

T.C.
YÜZÜNCÜ YIL ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROM KLİNİĞİ İLE BAŞVURAN
HASTALARDA KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

Dr. Yemlihan CEYLAN
(Uzmanlık Tezi)

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Mustafa TUNCER

VAN – 2010

İÇİNDEKİLER

KISALTMALAR	III
ÖNSÖZ	IV
ÖZET	V
SUMMARY	VI
ÖZGEÇMİŞ	VII
GİRİŞ ve AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER	3
MATERYAL VE METOD	37
BULGULAR	39
TARTIŞMA	42
KAYNAKLAR	46

KISALTMALAR

- KAH:** Koroner arter hastalığı
DM: Diabetes mellitus
STEMI: ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü
NSTEMI: ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü
MI: Miyokard enfarktüsü
USAP: Kararsız angina pectoris
SAP : Kararlı angina pectoris
LDL: Düşük dansiteli lipoprotein
HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein
AKS: Akut koroner sendrom
NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
BMI: Vücut kitle indeksi
TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TGF- α : Transforming growth factor alpha
PDGF: Platelet-derived growth factor
FGF: Fibroblast growth factor
HbA1c: Glikolize hemoglobin A1c
EKG: Elektrokardiyografi
EKO: Ekokardiyografi
TnI: Troponin I
TnT: Troponin T
CK-MB: Kreatin kinaz-MB fraksiyonu
PCI: Perkütan koroner girişim
CABG: Koroner arter bypass greft

ÖNSÖZ

Zor olan asistanlık eğitim süresi boyunca ilgi ve desteğini esirgemeyen hocalarımızdan Anabilim dalı başkanımız ve tez danışmanım Doç. Dr. Mustafa Tuncer'e, Doç Dr.Yılmaz Güneş'e, ayrıca yetişmemizde büyük emeği olan Doç.Dr. Ünal Güntekin'e, Prof.Dr. Beyhan Eryonucu'ya, Prof.Dr. Niyazi Güler'e, asistan arkadaşlarıma ve kliniğimizin fedakar hemşire ve personeline teşekkür ederim.

ÖZET

Koroner arter hastalığı (KAH), dünya çapında mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Akut koroner sendrom (AKS), ortak sonucun akut myokard iskemisi olduğu ST elevasyonlu myokard enfarktüsü, ST elevasyonsuz myokard enfarktüsü, unstabil angina pectoris ve ani kardiyak ölümden oluşan genel bir tanım olmakla birlikte koroner arter hastalığının akut klinik tablosu şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Biz bu çalışmamızda tersiyer bir merkez olan üniversite hastanemize başvuran AKS hastalarının geleneksel KAH risk faktörleri prevalansını belirlemeyi amaçladık. Çalışmamızda ortaya çıkan sonuç; genç yaş gruptaki en sık görülen risk faktörlerinin sigara içiciliği ve aile öyküsü, yaşlı gruptaki en sık risk faktörlerinin ise hipertansiyon ve sigara içiciliği olduğudur. Yani KAH için önemli bir risk faktörü olduğu bilinen yaş faktörüne rağmen sigara kullanımının bölgemizde yaygın olduğu ortaya çıkmaktadır. TEKHARF çalışmasına göre erkeklerde %43, kadınlarda %18 oranlarında olan sigara kullanımı bizim çalışmamızda erkeklerde %67.8, kadınlarda %14.5 olarak saptanmıştır.

İTERHEART çalışmasına göre (278) akut koroner sendromlu hastalarda DM prevalansı erkeklerde %16, kadınlarda %26 olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda erkeklerde benzer şekilde %16.6, kadınlarda ise %35 oranında yani daha yüksek oranda saptanmıştır. İTERHEART çalışmasında hipertansiyon erkeklerde %35, kadınlarda %53 oranında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda erkeklerde hipertansiyon prevalansı %31.2, kadınlarda ise %68.4 olarak saptanmıştır. Kadınlardaki DM ve hipertansiyon prevalansının bölgemizde daha yüksek olduğu görülmektedir. TEKHARF çalışmasında gösterildiği gibi ülkemizde batılı toplumlarla karşılaştırıldığında kolesterol değerleri daha düşük değerlerde seyretmektedir. Çalışmamızda da kolesterol değerlerinin bu çalışmayla uyumlu olduğu görülmüştür. Yine aile öyküsünün literatürle uyumlu olarak genç yaş grubunda önemli bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmaktadır.

Yaş, cinsiyet, aile öyküsü gibi modifiye edilemeyen risk faktörlerinin aksine modifiye edilebilir risk faktörleri olan DM, hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperlipideminin kontrol altına alınmasıyla KAH ve buna bağlı gelişen komplikasyonların önüne geçilebileceği açıktır.

Bu konuda Halk sağlığı uygulamalarının ve koruyucu hekimlik çalışmalarının daha etkin bir şekilde yürütülmesiyle KAH geleneksel risk faktörlerinin kontrol altına alınabilme imkanı olabilecektir.

SUMMARY

Coronary Artery Disease (CAD), is the one of the worldwide major reason of mortality and morbidity and has an exponential role. Acute Coronary Syndrome (ACS) is a general definition of such conditions which are myocardial infarction with or without ST elevation, unstable angina pectoris, and sudden cardiac death, results with the same outcome, acute myocardial ischemia whereas these syndrome appears in clinic as acute coronary artery disease.

In this study, our aim was the definition of traditional CAD risk factors prevalence in patients with ACS who were referred to our university hospital which is a tertiary center. The outcome of our study is that, the most common risk factors in young patients group are smoking and familial history, whereas in the old patients group the most common risk factors are hypertension and smoking. So we find that even though age is a well known an important risk factor for CAD, smoking is a common problem in our region. In TEKHARF (Turkish Adult Prevalence of Coronary Disease Risk Factors) study smoking rate was 43% in men, 18% in women, and in our study smoking rate was 67.8% in men and 14.5% in women.

INTERHEART study (278) reported that prevalence of DM in patients with ACS 16% in men, 26% in women. In our study the outcomes was the same in men; 16.6%, on the other hand in women the rate was higher (35%) then INTERHEART study. In our study we find that the prevalence of hypertension (HT) was 31.2% in men and 68.4% in women. In women the prevalence of DM and HT is higher in our region. We found in our study that the levels of cholesterol are lower in our country compared with Western populations as shown in TEKHARF study. In young patients group the family history was found an important risk factor for CAD in our study likewise literature.

It is clear that in contrast to age, sex, family history which are non-modifiable risk factors, the modifiable risk factors DM, HT, smoking and hyperlipidemia can be taken under control and so CAD and related complications can be proven.

At the aspect of public health and preventive medicine the traditional risk factors for CAD can be taken under control by the more effective applications.

ÖZGEÇMİŞ

1979 yılında Diyarbakır Lice’de doğdu. Orta öğrenimini Diyarbakır Fevzi Çakmak Anadolu Lisesi’nde, lise öğrenimini Diyarbakır Cumhuriyet Fen Lisesi’nde tamamladı. 2004 yılında İstanbul Üniversitesi Cerrahpaşa Tıp Fakültesi’ni bitirdi. 2005 yılında YYÜ Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilimdalı’nda asistanlığa başladı.

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, %28.9'dan %36.3'e yükseleceğini göstermektedir (1).

Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol alır. Koroner ateroskleroz, İskemik Kalp Hastalığına yol açabilir ve arteriyel lezyonlara trombüs eklendiğinde İskemik Kalp Hastalığının en ağır formu olan Myokard İnfarktüsü gelişir ki bu durum tek başına ABD'deki ölümlerin %20-25'inden sorumludur. Birleşik Devletler'de ve diğer gelişmiş ülkelerde aterosklerozdan daha fazla ölüme neden olan, araştırma yapılmasını uyaran ve en iyi nasıl kontrol edileceğine dair tartışma yaratan başka bir hastalık yoktur (2).

Koroner arter hastalığı (KAH), Amerika Birleşik Devletleri'ndeki kadın ve erkeklerin her ikisinde de tek başına en büyük mortalite ve morbidite nedenidir (1,3,4). 2000 yılı itibariyle KAH öyküsü bulunan 13-14 milyon Amerikalı yetişkinin, yıl sonunda 1.1 milyon akut koroner olaya maruz kalması beklenmiştir. ABD'de 2004 yılı itibariyle 25 milyondan fazla insan aterosklerozisin klinik sonuçlarından en az birine sahiptir ve çok daha fazlasında da aterosklerozis, ciddi kardiyovasküler olayların habercisi olarak gizli kalmaktadır (5).

Amerika'da 1999 yılında koroner arter hastalığı ve felç olayları için sağlık harcamalarının maliyeti yaklaşık olarak 150 milyon doları bulmuştur (6).

Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından itibaren yürütülmekte olan TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de 2.0 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve yaklaşık 160 bin yurttaşımızın koroner kalp hastalığından öldüğü tahmin edilmektedir. Ülke genelinde yılda yaklaşık 260 bin civarında koroner olay meydana gelmekte, bunların derhal fatal seyreden 85 bini çıkarılınca, 175 bin nonfatal koroner olaylı hasta tedaviye aday kalmaktadır. Bunların da dahil olduğu 2 milyon koroner hastadan yaklaşık 75-80 bini ilaveten hayatını kaybetmektedir. Böylece toplam koroner kalp hastası halen yılda 90-100 bin kadar artmaktadır (7).

TEKHARF çalışması, erişkinlerimizde yıllık koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerde binde 5.2, kadınlarda binde 3.2 olarak bulmuştur. Her 8 ölümden birinin nedeni belirlenememiş, nedeni bilinenler arasında koroner kalp hastalığı ölümü %42.5'lik bir pay ile başı çekmiş, onu %24'lük oranda kanser ve %12'lik bir oranda serebrovasküler olay nedenli ölümler izlemiştir (7).

Avrupa ülkelerinde koroner kalp hastalığından yıllık mortalitenin 45-74 yaş kesiminde erkeklerde binde 2 ile 9, kadınlarda binde 0.6 ile 3 arasında değiştiği bildirilmiştir. Halbuki

TEKHARF çalışması, ülkemizde aynı yaş kesiminde koroner kalp hastalığı mortalitesini erkeklerimizde binde 8.5, kadınlarımızda binde 4.5 olarak belirlemiştir. Koroner mortalite açısından erkeklerde Letonya ve Estonya'dan sonra üçüncü sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktayız (7). Nüfusumuz geliştirmekle olan ölkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem gelecek için kaygı vericidir. Geliştirmekle olan ölkelerden ziyade gelişmiş ölkeler örneğine benzeyen bu olumsuz eğilim devam ettiği takdirde 2010 yılında halen 2 milyon civarında olan koroner kalp hasta sayısının 1.4 milyon artarak 3.4 milyon kişiye varacağı öngörülmektedir (8). Ortalama yaşam süresinin uzaması ve tedavi olanaklarının artması nedeniyle daha yaşlı ve tekrarlayan kardiyovasküler olaylara açık hasta sayısı da artmaktadır.

Akut koroner sendrom (AKS), ortak sonucun akut myokard iskemisi olduğu ST elevasyonlu myokard enfarktüsü, ST elevasyonsuz myokard enfarktüsü, unstabil angina pectoris ve ani kardiyak ölümden oluşan genel bir tanım olmakla birlikte koroner arter hastalığının akut klinik tablosu şeklinde ortaya çıkmaktadır.

Biz bu çalışmamızda tersiyer bir merkez olan üniversite hastanemize başvuran AKS hastalarının geleneksel KAH risk faktörleri prevalansını belirlemeyi amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz, gelişmiş toplumlarda ölüm ve sakatlığın en önemli nedenidir. Daha da ötesi, genel tahminlere göre -erken ölüm ve sakatlık oranı sağlıklı kişilerden çıkarıldığında- 2020 yılına kadar kardiyovasküler hastalıklar ve özellikle aterosklerozis, toplam hastalık yükünün en önemli global sebebi olmaya devam edecektir (33). 2020 yılında, Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı yaşamı kısıtlayan önde gelen nedenler listesinde koroner kalp hastalığı birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır. Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada epidemik olmaya başlamıştır, aterogenez ve sıklıkla eklenen tromboz altta yatan en sık nedenlerdir (34). Arteriyoskleroz, arterlerde kalınlaşma ve esneklik kaybına yol açan üç damar hastalığı için kullanılan genel terimdir (2, 35):

1. En önemli tip, sıklıkla santralde lipidden zengin çekirdek içeren intimal yağlı fibröz plak formasyonu ile karakterli aterosklerozisdir.
2. İkinci morfolojik form, müküler arterlerin mediyasında kalsifikasyonla karakterli Mönckeberg'in mediyal kalsifik sklerozisidir. Genellikle 50 yaşın üstündeki kişilerde orta çaplı müküler arterlerde rastlanır. Lezyonlar damar lümenine etki etmediği için mediyal kalsifik skleroz, büyük oranda sadece anatomik bir ilgi konusudur.
3. Üçüncü tip, küçük arter ve arteriyollerin hastalığıdır (arteriyosklerozis). Küçük damar sklerozisi en sık hipertansiyon ve diyabetes mellitus ile birlikte görülür. Hyalen ve hiperplastik olmak üzere iki anatomik varyantı vardır.

