

T.C.

Dr. Siyami Ersek

Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi

İstanbul



**AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA
KORONER ARTER HASTALIĞININ CİDDİYETİ
İLE Lp-PLA2' NİN İLİŞKİSİ**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Tez Yöneticisi Doç. Dr. Mehmet EREN

Dr. Tufan GÜNAY

İSTANBUL 2009

T.C.

Dr. Siyami Ersek

Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Merkezi



**AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA
KORONER ARTER HASTALIĞININ CİDDİYETİ
İLE Lp-PLA2' NİN İLİŞKİSİ**

Kardiyoloji Uzmanlık Tezi

Tez Yöneticisi Doç. Dr. Mehmet EREN

Dr. Tufan GÜNAY

İSTANBUL 2009

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

Sayın Başhekimimiz Prof. Dr.İbrahim Yekeler’e;

Başta uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen, birlikte çalışmaktan onur duyduğum hocam Doç.Dr, Mehmet Eren’e ayrıca değerli Kardiyoloji Klinik Şeflerimiz, Doç. Dr. Ahmet Narin, Dr. Tuna Tezel, Doç. Dr. Kemal Yeşilçimen, Doç. Dr. Neşe Çam, Doç.Dr. Kadir Gürkan, Doç. Dr. Gülşah Tayyareci, Doç. Dr. Osman Bolca, Doç. Dr. Abdurrahman Eksik’e, Kardiyoloji Şef yardımcılarımız; Dr. Hasan Refi Sunay, Dr. Mehmet Öner Engin, Dr.Recep Öztürk, Doç. Dr. İzzet Celal Erdinler, Doç. Dr. Ayşe Emre, Doç. Dr. Nurten Sayar, Doç. Dr. Şennur Ünal;

Kardiyovasküler Cerrahi, Anestezi ve Reanimasyon, Radyoloji ve Pediatrik Kardiyoloji şef ve şef yardımcılara;

Aynı ekibin parçası olmaktan mutluluk duyduğum, eğitimim ve tez çalışmalarımda yardımlarını esirgemeyen Dr. A. Lütfi Orhan, Doç.Dr. Zekeriya Nurkalem, Dr. Betül Erer’e;

Diğer tüm başasistan, uzman ve asistan arkadaşlarıma;

Hastanemiz hemşireleri, sağlık personeli, diğer tüm çalışanlarına;

Her zaman desteklerini hissettiğim Aileme;

Hayat arkadaşım, varlığımın yegane anlamı, canım eşim Işıl’ ıma

Teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Tufan GÜNEY

İÇİNDEKİLER

syf

1.GİRİŞ

5

2.GENEL BİLGİLER

7

3.HASTALAR ve YÖNTEMLER

38

4.BULGULAR

41

5.TARTIŞMA ve SONUÇ

45

6.KAYNAKLAR

48

KISALTMALAR

AMİ Akut miyokard infarktüsüne

AHA/CDC Amerika Kalp Derneği/Hastalık Kontrolü Merkezleri

AKS Akut koroner sendrom

CRP C reaktif protein

CKMB Kreatin kinaz MB

DM Diyabetes Mellitus

eNOS Endotelyal nitrik oksit sentaz

HDL Yüksek yoğunluklu lipoprotein

HT Hipertansiyon

IL-1 İnterlökin-1

IL-6 İnterlökin 6

IL-10 İnterlökin 10

ICAM İntervasküler adezyon molekülü

KAH Koroner arter hastalığı

Lp-PLA2 Lipoproteine bağlı fosfolipaz A₂

LDL Düşük yoğunluklu lipoprotein

NSTEMI ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü

NCEP ATP III National Cholesterol Education Progame Adult Therapie Panel III

STEMİ ST yükselmeli miyokard infarktüsü

USAP Stabil olmayan göğüs ağrısından

TK Total kolesterol

TG trigliserid

VCAM Damarsal hücre adezyon molekülleri

MCP-1 Monosit kemoaktan protein-1

M-CSF Makrofaj-koloni uyarıcı faktörü

TNF Tümör nekrozis faktör

GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen ölüm nedenidir. Stabil olmayan göğüs ağrısından (USAP) akut miyokard infarktüsüne (AMİ) kadar değişebilen farklı klinik tablolarla karşımıza çıkan akut koroner sendrom (AKS) temelde aterosklerotik plağın rol aldığı progressif, sistemik ve multifaktöryel (genetik, çevresel faktörler, inflamatuvar) bir hastalıktır (1).

Koroner arteriyel inflamasyon AKS' de yaygın olarak görülmektedir. (2) İnflamasyon, AKS patogenezinde rol oynayan faktörlerden birisi olup son zamanlarda yapılan çalışmalar sonucunda inflamasyonun rolü daha fazla önem kazanmıştır. AKS' de patofizyolojik olay hassas aterosklerotik plağın yırtılması ve takiben trombüs gelişmesidir (2). Aterosklerotik plaklarda fibröz başlığın mekanik olarak rüptürü ve plağı örten endotelin yüzeyel erozyonu koroner arterde trombozu uyarır. Koroner trombüslerin %75'i plak rüptürü ile oluşurken, kalan %25'i plak erozyonu ile oluşur (3). AKS'ye yol açan plakların, üçte ikisinde darlık %50'nin altındadır (2).

Geçtiğimiz on yıl içinde, inflamasyonun arterosklerozun başlangıcı ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığına ilişkin kanıtlar toplanmış ve bütün bunlar inflamasyon belirteçlerinin kardiyovasküler hastalıklara karşı taşınan bireysel riskin tahmin edilmesine yardımcı olabileceğini ortaya koymuştur (3).

Aterogenezdeki inflamasyonun rolünü doğrulayan ve lipoproteine bağlı fosfolipaz A₂'nin (Lp-PLA₂) klasik risk faktörlerinden bağımsız ve bunlara ek olarak bir kardiyovasküler risk işareti olduğunu destekleyen birçok bağımsız değerlendirme çalışması yayınlanmıştır (4,5,6). Lp-PLA₂ lipoproteine bağlı makrofajdan salgılanan

plak inflamasyonunu arttıran ve diğerkardiyovasküler hastalık risk faktörlerine göre düzeltilen popülasyon çalışmalarında belirlendiğı üzere, yüksek seviyeleri %40-400 oranında artan bir miyokardiyal infarktüs (Mİ) ve felç riskine işaret eden bir enzimdir (7).

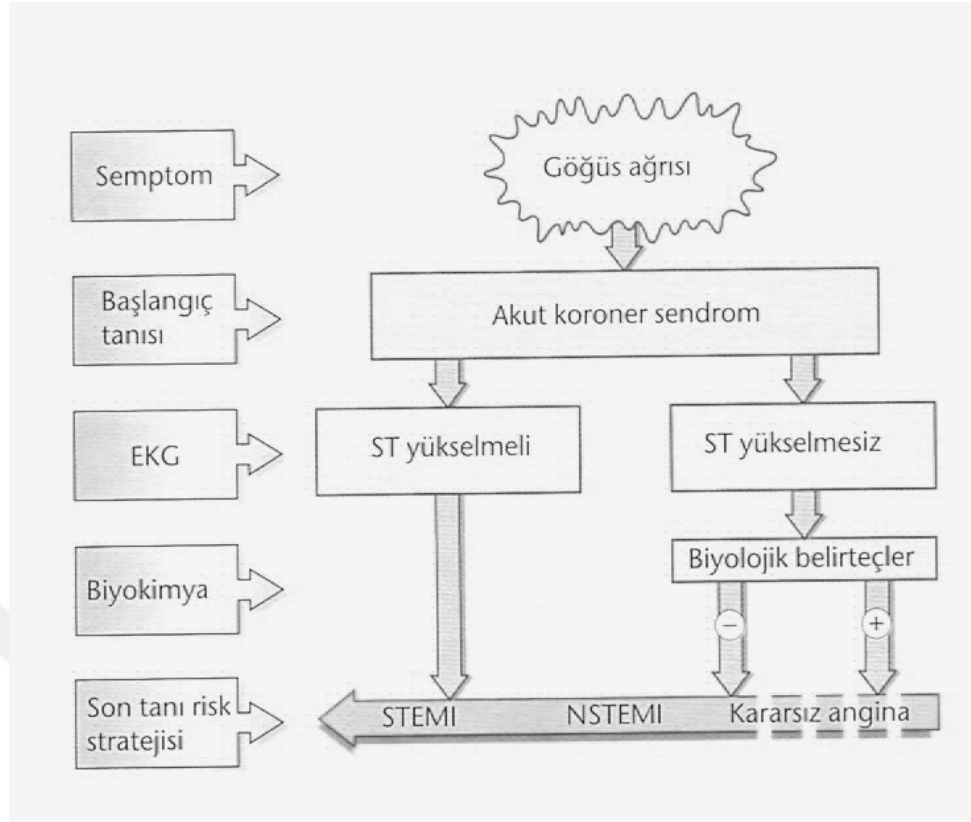
Bu çalışmada yüksek riskli AKS ön tanısıyla hastaneye yatış yapılan hastalarda serum Lp-PLA2 düzeyi ile koroner arter hastalığının ciddiyeti arasındaki ilişkisi araştırılmıştır.



GENEL BİLGİLER

AKUT KORONER SENDROM

Akut koroner sendrom koroner arteriyel plağın erezyonu ve/veya rüptürünü takiben koroner arterde tromboz, embolizasyon ve miyokard perfüzyonunun farklı derecelerde bozulmasıyla komplike olabilen klinik belirtiler spektrumunu tanımlar. Klinik özellikler, miyokard iskemisinin yaygınlığı ve şiddeti ile ilişkilidir. AKS spektrumunda bulunan ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ) koroner arterde tam tıkanmaya bağlı olarak gelişirken, ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMİ) geçici, kısmi koroner arter tıkanması veya tam tıkanmaya rağmen kollateral dolaşımla yetersizde olsa distal akımın devam etmesi ile oluşur. Geçici veya kısmi koroner tıkanma, trombüs ve plak parçalarının distal koroner dolaşıma embolizasyonu ve vasküler tonus değişiklikleri sonucunda, ayrıca miyosit nekrozun ile de sonuçlanabilir. Klinikte ‘akut koroner sendrom’ terimi başlangıç tanısı olarak kullanılır (Şek. 1). EKG ve biyolojik belirteç sonuçlarına göre, tanı daha sonra düzeltilir. İlk tanısal adımlar, çekilen EKG’deki ST segmentine dayanır. Miyokard nekrozunun duyarlı belirteçlerinin (örn; troponinler) salınımının miyokard hücre nekrozunu gösterdiği kabul edilir ve miyokard infarktüsü (NSTEMİ) tanımını tamamlar (8). Belirteçlerde yükselme tespit edilmezse, kararsız anjina terimi kullanılır ve bu durumda kalp dışı ayırıcı tanı düşünülmelidir (9).



Şekil 1. Akut koroner sendromun spektrumu ve tanımı

AKUT KORONER SENDROMLARIN İNSİDANSI VE PREVALANSI

Akut koroner sendrom önemli bir sağlık sorunudur. Avrupa’da yıllık hastaneye yatışların büyük bir kısmını AKS oluşturmaktadır (10). Amerika’da her yıl yaklaşık 1,3 milyon kişi ST segment yükselmez AKS tanısı ile hastanelere yatırılmaktadır (11). Son yapılan çalışmalar ST yükselmez AKS’ye bağlı 6 aylık mortalitenin ve hastane mortalitesinin yüksek olarak saptanması dikkatlerin bu konuya yoğunlaşmasına neden olmuştur. Bu hastaların %30’unda ilk 6 ayda ölüm, Mİ veya refrakter angina gelişebilir (12,8).

ATEROSKLEROZ RİSK FAKTÖRLERİ

Yaş ve cinsiyet: Yaş miyokard infarktüsünü de içeren AKS gelişiminin en güçlü bağımsız öngördürücüsüdür. Erkeklerde risk geçen her on yılda artar ve erkeklerle kadınlar karşılaştırıldığında, premenopozal kadınlarda riskin yaklaşık 10 yaş daha genç bir erkeğinki ile eşittir (13). Menopozdan sonra kadınlar için risk artar, fakat aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük olmaya devam eder (14). Ancak AKS' de cinsiyetin etkisi karışıktır, seçim yanlılığından, EKG'nin ve stres testlerinin diyagnostik duyarlılığındaki farklardan etkilenir. AKS'den şüphelenilen kadınların büyük bir kısmında anjiyografi uygulandığında, anlamlı derecede obstrüktif koroner kalp hastalığı görülmez. Örneğin; RITA 3 çalışmasında ST yükselmesiz AKS' nin semptomatik olan ve EKG kriterlerini karşılayan kadınların % 37' sinde % 50'den fazla stenoz yoktu, ancak erkeklerde bu değer % 12 idi. Benzer şekilde, erkeklerin % 26' sında, fakat kadınların sadece % 16' sında üç veya daha fazla damarda anlamlı derecede hastalık vardı. Yaşa göre ayarlandığında, kadınlarda diyabet ve hipertansiyon oranı daha yüksekti, fakat daha seyrek sigara kullanıyorlardı. Erkeklerdeki kalp hastalığının insidansinin çok yüksek olduğu kabul edilmiştir. Aslında erkeklerin hayat boyu kalp krizi geçirme riski %43 tür. Daha az tanımlanmış olmakla birlikte kadınlarda da kardiyovasküler hastalıklar çok yaygındır. Kadınlardaki ölümlerin en sık nedeni, meme kanseri veya akciğer kanseri değil, kardiyovasküler hastalıklardır (15). Her 4 kadından biri kalp hastalığı sebebiyle ölmektedir.

Aile öyküsü: Bilinen bütün risk faktörleri göz önünde tutulduğunda, aile öyküsü koroner kalp hastalığı gelişmesi bakımından anlamlı bağımsız risk faktörü

olmaya devam eder. Buna ek olarak genetik özellikler, hiperlipidemi ve hipertansiyon ile ilgili olanları içeren belirli risk fenotiplerine katkıda bulunur. İkizler arasında yapılan çalışmalarda, aynı yumurta ikizlerinde farklı yumurta ikizlerine göre uyumun daha yüksek olduğu gösterilmiştir (16).

Dislipidemi: Yüksek serum total kolesterol (TK) ve düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyleri ile düşük yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterol düzeyi KAH için bağımsız risk faktörüdürler (17). Kanıtlar, LDL kolesterolün primer aterojenik faktör olduğunu desteklemekte olup, kılavuzlar lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolü primer hedef olarak göstermektedir (18).

Yüksek LDL kolesterol seviyeleri, aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır. Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti, LDL partiküllerinin arter duvarında oksidasyonuna ve çeşitli inflamatuvar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (19). Bu olayların sonucunda okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonları bozulmaktadır. Serum kolesterol seviyeleri ile KAH riski arasındaki ilişki doğrusal olup, kolesterol düşürücü tedavinin KAH riskini azalttığı gösterilmiştir. Güçlü LDL düşürücü ajanlar olan statinler ile yapılan çalışmaların sonucunda, LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesi ile major koroner olaylarda belirgin bir azalma gözlenmiştir (19,20,21).

