



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

ENFLAMASYON VE ATEROJENİTENİN PREMATÜR

ATEROSKLEROZU ÖNGÖRMEDE ÖNEMİ

Dr. Emrah ÇİTİL

(UZMANLIK TEZİ)

KAYSERİ/2024



T.C.

SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ

KAYSERİ ŞEHİR EĞİTİM ARAŞTIRMA HASTANESİ

KARDİYOLOJİ KLİNİĞİ

ENFLAMASYON VE ATEROJENİTENİN PREMATÜR

ATEROSKLEROZU ÖNGÖRMEDE ÖNEMİ

Dr. Emrah ÇİTİL

Danışman:

Prof. Dr. Selami DEMİRELLİ

(UZMANLIK TEZİ)

KAYSERİ/2024

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimin her aşamasında değerli katkılarını ve desteğini esirgemeyen, her zaman eğitimimizi teşvik eden, bilginin önemini öğreten, klinik tecrübesiyle uzmanlık eğitimimde büyük emeği geçen, çalışma azmini ve mütevazî kişiliğini örnek aldığım değerli hocam ve tez danışmanım Prof. Dr. Selami DEMİRELLİ'ye;

Bilgi birikimimizi artırmak ve donamlı uzman hekimler olarak yetişmemiz için çabalarını, emeklerini sürdüren, deneyimlerinden çokça faydalandığım ve bizlere her zaman değer veren kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ziya ŞİMŞEK, Doç. Dr. Bekir ÇALAPKORUR, Doç. Dr. Yücel YILMAZ, Doç. Dr. Ömer ŞAHİN ve Doç. Dr. Serhat KARADAVUT'a

Asistanlığım süresince eğitimimde büyük emeği olan, çalışkanlığını ve azmini örnek aldığım değerli Başasistanımız Uzm. Dr. Gökhan ERGÜN'e,

Kliniğimizin uzman doktorlarına, rotasyonlarımda emeği geçen tüm hocalarıma,

Uzmanlık eğitimim boyunca birlikte görev yaptığım tüm asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji kliniğine bağlı poliklinik, servislerde ve anjiyo laboratuvarında çalışan hemşirelere, teknisyenlere ve diğer tüm sağlık çalışanlarına,

Ayrıca bugünlere gelmemde büyük paya sahip olan, destek, ilgi ve sevgilerini benden esirgemeyen ve hiçbir fedakarlıktan kaçınmayan çok sevdiğim anneme ve rahmetli babama,

Her zaman yanımda olan sevgili eşim Tuğçe ÇİTİL'e ve varlığıyla bana güç katan kızım Defne ÇİTİL'e

En içten teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Emrah ÇİTİL

Kayseri, 2024

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. ATEROSKLEROZ	5
2.2. ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ	6
2.2.1. Hücre Dışı Lipit Birikimi	6
2.2.2. Endotel Disfonksiyonu	6
2.2.3. Düz kas hücresi göçü ve proliferasyonu	8
2.2.4. Arteriyel Stenoz gelişimi	9
2.2.5. Plak rüptürü ve tromboz	9
2.3. İNFLAMATUAR RİSK FAKTÖRLERİ	10
2.4. LİPİT RİSK FAKTÖRLERİ	11
2.5. RENİN ANJİOTENSİN YOLAĞININ ÖNEMİ	12
2.6. PREMATÜR ATEROSKLEROZ	16
2.6.1. Geleneksel Risk Faktörlerinin Rolü	20
2.6.2. Geleneksel Olmayan Risk Faktörlerinin Rolü	21
2.7. AKUT KORONER ARTER HASTALIĞI	23
3. GEREÇ VE YÖNTEM	25
3.1. HASTA SEÇİMİ	25
3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri	25
3.1.2. Çalışmada Dışlama Kriterleri	26
3.2. KAN ÖRNEKLERİ	26
3.3. EKOKARDİYOĞRAFI VE ELEKTROKARDİYOĞRAFI	27
3.4. ANJİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME	27
3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	28
4. BULGULAR	30
4.1. GENEL ÖZELLİKLER	30
ANJİYOĞRAFİK RİSK FAKTÖRLERİ	33
4.2. İNFLAMATUAR VE ATEROJENİK İNDEKSLER	34
5. TARTIŞMA	37
5.1. LİMİTASYON	43

6. SONUÇLAR	44
KAYNAKLAR.....	45



KISALTMALAR

ACE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
AF	: Atrial Fibrilasyon
PAİ	: Plazma aterojenik indeks
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AME	: Akut miyokard enfarktüsü
Ang-II	: Anjiyotensin-II
Apo B100	: Apolipoprotein B 100
ApoE-KO	: Apolipoprotein E Knockout Mouse
ASKVH	: Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
AT-R	: Anjiyotensin reseptörü
CABG	: Koroner Arter Baypas Greft
CAR	: C-reaktif protein /Albümin oranı
CBC	: Tam Kan Sayımı
CRP	: C-reaktif protein
CTO	: Kronik Total Oklüzyon
DAPT	: İkili antiplatelet tedavi skoru
DM	: Diyabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
ESC	: Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti
GFR	: Glomeruler Filtrasyon Hızı
GpIIb/IIIa	: Glikoprotein IIb/IIIa
GRACE	: Global Registry of Acute Coronary Events
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	: Human Immunodeficiency Virus
HL	: Hiperlipidemi
HT	: Hipertansiyon
Hs-cTn	: Yüksek duyarlıklı kardiyak troponin
ICAM-1	: İntersellüler adezyon molekülü-1
IL-1	: İnterlökin-1
IL-6	: İnterlökin-6
İATT	: İkili antitrombosit tedavi
KAG	: Koroner Anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
KYBÜ	: Koroner Yoğun Bakım Ünitesi
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MCP-1	: Monosit kemotaktik protein-1
M-CSF	: Makrofaj koloni uyarıcı faktör
ME	: Miyokart enfarktüsü

NCEP	: The National Cholesterol Education Program
NF-kB	: Transkripsiyonel regülatör nükleer faktör kappa B
NO	: Nitrik oksit
NSTEMI	: Non-ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü
NT-proBNP	: N-terminal pro-B tipi natriüretik peptid
PA	: Prematür Ateroskleroz
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
P-ASKVH	: Prematür Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
PA-KAH	: Prematür Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
RAAS	: Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi
sdLDL	: Orta ve küçük yoğun düşük dansiteli lipoprotein
SII	: Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi
STYME	: ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü
STYz-AKS	: ST-segment yükselmesiz akut koroner sendrom
SS	: Syntax Skoru
TG	: Trigliserid
TIMI	: Thrombolysis in Myocardial Infarction
TNF alfa	: Tümör nekroz faktör-alfa
USAP	: Kararsız Angina Pektoris
VCAM-1	: Vasküler kaynaklı hücre adezyon molekülü-1
VDKH	: Vasküler Düz Kas Hücresi
WBC	: Beyaz Kan Hücresi

TABLÖLAR LİSTESİ

Tablo 1. TIMI sınıflaması	28
Tablo 2. Trombüs yükünün anjiyografik sınıflandırılması	28
Tablo 3. Gruplar arası bazal karakteristiklerin karşılaştırılması	31
Tablo 4. Ejeksiyon Fraksiyonları	31
Tablo 5. Gruplar arası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	32
Tablo 6. Hastaların Kliniği.....	33
Tablo 7. Anjiyografik risk sınıflamaları.....	33
Tablo 8. İnflamatuar ve Aterojenik İndekslerin Karşılaştırılması.....	34
Tablo 9. İndekslerin ve Risk Parametrelerinin Korelasyonu.....	35
Tablo 10. PA Prediktörlerinin Tek Değişkenli İkili Lojistik Regresyon Analizi.....	36
Tablo 11. PA Prediktörlerinin Çok Değişkenli İkili Lojistik Regresyon Analizi	36

ŞEKİLLER LİSTESİ

Şekil 1. Okside olmuş LDL tarafından indüklenen endotel disfonksiyonu	8
Şekil 2. RAAS'ın ana biyoaktif bileşenleri	12
Şekil 3. Aterosklerotik süreçte koagülasyon, RAAS, aterojenite ve inflamasyon.....	15
Şekil 4. Ang-II'nin ateroskleroz gelişimindeki çok yönlü etkisi	16
Şekil 5. P-ASKVH'da geleneksel ve geleneksel olmayan KVH risk faktörleri.....	21



ENFLAMASYON VE ATEROJENİTENİN PREMATÜR ATEROSKLEROZU ÖNGÖRMEDE ÖNEMİ

ÖZET

Amaç: Koroner arter hastalığı (KAH), çoğunlukla 65 yaş üstü bireylerde görülse de genç nüfus da savunmasız yakalanmakta ve prognozu daha kötü seyretmektedir. Aterosklerozun komplikasyon ve klinik belirtilerinin nispeten daha genç yaşta ortaya çıkmaya başlaması olarak tanımlanan prematür aterosklerozun (PA) patofizyolojisi ile ilgili önemli teoriler ortaya konmuş olsa da henüz tam aydınlatılamamıştır. Prematür aterosklerotik hastalığının altta yatan nedeni tam olarak anlaşılamadığı için artan insidansına rağmen spesifik tanı ve tedavi yaklaşımı bulunmamaktadır. Aterosklerotik süreçte rol oynayan bilgiler ışığında çalışmamızda PA'nın patofizyolojisini ortaya koymak amacıyla genç popülasyonda Renin Anjiyotensin Aldosteron Sisteminin (RAAS) başlıca aktif peptidi olan Anjiyotensin-II (Ang-II) düzeyi, aterojenik lipideminin göstergesi olan plazma aterojenik indeks (PAİ) ve inflamatuvar indeksler olan Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi (SII) ve C-reaktif protein /Albümin oranı (CAR) düzeyi ölçmeyi hedefledik.

Gereç ve Yöntem: Kayseri Şehir Hastanesi Kardiyoloji bölümüne Temmuz 2022 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında akut koroner sendrom (AKS) tanısı ile başvuran 18 yaş üzeri tüm hastaların yatışlarında klinik muayenesi yapılarak anjiyografi görüntüleri, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildi. Dahil edilme kriterlerine uyan hastalardan erkeklerde 55 yaş altı kadınlarda ise 65 yaş altı olanlar PA grubu; erkeklerde 55 yaş üstü kadınlarda ise 65 yaş üstü olan ardışık hastalar da klasik ateroskleroz grubu olarak belirlendi.

Bulgular: Akut koroner sendrom ile başvuran 232 hastanın 129'u PA, 103'ü ise klasik ateroskleroz grubunda yer aldı. Sırayla Ang-II, PAİ ve CAR değerlerinin karşılaştırılmasında PA grubunda ateroskleroz grubuna göre istatistiksel fark saptanmıştır (p1:0,001, p2:0,001 ve p3:0,023). Ancak SII değerlerinin gruplar arası karşılaştırılmasında anlamlı fark görülmemiştir. Lojistik regresyon analizinde Ang-II, PAİ ve CAR anlamlı prediktörler olarak değerlendirilmiştir (sırayla OR1:1,056; OR2:1,025; OR3:9,220). Ancak PA'yı öngörebilen asıl etmenin PAİ olduğu düşünülebilir. Ayrıca aile öyküsünün bulunması ve sigara kullanımı PA gelişiminde

önemli risk faktörleri olarak görülmüştür (sırayla OR1:4,841; OR2:6,143).

Sonuç: Prematür aterosklerozda PAİ, Ang-II ve CAR artışı gözlemlenmekle birlikte PA'yı öngörmeye daha çok PAİ artışı ön plana çıkmaktadır. Güncel klinik yaşamda aile öyküsü ve sigara kullanım durumuna göre PA gelişimi için riskli olarak değerlendirilen genç popülasyonda aterojeniteyi gösteren PAİ'nin ek maliyet ile zaman kaybı gerektirmeden basit matematiksel yöntemlerle hesaplanabilmesi, PA tanısının daha erken konmasını sağlayabilir. Böylelikle PA hastalarında daha erken ve spesifik bir tedavi verilebilir.

Anahtar Kelimeler: Akut Koroner Sendrom, Anjiyotensin II, CRP/Albümin Oranı, Plazma Aterojenik İndeks, Prematür Ateroskleroz, Sistemik İnflamatuvar İndeks

THE IMPORTANCE OF INFLAMMATION AND ATHEROGENITY IN PREDICTING PREMATURE ATHEROSCLEROSIS

ABSTRACT

Aim: Although coronary artery disease (CAD) is most likely to be seen in individuals over the age of 65, the young population is also vulnerable and has a worse prognosis. Even though important theories have been put forward regarding the pathophysiology of premature atherosclerosis (PA), which is defined as the onset of complications and clinical symptoms of atherosclerosis at a relatively young age, it has not yet been fully elucidated. Since the underlying cause of premature atherosclerotic disease is not fully understood, there is no specific diagnosis and treatment approach despite its increasing incidence. In order to reveal the pathophysiology of PA in the light of the information that plays a role in the atherosclerotic process, in our study, Angiotensin-II (Ang-II) level, which is the main active peptide of the Renin Angiotensin Aldosterone System (RAAS), in the young population, plasma atherogenic index (PAI) and inflammatory indices, which are indicators of atherogenic lipidemia. We aimed to measure the Systemic Immuno-Inflammation Index (SII) and C-reactive protein/Albumin ratio (CAR) levels.

Materials and Methods: All patients over the age of 18 who applied to Kayseri City Hospital Cardiology Department with the diagnosis of acute coronary syndrome (ACS) between July 2022 and August 2023 were clinically examined and their angiography images, hematological and biochemical parameters were evaluated. Among the patients who met the inclusion criteria, those who were under the age of 55 in men and 65 in women were included in the PA group; Consecutive patients over 55 years of age in men and over 65 years of age in women were also determined as the classical atherosclerosis group.

Results: Of the 232 patients presenting with ACS, 129 were in the PA group and 103 were in the classical atherosclerosis group. When comparing Ang-II, PAI and CAR values respectively, a statistical difference was detected in the PA group compared to the atherosclerosis group ($p_1:0.001$, $p_2:0.001$ and $p_3:0.023$). However, no significant

difference was seen when comparing SII values between groups. In logistic regression analysis, Ang-II, PAI and CAR were evaluated as significant predictors (OR1:1.056; OR2:1.025; OR3:9.220, respectively). However, it can be thought that the main factor that can predict PA is PAI. Additionally, family history and smoking were seen as important risk factors for the development of PA (OR1:4.841; OR2:6.143, respectively).

Conclusion: Although an increase in PAI, Ang-II and CAR is observed in premature atherosclerosis, the increase in PAI stands out as the most accurate parameter in predicting the PA. Calculating PAI, which indicates atherogenicity in the young population, which is considered to be at risk for the development of PA according to family history and smoking status in current clinical approach, with simple mathematical methods without requiring additional cost and loss of time, may enable the diagnosis of PA to be made earlier. As a result, earlier and more specific treatment can be given to PA patients.

Key Words: Acute Coronary Syndrome, Angiotensin II, CRP/Albumin Ratio, Plasma Atherogenic Index, Premature Atherosclerosis, Systemic Inflammatory Index

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığının toplumdaki yaygınlığı, neden olduğu miyokard enfarktüsü (ME), kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri komplikasyonları ile getirdiği sosyoekonomik yüklerden dolayı günümüzde önemi giderek artmaktadır. KAH'ın özellikle son yıllarda genç popülasyonda görülme sıklığı artmaktadır. KAH içerisinde AKS önemli bir oranı oluşturmaktadır. AKS prevalansındaki artış göz önüne alındığında yakın gelecekte günlük kardiyoloji pratiğinde genç hasta popülasyonunun daha fazla yer alacağı öngörülebilir.

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine (diyabetes mellitus (DM), hiperlipidemi (HL), hipertansiyon (HT) vb.) ek olarak, kronik inflamatuvar durumlar, narkotik madde kullanımı, genetik ve hamilelikle ilgili komplikasyonlar gibi geleneksel olmayan risk faktörleri, erken aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın (ASKVH) yani PA'nın gelişiminde ve ilerlemesinde altta yatan nedenler olarak karşımıza çıkmaktadır (1).

Prematür aterosklerotik koroner arter hastalığı (PA-KAH) tanımlanırken erkeklerde 55 yaş altı, kadınlarda ise 65 yaş altı kabul edilmiştir. Kırk yaş altı hastalar ise ileri PA-KAH olarak tanımlanmıştır (2-4). Yapılan çalışmalarda PA-KAH'ın prognozunun daha kötü olması nedeniyle risk faktörlerinin kontrolünde daha agresif bir yaklaşım önerilmekte ise de çalışmalar göstermiştir ki özellikle kadın hastalar olmak üzere PA-KAH hastaları diğer hasta gruplarına göre daha az medikal tedavi almaktadır (1,5).

Prematür aterosklerotik koroner arter hastalığına sahip kişiler erken ateroskleroz gelişimine sekonder olumsuz kardiyovasküler olaylar için yüksek risk altındadır. Bu yüzden PA'nın erken tanısı ve tedavisi önem arz etmektedir. Özellikle PA-KAH hasta popülasyonu odaklı farklı risk değerlendirme araçlarının geliştirilmesi için çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır.

Prematür ateroskleroz patofizyolojisi ile ilgili önemli teoriler ortaya konmuş olsa da henüz tam aydınlatılamamıştır. PA'nın patofizyolojisinde en çok suçlanan olası nedenlerin başında inflamasyon artışı, aterojenik lipitlerin artışı ve artmış RAAS aktivasyonu gelmektedir (6).

Prematür aterosklerozun gelişim mekanizmasını açıklayacak bir kaç hipotez öne sürülmüştür. Bu hastalarda normal lipit yüksekliğinden ziyade aterojenik lipitlerin artması rol oynuyor olabilir. Gelişen aterojenik dislipidemi aterosklerozun patogenezinde sorumlu tutulmaktadır ve hiperkolesterolemi, aterosklerotik lezyon gelişimini başlatmak için başka risk faktörleri olmadığında bile tek başına yeterli olmaktadır (7). Düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL), aterosklerotik lipit depolanmasındaki temel taşı oluşturmaya rağmen yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) ise aterojenik değildir ve seviyesi ASKVH riski ile ters orantılıdır (8). LDL'ler, büyük (lb), orta ve küçük yoğun (sd) LDL dahil olmak üzere farklı boyut ve yoğunluklara sahip alt sınıflara ayrılır (9). sdLDL, aterojenik modifikasyonlara kolayca maruz kalarak diğer LDL alt fraksiyonlarından daha büyük bir aterojenik özelliğe sahiptir ve kardiyovasküler hastalıkla ilişkili inflamatuvar süreçlerin güçlü bir indükleyicisidir (9). 2002 National Cholesterol Education Program (NCEP), sdLDL'yi KAH risk faktörü olarak nitelendirmiş ve ölçülmesini önermiştir (10). Ancak plazma LDL profilinin analizi ultrasantrifüjleme veya gradyan jel elektroforezi ile gerçekleştirilebildiğinden dolayı sdLDL'nin klinik pratikte ölçüm kompleksitesini ve maliyetini artırarak kullanımını ciddi anlamda sınırlamıştır (11). sdLDL'nin direkt ölçümünün yerine hem plazma sdLDL partiküllerini indirekt olarak gösteren hem de HDL-Kolesterol fraksiyonel esterleşme oranı (FERHDL) ile pozitif korelasyonu olan ve Castelli indeksi olarak adlandırılan PAİ, trigleseridin yüksek yoğunluklu lipoprotein-kolesterole oranının 10 tabanında logaritmik dönüşümü ($PAİ = \log_{10}(TG/HDL-C)$) olarak hesaplanır (12). Yapılan çalışmalarda PAİ'nin iskemik kalp hastalığıyla, koroner yavaş akım ve KAH'ın anjiyografik ilerlemesiyle korele olduğu görülmüştür (12-15).