Aterosklerozun belli bir genetik altyapı ve riske sahip kişilerde çevresel risk faktörlerinin etkisiyle ortaya çıkan bir hastalık olduğu, eskiden düşünüldüğü gibi kaçınılmaz dejeneratif bir hastalık olmadığı anlaşılmıştır (36). Ateroskleroz, aorta, karotisler, koroner arterler ve serebral arterler dahil olmak üzere orta-büyük arterlerde görülen bir intima hastalığıdır. Bu boyutlardaki bazı arter sistemleri ateroskleroza karşı çok duyarlı iken (örneğin koroner arterler), a. thoracica interna gibi bazı arterler ateroskleroza dirençlidir. Söz konusu direnç farklılığının sebebi bilinmemektedir. Aterosklerozun son derece spesifik bir yanı da, yaygın değil fokal bir hastalık olmasıdır. Koroner arterler kesit kesit incelendiğinde aterosklerozun bölgesel niteliği daha da iyi anlaşılmaktadır; damarın bir bölümü anormal iken başka bir kısmı normal olabilir (37). Ateroskleroz, arter yatağının içinde tipik olarak yatkın bölgelerde, fokal olmaya meyillidir. Örnek olarak, koroner dolaşımda, aterosklerozun okluzif hastalığının olduğu yer, proksimal sol ön inen arterdir. Aynı şekilde, ateroskleroz renal arterin proksimal bölümünü, beynin ekstrakraniyel dolaşım yatağı ve karotidlerin ayrılma noktalarını tercih etmektedir. Aterosklerotik lezyonlar genelde arterlerin dallanma noktalarında, kan akımının yönlendirildiği bölgelerde meydana gelmektedir (33). Çok sayıda yaygın ve sistemik risk faktörlerinin hastalığın ortaya çıkışına eğilimi artırmasına karşın, ateroskleroz özellikle

dolaşımın çeşitli bölgelerini etkilemekte ve etkilenen dolaşım yatağının özelliğine göre değişik klinik belirtiler ortaya çıkmaktadır. Koroner arterlerin ateroskerozu miyokard infarktüsüne ve anjina pektorisine neden olmaktadır. Santral sinir sistemini besleyen arterlerin ateroskerozu sıklıkla inmelere ve geçici serebral iskemiyeye yolaçmaktadır. Periferik dolaşımdaki ateroskleroz intermittent kladikasyoya, gangrene ve ekstremiteler beslenmesinde tehlikeye neden olmaktadır. Splenik dolaşımın etkilenmesi sonucu mezenterik iske mi ortaya çıkmaktadır. Ateroskleroz böbrekleri ya doğrudan (renal arter stenozu) ya da sık olarak ateroembolik hastalığın bir parçası olarak etkilemektedir. Aterosklerozun tüm bulguları darlıktan tıkalı hastalığa uzanan bir sonuç değildir. Aortada bu hastalığın bulguları olarak ektazi ve anevrizma gelişimi sık görülen örneklerdir (33). Aterosklerozis genellikle uzun sessiz dönem sonrası klinik bulgu vermeye başlanmaktadır. Hastalık erken çocukluk döneminde başlar ve dekadlar boyunca yavaş yavaş ilerler (2, 33, 38).

Normal bir arter 3 tabaka içerir; luminal yüzü endotel ile, dış yüzü gevşek bağ dokusu ile kaplıdır. Orta tabakada ise elastik laminalar arasında yer alan çevresi kollagen ve proteoglikanlar ile dolu düz kas hücreleri yer alır (33, 38). İntima, kan ile temas eden tek tabaka endotel hücreleri ve düz kas hücreleri arasına giren ekstraselüler matriks içerir (33). Endotel hücrelerinin damar permeabilitesini düzenleme, nontrombojenik bir yüzey sağlama (PGI₂ yapımı ve yüzeyinin heparan sülfat ile kaplı olması), vazomotor maddelerin (endotelial relaxing faktör, endotelin), growth faktörlerin ve konnektif dokunun yapımı gibi fonksiyonları vardır. Endotel hücre yüzeyinde LDL, growth faktörler ve bir çok farmakolojik ajanlar gibi farklı molekül yapılarına ait reseptörler vardır. Ayrıca endotel, LDL'yi okside ederek modifiye LDL'ye dönüştürme potansiyeline sahiptir, endotelden geçen bu molekül (modifiye LDL) makrofajların yüzeyindeki reseptörler aracılığıyla hücre içine alınır ve köpük hücreleri oluşur. Bu olay aterogenezde önemlidir (38).

Media tabakası arterin müküler duvarı olup internal ve eksternal elastik lamina ile çevrelenmiştir. Bu laminalar değişik madde ve hücrelerin her iki yönde geçişine imkan sağlayan büyüklükte çok sayıda açıklığa sahip elastik lif tabakalarından oluşurlar. Müküler arterlerin mediasında birbirine tutunmuş düz kas hücrelerinin oluşturduğu spiral tarzda tabakalar yer alır. Elastik arterler ise çok sayıda düz kas hücre lamellerine sahiptir. Bu lamellerin herbiri küçük müküler arter veya arteriyollerin mediasına eşdeğerdir. Her bir lamel iç ve dış yüzeylerinde elastik lamina ile çevrelenmiştir (38).

Adventisya kollajen ve elastik lif demetleri ile fibroblastlar ve bir miktar düz kas hücresi ihtiva eden yoğun kollajen yapıya sahiptir. Vasküler bir dokudur, çok sayıda sinir lifi de içerir. Ayrıca media tabakasının 2/3'ünü besleyen vasa vasorumları da içermektedir (33, 38).

2.2 ATEROGENEZ HİPOTEZLERİ

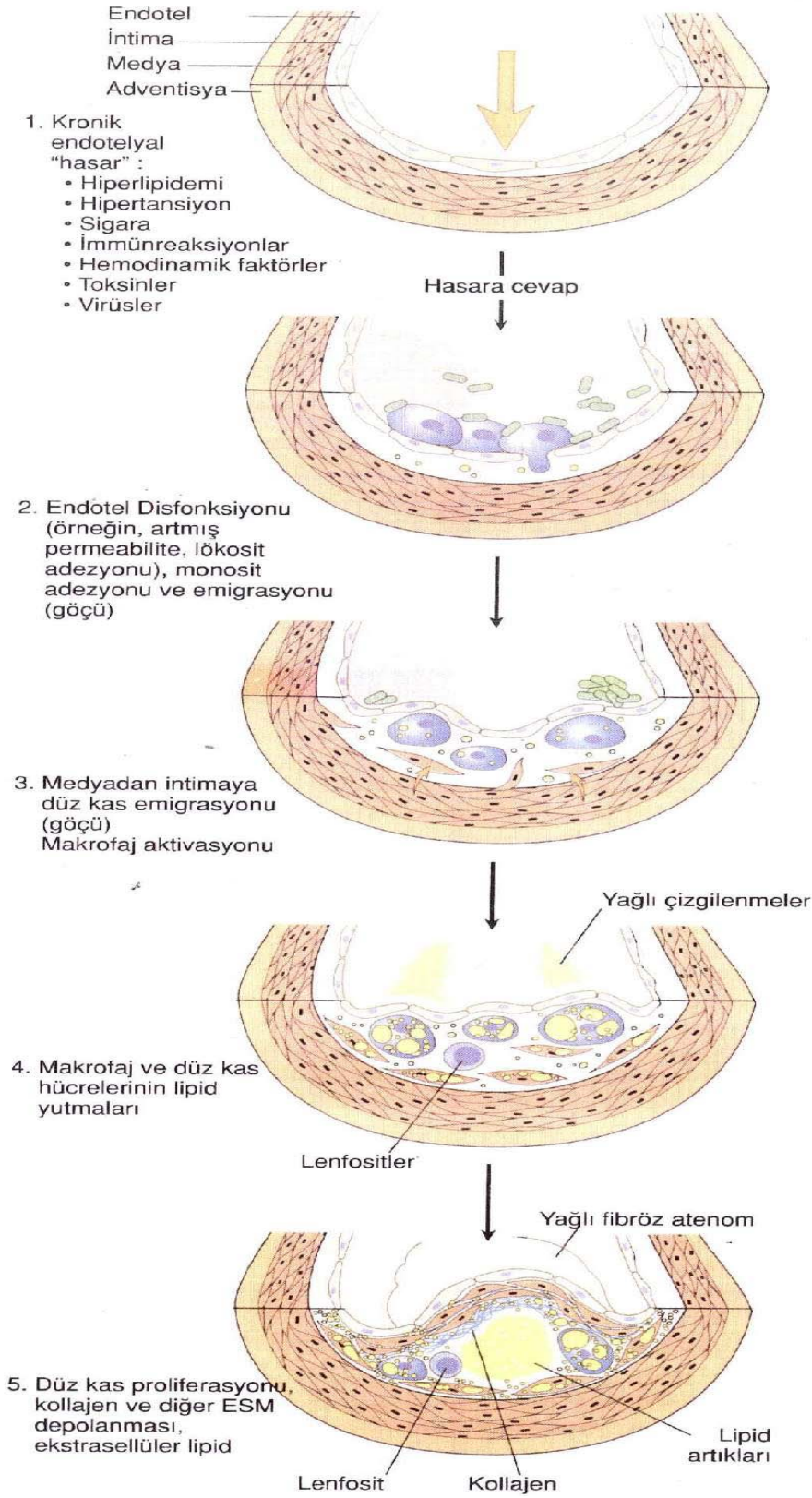
Aterosklerozun saygı uyandıran önemi, nedeninin keşfedilmesi için, muazzam çabalar sarfedilmesine neden olmuş ve patogenezi için pek çok hipotez öne sürülmüştür. Son yıllarda üzerinde durulan ve en yaygın kabul gören hipotez, hasara karşı cevap hipotezidir (2, 8).

2.2.1. Hasara Cevap Hipotezi

Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, hasara cevap hipotezinin köşe noktasıdır (2). Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır. Metabolik, mekanik, toksik, immünolojik olaylar ile enfeksiyonlar endotel disfonksiyonuna neden olurlar. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL kolesterol) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir. Endotel disfonksiyonu, tek hücre sırasından oluşan bu tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur (8). Endotel hasarı endotelin dökülmesini gerektirmez. Kaybolan endotel hücrelerinin hızla replase olması endotel hasarının en basit göstergesi olabilir. Endotel permeabilitesinde değişiklikler, endotele lökosit adezyonunun artması, vazoaaktif madde ve growth faktörlerin salınması endotel disfonksiyonunu gösterir. Endotel hasarı endotel fonksiyonunu değiştirirken, önemli hücresel etkileşimlere neden olmakta ve aterosklerotik lezyon gelişimine yol açmaktadır (38). Aterogenezin hasara cevap hipotezini şekil 1’de görmekteyiz (2).

2.2.2. Monoklonal Hipotez

Bu hipoteze göre aterosklerotik lezyon içindeki bütün hücrelerin kaynağı tek bir kas hücresidir. Virüsler, kimyasal ajanlar ve diğer mitojenlerin etkisi ile gelişen hücre transformasyonundan oluşan benign neoplaziler aterosklerotik lezyonu oluşturmaktadırlar (38).



Şekil 1: Aterogenezin hasara cevap hipotezi

Hasara cevap hipotezinin temelinde aşağıdaki özellikler vardır (2):

1. Endotel geçirgenliğinde artış veya diğer endotel fonksiyon bozukluğu bulguları ile sonuçlanan genellikle hafif, fokal, kronik endotel hasarı alanları oluşması.
2. Esas olarak yüksek kolesterol içerikli LDL veya modifiye LDL ve aynı zamanda VLDL'ler olmak üzere lipoproteinlerin damar duvarı içine doğru sızmasının artması.
3. Bu hasarlanma odaklarında endotel hücreleri, monosit / makrofajlar, T lenfositleri ve intima ya da medyanın düz kas hücrelerini içeren bir dizi hücrel etkileşimlerin olması.
4. Ekstraselüler matriks oluşumu ile birlikte intimadaki düz kas hücrelerinin proliferasyonu.

2.2.3. Lipid Hipotezi

Kronik hiperkolesterolemi endotel hücre membranında kolesterol moleküllerinin sayısını artırarak endotel hasarına neden olabilir. Endotelial plazma membranında kolesterol / fosfolipid oranı yükseldiği zaman membran viskozitesi artar. Daha visküz ve daha rijit olan endotelial yüzey, akım değişikliklerinin neden olduğu strese karşı koyamaz. Bu da endotel hücrelerinin birbirinden ayrılmasına, retraksiyonlarına neden olur. Hiperkolesterolemi ayrıca monosit- endotel adezyonunda da değişikliğe yolaçabilir (38). Monositler kan dolaşımından hasara uğrayan endotelin olduğu bölgelerde toplanır. LDL'yi alıp makrofaj morfolojisini alacağı subintimal bölgeye endoteli geçerek girerler. Modifiye olmamış LDL, makrofajlar tarafından ya çok yavaş alınır, ya da alınmazlar. Köpük hücre oluşumunu aktive etmeden önce, bazı modifikasyonlara uğramalıdır. Yakın zamanda ilgiyi çeken modifikasyon, oksidasyondur (39). Endotel hücreleri ve onlara yapışmış monositlerden oluşan mikroçevredeki LDL'nin, bu aktive hücrelerce oluşturulmuş serbest radikallere maruz kaldığı varsayılmaktadır (2). Serbest oksijen radikallerinin LDL'nin dış kısmındaki fosfolipidlere etki etmesiyle lipid peroksidasyon ürünleri oluşur. Bunlar reseptör bağlama özelliklerini değiştirecek şekilde LDL'nin apoB'siyle reaksiyona girer ve onları bozar. Bu oksidatif olarak modifiye olmuş LDL scavenger reseptörü (çöpçü reseptör) denilen bir reseptör sınıfı aracılığıyla makrofajlar tarafından alınır (39). Çöpçü reseptör doğal LDL reseptörü gibi down regüle olmaz ve düzensiz alımın devam etmesiyle hücre lipidle dolu hale gelir ve köpük hücreleri oluşur (34).

Oksidatif olarak modifiye olmuş LDL aşağıdaki yollarla aterogenez oluşumuna katkıda bulunur (2):

1. LDL reseptöründen farklı olan çöpçü reseptör aracılığıyla makrofajlarca kolaylıkla yutulur.
2. Dolaşan monositler için kemotaktiktir.
3. Monosit adezyonunu artırır.
4. Lezyon alanındaki makrofajların motilitesini engelleyerek makrofajların orada toplanmasını ve tutunmasını sağlar.

5. Büyüme faktörleri ve sitokinlerin salınımını uyarır.
6. Endotel hücrelerine ve düz kas hücrelerine sitotoksiktir.
7. İmmünojeniktir.

Hayvanlarda yağ içeriği çok yüksek diyetler vererek ya da lipid metabolizmasında genetik bozukluk olan hayvanlar kullanılarak insandaki aterosklerozun tüm bileşenleri yeniden oluşturulabilmiştir. Bu bulgu ile birlikte insanlarda yüksek lipid düzeylerinin aterosklerozun majör risk faktörü olduğunu gösteren çok güçlü epidemiyolojik kanıtlar birlikte değerlendirildiğinde, hastalığın lipid birikiminin arter duvarında yolaştığı harabiyete karşı bir yanıt olduğu sonucuna ulaşılmaktadır (40).