Düşük plazma HDL kolesterol düzeyleri ile koroner olay gelişme riski arasında da güçlü bir ilişki olup, HDL kolesterolde ortalama 1 mg/dl düşme, KAH riskini % 2-3

artırmaktadır (22,23). Genetik faktörler, yaşam tarzı, sigara, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı düşük HDL kolesterol düzeyleriyle ilişkilidir (24,25). Bunların yanısıra beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar

gibi ilaçlar da HDL kolesterolü düşürmektedir. Nikotinik asit, fibratlar ve statinler ise HDL kolesterol düzeyini yükseltmektedirler (26).

Sigara kullanımı: Sigara kullanımı KAH için en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. İskemik kalp hastalığı tüm sigara ile ilişkili ölümlerin %35-40'ına neden olmaktadır (27). Ülkemizde de TEKHARF çalışması, sigara içiminin iskemik kalp hastalığı için en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır (28). Her iki cinsiyet grubunda da, içilen sigara miktarı ile KAH arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (27). Sigara içiciliği KAH riskini iki- üç kat artırıp, diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha da artmasına neden olmaktadır. Sigara içenlerde Mİ ve kardiyak ölüm riski, içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla artmaktadır (29). Aktif sigara içiciliğinin yanı sıra sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır. Pasif sigara içiciliği de koroner dolaşımda endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (27). Yapılan bir meta-analizde sigara içmeyen bir kişinin, sigara dumanına pasif maruz kalmasının kardiyak riski %20-30 artırdığı gösterilmiştir. Sigaradaki modifikasyonların ve filtrelerin riski azalttığına dair bir kanıt yoktur (30,31).

Sigaranın kan basıncı ve sempatik tonus üzerindeki olumsuz etkilerinin ve kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması ile miyokard oksijen sunumunu azaltmasının yanı sıra, aterotromboz üzerine de olumsuz etkileri mevcuttur (31). Yine sigara kullanımı, LDL kolesterolün oksidasyonunu artırabilir ve endotele bağlı koroner vazodilatasyonu bozabilir. Kronik sigara tüketimini takiben disfonksiyone endotele bağımlı olarak, bozulmuş NO biyosenteziyle ilişkili bozulmuş koroner vazodilatör yanıt söz konusudur (32).

Hipertansiyon (HT): HT prevalansı giderek artan bir risk faktörü olup, aterosklerotik kardiyovasküler olayların yaklaşık %35' inden sorumludur (27). KAH hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazla gözlenmektedir (33). HT' nun bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış miyokardiyal duvar stresi ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı gibi mekanizmalarla kardiyovasküler riski artırıcı etkisi mevcuttur (34). Kardiyovasküler risk açısından daha önceki yıllarda bilinenin aksine sistolik kan basıncı ve nabız basıncı, diyastolik kan basıncı kadar önemlidir. Artık izole sistolik hipertansiyonun da toplam kardiyovasküler mortalite ve inme sonuçları açısından diyastolik kan basıncı kadar önemli olduğu bilinmekte ve etkili şekilde tedavisi önerilmektedir (25). Yine sistolik ve diyastolik kan basıncı arasındaki fark olarak tanımlanan nabız basıncı da kardiyovasküler olay açısından artmış riskle ilişkilidir (34,35). Damar duvarı sertliğinin potansiyel bir göstergesi olan nabız basıncı, hem ilk hem de tekrarlayan Mİ açısından güçlü bir göstergedir (36,37). HT olan ve AMİ geçiren kişilerde, Mİ sonrası angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül tasikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok gibi komplikasyonlar normotansiflere göre daha fazla oranda izlenmektedir (27).

Diyabetes Mellitus (DM): DM, KAH için bağımsız bir risk faktörü olup, erkek ve kadında KAH riskini sırası ile iki ile dört kat arttırmaktadır (37). Mİ hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, Mİ geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (38). Bunun için DM, NCEP ATP III kılavuzunda (National Cholesterol Education Programme Adult Therapie Panel III) KAH eşdeğeri olarak kabul edilmiştir (18). Tip II DM' li hastalarda insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal bir lipoprotein profili mevcuttur. Bu hastalarda

yüksek LDL kolesterol, düşük HDL kolesterol ve artmış TG düzeyleri ile ilişkili bozuk bir lipoprotein profili mevcuttur (39). Yine diyabetik hastalarda, lipoprotein oksidasyonunda, fibrinojende ve trombosit agregasyonunda artış mevcut olup, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri ve hiperinsülinemi ile ilişkili bozulmuş endotel fonksiyonu mevcuttur (40). DM' li hastalarda vasküler komplikasyonların gelişiminde HT önemli bir risk faktörüdür. Hem makrovasküler hem de mikrovasküler komplikasyonları azaltmada kan basıncı kontrolünün önemi açık olarak gösterilmiştir (41). Bu olgularda hipertansiyon agresif bir şekilde tedavi edilmeli, hedef kan basıncı <130/80 mmHg olmalıdır (42). Yine diyabetik hastalarda dislipidemi kontrolünde çok önemli olup, NCEP ATP III kılavuzu diyabetik hastaların primer korumasında daha düşük bir LDL hedefi (<100 mg/dl) belirlemiştir (19).

Diğer değiştirilebilir veya potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörleri sistemik inflamasyon artışı, aterogenez ve akut komplikasyonları hızlandırmak için uygun bir mekanizma sunar. Bir dizi risk faktörü dolaylı veya dolaysız olarak artan koroner ve vasküler risk ile ilişkisi olabilir (örneğin; yüksek homosistein, CRP, fibrinojen, plazminojen aktivatör- inhibitör tip 1 ve trombosit reaktivitesinin değişmesi).

Normal kilolu doğan bebeklere kıyasla düşük kilolu doğan bebeklerde ileriki yaşamında ölümcül olmayan koroner kalp hastalığı riskinde 2-3 kat artış gösterir (43). Doğum kilosunun düşük olması aynı zamanda sonradan hipertansiyon, tip 2 diyabet gelişimini ve yüksek kolesterol ve fibrinojen konsantrasyonlarını içeren birçok koroner risk faktörüyle de ilişkilidir. Risk faktörleri sadece doğum ağırlığıyla ile değil, aynı zamanda baş çevresinin küçük olması ve plesantal gelişimdeki değişiklikler gibi sınırlı fetal büyümenin diğer göstergeleri ile de ilişkilidir. Doğum ağırlığı ile koroner kalp

hastalığı arasındaki ilişki aynı zamanda takip eden obezite, sigara kullanımı ve sosyoekonomik sınıflandırmadan da bağımsızdır. Bu bulgular koroner kalp hastalığının fetal yaşamda programlandığı varsayımına yol açmıştır (Barker hipotezi).

Khot ve ark. KAH için 4 risk faktörü belirlemişlerdir; Hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi ve sigara kullanımı. Bununla birlikte KAH tanısı almış hastaların % 19’unda hiçbir risk faktörü yokken %43’ünde sadece 1 risk faktörü vardır. Bundan dolayı Framingham risk skorlamasının, KAH için verdiği düşük risk analizi doğru olmayabilir. NCEP ATP III kolesterol kılavuzu bu durumu “toplumdaki koroner arter hastalığının riskini belirlemede kullanılan major kardiyovasküler risk faktörleri hastalığın sadece % 50 sini öngörebilmektedir” diyerek belirtmiştir (44,45).

Lipidlerin ve lipoproteinlerin yıllar süren ateroskleroz sürecinde rol oynadıkları bilinmektedir ama aterosklerotik hastalığın evresi hakkında çok fazla bir bilgi sağlayamazlar. Aynı şekilde yaş, hipertansiyon ve sigara alışkanlığı gibi non-lipid risk faktörleri endotel disfonksiyonu ile ilişkili olsalar da plak stabilitesini tahmin etmede yetersizdirler. Aksine Lp-LPA2 yüksek aterosklerotik aktiviteyi belirleyen spesifik bir belirteç olarak gözükmemektedir. Lp-LPA2 diğer risk faktörlerinden ve metabolik sendromdan bağımsızdır ve bunlara aditifdir. Böylece Lp-LPA2 ölçümleri, klinisyeni inme ve koroner olayları önlemeye yönelik belirlenmiş stratejileri uygulamak için uyarabilir (46).

ATEROSKLEROZ

Kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisindeki tüm gelişmelere rağmen günümüzde ateroskleroz ve ona bağlı ölümler, halen dünyada ve ülkemizde en başta gelen ölüm nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) hazırladığı raporda 2020 yılında yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde; KAH birinci, inme ise dördüncü sırada yer almaktadır (47).

Kronik inflamatuvar bir hastalık olan ateroskleroz; aort, karotis ve iliak arterler gibi elastik arterler ile koroner ve popliteal arterler gibi büyük ve orta çaplı musküler arterlerin hastalığı olmakla, nadir de olsa daha küçük çaplı arterleri de etkileyebilir (43). Aterosklerotik süreç çocukluk çağından itibaren başlayarak vücuttaki vasküler yapıyı etkilemekte ve bu sürecin klinik belirtileri ileri yaşlarda ortaya çıkmaktadır.

Koroner arterlerde ateroskleroz iskemik kalp hastalığı yakınması olmayan insanlarda bile yaygın bir otopsi bulgusudur (48). Her ne kadar iskemik kalp hastalığı gelişmekte olan ülkelerde önde gelen bir ölüm sebebi olsa da çoğu insan bu yüzden ölmese de koroner ateroskleroz ile yaşar (49). Bu yüzden, esas soru aterosklerozun neden geliştiği değil, sessiz aterosklerotik plağın yıllarca büyüdükten sonra neden yırtıldığı ve aşırı trombojenik olduğudur (50,51).

Aterosklerotik lezyonların dağılımı rastgeledir. Aterosklerotik lezyonların kan akımının ayrıldığı damarların bifürkasyon noktaları ile arterlerin proksimal bölgelerinde oluşması, lezyon gelişiminde hidrodinamik etkinliğin de rolü olduğunu göstermektedir (52).

ATEROSKLEROZ PATOGENEZİ

Aterosklerotik lezyonların oluşma ve gelişme mekanizması geçmişten günümüze kadar merak uyandırmıştır. Alman patolog Rudolf Virchow 1856’ da aterosklerozun, lipidleri de içeren plazma komponentlerinin arter duvarında inflamatuvar yanıt ortaya çıkardığı zaman geliştiğini öne sürmüştür (53). Başka bir patolog olan Von Rokitansky, aterosklerotik lezyonların yüzeylerindeki trombüsün organizasyonu ile oluştuğunu öne sürmüştür (54). Son yüzyılın ilk yıllarında Anitsjkov, aterosklerotik plaklarda büyük lipid depozitlerini gözlemlemiş ve kolesterolün ateroskleroza neden olabileceğini öne sürmüştür. Birkaç yıl sonra iki Rus araştırmacı, Starokadomskij ve Sobolev, aortada mekanik zararın ateroskleroza benzeyen intimal lezyonlara neden olduğunu göstermiştir. 1950’ lerde Florey ve arkadaşları ise endotelyal hasarın lipid ve makrofajların arterde birikimini arttırdığını göstermiştir (54,55).

Moleküler tıbbın gelişmesi ile ateroskleroz patogenezi için daha güçlü hipotezler belirtmek olası hale gelmiştir. Hipotezler içinde en yaygın olarak kabul edileni Ross ve arkadaşları tarafından ortaya atılmış olan “hasara yanıt” hipotezidir. Bu hipoteze göre aterosklerotik sürecin temel tetikleyicisi endotel disfonksiyonudur (56). Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ve enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olur. Bilinen risk faktörlerinin hepsi (hiperlipidemi, sigara, hipertansiyon, diyabetes mellitus, vb.) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilirler. Endotel disfonksiyonu tek sıra hücrelerden oluşan bu tabakanın kan ile damar duvarı arasındaki bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucu olarak gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşumuna neden olur. Endotel disfonksiyonu ile birlikte endotel permeabilitesindeki değişiklikler,

endotele lökosit adezyonunun artması, vazoaaktif madde ve growth faktörlerin salınımına neden olur. Endotel disfonksiyonu, önemli hücrel etkileşimlere neden olmakta ve aterosklerotik lezyon gelişimine yol açmaktadır. Endotelial dengenin bozulmasıyla endotel geçirgenliği, vazokostriksiyon, koagülasyon etkilenip, inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonlar tetiklenir. NO aktivitesinin azalması da endotel disfonksiyonunun en erken ve önemli belirteçlerinden biridir (57). Endotel hasarıyla birlikte küçük lipoprotein partikülleri intima içinde birikmektedir. Bu lipoprotein partikülleri arter intimasının yapısında bulunan prostaglandinlere bağlanmaktadır. Bu da onların intimada kalış süresinin uzamasına, oksidatif veya diğer kimyasal modifikasyonlara eğiliminin artmasına neden olmaktadır (8,58).

Aterosklerotik lezyon oluşumunun erken evresinde diğer bir basamakta lökositlerin intimada toplanması ve birikimidir. Normal endotel hücreleri genellikle lökosit adezyonuna direnç gösterir. Endotel hasarı başladıktan sonra lökositler endotele yapışır. Endotel hücre yüzeyinde belli bazı lökosit adezyon moleküllerinin (selektinler, intervasküler adezyon molekülleri (ICAM), damarsal hücre adezyon molekülleri (VCAM)) ekspresyonu monositler ve T lenfositlerinin endotele adezyonunu düzenlemektedir. Bu adezyon molekülleri lökositlerin damar duvarına daha kolay tutunmasını sağlamaktadır. Endotel hücrelerine tutunan lökositler, kemokinler ve çeşitli kemoaktan moleküller (örn., monositlerin göçü için monosit kemoaktan protein-1 (MCP-1)) yardımıyla intimaya göç etmeye başlar. İntima içine geçtikten sonra monositler makrofajlara dönüşür ve makrofaj-koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) etkisiyle yüzeylerde çöpcü reseptör belirir. M-CSF aracılığıyla lipidler hücre içine alınır ve monositler çoğalıp, farklılaşarak makrofaj köpük hüclerine dönüşür. Endotel hücreleri altına yerleşen makrofaj köpük hücleri ve T lenfositlerinden oluşan bu karakteristik

18

Sonuçta ateroskleroz lezyonunun en ileri biçimi olan, lipidler ve nekrotik dokudan oluşan çekirdek ile bunu örten fibröz kapsülle karakterize fibröz plak oluşur. Nekrotik çekirdek, lipid içeriğini plağa boşaltarak apoptoz ve nekroza uğrayan makrofajlardan oluşmaktadır. Fibröz başlıkta ise mediadan intima'ya göç eden düz kas hücreleri, kollajen fibrilleri, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar bulunur (8). Aterosklerotik plaklarda, fibröz plağın rüptüre olmasıyla komplike lezyonlar oluşur. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak komplike lezyonlardan kaynaklanmaktadır.