Inflamasyon PA gelişiminde asıl sorumlu mekanizma olabilir. Günümüzde inflamatuvar mekanizmaların gelişiminde merkezi bir rol oynadığı görülen ateroskleroz, kronik inflamatuvar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (16). İnflamasyonun ateroskleroz sürecinde önemli bir rol oynaması inflamatuvar

parametrelerle ASKVH riskini öngörmeye yönelik çalışmaların yapılmasını sağlamıştır (17). Nitekim nötrofil, lenfosit, monosit ve trombosit gibi inflamatuvar ve bağışıklık sistemi hücrelerinin tek başına değerlendirilmesi ateroskleroz gelişimi hakkında önemli sonuçlar sağlar (18,19). Ancak yine de klinik kullanım için daha iyi bir belirteç ortaya koymak gerekmektedir. Yapılan yeni çalışmalarla bu inflamatuvar hücrelerin bazı oranların kullanılmasıyla bu sonuçlar daha da önemli hale getirilmiştir. Son olarak Hu ve arkadaşları bu oranları daha da geliştirerek 3 hücre tipini de içeren ve bu yüzden inflamasyonla ilgili değerli bilgiler sağlayabileceği düşünülen Sistemik İmmün-Enflamasyon indeksi (SII) adı verilen yeni bir belirteç geliştirdiler (20). SII Nötrofil sayısının (N) Trombosit sayısı (P) ile çarpımının Lenfosit sayısına (L) oranlanmasıyla ($N \times P / L$) elde edilir. SII, KAH oluşumu ve şiddeti için bağımsız bir risk faktörü olduğu görülmüştür (21). Ayrıca SII'nin koroner müdahaleden sonra KAH hastalarında majör kardiyovasküler olayları geleneksel risk faktörlerine göre daha iyi tahmin ettiği görülmüştür (22).

Kardiyovasküler Hastalık (KVH) riskini öngörebilmek adına ortaya konan inflamatuvar parametrelerden diğeri de C-reaktif protein (CRP)'dir. CRP subklinik ateroskleroz gelişimiyle, aterosklerozun ilerlemesiyle ve stabilitesinin bozulmasıyla ilişkilendirilmiştir (23,24). CRP, KAH'lı hastalar için daha iyi risk tahmini sağlar ve yüksek CRP seviyeleri, stabil KAH ve AKS'li hastalarda koroner tutulumun ciddiyeti ile ilişkilidir (25,26). KVH riskini öngörmeye kullanılan diğer inflamatuvar parametre de albumin proteindir. Yapılan bir çalışmada düşük albumin düzeyinin, AKS'li hastalarda yüksek syntax skoru (SS) ve hastane içi mortalitenin bağımsız bir belirleyicisi olduğunu gösterilmiştir (27). Başka bir çalışmada da hipoalbumineminin ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsünde (STYME) mortalite ve ilerlemiş kalp yetmezliği gelişiminde prognostik faydasının olduğu görülmüştür (28). Sonuç olarak hem CRP hem de albumin düzeyi KAH ile ilişkilendirilebilen inflamatuvar parametrelerdir. Ancak daha yüksek sensitivite ve spesifite sağlamak adına Fairclough ve arkadaşları tarafından CRP/albumin oranının kullanılması fikri ortaya atılmış ve yapılan çalışmalarda daha iyi prognostik doğruluğa sahip olduğu görülmüştür (29,30). $(CRP/Albümin) \times 100$ formülüyle hesaplanan CAR, aterogenezin temel özelliği olan inflamatuvar durumu daha iyi yansıtmaktadır.

Prematür aterosklerozun gelişimi ile ilgili diğer mekanizma da artmış RAAS aktivasyonu olabilir. Güçlü bir vazokonstriktör ve RAAS'ın başlıca aktif peptidi olan Ang-II'nin erken aterogeneze, aterosklerotik plağa ilerlemede ve KAH'ın en ciddi klinik sekellerinin oluşmasında merkezi bir rol oynadığı kavramı, günümüzde önemli bir ilgi konusudur. Ang-II'nin hücrel proliferasyon, hipertrofi, apoptoz ve ateroskleroz gelişiminin ve ilerlemesinin yanı sıra plak stabilitesinin altında yatan matriks proteinlerinin ve kollajenin sentezi/degradasyonu üzerinde doğrudan etkileri vardır (31). Ayrıca Ang-II plak rüptürünü ve hipertrombotik durumu teşvik ederek aterosklerozun akut komplikasyonlarında da rol oynayabilir (6). Ang-II ile yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, Ang-II'nin aterogenezin tüm aşamalarında yaygın olan gerçek bir sitokin olduğu fikrini doğrular ve genişletir (31,32). Aynı şekilde RAAS'ın Ang-II baş rolünde başlattığı aterosklerotik mekanizma belki de PA'nın patofizyolojisi oluşturan temel etken olarak karşımıza çıkabilir.

Sonuç olarak patofizyolojiye ışık tutan çalışmalar, PA'nın spesifik yaklaşımının ve tedavisinin doğru yapılabilmesi için önem arz edecektir. PA'ya bağlı kardiyak komorbiditeler oluşmadan PA'nın daha sıkı tanısal taramasını kolaylaştırarak erken tanısını koyabilmiş hale gelebilecektir. Protrombotik durumuna ilişkin artan farkındalık ve mekanik anlayış sayesinde de erken dönem antitrombotik tedavinin başlanmasına yönelik düzenleme ve PA tanılı hastaların prognozunu daha iyi tahmin edilebilme ve de iyileştirme konusunda önemli bir gelişme sağlayabilecektir. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda PA'nın patofizyolojisini ortaya koymak amacıyla genç popülasyonda aterojenik indeks, inflamatuvar indeks ve RAAS aktivasyonunun PA-KAH ilişkisi araştırılacaktır. Kliniğimize başvuran AKS ile takipli hastalardan PA tanısı alanların PAİ, SII, CAR ve Ang-II düzeyi ile ilişkisi yaşlı popülasyon ile karşılaştırılacaktır. Bu sayede PA patogenezinde hangi patolojinin daha ön planda olduğuna dair fikir sahibi olunacaktır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz endotel disfonksiyonuyla başlayan özellikle büyük ve orta çaplı arterlerin intima tabakasını, bazen de media ve adventisya tabakalarını fokal olarak tutabilen; lipoproteinlerin, bağışıklık hücrelerinin ve hücre dışı matrisin oksidatif modifikasyonu ile karakterize edilen fibroproliferatif kronik inflamatuvar vasküler bir hastalıktır (33). Başlıca klinik belirtilerini iskemik kalp hastalığı (İKH), iskemik inme ve periferik arter hastalığı (PAH) olarak gösterir.

Ekonomik gelişme ve kentleşme, kötü beslenme alışkanlıklarına, azalmış fiziksel aktiviteye neden olmasıyla birlikte önceleri sanayileşmiş toplumlarda yoğunlaşan bir sorun olarak görülen ASKVH'yi tüm dünyayı kapsayan bir sorun haline dönüştürerek epidemiyolojik geçişine neden olmuştur (34). Gelişmekte olan ülkelerde artan sanitasyon, aşılama ve akut enfeksiyonların tedavisiyle birlikte bulaşıcı hastalık prevalansında gerilemeye neden olmuştur. Bu durumlar ASKVH'yi artık dünya çapındaki ölümlerin çoğundan sorumlu hale getirmiştir. Ateroskleroz artık farklı etnik kökenden insanları, daha fazla kadını ve daha genç insanları etkilemektedir. Tüm bu durumların neticesinde pek çok insan aterosklerozun ME, iskemik kardiyomiyopati, iskemik inme ve PAH gibi klinik sonuçlarına maruz kalarak yaşamaktadır. Bu epidemiyolojik değişiklik, ASKVH'nin oluşumunu anlamak, tedaviyi yönlendirmek ve bu hastalığın yükünü hafifletmek için acil bir ihtiyaç oluşturmaktadır.

Aterosklerozun patogenezi ile ilgili görüşlerde zaman içinde önemli değişiklikler meydana gelmiştir. Bu değişiklikler ateroskleroz adına bilinen kavramların yeniden sorgulanmasına sebep olmuştur. 1904 yılında Felix Marchand arterlerdeki hemen tüm tıkalı lezyonlardan aterosklerozun sorumlu olduğunu göstererek ilk kez ateroskleroz terimini kullandı (33). 1913 yılında ise Anitschow

tarafından aterosklerozun damar duvarında lipit depolanması ile meydana geldiği gösterildi (33). Lipit düzeyleri yüksek olanlardaki aterosklerozu açıklamakla birlikte yeterli olmadığından 1956 yılında Virchow hasara yanıt hipotezini ortaya koydu. Russel Ross ve John Glomset 1973'te hasara yanıt hipotezini tekrardan düzenlediler ve endotel yaralanması veya hasarına karşı, düz kas hücrelerinin intimal proliferasyonunu aterosklerozdaki ana erken değişikliklerden biri olduğunu ve sonucunda aterom plağın oluşumunu gösterdiler. Son olarak 1999'da Ross aterosklerozu inflamatuvar bir hastalık olarak tanımlamıştır (33). Ancak inflamasyonun aterojenitede önemli rol oynadığı 2017'de ortaya çıkmıştır. Son çalışmalarla birlikte, Ross'un hipotezinin devamı olarak, endotelial disfonksiyonun ateroskleroz temelini oluşturduğunu, aterojenik lipitlerin, inflamasyonun ve de RAAS'ın aterosklerozun gelişmesinde kilit rol oynadığı gösterilmiştir (6,16,35).

2.2. ATEROSKLEROZ PATOFİZYOLOJİSİ

2.2.1. Hücre Dışı Lipit Birikimi

Kolesterol ve doymuş yağdan zengin bir aterojenik diyetle başlandığında, küçük lipoprotein partikülleri apolipoprotein B (Apo B)'ye bağlanarak endotele geçer ve arteriyel intimanın proteoglikanlarına bağlanır (36). Arteriyel intimada biriken lipoprotein partikülleri, erken aterosklerozun patogeneze katkıda bulunduğu düşünülen oksidatif veya diğer kimyasal modifikasyonlara karşı artan duyarlılığa sahiptir. Gelişmekte olan ateromda oksidatif strese katkıda bulunanlar, vasküler hücreler tarafından eksprese edilen nikotinamid adenin dinükleotid / nikotinamid adenin dinükleotid fosfat (NADH/NADPH) oksidazları, infiltrate lökositler tarafından eksprese edilen lipoksijenazlar veya miyeloperoksidaz enzimidir. LDL lokal inflamasyon ürünü serbest oksijen radikalleri tarafından okside edilir (32). Okside olmuş düşük LDL'nin oluşturduğu yüksek oksidatif stresin etkisiyle endotelde disfonksiyon başlamış olur.

2.2.2. Endotel Disfonksiyonu

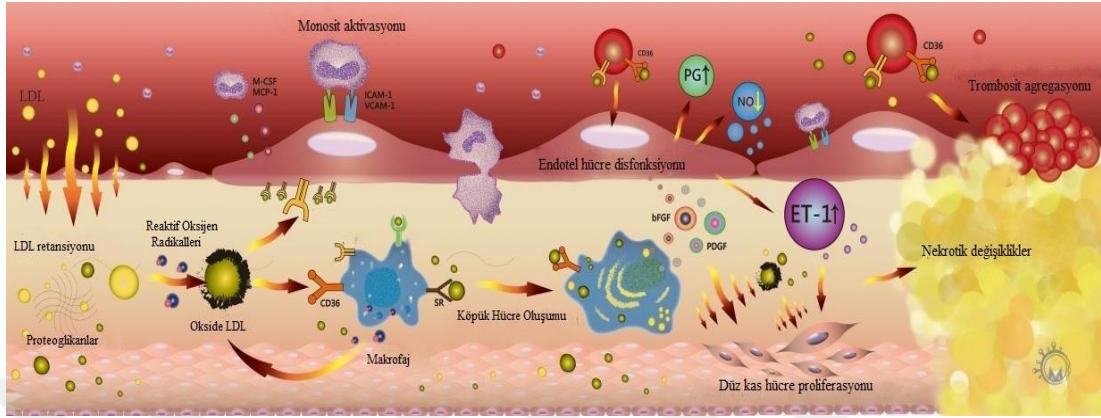
Arteriyel intimanın endotel hücreleri humoral, nöral ve mekanik uyarılara vazoaaktif cevap verebilme özelliğine sahiptir. Endotel hücreleri heparan sülfat moleküllerinin ekspresyonu sağlamakla birlikte trombin moleküllerine bağlanarak protein C ve S'yi aktive ederek antitrombotik özellik taşır. Bir trombüs oluşmaya

başladığında ise normal yapıdaki endotel hücreleri hem doku hem de ürokinaz tipi plazminojen aktivatörleri sayesinde antifibrinolitik özellik gösterir.

Endotel hücresinde normal akımda laminar gerilime (shear stres) maruz kalır. Shear stres aterosklerozdan koruyucu olan süperoksit dismutaz ve nitrik oksit (NO) sentaz gibi genlerin ekspresyonunu artırarak lokal antinflamatuar etki gösterir. Süperoksit dismutaz reaktif ve hasar verici süperoksit anyonunu katabolize ederek oksidatif stresi azaltırken NO sentaz ise endojen bir vazodilatör olan NO'yu sentezler. Vazodilatör etkilerinin yanında NO, antiaterojenik özelliğe de sahiptir. Gen ekspresyonu seviyesinde transkripsiyonel regülatör nükleer faktör kappa B (NF-kB) ile etkileşerek vasküler kaynaklı hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonu gibi inflammatuar aktivasyona karşı direnç oluşturur (37). Ayrıca NO, vazodilatasyon, inflamasyon ve vasküler hasarlanmaya karşı koruyucu etkisi bulunmasının yanında endotele lökositin tutunmasını engeller, düz kas hücre proliferasyonu ve trombosit agregasyonunu önler (38). HL, sigara, HT, DM gibi risk faktörlerine sekonder tetiklenen endotel disfonksiyonu geliştiğinde ise terse dönen bu mekanizmalara bağlı ateroskleroz gelişiminin ilk ve aynı zamanda en önemli basamağı başlamış olur.

Endotel disfonksiyonu, NO üretimi veya sunumundaki azalma ile birlikte endotelin vazokonstriktör faktörleri ile arasındaki dengenin bozulması ile başlar. Aterogenez gelişiminde rolü olan vazokonstriktör faktörlerden en önemlisi olan Ang-II, NO etkisinin tam tersi etkiler gösterir. Reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu artırır, proinflammatuar sitokin olan interleukin-6 (IL-6), monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) ve VCAM-1 düzeylerinde artışa yol açar (39). Aterogenez gelişiminde rolü olan vazokonstriktör faktörlerden diğer önemli olanı ise endotelden salgılanan Endotelin-1'dir ve bilinen en güçlü vazokonstriktör maddedir. Okside LDL'nin oluşturduğu yüksek oksidatif stresin etkisiyle NO, ortaya çıkan serbest oksijen radikalleri ile inaktivite edilir ve denge vazodilatasyondan vazokonstriksiyon tarafına, antitrombotikten protromboz tarafına, antiproliferatiftan proliferatif özellik tarafına doğru kayar. Endotel hücrelerinin seçici geçirgen özelliği ve tromboza karşı koruyucu olan yüzey özelliği kaybolmasıyla damar duvarında monositler endotele tutunmaya başlar (40). Devam eden süreçte inflamasyonun aktive olmasıyla da

aterosklerotik lezyonun gelişmesi başlamış olur. Wu ve ark. tarafından yayınlanan makaleden alınan resim Şekil 1’de gösterilmiştir (40).



Şekil 1. Okside olmuş LDL tarafından indüklenen endotel disfonksiyonu

2.2.3. Düz kas hücresi göçü ve proliferasyonu

Normal damar duvarının ikinci major hücre tipi olan düz kas hücreleri kasılıp gevşeyerek çeşitli vasküler yatakta kan akımını kontrol ederler. Ancak aterosklerozda tutulan damarlardaki düz kas kontraksiyonu, aterosklerozun kan akımında azalmaya neden olan vasospazma yol açabilir. Düz kas hücrelerinin ayrıca göç edip çoğalabilme özelliği vardır. Aterosklerozda aşırı düzeyde artan trombosit kökenli büyüme faktörü (PDGF) başta olmak üzere proinflatuar mediatörler etkisiyle düz kas hücrelerinin medial tabakadan intimaya göçü ve çoğalması gerçekleşir. Ayrıca intimaya göç eden düz kas hücreleri media tabakasındaki formlarına göre çok daha kaba endoplazmik retikulum ve daha az kontraktıl protein içererek farklı fenotipik seyir gösterirler. Düz kas hücreleri köpük hücrelerini içeren lezyon üzerinde lenfositlerle birlikte fibröz bir şapka oluşturarak arter lümeninde daralmalara neden olan yağlı çizgilenmeler meydana getirirler (41). Düz kas hücreleri aynı zamanda PDGF gibi mediatörler aracılığıyla aterosklerotik plak hacminin hücrelerden ziyade çoğunu oluşturan hücre dışı matriksi oluştururlar. Böylelikle aterosklerotik plaklarda hücre dışı matriksi bağ dokusunu, yağları (kolesterol kristalleri ve esterleri ile fosfolipitler), düz kas ve enflamasyon hücrelerini içeren bir yapı oluşur (32).

2.2.4. Arteriyel Stenoz gelişimi

Düz kas hücrelerinin çoğalması gibi ölmesi de aterosklerotik plak komplikasyonlarında rol oynar (42). Ateromdaki bazı T hücrelerinin yüzeylerinde Fas ligandı eksprese etmesi ve bu Fas ligandının düz kas hücre yüzeyiyle birleşmesi sonucu düz kas hücre ölümü gerçekleşir (43). Düz kas hücrelerinin ölümü ise ateromatöz plakların destabilizasyonunu tetikleyerek ektatik yeniden şekillenme sonucunda anevrizma oluşumuna yol açmaktadır. Aterogenezin bazı damarlarda stenoz oluştururken bazılarında dilatasyon ya da ektazi oluşmasını sağlamada düz kas hücre davranışlarının ve hücre dışı matriks moleküllerinin yoğunluğunun belirlediği düşünülmektedir. Düz kas hücrelerinde olduğu gibi hücre dışı matriksin salınması ve matriks metalloproteinaz tarafından katalizlenen yıkımı da bir dengeye bağlıdır. Hücre dışı matriks yıkımı ise lezyon büyümesine neden olacak arteriyel yeniden şekillenmede görev alır. Ateromatöz bir lezyonun gelişiminin erken safhasında plaklar, lümen stenozuna yol açacak şekilde içe doğru değil de, dışa doğru abluminal şekilde büyüme gerçekleştirir. İntimanın bu dışa doğru büyümesinden dolayı damar çapında bir artış olur. Bu yeniden şekillenme, arterin çevresel büyümesini karşılamak için hücre dışı matriks moleküllerininin yapım ve yıkımı neticesinde gerçekleşir. Arterin bu dışa doğru yeniden biçimlenme kapasitesini genellikle enine kesit alanının yaklaşık %40'ını geçtiğinde aşar ve arteriyel lümende daralma yönünde değişim başlamış olur.