2.3. ATEROGENEZDE HÜCRESEL OLAYLAR

Ateromatöz plakların oluşumunda kronik inflamasyondakine benzer bir dizi kompleks hücresel olay yer alır (2). Aterogenez arter endotelinin zedelenmesi ile başlar. Endotel damar iç yüzeyinde tek sıra halindedir, kana geçirgen değildir, pasif bir bariyer olmayıp son derece aktiftir; endokrin, parakrin, otokrin fonksiyonları vardır ve hemostaz ile vasküler fonksiyonların ayarlanmasında başrolü oynar (41, 42, 43, 44). Normalde sağlıklı endotel, kaygan, parlak yüzeyli, vazodilatasyona eğilimli bir yapıdır. Ancak bütün risk faktörleri oksidatif stres, mekanik, hemodinamik şimik etkiler sonucu endotel yapısını bozar (42, 45).

Farklı biçimlerde oluşan endotel hasarından sonra, monositler endotel hücrelerinin arasından kemotaktik yolla subendotelyal bölgeye migrasyon gösterirler, burada scavenger hücreler olan makrofajlara değişim gösterirler. Makrofajlar çöpçü reseptörleri ile modifiye ve okside LDL'yi alırlar (38). Lipidlerin makrofajlar tarafından alınması ile köpük hücreleri oluşur (34, 37). Eğer hasar endotelyal soyulma şeklinde ise trombositler de endotele tutunurlar. Lezyonun gelişiminin erken döneminde bir kısmı media kökenli düz kas hücreleri intimaya göç ederler ve orada birikirler, çoğalırlar ve bazıları lipidleri alarak köpüksü hücrelere dönüşürler. Hiperkolesterolemi devam ettiği sürece monosit adezyonu, düz kas hücrelerinin subendotelyal göçü ve makrofajlar ile düz kas hücrelerinde lipid birikimi sürer ve en sonunda makroskobik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde olan intimada köpüksü hücre agregatları ile sonuçlanır. Bir çok kişi bunların tam gelişmiş ateromların öncül lezyonları olduğuna inanır (2). Aterosklerotik süreçte endotelden, trombositlerden, monosit ve makrofajlardan çok çeşitli kemotaktik faktörler ile adhezyon molekülleri, sitokinler ve büyüme faktörleri salgılanmaktadır ve gelişen inflamasyon sonucu düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonu meydana gelmektedir. Sonuçta aterosklerotik plak oluşumunun yanısıra gelişen intimal hiperplazi de damar lümenini daraltmakta ve tıkamaktadır (2, 36, 41, 46). Normalde düz kas hücreleri kontraktıl özellik taşır. Halbuki aterosklerozda düz kas hücreleri sentezleyici özelliğe sahiptir. Aterosklerozda arteriyel düz kas hücreleri kollagen, elastin ve glikoproteinleri sentezleyebilirler. Kolesterolde zengin

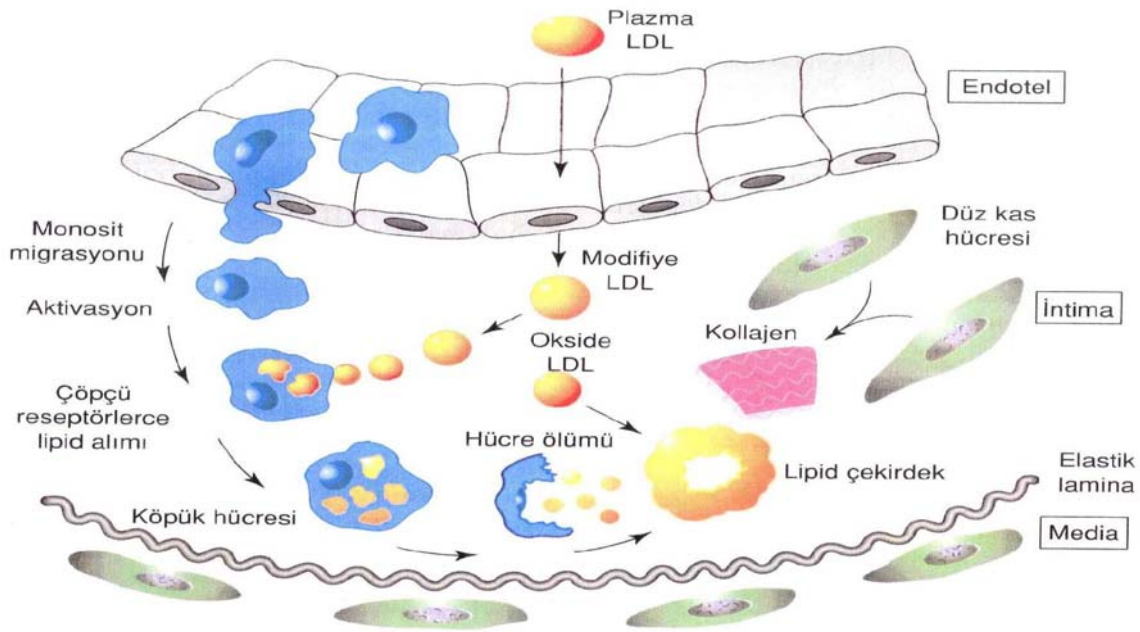
hale gelip büyüyen erken lezyona mediadan intimaya düz kas hücre migrasyonu başlar ve sonuçta hücre proliferasyonu olur, hücrelerin mikrozomal içerik ve aktiviteleri artar ve kollagen, elastin ve mukopolisakkarit salgılanması artar; bu arada PDGF, bağ dokusu proliferasyonunun tetiğini çekmektedir. Subendotelial lipid depolanması ile lezyon giderek büyür ve arter lümenini kısmen tıkamaya başlar (fibröz plak gelişimi). Bu aşamada klinik olayları başlatacak plak rüptürü henüz yoktur (2, 47, 48, 49).

Düz kas hücrelerinin çoğalmasına bazı büyüme faktörleri karışmaktadır ki, en önemlileri endotel hasarı olan odağa tutunan trombositlerden salınan, fakat yanı sıra makrofajlar, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından da yapılan PDGF'dir. Diğer aday mitojenler ise FGF ve TGF-alfa'dır. Farklı büyüme inhibitörleri düz kas proliferasyonunu denetler. Bunlar, endotel hücreleri ve düz kas hücrelerinde mevcut heparin benzeri moleküller ya da endotel hücreleri veya makrofajlardan köken alan TGF-beta'dan oluşur (2).

Gerçekten de gelişmekte olan aterom, hücre adezyonu, lokomasyonu ve replikasyonunda rol alabilen çeşitli sitokinleri eksprese eden ya da oluşumuna katkıda bulunan aktive T hücreleri, monosit- makrofajları, endotelial hücreleri ve düz kas hücreleri ile kronik inflamatuvar reaksiyona benzer (2).

Tipik bir ateroma dört değişikliğe uğrayabilir ve sonuçta komplike plaklar denilen durumlara yolaçarlar: Odaksal veya masif kalsifikasyon, luminal yüzeyin fissürleşmesi veya ülserasyonu ile plağın rüptürü, fissürleşmiş veya ülserle lezyonların üzerine trombüs gelişmesi, plak içine kanama (2).

Temel ateroskleroz süreci şekil 2'de özetlenmiştir (37).



Şekil 2: Temel Ateroskleroz Süreci. Plazmadaki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) intimaya girer, modifiye olur ve endotelde monosit migrasyonu ile sonuçlanan değişiklikleri başlatır.

Intimada daha da fazla okside olan LDL, makrofajlar tarafından aktif biçimde alındığında köpük hücreleri oluşur. Makrofaj ölümüyle, lipidler serbest kalarak çekirdeği oluşturur. Endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından salınan büyüme faktörleri, düz kas hücresinde büyümeyi ve bağ dokusu matriksinde sentezi uyarırlar.

2.4. MORFOLOJİ

Aterosklerotik lezyonlar zaman içinde gelişirler, bu nedenle bu lezyonları başlangıçlarından son evre yapılanmalarına doğru karakterize etmek gerekir. Çoğu uzman en azından bazı ateromların, yaşamın ilk yıllarında yağlı çizgilenmeler olarak başladığına inanırlar. Bu subendotelyal lezyonlar 1 mm'lik yumuşak, sarı intimal renk değişikliği (yağlı noktalar) olarak başlar, giderek büyür, yüzeyden hafifce kabarık hal alır ve damarın uzun eksenini boyunca uzanarak 1-3 mm genişlikteki 1,5 cm'e varan uzunluktaki tipik yağlı çizgilenmeleri oluşturur. Gelişimlerinin erken döneminde aort kapağı halkasında, inen torasik aortun arka duvarında ve interkostal arterlerin orifislerine yakın yerleşme eğilimindedir (2, 37).

Histolojik olarak yağlı çizgiler hem makrofajlardan, hem de düz kas hücrelerinden köken alan, vakuollü stoplazmalı köpüksü hücrelerin intimal agregatlarıdır. Kenarlarında az sayıda T lenfositler bulunabilir. Daha büyük agregatlarda köpüksü hücrelerin ölümüyle ortaya çıkan ekstrasellüler lipid artıkları olabilir, ancak kenarlarda çok az hücreli proliferasyon vardır (2, 37, 38). Her ne kadar yağlı çizgiler tam gelişmiş ateromların öncü lezyonları olabiliyorlarsa da, bazıları hiç şüphesiz geriler, çünkü yağlı çizgilerin büyük kısmı tipik olarak tümüyle gelişmiş hastalığın çok az tuttuğu aort kısımlarında (örneğin aort kavsi gibi) yerleşirler. Bugün ilerleme gösteren yağlı çizgilerin, adaptif intimal kalınlaşma denilen ve herkeste doğumdan itibaren özellikle bifürkasyonlarda varolan, kalın intima segmenti üzerinde yerleşenler olduğu düşünülmektedir (2, 37). Ateromatöz plak aterosklerozun belirleyici lezyonudur. Lipidden zengin içeriği olabilir, fakat daha sık olarak yağlı-fibröz bir lezyon şeklindedir ve bazen hemen tamamen hücreden zengin, solid ve fibrotiktir. Plakların en büyük çapı birkaç santimetreye ulaşır ve lipid içeriklerine göre parlak sarıdan griye değişen renkte, çevre intimal yüzeyden birkaç milimetre kabarık intimal lezyonlardır. Plaklar belirli lokalizasyonlarda bulunma eğilimindedirler. Tutulumun yaygınlığı ve ağırlığının giderek azaldığı sıralamaya göre bu lokalizasyonlar alt abdominal aorta, koroner arterler, popliteal arterler, inen torasik aorta, internal karotid arterler ve Willis poligonudur (2).

Mikroskopik olarak plakların esas olarak üç komponenti vardır (2, 37):

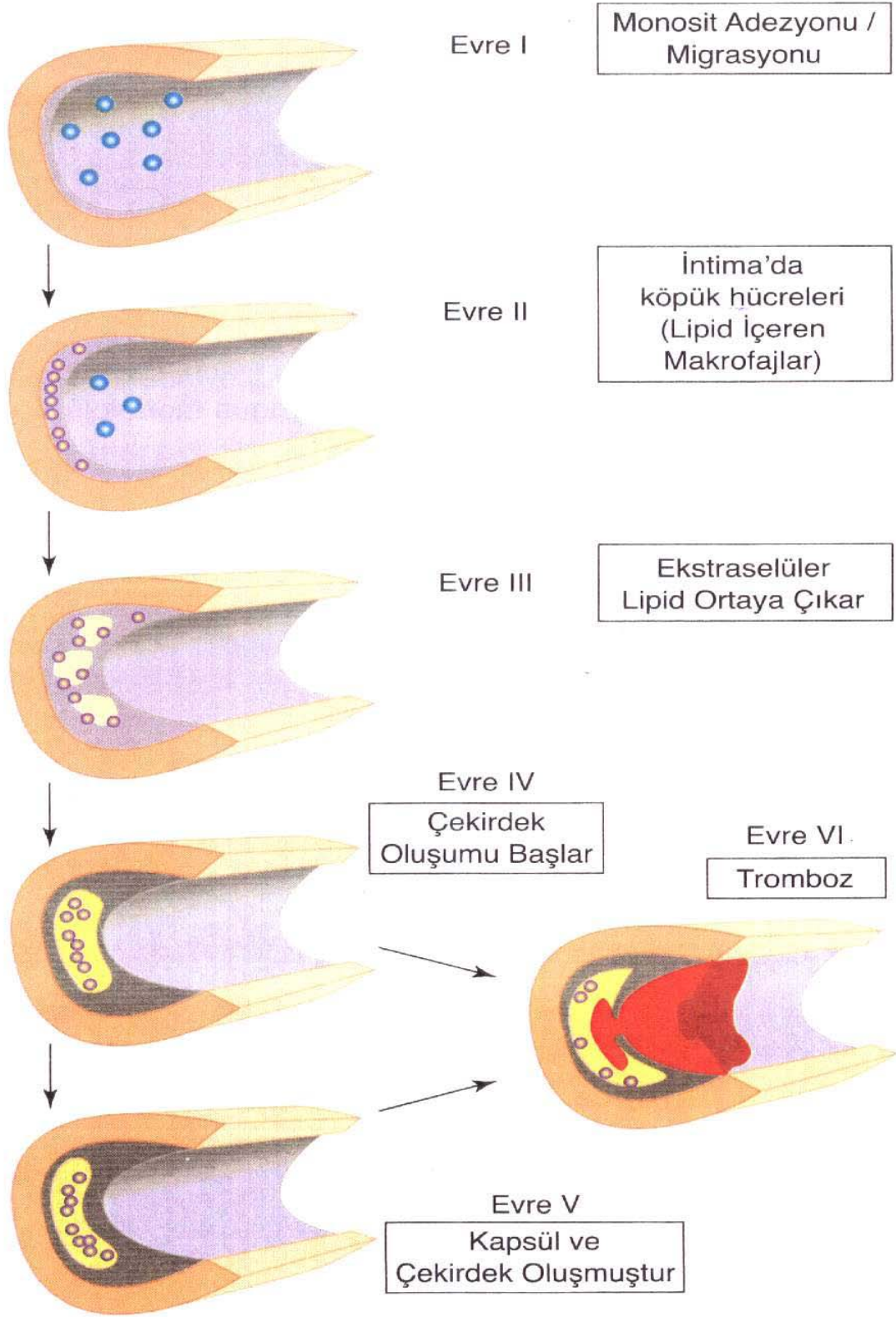
1. Vasküler düz kas hücreleri, kan kökenli monosit/makrofajlar ve seyrek lenfositlerden oluşan hücreler,
2. Bağ doku fibrilleri ve matriksi,
3. Lipidler.