Aterosklerotik süreci kategorize etmek amacıyla, ateroskleroz lezyonlarının ilerleme sürecindeki morfolojik ve fizyolojik değişikliklerle, klinik sonuçlar bütünleştirilerek 1995 yılında Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) tarafından lezyonlar sekiz farklı tipe ayrılmıştır (60).

Tip I Lezyon: En erken evrede görülen lezyondur. Minör lipid birikimi ve seyrek makrofaj kökenli köpük hücreleri ile karakterizedir. Koroner arterlerde bu lezyonlar çoğunlukla adaptif intimal kalınlaşmalar ile birlikte bulunurlar.

Tip II Lezyon: Makrofaj kökenli köpük hücreleri tip II lezyonlarda daha fazla sayıda bulunur ve arterlerin iç yüzeyinde sarı, yüzeyden kabarık olarak yağlı çizgilenmeler olarak görünürler. Bu lezyonlar az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve lipid ile dolu düz kas hücrelerini ihtiva ederler.

Tip III Lezyon: Patolojik olarak aterosklerotik plak veya ateroskleroz ilk olarak fark edildiği evredir. Tip II lezyonlarla arasındaki en önemli fark, küçük ekstraselüler lipid birikintilerinin varlığıdır. Lipid birikintileri ekstraselüler matriksi genişletir ve

intimanın hücresel organizasyonunu bozar. Tip III lezyonların varlığının, ileride ortaya çıkabilecek klinik hastalığı öngördüğüne inanılmaktadır (54).

Tip IV Lezyon: Tip IV lezyonlarda ekstraselüler lipid miktarı, kolesterol birikintileriyle dolu hücreden yoksun bir havuz oluşturacak şekilde artmıştır. Lipid çekirdek inflamatuvar hücreler tarafından çevrelenmiş olup düz kas hücreleri ile bağ dokudan oluşan ince bir tabaka ile kaplanmıştır. Adventisyal vaza vazorumlar, plağın derin kısımlarına doğru gelişmeye başlar. Bu evrede arter, lümen volümünü korumak amacıyla yeniden şekillenir. Damarın dış konturu oval hale gelir ve bu nedenle bu lezyonların anjiyografi ile görüntülenmeleri zordur (54).

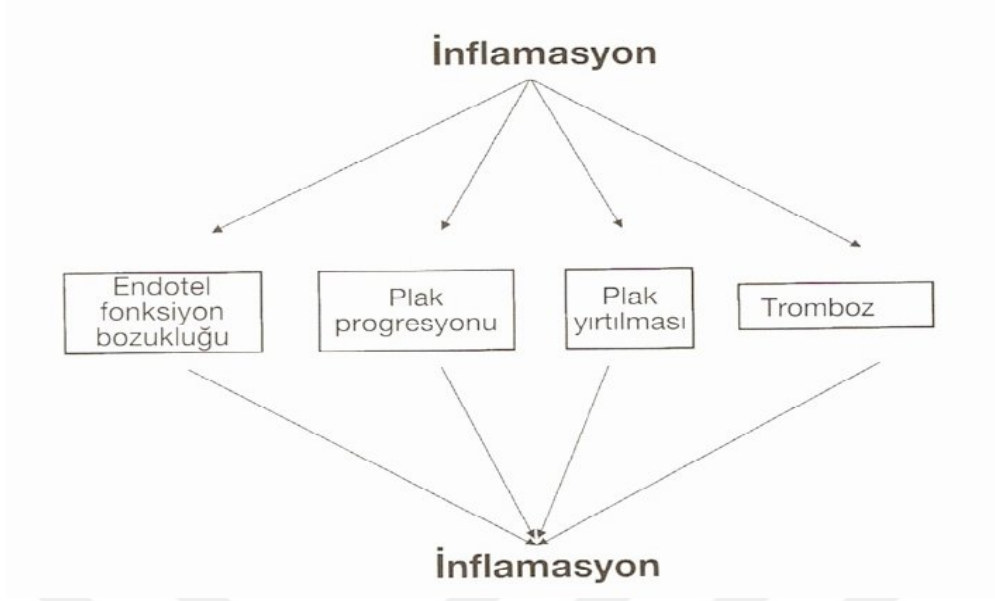
Tip V Lezyon: Tip IV lezyonlardaki, lipid çekirdeği kaplayan fibröz dokunun artışı ile karakterizedir. Buradaki fibroze, çoğalan kollajen, proteoglikanlar gibi ekstraselüler matriks proteinlerini salgılayan düz kas hücreleri neden olmaktadır. Kollajen, genellikle bu lezyonların baskın özelliği haline gelmektedir ve plak hacminin çoğunu oluşturmaktadır. Plak içine kılcal damar gelişimi, tip IV lezyonlarla kıyaslandığında daha belirgindir. Tip V lezyonlar genelde, arterin yeniden şekillenme ile kompanse edebileceğinden çok daha büyük olduğundan, lümen daralmasına neden olurlar. Plak rüptürlerinin çoğu bu tip lezyonlarda ortaya çıkmaktadır. Rüptüre açık tip V lezyonlarda tipik olarak, plak ve çevre normal intima arasındaki sınır bölgesinde ince bir fibröz tabaka bulunmaktadır (54)

Tip VI, VII, VIII Lezyonlar: Tip VI lezyonlar, trombotik birikintiler veya kanama ihtiva eden plaklardır. Tip VI lezyonların oluşmasındaki en önemli neden plak rüptürüdür. Subendotelyal fibröz dokuda yırtılmalar ve ülserasyonlar sık olarak görülmektedir. AMI ve kararsız angina pectoris gibi klinik olayların ortaya çıkması

çoğunlukla tip VI lezyonlara bağlıdır (54). Tip VII ve tip VIII lezyonlar, çok az miktarda lipid içeren ya da hiç lipid içeriği olmayan, kalsiyum birikintileri (tip VII lezyonlar) veya baskın olarak kollajenden (tip VIII lezyonlar) oluşan ileri evredeki plaklardır. Tip VIII lezyonlar, tip V ve VI lezyonlara göre daha kararlıdır (54).

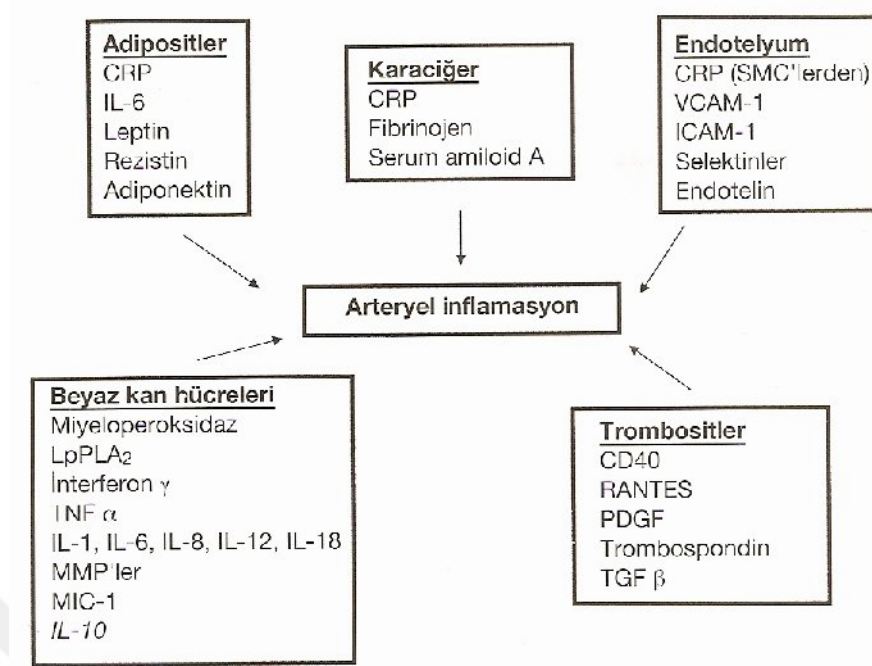
AKUT KORONER SENDROMDA İNFLAMASYONUN ROLÜ

Akut koroner sendromlarda inflamasyonun rolü 1980' lerde ve trombositin arteriyel trombozlardaki önemi 90' lı yıllarda fark edilmiştir (61). Günümüzde ise arteriyel inflamasyonun plak yırtılmasındaki rolü tekrarlayan kısa ve uzun dönem iskemik olaylara da zemin hazırladığı bilinmektedir (62). Koroner arteriyel inflamasyon AKS' da yaygın olarak gözlenmektedir (63). İnflamasyon endotel fonksiyon bozukluğuna, aterosklerotik plağın progresyonuna, yırtılmasına ve damarın tıkanmasına yol açabilmektedir (Şekil 2). Söz konusu inflamatuvar süreç yalnızca tek bir plak için değil aynı zamanda birden fazla plağı etkileyebilmektedir (64). Yeni görüntüleme yöntemleri aterosklerotik plağa ilişkin inflamatuvar sürecin daha iyi değerlendirilmesine yardımcı olmaktadır.



Şekil:3 İnflamasyon endoten fonksiyon bozukluğuna, plak progresyonu, erozyonu, yırtılması ve tromboza yol açmaktadır. Bu olaylar iskemik olaylara neden olabilecek tehlikeli bir döngüye yol açarak daha fazla inflamatuvar belirteç serbestleşmesine yol açmaktadır.

Serumda inflamatuvar belirteçlerin yüksekliği rüptüre plakların prevalansı ile paraleldir (63). Sistemik inflamasyon bir dereceye kadar miyokard nekrozuna neden olurken, yırtılmış plak sonucu inflamatuvar mediyatörlerin lokal üretiminde göz ardı edilmemelidir (65). Dolayısıyla hem sistemik hem de lokal arteriyel inflamasyon akut koroner sendromların gelişmesinde ve patogeneizde rol oynamaktadır. İnflamatuvar belirteçlerin ölçümü ayrıca hastaların risk değerlendirmesine de olanak sağlamaktadır. Arteriyel inflamasyona tol açan süreçte birçok farklı hücre ve mediyatör rol almaktadır.



Şekil 4: Arteriyel inflamasyona çeşitli mediyatörler aracılık etmektedir. Birçok farklı hücre tipi arteriyel inflamasyon sürecine katılmaktadır. Arteriyel inflamasyon kapsamında bu mediyatörlerin çoğu zarar verici özelliktedir. IL10 koruyucudur.

Birçok inflamatuvar mediyatör, aktive trombositlerden salınmaktadır. Bunlardan en ilgi çekici olanı, tümör nekrozis faktör (TNF) reseptörlerine ait bir transmembran glikoproteini olan CD40' tır (66). Çözünebilir CD40 ligandın' ın (Scd40L) çoğu aslında aktive trombositler tarafından üretilmektedir. Scd40L düzeyi yüksek olan AKS hastalarında prognoz daha kötü, ölüm ve Mİ riski daha fazladır (67).

Mevcut inflamasyon göstergelerinden yüksek duyarlıklı C reaktif protein (hs-CRP) klinikte kullanıma hazır tek inflamatuvar belirteçtir (68,69). 2003 yılında, Amerika Kalp Derneği/Hastalık Kontrolü Merkezleri (AHA/CDC) tarafından yayınlanan bilimsel bir beyanat, inflamatuvar işaretçileri inceliyor ve "hs-CRP'nin koroner hastalığın primer olarak önlenmesi için mutlak riskin daha ileri bir şekilde

değerlendirilmesinde majör risk faktörlerine destek olarak ölçülmesinin mantıklı olduğunu” tavsiye ediyordu. hs-CRP ölçümü, doktorun kararına bağlı olarak, opsiyonel olarak düşünülmekteydi. Çalışma grubu, sadece klasik risk faktörlerinin değerlendirilmesiyle orta dereceli risk altında olarak tanımlanan kişilerde yüksek bir hs-CRP ölçümünün, “riskin daha da azaltılması için tıbbi tedavinin yoğunlaştırılmasını sağlayabileceği” sonucuna vardı (61)

CRP normal intimada değil ancak aterosklerotik intimada bulunmaktadır (70). Özellikle AKS’ lerde, hs-CRP’ nin rolü onaylanmıştır (71). CRP plazminojen aktivatör inhibitörü-1’ in (PAI-1) mRNA’ sını stabilize etmekte ve endotel hücrelerinde PAI-1 ekspresyonunun artmasına yol açmaktadır (72). CRP mRNA stabilitesini olumsuz etkileyerek endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS) mRNA sentezinin azalmasına neden olmaktadır (73). Özellikle AKS’ lerde CRP potansiyel olarak komplemanı aktive ederek aterosklerotik plağın destabilizasyonuna yol açmaktadır (74,75). CRP, monositlerin üzerindeki CRP reseptörleriyle etkileşerek monositlerin intimaya geçişini tetiklemektedir (76). Dolayısıyla CRP daha birçok yolla özellikle AKS’ lerde veya bu riski taşıyanlarda eş zamanlı olarak endotel disfonksiyonunu, inflamasyonu, plak instabilitesini ve trombozu başlatmaktadır. Zairis ve ark. Tarafından yapılan çalışmada, fibrinolitik tedavi uygulanan ST yükselmeli Mİ hastalarında CRP artışının daha yüksek inkomplet ST segmenti rezolüsyonu yanı sıra hastane içi mortalite ve 3 yıllık mortalite artışıyla birlikte olduğu gösterilmiştir(77).

Beyaz kan hücre sayımı (WBC) AKS’ da güçlü bir risk öngördürücüdür. İnflamasyonun WBC ile değerlendirildiği AKS hastalarındaki yüksek WBC değerleri revaskülarizasyonun lehine bir bulgudur (78). Nötrofiller plak rüptürünün başlamasında

doğrudan rol oynamaktadır (79). Lökositlerde bulunan myeloperoksidazın yüksek serum düzeyi AKS için yüksek bir öngördürücüdür(80,81).

Neopterin makrofaj aktivasyonunun bir göstergesidir. Miyokard infarktüsü ve kararsız anjinası olan hastalarda kronik kararlı anjinası olan hastalara göre neopterin düzeyleri daha yüksek bulunmuştur (82,83). Neopterin düzeyleri daha yüksek olan AKS hastalarının koroner anjiyografilerinde daha kompleks lezyonlar saptanmıştır (84,85). E-selektin ve P-selektin gibi selektinler hücre adezyonuna yardımcı olmaktadır. P-selektin trombosit-nötrofil etkileşimini kolaylaştırmaktadır (86). Vasküler hücre adezyon molekülleri (VCAM-1) ve interselüler adezyon molekülü (ICAM-1) hücreler arası etkileşimin diğer düzenleyicileridir. Bu adezyon moleküllerinin yükselmiş düzeyleri artmış kardiyak olay riski ile ilişkilendirilmiştir (87). CRP hücre adezyon moleküllerinin endotelial ekspresyonunu anlamlı olarak arttırmaktadır (88).