2.2.5. Plak rüptürü ve tromboz

Plak rüptürüne yatkınlığı kollajen metabolizması belirlemektedir. Düz kas hücreleri tarafından üretilen kollajenin sentezini inhibe eden T hücre kökenli sitokin interferon- γ gibi faktörler neticesinde plağın stabilitesinde bozulma meydana gelir. Fibröz kapsülü oluşturan hücre dışı matriks moleküllerinin matriks metalloproteinaz tarafından artmış katabolizması da stabilitenin bozulmasına katkı sağlar ve fibröz kapsülün zayıflamasına ve rüptürüne neden olur. Yıkıcı etkiye maruz kalan fibröz kapsüle bir de plağın yüzeyinden geçen kan akımı nedeniyle oluşan shear stress eklendiğinde plak rüptürü görülebilir (44). Aterosklerotik plağın yırtılması genellikle akut tromboza yol açar (45). Apoptotik makrofajlar ve düz kas hücreleri, plak

rüptüründen sonra mikrovasküler trombozdan potansiyel olarak sorumlu olan parçalı doku faktörünü oluşturlar.

2.3. İNFLAMATUAR RİSK FAKTÖRLERİ

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalık her geçen gün büyüyen bir halk sağlığı sorunu olmaya devam etmektedir. 2030 yılında dünya çapında, yıllık kardiyovasküler ölüm oranı 23,6 milyona ulaşacağı tahmin edilmektedir (46). ASKVH gelişimini önlemek için altta yatan patofizyolojik mekanizmaların anlaşılması ve risk faktörlerinin belirlenmesi gerekmektedir. 1999'da Ross'un ateroskleroza iltihaplı bir hastalık olarak tanımlanmasıyla aterosklerotik lezyonların gelişmesiyle ilgili düşüncelerde değişikliğe yol açarak yeni çalışmaların kaynağı olmuştur (33). Günümüzde inflammatuar mekanizmaların gelişiminde merkezi bir rol oynadığı görülen ateroskleroz, kronik inflammatuar bir hastalık olarak kabul edilmektedir (33). Endotel disfonksiyonun gelişimiyle başlayan aterosklerotik süreç, inflammatuar mekanizmaların dahil olmasıyla plak rüptürü ve tromboza kadar ilerler. Ateroskleroz gelişimiyle ilişkili inflamasyonda, proinflammatuar sitokinler, inflammatuar sinyal yolları, biyoaktif lipitler ve adezyon molekülleri görev alır (40). İnflamasyonu başlatıcı olarak rol alan okside LDL, CRP, IL-1, tümör nekroz faktör-alfa (TNF-alfa) ve CD40 ligand etkileşiminin lökosit adezyon moleküllerini aktive etmesiyle monositlerin ve T-lenfositlerin bölgeye hareketi başlar. Serbest oksijen radikalleri tarafından okside olmuş lipitlerin, endotele geçiş yapan monositler tarafından fagosite edilmesiyle köpük hücre oluşumu gerçekleşir. Ayrıca aterosklerozda aşırı düzeyde artan PDGF gibi proinflammatuar mediatörler etkisiyle düz kas hücrelerinin medial tabakadan intima'ya göçü ve çoğalması gerçekleşir. Düz kas hücreleri köpük hücrelerini içeren lezyon üzerinde lenfositlerle birlikte fibröz bir şapka oluşturarak arter lümeninde daralmalara neden olan yağlı çizgilenmeler meydana getirirler (41). Düz kas hücreleri tarafından üretilen kollajenin sentezini inhibe eden T hücre kökenli sitokin interferon- γ gibi faktörler neticesinde plağın stabilitesinde bozulma meydana gelir. Sonuç olarak ateroskleroz artık sadece damar duvarlarında biriken kolesterol bozukluğu değil, aynı zamanda damar sisteminde sürekli, dinamik ve inflammatuar bir süreçten oluşmaktadır.

2.4. LİPİT RİSK FAKTÖRLERİ

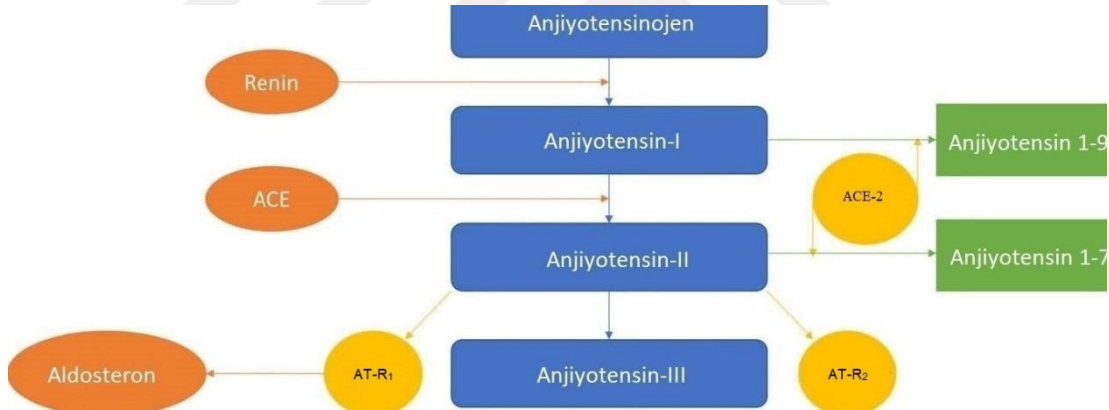
Ateroskleroz patogeneğinde karmaşık mekanizmaları içerse de en az üç ciddi yönü içeren bir patogeneze sahiptir: inflamasyon, lipit metabolizması değişiklikleri ve endotel hasarı. Plazmanın lipit profili ASKVH için en önemli risk faktörleri ve öngörücüsüdür (47). Aterojenik dislipidemi aterosklerozun patogeneğinde sorumlu tutulmaktadır ve hiperkolesterolemi, aterosklerotik lezyon gelişimini başlatmak için başka risk faktörleri olmadığında bile tek başına yeterli olmaktadır (7). Dolaşımdaki lipoprotein parçacıkları boyut, yoğunluk, lipit ve apolipoprotein bileşimi bakımından farklılıklar gösterir. LDL, aterosklerotik lipit depolanmasındaki temel taşı oluşturmaya rağmen HDL ise aterojenik değildir ve seviyesi ASKVH riski ile ters orantılıdır (8). NCEP ATP III kılavuzuna göre, HDL kolesterol seviyelerinin 40 mg/dL'nin altında olması KAH için bir risk faktörü olarak kabul edilirken, HDL kolesterol seviyelerinin 60 mg/dL'nin üzerinde olması ise koruyucu bir faktör olarak değerlendirilmektedir (48). Kolesterol düşürücü ilaçlar, klinik uygulamada KVH tedavisi için yaygın olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte, klinik çalışmalardan elde edilen verilere göre dikkate alınması gereken diğer önemli risk faktörlerinin bir göstergesi olarak hastaların önemli bir kısmında lipoprotein değerlerinin yüksek olmadığı görüldü (49). Güçlü bir kanıt dizisi, ateroskleroz gelişiminin ve ilerlemesinin dolaşımdaki lipoproteinlerin sadece miktarına bağlı olmadığını göstermektedir (50).

Düşük yoğunluklu lipoproteinler, büyük (lb), orta ve küçük yoğun (sd) LDL dahil olmak üzere farklı boyut ve yoğunluklara sahip alt sınıflara ayrılır. sdLDL ateroskleroz hastalarının serumunda daha yaygın olarak bulunmakla beraber dolaşım süresi de büyük LDL partiküllerine göre daha uzundur (9). Doğal LDL'nin kültürlenmiş hücrelerde lipit birikimine neden olmadığı gösterilirken oksitlenmiş, glikatlanmış ve elektronegatif LDL gibi çoklu aterojenik modifikasyonlara uğramış partiküllerin ise oldukça aterojenik olduğu saptanmıştır (9). sdLDL, aterojenik modifikasyonlara kolayca maruz kalarak diğer LDL alt fraksiyonlarından daha büyük bir aterojenik özelliğe sahip olmuştur. Lipit bileşimindeki farklardan dolayı sdLDL'nin daha uzun dolaşım süresine sahip olması ve daha az antioksidatif vitamin içermesi oksidasyona büyük lipoprotein formlarından daha duyarlı hale getirmiştir (9). Aterojenik modifikasyonlara maruz kalan sdLDL, kardiyovasküler hastalıkla

ilişkili inflamatuvar süreçlerin güçlü bir indükleyicisidir. Yani sdLDL, aterosjenitelerini daha da artıran komplekslerin toplanmasına ve oluşumuna neden olmaktadır. Sonuç olarak aterosklerotik sürecin merkezinde aterosjenik lipid akitvasyonu bulunmaktadır.

2.5. RENİN ANJİOTENSİN YOLAĞININ ÖNEMİ

1934'te Goldblatt ve ark. böbrek fonksiyonu ile kan basıncı arasında bir Renin bağlantısı göstermesiyle keşfedilen RAAS, kan basıncını, sıvı hacmini ve sodyum ve potasyum dengesini düzenleyerek kardiyovasküler, renal ve adrenal bezlerin fonksiyonlarını denetler (51). RAAS'ın anormal aktivitesi HT, ateroskleroz, ME, konjestif kalp yetmezliği ve sol ventrikül hipertrofisi gibi birçok kardiyovasküler olayın ve renal yetersizliğinin gelişmesine neden olduğu bilinmektedir (51). Yine de ilk keşfinden bir asırdan fazla bir süre geçmiş olsa da RAAS bileşenlerin kompleks fizyopatolojik ilişkisi hala tam olarak aydınlatılamamıştır. Poznyak ve ark. tarafından yayınlanan makaleden alınan resim Şekil 2'de gösterilmiştir (31).



Şekil 2. RAAS'ın ana biyoaktif bileşenleri

Kısaltmalar: AT-R₁: Anjiyotensin reseptörü tip-1; AT-R₂: Anjiyotensin reseptörü tip-2; ACE: Anjiyotensin dönüştürücü enzim

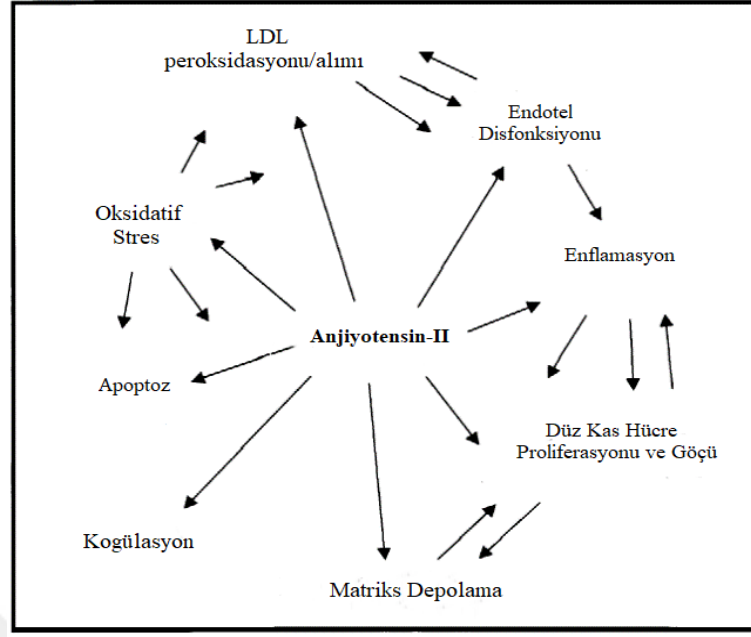
Son yıllarda yapılan çalışmalar sayesinde klasik RAAS tarafından uyarılanlardan bağımsız olan doku (lokal) RAAS varlığının tespiti gerçekleştirilerek RAAS'ın tahminimizden daha karmaşık bir sistemi olduğunu anlaşılmasını sağladı (52). Lokal RAAS, dolaşımdaki RAAS'tan ayrı çalışan anjiyotensin peptitlerinin doku temelli oluşumunu temsil eder ve beyin, kalp, büyük kan damarları, adrenaller ve böbrekler dahil olmak üzere tüm ana organlarda bulunur. Lokal RAAS, dahil

olduğu hücre tipine göre ve genelde dolaşım sisteminden bağımsız şekilde çeşitli fonksiyonlarda görev alır ve hücrel homeostazın korunmasında çok önemli bir rol oynar (53). Bazen de dolaşım sistemi ile etkileşime girerek dolaşımdaki Ang II'nin fonksiyonların etkiler ve onu tamamlayabilir. Klasik ve lokal doku RAAS'ına ek olarak hücre içinde Ang II'yi sentezleyebilen hücre içi bir RAAS bulunmasıyla da Ang II'nin sadece bir endokrin içinde yer almadığı, aynı zamanda dokularda bir parakrin ve intrakrin sinyal sisteminin olduğunun anlaşılmasını sağlamıştır (54). Hücre içi Ang II'nin hücre dışı Ang II'ye kıyasla farklı görevleri vardır. Örneğin, Ang II'nin hücre içi iletimi, hücre içi kalsiyumda artışa, vasküler düz kas hücrelerinin (VDKH) büyümesine yol açar (55). RAAS'ın ateroskleroz gelişimindeki kilit molekülü olan Ang-II, üretimi için reninden bağımsız yolların varlığından dolayı, RAAS aktivitesini inhibe eden maddelerden büyük ölçüde etkilenmez ve bu konuda yeni araştırmalara ihtiyaç olduğu açıktır. Bu nedenle hücre içi Ang-II'nin sentezini veya etkisini etkili bir şekilde bloke edebilen mekanizmalar hakkında bilğimiz arttıkça yeni tedavi ve yaklaşımların geliştirilmesi mümkün olabilecektir.

Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi, kan basıncını düzenlemedeki ana rolüne ek olarak ateroskleroz gelişiminin inflamatuvar ve endotel disfonksiyonu basamağında kritik öneme sahiptir (56). Aterogenez gelişimde RAAS etkisi, lezyon oluşumunun en başından başlar ve ilerlemiş plak gelişimine kadar eşlik eder. Karotis arter endarterektomi numuneleri üzerinde yapılan bir çalışmada, RAAS aktivite artışı ile hassas plak oluşumu arasındaki ilişki görülmüştür (57). RAAS'ı oluşturan her bir faktör, kendi döngüsel zamanında hareket ederek aterogenez gelişiminde çeşitli roller oynar. RAAS, inflamasyon hücrelerinin endotel hasarı olan bölgeye alınmasını yönetirken inflamatuvar hücreler de RAAS stimülasyonuna katkıda bulunan Ang-II ve anjiyotensin dönüştürücü enzimin (ACE) lokal üretimini sağlayarak inflamatuvar döngüyü devam ettirirler (56). Sistemik olarak döngüye katkıda bulunma ise özellikle daha yüksek CRP seviyelerinde VDKH'de Anjiyotensin reseptörü tip-1'in (AT-R₁) ekspresyonunda artışa yol açmasıyla gerçekleşir (58). AT-R₁ kardiyovasküler hastalık risk faktörlerine yanıt olarak artan Ang-II'nin bilinen baskılayıcı, proliferatif ve profibrotik etkilerinin gerçekleşmesine aracılık eder. Ang-II, inflamatuvar süreçlerin başlamasında ve devam etmesinde kilit rol oynar. Ang-II endotel disfonksiyonu, oksidatif stress ve inflamasyon oluşumu için önemi nedeniyle

muhtemelen RAAS'ın en ilgi çekici ve önemli moleküldür. Renal ve hemodinamik etkilerle hormonal bir rolü olan Ang-II'nin hücrel proliferasyon, hipertrofi, apoptoz ve ateroskleroz gelişiminin ve ilerlemesinin yanı sıra plak stabilitesinin altında yatan matriks proteinlerinin ve kollajenin sentezi/degradasyonu üzerinde doğrudan etkileri vardır (31).

Aterosklerozun ilk basamağı olan endotel disfonksiyonu NO üretimi veya sunumundaki azalma ile birlikte endotelin vazokonstriktör faktörler ile arasındaki dengenin bozulması ile başlar. RAAS'ın ana efektörü ve vazokonstriktör faktörlerden en önemlisi olan Ang-II, NO etkisinin tam tersi etkiler gösterir (59). Ang-II, NADP/NADPH oksidaz stimülasyonu yoluyla süperoksit radikal oluşumunu artırır. Böylelikle reaktif oksijen radikallerinin oluşumunu artırarak düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunun artmasına ve ateroskleroz ilerlemesini geciktirebilen önemli bir vasküler koruyucu molekül olan NO'nun bozulmasına yol açar. Ayrıca Ang-II monositlerin vasküler intima içine alınmasını teşvik eden güçlü bir proinflamatuvar ajanı temsil eder ve interlökin-6 (IL-6), TNF-alfa, MCP-1, VCAM-1, P-selektin ve COX-2 gibi inflamatuvar moleküllerin düzeylerinde artışa yol açar (39). Anjiyotensin reseptörü tip-2 (AT-R₂) makrofajların ve düz kas hücrelerinin köpük hücrelere dönüşümünü dolaylı olarak kolaylaştırır (60). Ek olarak, Ang-II, vasküler düz kas hücrelerinde çoğalma, göç ile büyüme faktörleri ve hücre dışı matriks üretimi ile sonuçlanan bir fenotipik modülasyona yol açan tepkileri tetikler (61). Tüm bu etkiler neointima oluşumuna ve aterosklerotik lezyonların gelişimine katkıda bulunurken, Ang-II plak rüptürünü ve hipertrombotik durumu teşvik ederek aterosklerozun akut komplikasyonlarında da rol oynayabilir (6). Böylelikle aterosklerotik süreçte koagülasyon, RAAS, aterojenite ve inflamasyon etkileşiminde plak oluşumu meydana gelir. Kryczka ve ark. tarafından yayınlanan makaleden alınan resim Şekil 3'te gösterilmiştir (6).



Şekil 4. Ang-II'nin ateroskleroz gelişimindeki çok yönlü etkisi

Renin Anjiyotensin Aldosteron Sistemi elementlerinin ateroskleroz patogeneğinde rol oynadığı mekanizmaların anlaşılmasında hala çok sayıda boşluklar bulunsa da aterogeneşte Ang-II'nin nedensel ve merkezi rolü ışığında, RAAS'ın blokajı, aterosklerotik hastalığın önlenmesi ve tedavisinde önemli bir teropatik düşünceyi temsil eder. Ang-II ile yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, Ang-II'nin aterogenezin tüm aşamalarında yaygın olan gerçek bir sitokin olduğu fikrini doğrular ve genişletir (64). Ang-II etkilerinin antagonizması sadece aterosklerozun ilerlemesini azaltmakla kalmaz, aynı zamanda plağı stabilize eder ve hatta hastalığın gerilemesine neden olabilir (65). Buna göre Ang-II'nin ateroskleroz patofizyolojisinde merkezi bir rolü olduğu görülmektedir düşünülebilir (6,31,32). Sonuç olarak RAAS yolağı özellikle de AT-II vasküler yeniden şekillenme ve lezyon oluşumunun merkezi bir unsuru olarak işlev görür ve anjiyotensin-dönüştürücü enzim inhibitörleri ve anjiyotensin II reseptör blokerleri tarafından anjiyotensin II'nin etkisinin baskılanması, aterosklerozu ve diğer inflamasyonla ilişkili KVVH'leri azaltabilir veya potansiyel olarak tersine çevirebilir.

