruptaki dozlardan daha düşük dozlarda kullananlar “zayıf statin” alt grubunda, daha önce statin kullanmayan hastalar “statin kullanmayan” alt grubunda değerlendirildi. PKG öncesi statin tedavisi kullanımı hakkında net bilgi elde edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya alınan hastaların tetkik ve tedavisi güncel bilimsel bilgi birikimi dâhilinde yapıldı, çalışma için troponin bakılması dışında bir değişiklik yapılmadı. Hastalar öncelikle çalışma hakkında bilgilendirildi ve gönüllü olmayı kabul eden hastalara bilgilendirilmiş onam formu imzalandı.

Bu klinik çalışma Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 13.4.2015 tarihinde onaylanmıştır.

3.2 İstatistiksel Analiz:

Çalışmadan elde edilen verilerin değerlendirilmesi ve tabloların oluşturulması amacıyla SPSS (Statistical Package for Social Sciences) 20.0 kullanıldı. Sayısal değişkenler (yaş, beden kitle indeksi gibi) ortalama ve standart sapma (eğer dağılım homojen değilse medyan değer ve interquartil range), kategorik değişkenler (cinsiyet) frekans ve yüzde değerler olarak verildi. İşlem öncesi ve sonrası ölçümler arasındaki farklılık, verilerin normal dağılım kriterlerini karşılaması durumunda (denek sayısı, varyansların homojenliği ve normal dağılıma uygunluğu) parametrik testler (paired t test), karşılamaması durumunda ise non-parametrik testler (Wilcoxon Signed Rank Test) ile karşılaştırıldı. Kategorik değişkenler ise Chi-Square (χ^2) testi ile karşılaştırıldı. Bütün istatistiksel analizlerde önemlilik seviyesi olarak $p < 0.05$ değeri kabul edildi. Gerekli olduğunda korelasyon ve regresyon analizleri uygulandı.

4. BULGULAR

Çalışmaya Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'nde, Mayıs 2015 – Temmuz 2017 tarihleri arasında, elektif perkütan koroner girişim uygulanan ve çalışma kriterlerine uygun görülen toplam 102 hasta alındı. Toplamda 31 hastada komplikasyon gelişti. Komplikasyonlar bir hastada distal emboli, bir hastada koroner diseksiyon, iki hastada koroner spazm, üç hastada no-reflow, üç hastada yan dal kaybı, beş hastada yavaş akım ve 16 hastada yan dala plak kaymasıdır. Geri kalan 71 hastada işlem sırasında komplikasyon gelişmedi. Çalışmaya alınan 102 hastanın 53'sü statin kullanmazken, 26'sı "güçlü statin" ve 23 hasta "zayıf statin" kullanıyordu.

4.1 Bazal demografik özellikler

Çalışmaya katılan hastaların bazal demografik özellikleri tablo 4'de verilmiştir. Genel olarak ortalama yaş 65 ± 10.1 yıl, bunların %67'si erkek ve %33'ü kadın idi. KAH risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde, hastaların %38'i diyabetik (DM), %66'sı hipertansif (HT), %47'si hiperlipidemik (HPL), %42'si sigara kullanıyor, %17'sinde KAH aile öyküsü pozitif, %44'de geçmişte KAH öyküsü, %13'ü geçirilmiş CABG ameliyatı ve %4.5'da geçirilmiş serebrovasküler olay (SVO) veya geçici iskemik atak (TIA) öyküsü vardır. Hastaların EKO'sunda ortalama ejeksiyon fraksiyonu 56.1 ± 10.8 saptanmıştır.

Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastaların demografik özellikleri benzer olup tüm parametrelerde iki grup arasında anlamlı farklılık izlenmemiştir. Komplikasyon gelişen ve gelişmeyen hastalar ayrı ayrı incelendiğinde, komplikasyon olmayan grubun “güçlü statin” alt grubunda diyabet oranı daha fazladır. Her iki grubun “statin kullanmayan” alt gruplarında KAH öyküsü diğer iki alt gruplara göre daha az izlenmiştir.

Tablo 4. Hastaların bazal demografik özellikleri

Değişkenler	Komplikasyon olmayan grup					Komplikasyon olan grup					Total (102)	P
	Statin Kullanmayan (36)	Zayıf Statin (16)	Güçlü Statin (19)	Total (71)	P	Statin Kullanmayan (17)	Zayıf Statin (7)	Güçlü Statin (7)	Total (31)	P		
Yaş (yıl±SD)	66.3±11.1	69.9±7.5	63.1±9.4	66.2±10.1	0.13	62.7±10.8	60.3±7.3	63±9.9	62.2±9.7	0.84	65±10.1	0.066
Cinsiyet					0.09						0.24	
Erkek	29(%80)	11(%68)	10(%52)	50(%70)		13(%76)	2(%28)	4(%57)	19(%61)	0.08		69(%67)
Kadın	7(%20)	5(%32)	9(%48)	21(%30)		4(%24)	5(%72)	3(%43)	12(%39)			33(%33)
VKI (Kg/m2)	29.2±3.1	27.9±2.9	27.9±3.0	28.2±3.0	0.31	27.1±3.5	31.1±8.5	27.6±2.2	28.1±5.0	0.19	28.1±3.7	0.93
DM	10(%27)	8(%50)	13(%68)	31(%43)	0.01	2(%11)	4(%57)	2(%28)	8(%25)	0.06	39(%38)	0.067
HT	19(%52)	13(%81)	14(%73)	46(%64)	0.08	11(%64)	5(%72)	4(%57)	20(%64)	0.85	66(%64)	0.57
HPL	10(%27)	13(%81)	13(%68)	36(%50)	0.001	3(%17)	3(%42)	6(%85)	12(%39)	0.008	48(%47)	0.18
Sigara	12(%33)	7(%43)	9(%47)	28(%39)	0.54	8(%47)	3(%42)	3(%43)	14(%45)	0.64	42(%41)	0.603
Aile öyküsü	4(%11)	4(%25)	2(%10)	10(%14)	0.36	4(%23)	2(%28)	2(%28)	8(%25)	0.95	18(%17)	0.12
KAH	10(%27)	12(%75)	12(%63)	34(%47)	0.002	4(%5)	1(%14)	5(%71)	10(%32)	0.038	44(%43)	0.11
KABG	2(%5)	5(%30)	3(%15)	10(%14)	0.04	1(%1.5)	0(%0)	2(%28)	3(%10)	0.14	13(%12)	0.39
SVO\TIA	1(%3)	1(%6)	2(%10)	4(%5)	0.47	1(%1.5)	0(%0)	0(%0)	1(%3)	0.65	5(%4.5)	0.51
Ortalama EF±SD	57.4±8.7	57.7±8.5	55.2±11.6	56.9±9.5	0.67	53.1±16.7	60±5.9	51.3±9.7	54.5±13.4	0.45	56.1±10.8	0.39

VKI: Vücut kitle indeksi, DM: Diabetes mellitus, HT: Hipertansiyon, HPL: Hiperlipidemi, KAH: Koroner arter hastalığı, KABG: Koroner arter bypass greftleme, SVO: Serebrovasküler olay, TIA: Transient iskemik atak, EF: Ejeksiyon Fraksiyonu

4.2 Laboratuvar değerleri

Çalışmaya alınan hastaların böbrek fonksiyon testi, karaciğer fonksiyon testi, açlık kan şekeri, HbA1c, hemogram ve lipit profili tablo 5’de verilmiştir. Bazal demografik özelliklerde olduğu gibi laboratuvar değerleri açısından da komplikasyon olan ve olmayan gruplar benzer olup, albumin hariç (p=0.043) geri kalan tüm parametrelerde iki grup arası anlamlı farklılık izlenmemiştir. Alt grublara bakınca, lipit profili değerleri komplikasyon gelişen ve gelişmeyen grupların “statin kullanmayan” alt grubunda diğer iki alt grublara göre ilaç kullanmadıklarından daha yüksek izlendi, bunun dışında diğer parametrelerde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır.

4.3 İlaç kullanımı

Çalışmaya katılan hastaların ilaç kullanımı bilgileri tablo 6’de verilmiştir. Hastaların 49’u (%48) uzun süreli statin kullanmakta idi. Statin kullananlar arasında %69’ atorvastatin ve %31’i rosuvastatin kullanıyordu. Hastaların %54’ en az bir anti-aggregan ilaç, %58’i ACEİ veya ARB, %34’ betabloker ve %9.5’u kalsiyum kanal blokeri kullanıyordu. Diğer parametrelere olduğu gibi hastaların ilaç kullanımı açısından’da komplikasyon olan ve olmayan gruplar homojen dağılım gösterip, tüm parametrelerde iki grup arası anlamlı farklılık saptanmamıştır. Alt grublara bakınca, komplikasyon olmayan grubun “güçlü statin” alt grubunda anti-aggregan ve betabloker kullanımı diğer iki alt gruba göre daha fazla izlenmiştir, bunun dışında diğer parametrelerde gruplar arası anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Tablo 5. Hastaların laboratuvar değerleri

Değişkenler	Komplikasyon olmayan grup					Komplikasyon olan grup					Total (102)	P
	Statin Kullanmayan (36)	Zayıf Statin (16)	Güçlü Statin (19)	Total (71)	P	Statin Kullanmayan (17)	Zayıf Statin (7)	Güçlü Statin (7)	Total (31)	P		
BUN	25.1±28.9	19.7±8.2	15.9±5.3	21.4±21.2	0.321	18.6±7.4	16.6±3.1	14.4±1.9	71.2±5.9	0.279	20.1±17.9	0.13
Cr	1.3±1.5	1.0±0.5	1.9±4.6	1.4±2.6	0.575	1.02±0.32	0.89±0.2	0.82±0.14	0.94±0.27	0.227	1.29±2.21	0.12
Ca	9.2±0.5	9.2±0.6	9.3±0.5	9.2±0.5	0.712	9.2±0.40	9.2±0.42	9.2±0.22	9.2±0.36	0.999	9.25±0.49	0.67
P	3.2±0.5	3.4±0.6	3.5±0.7	3.3±0.6	0.162	3.6±0.81	3.8±0.37	4.0±0.52	3.7±0.65	0.227	3.5±0.62	0.21
Alb	4.1±0.3	4.2±0.5	4.1±0.3	4.1±0.4	0.818	3.8±0.42	4.0±0.31	4.0±0.29	3.96±0.37	0.526	4.11±0.39	0.043
ALT	19.3±9	23.4±10.7	21.3±10	20.8±9.7	0.389	19.9±11.1	26.7±16.3	24.8±16.1	22.6±13.5	0.497	21.4±10.9	0.51
AST	22.4±8.4	22.9±9.4	19.5±15.6	21.7±11	0.597	23.3±10.5	26.1±8.5	22.5±6.3	23.8±9.0	0.744	22.3±10.4	0.32
ALP	78.8±31.3	64.3±19.7	62±12.3	72.5±27.3	0.147	99.1±26.4	49.5±33.2	68.0±7.3	85.1±29.6	0.026	75.6±28.2	0.12
Total Bilirubin	0.56±0.31	0.52±0.23	0.64±0.5	0.56±0.32	0.738	0.84±0.4	0.35±0.01	0.77±0.4	0.76±0.4	0.323	0.62±0.35	0.09
Direk Bilirubin	0.14±0.06	0.18±0.07	0.2±0.13	0.16±0.08	0.192	0.25±0.19	0.07±0.02	0.23±0.13	0.22±0.16	0.387	0.18±0.11	0.17
Açlık kan şekeri	109.2±56.5	117.2±33.9	134.5±58	118±50.5	0.220	95.2±31.6	111.5±38.5	143.4±97.5	110.2±55.3	0.161	123.2±53.1	0.63
HbA1c	6.9±1.93	7.3±1.28	7.6±1.41	7.1±1.63	0.731	5.76±0.25	7.35±1.06	7.0±2.4	6.62±1.54	0.538	7.03±1.61	0.41
Hb	13.6±1.6	14.5±1.8	13.4±1.8	13.7±17	0.141	14.2±1.9	12.8±1.5	14.5±1.35	13.8±1.9	0.540	13.8±1.8	0.79
WBC	8.7±2.7	8.2±2.3	7.9±2.2	8.4±2.5	0.603	8.3±2.6	9.3±2.4	9.1±0.79	8.7±2.3	0.531	8.5±2.4	0.32
Plt	235.9±70.36	228.2±79.9	225.9±64.2	231.4±70	0.442	242.9±87.4	281.2±32.2	230.6±37.1	248.8±69.9	0.363	246.8±115.3	0.88
Total Koles.	191.8±61.1	141.3±39.7	156.3±61.1	170.5±60.1	0.009	182.7±31.9	169.7±51.7	116.7±10.3	164.8±42.7	0.001	168.7±54.6	0.21
LDL	128.1±41.5	103.5±24.9	113.1±43.8	118.2±39.8	0.102	112.1±31.7	98.4±24.9	82.4±13.5	102.2±29.1	0.067	113.2±36.4	0.059
HDL	46.9±17.4	42.1±14.3	43.3±13.8	44.8±15.7	0.551	42.5±10.9	39.1±11.3	38.2±4.1	40.7±9.8	0.562	43.5±13.8	0.12
TGs	138.9±89.4	161.4±104.6	136.7±66.9	143.5±87.1	0.649	123.5±82.2	192.3±99.1	105.4±34.6	135.0±82.7	0.099	140.8±85.7	0.64