Serum amiloid A, karaciğerden üretilen bir akut faz reaktanıdır. Serum amiloid A gelecek kardiyovasküler olay için bir belirteçtir (89). WBC' den üretilen matriks metaloproteinazları (MMP) ekstraselüler matriksi yıkmakta ve dolayısıyla plak rüptüründe etkili olmaktadır. MMP-9 düzeylerinin Mİ öyküsü bulunan hastalarda daha yüksek olduğu bulunmuştur (90). CRP ve MMP-9 düzeyleri akut koroner sendrom ve kronik koroner arter hastalığında birbirleri ile korelasyon göstermektedir (91).

İnterlökinler hücreler arası iletişimde çeşitli fonksiyonlara aracılık eden sitokinlerdir. Özellikle infeksiyonlar, otoimmün hastalıklar, romatizmal hastalıklar ve son zamanlarda da aterosklerozdaki inflamatuvar reaksiyonlarda rol aldıkları gösterilmiştir (92). AKS hastalarını içeren FRISC-2 (Fragmin and Fast Revascularization During Instability in Coronary Arter Disease II) çalışmasında

yükselmiş IL-6 düzeylerinin artmış ölüm riski için bağımsız bir belirteç olduğu bulunmuştur (93).

IL-10 arterler üzerine koruyucu bir etkiye sahiptir. Kararsız anjinası olan hastalarda IL-10 düzeyleri kronik kararlı anjinası olan hastalara göre anlamlı olarak daha düşüktür (94,95). IL-10 potansiyel olarak plak stabilize edici etkiye yol açacak şekilde, MMP-9 ekspresyonunu azaltmakta ve matriks metaloproteinazlarının doku inhibitörünün (TIMP) üretimini arttırmaktadır (96).

Kararlı ve kararsız anjinalı 1229 hastanın alındığı prospektif bir çalışmada yükselmiş IL-18 düzeylerinin ölüm riskini arttırdığı gösterilmiştir (97).

GELECEKTE BİRDEN FAZLA BELİRTEÇ ÖLÇÜMÜ

AKS' nin risk değerlendirmesinde izole belirteçlerden ziyade çoklu belirteç yaklaşımı daha önemli gibi görünmektedir. Hs-CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin, troponin gibi embolizasyon ve miyokard nekrozu belirteçlerinin ve B tipi natriüretik peptid (BNP) gibi hemodinamik stres belirteçlerinin birlikte değerlendirilmesi prognoz tayinini güçlendirir (98). SIESTA (Systemic Inflammation Evaluation in patient with non-ST segment elevation acute coronary syndromes) çalışması CRP, WBC, fibrinojen, BNP, neopterin, interlekin 6, 8, 10, 18, TNF, E-selektin, endotelin1, doku faktörü, VCAM-1, ICAM-1, troponin, kreatinin kinaz MB gibi birçok belirtecin kullanılacak prospektif çalışmalardan biri olacaktır (99).

Koroner sağlık için kolesterol seviyesinin ölçümü yaygın olarak kullanılmasına rağmen, bunun kardiyovasküler olayları belirlemedeki klinik değeri sınırlıdır. Tanı

konulan prematür koroner arter hastalarının sadece %25'i yüksek LDL seviyesi ile ilişkilidir. 26 yıllık analizlere göre yalnız total kolesterol seviyelerinin kullanımı ile KAH gelişen kişilerin sadece % 50 si önceden belirlenebilmiştir . Bu çalışmadaki kalp krizi geçirenlerin % 80 nin kolesterol seviyeleri ile kalp krizi geçirmeyenlerin kolesterol seviyeleri birbirine yakındı. Ayrıca koroner arter hastalığı olan kişilerin ortalama LDL düzeyleri ile genel popülasyonun LDL düzeyleri de birbirine benzerdi (150 mg/dL) (7).

Akosah ve arkadaşlarının Mİ geçirmiş 222 genç erişkinde yaptığı retrospektif analizde ortalama LDL ve HDL seviyeleri rölatif olarak iyi bulunmuştur (sırasıyla 126 mg/dL ve 43 mg/dL). NCEP ATP III kılavuzu uygulandığında bu Mİ geçirmiş hastaların sadece % 12 sine yüksek risk atfedilmiştir ve sadece yarısı için ilaç tedavisi uygun görülmüştür. Dikkat çekici başka bir veri ise bu hastaların % 70 inin kardiyovasküler risk sınıflamasında en düşük 2 sınıfta yer almalarıdır. 222 hastanın 166 sı ilaç tedavisi için gereken kriterleri sağlayamamıştır. Bu sonuçlar ışığında araştırmacılar, KAH nın daha doğru bir şekilde öngörülebilmesi için geleneksel risk faktörlerinin geliştirilmesi gerektiğini söylemişlerdir. Bununla birlikte genç erişkinlerin çoğunda multiple risk faktörlerinin bulunmadığı ve sadece % 16 sında orta derecede artmış LDL kolesterol seviyelerinin olduğu saptanmıştır. Tersine risk faktörlerinden hipertansiyon, sigara kullanımı ve şişmanlık bu hastalarda yüksek oranlarda saptanmıştır (69).

PLAK RÜPTÜRÜ

Plak rüptürü riski, yırtılmasına yol açan plağın intrinsek özellikleri ve hassas plaklarda rüptürü kolaylaştıran ekstresek güçler (rüptür tetikleyicileri) ile ilişkilidir (100).

OLGUN ATEROSKLEROTİK PLAKLAR

Her ne kadar aterogenez erken çocuklukta oluşsa da iskemik kalp hastalığından sorumlu olan olgun plağa dönüşümü yıllar alır. Ateroskleroz adının vurgulandığı gibi, olgun plaklar iki ana komponent içerir: yumuşak, lipidden zengin ateromatöz 'bulamaç' ve sert, kollojenden zengin sklerotik yapı. Sklerotik yapı (fibröz doku) genellikle plağın en hacimli bileşenidir, ortalama bir sklerotik koroner plağın %70' inden fazladır (101). Bununla birlikte skleroz göreceli olarak masundur, çünkü fibröz doku plağı stabilize ediyor ve rüptüre karşı koruyor görünmektedir.

Plak içindeki lipidden zengin çekirdek kollojen desteğinden yoksun, avasküler, hiposelüler (çekirdeğin çevresi hariç) ve hücre dışı lipid ve yumuşak bulamaçtan zengindir (101). Makrofaj yağlı hücreleri çekirdeği, ceroidi ve makrofaj spesifik CD68 antijeni çevreler ve oksidatif stres belirteçleri, (F2-Izoprostanlar ve hidroekozatetraenoik asitler), fakat aktin değil, bulamaçta bulunur (102,103). Bu, lipid yüklü makrofajların ölümünün bulamaç oluşumuna ve böylece çekirdek büyümesine katkıda bulunduğunu desteklemekte ve neden çekirdeğe "ölü makrofajlar mezarlığı" dendiğini açıklamaktadır (102,104). Gertz ve Roberts postmortem olarak 17 infarkt ilişkili arterden alınan 5 mm segmentli plakların kompozisyonunu rapor ettiler ve plak rüptürü olan 39 segmentte sağlam yüzeyli 229 segmente göre çok daha büyük çekirdek saptadılar (plak alanının sırasıyla %32 ve %12'si) (105). Aortik plaklarda, Davies ve ark.'ları çekirdek boyutu ile plak rüptürü arasında benzer bir ilişki bulmuşlardır ve kritik bir eşik tanımlamışlardır; plağın %40'ından daha az plak çekirdeği içeren sağlam aortik plaklar daha hassas ve daha yüksek rüptür ve tromboz riskine sahip olarak değerlendirilmiştir (103).

HASSAS PLAK

Aslında yaşam boyunca, koroner plakların hiçbirisi klinik olarak anlamlı tromboz ile komplike hale gelmez veya sadece birkaçı gelir ve bu tromboza eğilimli ender fakat tehlikeli plaklar, hassas olarak adlandırılır. Dolayısıyla, hassas plak, kısa dönemde yüksek tromboz riski taşıyan yani AKS'ye neden olan plaktır (106). Buradaki zorluk tromboza eğilimli plakları bulmak, tedavi etmek (ya da daha çok bunları barındıran hastaları) ve dolayısıyla AKS'yi önlemektir (107).

Arteriyel yeniden biçimlenme iki yönlüdür. AKS'den sorumlu plaklar genellikle nispeten büyüktür ve önemli ve potansiyel olarak tehlikeli damar duvarı hastalığına rağmen normal lümeni korumaya eğilimli kompensatuvar genişleme ile ilişkilidir (108,109).

Tuzcu ve arkadaşları (110) IVUS ile klinik olarak belirlenemeyen aterosklerozun bulgularını in vivo olarak şüphe götürmez bir şekilde göstermiştir. Bu çalışma özgün bir çalışmadır çünkü asemptomatik genç erişkinlerdeki aterosklerozun klinik olarak önemli olan, kantitatif, detaylı ve in vivo bulgularını sunmuştur. Çalışmadaki hastaların % 92 sinin anjiyografik bulguları tamamen normaldir. Bununla birlikte 20 li yaşlardaki hastaların % 33 ünde, 30 lu yaşlardaki hastaların ise % 60 ında 0.5 mm'den büyük belirgin intimal kalınlaşma IVUS ile saptanmıştır. 30 yaşından genç olan hastaların hiçbirinde anormal bir anjio bulgusuna rastlanmamıştır ve bu gruptaki hastaların % 28 inde intimal kalınlaşma saptanmıştır. Arter duvarına gizlenmiş plakların anjiyografik olarak tespit edilememesi, bu testin erken aterosklerozun belirlenmesindeki yetersizliğidir (111). Plâğin oluşmasıyla koroner arterlerdeki yeniden şekillenme (remodelling) dışı doğru olur, bundan dolayı arter lümeni normal kalır. Bu

kompanseuar ve dışa doğru olan yeniden şekillenme inflame olmuş ve rüptüre meyilli plakta bulunur. IVUS 'un duyarlılığını artıran şey, arter duvarına gizlenmiş bu belirsiz plakları saptayabilmesidir. Bu bahsedilen ateroskleroz toplumdaki fertlerin büyük bir kısmında bulunur. Yıllar sonra plaktaki inflamasyon doruğa ulaşır, fibröz başlık inceler ve sonuç olarak kardiovasküler olaylara neden olan plak rüptürü ve tromboz gerçekleşir

İnfarktüsle ilişkili bütün trombüslerin neredeyse dörtte üçü, kısmen dışa doğru yeniden biçimlenme eğilimleri kısmen de stenotik plaklara göre prevalansın daha fazla olması nedeniyle, infarktüs öncesi sadece hafif-orta derecede stenoza neden olan plakların üzerinde gelişir (112). Dolayısıyla, miyokard infarktüslerinin büyük çoğunluğu, akut olaylar öncesinde hemodinamik olarak anlamsız ve muhtemelen asemptomatik olan aterosklerotik lezyonlardan kaynaklanır. Bunun aksine, kararlı anginadan sorumlu plaklar genellikle daha küçüktür, fakat yine de arterin eşlik eden lokal büzülmesi (içe doğru yeniden biçimlenme) nedeniyle daha şiddetli lümen daralmasına neden olabilir.

AKS'den sorumlu bütün koroner trombüslerin yaklaşık %75'ine, plak rüptürü neden olur (112,113). Plak rüptüründe, fibröz kılıfta inflamasyonlu plağın lipid yönünden zengin çekirdeğini arter lümeninden ayıran yapısal bir defekt (açıklık) bulunur. Rüptüre plakların morfolojik görünümüne dayanarak, rüptüre eğilimli bir plağın büyük lipidden zengin çekirdek (plağın > %30-40'ı), lipidden zengin çekirdeği kaplayan fibröz kapsül (İnce (kalınlık < 65 um), çok sayıda makrofaj (inflamasyon), birkaç düz kas hücresi (apoptoz)), lümeni koruyacak şekilde dışa doğru biçimlenme, vasa vasorum'dan revaskülarizasyon adventitia'da/perivasküler inflamasyon özellikleri taşıyacağı farz edilir. Lipid toplanması (114), düz kas hücrelerinin lokal kaybı ile plağın

fibröz kılıfının incilmesi (115) ve birçok makrofaj ve mast hücresi ve nötrofillerle inflamasyon (116,117,118) ve plak içi kanama (119) plakların stabilitesini bozarak rüptüre hassas duruma getirir. Bunun aksine, düz kas hücresi aracılı iyileşme ve onarım süreci plakları stabilize ederek rüptüre karşı korur (120).

Plak boyutu veya stenoz şiddeti, plağın hassaslığı hakkında hiçbir şey açıklamaz (108). Klinik gözlemler, akut koroner sendromlardan sorumlu lezyonların genellikle kararlı anginadan sorumlu plaklardan daha az kalsifiye olduğunu düşündürür ve kalsiyumun bunun aksine plaklara stabilite sağladığını gösterir (121).

İnce ve inflamasyonlu fibröz kılıfın aniden rüptürü kendiliğinden meydana gelebilir, fakat tetikleme de rol oynayabilir ve böylece AKS'nin gelişigüzel olmayan başlangıcını açıklamaya yardımcı olur. Potansiyel tetikleyiciler özellikle de düzenli fiziksel aktiviteye alışık olmayan birinde aşırı fiziksel aktivite, şiddetli duygusal travma, cinsel aktivite, kokain veya amfetaminler gibi yasal olmayan ilaçlara maruz kalma, soğuğa maruz kalma ve akut infeksiyonlar veya basitçe normal günlük aktiviteleri içerebilir (122).

Rüptüre Meyilli Lezyonları Belirleme

Kalp krizlerinin ve ani kardiyak ölümlerin çoğu orta derecede stenoza yol açmış aterosklerotik lezyonlardan kaynaklanır. Falk ve ark akut Mİ lerin çoğunun % 50 den az oklüzyona neden olan lezyonlardan kaynaklandığını göstermiştir. Sadece % 16 sında lezyonların % 70 den fazla darlık yaptığı saptanmıştır. Stres EKG testi ve KAG sı normal olan hastaların bir kısmı plak rüptürü için yüksek risk taşıyabilirler. Sonuç olarak aterosklerozun sistemik bir hastalık olduğunu ve kardiyak olaylara çoğunlukla hafif-orta derecedeki stenozların yol açtığını ön planda düşünmek gerekir (123).

Rüptüre meyilli plağın anahtar özelliği lipid nüveyi saran fibröz kapsülün 65 macrometreden daha ince olmasıdır. Koroner IVUS aterosklerotik plağı, damar duvarının karakterizasyonunu ve plak morfolojisini mikemmel olarak gösterir. Kalsifiye lezyonlara kıyasla lipidden zengin olanlarda daha az sensitiviteye sahip olmakla birlikte plağın çekirdeğinin karakterizasyonunun belirlenmesinde iyi bir yöntemdir. Kardiyak siklus boyunca koroner içi basınç değişiklikleri plakta konformasyonel değişikliklere yol açarken bu plak hassasiyeti için bir gösterge olarak ileri sürülmüştür. IVUS elastografi ultrason görüntüleri ile radyofrekans ölçümleri kombine edilerek rüptüre meyilli bölgeleri tayin edebilir. Bu ayrıca lipidden zengin plak ile fibröz plak arasındaki ayırımı da yapar (124).