Bazı plaklar nisbeten az miktarda lipid içerirler ve hemen tamamen bağ doku hücreleri ile birlikte kollagen ve elastik fibriller ile proteoglikanlardan meydana gelen fibröz plak denilen yapıyı oluştururlar (2). Bu tür fibröz plakların nasıl oluştuğu tam olarak bilinmemektedir. Bir görüşe göre bunlar bir zamanlar lipid içermiş olan plakların evrimindeki son aşamayı simgelerken, başka bir görüşe göre de plak oluşumu ve evriminde lipidlere bağlı olmayan yollar da bulunmaktadır (37). Bazı plaklarda ise hücreler ve matriks elemanları; değişen oranlarda proteoglikanlar, hücresel artıklar, fibrin ve diğer plazma proteinlerinden ve en önemlisi kolesterol ve kolesterol esterlerinden oluşan ekstraselüler lipidden ibaret bir çekirdek de içeren alanı örten intimal fibröz kep yaparlar ki, bu oluşum tümüyle klasik yağlı fibröz ateromadır. Bu yumuşak merkezin kenarlarında az ya da çok lipid içeren köpüksü hücreler vardır. Plaklar büyüdükçe alttaki medyanın atrofisi ve fibrozisine, duvar elastisitesi ve gerginliğinin bozulmasına, komşu adventisiyada lenfositik infiltrasyona ve sınırları çevresinde yeni küçük damarların oluşmasına (angiogenezis) yol açar. Plakların üstünde mural trombüsler oluşabilir ve bunlar organize olup plakla bütünleşebilir ki organize trombüsün rekanalizasyonu plakların damarlanmasında ek bir mekanizmadır (2).

Tipik bir ateroma dört değişikliğe uğrayabilir ve sonuçta komplike plaklar denilen durumlara yolaçarlar (2):

1. İlerlemiş hastalıkta plaklar sıklıkla odaksal veya masif kalsifikasyona giderler.
2. Luminal yüzeyin fissürleşmesi veya ülserasyonu ile plağın rüptürü debrilerin kan akımına geçişine yolaçabilir (kolesterol embolisi).
3. Fissürleşmiş veya ülser lezyonların üzerine trombüs gelişebilir.
4. Endotelyal bütünlüğün kaybından (erken ülserasyon) kaynaklanabilen ve damar lümeninden progresif kan girişine yolaçan ya da tanımlanan plak çevresindeki kapillerlerden gelişebilen plak içine kanama. Kanama plağın şişmesine neden olabilir ve rüptürüne yol açabilir. Plaklarda bu dört komplikasyon değişik kombinasyonlarda gelişebilir. Kalp ve beyindeki küçük damarlarda olduğu gibi total damar tıkanıklığına yol açabileceklerinden ülserasyon, trombozis ve plak içi kanamanın ciddi sonuçlarının olduğu açıktır. Böyle komplikasyonların daha büyük damarlarda (örneğin aortada) lümenal çapa etkisi azdır, ancak alttaki medianın hasarlanması tipik olarak renal arterlerin altındaki distal aortada görüldüğü gibi aterosklerotik anevrizma ile sonuçlanabilir (2).

Histolojik, immünohistokimyasal yöntemler ve elektron mikroskopisi kullanılarak, plaklarla ilgili son derece ayrıntılı morfolojik çalışmalar yapılmıştır. Böylelikle Amerikan Kalp Birliği tarafından plaklar için ayrıntılı bir evreleme şeması hazırlanmıştır (50).Aşağıda Amerikan Kalp Derneğine göre plak evrelerini şema halinde göreceksiniz(37).



Şekil 3: Amerikan Kalp Derneği'ne göre plak evreleri. Şemada hem evrenin derecesi, hemde her evrede rol oynayan faktörler yer almaktadır.

Aterosklerozda klinik, plak içeriğine bağlıdır. Plak ne kadar lipidden zengin, inflamatuvar komponenti fazla ve düz kas çatısı (kapsülü) ince ise rüptüre olmaya ve klinik olaylara yol açmaya eğilimli demektir (51). Koroner arterlerdeki ateroskleroz ile postanjiyoplasti stenozunun, transplant vasküler hastalığın ve ven greft hastalığının ayrı antiteler olduğunu hatırlatmakta yarar vardır. Bu hastalıkların tümünde bazı patolojik süreçler aynıdır. Ancak biriken lipidlerin karışımı, düz kas proliferasyonu ve immün aktivasyon açısından belirgin farklılıklar gözlenebilmektedir (37). Yaşla birlikte insan koroner arterlerinin dallanma noktalarında, kimi bölgelerde iyice belirginleşen yaygın, intimal düz kas proliferasyonu görülür; bu değişiklik aterosklerozdan çok, kan akımına ve basıncına karşı verilen adaptasyon amaçlı bir yanıttır (50, 52).

2.5. ATEROSKLEROTİK RİSK FAKTÖRLERİ

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir. Yirminci yüzyılın ilk yarısında hayvanlar üzerinde yapılan deneyler ve klinik gözlemler, hiperkolesterolemi gibi bazı değişkenleri, aterosklerotik olaylarla, risk faktörü bazında ilişkilendirmişlerdir. İnsanlardaki risk faktörlerinin araştırılmasına ilişkin sistematik çalışmalar, yaklaşık olarak yüzyılın ortalarında başlamıştır. Prospektif, halk tabanlı “Framingham Kalp Çalışmaları”, hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diğer faktörlerin kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu destekleyen önemli kanıtlar sağlamıştır. Gözleme dayanan benzer çalışmalar ABD’de gerçekleştirilmiştir ve geniş çapta yapılan yaygın, bağımsız araştırmalar kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri kavramını desteklemiştir (38).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı’nın (NCEP) 2001’de yayınlanan III. Yetişkin tedavi panelinde (ATP III), koroner arter hastalığı risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (53) :

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (53):

1. Lipid risk faktörleri (LDL, Trigliseridler, Non-HDL Kolesterol, HDL düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi)

2. Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara içiyor olmak
- c. Diyabetes Mellitus
- d. Fazla kiloluluk/Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet

g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

a. Yaş

b. Erkek cinsiyeti

c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (53):

1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)

2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

3. Sigara içiyor olmak

4. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)

5. Düşük HDL kolesterol (HDL < 40 mg/dl)

6. Yüksek LDL kolesterol (LDL ≥ 130 mg/dl)

*HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltır).

*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir. Aşağıda ise Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2002'de yayınladığı Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzunda yer alan koroner kalp hastalığı risk faktörlerini görmekteyiz (54):

1.Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55 veya erken menopoz)

2. Aile öyküsü (birinci derece akrabalarından erkekte 55, kadında 65 yaşından önce koroner arter hastalığı bulunması)

3. Sigara içiyor olmak

4. Hipertansiyon (kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif tedavi görüyor olmak)

5. Hiperkolesterolemi (total kolesterol ≥ 200 mg/dl, LDL-kolesterol ≥ 130 mg/dl)

6. Düşük HDL-kolesterol değeri (< 40 mg/dl)

7. Diabetes mellitus (diyabet bir risk faktörü olmanın yanısıra, koroner kalp hastalığı varlığına eşdeğer bir risk taşıdığından risk değerlendirmesinde ayrı bir yeri vardır.)

2.5.1 Lipid Risk Faktörleri

Kanda total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyleri yükseldikçe kardiyovasküler risk artar. Triglicerid ile birlikte bu iki değişkenin normal ve diğer dilim sınırları Tablo 1'de özetlenmiştir (53).

Tablo 1: Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III)

	Total kolesterol (mg/dL)	LDL-kolesterol (mg/dL)	Trigliserid (mg/dL)
Optimal		<100	
Normal	<200	100-129	< 150
Sınırdan yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	≥240	160-189	200-499
Çok yüksek		≥190	≥500

2.5.1.1. Düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL) :

Çeşitli tipteki kanıtlar LDL'nin primer aterosklerotik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir (34). Buna göre Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP), lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolünü primer hedef olarak belirlemiştir (53). Laboratuvar hayvanları üzerinde yapılmış birçok çalışma serum LDL ve bununla ilgili lipoprotein seviyelerinin yükseltilmesinin aterogenezi başlattığı ve bu prosesi devam ettirdiğini işaret etmektedir (55). Ayrıca yüksek LDL genetik formlarına sahip insanlar erken aterosklerotik hastalık göstermektedir (56). Sözü edilen her iki örnek de diğer risk faktörleri olmaksızın tek başına yüksek LDL seviyelerinin aterosklerotik olduğunu saptamaktadır. Yıllar boyunca LDL'nin esas fonksiyonunun arter duvarında kolesterol depozisyonu olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda LDL'nin proinflamatuar bir ajan olduğu bulunmuştur; aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflammatuar cevabı harekete geçirmektedir (57). Yüksek LDL seviyeleri aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır; endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz. Plazmada yüksek LDL kolesterol seviyelerinin mevcudiyeti LDL partiküllerinin arter duvarında retansiyonunun artmasına, oksidasyonuna ve çeşitli inflammatuar mediyatörlerin sekresyonuna neden olur (58). Bu olayların bir sonucu okside LDL tarafından endotel hücre fonksiyonlarının bozulması ve bunun sonucunda nitrik oksid üretiminin azalmasıdır. Yüksek LDL kolesterol seviyelerinin tedavi edilmesi asetilkoline karşı normal vazodilatör cevabın geri dönmesine sebep olur (59, 60). LDL ayrıca düz kas hücrelerinin güçlü bir mitojenidir (34). Farklı populasyonlarda koroner kalp hastalığı riski serum total kolesterol seviyeleri ile pozitif ile ilişkilidir, total kolesterol seviyeleri büyük ölçüde LDL kolesterol seviyeleri ile ilişkilidir (53, 61). Serum kolesterol seviyeleri ile

koroner kalp hastalığı riski arasındaki ilişki doğrusaldır (61). Düşük total ve LDL kolesterol seviyelerine sahip olan toplumlarda diğer risk faktörleri (sigara içiciliği, hipertansiyon, diyabet) sık olsa bile koroner kalp hastalığı riski düşüktür (56). Sözü edilen son gözlem LDL kolesterol seviyelerinin primer risk faktörü olduğunu öne sürmektedir.

TEKHARF çalışması, toplumumuzda total kolesterol düzeylerinin batılı toplumlarla karşılaştırıldığında genelde düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Ancak yine de total kolesterol düzeyi 9 milyon vatandaşımızda 200 mg/dl'nin üzerindedir. Türk erkek ve kadını erişkin hayata iyi kolesterol değerleri ile başlamakta, ancak bu düşük kolesterol değerleri zaman içinde korunamamakta, ilerleyen yaşla total kolesterol değerleri her iki cinsiyette de hızla yükselmektedir. 20-29 yaş arası ortalama total kolesterol değeri Amerika Birleşik Devletleri, Avrupa ve Japonya'da ortalama 180 mg/dl civarında seyrederken, Ülkemizde erkekte 148 mg/dl, kadında 151 mg/dl bulunmuştur. 40-49 yaş grubuna ulaşıldığında her iki cinsiyette ortalama total kolesterol değerleri 188 mg/dl'ye yükselmektedir. İki dekad içinde total kolesterol değerini 39 mg/dl yükselten başka bir ülke bulunmamaktadır. Yaşla görülen bu yükselmenin LDL yıkımında azalma, hormonal değişiklikler ve çevresel faktörlere bağlı olduğu sanılmaktadır. Özellikle ülkemizde yaşla birlikte daha sedanter bir yaşam tarzına eğilim, kilo alma ve diyet alışkanlığının olumsuz yönde değişmesi, bu ani yükselmede etken olmuş olabilir (7). Hem primer hem de sekonder koruma çalışmalarının toplu sonuçları kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir (62). Güçlü LDL düşürücü ajanlar olan HMG-CoA redüktaz inhibitörlerinin (statinler) ortaya çıkışı kolesterol hipotezinin daha etkili test edilebilmesine olanak sağlamıştır (63, 64). 1993'den itibaren statinler ile yapılan beş majör çalışma yayınlanmıştır: üç sekonder koruma (65, 66, 67) ve iki primer koruma (68, 69) çalışması. Tüm bu çalışmalar majör koroner olaylarda belirgin bir azalma göstermiştir. Üç tanesinde total mortalitede azalma tespit edilmiştir (65, 66, 68). Bu çalışmaların hiçbirinde nonkardiyak mortalitede artış oluşmamıştır. Bu çalışmalar kolesterol düşürücü tedavinin koroner kalp hastalığı riskinin azaltılmasında güvenli ve etkili bir tedavi olduğunu ortaya koymaktadır. Ayrıca pek çok çalışma LDL seviyelerinde belirgin azalmanın koroner lezyon progresyonunu yavaşlattığını, bazı vakalarda ise regresyonu başlattığını saptamıştır (70, 71).