BUN: Kan üre azotu, Cr: Kreatinin, Ca: Kalsiyum, P: Fosfor, Alb: Albumin, ALT: Alanin aminotransferaz, AST: Aspartat aminotransferaz, ALP: Alkalen fosfataz, Hb: Hemoglobulin, WBC: Beyaz küre, Plt: Trombosit, Koles: Kolesterol, LDL: düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL: yüksek yoğunluklu lipoprotein, TGs: Trigliserit

Tablo 6. Hastaların ilaç kullanım bilgileri

Değişkenler	Komplikasyon olmayan grup					Komplikasyon olan grup					Total (102)	p
	Statin Kullanan (36)	Zayıf Statin (16)	Güçlü Statin (19)	Total (71)	p	Statin Kullanan (17)	Zayıf Statin (7)	Güçlü Statin (7)	Total (31)	p		
Anti-aggresan	14 (%38)	10 (%62)	16 (%84)	40 (%56)	0.013	8 (%47)	4 (%57)	4 (%57)	16 (%51)	0.846	56 (%54)	0.549
Aspirin	13 (%36)	9 (%56)	11 (%57)	33 (%46)	0.205	7 (%41)	4 (%57)	4 (%57)	15 (%48)	0.676	48 (%47)	0.514
Klopidogrel	1 (%3)	1 (%6)	3 (%15)	5 (%7)	0.198	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-	5 (%5)	0.156
İkili Anti-Aggregan	0 (%0)	0 (%0)	2 (%11)	2 (%3)	0.060	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%3)	0.658	3 (%2.5)	0.667
ACEİ veya ARB	21 (%58)	9 (%56)	12 (%63)	42 (%59)	0.908	10 (%58)	5 (%71)	3 (%42)	18 (%58)	0.554	60 (%58)	0.544
Beta bloker	7 (%19)	6 (%37)	11 (%58)	24 (%33)	0.015	5 (%29)	2 (%28)	4 (%57)	11 (%35)	0.396	35 (%34)	0.521
Ca kanal blokeri	4 (%11)	3 (%18)	2 (%12)	9 (%12)	0.707	1 (%5)	0 (%0)	0 (%0)	1 (%3)	0.653	10 (%9.5)	0.130
Statin	0 (%0)	16 (%100)	19 (%100)	35 (%49)	<0.001	0 (%0)	7 (%100)	7 (%100)	14 (%45)	<0.001	49 (%48)	0.433
Atorvastatin	0 (%0)	12 (%75)	13 (%68)	25 (%35)	-	0 (%0)	6 (%85)	3 (%42)	9 (%29)	-	34 (%33)	-
Rosuvastatin	0 (%0)	4 (%25)	6 (%32)	10 (%14)	-	0 (%0)	1 (%14)	4 (%57)	5 (%16)	-	15 (%14)	-

ACEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: Anjiyotensin reseptör blokeri, Ca: Kalsiyum

4.4 hsTroponin T değerleri

İşlem öncesi ve sonrası hsTnT değerleri tablo 7’de verilmiştir. İşlem öncesi değere göre işlem sonrası 2. ve 4. saatlerin hsTnT değerlerindeki artış diğer iki gruba göre “güçlü statin” grubunda anlamlı olarak daha az saptandı (p değerleri sırasıyla 0.008 ve 0.009). Bu fark 12.saatte devam etmesine rağmen istatistiksel olarak anlamını kaybediyordu (p değeri 0.168) (Tablo 7, Grafik 1).

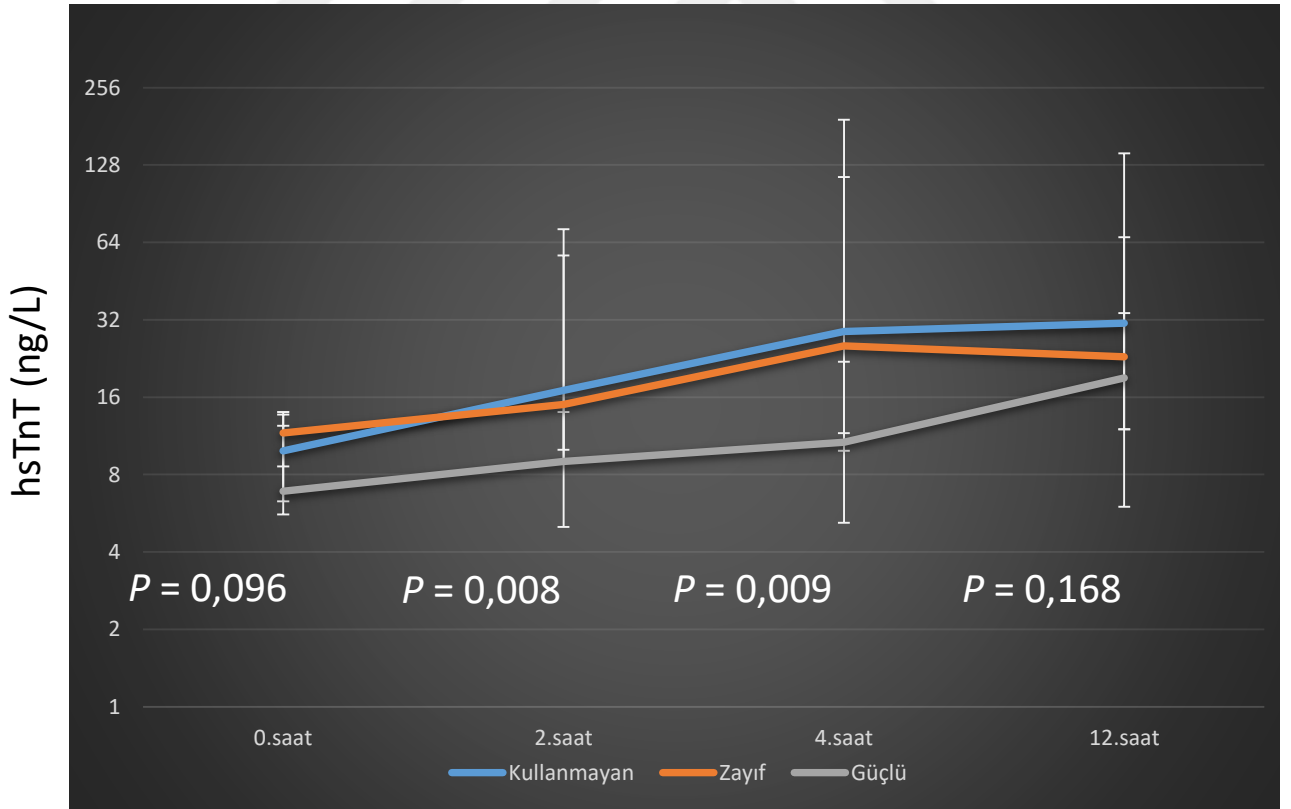
Tablo 7. Statin kullanımına göre, hsTnT değerlerin farklı saatlerde karşılaştırması

hsTn T değerleri (ng/L)	Tüm Hastalar (102)	Statin Kullanmayan (53)	Zayıf Statin (23)	Güçlü Statin (26)	P
0.saat	10,1 (6,4-13,7)	9.9 (6.3-13.7)	11.6 (8.6-14)	6.9 (5.6-12.4)	0.096
2.saat	13,6 (7-46,8)	17 (9-72)	15 (10-57)	9 (5-14) *#	0.008
4.saat	16,5 (9,2-65,4)	28.8 (11.6-114.9)	25.3 (9.9-191.8)	10.7 (5.2-22) *#	0.009
12.saat	20,4 (10,9-79)	31 (12-142)	23 (12-67)	19 (6-34)	0.168

* “güçlü statin” grubu “statin kullanmayan” gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

“güçlü statin” grubu “zayıf statin” gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

Grafik 1. Statin kullanımına göre, hsTnT değerlerin farklı saatlerde karşılaştırması

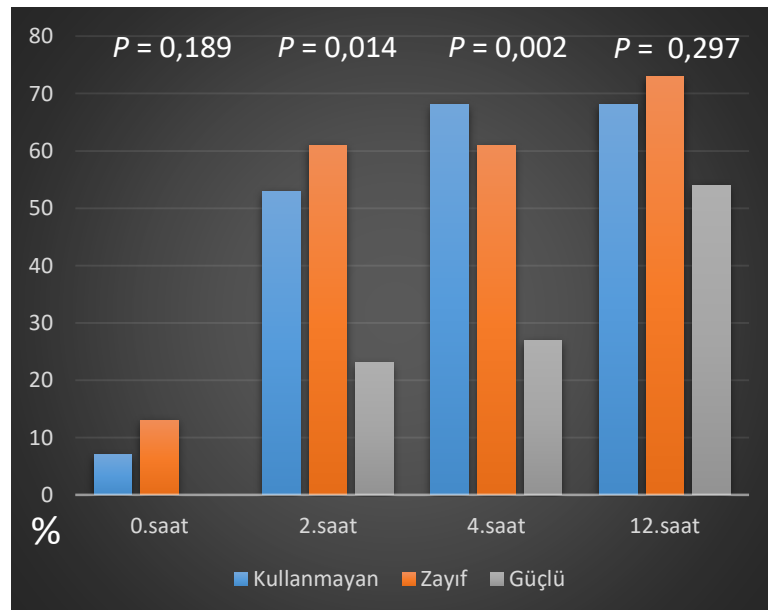


İşlem öncesi ve sonrası hsTnT değerleri 99.persentil referans sınırını geçen hasta sayısı ve oranları tablo 8’de verilmiştir. İşlem öncesi değere göre işlem sonrası 2. ve 4. saatteki artış diğer iki gruba göre “güçlü statin” grubunda anlamlı olarak daha az saptandı (p değerleri sırasıyla 0.014 ve 0.002). Bu fark 12.saatte devam etmesine rağmen istatistiki olarak anlamını kaybediyordu (p değeri 0.297) (Tablo 8, Grafik 2).