Anjioskopik olarakta koroner plaklar değerlendirilebilir ve sarı plaklar hassas plak olarak nitelendirilir (125). Yeni bir görüntüleme tekniği olan optikal coherans tomografi koroner plağın morfolojisinin değerlendirilmesi ve ince fibröz kapsülün belirlenmesinde yüksek sensitivite ve spesifisiteye sahiptir. Intravasküler ultrasonografiye göre intimal hiperplazinin ve lipitten zengin plağın belirlenmesinde IVUS'a üstündür. Otopsi çalışmalarında makrofaj infiltrasyonunun belirlenmesi ve kantifikasyonunda da duyarlı bir yöntem olduğu belirlenmiştir (126). Hassas plakta lokal makrofaj ve lenfosit infiltrasyonu, matriks metaloproteinazlarının aktivasyonu gibi enflamatuvar mekanizmaların aktive olduğu bilinmektedir. Bu artmış lokal inflamatuvar aktivite lokal ısı artışına sebep olmaktadır. Bu ısı artışı özel termografi kateterleri ile belirlenebilir (0.05 °C farklılığı belirleyebilir). Koroner arterde ısı farklılığı en fazla akut koroner sendromla başvuran hastada tespit edilir. Ayrıca koroner arter hastalığının patogenezinin en önemli parçalarından biri olan inflamasyonu gösterir hücresel adezyon molekülleri ile akut koroner sendromdan sorumlu plakta ölçülen ısı farklılığı arasında

yakın ilişki mevcuttur (127). Bununla birlikte bu teknikler invazivdir ve kullanımı yaygınlaşmamıştır.

Görülmektedir ki, ince fibröz kapsülü olan ve rüptüre meyilli plakları belirlemede klinik ihtiyacı karşılayan non-invaziv, kolayca tekrarlanabilir ve ucuz bir tekniğe gereksinim vardır. Karotis dokusundan endarterektomi ile alınan veya otopsi incelemelerinden elde edilen plaklar, fibröz kapsülün kalınlığını, makrofaj infiltrasyonunu ve aynı zamanda lipid nüvesini değerlendirmede kullanılır. Son zamanlarda Klogie ve arkadaşları aterosklerozun ileri safhalarda olduğu plakların yeni bir inflamatuvar belirteç olan Lp-LPA2 nin antikorlarıyla boyandığını göstermiştir. Araştırmacılar nekrotik nüvesi olan ve etrafında makrofaj infiltrasyonunun bulunduğu rüptüre meyilli plaklarda Lp-LPA2 nin miktarında güçlü bir artış gözlemiştir. İlerlememiş aterosklerotik lezyonlarda ise az miktarda boya tutulumu vardır. Bu bulgular Lp-LPA2 nin plak instabilitesinde önemli bir rolü olduğunu ve rüptüre meyilli plakların belirlenmesinde iyi bir belirteç olabileceğini göstermektedir (128).

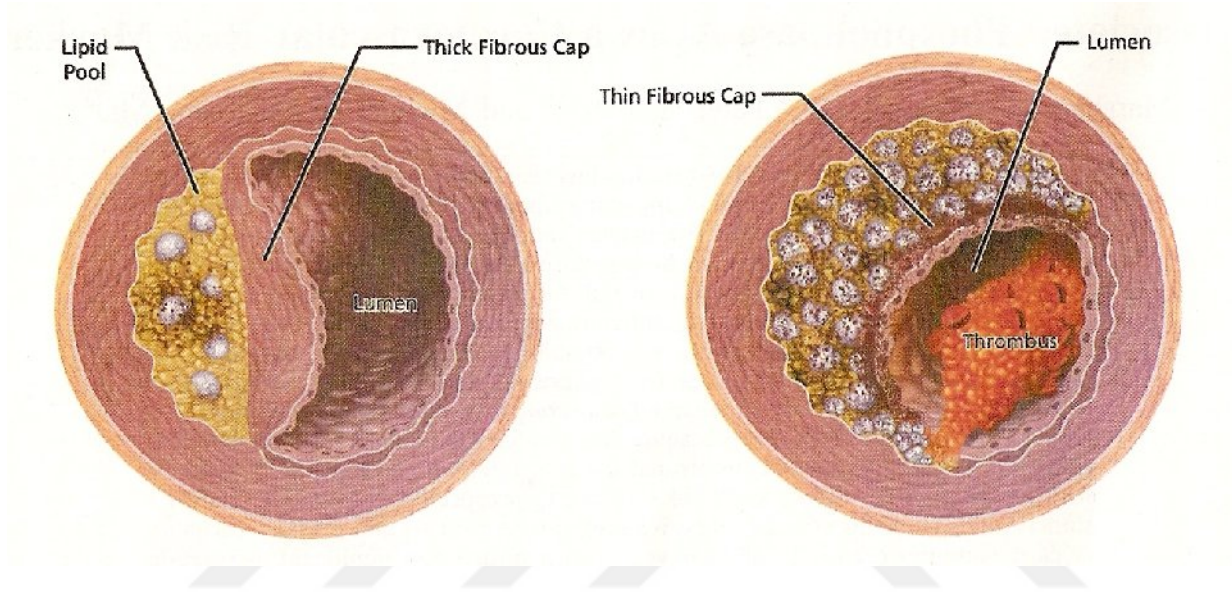
LpPLA₂ enziminin, özellikle arteryel intima içindeki oksitlenmiş LDL partikülleri üzerinde bulunan oksitlenmiş fosfolipitleri hidrolize ettiği kanıtlanmıştır. Bu reaksiyonun ürünleri olan oksitlenmiş serbest yağ asitlerinin ve lizofosfatidilkolinin endotelial adhezyon moleküllerinin ve sitokinlerin salınımını stimüle eder, bu durum da monositlerin yeniden intima içine alınarak ve burada aktive olarak makrofaj haline gelmesini, son olarak da apoptotik köpük hücrelerine dönüşmesini sağlar. Bu aktive olan makrofaj ve köpük hücreleri, daha fazla Lp-PLA₂ üretir ve enzim yeniden kan dolaşımına girer (129,130). Lavi ve arkadaşları, yakın zamanda, hem insan koroner ostiumunda hem de koroner sinüste aynı anda tespit edilen Lp-PLA₂ kan

konsantrasyonları bildirmişlerdir; bu durum, kanın büyük ölçüde aterosklerotik plak bulunduran koroner vasküler yataktan geçtiği sırada, Lp-PLA₂ seviyelerinde net bir artış gerçekleştiğini göstermektedir. Ancak, koroner plakların olmadığı durumlarda da Lp-PLA₂ seviyelerinde bir düşüş saptanmıştır. Bu çalışma, aynı zamanda Lp-PLA₂ tarafından tetiklenen oksitlenmiş LDL hidrolizinde üretilen lizofosfatidilkolinin, koroner arter endotelial bozukluğuyla büyük ölçüde ilişkili olduğunu göstermiştir (130). Ruptüre meyilli plaklarda da yüksek Lp-PLA₂ seviyeleri bulunmaktadır ve görünüme göre, Lp-PLA₂ enzimi, dolaşıma bu plaklar tarafından salgılanmaktadır (131).

Lp-LPA2 nin tersine, yüksek LDL kolesterol seviyeleri endotel sağlığı ve aterosklerotik lezyondaki inflamasyon hakkında herhangi bir bilgi vermez. Şüphe götürmez bir şekilde, artmış LDL seviyelerinin ateroskleroza hızlandırdığı bilinmektedir fakat arter duvarının durumu hakkında LDL seviyelerini kullanmak fazla bir bilgi vermez. LDL kolesterol KAH a neden olan tek faktör değildir. Bunun en iyi örneği LDL seviyeleri normal olan koroner arter hastalığı olan diabetiklerdir. Metabolik sendromu veya prediabetik olan hastalarda bir çok risk faktörü vardır. Bunlar düşük HDL kolesterol seviyeleri, küçük LDL partikülleri, yüksek düzeydeki lipoprotein kalıntıları ve sistemik inflamasyondur. Metabolik sendromu olan hastalarda yüksek Lp-PLA₂ seviyelerinin, bu hastalarda CVD riskinin önemli ölçüde arttığı saptanmıştır (132,133).

Klinik olarak stabil plakların yoğun miktarda kollajen içeriği olan kalın bir fibröz kapsülü ve merkezlerinde küçük bir lipid nüvesi vardır. Stabil plaklarda aynı zamanda az miktarda inflamatar hücreler ve düşük seviyede Lp-LPA2 vardır. Bunların tersine unstabil plaklarda az miktarda kollajenin olduğu ince bir fibröz kapsül ile

birlikte büyük bir lipid nüvesi bulunur. Stabil plakla unstabil plak arasındaki ayırım aktive olmuş inflamatuvar hücrelerin çokluğu ve yüksek Lp-LPA2 aktivitesi ile belirlenebilir.



Stabil plak

- Düşük Lp-pla2 içeriği
- Önemli ölçüde stenoz içerebilir
- Kalın fibröz kapsül/ yüksek kollojen içeriği
- Küçük lipid havuzu
- Az sayıda inflamatuvar hücre

Rüptüre plak

- Yüksek Lp-PLA2 içeriği
- Minimum stenoz içerebilir
- İnce fibröz kapsül/ düşük kollojen içeriği
- Geniş lipid havuzu
- Çok sayıda inflamatuvar hücre

Şekil 5: Stabil ve rüptüre plağın histopatolojik özelliklerinin karşılaştırılması

Lp-PLA₂ klasik risk faktörlerinden bağımsız ve bunları destekleyen bir kardiyovasküler risk işaretçisi olarak ortaya konmuştur(134). Yüksek hs-CRP gibi, yüksek Lp-PLA₂ seviyeleri de ilk ve tekrarlayan CVD olguları riskini hemen hemen iki

katına çıkarmaktadır. İlginç bir şekilde, her iki enflamatuvar işaretçinin aynı anda yüksek olması, daha da geniş bir tahmin kapasitesi sağlar (135). Aksine, iki işaretçiye ait düşük değerlerse, en düşük CVD riskini taşıyan bireylerin saptanmasını mümkün kılar.

Lp-LPA2 aterosklerotik plaktaki makrofajlardan ve köpük hücrelerinden üretilir. Lp-LPA2 ölçümleri ucuz ve non-invaziv bir şekilde yapılabilir. Ek olarak Lp-LPA2 primer olarak LDL partikülü ile ilişkilidir. Lp-LPA2, LDL nin üzerindeki okside fosfolipidlerin hidrolizini yapan tek enzimdir. Bu hidroliz sonucunda ortaya çıkan okside yağ asitleri ve lisofosfatidilkolinin, inflamasyon kaskadını tetikleyen moleküller olduğu bilinmektedir. Lp-LPA2 plak stabilitesini belirlemede kullanılabilecek non-invaziv bir tekettir (136). Günümüzde <200 ng/mL değerini düşük, 200-235 ng/mL değerini üst sınıra yakın ve >235 ng/mL değerini de yüksek olarak kabul etmektedir. LpPLA₂, LDL kolesterol gibi, düşük bir biyolojik değişkenliğe sahiptir ve bu düşük biyolojik dalgalanma özelliği, klinisyenlerin seviyeleri seri olarak takip etmesini sağlar; ve (4)

Koroner ve karotid doku üzerinde yapılan boyama çalışmaları, ince fibröz kapsülde veya delinme eğilimli plaklarda da LpPLA₂ enzimi varlığını ortaya çıkarmıştır, ancak enzim, erken aşamalı plaklarda görülmemektedir (137).

İleriye yönelik epidemiyolojik çalışmaların 25'ten fazlası, LpPLA₂ enziminin olası kardiyovasküler olaylar ve felçle ilişkisini araştırmış, bunlar arasında 11 çalışmanın 10'unda yüksek Lp-PLA₂ ile primer koroner veya kardiyovasküler olgular arasında istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki saptanmış, 13 çalışmanın 12'sinde, tekrarlayan koroner veya kardiyovasküler olgularla istatistiki açıdan anlamlı bir ilişki gösterilmiş, Lp-PLA₂ genel enfeksiyonlar ve artritlen etkilenmemesi ve lipitler gibi düşük bir biyolojik

değişkenlik sergilemesi sebebiyle, vasküler enflamasyon için oldukça spesifik bir belirleyicidir (138,139,140). LpPLA₂ seviyesi, klasik risk faktörlerinden bağımsız olduğu için, kardiyovasküler risk oranı, ileriye yönelik çalışmalarda çok değişkenli düzeltmelerden sonra, tipik olarak düşmez (141). Ayrıca, Lp-PLA₂ ile bağdaştırılabilecek kardiyovasküler risk, hs-CRP gibi sistemik enflamasyon markerlerinin çok değişkenli modele dahil edilmesiyle bile azalmaz. 312 KAH ve 479 yaş ve cinsiyet eşlemeli kontrolle yapılan bir analizde, Khuseyinova ve arkadaşları, en üst ve en alt çeyrekteki Lp-PLA₂ enziminin, 24 adet lipit, lipoprotein, enflamatuar ve hemostatik markere göre tamamen düzeltildikten sonra bile, 1,9 kat daha yüksek kardiyovasküler hastalık riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir (142).

Lp-PLA₂'nin nispeten benzersiz bir başka özelliği de, BMI ve insülin direncinden bağımsız olmasıdır. BMI'nın, klasik risk faktörleriyle birlikte çok değişkenli analize dahil edildiği bir çok çalışmada, LpPLA₂ istatistiki açıdan anlamlı bir CVD riski tahmin unsuru olarak kalmıştır. Mesenterik adipoz dokusunda üretilen sitokinlere karşılık olarak karaciğer tarafından üretilen sistemik enflamatuar markerlerin aksine, Lp-PLA₂, aterosklerotik plaklardaki makrofajlar ve köpük hücreler tarafından üretilir. Bu bulgular, diyabet mellitus hastası olmayan kadınlar üzerinde yapılan ve insülin direncinin, "altın standart" olarak görülen insülin supresyon testinin bir modifikasyonu ile ölçüldüğü ve insülin direncinin artan Lp-PLA₂ konsantrasyonu ile ilişkili olarak artmadığının saptandığı bir çalışmanın sağladığı bulgularla tutarlıdır (143).