LDL seviyelerinin düşürülmesi ilaç ve ilaç dışı tedaviler ile mümkün olabilir. İlaç dışı tedavi yöntemlerinin önemi küçümsenmemelidir. Bunların arasında en önemlileri diyetteki kolesterol yükseltici yağ asitlerinin (doymuş ve trans yağ asitleri) ve kolesterol miktarının azaltılmasıdır (53). Fazla kilolu kişilerde istenilen vücut ağırlığına ulaşılması LDL kolesterol seviyelerini düşürerek koroner kalp hastalığı riskini azaltır (72). Diyetle ilgili yardımcı faktörlerin kullanılması ile risk azaltılması konusunda artan bir ilgi mevcuttur. Bitki stanollerinin günlük 3 gram kullanımı diyetteki kolesterolün ve kolesterol düşürücü yağ asitlerinin azaltılmasından bağımsız olarak LDL kolesterol seviyelerini % 10-15 oranında azaltır (73). Diyet ile alınan lif oranının

artırılması LDL seviyelerini % 3-5 oranında azaltır(74). Doymamış yağ asitleri LDL kolesterolünü azaltır ve koroner kalp hastalığı global riskini farklı yollardan azaltabilir (75). Belirlenmiş koroner kalp hastalığı olan hastalarda NCEP, LDL kolesterol seviyelerini ≤ 100 mg/dl olarak hedeflemektedir (53). Kişinin kendi risk faktörlerini bilme eğiliminin yerleşmesinin, koruyucu hekimlik açısından büyük önemi vardır. Bu amaçla, NCEP ATP III, 20 yaş üzerindeki erişkinlerde total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin her 5 yılda bir kontrol edilmesini önermektedir (53).

2.5.1.2. HDL Kolesterol düşüklüğü:

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilmiş çok sayıda kanıt plazma HDL kolesterol düzeyi ile, daha sonra koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişkinin varlığını göstermektedir (4, 5). Bu tersine ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerli olup, koroner kalp hastalarında da asemptomatik kişiler kadar güçlüdür (8). Ortalama 1 mg/dl HDL kolesterol düşmesi koroner kalp hastalığı riskini % 2-3 artırmaktadır (78). Koroner kalp hastalığı için düşük (<40 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin bir risk faktörü, buna karşılık yüksek (> 60 mg/dl) HDL kolesterol seviyelerinin ise koruyucu bir faktör olduğu kılavuzlarda vurgulanmıştır (53). Düşük HDL düzeylerine yol açan pek çok faktör mevcuttur. Bunlar arasında çoğu hastada genetik faktörler önem taşır (79). Edinsel nedenler arasında yaşam tarzı yani sigara, fiziksel inaktivite ve obeziteye yol açan aşırı kalori alımı büyük yer tutar (80, 81, 82). Bunların yanısıra beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar HDL kolesterolü düşürür. HDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri arasında orta derecede güçlü tersine korelasyon vardır ve çeşitli hipertrigliseridemik tablolara düşük HDL kolesterol de eşlik eder (83).

Epidemiyolojik çalışmalara ilişkin gözlemler, koroner arter hastalığı riskinin belirlenmesinde değişik plazma lipidlerinin biraradaki etkisini hesaba katmanın önemini ve koroner arter hastalığı riskinin önceden kestirilmesinde plazma total kolesterol / HDL kolesterol oranının yararını vurgulamaktadır. Normal olarak bu oranın 5'in altında olması istenir ve total kolesterol düzeyleri 200-250 mg/dl olanlarda girişim gereksiniminin belirlenmesinde özel önem taşır (84). TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, erişkinlerimizde ortalama HDL kolesterol değerlerinin batılı toplumlardan her iki cinsiyette %20 oranında daha düşük olduğunu ortaya koymaktadır. Bunda kalıtsal faktörlerin yanısıra, sigara içimi, alkollü içki kullanma alışkanlığının azlığı, abdominal şişmanlık, fiziksel aktivite azlığı ile hiperinsülineminin rolü belirlenmiştir. HDL kolesterolde 12 mg/dl'lik azalma, toplumumuzda fatal ve fatal olmayan koroner olay riskini % 36 oranında yükseltmektedir (7). TEKHARF çalışması, total kolesterol / HDL kolesterol oranının, halkımızda koroner kalp hastalığının en iyi lipid öngörücüsü olduğunu ortaya koymuştur. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre total kolesterol / HDL kolesterol oranında 2 birimlik artış, koroner olay ve ölüm riskini bağımsız biçimde % 68 oranında yükseltmektedir (7). Sigara, obezite ve fiziksel inaktivite plazma HDL kolesterolünü azaltır, bu

risk faktörlerinin giderilmesi ise bu etkileri tersine çevirir (85).

2.5.1.3. Trigliseridler

Trigliseridlerle koroner arter hastalığı ilişkisi büyük oranda diyabet, obezite, hipertansiyon, yüksek LDL kolesterol ve düşük HDL kolesterol gibi diğer faktörlerle ilişkilidir (88). Ayrıca, hipertrigliseridemi sıklıkla hemostatik faktörlerle de ilişkili bulunmuştur (89). Ancak yakın zamanda prospektif çalışmaların metaanalizi ile sınır (150-199 mg/dl) ya da yüksek (200mg/dl'den yüksek) trigliserid düzeylerinin koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (53, 90, 91). Yüksek trigliseridlerin ilaç dışı tedavisi kilo kaybı, bu mekanizmanın neden olabildiği kişilerde alkol tüketiminin azaltılması, sigaranın bırakılması ve fizik aktiviteden ibarettir. Trigliserid düzeyini düşürebilen ilaçlar nikotinik asit, fibrat türevleri ve daha az derecede statinlerdir (86).

2.5.1.4. Aterojenik dislipidemi

LDL primer lipid risk faktörü olmasına rağmen diğer lipid parametreleri LDL kolesterol seviyeleri yüksek olan veya olmayan hastalarda koroner kalp hastalığı riskini artırır. Yüksek konsantrasyonlarda trigliserid, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL kombinasyonu aterojenik dislipidemi olarak tanımlanır. LDL kolesterol seviyeleri tedavide primer öneme sahip olmasına rağmen aterojenik dislipidemi koroner kalp hastalığı patogenezinin yardımcı bir faktör olduğu için büyüyen öneme sahiptir (92). Aterojenik dislipideminin her bir ögesinin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışması uzun süreden beri devam etmektedir. Her ögenin bağımsız olarak aterojenik olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Aterojenik dislipidemisi olan hastalarda primer hedef LDL kolesterol seviyelerini primer ve sekonder koruma için belirlenmiş olan seviyelere indirmektir. Pek çok hastada LDL hedeflerine ulaşmak için statin tedavisi gerekir. LDL hedeflerine ulaştıktan sonra da anormallikler devam ederse kilo kontrolü ve artmış fiziksel aktivite için yeni gayretler gerekli olabilir. Bu önlemler başarısız olursa ikinci bir lipid düşürücü ilaç diğer lipoproteinleri modifiye etmek için kullanılabilir. NCEP'in sekonder hedefleri olan HDL > 40 mg/dl ve trigliserid < 200 mg/dl seviyelerine ulaşabilmek için fibrik asit veya nikotinik asit kullanılabilir. Fibratların yüksek doz statinler ile kullanımı artmış miyopati riski nedeni ile kaçınılması gerekli olan bir durumdur (34, 53).

2.5.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (101). Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini

sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (102). Hipertansiyon insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, dislipidemi, sol ventrikül hipertrofisi ve obezite ile birlikte ve izole olarak populasyonun %20'sinden daha azında gözlenir (107). Hipertansiyonu olan ve akut miyokard infarktüsü geçirenlerde infarktüs sonrası angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazladır. Koroner arter hastalığı olan veya koroner baypas operasyonu yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır (108).

TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, hipertansiyonun erişkinlerimizde koroner kökenli ölümleri belirleyici en önemli etken olduğunu ortaya koymuştur.

Sistolik kan basıncında her 20 mmHg'lik yükselme, yeni koroner olayları yüzde 50 oranında, koroner ölüm olasılığını iki kattan fazla artırmaktadır. Sistolik hipertansiyonlularda nabız basıncı, sistolik basıncın koroner olayları öngördürücü gücüne anlamlı biçimde katkı yapmaktadır. Hipertansiyon ülkemizde çok yaygın bir risk faktörü olup halen 5 milyon erkek ile 7 milyon kadınımda bulunduğu tahmin edilmektedir (7). Hipertansiyonun koroner olaylara neden oluşundaki olası mekanizmalar, bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, artmış oksidatif stres, akut plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış myokardiyal duvar stresi ve artmış myokardiyal oksijen ihtiyacını içerir. Arteriyel katılığı (stiffness) bir işareti olan geniş nabız basıncı, Koroner kalp hastalığını tahmin eden bir faktör olarak önem kazanmaktadır (109). Hafif orta hipertansiyonu olan 47.000 kadın ve erkek üzerinde antihipertansif ilaçlar ile yapılmış olan 17 randomize çalışmanın metaanalizinde inmenin % 38, koroner kalp hastalığının % 16 oranında azaldığı gösterilmiştir (104). Bu çalışmaların pekçoğu beta blokörü olsun veya olmasın yüksek doz diüretiklerle yapılmıştır. Diüretikler ve beta blokörler primer korumada koroner kalp hastalığı morbidite ve mortalitesini azalttığı gösterilen ve üzerinde en çok araştırma yapılan ilaç gruplarıdır (110). Kan basıncı kilo kaybı, egzersiz, tuz kısıtlaması ve alkol kullanımının azaltılması ile de düşürülebilir (105), ancak bu önlemlerin hipertansif hastalarda koroner kalp hastalığını önlemedeki önemi randomize kontrollü çalışmalar ile test edilmemiştir. Yüksek Kan Basıncının Belirlenmesi Değerlendirilmesi ve Tedavisinde Ulusal Komite (The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) tedavi hedefini < 140/90 mmHg olarak belirlemiştir (105). Diyabet veya kronik böbrek yetersizliği olan hastalar için ise < 130/80 mmHg uygun bir hedeftir (111, 105).

2.5.3. Sigara İçiciliği

Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (112). Sigara içiciliği

riski iki- üç kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olur. Sigaradaki modifikasyonların ve filtrelerin riski azalttığına dair bir kanıt yoktur (113). Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (114). Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenebilir nedenidir (34).

TEKHARF çalışması, sigara içiminin ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Günde 10 sigaradan fazla miktarda sigara tüketme, koroner olay riskini 1.7 kat, herhangi bir nedenle ölüm oranını 2-2.5 kat yükseltmektedir. Sigara içme alışkanlığı, ülkemizde erkeklerde azalma, kadınlarımızda ise artma eğilimindedir. Kadınlarımızda koroner kalp hastalığı mortalitesinin Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede olduğu göz önüne alındığında, kadınlarımızda sigara içme eğilimindeki bu artışın ciddiyeti daha da önem kazanmaktadır (7). Aktif sigara içiciliği uzun zamandan beri bir risk faktörü olarak belirlenmiştir, sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır (115, 116). Onsekiz epidemiyolojik çalışmanın yapılan bir metaanalizinde sigara içmeyen bir insanın sigara dumanına maruz kalmasının riski % 20-30 artırdığı gösterilmiştir (117). Bu risk solunum yolu kanserlerine ve diğer sigara- alakalı hastalıklara ek bir riskdir. Patofizyolojik çalışmalar sigara içiciliğinin koroner kalp hastalığına neden olma mekanizmaları hakkında pek çok öneri ortaya atmıştır. Sigara içen kişilerde okside LDL de dahil olmak üzere oksidasyon ürünleri artmış olarak bulunmuştur (118). Sigara içiciliği HDL'nin kardiyoprotektif etkilerini ortadan kaldırır. Bu etkiler, karbonmonoksit ve nikotin direk etkileri ile birlikte endotel hasarı oluşturur. Bu mekanizmalar yolu ile sigara içenlerde vasküler reaktivite artar (118, 119). Kanın oksijen taşıma kapasitesinin azalması miyokardiyal iskemi eşiğini düşürür ve koroner spazm riskini artırır. Sigara içiciliği aynı zamanda artmış fibrinojen seviyeleri ve artmış trombosit agregasyonu ile birliktedir (120). Sigara kullanımının bırakılması Koroner kalp hastalığı olaylarında düşüş ile birliktedir. Daha önceden sigara içen bir kişinin sigarayı bırakması halinde göreceli riski sigara içmeyen bir kişinin risk seviyelerine bir yıl ya da daha az sürede iner (121). 35 yaşında bir kişinin sigarayı bırakması halinde koroner kalp hastalığı olaylarının azalması ile birlikte yaşam süresinin 3 ile 5 yıl uzadığı hesaplanmıştır (122). Miyokard infarktüsü geçirmiş olan bir hastada tekrarlayan olay riski sigara kullanımının bırakılması ile azalır. Sigara içmeye devam eden bir kişi ile karşılaştırıldığında tekrarlayan olay riski %50 oranında azalır (114, 123).