2.6. PREMATÜR ATEROSKLEROZ

Neredeyse tüm yaşlıları etkileyen bir yaşlanma süreci olan ateroskleroz, klinikte karşımıza ASKVH olarak çıkmaktadır. İKH, PAH ve iskemik

serebrovasküler hastalığı (İSVH) kapsayan ASKVH, tahmini yıllık küresel ölüm oranı 17.9 milyon hasta ile dünya çapında önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmektedir (66). ASKVH, çoğunlukla 65 yaş üstü bireylerde görülse de genç nüfus da savunmasız yakalanmakta ve prognozu daha kötü seyretmektedir (66). Kardiyovasküler hastalık yönetimi, önleme, araştırma ve eğitimdeki önemli ilerlemeler sayesinde, kardiyovasküler olaylarda ve mortalitede son 20 yılda azalma görülmesine rağmen bu olumlu eğilim tüm popülasyonu kapsamamaktadır. Özellikle genç erişkinlerde kardiyovasküler olay ve mortalite oranları daha az azalma veya değişmeden kalma eğilimi göstermiştir (66). 55 yaşın altındaki kişiler arasında akut miyokart enfarktüsü (ME) insidansı ve hastane yatış oranları son dekatta sabit kaldığı görülürken iskemik inme prevalansının ise artmıştır (67). Sağlık üzerindeki fiziksel, zihinsel, sosyal ve mali olumsuz etkisi ve etkilenen genç popülasyonun daha fazla sağlık hizmeti kullanım ihtiyacı göz önüne alındığında, gençlerde ASKVH yükü spesifik ve büyüyen bir halk sağlığı sorunu haline gelmiştir.

Genç nüfusun hastalığı olan PA için evrensel olarak kabul edilmiş bir tanımlama olmamasına karşın PA, gelişen aterosklerozun komplikasyon ve klinik belirtilerinin nispeten daha genç yaşta ortaya çıkmaya başlaması olarak tanımlanır (68). "Prematür" teriminin tam anlamı açık değildir ve matür ateroskleroz terimi olan referans noktası tam olarak bilinmemektedir. Aterosklerozun erken kabul edildiği yaş sınırı farklı çalışmalarda değişiklik gösterse de çoğu araştırmacı Framingham çalışmasında erkeklerde <55 yaş olarak önerilen PA-KAH tanımlarını yaygın olarak kullanmıştır (68-70). Kadınlarda PA için yaş sınırı ise <65 yaş kabul edilirken kırk yaş altındaki hastalar ise ileri PA-KAH olarak tanımlanmıştır (2-4).

Genç hastalarda KV risk faktörlerinin varlığını, farkındalığını ve tedavisini karakterize etmek için PA gelişiminden asıl sorumlu etmenin tespiti önem arz etmektedir. Yapılan çalışmalara rağmen genç erişkinleri oluşturan popülasyondan bir kısmının ASKVH'ye daha yatkın olmasındaki alta yatan temel patofizyolojik mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Genç erişkinlerde ateroskleroz gelişimi ile ilgili ilk çalışmalar, 20. Yüzyılın ortalarında savaş sırasında öldürülen askerler üzerinde yapılan otopsilerle sınırlı kalmıştır (71). 21. Yüzyıla birlikte ise bilim adamları, epidemiyologlar ve klinisyenler arasında özellikle asemptomatik genç bireylerde ASKVH'nin değerlendirilmesine yönelik mevcut yaklaşımların

yetersiz kaldığı konusunda artan bir farkındalıkla beraber yeni çalışmaların ilgi odağı haline gelmiştir (1).

Prematür aterosklerotik kardiyovasküler hastalık (P-ASKVH) prevalansı, farklı ASKVH alanlarına ve coğrafi bölgelere bağlı olarak %7 ila %30 arasında değiştiği tahmin edilmektedir (72). Genç popülasyonun risk faktörlerinin yeterince farkında olmamaları ASKVH'nin önlenmesinde önemli zorluklar oluştur (73). Epidemiyolojik verilerde, genç bireyler arasında diabetes mellitus (DM), obezite, HT, HL ve sigara içme gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerinin cinsiyet ve ırktan bağımsız olarak artan sıklığına bağlı olarak P-ASKVH insidansında bir artış olduğu görülmektedir (74). P-ASKVH'deki artış insidansına rağmen bu hastaların prematür olmayan ASKVH'ı olanlara kıyasla daha az optimal tıbbi tedavi aldığı görülmüştür. Ayrıca genç yetişkinlerde ilaç uyumsuzluğu da daha yüksek oranlarda olmaktadır (75). 2018 Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Derneği kan kolesterol yönetimi kılavuzlarına göre, ASKVH'nin ikincil önlenmesi için yüksek yoğunluklu statin (HIS) tedavisi önermesine rağmen prematür İKH'si olan hastaların yalnızca %63'ünün statin tedavisi almaktadır (76).

Koroner arter hastalığının erkeklerde kadınlardan daha yaygın olduğu düşünülse de, genç kadınlarda hastalığın prezentasyonun erkeklere göre farklılık göstermesi başvuru veya tedavilerinde daha fazla gecikmelere yol açmaktadır (5). ASKVH'si olan genç kadınların lipit düşürücü ile aspirin dışı antitrombotik tedavi ve koroner revaskülarizasyon olanağının ASKVH'si olan genç erkeklere göre aleyhine olan eşitsizliği dikkat çekicidir (77). Atipik semptomlar, mikrovasküler tutulum, sigara veya DM gibi kardiyovasküler risk faktörlerinin değişken etkisi ve erkeklerden yaklaşık 10 yıl sonra ortaya çıkan KAH morbiditesi gibi farklılıklar genç kadınlarda KAH insidansındaki artıştan sorumlu tutulmaktadır (78). Ayrıca kardiyovasküler homeostazda olduğu gibi ateroskleroz gelişiminde ve koagülasyon sisteminde önemli bir rol oynayan RAAS'ın işlevinin kadınlarda ve erkeklerde farklı şekilde düzenlendiği bilinmektedir (79). Genç kadınlarda PA gelişimini önlemede en önemli rolü oynayan östrojen hormonu RAAS enzimlerini kodlayan genlerin ekspresyonunu düzenleyerek anjiyotensinojen sentezinde artışa, ancak renin ve ACE sentezinde azalmaya neden olur (79). Ayrıca anjiyotensin II'nin hipertansif etkisine aracılık eden AT-R₁ ekspresyonunu azaltırken baskılayıcı özelliği olan AT-R₂

ekspresyonunu ise artırır. Böylece RAAS'ın ana vazokonstriktif kolunun aktivitesini azaltırken kardiyoprotektif, vazodilatasyon bölümünü aktive etmiş olur. (79) Aynı zamanda RAAS'ın diyastolik yolunun ana enzimi olan ACE2 seviyeleri, kadınlarda erkeklere göre iki kat daha fazladır. Erkeklerde ise testosteron hormonu anjiyotensinojen ve AT-R₁'nin sentezini uyararak tam tersi etki gösterir. Ayrıca Y kromozomu üzerinde lokalize olan SRY geni, anjiyotensinojen, renin ile ACE sentezini artırır ve ACE2 ile AT-R₂ sentezini ise azaltır (79). Cinsiyete özgü bu farklılıklar Klasik RAAS yolağı aktivasyonunun menopoz öncesi kadınlarda erkeklerden düşük olmasına neden olur. Sonuç olarak bu etkileşimler dikkate alındığında, RAAS modülasyonunun genç kadınlarda ateroskleroz patogenezi üzerinde kilit bir rolü olduğunu düşündürür (80).

Prematür aterosklerozun endişe verici artış eğilimi ASKVH'nin major üç alanı olan İKH, PAH ve İSVH'ta da gözlemlenmektedir ve kardiyovasküler sonuçlarda iyileşme olmaması ile bağlantılı olarak artan insidans, ciddi bir halk sağlığı sorunu oluşturmaktadır (77). Nispeten genç yaşta olması nedeniyle, PA kliniği gözlemlenen hastalar potansiyel bir yaşam boyu üretkenlik kaybıyla karşı karşıyadır ve bu durum sağlık sistemi üzerinde yaşam boyu süren büyük bir mali yüke neden olabilmektedir (81). PA'nın toplumda oluşturduğu patojenik yük, PA'sı olan hastaların riskli bir nüfus olarak kabul edilmesi ve birincil ve ikincil önleme stratejilerinin belirlenerek kardiyovasküler morbidite ile mortalitenin azaltılması için yeni araştırmaların yapılması ihtiyacını doğurmuştur. Yapılacak araştırmalar neticesinde P-ASKVH'si olan hastalarda altta yatan risk faktörlerin, tıbbi yönetimdeki potansiyel boşlukların, ilişkili sonuçların ve risk prognostik araçlarının tespit edilebilmesi hedeflenmektedir.

Son yıllarda meydana gelen önemli ilerlemelere rağmen mevcut ASKVH primer koruma kılavuzları ve risk hesaplayıcıları, henüz klinik ASKVH için risk altında olabilecek genç erişkinler için yeterli kadar duyarlı değildir (82). Genç popülasyonda kardiyovasküler risk değerlendirmesine yardımcı olmak için karotis intima-media kalınlığı (CIMT), healthy heart skoru, Fuster-BEWAT skoru, Interheart skoru geliştirilmiş olsa da bu risk skora algoritmalarının yaygın kullanıma girmesinden önce özellikle çeşitli popülasyonlarda geniş ölçekli doğrulanması gerekmektedir (83). Genç erişkinler arasında ASKVH risk sınıflandırmasının zorluğundan dolayı erken MI (yaş <50 yaş) geçiren hastaların yarısından fazlasının

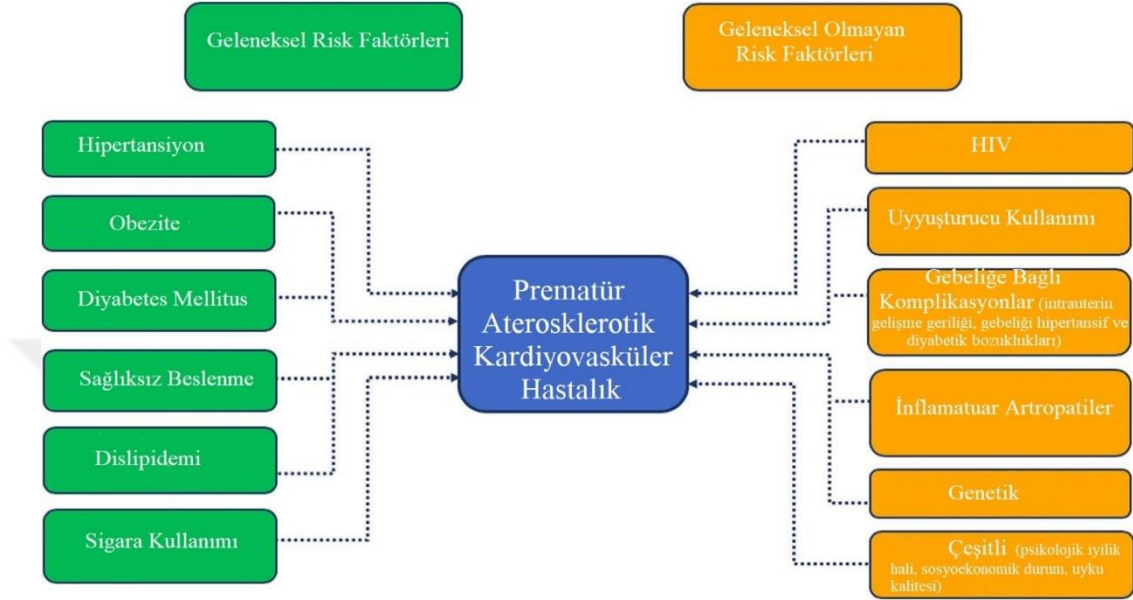
MI öncesi statin uygunluğu kriterlerini karşılamadığı görülmüştür (84). Primer koruma hastalarının tespitiyle birlikte bu popülasyonda ASKVH gelişimi ve tekrarlayan majör advers kardiyovasküler olay (MACE) riskini azaltmak için daha fazla nicel ve nitel araştırma çabalarına ihtiyaç vardır.

Geleneksel kardiyovasküler risk faktörlerine (örn. DM, ailesel hiperkolesterolemi) ek olarak, kronik inflamatuvar durumlar, keyif verici ilaç kullanımı, genetik ve gebelikle ilgili komplikasyonlar gibi geniş bir geleneksel olmayan risk faktörleri yelpazesi, P-ASKVH'nin gelişmesinde ve ilerlemesinde önemli bir rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda P-ASKVH gelişiminde hem geleneksel hem de geleneksel olmayan risk faktörlerinin PA gelişimindeki eşit katkısını öne süren preklinik ve klinik kanıtlar ortaya konmuştur. P-ASKVH'nin birincil olarak önlenmesi için hem geleneksel hem de geleneksel olmayan risk faktörlerinin farkındalığın oluşması ve yeterli optimizasyonu gerekmektedir (1).

2.6.1. Geleneksel Risk Faktörlerinin Rolü

Yaşlı erişkinlerde ASKVH riskine katkıda bulunan geleneksel aterosklerotik kardiyovasküler risk faktörleri, erken ASKVH'si olan hastalarda da artan bir prevalansa ve rolü sahip. Geniş bir kohort olan Young MI adlı kohort çalışmasında HT, HL, ailede erken İKH öyküsü, obezite, sigara ve DM gibi geleneksel risk faktörlerinin rolü gösterilmiş ve hastaların yaklaşık %10'unda olası veya kesin ailesel hiperkolesterolemi (FH) bulunmuştur (85). Vikulova ve arkadaşları tarafından yapılan veri analizli araştırmada ise P-ASKVH'li hastalar arasında DM, obezite ve HT gibi geleneksel risk faktörlerinde zaman içinde bir artış saptanırken, HL ve sigara kullanma prevalansının azaldığı tespit edildi. Hastaların %60'ından fazlasının ise çoklu kardiyovasküler risk faktörlerine sahip olduğu görüldü (81). Prematür İKH'si olan hastaların prematür olmayan İKH'larına göre diyetle meyve, sebze ve balık tüketimi daha az olmakla beraber vücut kitle indeksi de önemli ölçüde daha yüksek bulunmuştur (86). Obezite, sigara kullanımı, HL ve HT gibi geleneksel risk faktörlerinin prematür İKH gelişiminde olduğu gibi prematür PAH alanında da etkin rolü olduğu gösterilmiştir (87). Prematür İKH gelişiminde geleneksel risk faktörlerinin güçlü ilişkisi vurgulanırken değiştirilebilir aterosklerotik risk faktörlerinin de artan prevalansı görülmüştür (88). Yapılan bu çalışmalar

değiştirilebilir geleneksel aterosklerotik kardiyovasküler risk faktörlerinden primer ve sekonder korumaya yönelik önemi artırdı (1). Mahtta ve ark. tarafından yayınlanan makaleden alınan P-ASKVH gelişimi için risk faktörleri Şekil 5'te gösterilmiştir (1).



Şekil 5. P-ASKVH'da geleneksel ve geleneksel olmayan KVVH risk faktörleri

2.6.2. Geleneksel Olmayan Risk Faktörlerinin Rolü

Erken ASKVH için geleneksel risk faktörlerinin yanı sıra, ortaya çıkan kanıtlar, erken ASKVH'li hastalarda geleneksel olmayan risk faktörlerinin de rolünü vurgulamıştır. PA gelişiminde sigara ve alkol kullanımının rolü iyi bilinmekle beraber son yıllarda esrar ve kokain gibi keyif verici diğer uyuşturucuların da etkisi görülmüş ve PA gelişiminini yaklaşık 2.5 kat artırdığı gösterilmiştir (88). Eğlence amaçlı uyuşturucu kullanımının genel bir hiperadrenerjik durum, artmış oksidatif stres, artmış vasküler ton ve arteriyopati, trombosit aktivasyonu ve protrombotik durumla sonuçlanan endotel disfonksiyonunu tetikleyerek yaptığı düşünülmektedir (89).

2007'de 9p21.3 lokusunun tanımlanmasıyla birlikte ateroskleroz gelişiminde genetik temelin önemi farkedilmiş ve diğer çalışmaların temelini oluşturmuştur (90). Pro-trombotik genlerin (G20210A protrombin varyantı gibi) PA gelişimindeki etkisi gösterilirken ailesel hiperkolesterolemiye neden olan genetik mutasyonların da prematür İKH riskini 4 kat artırdığı tespit edilmiştir (91). İnterlökin-6 reseptörü

(IL6R), makrofaj koloni uyarıcı faktör 1 (CSF-1) ve stromal hücre kaynaklı faktör 1 (CXCL12) inflamatuvar yollar aracılığıyla PA gelişimine katkı sağlayan diğer genetik lokusları oluşturmaktadır (92).

Kadınlar için etkili bir stres testi olarak kabul edilen hamilelik dönemi PA gelişimine zemin hazırlayan prognostik risk faktörlerine hizmet eder (93). Yapılan retrospektif kohort çalışmalarında erken ASKVH ile gestasyonel diabetes mellitus, gebeliğin hipertansif bozuklukları (gestasyonel HT, preeklampsi ve eklampsi dahil), plasentanın ayrılması ve erken doğum gibi gebelikle ilişkili komplikasyonların ilişkisi gösterilirken yapılan bir meta-analizle de bu komplikasyonlar arasında PA gelişimi için riski en fazla artıranın preeklampsi olduğu görüldü (94). Gebelik ile ilişkili komplikasyonların vasküler ve plasental disfonksiyona neden olarak sistemik inflamatuvar mekanizmaları baskılayarak yaptığı düşünülmektedir (95).

Prematür aterosklerotik kardiyovasküler hastalığın otoimmün inflamatuvar artropatilerden, romatoid artrit (RA), sistemik lupus eritematozus (SLE), psoriatik artrit (PsA), gut ve ankilozan spondilit (AS) ile de pozitif ilişkisi bulunmuştur (96). Enflamatuvar artropatilerden alınan verilerde daha yüksek kortikosteroid kullanımının, daha uzun hastalık süresinin ve daha yüksek hastalık aktivitesi olan hastaların P-ASKVH gelişme riskinin arttığı görülmüştür (97).

Geleneksel Olmayan Risk Faktörlerinden HIV ile kardiyovasküler belirtiler arasındaki iyi ilişki altta yatan hastalık sürecine (kronik inflamasyon ve immün aktivasyon) ve ayrıca oldukça aktif antiretroviral tedavinin (HAART) olumsuz metabolik etkilerine atfedilir (98). ASKVH'ı olan HIV hastalardan oluşan mevcut çalışmaların çoğunun P-ASKVH'lı hastaları değerlendirmek için tasarlanmamasına rağmen, bu araştırmalara dahil edilen hastaların medyan yaşının 35 ila 50 arasında olması dikkat çekicidir.

Geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörlerinin optimizasyonu PA gelişimini önlemek adına önem arz etmektedir. Ayrıca genç hastalarda risk faktörlerinin varlığını, farkındalığını ve tedavisini optimum karakterize etmek için de PA gelişiminden asıl sorumlu etmenin tespiti gereklidir. Genç erişkinlerde ateroskleroz gelişimi ile ilgili ilk çalışmalar, 20. Yüzyılın ortalarında savaş sırasında öldürülen askerler üzerinde yapılan otopsilerle sınırlı kalmıştır (71). 21. Yüzyıla

birlikte ise bilim adamları, epidemiyologlar ve klinisyenler arasında özellikle asemptomatik genç bireylerde ASKVH'nın değerlendirilmesine yönelik mevcut yaklaşımların yetersiz kaldığı konusunda artan bir farkındalıkla beraber yeni çalışmaların ilgi odağı haline gelmiştir (1). Yapılan son yıllardaki çalışmalar sayesinde preamature ateroskleroz gelişimi ile ilgili önemli ipuçları elde edilmiş ve geleneksel ve geleneksel olmayan risk faktörlerinin önemi vurgulanmıştır. Ancak tüm bu çalışmalara rağmen ASKVH'a sahip hastalarının bir kısmının neden daha genç yaşta olduğunun cevabı risk modifikasyonundan ileri gidememiş alta yatan temel patofizyolojik mekanizma henüz tam olarak aydınlatılamamıştır. Patofizyolojiye ışık tutan çalışmalar, PA'nın spesifik yaklaşımının ve tedavisinin doğru yapılabilmesi için önem arz etmektedir.

2.7. AKUT KORONER ARTER HASTALIĞI

Akut Koroner Sendrom, miyokardiyal perfüzyonun bozulması veya rölatif olarak azalması sonucunda oluşan miyokardiyal iskemi ya da enfarktüs oluşturan, hayatı tehdit eden durumdur. Klinikte ana semptomu baskı tarzında ağrı, sıkışma ve yanma olarak tarif edilen akut göğüs rahatsızlığı olmakla beraber nefes darlığı, epigastrik bölgede ağrı, sol kola yayılan ağrı da eşlik edebilir (99).

AKS, Elektrokardiyografik belirtilerine göre de iki gruba ayrılır:

1- Ani başlayan göğüs ağrısı (>20 dk.) bulunan ve EKG'de ST-segment yükselmesi olan hastalar: STYME

2- Ani başlayan göğüs rahatsızlığı bulunan ancak EKG'de ST-segment yükselmesi bulunmayan hastalar: ST-segment yükselmesiz AKS (STYz-AKS)

ST-segment yükselmeli miyokard enfarktüsü hastalarında hastane öncesi ve hastane içi mortalite oranları yüksekken, STYz-AKS hastalarında ise anjina ve reinfarktüs oranları yüksektir. (100). Ayrıca dünya genelinde STYME sıklığında bir azalma varken, STYz-AKS sıklığında ise artış görülmektedir (101). AKS genel olarak erkeklerde daha fazla görülmekle beraber 65 yaş altındaki popülasyonda erkek, 75 yaş üzerindeki popülasyonda ise kadın hakimiyeti vardır (102). Kadınlarda atipik semptom ve tıkalı olmayan koroner hastalık insidansı daha yüksektir. Bununla birlikte kadınlarda kılavuza dayalı tedavilerle tedavi edilebilme olasılığı daha düşük ve reperfüzyon müdahaleleri ile erkeklere kıyasla daha fazla

komplikasyon ve hastane içi mortalite görülmektedir (102-104). Ayrıca STYME gençler ve erkeklerde, STYz-AKS kadınlar ve yaşlılarda daha sık görülür (103). KVVH'lerin kadınlarda önde gelen ölüm nedeni olmaya devam etmekte ve KVVH kaynaklı yıllık ölüm oranının erkeklere kıyasla daha yüksek seyretmektedir (104).

ST-segmet yükselmesi olmayan AKS'ler de kendi içerisinde iki gruba ayrılır. Kardiyak enzimlerde anlamlı yükselme görülenler NSTEMI olarak adlandırılırken; kardiyak enzimlerin normal seyretmesi ise USAP tanısı koydurur. Ani başlangıçlı göğüs ağrısı ile acil servislere başvuran hastaların %5-10'unu STYME, %15-20'sini NSTEMI, %10'unu USAP, %15'ini ise diğer kardiyak durumlar oluşturmaktadır. Hastaların %50'sinde ise kardiyak dışı durumlar göğüs ağrısına neden olmaktadır (105).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. HASTA SEÇİMİ

Çalışma tek merkezli, gözlemsel ve prospektif araştırma olarak planlandı. Çalışma için etik kurul onayı Kayseri Şehir ve Eğitim Araştırma Hastanesi Etik Kurulu tarafından 673 numaralı onay ile alındı. G power ile yapılan power analizde effect size 0.5, alpha error 0.05, power 0.80 olarak alındı, örneklem büyüklüğü 64 sağlıklı 64 hasta toplam 128 olarak belirlendi. Kayseri Şehir Hastanesi Kardiyoloji bölümüne Temmuz 2022 ile Ağustos 2023 tarihleri arasında AKS tanısı ile başvuran 18 yaş üzeri tüm hastaların yatışlarında klinik muayenesi yapılarak anjiyografi görüntüleri, hematolojik ve biyokimyasal parametreleri değerlendirildi.

Koroner yoğun bakım ünitesinde (KYBÜ) AKS tanısıyla yatan ve primer perkütan girişim uygulanan 2140 hasta çalışma kriterlerine göre yatışında değerlendirilerek bunların içinden 232 hasta çalışmaya uygun kabul edildi. Dahil edilme kriterlerine uyan hastalardan, PA tanımlamasıyla ilgili yapılan en büyük çalışma olan Framingham çalışması referans alınarak, erkeklerde 55 yaş altı ve kadınlarda ise 65 yaş altı olanlar PA grubu olarak belirlendi (2-4,70). 55 yaş üstü erkekler ve 65 yaş üstü kadınlar klasik ateroskleroz grubu olarak belirlendi.

Hastaların yaş, cinsiyet, HT, DM, dislipidemi, sigara kullanımı, aile öyküsü durumu sorgulandı. DM, HT ve dislipidemi hastanın daha önce mevcut hastalık öyküsünün olması veya mevcut hastalıkla ilgili tedavi altında olması olarak tanımlandı. Sigara kullanımı, aktif sigara ve benzeri tütün ürünleri kullananlar olarak tanımlandı.

3.1.1. Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

1. AKS tanısı ile başvuran hastalar
2. 18 yaş üstü hastalar

3.1.2. Çalışmada Dışlama Kriterleri

1. Daha önce CABG olan hastalar
2. RAAS inhibitörü ilaç kullanım öyküsü olan hastalar
3. Lipit düşürücü ilaç kullanım öyküsü olan hastalar
4. AKS dönemine eşlik eden aktif enfeksiyon varlığı
5. Mevcut akciğer hastalığının olması
6. Malignite öyküsü
7. Romatolojik hastalık olması
8. Siroz hastalığının bulunması
9. Son dönem böbrek yetmezliği olan hastalar (GFR <15 mm/dk/1.73m²)

3.2. KAN ÖRNEKLERİ

Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan KYBÜ'ne yatışları yapıldıktan sonra herhangi bir ACE/ARB inhibitörü medikal tedavisi ve lipit düşürücü ilaç başlanmadan yatar pozisyonda, ön kol ön yüzünden kan örnekleri alındı. Alınan kanlardan tam kan sayımı (CBC), Kayseri Şehir Hastanesi biyokimya laboratuvarında Sysmex XN-9000 modüler sistem otoanalizörde (Sysmex, Japonya) çalışıldı. Biyokimyasal parametrelerden glukoz, BUN, kreatinin, GFR, CRP, albümin, Hs-cTn, sodyum, potasyum, kalsiyum, ürik asit ve lipit profili değerleri ise Roche Cobas-8000 modüler sistem otoanalizörde (Roche Diagnostics, Mannheim, Almanya) çalışıldı.

Hastalardan başvuru anındaki alınan kan örneklerinden bir kısmı ayrıldı ve serumları -80 derecede dondurularak saklandı. Bu numunelerden tıbbi biyokimya laboratuvarında BT-Lab (BT laboratory-Shanghai, Chine) kitinde ELISA yöntemi ile Ang-II düzeyi pg/L cinsinden çalışıldı.

Castelli indeksi olarak da adlandırılan PAİ, plazma TG'nin HDL-K'e molar konsantrasyonlarının oranının 10 tabanında logaritması [$PAİ = \log_{10}(TG/HDL-K)$] olarak hesaplandı. SII Nötrofil sayısının Trombosit sayısı ile çarpımının Lenfosit

sayısına oranlanmasıyla (NxP/L) $10^3\mu\text{L}$ cinsinden elde edildi. CAR [CRP (mg/dL) /Albümin (g/dL)]x100 formülüyle hesaplandı.

3.3. EKOKARDİYOĞRAFI VE ELEKTROKARDİYOĞRAFI

Çalışma dahilindeki tüm hastaların ekokardiyografik değerlendirmeleri aynı hekim tarafından 2.5-3.5 MHz transducer kullanılarak Philips Clearvue 350 cihazı ile gerçekleştirildi. Yoğun bakım kabulünde ve PKG sonrası hastalara sol lateral dekübit pozisyonunda standart ekokardiyografik pencerelerden görüntüleme yapıldı. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu Simpson yöntemi kullanılarak ölçüldü (106). Benzer şekilde KYBÜ'ndeki yatışlarında hastaların kabulünde, PKG sonrası ve günlük yapılan EKG çekimleri incelendi.

3.4. ANJİYOĞRAFİK DEĞERLENDİRME

Hastaların klinikleri ve anjiyografik görüntüleri ayrıntılı bir şekilde değerlendirilip aynı zamanda kronik hastalıklarla ve laboratuvar parametreleriyle ilişkisi incelendi. Tüm hastalar yatışının ilk 48 saatinde KAG (Koroner Anjiyografi) ve PKG yapılan hastaları içermektedir. Primer PKG sonrası en az iki uzman kardiyolog tarafınca izlenerek anjiyografik değerlendirmeye tabi tutuldu. Koroner arterlerin herhangi birinde en az 2 farklı açıdan %50 ve daha fazla darlık olması KAH olarak tanımlandı. ME'ye neden olan asıl sorumlu damar belirlendi. Koroner görüntüleme sonrası CABG ve yoğun medikal kararı verilen hastalar ayrıca belirtildi.

Hastaların 'SYNergy between PCI with TAXUS and Cardiac Surgery' (SYNTAX) isimli çalışma referans alınarak SS'leri hesaplandı (107). SS hesaplamasında koroner arter lezyonlarının sayısı, fonksiyonel önemi ve yerleşimi gibi özellikleri değerlendirilerek her bir lezyon için ayrı ayrı bir skor elde edildi. Lezyonlardan elde edilen toplam puan, hastanın SS'i olarak hesaplandı.

Hastaların PKG için anjiyografik başarı yönünden risk değerlendirmesi TIMI risk skoru kullanılarak yapıldı (108). Koroner kan akımının TIMI sınıflamasına göre değerlendirilirken kullanılan evrelendirme Tablo 1'de gösterilmiştir.

Tablo 1. TIMI sınıflaması

0	Lezyon sonrasında akım yok
1	Lezyon sonrasında akım var ancak akım damar distaline ulaşamamakta
2	Lezyon sonrasında damar distaline ulaşan akım var ancak akım yavaş
3	Normal koroner kan akımı

Hastaların PKG esnasında kılavuz telin çaprazlanması veya 1,5 mm'lik bir balonla ön dilatasyon ile yapılan minimal müdahale sonrası anjiyografik trombüs yükleri hesaplanmıştır (109). Trombüs yükünün anjiyografik değerlendirilmesi Tablo 2'deki evrelendirmeye göre yapılmıştır.

Tablo 2. Trombüs yükünün anjiyografik sınıflandırılması

Trombüs Yükünün Anjiyografik Sınıflandırılması	
Grade 0	Trombüs yok
Grade 1	Trombüs şüphesi
Grade 2	Trombüs boyutu damar çapının 1/2'sinden küçük
Grade 3	Trombüs boyutu damar çapının 1/2'sinden büyük ancak 2 katından küçük
Grade 4	Trombüs boyutu damar çapının 2 katından daha büyük
Grade 5	Tam oklüde damar

3.5. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

İstatistiksel analiz, SPSS 22.0 sürümü (SPSS Inc, Chicago, Illinois, ABD) kullanılarak yapıldı. Sürekli değişkenlerin normal dağılımını değerlendirmek için Kolmogorov-Smirnov testi kullanıldı. Sürekli değişkenlerden normal dağılıma uyanlar ortalama $\pm$ standart sapma olarak ifade edildi. Sürekli değişkenlerden normal dağılıma uymayanlar ise ortanca değerleriyle birlikte ilk ve üçüncü çeyrekleri belirtildi. Kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi ve Ki-kare testi kullanılarak karşılaştırıldı. İki grup arasındaki sürekli ve sürekli olmayan değişkenleri karşılaştırmak için Student t testi ve Mann-Whitney U testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla normal dağılıma uyan veriler için Pearson korelasyon testi, anormal dağılan veriler için Spearman korelasyon testi yapıldı. PA prediktörlerinin belirlenebilmesi için her bir değişken tek tek ikili lojistik

regresyon modeline alındı. Önemli bulunan değişkenler çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edildi. Sonuç modele ulaşmak için geriye doğru elemeli Wald yöntemi kullanıldı. Odds oranı ve her bir bağımsız değişkenin %95 güven aralığı hesaplandı. Lojistik regresyon analizinde anlamlı parametreler PA'nın bağımsız öngördürücüsü olarak belirlendi. Elde edilen veriler istatistiksel olarak anlamlı “p” değeri ile yorumlandı. $P < 0.05$ değerleri istatistiksel açıdan anlamlı kabul edildi.



4. BULGULAR

4.1. GENEL ÖZELLİKLER

Çalışmaya Kayseri Şehir Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine AKS ile başvuran 232 hasta alındı. Hastaların 129'u PA, 103 hasta ise klasik ateroskleroz grubunda yer aldı. PA grubunda ortalama yaşın $46,24 \pm 7,50$ olduğu; klasik ateroskleroz grubunda ise $66,21 \pm 8,30$ olduğu görülmüştür. Alınan toplam hastaların 184 (%79,3)'ü erkek, 48 (%20,6)'i kadın hastadan oluşturmaktadır. Her iki grup arasında boy, vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi açısından bir fark bulunmamaktadır. Cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde her iki grupta da erkek hakimiyeti görülmekle beraber gruplar arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (Tablo 3).

Grupların risk faktörlerine göre dağılımı değerlendirildiğinde PA grubunda aile öyküsü %16,3'ünde; klasik ateroskleroz grubunda %11,6'sında pozitif bulunarak anlamlı düzeyde PA grubunda fark bulunmuştur ($p=0,014$). Hastaların sigara kullanma durumu anlamlı düzeyde PA grubunda daha fazladır. (%78,3 vs %56,3 $p=0,001$). PA grubundaki hastaların %10,9'sında ($n=14$) HT, %20,2'sinde ($n=26$) DM, %1,6'sında ($n=2$) HL, %2,3'ünde ($n=3$) Evre 3 ve üzeri kronik böbrek yetersizliği ($GFR<60$) bulunmakta ve klasik ateroskleroz grubuyla anlamlı fark bulunmamaktadır. Hastaların transtorasik eko-kardiyografide Simpson yöntemi ile değerlendirildiğinde, PA grubunda ejeksiyon fraksiyonu ortalaması %49,82; klasik ateroskleroz grubunda %47,03 olarak hesaplandı ($p=0,022$). Tablo 4'te ayrıntılı şekilde iki grup arasındaki ejeksiyon fraksiyonları karşılaştırması gösterilmiştir.

Tablo 3. Gruplar arası bazal karakteristiklerin karşılaştırılması

	PA	Klasik Ateroskleroz	
	(N=129)	(N=103)	
Demografik Veriler	Ortalama±SS	Ortalama±SS	P değeri*
Yaş (yıl)	46,24±7,50	66,21±8,30	0,001
VKİ (kg/m ²)	26,26±2,64	26,19±2,68	0,220
Risk Faktörleri	n (Yüzde)	n (Yüzde)	P değeri**
Cinsiyet (Erkek)	101 (%78,3)	89 (%86,4)	0,155
Aile Öyküsü	21 (%16,3)	6 (%5,8)	0,014
Sigara Kullanımı	101 (%78,3)	58 (%56,3)	0,001
HT	14 (%10,9)	13 (%12,6)	0,676
DM	26 (%20,2)	31 (%30,1)	0,081
HL	2 (%1,6)	3 (%2,9)	N/A
AF	0 (%0)	1 (%1)	N/A
Evre 3 ve üzeri KBY (GFR<60)	3 (%2,3)	7 (%6,8)	N/A

SS:Standart Sapma; N:Kişi Sayısı; %:Yüzde değer; N/A:Not Applicable;
AF:Atrial Fibrilasyon; DM:Diyabetes Mellitus; HL:Hiperlipidemi; HT:Hipertansiyon; KBY:Kronik Böbrek Yetersizliği;
PA:Prematür ateroskleroz; VKİ:Vücut Kitle İndeksi
*İstatistiksel analiz için Independent T testi kullanılmıştır.
**İstatistiksel analiz için Ki-Kare testi kullanılmıştır.
p<0,05 İstatistiksel farkı göstermektedir.

Tablo 4. Ejeksiyon Fraksiyonları

	PA	Klasik ateroskleroz	
	(N=129)	(N=103)	
	Ortalama±SS	Ortalama±SS	P değeri*
Ejeksiyon Fraksiyonu	49,82±9,23	47,03±8,95	0,022

SS:Standart Sapma. N:Kişi sayısı. PA:Prematür ateroskleroz.
İstatistiksel analiz için Independent T testi kullanılmıştır.
p<0,05 İstatistiksel farkı göstermektedir.

PA ve ateroskleroz gruplarının laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması
Tablo 5’te verilmiştir.