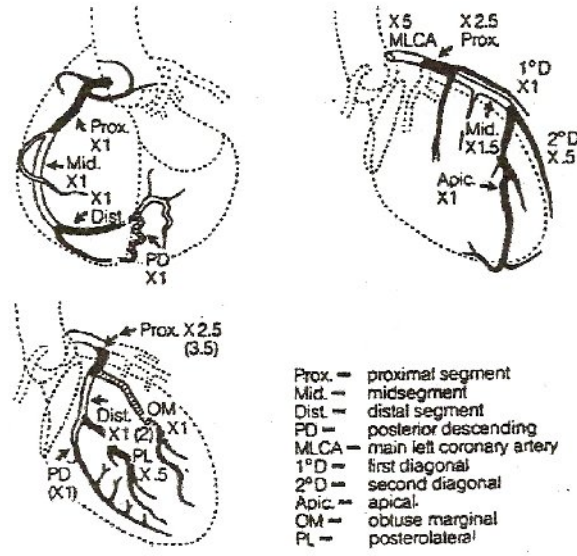
HASTALAR ve YÖNTEMLER

Hasta grubu: Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahi Merkezi acil servise ≥ 20 dakika süren tipik göğüs ağrısıyla başvuran ve geliş EKG ‘ de 1 mm ve üzeri ST depresyonu olan AKS ön tanısı alan hastalar dahil edildi.

Hastalar seçilirken daha önce anjiyografik olarak saptanmış KAH olanlar ve bu nedenle cerrahi veya mekanik revaskülarizasyon uygulanmış olanlar, kronik karaciğer ve böbrek yetmezliği olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

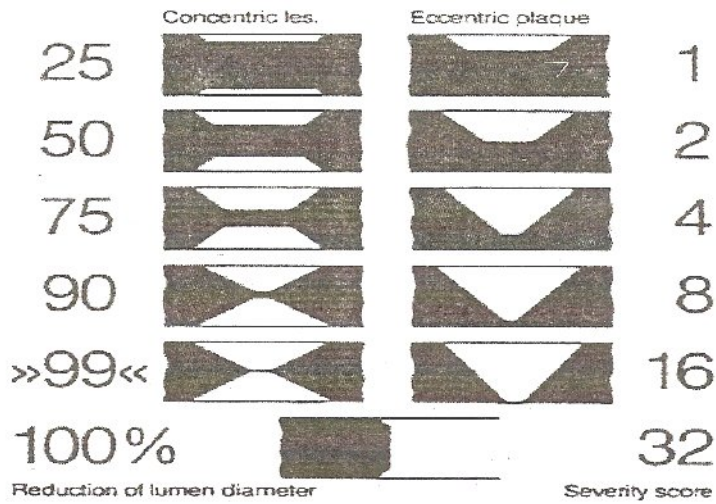
Antihipertansif kullanan veya 3 farklı zamanda ölçülen sistolik kan basıncı 140 mmHg, diastolik kan basıncı 90 mmHg olanlar hipertansif, LDL-C 130 mg/dl nin üzerinde olanlar hiperlipidemik, trigliserid düzeyi 150 mg/dl üzeri olanlar hipertrigliseridemik kabul edildi. Son 3 yıl içinde sigara içenler sigara içicisi olarak kabul edildi. Açlık 126 mg/dl veya HBA1C değeri % 6 nın üzerinde olanlar diyabetik kabul edildi. D-Dimer için 350 ng/ml, troponin için 0,06 ng/ml, BNP için 100 pg/ml, fibrinojen için 380mg/dl’ nin üzerindeki değerler pozitif kabul edildi. Lp-PLA2 için 200 ng/ml’ nin üzeri değer pozitif kabul edildi.

Koroner anjiyografi: Selektif koroner anjiyografi femoral perkutan yolla Judkins kataterleri ile SIEMENS anjiyografi cihazında gerçekleştirildi. LAD, CX en az dört pozda ve RCA en az iki pozda değerlendirildi. Koroner referans segment lezyon proksimali ve distalinden seçildi. Klavuz katater kalibrasyonu ile çap ve lümen darlığı ölçüldü. Koroner lümen daralmaları hastanın klinik durumunu bilmeyen iki kardiyolog tarafından değerlendirildi. Koroner anjiyografiler koroner arter hastalığı ciddiyet skoru ile yorumlandı. Bu skorlamada daha önce tanımlanan gensini skoru kullanıldı (144).



Şekil 6: Gensini skorlamasında kullanılan damar segmentine göre çarpım faktörleri

Koroner arteriyel ağaç segmentler halinde incelendi. Fonksiyonel önemine göre segmentlere ait çarpım faktörü ile lümen çapı skoru çarpıldı. Sonuçta koroner arter hastalığı ciddiyetini gösteren toplam gensini skoru sayısal olarak elde edildi.



Şekil 7: Gensini skorunda kullanılan lezyon yüzdesi ve çarpım faktörleri

Biyokimyasal analiz: Lp-PLA2 enzimi düzeyi PLAC testi kitiyle Roche modular P 800 i cihazıyla turbidimetric immuno assay yöntemiyle ölçülmüştür.

İstatistiksel incelemeler

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

BULGULAR

Çalışma Dr. Siyami Ersek Göğüs Kalp Damar Cerrahisi Eğitim Araştırma Hastanesi Acil Kardiyoloji Bölümüne başvuran 51 adet hasta üzerinde yapıldı.

Hastalar Lp-pla2 pozitif ve negatif olarak 2 gruba ayrıldı. Lp-PLA2 pozitif hasta sayısı 17, negatif hasta sayısı 34 idi. Gruplar arasında ortalama yaş, cinsiyet, sigara kullanımı açısından anlamlı fark yoktu. CKMB değerleri Lp-PLA2 pozitif hasta grubunda anlamlı olarak yüksek saptandı. Diğer demografik veriler tablo 1 de gösterilmiştir.

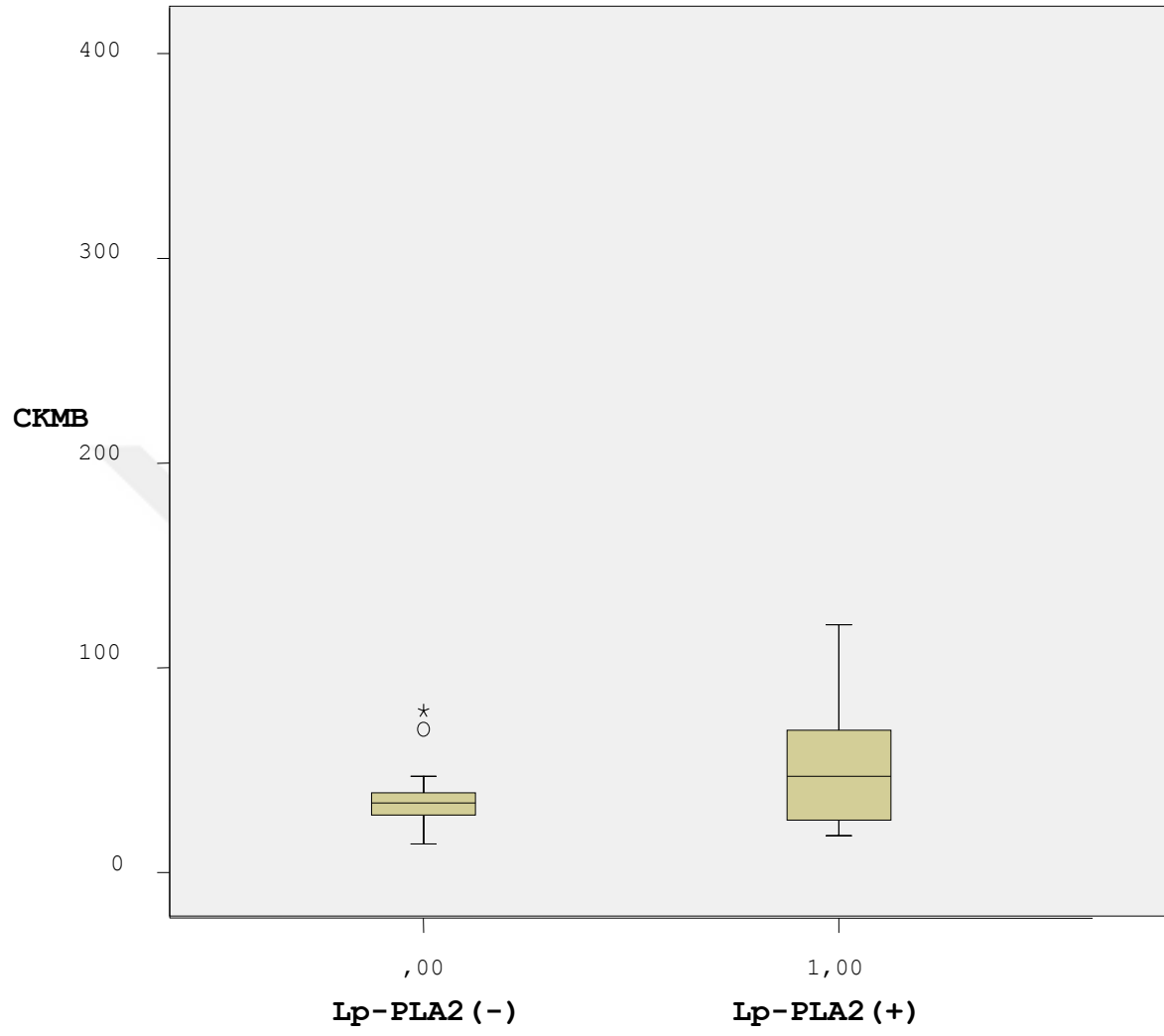
Tablo1 : Hastaların demografik verilerinin karşılaştırılması

Değişken	Lp-PLA2(+)	Lp-PLA2(-)	P değeri
Ortalama yaş(yıl)	53±14	58±9	AD
Bayan hasta (n,%)	5(%42)	17(%50)	AD
Hipertansiyon sıklığı (n,%)	5(%35)	11(%33)	AD
Sigara kullanımı (n,%)	4(%40)	8(%32)	AD
Beden Kitle İndeksi kg/m ²	27,37±3,38	26,62±4,32	AD
Gensini skoru	46,40±40,15	35,68±25,13	AD
Total kolesterol (mg/dl)	200,37±47,99	204,34±49,50	AD
Trigliserid (mg/dl)	184,18±11,30	179,91±75,13	AD
HDL (mg/dl)	42,50±14,02	41,57±10,23	AD
LDL (mg/dl)	120,87±42,09	127,51±39,62	AD
Kan şekeri (mg/dl)	153,50±78±45	124,17±43,67	AD
HBA1C	7±2,15	5,9±1,01	AD
D DİMER	177,81±125,27	255,77±359,60	AD
BNP	234,18±290,70	204,22±223,67	AD
Fibrinojen	378,25±94,83	379,45±113,45	AD
Troponin	1,11±0,25	1,31±0,19	AD
CKMB	58,65±38,62	49,04±45,32	0,045

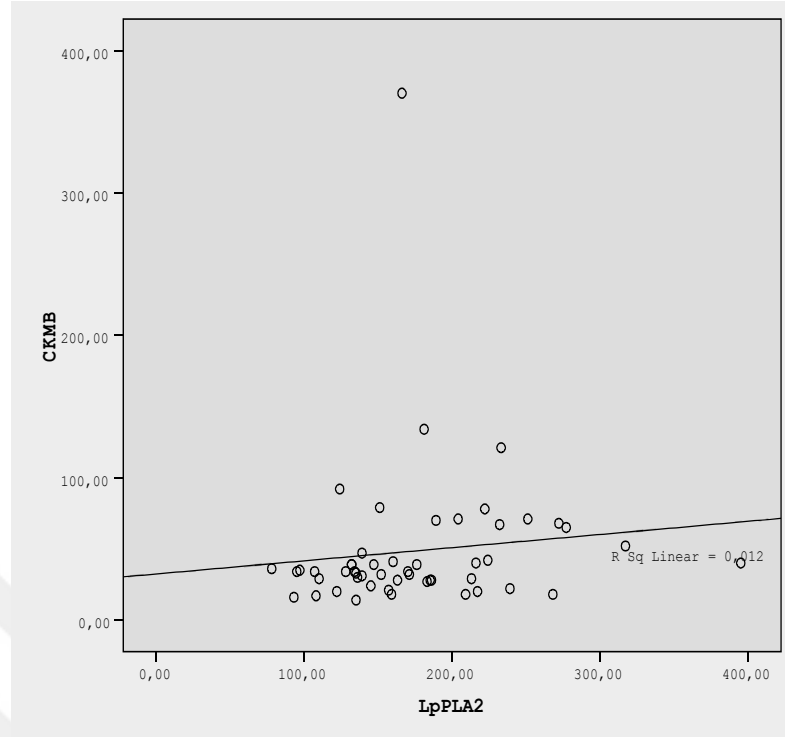
Tablo 2:Lp-PLA2 ile diğer parametrelerin tek yönlü regresyon analizi

Değişken	R değeri	P değeri
Ortalama yaş	0,12	0,12
Hipertansiyon	0,14	0,34
Cinsiyet	0,14	0,32
Sigara kullanımı	0,10	0,21
Beden Kitle İndeksi	0,14	0,61
Gensini skoru	0,15	0,30
Total kolesterol	0,06	0,66
Trigliserid	0,08	0,95
HDL	0,47	0,75
LDL	0,20	0,15
Kan şekeri	0,12	0,40
HBA1C	0,11	0,41
D DİMER	0,12	0,84
BNP	0,28	1,22
Fibrinojen	0,90	0,53
CKMB	0,282	0,045
Troponin	0,14	0,33

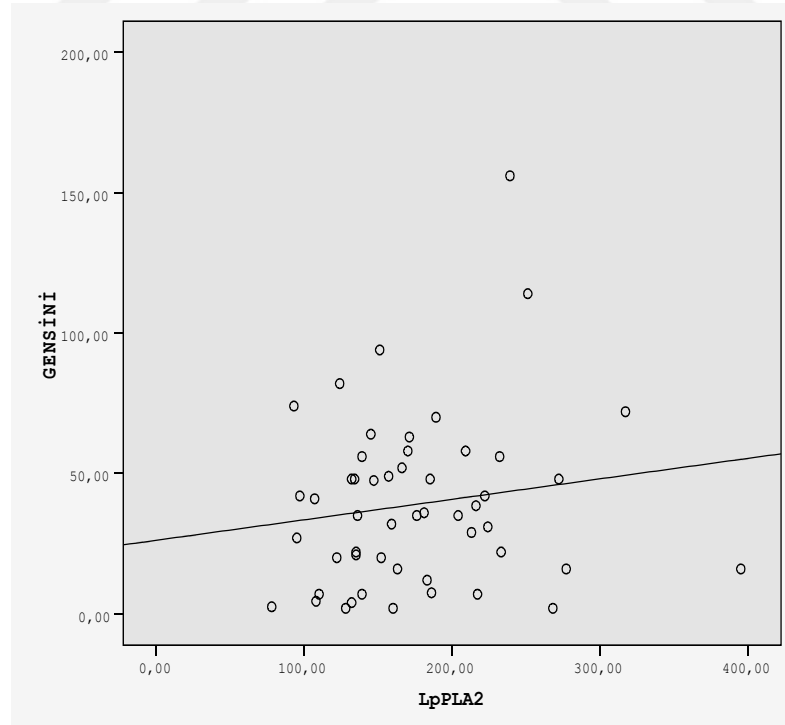
Plazma CKMB düzeyi, AKS hastalarında yüksel Lp-PLA2 değerini öngördürücü düzeyde olmasına rağmen gensini skorunun anlamlı derecede öngördürücülüğü yoktu.