2.5.4. Diabetes Mellitus

Diyabet koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve erkek ve kadında riski sırası ile iki ile dört kat artırır (53, 124). Miyokard infarktüsü hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, miyokard infarktüsü geçirmiş diyabetik olmayan hastaların

riski ile aynıdır (125). Tip 2 diyabeti olan bir hasta myokard infarktüsü geçirdiğinde bu hastaların sağkalım prognozu, diyabeti olmayan koroner kalp hastalığı hastalarından çok daha kötüdür (126, 127). Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliği, muhtemelen, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili ile ilişkilidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakın seyrederken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı saptanmıştır. Diyabetik dislipidemisinin diğer özellikleri düşük HDL ve artmış trigliseridleri kapsamına almaktadır (33). Diyabet premenopozal kadınların koroner kalp hastalığı korunmasını ortadan kaldırır (124). Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında diyabetik kadınların tekrarlayan myokard infarktüsü riski iki kat daha fazladır (128). Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında diyabetik kadınlarda daha fazla koroner kalp hastalığı riskinin gözlenmesi, kısmen diyabetin kadınlarda lipoproteinler üzerindeki kötü etkilerine bağlanmaktadır (129). TEKHARF çalışmasında, ülkemizde Tip 2 Diyabet prevalansının erişkinlerimizde 2 milyona vardığını, diyabetli sayısının yılda ortalama % 6 veya 120 bin arttığını ortaya koymuş, bunun da kardiyovasküler sağlığımız için kaygı verici olduğunu vurgulamıştır. Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülinemisinin diyabetli olmayan erkek ve kadınlarımızda koroner kalp hastalığının önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur (7). Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid / artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, LDL glikasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, artmış PAI-1, bozulmuş fibrinoliz, yüksek von Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (34). Diyabetin koroner kalp hastalığı riskini artırdığına dair gözlemsel veriler bulunmasına rağmen, glisemik kontrolün riski azalttığına dair çok az veri mevcuttur (33, 34). Üniversite Grup Diyabet Programı, tip 2 diyabet hastalarında kardiyovasküler sonlanma noktalarını araştıran ilk büyük randomize klinik çalışmadır ve sulfonilüreler ile tedavi artmış kardiyovasküler mortalite ile birlikte (130). Diyabet kontrolü ve komplikasyonları çalışması (The Diabetes Control and Complications Trial) tip 1 diyabetiklerde yoğun insülin tedavisinin etkilerini araştırmıştır (131). Yoğun insülin tedavisi mikrovasküler sonlanma noktalarını azaltmıştır ancak bu çalışma koroner kalp hastalığı sonlanma noktalarının değerlendirilmesi için küçük bir çalışmadır (34). Birleşik Krallık İleriye Yönelik Diyabet Çalışması (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) tip 2 diyabetiklerde sulfonilüreler veya insülin ile yoğun glisemik kontrolünü konvansiyonel tedavi ile, komplikasyon riski açısından karşılaştırmıştır. Bu çalışmada yoğun tedavi grubunda açlık kan şekeri hedefi <108 mg/dl'dir. Konvansiyonel tedavi grubuna ilaç tedavisi hiperglisemik semptomlar oluştuğunda veya açlık kan şekeri >270 mg/dl olduğunda

eklenmiştir. 10 yıllık takip sonrasında mikrovasküler sonlanma noktalarında önemli azalma gözlenirken makrovasküler sonlanma noktalarında azalma saptanmamıştır. Sulfonilüreler veya insülin ile yoğun tedavinin makrovasküler hastalık üzerinde olumsuz etkisi tespit edilmemiştir (132). Yoğun glisemik kontrolün makrovasküler sonlanma noktalarını azalttığına dair güçlü kanıtlar olmamasına rağmen diyabetik hastalarda yoğun lipid kontrolü koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır. NCEP ve Amerika Diyabet Birliği (American Diabetes Association, ADA) klavuzu diyabetik hastaların primer korumasında daha düşük bir LDL hedefi ($<100\text{mg/dl}$) belirlemiştir (53, 124). Amerika Kalp Birliği (American Heart Association, AHA) diyabetik hastalarda normale yakın açlık kan şekeri seviyeleri ve normalin $\leq \%1$ 'inden daha az yüksek seviyelerde HbA1c seviyelerini tedavi hedefi olarak belirlemiştir (124). HbA1c'de sağlanan $\%1$ oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda $\%30$ azalma sağladığı gösterilmiştir (131). Diyabetik olgularda vasküler komplikasyonların gelişiminde hipertansiyon önemli bir risk faktörüdür ve diyabeti olmayanlara göre hipertansiyon 2 kat daha sıktır. Hem makrovasküler, hem de mikrovasküler komplikasyonları azaltmada kan basıncı kontrolünün önemi açık olarak gösterilmiştir (133). Bu olgularda hipertansiyon erken ve sıkı bir şekilde tedavi edilmeli, hedef kan basıncı $<130/80$ mmHg olmalıdır. Özellikle proteinürisi olan diyabetlilerde agresif kan basıncı kontrolü çok önemlidir. Hipertansiyonu olan diyabetiklerde ilk seçenek ilaç olarak ACE İnhibitörleri veya anjiyotensin II reseptör blokerlerinin kullanılması uygundur (134, 135). Güçlü kontrendikasyonlar olmadığı müddetce myokard infarktüsü sonrası diyabetik hastalarda beta blokerler kesilmemelidirler, çünkü diyabetik myokard infarktüslü hastalar beta blokerler ile tedavi edildiklerinde mortaliteleri azalmaktadır (136).

2.5.5. Obezite

Obezite AHA tarafından koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır (137). Obezite, prevalansı bütün dünyada giderek artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir (138). Amerika Birleşik Devletlerinde yetişkinlerin hemen hemen üçte biri fazla kiloludur, beşte biri ise obez tanımına uymaktadır (139). TEKHARF çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde $\%21$, kadınlarda $\%43$ 'tür. Yine ülkemizde yaşlanmanın etkisi için yapılan düzeltmelerden sonra bile 10 yıl içinde beden kitle indeksi kadınlarda 1.26 kg/m^2 , erkeklerde 1.29 kg/m^2 artmıştır. Bu da bize, kendi toplumumuzun da hızlı bir şişmanlama eğilimi içinde olduğunu göstermektedir (140). Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, düşük yoğun LDL, protrombik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi birliktelik gösterir (105). Obezite artmış kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile beraberdir (106, 139). İnsüline bağlı glukoz alımına karşı direnç ve kompansatuar hiperinsülineminin hipertansiyon, diyabet, düşük HDL, LDL baskınlığı

ve yüksek plazma fibrinojeni, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 (PAI-1) ve faktör 7 seviyeleri ile karakterize protrombik durum gibi koroner risk faktörlerinin metabolik tabanını oluşturduğu öne sürülmüştür. Bu durum, insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom olarak adlandırılmıştır (141). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı [National Cholesterol Education Program (NCEP)] Uzman Paneli, 2001 yılında yetişkinlerde yüksek kan kolesterolü tespiti, değerlendirme ve tedavisi raporunu (ATP III) hazırlamıştır (53). Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir (Tablo 2).

Tablo 2: NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (53)

Risk faktörü	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	> 102 cm
Kadın	>88cm
Trigliserid	≥ 150 mg/dL
HDL	
Erkek	< 40 mg/dL
Kadın	< 50 mg/dL
Kan basıncı	≥ 130/85 mmHg
Açlık plazma glikozu	≥ 110 mg/dL

- Tanı için beş kriterden en az üçü sağlanmalıdır.

TEKHARF çalışması, ülkemizde 30 yaş ve üzerinde metabolik sendromun fevkalade yaygın olduğunu göstermiştir. Yaklaşık 9.2 milyon yetişkinimizde metabolik sendrom bulunmaktadır. Koroner kalp hastalığına yakalanan yurttaşlarımızın çoğunluğunun altında yatan metabolik sendrom, yaştan bağımsız olarak % 71 oranında ek bir koroner risk katmaktadır (7). Vücut kitle indeksi (body mass index, BMİ) yağ derecesinin bir ölçümü olarak kullanılmaktadır. BMİ, kilo (kg) / boyun karesi (m²) olarak hesaplanır. BMİ = 25-29.9 ise fazla kilolu; BMİ ≥ 30 ise obez olarak tanımlanmıştır (34, 142). BMİ vücudun total yağ miktarı ile uyumludur. Abdominal obezite obezitenin neden olduğu riskleri artırır ve bel çevresi abdominal yağ miktarı ile pozitif olarak bir korelasyon gösterir. BMİ 25 ve 35 arasında değişen yetişkinlerde, artmış göreceli risk erkeklerde >102 cm ve kadında >88 cm bel çevresi ile belirtilir (34, 106, 142). Obezite ile birlikte genelde birçok risk faktörü kümelenmektedir. Hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi konvansiyonel risk faktörlerinin sıklıkla obezite ile birlikte olması, bağımsız bir risk faktörü olup olmadığının sorgulanmasına yol açmıştır (143). Randomize çalışmalardan elde edilen bilgiler, az miktarda kilo kaybının bile koroner riski azaltmak ve metabolik risk faktörlerini düzeltmek açısından önemli olduğunu göstermiştir. Yüzde onluk bir kilo kaybı bile, kan basıncı, kolesterol ve kan şekerinde anlamlı düzelmelere yol açabilmektedir, yani kişi ideal

kilosuna gelemese bile riskini azaltabilmektedir (149). Kilo kaybı insülin duyarlılığı ve glukoz alımını düzeltir, tip 2 diyabetik hastalarda HbA1c seviyelerini azaltır, kan basıncı ve trigliseridleri düşürür, LDL seviyelerinde hafif bir azalmaya neden olur ve HDL kolesterol seviyelerini yükseltir (7). Obezite toplumumuzda sıklığı giderek artan bir risk faktörüdür. Gerek çocukluk, gerekse erişkin yaşlarda fazla kilo alımının önlenmesi önemli bir hedeftir. Fazla kilolu ve obez kişiler mutlaka kalori kısıtlaması ve düzenli fizik egzersiz ile kilolarını verme yönünde teşvik edilmelidir.

2.5.6. Fiziksel İnaktivite

Fiziksel inaktivite koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve riski ortalama olarak iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur (150). Hayvan çalışmalarında, gözlemsel çalışmalarda ve klinik çalışmalarda sedanter yaşam tarzı ile koroner kalp hastalığı arasında bir bağlantı saptanmıştır (34). Fiziksel aktivite insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller (151). Daha çok erkekler üzerinde yapılan 50'nin üzerindeki gözlemsel çalışmada fiziksel aktivitenin koroner kalp hastalığı riskini azalttığı saptanmıştır (152). Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta (153), LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte (154), insüline duyarlık artmakta (155), kan basıncı düşmekte (156, 157), endotele bağlı vazodilatasyon (158) ve fibrinolitik aktivite artmaktadır (159). Fiziksel inaktivite, düzeltilebilecek major risk faktörleri arasında sıralanmış ve terapötik yaşam tarzı değişiklikleri girişiminde odaklanılacak ana hedef olarak kabul edilmiştir (53). Yapılacak fizik egzersizin tipi, sıklığı, şiddeti ve süresi önemlidir (160). Haftada en az 5 gün düzenli olarak, yarım saati aşan sürelerde, hızlı yürüme, merdiven çıkma, yüzme, bisiklete binme, dansetme ve benzeri, orta şiddette, büyük kas gruplarının ardısıra kasılıp gevşemesini sağlayan her türlü dinamik egzersiz, koroner kalp hastalığı riskini azaltmakta yararlı olmaktadır (156, 161).

2.5.7. Aterojenik Diyet

Aterojenik diyet ve fiziksel aktivite azlığı sigara kullanımından sonra ölümün önlenabilir nedenleri olarak düşünülebilir (164). Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin diyet tüketen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir (165, 166). Buna karşılık, yüksek oranda balık ve sebze tüketen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranı düşüktür (165). Lyon Diyet Kalp Çalışması alfa-linoleik asitten zengin olan Akdeniz tipi diyet ile batı tipi diyeti karşılaştırmıştır ve geleneksel risk faktörlerinde belirgin değişiklik olmaksızın tekrarlayan koroner olaylarda % 65 risk reduksiyonu saptamıştır (169). Bu kazançların açıklaması olarak öne sürülen mekanizmalar antioksidan, antiinflamatuvar ve antitrombosit etkilidir. Doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan

düşük, tekli doymamış yağ, meyve, sebze ve balıktan zengin diyetin bu belirgin ve bağımsız yararı, aterojenik diyetin ayrı ve modifiye edilebilir bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (34). Kalorisinin % 30'undan daha azı yağ olan diyetler genellikle önerilmektedir ve bu diyetin kalorik içeriği ideal vücut ağırlığını devam ettirecek şekilde olmalıdır. Vasküler hastalığı veya hiperlipidemisi olan hastalar için günlük doymuş yağ oranı < %7 ve günlük toplam kolesterol alımı < 200 mg şeklinde olmalıdır (53). Karbonhidratlar ile karşılaştırıldığında balıklardan elde edilen tekli doymamış yağlar ve omega-3 yağ asitleri iyi bir kalori kaynağı olabilir (175).

2.5.8. Yaş ve Cinsiyet

Koroner kalp hastalığı insidansı ve prevalansı yaş ile artar, böylece yaş en önemli risk faktörü olarak düşünülebilir (34). Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen koroner kalp hastalığından ölüm oranı ile belirlenen klinik olarak aşikar hastalığın görülmesi ileri yaşlarda, her dekatta artar. Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar myokard infarktüsü insidansında 5 kattan fazla artış vardır (2). Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür (38). Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Kadınlar menopoza kadar, hastalık yapan ileri aterosklerozdan bir miktar korunurlar ki, diyabet veya az görülen (olasılıkla ailesel) hiperlipidemi formları veya ciddi hipertansiyon gibi predispozan durumlar olmadığı sürece premenopozal kadında myokard infarktüsü nadirdir (2). Erkeklerdeki koroner kalp hastalığı insidansı oranları, 10 yaş daha yaşlı olan kadınlar ile aynıdır (176). 35-55 yaşları arasında koroner kalp hastalığından ölüm oranı beyaz kadınlarda beyaz erkeklerin beşte biridir. Kadınlar lehine olan bu korunma, menopozdan sonra, myokard infarktüsü sıklığının her iki cinsiyette de aynı olduğu yedinci sekizinci dekada doğru yavaş yavaş azalır (2). Yaklaşık olarak kadınların % 52'si, erkeklerin % 46'sı aterosklerotik hastalık nedeniyle ölmektedir (177). Erkeklerde ve yaşlı kişilerde artmış risk oranları değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde tedavi edilmesini gerektirir.

2.5.8. Ailesel Predispozisyon

Otuzbeşin üzerinde vaka kontrollü ve ileriye dönük çalışmada, koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder (178). Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3- 1,6 kat artırmaktadır (34, 38). Erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar (179, 180). Değiştirilemez bir risk faktörü olarak düşünülse de, pozitif aile hikayesi,

ailelerde toplanmış olan risk faktörleri açısından kişinin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir.