Tablo 8. Tüm hastalarda hsTnT 99.persentil referans sınırını geçen hasta sayısı ve oranlarının farklı saatlerde karşılaştırılması

hsTnT 99.persentil referans sınırını	Tüm Hastalar (102)	Statin Kullanmayan (53)	Zayıf Statin (23)	Güçlü Statin (26)	P
0.saat	7 (%6,8)	4 (%7,5)	3 (%13,1)	0 (%0)	0,189
2.saat	48 (%47,1)	28 (%52,8)	14 (%60,8)	6 (%23,1)	0,014
4.saat	57 (%55,8)	36 (%67,9)	14 (%60,8)	7 (%26,9)	0,002
12.saat	67 (%65,6)	36 (%67,9)	17 (%73,9)	14 (%53,8)	0,297

Grafik 2. Statin kullanımına göre, hsTnT 99.persentil referans sınırını geçen hasta oranlarının farklı saatlerde karşılaştırması

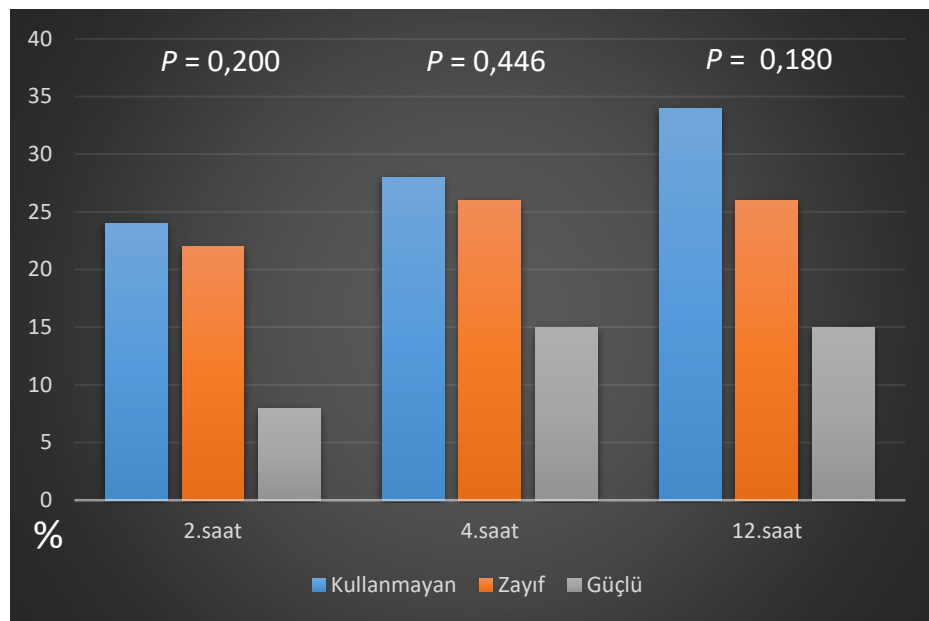


Çalışmada hastalar ayrıca ESC'nin üçüncü evrensel miyokart enfarktüsü tanımına göre değerlendirildi. İşlem sonrası tüm saatlerde işleme bağlı miyokart enfarktüsü kriterlerini sağlayan hasta oranı güçlü statin kullanan grupta daha düşük olmakla birlikte aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildi (p değerleri sırasıyla 0.200, 0.446 ve 0.180) (Tablo 9, Grafik 3).

Tablo 9. Statin kullanımına göre, hsTnT miyokart enfarktüsü sınırını geçen hasta sayısı ve oranlarının farklı saatlerde karşılaştırılması

hsTnT MI sınırı	Tüm Hastalar (102)	Statin Kullanmayan (53)	Zayıf Statin (23)	Güçlü Statin (26)	P
2.saat	20 (%19,6)	13 (%24,5)	5 (%21,7)	2 (%7,7)	0,200
4.saat	25 (%24,5)	15 (%28,3)	6 (%26,1)	4 (%15,4)	0,446
12.saat	27 (%26,47)	18 (%33,9)	6 (%26,1)	4 (%15,4)	0,180

Grafik 3. Statin kullanımına göre, hsTnT miyokart enfarktüsü sınırını geçen hasta oranlarının farklı saatlerde karşılaştırılması



Çalışmaya alınan 102 hasta, komplikasyon olan (31 hasta) ve olmayan (71 hasta) olarak, statin kullanımına göre karşılaştırıldı. “Komplikasyon olmayan” grupta işlem öncesine göre işlem sonrası troponin değerlerinde anlamlı artış saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.107, 0.115 ve 0.842). “Komplikasyon olan” grupta ise işlem öncesine göre 2., 4. ve 12. saatlerdeki artış diğer iki alt gruba göre “güçlü statin” alt grubunda anlamlı olarak daha az idi (p değerleri sırasıyla 0.032, 0.019 ve 0.006) (Tablo.10, Grafik 4 ve 5).

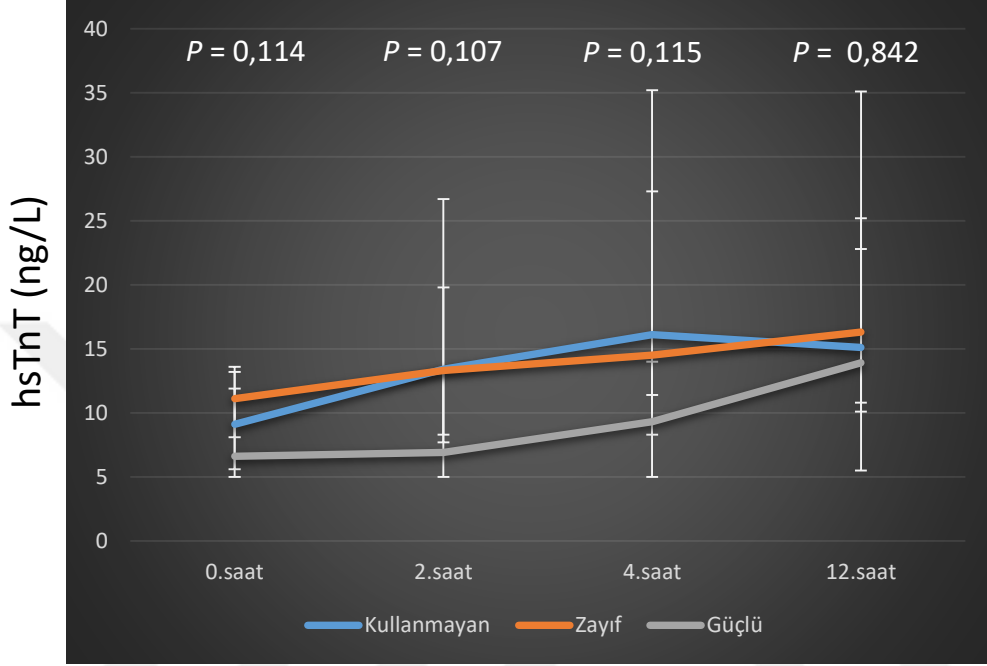
Tablo 10. Statin kullanımına göre, hsTnT değerlerin farklı saatlerde karşılaştırması

hsTnT değerleri (ng/L)	Komplikasyon olmayan grup (71)				Komplikasyon olan grup (31)			
	Statin Kullanmayan (36)	Zayıf Statin (16)	Güçlü Statin (19)	p	Statin Kullanmayan (17)	Zayıf Statin (7)	Güçlü Statin (7)	p
0.saat	9.1 (5.6-13.2)	11.1 (8.1-13.6)	6.6 (5-11.9)	0.114	13.2 (7.3-19)	11.6 (10.7-26)	12.3 (6.4-14)	0.868
2.saat	13.4 (8.3-19.8)	13.3 (7.7-26.7)	6.9 (5-13.4)	0.107	83.2 (9.5-466.1)	297.8 (22.3-1034)	13.3 # (5-17.3)	0.032
4.saat	16.1 (11.4-27.3)	14.5 (8.3-35.2)	9.3 (5-14)	0.115	182 (32.1-1028)	308 (56-990)	13.7 *# (5.9-24.3)	0.019
12.saat	15.1 (10.1-22.8)	16.3 (10.8-25.2)	13.9 (5.5-35.1)	0.842	179.6 (104.8-1047.5)	313.4 (43.7-1289)	25.8 *# (6.8-31.6)	0.006

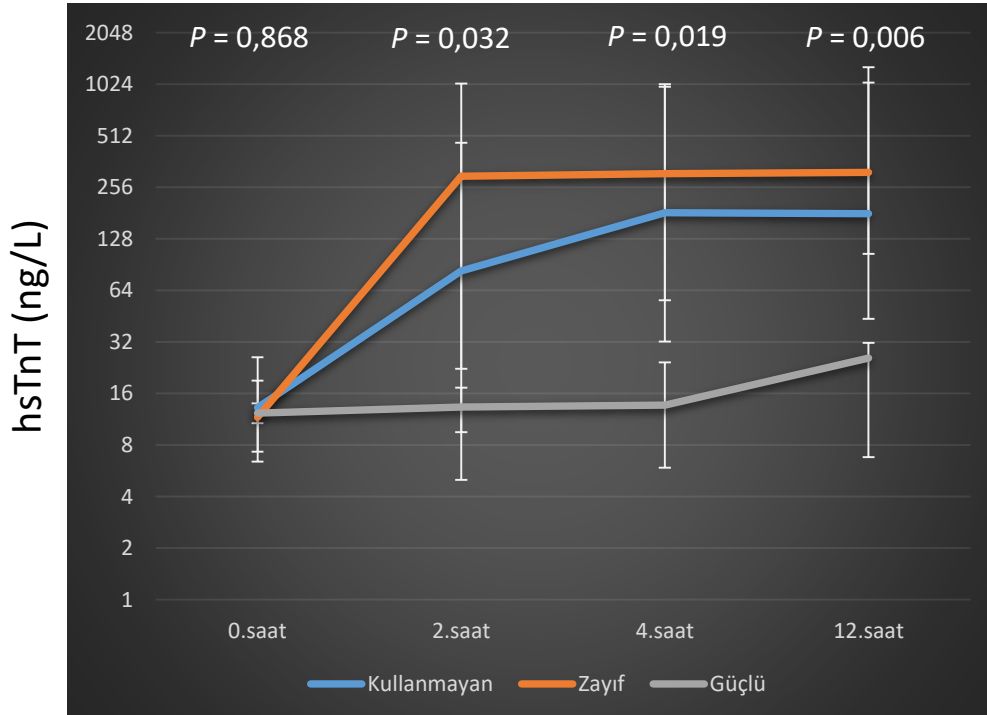
* “güçlü statin” grubu “statin kullanmayan” gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

“güçlü statin” grubu “zayıf statin” gruba göre istatistiksel olarak anlamlı farklılık mevcut

Grafik 4. Komplikasyon olmayan grup'ta, statin kullanımına göre hsTnT değerlerin farklı saatlerde karşılaştırması



Grafik 5. Komplikasyon olan grup'ta, statin kullanımına göre hsTnT değerlerin farklı saatlerde karşılaştırması