Şekil 8: Ortalama CKMB değerinin gruplarda dağılımı



Şekil 9: Serum Lp-PLA2 değerleri ile CKMB değerlerinin korelasyonu



Şekil 10: Serum Lp-PLA2 değerlerinin Gensini skoru ile korelasyonu

TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de başta gelen ölüm nedenidir. Koroner arteriyel inflamasyon AKS patogenezinde de yaygın olarak görülmektedir (2). Geçtiğimiz on yıl içinde, inflamasyonun arterosklerozun başlangıcı ve ilerlemesinde önemli bir rol oynadığına ilişkin kanıtlar toplanmış ve bütün bunlar inflamasyon belirteçlerinin kardiyovasküler hastalıklara karşı taşınan bireysel riskin tahmin edilmesine yardımcı olabileceğini ortaya koymuştur (144). Mevcut risk faktörlerinin göz önünde bulundurulması, gerçekleşen tüm koroner arter hastalığı (KAH) olgularının sadece yarısını açıklayabilir. Bu yetersizlik, klasik risk faktörlerinin tahmin gücüne katkıda bulunabilecek yeni biyomarkerlerin tanımlanmasına yönelik yoğun bir ilgiyi tetiklemiştir. Öte yandan, akut koroner sendromun çoğunlukla anjiyografik olarak anlamlı darlık yapmayan darlıklardan kaynaklandığı da bilinmektedir. (124). Stres EKG testi ve koroner anjiyografisi normal olan hastaların bir kısmı plak rüptürü için yüksek risk taşıyabilirler. Sonuç olarak aterosklerozun sistemik bir hastalık olduğunu ve kardiyak olaylara çoğunlukla hafif-orta derecedeki stenozlara yol açtığını ön planda düşünmek gerekir. Görülmektedir ki, ince fibröz kapsülü olan ve rüptüre meyilli plakları belirlemede klinik ihtiyacı karşılayan non-invaziv, kolayca tekrarlanabilir ve ucuz bir tekniğe gereksinim vardır.

Bu sebepten hassas plağın tanınması ve regresyonuna yönelik tedavilerin geliştirilmesi çalışmaları kardiyolojinin en heyecan verici araştırma alanlarından biri haline gelmiştir.

Birçok bağımsız çalışma da, inflamasyonun aterojenezdeki rolünü ve diğer çeşitli enflamatuar işaretçilerin risk tahmini açısından değerini doğruladı. Bu işaretçiler

arasında, Lp-PLA₂ klasik risk faktörlerinden bağımsız ve bunları destekleyen bir kardiyovasküler risk işaretçisi olarak ortaya konmuştur (145).

Lp-PLA₂ seviyesi, klasik risk faktörlerinden bağımsız olduğu için, kardiyovasküler tehlike oranı, ileriye yönelik çalışmalarda çok değişkenli düzeltmelerden sonra, tipik olarak düşmez. Ayrıca, Lp-PLA₂ ile bağdaştırılabilecek kardiyovasküler risk, hs-CRP gibi sistemik enflamasyon markerlerinin çok değişkenli modele dahil edilmesiyle bile azalmaz. 312 KAH hastası ve 479 yaş ve cinsiyet eşlemeli kontrolle yapılan bir analizde, Khuseyinova ve arkadaşları, en üst ve en alt çeyrekteki Lp-PLA₂ enziminin, 24 adet lipid, lipoprotein, enflamatuar ve hemostatik markere göre tamamen düzeltildikten sonra bile, 1,9 kat daha yüksek KAH riski ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir.

Lp-PLA₂ koroner arteriyel inflamasyonu gösteren bir belirteç olduğu gibi inflamasyon patogenezinde de rol alan faktörlerden birisidir. Bu çalışma acil servise 20 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı ve EKG’ de 1 mm ve üzerinde ST depresyonu olan hastalar üzerinde yapıldı. Çalışmada başvuru anında alınan kandan bakılan Lp-PLA₂ enzim düzeyi ile yapılan koroner anjiyografiden gensini skoruyla hesaplanan koroner arter hastalığı ciddiyeti arasındaki ilişki araştırıldı. Bu çalışmadaya dahil edilen hastalar AHA (American Heart Association) ve ESC (European Society Cardiology) kılavuzlarına göre KAH riski yüksek hastalardı. Hastaların % 84’ ine cerrahi veya mekanik revaskülarizasyon uygulandı. Şimdiye kadar yapılan çalışmalarda AKS risk sınıflaması için çoklu risk faktörlerini içeren risk skorlamaları kullanılmıştır. Çalışmamızda Lp-PLA₂ enzimi AKS hastalarında tanı, girişim ihtiyacının belirlenmesi, koroner arter lezyon ciddiyetinin öngörülmesindeki yeri anlamlı değildir. Yapılan

analizler sonucunda serum CKMB değerleri ile Lp-PLA2(+) hasta grubunun değerleri arasındaki ilişki anlamlı olsada ($p=0,045$) bunun daha çok hasta grubu ile yapılacak çalışmalar ile doğrulanması gerekmektedir.

Çalışmamızda gensini skoruyla ile bakılan koroner arter hastalığının ciddiyeti ile serum Lp-PLA2 değerleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır. Yapılan birçok çalışmada serum Lp-PLA2 değerlerinin kardiyovasküler riski ngrmedeki yeri vurgulanmıştır. Fakat bazen tek bir plak ciddi klinik tablo oluşturabilir ama bu koroner arter hastalığının yaygınlığına işaret etmez. Bu da serum Lp-PLA2 değerleri ile AKS n tanısıyla başvuran yüksek riskli hastalarda yapılan koroner anjiyografi sonucu gensini skoruyla hesaplanan koroner arter ciddiyeti arasında ilişki bulunmamasının nedeni olabilir. Ayrıca çalışmamızın en önemli kısıtlılığı hasta sayısının az olmasıdır.

Sonuç olarak serum Lp-PLA2 düzeylerinin kardiyovasküler risk prediktörü olarak kullanılmasını ngren çalışmalara, AKS hastalarında tanı, girişim ihtiyacının belirlenmesi, koroner arter hastalığının ciddiyetinin öngörülmesine yönelik daha geniş kapsamlı, prospektif çalışmalar gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340: 115- 126.
2. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Cr  a F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*; 2002; 347:5-12.
3. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106:3143-3421; 11-30-11-31.
4. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A₂ and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007; 82:159-165.
5. Vickers KC, Maguire C, Wolfert RL, Insull W, Holvoet P, Morrisett J. Quantitation and distribution of lipoprotein-associated phospholipase A₂ and oxidized low-density lipoprotein in atherosclerotic lesions of carotid endarterectomy tissues [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47(suppl A):346A.
6. Mannheim D, Herrmann J, Versari D, G  ssl M, Meyer FB, McConnell JP, Lerman LO, Lerman A. Enhanced expression of Lp-PLA₂ and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 2008; 39:1445-1448.
7. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, Sharrett AR. Lipoprotein-associated phospholipase A₂, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004; 109:837-842.
8. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21; 1502-1513.
9. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001; 358: 1533-1538.

10. Ross R. Atherosclerosis-A problem of the biology of arterial wall cells and their interaction with blood components. *Arteriosclerosis* 1981;1: 298-311.
11. American Heart Association, 1999 heart and stroke statistical update. Chicago: American Heart Association; 1999.
12. Collinson J, Flather MD, Fox KA et al. Clinical outcomes, risk stratification and practice patterns of unstable angina and myocardial infarction without ST elevation: Prospective Registry of Acute Ischaemic Syndromes in the UK (PRAIS-UK). *Eur Heart J* 2000; 21:1450-1457.
13. British Heart Foundation. Coronary Heart Disease Statistics, 2004 . London: British Heart Foundation
14. WHO. World Health Report 2002; Reducing Risk Promoting Healthy Life, 2002. Geneva: World Health Organization.
15. National Heart, Lung, and Blood Institute. What is the heart truth? Available at: . Accessed July 30, 2007.
16. Centers for Disease Control and Prevention. Behavioral Risk Factor Surveillance System. Report 2001. Bethesda MD: CDC.
17. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, Smith SJr, Fuster V. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100: 1481-1492.
18. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
19. Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85: 1927-1938.

20. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR, Wedel H, Beevers G, Caulfield M, et al. ASCOT investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
21. Cannon CP, Braunwald E, McCabe CH, Rader DJ, Rouleau JL, Beider R, et al. Pravastatin or Atorvastatin Evaluation and Infection Therapy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 22 Investigators. Intensive versus moderate lipid lowering with statins after acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2004; 350: 1495-1504.
22. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol* 1989; 63: 42-47.
23. Gordon DJ, Probstfeld JL, Garrison JW, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
24. Genest JJr, Martin-Munley SS, McNamara JR, Ordovas JM, Jenner J, Myers RH, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. *Circulation* 1992; 85: 2025-2033.
25. Wolf RN, Grundy SM. Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 160-169.
26. Wolf RN, Grundy SM. Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. *Arteriosclerosis* 1983; 3: 160-169.
27. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders. 2005; 36: 939-959.
28. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi, İstanbul, 2003.

29. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, McNamara PM, Feinleib M, Kannel WB, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981;2: 109-113.
30. Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA*, 1995; 273: 1047-1053.
31. He J, Vupputuri S, Allen K, Prerost MR, Hughes J, Whelton PK, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta- analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999; 340: 920-926.
32. Barua RS, Ambrose JA, Eales-Reynolds LJ, DeVoe MC, Zervas JG, Saha DC. Dysfunctional endothelial nitric oxide biosynthesis in healthy smokers with impaired endothelium-dependent vasodilatation. *Circulation* 2001; 104: 1905-1910.
33. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342: 454-460.
34. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, DenHold E, Boissel JP, et al. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355: 865-872.
35. O'Donnell CJ, Ridker PM, Glynn RJ, Berger K, Ajani U, Manson JE, et al. Hypertension and borderline isolated systolic hypertension increase risks of cardiovascular disease and mortality in male physicians. *Circulation* 1997; 95:1132-1137.
36. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease ? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
37. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134-1140
38. Haffner SM, Letho S, Ronnema T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229-234.

39. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15 th Edition. 2001: 1377-1387.
40. Fuster V, Wayne A, O'Rourke R. Hurt's The Heart. Editör: Dursun AN, 10. Baskı, AND Yayıncılık, İstanbul, 2002; 1065-1109
41. UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. Br Med J 1998;317: 703-713.
42. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. JAMA 2003; 289: 2560-2572
43. Martyn CN, Barker DJ, Osmond C. Mothers' pelvic size, fetal growth, and death from stroke and coronary heart disease in men in the UK. Lancet 1996; 348: 1264-1268.
44. Khot UM, Knot NB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, Ellis SG, Lincoff AM, Topol EJ. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. JAMA 2003; 290:898904.
45. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel ITJ). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106:3143-3421; II-30-II-31.
46. Naghavi M, Falk E, Hecht HS, Jamieson MJ, Kaul S, Berman D, Fay ad Z, Budoff MJ, Rumberger J, Naqvi TZ, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient. Part JU: executive summary of the Screening for Heart Attack Prevention and Education (SHAPE) task force report. Am J Cardiol 2006; 98(suppl):2H-15H.
47. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of risk factors: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349: 1436-1442.
48. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea. JAMA 1953; 152:1090-1093.

49. Muller JE, Abela GS, Nesto RW, Toiler GH. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994;23(3):809-813.
50. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995 ; 92(3):657-671.
51. Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessums L, Liang Y, Virmani R. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 1995; 92(7): 1701-1709.
52. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald's Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders 2005;35: 921-939.
53. Ross R. Atherosclerosis-A problem of the biology of arterial wall cells and their interaction with blood components. *Arteriosclerosis* 1981;1: 298-311.
54. Crawford MH, DiMarco JP. Crawford Kardiyoloji. Editör: Dursun AN, 1. Baskı, AND Yayıncılık, İstanbul, 2003; 2-14.
55. Poole JC, Florey HW. Changes in the endothelium of the aorta and the behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. *J Pathol Bacteriol* 1958;75: 245-251
56. Öngen Z. Aterosklerozun Patogenezi. Editör: Erol Ç. Klinik Kardiyoloji 1. Baskı, Ankara: MN Medikal & Nobel, 2004, 1-17.
57. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg* 2006; 31: 386-393.
58. Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, Dave R, Chang YH, Peterson H, et al. Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18: 1885-1894.
59. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
60. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A

definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.

61. Bhatt DL, Topol EJ. Current role of platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors in acute coronary Syndromes. *JAMA*; 2000; 284:1549-1558.

62. Bhatt DL, Topol EJ. Need to test the arterial inflammation hypothesis. *Circulation*; 2002; 106:136-40

63. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Cr  a F, Maseri A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*; 2002; 347:5-12.

64. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF, Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation*; 2002; 106:804-8.

65. Cusack MR, Marber MS, Lambiase PD, Bucknall CA, Redwood SR. Systemic inflammation in unstable angina is the result of myocardial necrosis. *J Am Coll Cardiol*; 2002; 39:1917- 23.

66. Bhatt DL, Topol EJ. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy. *Nat Rev Drug Discov*; 2003; 2:15-28.

67. Heeschen C, Dimmeier S, Hamm CW, van den Brand MJ, Boersma E, Zeiher AM, Simoons ML. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med*; 2003; 348:1104-11.

68. Shishehbor MH, Bhatt DL, Topol EJ. Using C-reactive protein to assess cardiovascular disease risk. *Cleve Clin J Med*; 2003; 70:634-40.

69. Pearson TA, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO, 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC, Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor Coronary Artery Inflammation 23 F. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation*; 2003; 107:499-511.

70. Ridker PM. Rosuvastatin in the primary prevention of cardiovascular disease among patients with low levels of low-density lipoprotein cholesterol and elevated high-sensitivity C-reactive protein: rationale and design of the JUPITER trial. *Circulation*; 2003;108:2292-7.
71. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol.*; 2003;41:37S-42S.
72. Devaraj S, Xu DY, Jialal I. C-reactive protein increases plasminogen activator inhibitor-1 expression and activity in human aortic endothelial cells: implications for the metabolic syndrome and atherothrombosis. *Circulation*; 2003;107:398-404.
73. Verma S, Wang CH, Li SH, Dumont AS, Fedak PW, Badiwala MV, Dhillon B, Weisel RD, Li RK, Mickle DA, Stewart DJ. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation*; 2002;106:913-9.
74. Hoffmeister HM, Ehlers R, Buttcher E, Kazmaier S, Szabo S, Beyer ME, Steinmetz A, Seipel L. Comparison of C-reactive protein and terminal complement complex in patients with unstable angina pectoris versus stable angina pectoris. *Am J Cardiol*; 2002;89:909-12.
75. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages : implications for atherosclerosis. *Circulation*; 2001;103:1194-7.
76. Torzewski M, Rist C, Mortensen RF, Zwaka TP, Bienek M, Waltenberger J, Koenig W, Schmitz G, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein in the arterial intima: role of C- reactive protein receptor-dependent monocyte recruitment in atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vase Biol*; 2000;20:2094-9.
77. Zairis MN, Manousakis SJ, Stefanidis AS, Papadaki OA, Andrikopoulos GK, Olympios CD, Hadjissavas JJ, Argyrakis SK, Foussas SG. C-reactive protein levels on admission are associated with response to thrombolysis and prognosis after ST-segment elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J*; 2002;144:782-9.