Tablo 5. Gruplar arası laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Parametreler	PA (N=129)	Klasik Ateroskleroz (N=103)	P değeri*
Hb (g/dL)	14,71±1,51	14,45±1,71	0,212
Plt (10 ³ /μL)	264,69±61,28	235,68±59,75	0,001
WBC (10 ³ /μL)	11,47±3,25	10,39±3,06	0,011
NE# (10 ³ /μL)	7,90±3,19	7,48±2,96	0,308
LY# (10 ³ /μL)	2,64±1,25	2,09±1,14	0,001
Glukoz (mg/dL)	115(99,5-159)	136(112-181)	0,005
Kreatinin (mg/dL)	0,79±0,19	0,85±0,20	0,018
Ürik Asit (mg/dL)	4,93± 1,36	5,10± 1,50	0,386
Na (mmol/L)	137,00±3,52	137,20±3,88	0,676
K (mmol/L)	4,24±0,41	4,22±0,41	0,632
Ca (mg/dL)	8,83±0,55	8,82±0,55	0,887
Albumin (gr/dL)	4,09± 0,34	4,11± 0,38	0,747
CRP (mg/L)	3,6(2,1-7,2)	2,7(1,2-6,10)	0,025
Kolesterol (mmol/L)	4,66(4,11-5,38)	4,84(4,35-5,49)	0,194
LDL (mmol/L)	3,23(2,57-3,71)	3,41(2,90-3,85)	0,062
Trigleserit (mmol/L)	1,59(0,98-2,42)	1,24(0,88-1,81)	0,005
HDL (mmol/L)	0,90(0,78-1,03)	1,01(0,85-1,19)	0,001
AST (U/L)	31(21-54,5)	36(21-78)	0,414
Yatış Hs-cTn T (ng/L)	177,60(66,34-734,95)	160,00(52,00-485,00)	0,286

N:Kişi sayısı;

AST:Aspartat aminotransferaz testi; Ca:Kalsiyum; CRP:C-reaktif protein; Hb:Hemoglobin; HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein; Hs-cTn T:Yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin T; K:Potasyum; LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein; LE#:Lenfosit sayısı;

Na:Sodyum; NE#:Nötrofil sayısı; PA:Prematür ateroskleroz; Plt:Trombosit; WBC:Beyaz kan hücresi

*Sonuçlar ortalama ± standart sapma ve median (çeyrekler arası değer) şeklinde sunulmuştur.

p<0,05 İstatistiksel farkı göstermektedir.

Çalışmaya alınan hastaların klinik tanıları değerlendirildiğinde PA grubunun %47,3'ü STYZ-AKS, %52,7'si STYME; klasik ateroskleroz grubunun ise %45,6'sı STYZ-AKS, %54,4'ü STYEMI hastalarından oluşturmakta ve her iki grup arasında anlamlı fark bulunmamaktadır (p=0,905).

AKS'den sorumlu olan lezyonların koroner dağılımları değerlendirildiğinde PA grubunda sırayla en sık LAD proximal (%29,46) ve LAD mid (%20,16) bölgede; klasik ateroskleroz grubunda ise LAD proximal (%40,78) ve Cx proximal (%11,65) bölgede olduğu görülmüştür. Hastaların koroner görüntüleri değerlendirildiğinde her iki grup arasında CABG kararı verilmesi arasında bir fark bulunmazken klasik ateroskleroz grubunda yoğun medikal kararı anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür (Tablo 6).

Tablo 6. Hastaların Kliniği

Parametreler	PA (N=129)	Klasik Ateroskleroz (N=103)	P değeri
	n (Yüzde)	n (Yüzde)	
AKS Tanısı (STYz-AKS)	61 (%47,3)	47 (%45,6)	0,905
AKS Tanısı (STYME)	68 (%52,7)	56 (%54,4)	
Koroner Görüntüleme CABG Kararı	4 (%3,1)	9 (%8,7)	0,117
Koroner Görüntüleme Medikal Kararı	5 (%3,9)	13 (%12,6)	0,013

N: kişi sayısı. %: yüzde değer. PA:Prematür ateroskleroz.

İstatistiksel analiz için Ki-Kare testi kullanılmıştır.

p<0,05 İstatistiksel farkı göstermektedir.

ANJİYOGRAFİK RİSK FAKTÖRLERİ

Anjiyografik risk belirlenmesinde kullanılan skorlarının karşılaştırılmasında SS ortalaması klasik ateroskleroz grubunda $14,75 \pm 8,34$; PA grubunda $11,31 \pm 7,3$ olarak hesaplanmıştır ve gruplar arası anlamlı fark bulunmuştur ($p=0,001$). TIMI akım sınıflamalarının değerlendirilmesinde ise iki grup arasında istatistiksel fark gözlemlenmemiştir (Tablo 7). Ayrıca TIMI Trombüs Sınıflaması göre karşılaştırıldığında PA grubundaki hastalarda trombüs yükleri anlamlı olarak daha fazla bulunmuştur ($p=0,008$).

Tablo 7. Anjiyografik risk sınıflamaları

Parametreler	PA (N=129)	Klasik Ateroskleroz (N=103)	P değeri
Syntax Skoru	$11,31 \pm 7,3$	$14,75 \pm 8,34$	0,001
TIMI Akım Sınıflaması (n,%)			0,630
0	1(0,8)	1(1)	
I	1(0,8)	2(1,9)	
II	23(17,8)	13(12,6)	
III	104(80,6)	87(84,5)	
TIMI Trombüs Sınıflaması (n,%)			0,015
0	92(71,3)	89(86,4)	
I	2(1,6)	3(2,9)	
II	13(10,1)	3(2,9)	
III	13(10,1)	2(1,9)	
IV	9(7,0)	6(5,8)	
V	0	0	

N:Kişi sayısı. %: yüzde değer. PA:Prematür ateroskleroz.

p<0,05 İstatistiksel farkı göstermektedir.

4.2. İNFLAMATUAR VE ATEROJENİK İNDEKSLER

Gruplar arası PAİ değerlerinin ortalamalarının karşılaştırılmasında PA grubunda $0,255\pm0,331$; klasik ateroskleroz grubunda $0,104\pm0,279$ olarak hesaplanarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0,001$). Ayrıca M Dobiášová ve ark. tarafından yapılan çalışma referans alındığında PA grubundaki hastaların %76'sı; klasik ateroskleroz grubundakileri hastaların ise %64'ünün orta ve yüksek PAİ düzeylerine sahip olduğu görülmüştür (110). Ang-II ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında PA grubunda klasik ateroskleroz grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yükseklik saptanmıştır (81,65 vs 78,54 $p=0,001$). CAR ortanca değerlerinin karşılaştırılmasında PA grubu, klasik ateroskleroz grubuna göre anlamlı olarak yüksek saptanmıştır (9,11 vs 6,84 $p=0,023$). Ayrıca Karabağ ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre CAR eşik değeri 6,3 olarak alındığında PA grubundaki hastaların %65'inde; klasik ateroskleroz grubundaki hastaların ise %52'sinde yüksek CAR düzeyi olduğu görülmüştür (111). Her iki grup arasında SII değerlerinin karşılaştırılmasında ise istatistiksel olarak fark saptanmamıştır ($p=0,443$). Ancak Liu ve ark. tarafından yapılan çalışmaya göre SII eşik değeri $652,83\times10^9/L$ olarak alındığında benzer şekilde her iki gruptaki hastaların %60'ında yüksek SII değeri görülmüştür. (21). İndekslerin iki grup arasında karşılaştırılması Tablo 8'de ayrıntılı olarak gösterilmiştir.

Tablo 8. İnflamatuar ve Aterojenik İndekslerin Karşılaştırılması

Parametreler	PA (N=129)	Klasik Ateroskleroz (N=103)	P değeri
	Ortalama $\pm$ SS	Ortalama $\pm$ SS	
PAİ	0,255 $\pm$ 0,331	0,104 $\pm$ 0,279	0,001*
	Ortanca (%25-%75 çeyrekler arası değer)	Ortanca (%25-%75 çeyrekler arası değer)	
Ang-II (pg/L)	81,65 (78,95-95,57)	78,54 (75,95-83,95)	0,001**
CAR	9,11 (4,94-17,79)	6,84 (2,97-14,87)	0,023**
SII ($10^9/L$)	748,94 (468,04-1346,18)	890,61 (462,64-1533,33)	0,443**

SS: Standart Sapma; N: Kişi sayısı;

PA:Prematür ateroskleroz; PAİ:Plazma aterojenik indeks; Ang-II:Anjiyotensin-II düzeyi; CAR:C-reaktif protein /Albümin oranı;

SII:Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi

*İstatistiksel analiz için Independent T testi kullanılmıştır.

**İstatistiksel analiz için Mann Whitney U testi kullanılmıştır.

$p<0,05$ İstatistiksel farkı göstermektedir.

İnflamatuvar ve aterojenik indeksler ile risk parametreleri arasındaki ilişkiyi tespit etmek amacıyla korelasyon analizi yapılmıştır. Yaş ile Ang-II ve PAİ arasında zayıf düzeyde negatif (r sırasıyla -0,254 ve -0,295) ve anlamlı ($p<0,01$) bir ilişki görülmüştür. Ayrıca Ang-II ile TIMI Trombüs Yüğü arasında zayıf düzeyde pozitif ($r=0,222$) ve anlamlı ilişki ($p<0,01$) saptanmıştır. İnflamasyonu gösteren CRP düzeyi ile inflamatuvar indeksler olan SII ve CAR arasında pozitif ve anlamlı korelasyon bulunmaktadır ($p<0,001$). Elde edilen bulgular Tablo 9’da gösterilmiştir.

PA prediktörlerinin belirlenebilmesi için her bir değişken tek tek ikili lojistik regresyon modeline alınmıştır. Sonuçlara göre sigara kullanma, aile öyküsü varlığı, Ang-II, CAR ve PAİ istatistiksel olarak önemli bulunmuştur (Tablo 10). Önemli bulunan değişkenler Tablo 11’de çok değişkenli lojistik regresyon analizine dahil edilmiştir. Sonuç modele ulaşmak için geriye doğru elemeli Wald yöntemi kullanılmıştır.

Tablo 9. İndekslerin ve Risk Parametrelerinin Korelasyonu

	Değer	Ang-II	SII	CAR	PAİ
Yaş	r	-0,254**	0,067	-0,035	-0,295**
	p	<0,001	0,307	0,599	<0,001
Trombüs Yüğü	r	0,222**	0,109	0,031	0,048
	p	0,001	0,098	0,635	0,471
CRP	r	-0,017	0,243**	0,996**	0,105
	p	0,792	<0,001	<0,001	0,111

PAİ:Plazma aterojenik indeks; Ang-II:Anjiyotensin-II düzeyi; CAR:C-reaktif protein /Albümin oranı; CRP:C-reaktif protein; SII:Sistemik İmmün-Inflamasyon İndeksi.

Normal dağılıma uyan veriler için Pearson korelasyon testi, anormal dağılılan veriler için Spearman korelasyon testi yapılmıştır.

* Korelasyon 0,05 düzeyinde anlamlıdır.

**Korelasyon 0,01 düzeyinde anlamlıdır.

Tablo 10. PA Prediktörlerinin Tek Değişkenli İkili Lojistik Regresyon Analizi

	β	Standart hata	Wald İstatistikleri	p	Odds Oranı	Odds Oranı için %95 Güven Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Sigara (Ref:-)	1,029	0,292	12,449	<0,001	2,799	1,580	4,957
Aile öykü (Ref:-)	1,145	0,484	5,610	0,018	3,144	1,218	8,110
VKİ	0,011	0,050	0,049	0,825	1,011	0,917	1,115
Ang-II	0,045	0,012	14,195	<0,001	1,046	1,022	1,071
SII	0,000	0,000	0,350	0,554	1,000	1,000	1,000
CAR	0,019	0,008	5,357	0,021	1,020	1,003	1,036
PAİ	1,606	0,457	12,322	<0,001	4,981	2,032	12,210
LDL	-0,006	0,004	2,577	0,108	0,994	0,987	1,001

PA:Prematür ateroskleroz; PAİ:Plazma aterojenik indeks; Ang-II:Anjiyotensin-II düzeyi; CAR:C-reaktif protein /Albümin oranı; LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein; SII:Sistemik İmmün-İnflamasyon İndeksi; VKİ:Vücut kitle indeksi.

Tablo 11. PA Prediktörlerinin Çok Değişkenli İkili Lojistik Regresyon Analizi

	β	Standart hata	Wald İstatistikleri	p	Odds Oranı	Odds Oranı için %95 Güven Aralığı	
						Alt Sınır	Üst Sınır
Sabit	-6,864	1,354	25,710	<0,001	0,001		
Sigara (Ref:-)	1,815	0,403	20,290	<0,001	6,143	2,788	13,535
Aile öykü (Ref:-)	1,577	0,586	7,254	0,007	4,841	1,536	15,255
Ang-II	0,055	0,015	14,281	<0,001	1,056	1,027	1,087
CAR	0,025	0,009	8,219	0,004	1,025	1,008	1,042
PAİ	2,221	0,539	16,963	<0,001	9,220	3,204	26,536

Modele Alınan Değişkenler: Sigara, Aile Öyküsü, Anjiyotensin-II(Ang-II), C-reaktif protein /Albümin oranı(CAR), Plazma aterojenik indeks(PAİ)

Model İstatistikleri: Hosmer and Lemeshov Test $\chi^2=9,104$; $p=0,334$; Nagelkerke R^2 : 0,401; Omnibus Chi-square:82,509

Eleme Yöntemi: Geriye doğru Wald yöntemi

Tablo 11'deki sonuçlara göre sigara içenler içmeyenlere göre 6,143 kat, aile öyküsü bulunanlar bulunmayanlara göre 4,841 kat daha PA'ya yakalanma riskine sahiptir. PA'ya yakalanma riski PAİ arttıkça 9,220 kat, Ang-II arttıkça 1,056 kat ve CAR arttıkça 1,025 kat artmaktadır. Sonuç model uyum iyiliğini sağlamıştır.

5. TARTIŞMA

Prematür aterosklerozun gelişiminde hangi patofizyolojik mekanizmanın ön planda olduğunu araştırdığımız bu çalışmada; PAİ'nin Ang-II ve CAR'a göre daha ön planda olduğunu gözlemledik. Ayrıca PAİ ile birlikte aile öyküsü ve sigara kullanım durumunun PA gelişiminde prediktör olduğu görüldü.

Hasta popülasyonlarının her iki gruptaki demografik yapılarının karşılaştırılmasında mevcut kronik hastalıklar (HT, DM, HL, Obezite, AF, KBY) yönünden bir fark bulunmamaktadır. Ek olarak hastaların AKS tanısı (ST yükselmeli veya ST yükselmez AKS) yönünden de benzerlik vardır. Bu sonuçlarla hasta dağılımında randomizasyonun sağlanmış olduğu düşünülebilir. Cinsiyet yönünden değerlendirildiğinde her iki grupta da erkek popülasyonun çoğunluğu görülmekle beraber gruplar arası fark bulunmamaktadır. Bu sayısal çoğunluk, toplumda erkeklerin KAH tanısını kadınlara göre daha sık ve erken yaşta tanı almalarıyla açıklanabilir. Ayrıca PA gelişiminin kadınlara göre erkeklerde daha sık olduğu gösterilen önceki çalışmalarla uyumlu görünmektedir (112). Ek olarak klasik ateroskleroz grubundaki hastaların SS'leri PA grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur. Ayrıca klasik ateroskleroz grubundaki hastalara PKG yerine medikal yaklaşımın daha fazla tercih edildiği görülmüştür. Bu sonuçların ileri yaşa bağlı yaygın damar hastalığından kaynaklandığı düşünülmektedir. Yani klasik ateroskleroz grubunu oluşturan hastaların PA grubundaki hastalara göre çoklu damar tutulumu fazla olma eğilimindedir.

PA grubundaki hastaların koroner anjiyografik görüntüleri değerlendirildiğinde klasik ateroskleroz grubuna göre TIMI Trombüs Skorlarının anlamlı yüksek olduğu görülmektedir. Bu sonuç bize PA hasta popülasyonun trombotik yönden daha riskli olduğunu gösterir. Belki de PA tanılı hastalara artan

protrombotik durumun önüne geçmek için daha erken ve agresif tedavi yaklaşım ihtiyacı gerekmektedir. Başka yapılacak çalışmalara ihtiyaç olduğu açıktır.

Hu ve ark. tarafından geliştirilen SII günümüzde ASKVH gelişiminde yararlı bir belirteç olarak kullanılmaktadır (20). Yang ve ark. tarafından yapılan çalışmada SII'nin koroner müdahaleden sonra KAH hastalarında majör kardiyovasküler olayları geleneksel risk faktörlerine göre daha iyi tahmin ettiği görülmüştür (22). Candemir ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada SII ile stabil KAH'ın şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur (113). Liu ve ark. tarafından yapılan çalışmada da SII'nin eşik değeri $652,83 \times 10^9/L$ olarak belirlendiğinde SII'in, KAH oluşumu ve şiddeti için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmıştır (21). AKS hastalarından oluşan bizim çalışmamızda her iki grupta da hastaların %60'ında yüksek SII değerine sahip olduğu görülmüştür. Bu sonuç SII'nin ateroskleroz ve AKS gelişiminde rol oynadığını gösteren daha önceki çalışmalarla uyumlu görünmektedir (21,22). Ancak PA grubu ile klasik ateroskleroz grubu arasında SII değeri açısından fark bulunmamıştır. Her iki grupta yüksek düzeyde ve benzer SII değerlerin görülmesi, SII'nin klasik ateroskleroz ve PA'daki rollerinin benzer olduğunu düşündürmektedir.

İnflamatuvar parametrelerle ASKVH riskini öngörmeye yönelik yapılan araştırmalar sonucunda Fairclough ve ark. tarafından CAR değeri hesaplanması fikri ortaya atılmış ve yapılan çalışmalarda daha iyi prognostik doğruluğa sahip olduğu görülmüştür (29,30). Çağdaş ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada CAR, yüksek SS'in öngörücüsü olarak bulunmuştur (114). Karabağ ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada ise CAR, eşik değeri 6,3 olarak alındığında KAH prevalansını ve şiddetini belirlemede tek başına CRP ve albüminden üstün olduğu bulunmuştur (111). Karabağ ve ark. tarafından yapılan çalışma referans alındığında bizim çalışmamızda da PA grubundaki hastaların %65'inde; klasik ateroskleroz grubundaki hastaların ise %52'sinde yüksek CAR düzeyi olduğu görülmüştür. Ayrıca PA grubunda klasik ateroskleroz grubuna göre anlamlı düzeyde yükseklik saptanmıştır (9,11 vs 6,84 $p=0,023$). O halde, CAR düzeyinin aterosklerotik süreçteki aktivasyonu göstermekle beraber PA gelişimindeki rol oynayan yolakların da aktivasyonunu yansıttığı söylenebilir.

Aterojenik dislipideminin ateroskleroz gelişiminde merkezi bir rol oynadığının anlaşılmasıyla beraber aterojenik aktiviteyi ölçebilmek için geliştirilen PAİ düzeyinin birçok çalışmada KAH'ın bağımsız prediktörü olduğu saptanmıştır (115,116). Ayrıca PAİ'nin iskemik kalp hastalığıyla, koroner yavaş akımla ve KAH'ın anjiyografik ilerlemesiyle korele olduğu görülmüştür (12-15). Quadir ve ark. tarafından NSTEMI hastalarının dahil edildiği yakın zamanlı bir çalışmada PAİ'nin koroner arter hastalığı şiddetinin bağımsız bir belirleyicisi olduğu görülmüştür (117). Wu ve ark. tarafından 696 postmenopozal kadın üzerinde yürütülen bir vaka kontrol çalışmasında ise PAİ'nin KAH için bağımsız bir risk faktörü olabileceği görülmüştür (118). M Dobiášová ve ark. tarafından 6 farklı popülasyonun dahil edilmesiyle yapılan çalışmada -0,3 ila 0,1 arası PAİ değerlerinin düşük, 0,1 ila 0,24 arası orta ve 0,24'ün üzerindeki PAİ değerlerinin yüksek KV riskle ilişkili olarak değerlendirilmiştir. Ayrıca lipit düşürücü tedavinin PAİ'yi dramatik olarak azalttığı gözlemlenmiştir (110). Bizim çalışmamızda da hastaların M Dobiášová ve ark. tarafından ortaya konan sınıflandırmaya göre PA grubundakilerin %76'sı; klasik ateroskleroz grubundakilerin ise %64'ünün orta ve yüksek PAİ düzeylerine sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca PA grubunda klasik ateroskleroz grubuna göre anlamlı PAİ yüksekliği görülmüştür (0,255 vs 0,104 p=0,001). O halde, PA patofizyolojisinde aterojenik lipit aktivasyonunun klasik ateroskleroza göre daha ön planda olduğu düşünülebilir.