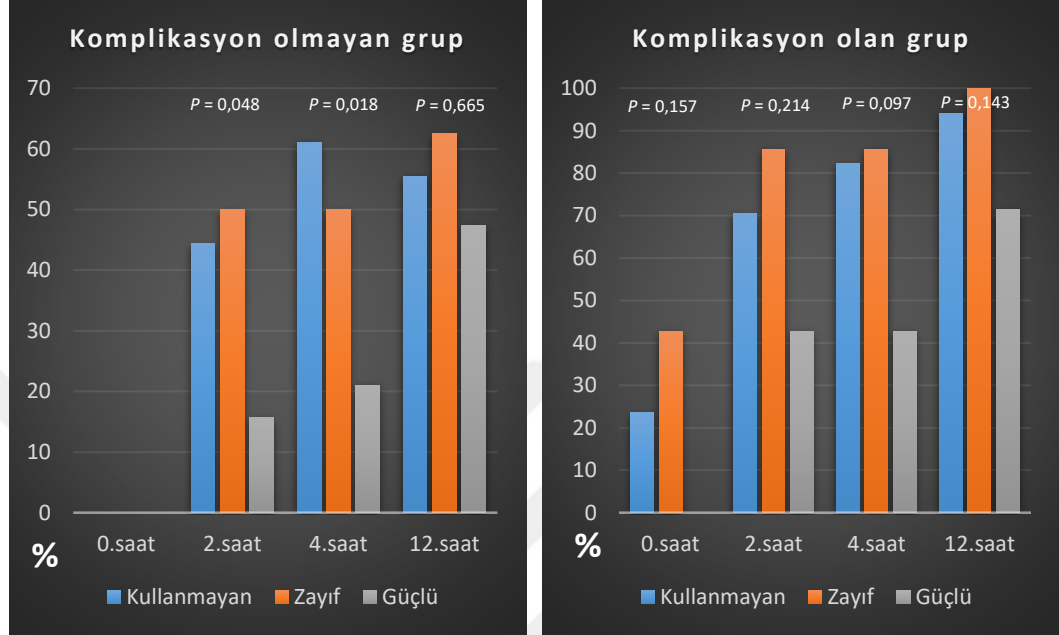


Hastalar hsTnT değerlerinin 99.persentil referans sınırını geçen hasta sayısı açısından değerlendirildiğinde, “komplikasyon olmayan” grupta işlem sonrası 2. ve 4. saatlerde troponini değeri 99. persantili geçen hasta oranı diğer iki alt gruba göre “güçlü statin” alt grubunda anlamlı olarak daha az izlendi (p değerleri sırasıyla 0.048 ve 0.018). Bu fark 12 saatte istatistiksel anlamını kaybediyordu (p değeri 0.665). “Komplikasyon olan” grupta ise işlem sonrası troponin değeri 99.persentil i geçen hasta oranı, özellikle 2. ve 4. saatlerde “güçlü statin” alt grubunda daha düşük olmakla birlikte aradaki fark istatisitksel anlamlılığa ulaşmıyordu (p değerleri sırasıyla 0.214, 0.097 ve 0.143) (Tablo 11, Grafik 6).

Tablo 11. Statin kullanımına göre, hsTnT 99.persentil referans sınırını geçen hasta sayısı ve oranlarının farklı saatlerde karşılaştırması

hsTnT 99.persentil referans sınırını	Komplikasyon olmayan grup (71)				Komplikasyon olan grup (31)			
	Statin Kullanmayan (36)	Zayıf Statin (16)	Güçlü Statin (19)	p	Statin Kullanmayan (17)	Zayıf Statin (7)	Güçlü Statin (7)	p
0.saat	0 (%0)	0 (%0)	0 (%0)	-	4 (%23,5)	3 (%42,8)	0 (%0)	0.157
2.saat	16 (%44.4)	8 (%50)	3 (%15.7)	0.048	12 (%70,5)	6 (%85,7)	3 (%42,8)	0.214
4.saat	22 (%61.1)	8 (%50)	4 (%21)	0.018	14 (%82,3)	6 (%85,7)	3 (%42,8)	0.097
12.saat	20 (%55.5)	10 (%62.5)	9 (%47.3)	0.665	16 (%94,1)	7 (%100)	5 (%71,4)	0.143

Grafik 6. Statin kullanımına göre, hsTnT 99.persentil referans sınırını geçen hasta oranlarının farklı saatlerde karşılaştırması



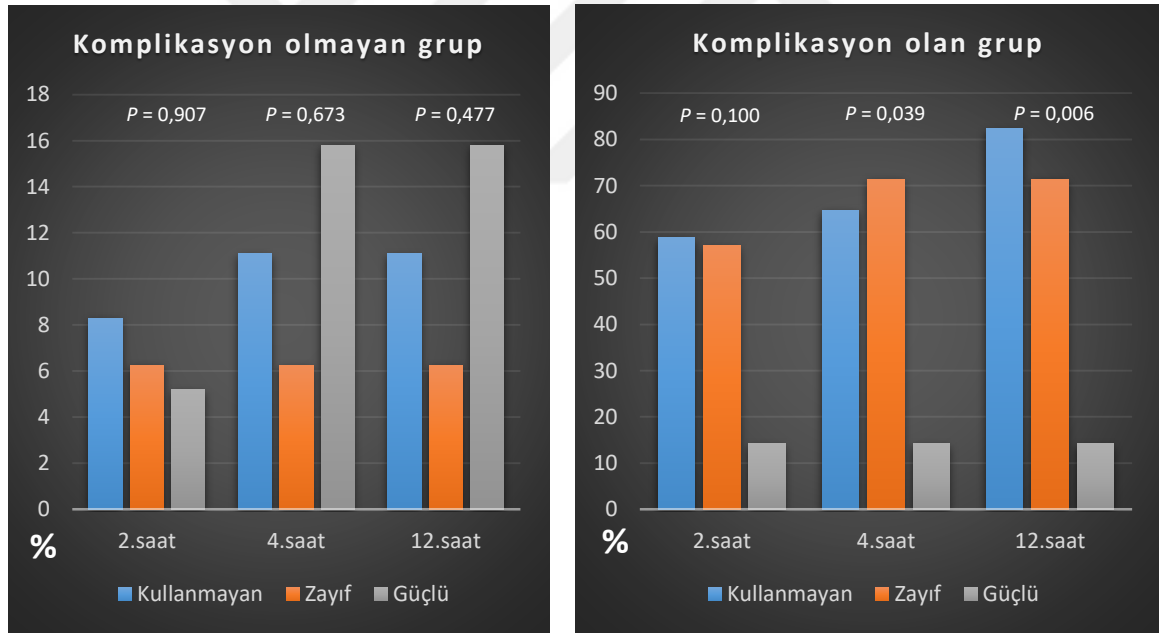
ESC'nin üçüncü evrensel miyokart enfarktüsü tanımına göre değerlendirildiğinde, “komplikasyon olmayan” grupta işlem sonrası tüm saatlerde her 3 alt grup arasında işleme bağlı miyokart enfarktüsü kriterlerine sahip olan hasta sayısında anlamlı fark saptanmadı (p değerleri sırasıyla 0.907, 0.673 ve 0.477).

“Komplikasyon olan” grupta ise diğer iki alt gruba göre “güçlü statin” alt grubunda 4. ve 12. saatlerde işleme bağlı miyokart enfarktüsü kriterlerine sahip olan hasta sayısı ve oranı anlamlı olarak daha az izlendi (p değerleri sırasıyla 0.039 ve 0.006) (Tablo 12, Grafik 7).

Tablo 12. Statin kullanımına göre, hsTnT miyokart enfarktüsü sınırını geçen hasta sayısı ve oranlarının farklı saatlerde karşılaştırması

hsTn T MI sınırı	Komplikasyon olmayan grup (71)				Komplikasyon olan grup (31)			
	Statin Kullanmayan (36)	Zayıf Statin (16)	Güçlü Statin (19)	p	Statin Kullanmayan (17)	Zayıf Statin (7)	Güçlü Statin (7)	p
2.saat	3 (%8.3)	1 (%6.25)	1 (%5.2)	0.907	10 (%58.8)	4 (%57.1)	1 (%14.2)	0.100
4.saat	4 (%11.1)	1 (%6.25)	3 (%15.8)	0.673	11 (%64.7)	5 (%71.4)	1 (%14.2)	0.039
12.saat	4 (%11.1)	1 (%6.25)	3 (%15.8)	0.477	14 (%82.3)	5 (%71.4)	1 (%14.2)	0.006

Grafik 7. Statin kullanımına göre, hsTnT miyokart enfarktüsü sınırını geçen hasta oranlarının farklı saatlerde karşılaştırması



Son olarak, “zayıf statin” ve “statin kullanmayan” gruplar hsTnT değerlerindeki değişiklik açısından karşılaştırıldığında statistik olarak anlamlı farklılık göstermemiştir (Tablo 7 ve 10).

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda elektif perkütan koroner girişim uygulanan hastalarda uzun süre statin kullanımının işleme bağlı miyokart hasarı üzerine etkileri araştırıldı. Çalışmanın sonuçları, yüksek doz statin kullanan kararlı angina pektorisli hastalarda perkütan koroner girişim sonrası ilk saatlerdeki troponin yükselmesinin daha az meydana geldiğini göstermiştir. Bu durum özellikle komplikasyon gelişen grupta daha belirgin izlenmiştir.

Perkütan koroner girişim koroner arter hastalığının tedavisinde sık kullanılan ve deneyimli kişiler tarafından uygulandığında güvenli bir şekilde ve düşük komplikasyon oranıyla gerçekleştirilen bir yöntemdir. Bu işlem sırasında gerçekleşebilen miyokart hasarının belirlenmesi, nedenleri, prognoz üzerine etkileri ve bu olaylardan korunma yöntemleri bilim insanlarını uzun süredir meşgul etmektedir. Miyokart hasarına neden olabilen birçok faktör vardır. Bunların bir kısmı hasta ile (ileri yaş, komorbidite vs), diğer bir kısmı da işlem sırasında gelişebilen olaylar ile ilgilidir. İşlem sırasında uzamış balon süresine bağlı iskemi, yan dal oklüzyonu, tıkayıcı koroner diseksiyon, trombotik ve aterosklerotik materyalin distal embolizasyonu gibi durumlara bağlı miyokart hasarı meydana gelebilir ⁽¹⁷⁾. Nedeni ne olursa olsun işlem sırasında gelişen miyokart hasarının morbidite ve mortalite üzerine olan olumsuz etkileri klinik çalışmalarda gösterilmiştir ^(18, 117).

Çalışmamızda perkütan girişim öncesi uzun süre farklı dozlarda kullanılan statinlerin perkütan koroner girişime bağlı miyokart hasarı üzerine koruyucu etkileri değerlendirilmiştir. Günümüzde kullanılan yüksek duyarlılıklı troponin testlerinin çok küçük düzeylerdeki miyosit hasarını gösterebilme özelliğinden faydalanarak, çalışmamızda miyokart hasarını belirlemek için yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin T (hsTnT) testi kullanılmıştır. Böylece statin kullanımının perkütan girişime bağlı miyokart hasarı üzerine görece küçük etkilerini bile değerlendirmek mümkün olmuştur.

Önceden yapılan araştırmalarda, statinlerin perkütan koroner girişim sırasında gelişen miyokart hasarından korunmada faydalı olabileceği öne sürülmüştür ⁽²⁰⁾. Son yıllarda artan kanıtlar, statin grubu ilaçların lipid düşürücü ve pleiotropik etkileriyle endotel fonksiyonları üzerinde iyileştirici, vasküler düz kas hücrelerinin çoğalmasını engelleyici, vasküler inflamasyonu azaltıcı, vazokonstrüksiyonu ve trombosit aktivasyonunu azaltıcı etkilere sahip olduklarını göstermiştir. Ayrıca, statin kullanımıyla nitrik oksit biyoyararlanım artmaktadır, neticesinde iskemi-reperfüzyon hasarını azalttığı ve koroner endotel hücresi ve kardiyomiyosit hasarını önlediği öne sürülmüştür. Aynı mekanizma ile statinler kollateral büyümeyi indükleyerek iskemik miyokarda giden kollateral kan akımında da rol oynuyor olabilir ^(127, 150).

Öte yandan statinlerin aterosklerotik plaklarda gerçekleştirdiği değişikliklerle plak stabilize edici etkiye sahip oldukları izlenmiştir. Statinlerle sağlanan lipid düşürücü etki, plak küçültülmesi ve aktive makrofajlarda matriks metalloproteinazlarının (MMP) sentezini ve lezyonlarda makrofaj birikimini azaltarak, plak stabilitesine katkıda bulunabilir ⁽¹³⁶⁾. Statinler bu şekilde plak stabilize edici etkileri, lipid düzeylerini, makrofaji ve matriks metalloproteinazlarını azaltarak oluşturdukları söylenebilir ⁽¹³⁷⁾. Bu bilgiler ışığında, PKG sırasında gelişen plak rüptürü ve buna bağlı gerçekleşebilen distal embolizasyon olayları statin kullanan hastalarda daha az izlenip miyokart hasarı oranlarında azalmaya neden olabileceği söylenebilir. Sonuç olarak, insanlarda statinlerin doğrudan kardiyoprotektif etkisi olduğuna dair bir kanıt bulunmamasına rağmen, tüm bu etkilerin PKG sırasında miyokardiyal hasarının insidansını ve derecesini azaltmada önemli bir role sahip olabileceğini düşündürmektedir.