78. Bhatt DL, Chew DP, Lincoff AM, Simoons ML, Harrington RA, Ommen SR, Jia G, Topol EJ. Effect of revascularization on mortality associated with an elevated white blood cell count in acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*; 2003;92:136-140.
79. Naruko T, Ueda M, Haze K, van der Wal AC, van der Loos CM, Itoh A, Komatsu R, Ikura Y, Ogami M, Shimada Y, Ehara S, Yoshiyama M, Takeuchi K, Yoshikawa J, Becker AE. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*; 2002;106:2894-900.
80. Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Munzel T, Simoons ML, Hamm CW. Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*; 2003;108:1440-5.
81. Brennan ML, Penn MS, Van Lente F, Nambi V, Shishehbor MH, Aviles RJ, Goormastic M, Pepoy ML, McErlean ES, Topol EJ, Nissen SE, Hazen SL. Prognostic value of myeloperoxidase in patients with chest pain. *N Engl J Med*; 2003;349:1595-604.
82. Smith DA, Zouridakis EG, Mariani M, Fredericks S, Cole D, Kaski JC. Neopterin levels in patients with coronary artery disease are independent of Chlamydia pneumoniae seropositivity. *Am Heart J*; 2003;146:69-74.
83. Auer J, Berent R, Labetanig E, Eber B. Serum neopterin and activity of coronary artery disease. *Heart Dis*; 2001;3:297-301.
84. Garcia-Moll X, Coccolo F, Cole D, Kaski JC. Serum neopterin and complex stenosis morphology in patients with unstable angina. *J Am Coll Cardiol*; 2000;35:956-62.
85. Gurfinkel EP, Scirica BM, Bozovich G, Macchia A, Manos E, Mautner B. Serum neopterin levels and the angiographic extent of coronary arterial narrowing in unstable angina pectoris and in non-Q-wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*; 1999;83:515-8.
86. Ikeda H, Ueyama T, Murohara T, Yasukawa H, Haramaki N, Eguchi H, Katoh A, Takajo Y, Onitsuka I, Ueno T, Tojo SJ, Imaizumi T. Adhesive interaction between P-selectin and sialyl Lewis(x) plays an important role in recurrent coronary arterial thrombosis in dogs. *Arterioscler Thromb Vase Biol*; 1999;19:1083-90.

87. Ridker PM, Buring JE, Rifai N. Soluble P-selectin and the risk of future cardiovascular events. *Circulation*; 2001;103:491-5.
88. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*; 2000;102:2165-8.
89. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med*; 2000;342:836-43.
90. Ferroni P, Basili S, Martini F, Cardarello CM, Ceci F, Di Franco M, Bertazzoni G, Gazzaniga PP, Alessandri C. Serum metalloproteinase 9 levels in patients with coronary artery disease: a novel marker of inflammation. *J Investig Med*; 2003;51:295-300.
91. Nomoto K, Oguchi S, Watanabe I, Kushiro T, Kanmatsuse K. Involvement of inflammation in acute coronary syndromes assessed by levels of high-sensitivity C-reactive protein, matrix metalloproteinase-9 and soluble vascular-cell adhesion molecule-1. *J Cardiol*; 2003;42:201-6.
92. Maksimowicz-McKinnon K, Bhatt DL, Calabrese LH. Recent advances in vascular inflammation: C-reactive protein and other inflammatory biomarkers. *Curr Opin Rheumatol*; 2004;16:18-24.
93. Lindmark E, Diderholm E, Wallentin L, Siegbahn A. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *Jama*; 2001;286:2107-13.
94. Smith DA, Irving SD, Sheldon J, Cole D, Kaski JC. Serum levels of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 are decreased in patients with unstable angina. *Circulation*; 2001;104:746-9.
95. Anguera I, Miranda-Guardiola F, Bosch X, Filella X, Sitges M, Marin JL, Betriu A, Sanz G. Elevation of serum levels of the anti-inflammatory cytokine interleukin-10 and decreased risk of coronary events in patients with unstable angina. *Am Heart J*; 2002;144:811-7.
96. Waehre T, Halvorsen B, Damas JK, Yndestad A, Brosstad F, Gullestad L, Kjekshus J, Froland SS, Aukrust P. Inflammatory imbalance between IL-10 and TNFalpha in

unstable angina potential plaque stabilizing effects of IL-10. *Eur J Clin Invest*; 2002;32:803-10.

97. Blankenberg S, Luc G, Ducimetiere P, Arveiler D, Ferrieres J, Amouyel P, Evans A, Cambien F, Tiret L. Interleukin-18 and the risk of coronary heart disease in European men: the Prospective Epidemiological Study of Myocardial Infarction (PRIME). *Circulation*; 2003;108:2453-9.

98. Sabatine MS, Morrow DA, de Lemos JA, Gibson CM, Murphy SA, Rifai N, McCabe C, Antman EM, Cannon CP, Braunwald E. Multimarker approach to risk stratification in non-ST elevation acute coronary syndromes: simultaneous assessment of troponin I, C-reactive protein, and B-type natriuretic peptide. *Circulation*; 2002;105:1760-3.

99. Kaski JC, Cruz-Fernandez JM, Fernandez-Berges D, Garcia-Moll X, Martin Jadraque L, Mostaza J, Lopez Garcia-Aranda V, Gonzalez Juanatey JR, Castro Beiras A, Martin Luengo C, Alonso Garcia A, Lopez-Bescos L, Marcos Gomez G. [Inflammation markers and risk stratification in patients with acute coronary syndromes: design of the SIESTA Study (Systemic Inflammation Evaluation in Patients with non-ST segment elevation Acute coronary syndromes)]. *Rev Esp Cardiol*; 2003;56:389-95.

100. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995 ;92(3):657-671.

101. Farb A, Tang AL, Burke AP, Sessums L, Liang Y, Virmani R. Sudden coronary death. Frequency of active coronary lesions, inactive coronary lesions, and myocardial infarction. *Circulation* 1995;92(7): 1701-1709

102. Ball RY, Stowers EC, Burton JH, Cary NR, Skepper JN, Mitchinson MJ. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995;114(1):45-54.

103. Pratico D, Iuliano L, Mauriello A, Spagnoli L, Lawson JA, Rokach J, Maclouf J, Violi F, Fitzgerald GA. Localization of distinct F2-isoprostanes in human atherosclerotic lesions. *The Journal of Clinical Investigation* 1997;100:2028-2034.

104. Geng YJ, Libby P. Evidence for apoptosis in advanced human atheroma. Colocalization with interleukin-1 beta-converting enzyme [see comments]. *Am J Pathol* 1995;147(2):251-266.
105. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. *BrHeartJ* 2003;69(5):377-381.
106. Schaar JA, Muller JE, Falk E et al. Terminology for high-risk and vulnerable coronary artery plaques. Report of a meeting on the vulnerable plaque, June 17 and 18, 2003, Santorini, Greece. *Eur Heart J* 2004; 25:1077-1082.
107. Naghavi M, Libby P, Falk E et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I and Part II. *Circulation* 2003; 108: 1664-1672 and 1772-1778.
108. Varnava AM, Mills PG, Davies MJ. Relationship between coronary artery remodeling and plaque vulnerability. *Circulation* 2002; 105: 939-943.
109. Vink A, Schoneveld AH, Richard W et al. Plaque burden, arterial remodeling and plaque vulnerability: determined by systemic factors? *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 718-723.
110. Tuczu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM, Young JB, Nissen SE. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001;103:2705-2710.
111. Tedgui A, Mallat Z. Apoptosis as a determinant of atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2001; 86: 420-426.
112. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, et al., eds. *Hurst's the Heart*, 2004. New York: McGraw-Hill, pp. 1123-1139.
113. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-366.

114. Guyton JR. Phospholipid hydrolytic enzymes in a 'cesspool' of arterial intimal lipoproteins: a mechanism for atherogenic lipid accumulation. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2001; 21: 884-886.
115. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma: a struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2002; 22: 1370-1380.
116. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than- average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 361: 1149-1158.
117. Naruko T, Ueda M, Haze K et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2894-2900.
118. Kaartinen M, van der Wal AC, van der Loos CM et al. Mast cell infiltration in acute coronary syndromes: implications for plaque rupture. [*Am Coll Cardiol* 1998; 32: 606-612.
119. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP et al. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Engl J Med* 2003; 349: 2316-2325.
120. Schwartz SM, Virmani R, Rosenfeld ME. The good smooth muscle cells in atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep* 2000; 2: 422-429.
121. Beckman JA, Ganz J, Creager MA, Ganz P, Kinlay S. Relationship of clinical presentation and calcification of culprit coronary artery stenoses. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2001; 21: 1618-1622.
122. Servoss SJ, Januzzi JL, Muller JE. Triggers of acute coronary syndromes. *Prog CardiovascDis* 2002; 44: 369-380.
123. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671.
124. de Korte CL, van der Steen AF, Cepedes EI, Pasterkamp G, Carlier SG, Mastik F, et al. Characterization of plaque components and vulnerability with intravascular ultrasound elastography. *Phys Med Biol* 2000; 45: 1465-75.

125. Casscells W, Hathorn B, David M, Krabach T, Vaughn WK, McAllister HA, et al. Thermal detection of cellular infiltrates in living atherosclerotic plaques: possible implications for plaque rupture and thrombosis. *Lancet* 1996; 347: 1447-51.
126. Toutouzas K, Stefanadis C, Tsiamis E, Vavouranakis M, Kallikaza-ros I, Vaina S, et al. Correlation of heat production of culprit atherosclerotic lesion with soluble cell adhesion molecules [abstract]. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39 (Suppl): 323.
127. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, Ladich E, Kutys R, Makuria AT, Viimani R. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2006;26:2523-2529.
128. Kuvin IT, Dave DM, Sliney KA, Mooney P, Patel AR, Kimmelsstiel CD, Karas RH. Effects of extended-release niacin on lipoprotein particle size, distribution, and inflammatory markers in patients with coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006;98:743-745.
129. Macphee CH, Moores KE, Boyd HF, Dhanak D, Ife RJ, Leach CA, Leake DS, Milliner KJ, Patterson RA, Suckling KE, Tew DG, Hickey DM. Lipoprotein-associated phospholipase A₂, platelet-activating factor acetylhydrolase, generates two bioactive products during the oxidation of low-density lipoprotein: use of a novel inhibitor. *Biochem J* 1999;338:479-487.
130. Lavi S, McConnell JP, Rihal CS, Prasad A, Mathew V, Lerman LO, Lerman A. Local production of lipoprotein-associated phospholipase A₂ and lysophosphatidylcholine in the coronary circulation: association with early coronary atherosclerosis and endothelial dysfunction in humans. *Circulation* 2007;115:2715-2721.
131. Kolodgie FD, Burke AP, Skorija KS, Ladich E, Kutys R, Makuria AT, Virmani R. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ protein expression in the natural progression of human coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2006;26:2523-2529.
132. Persson M, Hedblad B, Nelson J, Berglund G. Elevated Lp-PI levels add prognostic information to the metabolic syndrome incidence of cardiovascular events among middle-aged nondiabetic subjects. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2007;27:1411-1416.

133. Carlquist JF, Muhlestein JB, Anderson JL. Lipoprotein-associated phospholipase A₂: a new biomarker for cardiovascular risk assessment and potential therapeutic target. *Expert Rev Mol Diagn* 2007;7:511-517.
134. Garza CA, Montori VM, McConnell JP, Somers VK, Kullo IJ, Lopez-Jimenez F. Association between lipoprotein-associated phospholipase A₂ and cardiovascular disease: a systematic review. *Mayo Clin Proc* 2007;82:159-165.
135. May HT, Home BD, Anderson JL, Wolfert RL, Muhlestein JB, Renlund DG, Clarke JL, Kolek MJ, Bair TL, Pearson RR, Sudhir K, Carlquist JF. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ independently predicts the angiographic diagnosis of coronary artery disease and coronary death. *Am Heart J* 2006;152:997-1003.
136. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2006;47:C13-C18.
137. Mannheim D, Herrmann J, Versari D, GCSsl M, Meyer FB, McConnell JP, Lerman LO, Lerman A. Enhanced expression of Lp-PLA₂ and lysophosphatidylcholine in symptomatic carotid atherosclerotic plaque. *Stroke* 2008;39:1445-1448.
138. Ballantyne CM, Hoogeveen RC, Bang H, Coresh J, Folsom AR, Heiss G, Sharrett AR. Lipoprotein-associated phospholipase A₂, high-sensitivity C-reactive protein, and risk for incident heart disease in middle-aged men and women in the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation* 2004;109:837-842.
139. Koenig W, Khuseyinova N, Lowel H, Trischler G, Meisinger C. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ adds to risk prediction of incident coronary events by C-reactive protein in apparently healthy middle-aged men from the general population: results from the 14-year follow-up of a large cohort from southern Germany (MONICA-Augs-burg). *Circulation* 2004;110:1903-1908.
140. Packard CJ, O'Reilly DS, Caslake MJ, McMahan AD, Ford I, Cooney J, MacPhee CH, Suckling KE, Krishna M, Wilkinson FE, Rumley A, Lowe GDO, for the West of Scotland Coronary Prevention Study Group. Lipoprotein-associated phospholipase A₂ as an independent predictor of coronary heart disease. *TV Engl J Med* 2000;343:1148-1155.

141. Kiechl S, Willeit J, Mayr M, Viehweider B, Oberhollenzer M, Kronenberg F, Widermann CJ, Oberthaler S, Xu Q, Witztum JL, Tsimikas S. Oxidized phospholipids, lipoprotein(a), lipoprotein-associated phospholipase A₂ activity, and 10-year cardiovascular outcomes: prospective results from the Bruneck study. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2007;27:1788-1795.
142. Brilakis ES, McConnell JP, Lennon RJ, Elesber AA, Meyer JG, Berger PB. Association of lipoprotein-associated phospholipase A₂ levels with coronary artery disease risk factors, angiographic coronary artery disease, and major adverse events at follow-up. *Eur Heart J* 2005;26: 137-144.
143. Sabatine MS, Morrow DA, O'Donoghue M, Jablonski KA, Rice MM, Solomon S, Rosenberg Y, Domanski MJ, Hsia J, for the PEACE Investigators. Prognostic utility of lipoprotein-associated phospholipase A₂ for cardiovascular outcomes in patients with stable coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vase Biol* 2007;27:2463-2469.
144. Gensini GG. Coronary arteriography. Mount Kisco, New York: Futura Publishing Co, 1975.