RAAS'ın kilit molekülü olan Ang-II ile yapılan çalışmalardan elde edilen veriler, Ang-II'nin aterogenezin tüm aşamalarında yaygın olan gerçek bir sitokin olduğu fikrini doğrulamaktadır (64). Birçok çalışmada Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibisyonunun veya tip 1 Ang-II reseptörlerinin bloke edilmesiyle Ang-II oluşumunun farmakolojik antagonizminin, aterosklerotik lezyonların oluşumunu ve ilerlemesini engellediği gösterilmiştir (119). Lo CW ve ark. tarafından serum Ang-II normal düzeyini saptamak için yapılan çalışmaya göre 30 yaş üstü popülasyonda Ang-II düzeyi 3,9-12,8 pmol/L olarak bulundu (120). Lo CW ve ark. tarafından yapılan çalışma referans alındığında, AKS hastalarından oluşan bizim çalışmamızda da her iki grup hastalarının tamamında Ang-II düzeyi yüksek saptanmıştır. Bu sonuç Ang-II'nin aterosklerotik süreçteki etkin rolünü desteklemekte ve Ang-II'nin sadece sistemik RAAS yolağındaki rolü ile sınırlı olmadığını gösteren daha önceki

çalışmalarla uyumlu görünmektedir (52). Belki de yakın gelecekte yapılacak çalışmalarla sistemik RAAS yolağının yanında lokal RAAS'ın daha iyi anlaşılmasıyla Ang-II'nin bilinmeyen mekanizmalardaki farklı rollerine uygun klinik yaklaşımlar ve tedavi seçenekleri mümkün olacaktır. Gruplar arası Ang-II düzeylerin karşılaştırıldığında PA grubundaki hastalarda klasik ateroskleroz grubundakilere göre anlamlı yükseklik saptanmıştır (81,65 vs 78,54 p=0,001). O halde, PA gelişiminde RAAS aktivasyonunun klasik ateroskleroza göre daha ön planda olduğu düşünülebilir.

Sonuç olarak PAİ, Ang-II ve CAR düzeylerinin PA grubunda klasik ateroskleroz grubuna göre anlamlı düzeyde yüksek saptanması PA patofizyolojisinde etkin rolü olabilecekleri hipotezini desteklediği düşünülebilir. Ancak inflamatuvar indekslerden SII değerlerinin gruplar arası farkının olmayıp başka bir inflamatuvar indeks olan CAR değerinde PA grubunda anlamlı yükseklik bulunması tartışma konusudur. Belki de bu durumun nedeni inflamatuvar indekslerin her birinin farklı inflamatuvar yolaklardaki etkinliği göstermesidir. Yani PA patofizyolojindeki etkili olan inflamatuvar yolağı CAR değerlendirebilirken SII, bu yolaktaki aktifliği yansıtmıyor olabilir.

Ang-II'nin aterosklerotik süreçteki inflamatuvar ve protrombotik yolaklardaki etkin rolü olduğu bilinmektedir (6). Yapılan korelasyon analizinde de Ang-II ile trombüs yükü arasında pozitif ilişki saptanması, Ang-II'nin protombotik yolaklardaki etkinliğini desteklemektedir. Ayrıca yaş ile Ang-II ve PAİ değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde negatif korelasyonu varken SII ve CAR değerleriyle yaş arasında korelasyon saptanmamıştır. Yaş ile inflamatuvar indeksler arasında herhangi bir korelasyon görülmemesi, belki de inflamatuvar yolakların PA gelişiminde klasik ateroskleroza benzer şekilde etkin rol oynamalarındandır.

PA prediktörünü saptayabilmek için yapılan ikili (binominal) lojistik regresyon analizi sonucunda ortaya çıkan regresyon modelinde PAİ, Ang-II ve CAR'ın bağımsız prediktör olduğu görülmüştür. Yapılan lojistik regresyon analizine göre PA'ya yakalanma riski PAİ arttıkça 9,220 kat, Ang-II arttıkça 1,056 kat ve CAR arttıkça 1,025 kat artmaktadır. Ang-II ve CAR'ın PA için prediktif öneme sahip olduğu görülse de PA'yı en iyi öngörebilecek parametrenin PAİ olduğu söylenebilir.

Başka bir deyişle yapılan lojistik regresyon analizinde PA'yı tahmin edebilecek asıl etmenin PAİ olduğu düşünülebilir. PAİ'nin yüksek prediktif değere sahip olduğunun görülmesi aterosjenik lipit aktivasyonunun PA gelişiminde aktif rol oynadığı hipotezini desteklemektedir. Sonuç olarak PA patofizyolojisinde aterosjenik lipit artışının RAAS ve inflamatuvar yoldan daha ön planda olduğu söylenebilir. O halde aterosjenik lipit aktivasyonunun patofizyolojisinin anlaşılması, PA gelişiminin önlenmesi açısından önem taşıyabilir. Belki de aterosjenik lipit aktivasyonunun inhibe edilmesine yönelik yapılan yeni araştırmalarla birlikte yakın gelecekte PA kliniğine daha spesifik yaklaşımlar mümkün olabilecektir.

Zhan ve ark. tarafından AKS prediktörlerini saptayabilmek için yapılan çalışmada kontrol grubuna göre aterosjenik indeks olarak PAİ ve inflamatuvar bir indeks olarak da nötrofil/lenfosit oranı değerlendirildi (121). Çalışma sonucunda her iki indeksin de AKS hastaların olduğu grupta anlamlı yüksekliği saptandı. Ancak çalışmada AKS alt tiplerine göre sınıflama yapıldığında PAİ düzeyi benzer şekilde tüm AKS tiplerinde yüksek olduğu görülürken nötrofil/lenfosit oranının STYME lehine anormal dağılımı dikkat çekmektedir. Bu durumun nedeni inflamatuvar indekslerin mevcut hastalık zemini hariç meydana gelen akut inflamasyon durumundan daha fazla etkilenmesi olabilir. Yapılan bu çalışmadaki sonuca göre AKS tipinden bağımsız olarak aterosjenik indeks olan PAİ'nin, inflamatuvar bir indeks olan nötrofil/lenfosit oranından AKS'yi daha spesifik öngördüğü düşünülebilir. Bizim çalışmada da PAİ, PA'yı inflamatuvar indekslerden daha spesifik şekilde öngördüğü bulunmuştur.

Hong ve ark. tarafından 19-92 yaş arası KAH şüphesi olan erkeklerde yapılan çalışmada PAİ düzeyi ile KAH arasındaki korelasyonun esas olarak 35 ile 64 yaş arasındaki orta yaşlı popülasyonda olduğu görüldü (122). O halde, gençlerde gelişen KAH'ının zemininde aterosjenik lipitler daha fazla rol oynuyor olabilir. Benzer şekilde bizim çalışmamızda da orta yaş hastalardan oluşan PA grubunda PAİ yüksekliği daha fazla olduğu görülmüştür. Cai ve ark. tarafından 35 yaş altı popülasyonun hastane verilerinin retrospektif incelenmesiyle yapılan çalışmada PAİ'nin yalnızca erkeklerde KAH için öngörücü olduğu görülmüştür (112). Çalışmaya alınan kadın hasta sayısının düşük olması ve çalışmanın retrospektif hazırlanması bu sonuca neden olmuş olabilir. Ayrıca PA gelişiminin kadınlarda östrojen hormonu

aracılığıyla RAAS'ın yaşa bağlı aktivasyonun farklı olduğu düşünüldüğünde erkeklere göre daha ileri yaşta görülmesi beklenmektedir (6). PA tanımlaması için cinsiyete bağlı yaş sınırı ile ilgili yapılan Framingham çalışmasını referans alan başka çalışmalarda ise her iki cinsiyette de PAİ'nin KAH gelişimi için risk faktörü olduğu görülmüştür (3,68-70).

PA grubundaki hastaların klasik ateroskleroz grubundaki hastalara göre anlamlı düzeyde aile öyküsü pozitifliği ve sigara kullanımı dikkat çekmektedir. Yapılan ikili (binominal) lojistik regresyon analizinde de aile öyküsü bulunması ve sigara kullanımı bağımsız prediktör olarak saptanmıştır. Aile öyküsü pozitif olan kişinin PA olma ihtimali, aile öyküsü olmayan kişinin PA gelişim ihtimalinden 4,84 kat daha fazladır. Buna göre aile öyküsü olan bir kişinin PA olma ihtimali %82'dir. Exp(B) değerine göre sigara kullananlarda PA gelişme ihtimali sigara kullanmayanların PA gelişme ihtimalinden %614 daha fazladır. Buna göre sigara kullanan bir kişinin PA olma ihtimali %86'dır.

Toplam 3471 kişiden oluşan PESA (Progression of Early Subclinical Atherosclerosis) çalışmasında görünüşte sağlıklı, asemptomatik, orta yaş kişilerde (40-55 yaş arası) seri USG ile subklinik aterosklerozun progresyonu ve regresyonuyla ilişkili faktörler incelenmiştir. Üç yıl aralıklarla bilateral karotis ve femoral plak volümleri ölçülmüştür. 6 yıl sonunda başlangıçta subklinik ateroskleroz olanların %34'ünde, subklinik ateroskleroz olmayanların %31'inde plak volümlerinde progresyon görülmüştür. Başlangıçta subklinik ateroskleroz olanların %8'inde ise regresyon olduğu görülmüştür. Subklinik aterosklerozun regresyonuyla ilişkilendirilen faktörler etki sırasına göre sigara kullanmama, kadın cinsiyet, düşük fibrinojen düzeyi, düşük LDL düzeyi ve yaşı genç olmasıdır. Subklinik ateroskleroz gelişimi ile ilgili en etkili faktörün ise LDL yüksekliği olduğu saptanmıştır. Ayrıca LDL yüksekliğinin prediktif öneminin yaş arttıkça azaldığı görülmüştür. (123). Bizim çalışmamızda ise daha önce yapılan çalışmalarda spesifitesi ve özgünlüğü LDL düzeyine göre yüksek olduğu anlaşılan PAİ değerinin PA gelişimi için prediktör öneme sahip olduğu bulunmuştur (115,116). Ek olarak sigara risk faktörü yönünden değerlendirildiğinde de PESA çalışmasıyla bizim çalışmamız uyumlu görünmektedir.

PA grubundaki hastalar değerlendirildiğinde bu hastaların sadece %4'ünün düşük PAİ değeri olan, sigara kullanmayan ve aile öyküsü olmayanlardan oluşmaktadır. Tüm bu sonuçlar ile birlikte aile öyküsü pozitifliği ve sigara kullanımı PA hasta popülasyonunun tespiti için riskli hastaları belirlemede pratikte kullanımının faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Belki de güncel klinik yaklaşımda aile öyküsü ve sigara kullanım durumuna göre PA gelişimi için riskli olarak değerlendirilen genç popülasyonda güncel klinikte lipit parametrelerinin basit oranlamasıyla elde edilecek PAİ, PA tanısının daha erken konmasını sağlayacaktır. Böylece PAİ'nin klinik yaklaşımda masrafsız ve ek prosedür gerektirmeden elde edilmesi, erken tanı ile tedavi açısından önemli bir avantaj oluşturabilir. Tedavinin daha spesifik şekillenmesini sağlayarak mortalite, hastane içi istenmeyen kardiyovasküler olayların azaltılması açısından yardımcı olması beklenebilir. Aterojenik hadiselerin önüne geçebilmek için lipit düşürücü tedavilerin daha erken başlanmasına olanak tanıyabilir. Belki de protrombotik durumuna ilişkin artan farkındalık ile mekanik anlayış sayesinde erken dönem antitrombotik tedavinin başlanmasına yönelik düzenleme gerçekleştirilecektir. Bu sayede erken tanı ile birlikte prognozun daha iyi tahmin edilebilmesi ve iyileştirilmesi konusunda önemli bir gelişme sağlanabilecektir.

5.1. LİMİTASYON

Bu çalışmada bazı sınırlamalar bulunmaktadır. Çalışmamız AKS hastalarına odaklanan tek merkezli çalışma olduğu için mevcut etnik kökenden etkilenmiş olabilir. Bu yüzden sonuçlar tüm topluma genellenemeyebilir. Çok uluslu bir çalışma yapılması daha doğru sonuçlar için uygun olacaktır. Ayrıca sağlıklı kişilerden oluşan üçüncü bir grubun bulunması PAİ'nin cut-off değerini daha spesifik şekilde tespit edilmesine yardımcı olabilirdi.

6. SONUÇLAR

- PA patofizyolojisinde aterojenik lipit artışı RAAS ve inflamatuvar yoldan daha ön planda olduğu düşünölebilir.
- Aterojenitenin kantitatif ölçümünü sağlayan PAİ değerinin ek maliyet ve zaman kaybı gerektirmeden basit matematiksel yöntemlerle hesaplanabilmesi, güncel klinik yaklaşımda PA hastalarının erken tanısında kolaylık sağlayabilir.
- PA grubunda klasik ateroskleroz grubuna göre değlendirildiğinde TIMI Trombüs Skorlarının istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunması, PA hasta popölasyonun trombotik yönden daha riskli olabileceklerini düşündürmektedir.
- PA gelişimini yüksek PAİ düzeyi yaklaşık 9 kat, aile öyküsü bulunması 5 kat, sigara kullanımı ise 6 kat artırmaktadır. Sonuç olarak aile öyküsü ve sigara kullanım durumuna göre PA gelişimi için riskli olarak değlendirilen genç popölasyonda PAİ değerinizi hesaplamak, PA tanısının daha erken konmasını sağlayabilir. Böylelikle tedavinin daha erken ve spesifik şekillenmesini sağlayarak mortalite, hastane içi istenmeyen kardiyovasküler olayların azaltılması açısından yardımcı olabilir.

7. KAYNAKLAR

1. Mahtta D, Khalid U, Misra A, Samad Z, Nasir K, Virani SS. Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease: What Have We Learned Recently? *Curr Atheroscler Rep.* 2020;22(9):44.
2. Abderrahman HA, Al-Abdallat IM, Idhair AK. Age threshold for proper definition of premature coronary artery disease in males. *J Forensic Leg Med.* 2018;58:45-9.
3. Mahtta D, Ramsey DJ, Al Rifai M, Nasir K, Samad Z, Aguilar D, et al. Evaluation of Aspirin and Statin Therapy Use and Adherence in Patients With Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease. *JAMA Netw Open.* 2020;3(8):e2011051.
4. Arnett DK, Blumenthal RS, Albert MA, Buroker AB, Goldberger ZD, Hahn EJ, et al. 2019 ACC/AHA Guideline on the Primary Prevention of Cardiovascular Disease: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2019;74(10):e177-e232.
5. Canto JG, Rogers WJ, Goldberg RJ, Peterson ED, Wenger NK, Vaccarino V, et al. Association of age and sex with myocardial infarction symptom presentation and in-hospital mortality. *Jama.* 2012;307(8):813-22.
6. Kryczka KE, Kruk M, Demkow M, Lubiszewska B. Fibrinogen and a Triad of Thrombosis, Inflammation, and the Renin-Angiotensin System in Premature Coronary Artery Disease in Women: A New Insight into Sex-Related Differences in the Pathogenesis of the Disease. *Biomolecules.* 2021;11(7).

7. Yu XH, Fu YC, Zhang DW, Yin K, Tang CK. Foam cells in atherosclerosis. *Clin Chim Acta*. 2013;424:245-52.
8. Krauss RM. Lipoprotein subfractions and cardiovascular disease risk. *Curr Opin Lipidol*. 2010;21(4):305-11.
9. Qiao YN, Zou YL, Guo SD. Low-density lipoprotein particles in atherosclerosis. *Front Physiol*. 2022;13:931931.
10. Bolego C, Poli A, Cignarella A, Catapano AL, Paoletti R. Novel statins: pharmacological and clinical results. *Cardiovasc Drugs Ther*. 2002;16(3):251-7.
11. Superko HR. Beyond LDL cholesterol reduction. *Circulation*. 1996;94(10):2351-4.
12. Dobiášová M, Frohlich J, Sedová M, Cheung MC, Brown BG. Cholesterol esterification and atherogenic index of plasma correlate with lipoprotein size and findings on coronary angiography. *J Lipid Res*. 2011;52(3):566-71.
13. Afsin A, Kaya H, Suner A, Uzel KE, Bursa N, Hosoglu Y, et al. Plasma atherogenic indices are independent predictors of slow coronary flow. *BMC Cardiovasc Disord*. 2021;21(1):608.
14. Kim JJ, Yoon J, Lee YJ, Park B, Jung DH. Predictive Value of the Atherogenic Index of Plasma (AIP) for the Risk of Incident Ischemic Heart Disease among Non-Diabetic Koreans. *Nutrients*. 2021;13(9).
15. Shui X, Chen Z, Wen Z, Tang L, Tang W, Liao Y, et al. Association of Atherogenic Index of Plasma With Angiographic Progression in Patients With Suspected Coronary Artery Disease. *Angiology*. 2022;73(10):927-35.
16. Libby P, Ridker PM, Hansson GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*. 2011;473(7347):317-25.
17. Montecucco F, Liberale L, Bonaventura A, Vecchiè A, Dallegri F, Carbone F. The Role of Inflammation in Cardiovascular Outcome. *Curr Atheroscler Rep*. 2017;19(3):11.
18. Davì G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med*. 2007;357(24):2482-94.