Bu yüzyılın başında yapılan retrospektif araştırmalarda, PKG öncesi statin kullanımının miyokart hasarı oranı ve şiddetini azaltmada etkili olduğu gösterilmiştir ^(148, 151). Prospektif düzenlenen ARMYDA çalışmasında ise, elektif PKG planı olan 153 hasta iki gruba randomize edilmiş, birinci gruba işlem öncesi 7 gün boyunca 40 mg atorvastatin, diğer gruba ise plasebo verilmiştir. CK-MB, TnI ve miyogloblin seviyeleri başlangıçta ve prosedürden 8 ve 24 saat sonra ölçülmüştür. Atorvastatin grubunda elektif PKG'deki tüm miyokardiyal hasar belirteçlerinin dolaşımdaki düzeyleri önemli ölçüde daha az izlenmiştir ⁽¹⁵²⁾.

PKG sırasında gelişebilen miyokart hasarında diğer olası bir mekanizma okside lipoproteinlerin neden olduğu etkilerdir ⁽¹⁵³⁾. Bir klinik araştırmada PKG öncesi ve 6 ay sonrasına kadar plazmada okside LDL düzeylerinin seri olarak ölçümleri yapılmıştır. Aterosklerotik lezyonlarda bulunan ve çok sayıda aterojenik cevabı doğrudan etkileyen okside LDL düzeyleri, işlem sonrası alınan plazma örneklerinde işlem öncesi değerlerine göre belirgin olarak arttığı raporlanmıştır ⁽¹⁵⁴⁾. Bu bulgu işlem sırasında kullanılan farklı malzemelerin okside LDL den zengin aterosklerotik plaklar üzere uyguladığı güç neticesinde plakların rüptüre olması ile okside LDL'nin kana salındığını düşündürmektedir. Hipotetik olarak okside lipoproteinlerin kana salınması, proinflamatuvar cevabı tetikleyerek miyokart hasarına neden olabilir. Bir araştırmada, elektif PKG sonrası TnT, CK ve CK-MB düzeylerinde artış saptanan vakalarda, okside LDL artışına cevap olarak artabilen lektin benzeri okside-LDL reseptör-1 (LOX-1) düzeylerine bakılmıştır ve bu hastalarda LOX-1 düzeyleri belirgin olarak yüksek saptanmıştır ⁽¹⁵⁵⁾. Dolaşımdaki okside lipoprotein düzeylerinin artması, PKG'ye bağlı miyokart hasarını ve bu olaydan korunmada statinlerin rolü son zamanlarda araştırma konusu olmuştur. Bir klinik çalışmada, PKG öncesinde 40 mg rosuvastatin verilen bir hasta grubunda, LOX-1 düzeyleri ve miyokart hasarını gösteren CK-MB ve Troponin I düzeylerindeki artış kontrol grubuna göre belirgin olarak daha az izlenmiştir ⁽¹⁵⁶⁾.

Tüm bu çalışmaların sonuçlarına benzer şekilde, çalışmamızda'da statin kullanan kararlı angina pektorisli hastalarda PKG sonrası hsTnT yükselmesinin daha az meydana geldiği izlenmiştir. Ancak, önceki çalışmalarda işlem öncesi statin tedavisi başlanmasının etkisi araştırılmıştır ve uzun süreli statin tedavisi kullanmakta olan hastalarda bu etkinin yararını inceleyen sınırlı veriler mevcuttur.

Bir klinik araştırmada, elektif PKG öncesi statin tedavisi kullanan (işlem önceki 3 ay içinde en az 3 hafta boyunca) hastaları, statin kullanmayan hastalar ile karşılaştırılmıştır, statin kullanan hastalara PKG sonrası ölçülen TnI ve CK-MB değerleri daha düşük bulunmuştur. Çalışmada statinlerin bu yararlı etkisi hastaların klinik özellikleri ve diğer kardiyovasküler ilaçların kullanımından bağımsız olduğu ayrıca vurgulanmıştır ⁽²⁰⁾. Çalışmamızda yukarıdaki çalışmadan daha uzun süre (en az 8 hafta) işlem öncesi statin kullanan hastalar alınmıştır ve hastalar kullanılan statin dozuna göre farklı grublarda değerlendirilmiştir. Bunun yanında çalışmamızda yüksek duyarlılıklı troponin kullanılmıştır, böylece statin kullanan ve kullanmayan hastalardaki görece küçük farkları göstermek mümkündür. Çalışmamızın sonuçlarında kronik statin kullanımının PKG sırasındaki gerçekleşen miyokart hasarı üzerine koruyucu etkisi gösterilmiştir, bu etki özellikle yüksek dozda statin kullanan hastalarda belirgin izlenmiştir. Çalışmamızda hastaların klinik özellikleri ve kullandıkları ilaçlar açısından gruplar arasında farklılık göstermeyip, yukarıdaki çalışmada olduğu gibi çalışmamızda da statinlerin bu olumlu etkileri hastaların klinik özellikleri ve statin dışı kullandıkları ilaçların etkisinden bağımsız olduğunu düşündürmektedir.

Önceki çalışmalardan farklı olarak, çalışmamızda statinlerin miyokart hasarı üzerine etkileri işlem sırasında gerçekleşen komplikasyonlar ile ilişkisi araştırılmıştır. Çalışmamızda toplam 31 hastada işleme bağlı komplikasyonlar gelişmiştir. İşleme bağlı komplikasyon yaşanan hastalarda statinin koruyucu etkisinin daha belirgin olması dikkat çekicidir. Bu etki özellikle uzun süre yüksek dozda statin kullanan hastalardadaha belirgin izlenmiştir. Ancak komplikasyon gelişen hastalarda statin kullanan hasta sayısının az olması çalışmamızın gücünü sınırlamaktadır.

Komplikasyon gelişmeyen hasta grubunda ise, her üç alt grup arasında hsTnT düzeylerindeki artış seviyelerinde ve PKG 'ye bağlı MI gelişme oranında anlamlı fark izlenmedi. Fakat, hastaları hsTnT değerlerinin 99.persantil referans sınırını geçen hasta sayısı açısından değerlendirildiğinde, bu grubun “güçlü statin” alt grubunda diğer iki alt grubuna göre 2. ve 4. saatlerde referans değeri geçen hasta sayısı ve oranı anlamlı olarak daha az izlendi. On ikinci saatte ise bu fark devam etmesine rağmen statistik anlamını kaybetti.

Çalışmamızda dikkat çeken diğer bir konu ise, uzun süre düşük dozda statin kullanan “zayıf statin” alt grubu hastalarındaki miyokart hasar oranı, statin kullanmayan hastalaradan anlamlı farklılık göstermemesidir. Bu bulgular statinlerin düşük dozlarda kullanımı, PKG sırasında gelişen miyokart hasarı önlemekte yüksek doz statin kullanımı kadar etkili olmadığını düşündürmektedir.

5.1 Çalışmanın kısıtlılıkları

Çalışmamızdaki en büyük kısıtlılık, hasta sayısının az olmasıdır. Diğer önemli bir kısıtlılık, çalışmadaki troponin takip süresin kısa olmasıdır (12 saat). İşlem sonrası 24. veya 48. saat'a uzayan troponin takibi yaparak, geç gelişen miyokart hasarı ve bu hasardan korunmada statinlerin rolü incelenebilirdi. Daha çok hasta ve daha uzun takip süresiyle tasarlanan çalışmaların sonuçları açısından verimliliği arttırabilir. Son olarak, hastaları major kardiyovasküler olaylar (MACE) açısından takip edilmemesi ve farklı dozlarda kronik statin kullanımının MACE ile ilişkisini araştırmamak çalışmamızın başka bir kısıtlama noktasıdır.

6. SONUÇ

Günlük pratiğimizde perkütan koroner girişim koroner arter hastalığı tedavisinde kullanımı giderek yaygınlaşmaktadır. Başarılı girişim işlemlerinde bile meydana gelebilen miyokart hasarı, hastaların prognozunu olumsuz şekilde etkileyebilir.

Çalışmamızda elektif şartlarda uygulanan perkütan koroner girişim işlemine bağlı miyokart hasarı, uzun süre yüksek doz statin kullananlarda, statin kullanmayan veya düşük doz statin kullananlara göre daha az gerçekleştiğini göstermiştir. Yüksek doz statin kullanımının etkisi özellikle işlem sırasında komplikasyon yaşanan hastalarda daha belirgin izlenmiştir.

KAYNAKLAR

1. Onat, A., et al., *Türk erişkinlerinde ölüm ve koroner olaylar: TEKHARF çalışması kohortunun 5-yıllık takibi*. Türk Kardiyol Dern Arş. 1996a, 1996. 24: p. 8-15.
2. Bonow, R.O., et al., *World Heart Day 2002: the international burden of cardiovascular disease: responding to the emerging global epidemic*. Circulation, 2002. 106(13): p. 1602-1605.
3. Fuster, V., et al., *The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes*. New England journal of medicine, 1992. 326(4): p. 242-250.
4. Members, T.F., et al., *2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology*. European heart journal, 2013. 34(38): p. 2949-3003.
5. Yılmaz Nişancı, P., et al., *Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Arter Hastalığına Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu*.
6. Bucher, H.C., et al., *Percutaneous transluminal coronary angioplasty versus medical treatment for non-acute coronary heart disease: meta-analysis of randomised controlled trials*. Bmj, 2000. 321(7253): p. 73-77.
7. Parisi, A.F., E.D. Folland, and P. Hartigan, *A comparison of angioplasty with medical therapy in the treatment of single-vessel coronary artery disease*. New England Journal of Medicine, 1992. 326(1): p. 10-16.
8. Farah, C. and F. Reinach, *The troponin complex and regulation of muscle contraction*. The FASEB Journal, 1995. 9(9): p. 755-767.
9. Members, A.T.F., et al., *ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC)*. European heart journal, 2012. 33(20): p. 2569-2619.
10. White, H.D., *Pathobiology of troponin elevations: do elevations occur with myocardial ischemia as well as necrosis?* 2011, Journal of the American College of Cardiology.
11. Wu, A.H. and A.S. Jaffe, *The clinical need for high-sensitivity cardiac troponin assays for acute coronary syndromes and the role for serial testing*. American heart journal, 2008. 155(2): p. 208-214.
12. Miller, W.L., et al., *Baseline troponin level: key to understanding the importance of post-PCI troponin elevations*. European heart journal, 2006. 27(9): p. 1061-1069.
13. Califf, R.M., et al., *Myonecrosis after revascularization procedures*. Journal of the American College of Cardiology, 1998. 31(2): p. 241-251.
14. Bax, J.J., et al., *Third universal definition of myocardial infarction*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. 60(16): p. 1581-1598.