2.6. KORONER ARTER HASTALIĞININ KLİNİK PREZENTASYONLARI

2.6.1. Kronik Stabil Angina Pektoris (SAP)

Kronik stabil anjina pektoris terimi, fiziksel veya emosyonel stres ile birlikte göğüs ve çevresindeki bölgelerde myokard iskemisine bağlı olarak basınç veya boğulma hissi varlığı ve bu semptomların istirahat veya sublingual nitrogliserin ile hemen düzelmesiyle karakterize klinik tanımlamadır (206,207). Myokardial oksijen gereksinimi ve desteği arasındaki meydana gelmiş bir dengesizlik miyokardial iskemi ve anjinal ağrıdan sorumludur (208). Kronik stabil anjinası olan hastalara bakıldığında çoğunda, gereksinimin arttığı dönemlerde, miyokardiyal kan akımının azaldığı ve bundan sorumlu olan lezyon, bir veya birden fazla koroner arterde ciddi (damar lümenini >%70 inden fazlasında daralması) aterosklerotik tıkanıklıktır (206,209). Kronik stabil anjinası olan hastalarda otopside, epikardiyal arterin birinde veya birden fazlasında ciddi aterosklerotik daralma bulunur. Bu ciddi lezyonlar, genellikle plak rüptürüne eğilimli olmayan karmaşık aterosklerotik materyelden oluşur (210). Stabil anjinası olan hastalarda ateroskleroza bağlı daralma dışında aterosklerozun neden olduğu endotel disfonksiyonu da miyokardiyal iskemide rol oynamaktadır (211). Bu durum egzersiz ve emosyonel stres esnasında epikardiyal stenotik aterosklerotik plağın paradoksal vazokonstriksiyonundan ve iskemik miyokarda giden kan akımının daha da azalmasına neden olmaktadır.

2.6.1.1. Tanı ve Tedavi:

Birçok ayrıntılı tanı tekniği bulunmasına karşın ayrıntılı anamnez tanıda çok önemlidir. Göğüs ağrısının karakteri ağrıyı presipite edici ve rahatlatıcı faktörler dikkatlice ele alınmalıdır. Bunun dışında non invaziv stres testlerinden olan; egzersiz EKG stres testi(212), myokard perfüzyon sintigrafi (213,214), stres EKO (215) dan faydalanılır. İnvaziv olmayan testleri yapamayan veya non invaziv test sonuçları iskemi yönünden pozitif saptanan veya tanı koyduramayan durumlarda tanıyı kesinleştirmek için koroner anjiyografi gerekebilir (216).

Kronik stabil anjinalı hastalarda tedavi hedefleri:

- Anjinal semptomların şiddetini ve süresini azaltmak ve egzersiz süresini (fonksiyonel kapasite) artırmak,
- Eşlik eden risk faktörlerini tedavi etmek,
- Akut koroner sendrom gelişim insidansını azaltmaktır.

Bu amaçlara ulaşmak için anti-iskemik ajanlar, anti-agregan ajanlar, lipid düşürücü ajanlar, anti-hipertansif ajanlar ve çeşitli revaskülarizasyon(koroner anjioplasti, koroner bypass) stratejileri uygulanmaktadır (216).

2.6.2. Akut Koroner Sendrom (AKS)

Akut koroner sendrom, bir koroner arterin kan akımında, arterin beslediği miyokard bölgesinde iskemiye yol açan ani bozulmaya bağlı tüm olayları içerir. Bu nedenle akut koroner sendrom akut miyokard infarktüsü, anstabil anjina pectoris ve hatta ani miyokard infarktüsüne bağlı bir aritmiye bağlı ani ölümü içerir. Çoğunlukla Q dalgası miyokard infarktüsüne dönüşen ST elevasyonlu miyokard infarktüsü, çoğunlukla bir koroner arterde kolleteral ile kompanze olamayan ve tıkalı arterin beslediği bölgede transmural miyokard infarktüsüne yol açan persistan total oklüzyon ile açıklanır. Çoğunlukla non Q dalgası miyokard infarktüsüne dönüşen non ST elevasyonlu miyokard infarktüsü ve minör miyokard hasarı ile birlikte veya tek başına unstabil anjina; en sık olarak, koroner kan akımında ciddi azalmaya veya geçici kesintiye yol açan trombotik bir stenoza bağlıdır.

2.6.2.1. Kararsız angina pectoris (USAP) / ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMI)

Olgun aterosklerotik plakta iki temel öge tanımlanabilir: bunlar yumuşak lipidden zengin çekirdek ve sert kollajenden oluşan sklerotik doku fibröz şapkadır (218). Plakta iki türlü koroner tromboz uyarılır. Bunlar fibröz şapkanın mekanik olarak rüptürü veya plağı kaplayan endotelyumun yüzeyel erozyonu ile olur. Aterosklerotik plağın rüptürü sonrası kan elemanları ile temas eden lipid içeriği ile birlikte koagülasyon kaskadı aktive olur. Oluşan trombusa bağlı olarak hızlı bir şekilde koroner kan akımı azalmaya başlar. Hastalığın akut fazında suçlu lezyon ise; yeni oluşmuş plak fissürü ve taze koroner trombüsüdür.

Bu hasta grubu genellikle yaşlıdır ve çoğunlukla daha eski stenotik lezyonlar ve oklüzyonların sonucu olarak daha önceden oluşmuş kollateral damarları vardır. Bu nedenle %75’inde ciddi koroner stenoz gözlenen hastalarda otopside non transmural ve sub endokardiyal miyokard hasarı gözlenir. ST elevasyonlu Q dalgalı MI’de genelde kolleteral dolaşım yetersiz olduğundan transmural miyokard hasarı görülür (219).

2.6.2.1.1. Klinik

Anamnez tanı koymada son derece değerlidir. Çoğunlukla kliniği son iki ay içinde gelişen, fiziksel aktiviteyi kısıtlayan anjina veya daha önceden var olan stabil anjinal ağrının süre ve şiddetinin artması olarak ve genellikle istirahatle devam eden göğüs ağrısı olarak yansır.

2.6.2.1.2. Tanı

Elektrokardiografide anjinal semptomlarla birlikte ST, T dalga değişiklikleri görülmesi tanıyı güçlü bir şekilde destekler. Elektrokardiografi hem tanısal hemde prognostik bilgiler verir.

Non ST elevasyonlu MI 'ın UAP dan ayırt edilmesi myokard hasarının biyomarkırlarının ölçülmesi ile miyokard nekrozunu gösterme kabiliyetine bağlıdır. Semptom başlancından 4–6 saat sonra yükselen CK-MB, Tn I,TnT değerleri anjina ve EKG ile birlikte ise tanıda altın standart olarak değerlendirilir. Böylece Non ST elevasyonlu MI'ın UAP'tan ayırt edilmesi de sağlanabilir.

Ekokardiyografi ile sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilip duvar hareketleri değerlendirilerek iskemi lehine bulgular elde edilebilir. Ancak duvar hareket bozukluğunun ne varlığı ne de yokluğu diagnostik değildir.

Koroner anjiyografi diagnostik ve prognostik bilgiler verir. Koroner anjiyografi kararsız koroner sendromlarda stabil anjinalı hastalara göre daha az prognostik bilgi verir. Kararsız koroner sendromlarda prognozu değerlendirmede kardiyak markır yükselmesi, yaş vb. klinik bulgular daha değerli bilgiler verir. Koroner anjiyografide karmaşık plak morfolojisi ve koroner arter trombüsleri anstabil anjinası olanlarda stabil anjinası olanlara göre daha fazla görülür. Koroner anjiyografi medikal tedavi ile stabilleşmeyen veya klinik başvuru esnasında yüksek risk kriterleri taşıyan hastalarda perkütan koroner girişim amacıyla da uygulanır.

2.6.2.1.3. Tedavi

Tedavinin temel hedefleri, semptomları azaltmak, yaşamı uzatmak, miyokard hasarını azaltmak ve tekrarını önlemektir. Bu amaçla genellikle anti iskemik ilaçlar, trombosit inhibitörleri ve anti koagülanlar ve gerektiğinde PCI veya CABG gerçekleştirilir (220). Tedavi için;

- Ağrının giderilmesi (opioidler, oksijen, nitrat)
- Antiiskemik tedavi: Beta blokerler, nitratlar, kalsiyum kanal blokerleri, PCI
- Tromboz tedavisi: aspirin, tienopiridin, heparin veya düşük molekül ağırlıklı heparin, GP II b-IIIa antagonistleri
- Kalp yetmezliğinde: diüretükler, nitratlar, ACE-I

2.6.2.2. ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

2.6.2.2.1. Tanı

Akut miyokard infarktüsü tanısı ACC ve AHA nın aşağıda tarif edilmiş kriterlere göre konulmaktadır (224). Bunlar;

1) Biyokimyasal belirteçlerin (troponin) yükselişi ve dereceli düşüşü veya daha hızlı yükselişi ve düşüşü (CK-MB) ve ek olarak aşağıdakilerden en az biri

- a) İskemik semptomlar
- b) EKG de patolojik Q dalgasının bulunması
- c) İskemi düşündürülen EKG değişikliği (ST segment elevasyonu veya depresyonu)
- d) Koroner arter girişimi olanlar (koroner anjiyoplasti)

2) Akut miyokard enfaktüsünün patolojik bulguları

2.6.2.2.2. Miyokard İnfarktüsü Klinik Sınıflaması

Tip 1; Spontan MI- plak erozyonu, rüptürü, fissürü, disseksiyonu gibi primer koroner olaya bağlı Mİ

Tip 2; Myokard oksijen sunu ve gereksinimindeki dengesizliğe bağlı meydana Mİ. Koroner arter spazmı, koroner emboli, anemi, aritmi, hipo-hipertansiyon gibi.

Tip 3; Ani beklenmeyen kardiyak ölüm (kardiyak enzimlerle teyit edilmemiş). Miyokard iskemisini düşündüren semptomlarla birlikte yeni ST elevasyonu, yeni LBBB veya KAG veya otopside taze trombus saptanması.

Tip 4a; PKG ile ilişkili Mİ

Tip 4b; Stent trombozu ile ilişkili Mİ. Akut veya otopside teyit edilmiş

Tip 5; CABG ile ilişkili Mİ

Mİ'li hastaların %70-80 kadarında iskemik göğüs ağrısı vardır. ST segment yüksekliği ve Q dalgaları Mİ'nin yüksek dereceli göstergesi olmakla beraber bazen seyrek olarak hastalarda tipik EKG değişikliği bulunmaz (225-226). Geçmişte akut Mİ, Q dalgalı ve Q dalgasız olarak sınıflandırılmıştır. Q dalgaların varlığı transmural Mİ'yi düşündürmektedir. Fakat patolojik çalışmalarda saptanmıştır ki Q dalgasız Mİ arasında transmural olan Mİ de vardır. Yeni çalışmalar Q dalgalı ve Q dalgasız Mİ arasında sonuç farklılığı olmadığını göstermiştir. Bugün artık Mİ'nin EKG bulgularına göre ST segment yüksekliği gösteren ve ST segment yüksekliği göstermeyen Mİ terimlerinin kullanımı söz konusudur (227,230). Akut Mİ uzun süreli iskeminin yarattığı miyokardiyal nekroz ile oluşur. Histopatolojik çalışmalarda lipid yüklü koroner plağın rüptürünün akut koroner trombozu başlatabileceği gösterilmiştir (221). Koroner arterde tam tıkanma gereklidir (224). 1970'lerdeki anjiyografik gözlemler, pek çok transmural miyokard infarktüsü vakasının major bir epikardiyal koroner arterde total oklüzyon nedeniyle oluştuğu gösterildi (222). Sıklıkla koroner arter hastalığı zemininde gelişmektedir. Bunun yanı sıra koroner hastalığı olmadan uzun süreli ve ciddi koroner arter spazmı da nadiren Mİ'ye yol açabilir. Kokain kullanımı, ergot alkaloidleriyle tedavi veya ciddi emosyonel stres spazma neden olabilir. Spontan koroner arter diseksiyonları, serum hastalığı ve değişik alerjik durumlar, derin hipoksemi, orak hücre krizi, karbon monoksit zehirlenmesi ve kazanılmış hiperkoagülabilité nadir de olsa Mİ oluşturabilir. Mİ sıklıkla sabahın erken saatlerinde görülmektedir (231). Vasküler tonus, katekolaminler, koagülabilité, trombolize dirençteki sirkadiyen değişiklikler ve artan fizik aktivite bunda etkindir (223,232,233).

Aterosklerotik lezyonun gelişimi, plak yırtılması ve sonuçta aterosklerozun progresyonu kronik inflamatuvar bir olaydır. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet, sigara içme, obezite, ileri yaş, fiziksel inaktivite gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri inflamatuvar hücrelerin arter duvarına girişini ve aktivasyonlarını değişik mekanizmalarla stimüle ederler. Daha sonra makrofajlara dönüşen monositler ile lenfositler arteriyel subendotelyuma giren başlıca

inflamatuvar hücrelerdir. Bu hücreler damar duvarında hasarı başlatan ve artıran sitokin ve büyüme faktörler için zengin birer kaynak durumundadırlar (247). Devam eden inflamatuvar olayın yarattığı kompleks aterosklerotik plaklar Mİ için substrat olmaktadır. Bunlar büyük lipid havuzlar içeren, ince fibröz başlıklı, artan makrofaj infiltrasyonu gösteren, düz kas hücre içeriğinin azaldığı duyarlı plaklardır. Koroner anjiyografinin duyarlı plakları saptamadaki yetersizliği nedeniyle intravasküler ultrason, termografi, ultrafast komputer tomografi ve magnetik rezonans görüntüleme gibi yöntemler geliştirilmiştir (234). İnflamasyonun serum markerlarında (C-reaktif protein, serum-amiloid A, interleükin-6, fibrinojen, homosistein, lipoprotein (a), pregnancy-associated plazma protein A) görülen yükselme ile akut koroner sendrom riski arasında pozitif bir korelasyondan söz edilmektedir (247). Koroner arter hastalığının bir de genetik komponenti vardır. İnflamatuvar olayların genetik regülasyonundaki değişiklikler benzer özelliklere sahip bireylerde gözlenen farklı klinik tabloları açıklayabilir. Sınırlı verilere göre tümör nekroz faktör, transforming büyüme faktörü, interleükin-1, CD-14 ve adezyon proteinlerinin gen polimorfizmleri ile koroner hastalık riski arasında ilişki bulunmaktadır (235).