19. Horne BD, Anderson JL, John JM, Weaver A, Bair TL, Jensen KR, et al. Which white blood cell subtypes predict increased cardiovascular risk? *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(10):1638-43.
20. Hu B, Yang XR, Xu Y, Sun YF, Sun C, Guo W, et al. Systemic immune-inflammation index predicts prognosis of patients after curative resection for hepatocellular carcinoma. *Clin Cancer Res.* 2014;20(23):6212-22.
21. Liu Y, Ye T, Chen L, Jin T, Sheng Y, Wu G, et al. Systemic immune-inflammation index predicts the severity of coronary stenosis in patients with coronary heart disease. *Coron Artery Dis.* 2021;32(8):715-20.
22. Yang YL, Wu CH, Hsu PF, Chen SC, Huang SS, Chan WL, et al. Systemic immune-inflammation index (SII) predicted clinical outcome in patients with coronary artery disease. *Eur J Clin Invest.* 2020;50(5):e13230.
23. Bisioendial RJ, Boekholdt SM, Vergeer M, Stroes ES, Kastelein JJ. C-reactive protein is a mediator of cardiovascular disease. *Eur Heart J.* 2010;31(17):2087-91.
24. Khera A, de Lemos JA, Peshock RM, Lo HS, Stanek HG, Murphy SA, et al. Relationship between C-reactive protein and subclinical atherosclerosis: the Dallas Heart Study. *Circulation.* 2006;113(1):38-43.
25. Pan HC, Sheu WH, Lee WJ, Lee WL, Liao YC, Wang KY, et al. Coronary severity score and C-reactive protein predict major adverse cardiovascular events in patients with stable coronary artery disease (from the Taichung CAD study). *Clin Chim Acta.* 2015;445:93-100.
26. Taniguchi H, Momiyama Y, Ohmori R, Yonemura A, Yamashita T, Tamai S, et al. Associations of plasma C-reactive protein levels with the presence and extent of coronary stenosis in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 2005;178(1):173-7.
27. Kurtul A, Murat SN, Yarlioglues M, Duran M, Ocek AH, Koseoglu C, et al. Usefulness of Serum Albumin Concentration to Predict High Coronary SYNTAX Score and In-Hospital Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology.* 2016;67(1):34-40.
28. Oduncu V, Erkol A, Karabay CY, Kurt M, Akgün T, Bulut M, et al. The prognostic value of serum albumin levels on admission in patients with

- acute ST-segment elevation myocardial infarction undergoing a primary percutaneous coronary intervention. *Coron Artery Dis.* 2013;24(2):88-94.
29. Kinoshita A, Onoda H, Imai N, Iwaku A, Oishi M, Tanaka K, et al. The C-reactive protein/albumin ratio, a novel inflammation-based prognostic score, predicts outcomes in patients with hepatocellular carcinoma. *Ann Surg Oncol.* 2015;22(3):803-10.
 30. Ranzani OT, Zampieri FG, Forte DN, Azevedo LC, Park M. C-reactive protein/albumin ratio predicts 90-day mortality of septic patients. *PLoS One.* 2013;8(3):e59321.
 31. Poznyak AV, Bharadwaj D, Prasad G, Grechko AV, Sazonova MA, Orekhov AN. Renin-Angiotensin System in Pathogenesis of Atherosclerosis and Treatment of CVD. *Int J Mol Sci.* 2021;22(13).
 32. Weber C, Noels H. Atherosclerosis: current pathogenesis and therapeutic options. *Nat Med.* 2011;17(11):1410-22.
 33. Minelli S, Minelli P, Montinari MR. Reflections on atherosclerosis: lesson from the past and future research directions. *Journal of multidisciplinary healthcare.* 2020:621-33.
 34. Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circ Res.* 2016;118(4):535-46.
 35. Hirata Y, Fukuda D, Sata M. [The role of renin-angiotensin system in the pathogenesis of atherosclerosis]. *Nihon Rinsho.* 2009;67(4):707-13.
 36. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. *Nature.* 2021;592(7855):524-33.
 37. Sharma JN, Al-Omran A, Parvathy SS. Role of nitric oxide in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology.* 2007;15(6):252-9.
 38. Libby P, Ridker PM. Inflammation and atherothrombosis: from population biology and bench research to clinical practice. *Journal of the American College of Cardiology.* 2006;48(9S):A33-A46.
 39. Luster AD. Chemokines--chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med.* 1998;338(7):436-45.

40. Wu MY, Li CJ, Hou MF, Chu PY. New Insights into the Role of Inflammation in the Pathogenesis of Atherosclerosis. *Int J Mol Sci*. 2017;18(10).
41. Tamminen M, Mottino G, Qiao JH, Breslow JL, Frank JS. Ultrastructure of early lipid accumulation in ApoE-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999;19(4):847-53.
42. Libby P, Buring JE, Badimon L, Hansson GK, Deanfield J, Bittencourt MS, et al. Atherosclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2019;5(1):56.
43. Kavurma MM, Tan NY, Bennett MR. Death receptors and their ligands in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2008;28(10):1694-702.
44. Sitia S, Tomasoni L, Atzeni F, Ambrosio G, Cordiano C, Catapano A, et al. From endothelial dysfunction to atherosclerosis. *Autoimmun Rev*. 2010;9(12):830-4.
45. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol*. 2006;47(8 Suppl):C13-8.
46. Hajar R. Framingham Contribution to Cardiovascular Disease. *Heart Views*. 2016;17(2):78-81.
47. Kanthe PS, Patil BS, Bagali S, Deshpande A, Shaikh GB, Aithala M. Atherogenic index as a predictor of cardiovascular risk among women with different grades of obesity. *International Journal of Collaborative Research on Internal Medicine & Public Health*. 2012;4(10):1767.
48. Executive Summary of The 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). *Jama*. 2001;285(19):2486-97.
49. Hirayama S, Miida T. Small dense LDL: An emerging risk factor for cardiovascular disease. *Clin Chim Acta*. 2012;414:215-24.
50. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *Qjm*. 2006;99(1):1-14.
51. Ferrario CM, Strawn WB. Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and proinflammatory mediators in cardiovascular disease. *Am J Cardiol*. 2006;98(1):121-8.

52. Bader M, Ganten D. Update on tissue renin-angiotensin systems. *J Mol Med (Berl)*. 2008;86(6):615-21.
53. Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev*. 2006;86(3):747-803.
54. Fyhrquist F, Saijonmaa O. Renin-angiotensin system revisited. *J Intern Med*. 2008;264(3):224-36.
55. De Mello WC. Intracellular angiotensin II as a regulator of muscle tone in vascular resistance vessels. Pathophysiological implications. *Peptides*. 2016;78:87-90.
56. Pacurari M, Kafoury R, Tchounwou PB, Ndebele K. The Renin-Angiotensin-Aldosterone System in Vascular Inflammation and Remodeling. *International Journal of Inflammation*. 2014;2014:689360.
57. Jiang F, Yang J, Zhang Y, Dong M, Wang S, Zhang Q, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 and angiotensin 1-7: novel therapeutic targets. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11(7):413-26.
58. Wang CH, Li SH, Weisel RD, Fedak PW, Dumont AS, Szmitko P, et al. C-reactive protein upregulates angiotensin type 1 receptors in vascular smooth muscle. *Circulation*. 2003;107(13):1783-90.
59. Mirabito Colafella KM, Bovée DM, Danser AHJ. The renin-angiotensin-aldosterone system and its therapeutic targets. *Exp Eye Res*. 2019;186:107680.
60. Fukuhara M, Geary RL, Diz DI, Gallagher PE, Wilson JA, Glazier SS, et al. Angiotensin-converting enzyme expression in human carotid artery atherosclerosis. *Hypertension*. 2000;35(1 Pt 2):353-9.
61. Forrester SJ, Booz GW, Sigmund CD, Coffman TM, Kawai T, Rizzo V, et al. Angiotensin II Signal Transduction: An Update on Mechanisms of Physiology and Pathophysiology. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1627-738.
62. Fiordelisi A, Iaccarino G, Morisco C, Coscioni E, Sorriento D. NFkappaB is a Key Player in the Crosstalk between Inflammation and Cardiovascular Diseases. *Int J Mol Sci*. 2019;20(7).
63. Muñoz-Durango N, Fuentes CA, Castillo AE, González-Gómez LM, Vecchiola A, Fardella CE, et al. Role of the Renin-Angiotensin-Aldosterone

System beyond Blood Pressure Regulation: Molecular and Cellular Mechanisms Involved in End-Organ Damage during Arterial Hypertension. *Int J Mol Sci.* 2016;17(7).

64. Strawn WB, Ferrario CM. Mechanisms linking angiotensin II and atherogenesis. *Curr Opin Lipidol.* 2002;13(5):505-12.
65. Kon V, Jabs K. Angiotensin in atherosclerosis. *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2004;13(3):291-7.
66. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019;139(10):e56-e528.
67. George MG, Tong X, Kuklina EV, Labarthe DR. Trends in stroke hospitalizations and associated risk factors among children and young adults, 1995-2008. *Ann Neurol.* 2011;70(5):713-21.
68. Parmar MS. Family history of coronary artery disease--need to focus on proper definition! *Eur Heart J.* 2003;24(22):2073.
69. Nasir K, Michos ED, Rumberger JA, Braunstein JB, Post WS, Budoff MJ, et al. Coronary artery calcification and family history of premature coronary heart disease: sibling history is more strongly associated than parental history. *Circulation.* 2004;110(15):2150-6.
70. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D'Agostino RB, Sr., Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *Jama.* 2004;291(18):2204-11.
71. Enos WF, Holmes RH, Beyer J. Coronary disease among United States soldiers killed in action in Korea; preliminary report. *J Am Med Assoc.* 1953;152(12):1090-3.
72. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(4):337-45.
73. Bucholz EM, Strait KM, Dreyer RP, Lindau ST, D'Onofrio G, Geda M, et al. Editor's Choice-Sex differences in young patients with acute myocardial

- infarction: A VIRGO study analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*. 2017;6(7):610-22.
74. Andersson C, Vasan RS. Epidemiology of cardiovascular disease in young individuals. *Nat Rev Cardiol*. 2018;15(4):230-40.
 75. Mann DM, Woodward M, Muntner P, Falzon L, Kronish I. Predictors of nonadherence to statins: a systematic review and meta-analysis. *Ann Pharmacother*. 2010;44(9):1410-21.
 76. Iyengar SS, Gupta R, Ravi S, Thangam S, Alexander T, Manjunath CN, et al. Premature coronary artery disease in India: coronary artery disease in the young (CADY) registry. *Indian Heart J*. 2017;69(2):211-6.
 77. Arora S, Stouffer GA, Kucharska-Newton AM, Qamar A, Vaduganathan M, Pandey A, et al. Twenty Year Trends and Sex Differences in Young Adults Hospitalized With Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2019;139(8):1047-56.
 78. Njølstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation*. 1996;93(3):450-6.
 79. Hilliard LM, Sampson AK, Brown RD, Denton KM. The "his and hers" of the renin-angiotensin system. *Curr Hypertens Rep*. 2013;15(1):71-9.
 80. Kryczka KE, Płoski R, Księżycka E, Kruk M, Kostrzewa G, Kowalik I, et al. The association between the insertion/deletion polymorphism of the angiotensin-converting enzyme gene and the plasma fibrinogen level in women and men with premature coronary artery atherosclerosis. *Pol Arch Intern Med*. 2020;130(9):748-56.
 81. Vikulova DN, Grubisic M, Zhao Y, Lynch K, Humphries KH, Pimstone SN, et al. Premature Atherosclerotic Cardiovascular Disease: Trends in Incidence, Risk Factors, and Sex-Related Differences, 2000 to 2016. *J Am Heart Assoc*. 2019;8(14):e012178.
 82. Michos ED, Choi AD. Coronary Artery Disease in Young Adults: A Hard Lesson But a Good Teacher. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(15):1879-82.
 83. Joseph P, Yusuf S, Lee SF, Ibrahim Q, Teo K, Rangarajan S, et al. Prognostic validation of a non-laboratory and a laboratory based

- cardiovascular disease risk score in multiple regions of the world. *Heart*. 2018;104(7):581-7.
84. Singh A, Collins BL, Gupta A, Fatima A, Qamar A, Biery D, et al. Cardiovascular Risk and Statin Eligibility of Young Adults After an MI: Partners YOUNG-MI Registry. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71(3):292-302.
 85. Yang J, Biery DW, Singh A, Divakaran S, DeFilippis EM, Wu WY, et al. Risk Factors and Outcomes of Very Young Adults Who Experience Myocardial Infarction: The Partners YOUNG-MI Registry. *Am J Med*. 2020;133(5):605-12.e1.
 86. Garshick MS, Vaidean GD, Vani A, Underberg JA, Newman JD, Berger JS, et al. Cardiovascular Risk Factor Control and Lifestyle Factors in Young to Middle-Aged Adults with Newly Diagnosed Obstructive Coronary Artery Disease. *Cardiology*. 2019;142(2):83-90.
 87. Radak D, Babic S, Peric M, Popov P, Tanaskovic S, Babic D, et al. Distribution of risk factors in patients with premature coronary, supra-aortic branches and peripheral atherosclerotic disease. *Med Princ Pract*. 2012;21(3):228-33.
 88. George MG, Tong X, Bowman BA. Prevalence of Cardiovascular Risk Factors and Strokes in Younger Adults. *JAMA Neurol*. 2017;74(6):695-703.
 89. Schwartz BG, Rezkalla S, Kloner RA. Cardiovascular effects of cocaine. *Circulation*. 2010;122(24):2558-69.
 90. McPherson R, Pertsemlidis A, Kavaslar N, Stewart A, Roberts R, Cox DR, et al. A common allele on chromosome 9 associated with coronary heart disease. *Science*. 2007;316(5830):1488-91.
 91. Khera AV, Won HH, Peloso GM, Lawson KS, Bartz TM, Deng X, et al. Diagnostic Yield and Clinical Utility of Sequencing Familial Hypercholesterolemia Genes in Patients With Severe Hypercholesterolemia. *J Am Coll Cardiol*. 2016;67(22):2578-89.
 92. Nikpay M, Goel A, Won HH, Hall LM, Willenborg C, Kanoni S, et al. A comprehensive 1,000 Genomes-based genome-wide association meta-analysis of coronary artery disease. *Nat Genet*. 2015;47(10):1121-30.

93. Robbins CL, Hutchings Y, Dietz PM, Kuklina EV, Callaghan WM. History of preterm birth and subsequent cardiovascular disease: a systematic review. *Am J Obstet Gynecol.* 2014;210(4):285-97.
94. Arnaout R, Nah G, Marcus G, Tseng Z, Foster E, Harris IS, et al. Pregnancy complications and premature cardiovascular events among 1.6 million California pregnancies. *Open Heart.* 2019;6(1):e000927.
95. Tomimatsu T, Mimura K, Endo M, Kumasawa K, Kimura T. Pathophysiology of preeclampsia: an angiogenic imbalance and long-lasting systemic vascular dysfunction. *Hypertens Res.* 2017;40(4):305-10.
96. Mason JC, Libby P. Cardiovascular disease in patients with chronic inflammation: mechanisms underlying premature cardiovascular events in rheumatologic conditions. *Eur Heart J.* 2015;36(8):482-9c.
97. Skaggs BJ, Hahn BH, McMahon M. Accelerated atherosclerosis in patients with SLE--mechanisms and management. *Nat Rev Rheumatol.* 2012;8(4):214-23.
98. Sinha A, Feinstein MJ. Coronary Artery Disease Manifestations in HIV: What, How, and Why. *Can J Cardiol.* 2019;35(3):270-9.
99. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J.* 2021;42(14):1289-367.
100. Goldman L, Schafer AI. *Goldman's cecil medicine E-book*: Elsevier Health Sciences; 2011.
101. Sugiyama T, Hasegawa K, Kobayashi Y, Takahashi O, Fukui T, Tsugawa Y. Differential time trends of outcomes and costs of care for acute myocardial infarction hospitalizations by ST elevation and type of intervention in the United States, 2001-2011. *J Am Heart Assoc.* 2015;4(3):e001445.
102. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting

- with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2018;39(2):119-77.
103. Khera S, Kolte D, Gupta T, Subramanian KS, Khanna N, Aronow WS, et al. Temporal Trends and Sex Differences in Revascularization and Outcomes of ST-Segment Elevation Myocardial Infarction in Younger Adults in the United States. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(18):1961-72.
 104. Kawamoto KR, Davis MB, Duvernoy CS. Acute Coronary Syndromes: Differences in Men and Women. *Curr Atheroscler Rep*. 2016;18(12):73.
 105. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2021;42(14):1289-367.
 106. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *Journal of the American society of echocardiography*. 2005;18(12):1440-63.
 107. Davierwala P, Mohr FW. Five years after the SYNTAX trial: what have we learnt? *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;44(1):1-3.
 108. Griffin BP, Topol EJ, Nair D, Ashley K. *Manual of cardiovascular medicine*: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
 109. Sianos G, Papafaklis MI, Serruys PW. Angiographic thrombus burden classification in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *J Invasive Cardiol*. 2010;22(10 Suppl B):6b-14b.
 110. Dobiášová M. [AIP--atherogenic index of plasma as a significant predictor of cardiovascular risk: from research to practice]. *Vnitr Lek*. 2006;52(1):64-71.

111. Karabağ Y, Çağdaş M, Rencuzogullari I, Karakoyun S, Artaç İ, İliş D, et al. Relationship between C-reactive protein/albumin ratio and coronary artery disease severity in patients with stable angina pectoris. *J Clin Lab Anal.* 2018;32(7):e22457.
112. Cai G, Liu W, Lv S, Wang X, Guo Y, Yan Z, et al. Gender-specific associations between atherogenic index of plasma and the presence and severity of acute coronary syndrome in very young adults: a hospital-based observational study. *Lipids in Health and Disease.* 2019;18(1):1-9.
113. Candemir M, Kiziltunç E, Nurkoç S, Şahinarslan A. Relationship Between Systemic Immune-Inflammation Index (SII) and the Severity of Stable Coronary Artery Disease. *Angiology.* 2021;72(6):575-81.
114. Çağdaş M, Rencüzoğullari I, Karakoyun S, Karabağ Y, Yesin M, Artaç I, et al. Assessment of Relationship Between C-Reactive Protein to Albumin Ratio and Coronary Artery Disease Severity in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology.* 2019;70(4):361-8.
115. Cai G, Shi G, Xue S, Lu W. The atherogenic index of plasma is a strong and independent predictor for coronary artery disease in the Chinese Han population. *Medicine (Baltimore).* 2017;96(37):e8058.
116. Wu TT, Gao Y, Zheng YY, Ma YT, Xie X. Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women. *Lipids Health Dis.* 2018;17(1):197.
117. Quadir R, Badiuzzaman M, Ali S, Hasan MR, Islam N, Asifudduza M, et al. Correlation of Atherogenic Index of Plasma with Severity of Coronary Artery Disease in Patient with Non-ST Segment Elevation Acute Coronary Syndrome.
118. Wu T-T, Gao Y, Zheng Y-Y, Ma Y-T, Xie X. Atherogenic index of plasma (AIP): a novel predictive indicator for the coronary artery disease in postmenopausal women. *Lipids in health and disease.* 2018;17(1):1-7.
119. Ferrario CM, Richmond RS, Smith R, Levy P, Strawn WB, Kivlighn S. Renin-angiotensin system as a therapeutic target in managing atherosclerosis. *Am J Ther.* 2004;11(1):44-53.

120. Lo CW, Tsui TK, Ma RC, Chan MH, Ho CS. Quantitation of plasma angiotensin II in healthy Chinese subjects by a validated liquid chromatography tandem mass spectrometry method. *Biomed Chromatogr.* 2022;36(5):e5318.
121. Zhan Y, Xu T, Tan X. Two parameters reflect lipid-driven inflammatory state in acute coronary syndrome: atherogenic index of plasma, neutrophil–lymphocyte ratio. *BMC cardiovascular disorders.* 2016;16:1-6.
122. Hong L, Han Y, Deng C, Chen A. Correlation between atherogenic index of plasma and coronary artery disease in males of different ages: a retrospective study. *BMC Cardiovascular Disorders.* 2022;22(1):440.
123. Mendieta G, Pocock S, Mass V, Moreno A, Owen R, García-Lunar I, et al. Determinants of Progression and Regression of Subclinical Atherosclerosis Over 6 Years. *J Am Coll Cardiol.* 2023;82(22):2069-83.