15. Klein, L.W., et al., *Incidence and clinical significance of transient creatine kinase elevations and the diagnosis of non-Q wave myocardial infarction associated with coronary angioplasty*. Journal of the American College of Cardiology, 1991. 17(3): p. 621-626.
16. Ravkilde, J., et al., *Cardiac troponin T and CK-MB mass release after visually successful percutaneous transluminal coronary angioplasty in stable angina pectoris*. American heart journal, 1994. 127(1): p. 13-20.
17. Abbas, S.A., et al., *Factors associated with the release of cardiac troponin T following percutaneous transluminal coronary angioplasty*. Clinical cardiology, 1996. 19(10): p. 782-786.
18. Prasad, A., et al., *Isolated elevation in troponin T after percutaneous coronary intervention is associated with higher long-term mortality*. Journal of the American College of Cardiology, 2006. 48(9): p. 1765-1770.
19. Gordin, J., et al., *Impact of long-term statin therapy on postprocedural myocardial infarction in patients undergoing nonemergency percutaneous coronary intervention*. The American journal of cardiology, 2012. 110(10): p. 1397-1404.
20. Auguadro, C., et al., *Protective role of chronic statin therapy in reducing myocardial damage during percutaneous coronary intervention*. Journal of Cardiovascular Medicine, 2006. 7(6): p. 416-421.
21. Stancu, C. and A. Sima, *Statins: mechanism of action and effects*. Journal of cellular and molecular medicine, 2001. 5(4): p. 378-387.
22. McFarlane, S., et al., *Pleiotropic effects of statins: lipid reduction and beyond*. The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism, 2002. 87(4): p. 1451-1458.
23. Oesterle, A., U. Laufs, and J.K. Liao, *Pleiotropic effects of statins on the cardiovascular system*. Circulation research, 2017. 120(1): p. 229-243.
24. Rohilla, A., et al., *Pleiotropic effects of statins: A boulevard to cardioprotection*. Arabian Journal of Chemistry, 2016. 9: p. S21-S27.
25. Davies, M., *Coronary artery remodelling and the assessment of stenosis by pathologists*. Histopathology, 1998. 33(6): p. 497-500.
26. Berliner, J.A., et al., *Atherosclerosis: basic mechanisms: oxidation, inflammation, and genetics*. Circulation, 1995. 91(9): p. 2488-2496.
27. Falk, E., P.K. Shah, and V. Fuster, *Coronary plaque disruption*. Circulation, 1995. 92(3): p. 657-671.
28. Stary, H.C., *Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults*. Arteriosclerosis (Dallas, Tex.), 1989. 9(1 Suppl): p. I19-32.
29. Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s*. Nature, 1993. 362(6423): p. 801.
30. Stary, H.C., *Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2000. 20(5): p. 1177-1178.

31. O'brien, K.D., et al., *Vascular cell adhesion molecule-1 is expressed in human coronary atherosclerotic plaques. Implications for the mode of progression of advanced coronary atherosclerosis.* The Journal of clinical investigation, 1993. 92(2): p. 945-951.
32. Rosenfeld, M.E., et al., *Macrophage colony-stimulating factor mRNA and protein in atherosclerotic lesions of rabbits and humans.* The American journal of pathology, 1992. 140(2): p. 291.
33. Rayment, N.B., et al., *Synthesis of TNF α and TGF β mRNA in the different micro-environments within atheromatous plaques.* Cardiovascular research, 1996. 32(6): p. 1123-1130.
34. Galis, Z.S., et al., *Macrophage foam cells from experimental atheroma constitutively produce matrix-degrading proteinases.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1995. 92(2): p. 402-406.
35. Guyton, J.R. and K.F. Klemp, *Development of the lipid-rich core in human atherosclerosis.* Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1996. 16(1): p. 4-11.
36. Ball, R., et al., *Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma.* Atherosclerosis, 1995. 114(1): p. 45-54.
37. Libby, P., et al., *Molecular biology of atherosclerosis.* International journal of cardiology, 1997. 62: p. S23-S29.
38. Henri MH Spronk, Danielle van der Voort and Hugo ten Cate *"Blood coagulation and the risk of atherothrombosis: a complex relationship"* (2004) Thrombosis Journal 2004, 2:12 (Türkçe çevirisi: tr.wikimedia.org).
39. Libby, P., *Involvement of the immune system in human atherogenesis: current knowledge and unanswered questions.* Lab. Invest., 1991. 64: p.5-15.
40. Salonen, J.T., et al., *Autoantibody against oxidised LDL and progression of carotid atherosclerosis.* The Lancet, 1992. 339(8798): p. 883-887.
41. Yang, J.J., et al., *Apoptosis of endothelial cells induced by the neutrophil serine proteases proteinase 3 and elastase.* The American journal of pathology, 1996. 149(5): p. 1617.
42. Bürrig, K., *The endothelium of advanced arteriosclerotic plaques in humans.* Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 1991. 11(6): p. 1678-1689.
43. Martin, M., et al., *Serum cholesterol, blood pressure, and mortality: implications from a cohort of 361 662 men.* The Lancet, 1986. 328(8513): p. 933-936.
44. Downs, J.R., et al., *Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS.* Jama, 1998. 279(20): p. 1615-1622.
45. Sacks, F.M., et al., *The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels.* New England Journal of Medicine, 1996. 335(14): p. 1001-1009.
46. Gotto, A.M., *The Multiple Risk Factor Intervention Trial (MRFIT): a return to a landmark trial.* JAMA, 1997. 277(7): p. 595-597.

47. Kannel, W.B. and M. Feinleib, *Natural history of angina pectoris in the Framingham study: prognosis and survival*. American Journal of Cardiology, 1972. 29(2): p. 154-163.
48. Hammermeister, K., T.A. Derouen, and H.T. Dodge, *Variables predictive of survival in patients with coronary disease. Selection by univariate and multivariate analyses from the clinical, electrocardiographic, exercise, arteriographic, and quantitative angiographic evaluations*. Circulation, 1979. 59(3): p. 421-430.
49. Gibbons, R.J., et al., *ACC/AHA/ACP-ASIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina: executive summary and recommendations: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina)*. Circulation, 1999. 99(21): p. 2829-2848.
50. Daly, C.A., et al., *Predicting prognosis in stable angina—results from the Euro heart survey of stable angina: prospective observational study*. Bmj, 2006. 332(7536): p. 262-267.
51. Pepine, C.J., et al., *Women's ischemic syndrome evaluation*. Circulation, 2004.
52. Braunwald, E., *Unstable angina. A classification*. Circulation, 1989. 80(2): p. 410-414.
53. Daly, C., et al., *The value of routine non-invasive tests to predict clinical outcome in stable angina*. European Heart Journal, 2003. 24(6): p. 532-540.
54. Gianrossi, R., et al., *Exercise-induced ST depression in the diagnosis of coronary artery disease*. Circulation, 1989. 80(1): p. 87-98.
55. Sabharwal, N.K., et al., *A randomized trial of exercise treadmill ECG versus stress SPECT myocardial perfusion imaging as an initial diagnostic strategy in stable patients with chest pain and suspected CAD: cost analysis*. Journal of nuclear cardiology, 2007. 14(2): p. 174.
56. Kwok, Y., et al., *Meta-analysis of exercise testing to detect coronary artery disease in women*. The American journal of cardiology, 1999. 83(5): p. 660-666.
57. Cheitlin, M.D., et al., *ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography)*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. 42(5): p. 954-970.
58. Fleischmann, K.E., et al., *Exercise echocardiography or exercise SPECT imaging?: A meta-analysis of diagnostic test performance*. Jama, 1998. 280(10): p. 913-920.
59. Imran, M.B., A. Pálkás, and E. Picano, *Head-to-head comparison of dipyridamole echocardiography and stress perfusion scintigraphy for the detection of coronary artery disease: a meta-analysis*. The international journal of cardiovascular imaging, 2003. 19(1): p. 23-28.

60. Picano, E., S. Molinaro, and E. Pasanisi, *The diagnostic accuracy of pharmacological stress echocardiography for the assessment of coronary artery disease: a meta-analysis*. Cardiovascular ultrasound, 2008. 6(1): p. 30.
61. Ritchie, J.L., et al., *Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Assessment of Diagnostic and Therapeutic Cardiovascular Procedures (Committee on Radionuclide Imaging), developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology*. Journal of the American College of Cardiology, 1995. 25(2): p. 521-547.
62. Berman, D.S., et al., *Roles of nuclear cardiology, cardiac computed tomography, and cardiac magnetic resonance: assessment of patients with suspected coronary artery disease*. The Journal of Nuclear Medicine, 2006. 47(1): p. 74.
63. Schinkel, A.F., J.J. Bax, and D. Poldermans, *Clinical assessment of myocardial hibernation*. Heart, 2005. 91(1): p. 111-117.
64. Agatston, A.S., et al., *Quantification of coronary artery calcium using ultrafast computed tomography*. Journal of the American College of Cardiology, 1990. 15(4): p. 827-832.
65. Raff, G.L., et al., *Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. 46(3): p. 552-557.
66. Leschka, S., et al., *Accuracy of MSCT coronary angiography with 64-slice technology: first experience*. European heart journal, 2005. 26(15): p. 1482-1487.
67. Johnson, L.W., et al., *Coronary arteriography 1984–1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications*. Catheterization and cardiovascular diagnosis, 1989. 17(1): p. 5-10.
68. Leber, A.W., et al., *Quantification of obstructive and nonobstructive coronary lesions by 64-slice computed tomography: a comparative study with quantitative coronary angiography and intravascular ultrasound*. Journal of the American College of Cardiology, 2005. 46(1): p. 147-154.
69. Huang, D., et al., *Optical coherence tomography*. Science, 1991. 254(5035): p. 1178-1181.
70. Terashima, M., H. Kaneda, and T. Suzuki, *The role of optical coherence tomography in coronary intervention*. The Korean journal of internal medicine, 2012. 27(1): p. 1.
71. Tearney, G.J., et al., *Consensus standards for acquisition, measurement, and reporting of intravascular optical coherence tomography studies: a report from the International Working Group for Intravascular Optical Coherence Tomography Standardization and Validation*. Journal of the American College of Cardiology, 2012. 59(12): p. 1058-1072.

72. White, C.W., et al., *Does visual interpretation of the coronary arteriogram predict the physiologic importance of a coronary stenosis?* New England Journal of Medicine, 1984. 310(13): p. 819-824.
73. Shaw, L.J., et al., *Optimal medical therapy with or without percutaneous coronary intervention to reduce ischemic burden: results from the Clinical Outcomes Utilizing Revascularization and Aggressive Drug Evaluation (COURAGE) trial nuclear substudy.* Circulation, 2008. 117(10): p. 1283-1291.
74. Davies, R.F., et al., *Asymptomatic cardiac ischemia pilot (ACIP) study two-year follow-up.* Circulation, 1997.
75. Pijls, N.H., et al., *Percutaneous coronary intervention of functionally nonsignificant stenosis: 5-year follow-up of the DEFER Study.* Journal of the American College of Cardiology, 2007. 49(21): p. 2105-2111.
76. Pitt, B., et al., *Aggressive lipid-lowering therapy compared with angioplasty in stable coronary artery disease.* New England Journal of Medicine, 1999. 341(2): p. 70-76.
77. Smith, S.C., et al., *ACC/AHA/SCAI 2005 guideline update for percutaneous coronary intervention: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/SCAI writing committee to update the 2001 guidelines for percutaneous coronary intervention).* Journal of the American College of Cardiology, 2006. 47(1): p. e1-e121.
78. Aggarwal, A., et al., *Incidence and predictors of stroke associated with percutaneous coronary intervention.* The American journal of cardiology, 2009. 104(3): p. 349-353.
79. Kedhi, E., et al., *Second-generation everolimus-eluting and paclitaxel-eluting stents in real-life practice (COMPARE): a randomised trial.* The Lancet, 2010. 375(9710): p. 201-209.
80. Huber, M.S., et al., *Use of a morphologic classification to predict clinical outcome after dissection from coronary angioplasty.* American Journal of Cardiology, 1991. 68(5): p. 467-471.
81. Ellis, S.G., et al., *Increased coronary perforation in the new device era. Incidence, classification, management, and outcome.* Circulation, 1994. 90(6): p. 2725-2730.
82. Ishizaka, N., et al., *Predictors of myocardial infarction after distal embolization of coronary vessels with percutaneous transluminal coronary angioplasty.* Cardiology, 1994. 84(4-5): p. 298-304.
83. Dash, D., *Complications of coronary intervention: device embolisation, no-reflow, air embolism.* Heart Asia, 2013. 5(1): p. 54-58.
84. Ahooja, V. and D. Thatai, *Multivessel coronary vasospasm mimicking triple-vessel obstructive coronary artery disease.* The Journal of invasive cardiology, 2007. 19(7): p. E178-81.
85. Lincoff, A.M., et al., *Abrupt vessel closure complicating coronary angioplasty: clinical, angiographic and therapeutic profile.* Journal of the American College of Cardiology, 1992. 19(5): p. 926-935.

86. Antman, E.M., et al., *Assessment of the treatment effect of enoxaparin for unstable angina/non-Q-wave myocardial infarction: TIMI 11B-ESSENCE meta-analysis*. *Circulation*, 1999. 100(15): p. 1602-1608.
87. Members, N.W.G., et al., *National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes*. *Circulation*, 2007. 115(13): p. e352-e355.
88. Perryman, M.B., et al., *Molecular heterogeneity of creatine kinase isoenzymes*. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology*, 1983. 747(3): p. 284-290.
89. Lang, H. and U. Würzburg, *Creatine kinase, an enzyme of many forms*. *Clinical Chemistry*, 1982. 28(7): p. 1439-1447.
90. Garg, P., et al., *Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin*. *Internal and emergency medicine*, 2017. 12(2): p. 147-155.
91. Sobel, B.E. and W.E. Shell, *Serum enzyme determinations in the diagnosis and assessment of myocardial infarction*. *Circulation*, 1972. 45(2): p. 471-482.
92. Roberts, R. and B.E. Sobel, *Isoenzymes of creatine phosphokinase and diagnosis of myocardial infarction*. *Annals of internal medicine*, 1973. 79(5): p. 741-743.
93. Apple, F.S., et al., *Comparison of serum creatine kinase and creatine kinase MB activities post marathon race versus post myocardial infarction*. *Clinica chimica acta*, 1984. 138(1): p. 111-118.
94. Jaffe, A.S., et al., *Plasma MB creatine kinase after vigorous exercise in professional athletes*. *American Journal of Cardiology*, 1984. 53(6): p. 856-858.
95. Lefebvre, C. and J. Hoekstra, *Early detection and diagnosis of acute myocardial infarction: the potential for improved care with next-generation, user-friendly electrocardiographic body surface mapping*. *The American journal of emergency medicine*, 2007. 25(9): p. 1063-1072.
96. Porela, P., et al., *Cardiac decompensation during an ischemic event weakens the predictive power of myocardial injury markers*. *Clinica chimica acta*, 2000. 302(1-2): p. 133-144.
97. Sheridan, P. and D. Crossman, *Critical review of unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction*. *Postgraduate medical journal*, 2002. 78(926): p. 717-726.
98. Morrow, D.A., et al., *National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes*. *Circulation*, 2007. 115(13): p. e356-e375.
99. Hamm, C.W., E. Giannitsis, and H.A. Katus, *Cardiac troponin elevations in patients without acute coronary syndrome*. 2002, Am Heart Assoc.

100. Urhausen, A., et al., *Clinical significance of increased cardiac troponins T and I in participants of ultra-endurance events*. The American journal of cardiology, 2004. 94(5): p. 696-698.
101. Lindahl, B., et al., *Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease*. New England Journal of Medicine, 2000. 343(16): p. 1139-1147.
102. Storrow, A.B. and W.B. Gibler, *Chest pain centers: diagnosis of acute coronary syndromes*. Annals of emergency medicine, 2000. 35(5): p. 449-461.
103. Newby, L.K., et al., *Serum markers for diagnosis and risk stratification in acute coronary syndromes*, in *Management of acute coronary syndromes*. 1999, Springer. p. 147-171.
104. Mair, J., et al., *Cardiac troponin I in the diagnosis of myocardial injury and infarction*. Clinica Chimica Acta, 1996. 245(1): p. 19-38.
105. Morrow, D.A. and E.M. Antman, *Evaluation of high-sensitivity assays for cardiac troponin*. 2009, Clinical Chemistry.
106. Apple, F.S., P.O. Collinson, and I.T.F.o.C.A.o.C. Biomarkers, *Analytical characteristics of high-sensitivity cardiac troponin assays*. Clinical chemistry, 2011: p. clinchem. 2011.165795.
107. Reichlin, T., et al., *Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays*. New England Journal of Medicine, 2009. 361(9): p. 858-867.
108. Keller, T., et al., *Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction*. New England Journal of Medicine, 2009. 361(9): p. 868-877.
109. Bonaca, M., et al., *Prospective evaluation of the prognostic implications of improved assay performance with a sensitive assay for cardiac troponin I*. Journal of the American College of Cardiology, 2010. 55(19): p. 2118-2124.
110. Al-Saleh, A., et al., *Performance of the high-sensitivity troponin assay in diagnosing acute myocardial infarction: systematic review and meta-analysis*. CMAJ open, 2014. 2(3): p. E199.
111. Reichlin, T., et al., *Two-hour algorithm for triage toward rule-out and rule-in of acute myocardial infarction using high-sensitivity cardiac troponin T*. The American journal of medicine, 2015. 128(4): p. 369-379.e4.
112. Hochholzer, W., et al., *High-sensitivity cardiac troponin for risk prediction in patients with and without coronary heart disease*. International journal of cardiology, 2014. 176(2): p. 444-449.
113. White, H.D., *The prequel: defining prognostically important criteria in the periprocedural PCI troponin saga*. 2012, Am Heart Assoc.
114. Selvanayagam, J.B., et al., *Troponin elevation after percutaneous coronary intervention directly represents the extent of irreversible myocardial injury: insights from cardiovascular magnetic resonance imaging*. Circulation, 2005. 111(8): p. 1027-1032.

115. Cantor, W., et al., *SYMPHONY and 2nd SYMPHONY Cardiac Markers Substudy Investigators. Prognostic significance of elevated troponin I after percutaneous coronary intervention.* J Am Coll Cardiol, 2002. 39(11): p. 1738-1744.
116. Ricciardi, M.J., et al., *Troponin I elevation and cardiac events after percutaneous coronary intervention.* American heart journal, 2003. 145(3): p. 522-528.
117. Prasad, A., et al., *Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes after percutaneous coronary intervention: an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients.* Circulation: Cardiovascular Interventions, 2008. 1(1): p. 10-19.
118. Chandrasekar, B., et al., *Complications of cardiac catheterization in the current era: A single-center experience.* Catheterization and cardiovascular interventions, 2001. 52(3): p. 289-295.
119. Saadeddin, S.M., et al., *Biochemical detection of minor myocardial injury after elective, uncomplicated, successful percutaneous coronary intervention in patients with stable angina: clinical outcome.* Annals of clinical biochemistry, 2002. 39(4): p. 392-397.
120. Apple, F.S., et al., *National Academy of Clinical Biochemistry and IFCC Committee for Standardization of Markers of Cardiac Damage Laboratory Medicine Practice Guidelines: analytical issues for biochemical markers of acute coronary syndromes.* Circulation, 2007. 115(13): p. e352-e355.
121. Apple, F.S., *A new season for cardiac troponin assays: it's time to keep a scorecard.* Clinical chemistry, 2009. 55(7): p. 1303-1306.
122. Endo, A., *Monacolin K, a new hypocholesterolemic agent produced by a Monascus species.* The Journal of antibiotics, 1979. 32(8): p. 852-854.
123. Alberts, A., et al., *Mevinolin: a highly potent competitive inhibitor of hydroxymethylglutaryl-coenzyme A reductase and a cholesterol-lowering agent.* Proceedings of the National Academy of Sciences, 1980. 77(7): p. 3957-3961.
124. Group, S.S.S.S., *Baseline serum cholesterol and treatment effect in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).* The Lancet, 1995. 345(8960): p. 1274-1275.
125. Vaughan, C.J., A.M. Gotto, and C.T. Basson, *The evolving role of statins in the management of atherosclerosis.* Journal of the American College of Cardiology, 2000. 35(1): p. 1-10.
126. Liao, J.K. and U. Laufs, *Pleiotropic effects of statins.* Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol., 2005. 45: p. 89-118.
127. Takemoto, M. and J.K. Liao, *Pleiotropic effects of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme a reductase inhibitors.* Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 2001. 21(11): p. 1712-1719.
128. Ballantyne, C.M., et al., *Risk for myopathy with statin therapy in high-risk patients.* Archives of internal medicine, 2003. 163(5): p. 553-564.
129. Group, S.S.S.S., *Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S).* The Lancet, 1994. 344(8934): p. 1383-1389.

130. Kjekshus, J., T.R. Pedersen, and S.S.S.S. Group, *Reducing the risk of coronary events: evidence from the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)*. The American journal of cardiology, 1995. 76(9): p. 64C-68C.
131. Liao, J.K., et al., *Differential impairment of vasodilator responsiveness of peripheral resistance and conduit vessels in humans with atherosclerosis*. Circulation Research, 1991. 68(4): p. 1027-1034.
132. Taylor, R.R., *Simvastatin, an HMG-Coenzyme A Reductase Inhibitor, Improves Endothelial Function Within 1 Month*. Circulation, 1997.
133. Anderson, T.J., et al., *The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on endothelium-dependent coronary vasomotion*. New England Journal of Medicine, 1995. 332(8): p. 488-493.
134. Libby, P. and M. Aikawa, *Stabilization of atherosclerotic plaques: new mechanisms and clinical targets*. Nature medicine, 2002. 8(11): p. 1257.
135. Libby, P., *Molecular bases of the acute coronary syndromes*. Circulation, 1995. 91: p. 2844-2850.
136. Hill, C.C., *Statins alter smooth muscle cell accumulation and collagen content in established atheroma of watanabe heritable hyperlipidemic rabbits*. Circulation, 2001.
137. Alfon, J., et al., *Platelet deposition on eroded vessel walls at a stenotic shear rate is inhibited by lipid-lowering treatment with atorvastatin*. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology, 1999. 19(7): p. 1812-1817.
138. Nissen, S.E., et al., *Effect of very high-intensity statin therapy on regression of coronary atherosclerosis: the ASTEROID trial*. Jama, 2006. 295(13): p. 1556-1565.
139. Huhle, G., et al., *Reduction of platelet activity markers in type II hypercholesterolemic patients by a HMG-CoA-reductase inhibitor*. Thrombosis research, 1999. 95(5): p. 229-234.
140. Tremoli, E., et al. *Hypercholesterolemia and platelets*. in *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 1993. Copyright© 1993 by Thieme Medical Publishers, Inc.
141. Ferraro, F., et al., *Weibel-Palade body size modulates the adhesive activity of its von Willebrand Factor cargo in cultured endothelial cells*. Scientific reports, 2016. 6: p. 32473.
142. Greer, J.J., et al., *HMG-CoA reductase inhibitors inhibit endothelial exocytosis and decrease myocardial infarct size*. Circulation research, 2005.
143. Notarbartolo, A., et al., *Inhibition of thromboxane biosynthesis and platelet function by simvastatin in type IIa hypercholesterolemia*. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology, 1995. 15(2): p. 247-251.
144. Alfón, J., et al., *Alternative binding assay of gp iib/iii_a antagonists with a nonradioactive labeling method of platelets*. Thrombosis research, 2001. 102(3): p. 247-253.

145. Ridker, P.M., et al., *Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events*. New England Journal of Medicine, 2001. 344(26): p. 1959-1965.
146. Ridker, P.M. and M.A. Pfeffer, *Long-term effects of pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein*. Circulation, 1999.
147. Balk, E.M., et al., *Effects of statins on nonlipid serum markers associated with cardiovascular disease: a systematic review*. Annals of Internal Medicine, 2003. 139(8): p. 670-682.
148. Herrmann, J., A. Lerman, and D. Baumgart, *Preprocedural statin medication reduces the extent of periprocedural non-Q-wave myocardial infarction*. ACC Current Journal Review, 2003. 1(12): p. 57.
149. Patti, G., et al., *Clinical benefit of statin pretreatment in patients undergoing percutaneous coronary intervention: a collaborative patient-level meta-analysis of 13 randomized studies*. Circulation, 2011: p. CIRCULATIONAHA.110.002451.
150. Sata, M., et al., *Endothelial nitric oxide synthase is essential for the HMG-CoA reductase inhibitor cerivastatin to promote collateral growth in response to ischemia*. The FASEB Journal, 2001. 15(13): p. 2530-2532.
151. Halligan, S., et al., *Prior treatment with statins decreases cardiac biomarker rise in patients undergoing percutaneous coronary interventions*. Journal of the American College of Cardiology, 2003. 41(6S1): p. 45-45.
152. Pasceri, V., et al., *Randomized trial of atorvastatin for reduction of myocardial damage during coronary intervention: results from the ARMYDA (Atorvastatin for Reduction of MYocardial Damage during Angioplasty) study*. Circulation, 2004. 110(6): p. 674-678.
153. Maiolino, G., et al., *The role of oxidized low-density lipoproteins in atherosclerosis: the myths and the facts*. Mediators of inflammation, 2013. 2013.
154. Wang, J.-j., et al., *Percutaneous coronary intervention results in acute increases in native and oxidized lipoprotein (a) in patients with acute coronary syndrome and stable coronary artery disease*. Clinical biochemistry, 2010. 43(13-14): p. 1107-1111.
155. Balin, M., et al., *Circulating soluble lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 levels predict percutaneous coronary intervention-related periprocedural myocardial infarction in stable patients undergoing elective native single-vessel PCI*. Journal of thrombosis and thrombolysis, 2012. 34(4): p. 483-490.
156. Jiao, Y., et al., *Effect of rosuvastatin dose-loading on serum sLox-1, hs-CRP, and postoperative prognosis in diabetic patients with acute coronary syndromes undergoing selected percutaneous coronary intervention (PCI)*. International journal of clinical and experimental medicine, 2015. 8(11): p. 21565.

ÖZET

YÜKSEK DUYARLIKLIL TROPONİN İLE DEĞERLENDİRİLEN PERKÜTAN KORONER GİRİŞİME BAĞLI MİYOKART HASARININ STATİN KULLANIMIYLA İLİŞKİSİ

Koroner arter hastalığı tedavisinde perkütan koroner girişim (PKG) sık kullanılan bir yöntemdir. Başarılı PKG işlemlerinde bile meydana gelebilen miyokart hasarı, hastaların prognozunu olumsuz şekilde etkileyebilir. Yeni geliştirilen yüksek duyarlılıklı troponinler miyokart hasarını tespit etmede önceki troponin testlerine göre daha duyarlıdır.

Çalışmamızın amacı, kararlı koroner arter hastalığı tanısıyla elektif PKG uygulanan hastalarda, yüksek duyarlılıklı troponinler ile tespit edilen işleme bağlı miyokart hasarı sıklığını, işlem öncesi statin kullanımının işleme bağlı komplikasyon ve miyokart hasarı gelişimi ile ilişkisini araştırmaktır.

Çalışmaya merkezimize başvuran ve elektif PKG uygulanan 102 hastada alındı. İşlemin 0., 2., 4. ve 12. saatlerinde yüksek duyarlılıklı troponin T (hsTnT) değerleri ölçülerek miyokart hasarı belirlendi. İşlem sırasında komplikasyon gelişen (31 hasta) ve gelişmeyen (71 hasta) hastalar belirlendi. Hastalar ayrıca, işlem öncesi en az 8 hafta boyunca kullandıkları statin tedavisine göre üç gruba ayrıldı. Atorvastatin 40 mg, rosuvastatin 20 mg veya daha yüksek dozlarda

kullananlar “güçlü statin” grubunda (26 hasta), birinci gruptaki dozlardan daha düşük dozlarda kullananlar “zayıf statin” grubunda (23 hasta), daha önce statin kullanmayan hastalar “statin kullanmayan” grubunda (53 hasta) değerlendirildi. PKG öncesi statin tedavisi kullanımı hakkında net bilgi elde edilemeyen hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmadaki hastaların bazal klinik özellikleri, laboratuvar değerleri ve kullandıkları ilaçlar güçlü statin, zayıf statin ve statin kullanmayan hasta gruplarında benzerdi.

Hastaların hsTnT değerleri karşılaştırıldığında, işlem sonrası 2. ve 4. saatlerin hsTnT değerlerindeki artış diğer iki gruba göre “güçlü statin” grubunda anlamlı olarak daha az saptandı (p değerleri sırasıyla 0.008 ve 0.009). Bu fark 12.saatte devam etmesine rağmen istatistiksel olarak anlamını kaybediyordu (p değeri 0.168). Aynı şekilde, hsTnT 99.persentil referans sınırını geçen hasta sayısı açısından değerlendirildiğinde benzer sonuçlar elde edildi (p değerleri sırasıyla 0.014, 0.002 ve 0.297). Öte yandan, ESC'nin üçüncü evrensel miyokart enfarktüsü tanımına göre gruplar arası istatistik olarak anlamını farklılık izlenmemesine rağmen (p değerleri sırasıyla 0.200, 0.446 ve 0.180), güçlü statin grubunda MI kriterlerini taşıyan hasta oranı daha az idi.

Alt grup analizinde, komplikasyon olmayan grupta işlem öncesine göre işlem sonrası hsTnT değerlerinde anlamlı artış saptanmadı ve alt gruplar arasında anlamlı farklılık izlenmedi (p değerleri sırasıyla 0.107, 0.115 ve 0.842). Komplikasyon olan grupta ise işlem sonrası 2., 4. ve 12. saatlerde alınan troponin değerlerinin artışı “güçlü statin” alt grubunda, diğer iki alt gruba göre, anlamlı olarak daha az saptandı (p değerleri sırasıyla 0.032, 0.019 ve 0.006).

Troponin değerinin 99. persentil i geçen hasta oranlarında, komplikasyon olan hastalarda statin alt grupları arasında anlamlı farklılık izlenmemesine karşın (p değerleri sırasıyla 0.214, 0.097 ve 0.143), komplikasyon olmayan hastalarda 2. ve 4. saatlerde “güçlü statin” grubunda anlamlı olarak daha düşük idi. ESC nın üçüncü evrensel miyokart enfarktüsü tanımına göre troponin değeri Mİ sınırını geçen hasta oranı, komplikasyon olan hastalarda “güçlü statin” alt grubunda, diğer iki alt gruba göre 4. ve 12. saatlerde anlamlı olarak daha az izlenirken (p değerleri sırasıyla 0.039 ve 0.006), komplikasyon olmayan hastalarda anlamlı fark yoktu.

Çalışmamızın sonuçları, kararlı angina pectorisli hastalarda PKG’ye bağlı hsTnT artışının yüksek doz statin kullananlarda daha az meydana geldiğini göstermiştir. Bu sonuç özellikle komplikasyon gelişen grupta daha belirgin izlenmiştir. Ayrıca, bu hasta popülasyonunda düşük doz statin kullanımının yüksek doz statin kullanımı kadar etkili olmadığını göstermiştir.

Anahtar Kelimeler: Perkütan koroner girişim, Yüksek duyarlıklı troponin, Miyokardiyal hasar, Statin

SUMMARY

THE RELATIONSHIP BETWEEN PERCUTANEOUS CORONARY INTERVENTIONS RELATED MYOCARDIAL INJURY EVALUATED BY HIGH-SENSITIVE TROPONINS AND STATIN USE

Percutaneous coronary intervention (PCI) is a frequently used procedure in the treatment of coronary artery diseases. However, PCI related myocardial injury, which may occur even in successful procedures, may adversely affect the prognosis of patients. Newly developed high-sensitivity troponins are more sensitive than previous troponin tests to detect these cases of myocardial injury.

The aim of our study was to investigate the prevalence of PCI related myocardial injury detected by high-sensitivity troponins in patients with stable coronary artery disease undergoing elective PCI and to assess the relationship between previous statin use and myocardial injury.

We included 102 patients with stable coronary artery disease who underwent elective PCI in the study. Myocardial injury was determined by serial high sensitivity troponin T (hsTnT) testings at 0th, 2nd, 4th and 12th hours of the procedure. Patients who developed complications during the procedure (31 patients) and those who did not (71 patients) were identified. Patients were analyzed in 3 different groups according to the statin use for at least 8 weeks before the procedure. Patients who were using atorvastatin 40 mg, rosuvastatin 20 mg or higher doses of these statins were included in the "potent statin" group (26

patients), those who were using lower doses than the patients of the first group included in the "weak statin" group (23 patients), and patients who were not using statins in the "statin free" group (53 patients). Patients with no clear information about the use of statin therapy before PCI were excluded from the study.

The patients of all potent, weak and statin free groups had similar basal clinical characteristics, laboratory findings and drug history.

The increase in hsTnT values of the 2nd and 4th hours after the procedure compared with the preprocedural values was significantly lower in the potent statin group compared to the other two groups (p values 0.008 and 0.009, respectively). Although this difference continued at the 12th hour, it lost its statistical significance (p value 0.168). Similarly, when the hsTnT was evaluated in terms of the number of patients exceeding the 99th percentile hsTnT reference limit, similar results were obtained (p values of 0.014, 0.002 and 0.297, respectively).

In the subgroup analysis, there was no significant increase in hsTnT values after the procedure in the group with no complication and no significant difference was found between the statin subgroups in this category (p values 0.107, 0.115 and 0.842, respectively). In the patients with complications, the increase in troponin levels at the 2nd, 4th and 12th hours was significantly lower in the potent statin subgroup compared to the other two subgroups (p values 0.032, 0.019 and 0.006, respectively).

In the patients with complications, there was no significant differences between the subgroups in terms of the proportion of the patients exceeding the 99.percentile hsTnT reference limit (p values were 0.214, 0.097 and 0.143, respectively). But in the patients without complications, the proportion of the patients exceeding the 99.percentile hsTnT reference limit in the 2th and 4th hour were significantly lower in the potent statin subgroup. When pateints with complications were compared according to ESC's third universal definitoin of myocardial infarction, the rate of patients who exceeded the hsTnT MI limit at the 4th and 12th hours was significantly lower in the potent statin subgroup compared to the other two subgroups (p values were 0.039 and 0.006, respectively). However, there was no significant differences between the patients without complications.

The results of our study showed that PCI related increase in the hsTnT levels in patients with stable angina pectoris was less frequent in high-dose statin users. This result was more pronounced in the group of pateints who developed complications during the procedure. In addition, in these pateints low-dose statin use was not as effective as high-dose statin use.

Key words: Percutaneous coronary intervention, High-sensitivity troponins, Myocardial injury, Statins

ÖZGEÇMİŞ

Adı: Ajar

Soyadı: Koçak

Doğum Yeri: Kerkük, Irak

Doğum Tarihi: 10.06.1988

Adres: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi - Kardiyoloji Anabilim Dalı

Emniyet Mahallesi, Mevlana Blv. No:89, 06560 Yenimahalle/Ankara

Telefon: 0312 202 56 29

Elektronik Posta: ajararkan@gmail.com

Eğitim:

Uzmanlık: Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi (2013-2019)

Üniversite: Kerkük Üniversitesi Tıp Fakültesi (2005 - 2011)

Lise: Kerkük Fen Lisesi (2001 - 2005)

Yabancı Dil: İngilizce, Arapça

Üye Olduğu Bilimsel Kuruluşlar:

Avrupa Kardiyoloji Derneği

Türk Kardiyoloji Derneği