İntrakoroner trombüs oluşumu için plak erozyonu veya rüptürü gereklidir (236-237). Fibröz başlık sıklıkla normal damar sınırında yırtılmaktadır, muhtemelen bu noktada stres artışı söz konusu olmaktadır. Stenoza bağlı shear stres artışı, kalp kontraksiyonu sırasında tekrarlanan osilatuar stres, dolaşımdaki katekolaminlere bağlı koroner tonus değişiklikleri rüptürde rol oynayabilir. Rüptüre duyarlı plaklarda bulunan makrofajlar fibröz başlığı zayıflatan litik enzimler salgırlar (238). Monositler kemotaktik protein-1 gibi proteazları ve fibröz başlığı kimyasal olarak parçalayan kolajenaz, stromelizin, elastaz gibi matriks metalloproteinazları oluşturmaları nedeniyle plak rüptürünü tetiklerler. Mİ sıkı koroner lezyonlardan ziyade hafif-orta dereceli darlık yaratan plaklar üzerinde gelişmektedir, bu nedenle distal kollateral gelişimi zayıftır (239). Rüptür oluştuğunda açığa çıkan kollajen ve lipid içerikli matrikse trombositler yapışır ve trombotik kaskad başlar. Arteriyal hasar sırasında açığa çıkan doku faktörü doğrudan ekstremsk koagülasyon zincirini aktive eder ve fibrin oluşumunu tetikler (240). Doku tipi plazminojen aktivatörü, plazminojen aktivatör inhibitör gibi trombotik markırlar ile koroner olaylar arasında ilişki bulunmaktadır. Damarı tam olarak tıkayan trombüs oluşursa ve ilgili miyokardın zengin kollateralleri yoksa hastada akut ST segment yüksekliği olan Mİ gelişir. Trombüs tıkayıcı değilse kararsız anjina veya ST segment yüksekliği görülmeyen Mİ oluşur.

Arter duvarında integrasyon kaybı ve trombüs infarktla ilişkili arterde (İRA) akımı durdurarak miyokardda iskemi ve hasara neden olur. Nekroz dalgasının yönü subendokarddan subepikarda doğru yayılır (241). Nekrozun yaygınlığı kollateral akımın fonksiyonuna, miyokard iskemisinin süresine ve yaygınlığına göre değişir.

Koroner arteri tıkayan trombüs beyaz (trombositlerden zengin) ve kırmızı (fibrin ve

eritrositlerden zengin) pıhtıların bir karışımıdır. Bazı hastalarda trombositlerin rolü daha fazladır, bazılarında ise arteriyel injuri yerinde fibrinden zengin trombüs ön plandadır. Trombüs nedeniyle İRA'da kan akımının engellenmesi, tıkanan yerin proksimalinde kırmızı trombüsün birikimine yol açar (242).

Akut miyokard infarktüsünün klasik ağrısı baskı tarzında retrosternaldir ve boyuna, omuzlara, kollara, sırta ya da epigastriyuma yayılabilir. Seyrek olarak retrosternal ağrı olmadan tek başına yayılma yerlerinden birine yerleşmiş olabilir. Sebepsiz şiddetli alt çene ağrılarında, omuz , kol veya karın üst kadran ağrılarında, şiddetli sırta vuran ağrılarda veya devamlı hıçkırığı olanlarda, dispnesi olanlarda ya da şokla acil servise başvuran hastalarda sebeplerin ayırıcı tanısında ilk akla gelmesi gereken tanıların başında miyokard infarktüsü gelmelidir. Bulantı ve kusma olabilir. Yoğun terleme de sık görülen bir bulgudur. Bu hastalarda önce EKG ve fizik inceleme, sonra ayrıntılı bir anamnez ve diğer tetkikler yapılmalıdır. Ağrının şiddeti bakımından angina pektoristen ayrılır. Ağrı çok şiddetli olup, genellikle hastalar tarafından dayanılmaz olarak tanımlanan karakterdedir. Süresi uzun olup sıklıkla 20 dakikanın üstündedir. Saatlerce sürebilir. Ağrı bazen ezici ya da sıkıştırıcı nitelikte olup bazen de göğüste baskı ya da ağır yük varmış duygusu biçiminde olabilir. Ağrı dilaltı nitrata cevap vermez. İleri yaştaki hastalarda tipik göğüs ağrısı olmayabilir, dispne, terleme, senkop ve konfüzyon dikkat çekici semptomlar olarak karşımıza çıkabilir. Ritim bozuklukları da sıklıkla izlenebilmektedir. Aort diseksiyonu, perikardit, özefajit, miyokardit, pnömoni, kolesistit ve pankreatit ayırıcı tanıda düşünülmesi gereken hastalıklardır. Bunlardan en önemlisi aort diseksiyonudur, bu durumda trombolitik tedavi uygulanması kontrendikedir. Hastalar stres içinde ve soluktur. Nabız genellikle düzenlidir, bazen aritmik olabilir. Bradikardi veya taşikardinin varlığı Mİ lokalizasyonun belirlenmesi, iletim sistemine etki, vagal tonus ve risk altındaki miyokardın yaygınlığı konularında bilgi verebilir. Kan basıncı ağrıya cevap olarak yükselebilir. Sağ ventrikül Mİ, dehidratasyon, veya yaklaşan kalp yetersizliği nedeniyle hipotansiyon meydana gelebilir (243).

Boyun ven dolgunluğu, apikal vurunun yeri ve karakterinde değişim, ek kalp sesleri, üfürümler ve perikardiyal frotman araştırılmalıdır. Solunum sesleri değerlendirilmelidir. Akciğerlerde duyulan yaş raller ve bunların yaygınlığı sol ventrikül fonksiyonlarının önemli ölçüde bozulduğunu ve prognozun olumsuzluğu hakkında bilgiler verir. Ekstremiteler ve periferik nabızların muayenesi önemlidir. Muayenenin normal olması Mİ'nin küçük olduğunu veya yaygın miyokard hasarının henüz olmadığını gösterir.

İskemik tipte göğüs ağrısı ile başvuran hastada ilk yapılacak işlem 12 derivasyonlu EKG kaydının alınmasıdır. Akut miyokard infarktüslü hastaların yaklaşık %50'sinde ilk EKG tanı koydurucu özellikler taşır. Hastaların %10'nunda ise ilk EKG normal olabilir. Ancak peş peşe çekilecek EKG örneklerinin tanı koydurucu duyarlılığının artabileceği unutulmamalıdır. Eski

bir EKG'nin varlığı tanıda her zaman yardımcıdır. Sol ön inen dal (LAD-Left Anterior Descending) en önemli koroner arterdir. Ventrikülün anterior, lateral, septal, sıklıkla inferoapikal segmentlerini besler. İskeminin yaygınlığı ve prognoz LAD'deki okluzyonun yerine bağlıdır (244). Proksimal LAD lezyonu yüksek mortalite riski taşır ve 1. septal öncesinde okluzyon vardır. Tüm prekordiyal derivasyonlarda, D1-aVL'de elevasyon vardır. Okluzyonun proksimal yerleşimi septal beslenmenin kaybına bağlı olarak His-Purkinje iletim dokusunun perfüzyonunda bozulma ile ilişkilidir ve buna sıklıkla dal bloğu, sol anterior hemiblok eşlik eder. 1. septalin distalindeki LAD okluzyonu Anterior Mİ'dir. EKG bulguları proksimal lezyonla benzer olsa da ileti bozukluğu genelde olmaz. LAD segment distal bölgesi daha az görülen distal LAD infarktüsüdür. V1-V4 arası derivasyonlar etkilenir. Nispeten küçük iki tipteki infarkt, daha az önemli alanların etkilenmesine bağlı ortaya çıkar. Bunlar sadece D1, aVL, V5, V6'da görülen LAD diagonal dal 'lateral Mİ', ayrıca distal LAD bölgesi Mİ içinde de sınıflandırılır ve DII, DIII, aVF'de ST elevasyonunu görüldüğü küçük inferior Mİ'dir. Sağ koroner arter (RCA), sinüs düğümü(%55), sağ ventrikül, AV düğümü, posteromediyal papiller adale, sol ventrikülün inferioru, posterior ve lateral segmentleri besleyebilir. Orta dereceli yada büyük inferior Mİ'si olan hastalar heterojen, inferior, posterior, lateral, ve sağ ventrikül miyokard tutulumu yelpazesi içinde ortaya çıkan anahtar bir alt gruptur. Tutulan EKG derivasyonları DII, DIII, aVF, V5, V6, V1, V3R, V4R'dir. İleti bozuklukları ve bradiaritmiler genellikle benignedir. Atropine sıklıkla cevap verir. Gerçek posterior infarktüsün tanısı nadiren konur. V1-V4'te ST çökmesi bulguları mevcutsa, S dalgalarından büyük bir R'ın bulunması durumunda, EKG posterior Mİ açısından oldukça destekleyicidir. ST çökmesi ayna kuralını takip eder çünkü trasenin yansıması konvansiyonel ST elevasyonu paternine uyacağı için diğer Mİ yerleşimleri beklenebilir.

Tanımlanan tüm paternler tanının doğrulanması için önemli olan karşılıklı EKG değişiklikleri ile ilişkilidir. Örneğin inferior Mİ olan bir hastada D1, aVL ya da V1-V4'de ST çökmesi görülür ve bu ikinci bulgunun prognostik önemi uzun yıllardan beri tartışılmıştır. Karşıt değişikliklerin büyüklüğü genellikle primer güncel hasara benzerdir. Eğer 5 mm'lik bir ST elevasyonu varsa kontrlateral karşıt EKG değişiklikleri daha belirgindir. Bu bulgu tanının doğrulanması için yararlıdır. Bununla beraber birçok seride karşıt ST segment çökmesinin fonksiyonunun büyüklüğü ve şiddeti gibi advers sonuçların riskinde artış görülmüştür (245).

Fibrinolitik tedavi verildikten sonra doku seviyesinde reperfüzyonun olup olmadığını tespit etmek için altmış ila doksan dakika sonra EKG'nin tekrarlanması hayati önem taşır. Katetere dayalı reperfüzyondan sonrada EKG'nin tekrarlanması önemlidir çünkü hastaların yaklaşık olarak %20-30'unda ST segment düzelmesi görülmez ve bunların prognozu iyi değildir (246). Miyokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküller kardiyak interstisyuma diffüze olurlar. İnfarktüs bölgesinden de

mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler (248). Bunlara “serum kardiyak belirteçleri” denir. Hasarlı miyositlerden dolaşıma salınan başlıca proteinler miyogloblin,CK ve CK-MB, troponinler (I ve T), aspartat aminotransferaz ve laktat dehidrogenazdır (249). Kardiyak spesifik troponin T ve I akut Mİ de yeni markerlar olarak kullanıma girmiştir.

Troponinler aktin-miyosin arasındaki interaksiyonu regüle ederler. Kardiyak orjin spesifitesi yüksektir. Kardiyak troponinler, miyosit hücresi içinde iki havuzda bulunurlar. Bunlardan birincisi, sitozolde serbest olarak bulundukları havuzdur ve miyokard hasarını izleyen dönemde bu havuzda bulunan troponinler plazmaya salıverilir. Bu birinci havuz total troponinlerin % 3-5 kadarını bulundurur ve miktar olarak az olduğu için erken dönemde plazmaya geçen miktar da azdır. Buna karşılık kontraktıl yapıya yapışık durumda bulunan ikinci havuz, çok daha fazla miktarda troponin bulundurur ve bu troponini çok daha yavaş olarak plazmaya bırakır. Bu ikinci havuz nedeniyle, kardiyak hasar oluşmasından sonra troponin düzeyleri uzun süre yüksek kalır (250). İki izoform olan troponin T ve I iskeminin 3-12. saatlerinde yükselmeye başlar. 12-24.saatlerde pik yapar. Troponin T 8-21 gün, troponin I 7-14 gün yüksek kalabilir. Yüksek seviyeler patolojik olarak saptanan miyokard nekrozu ile korelasyon gösterir (251,253).

CK-MB miyokardda yüksek konsantrasyonda bulunur, bunun yanısıra iskelet kası, dil, ince barsak ve diyaframda küçük miktarlarda bulunmaktadır. Miyokarddaki CK’nın yüzde 15’i CK-MB formundadır, bu da akut Mİ tanısındaki hassaslık ve özgüllüğe sebep olur. Mİ’nin başlamasından sonra 3 saat içinde serumda görülmeye başlar, 12-24 saatte pik yapar ve aktivite süresi 1-3 gündür (249). Reperfüzyon olan hastalarda hızla serum seviyesi artar ve hızla dolaşımdan temizlenir. CK-MB Mİ tanısında yaygın olarak kullanılmakla beraber ideal bir marker değildir (254,256). Miyokard dokusunda CK-MB farklı isoformlar halinde bulunur. Akut miyokard enfarktüsünün ilk 6 saatinde yapılan CK–MB altgrup analizi CK–MB’nin hem aktivitesinden hem de kütle ölçümünden daha yüksek oranda duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir (257). CK– MB2 miyokard dokusunda yer alırken, CK-MB1 plazmada bulunur. CK–MB2 >1 U/L olması ve CK–MB2 / CK–MB1 oranının 1,5’ dan büyük olması miyokard infarktüsü lehine önemli bir bulgudur (258).

Myoglobin düşük molekül ağırlıklı hem proteindir, kalp ve iskelet kasında bulunur. İnfarktüs bölgesinden CK-MB’e göre daha hızlı salınır ancak renal klirensi yüksektir. MI sonrası 2 saatte yükselme olabilmektedir ancak kalbe spesifik olmadığı için CK-MB ve kardiyak troponinlerle kontrolü gerekmektedir (259,260).

Ekokardiyografi ile Mİ tanısı konmaz, ancak semptomlar, EKG ve enzim anormallikleri ile beraber tanıda faydalıdır. Segmenter duvar hareket bozuklukları yanı sıra kontrlateral duvarlarda hiperkinezi olur. İnförior Mİ olanlarda sağ ventrikülün dilatasyon ve hipokinezi yönünden incelenmesi sağ ventrikül Mİ açısından EKG’ ye göre daha önemli ve duyarlıdır

(261).

EKG'nin yorumlanamadığı hallerde veya atipik semptomları olanlarda anjiyografinin tanısasal değeri vardır. İRA'nın akut tıkanma bulguları; karakteristik trombüs görüntüsü, tıkanma yerinde cut-off bulgusu ve sol ventrikülografide segmenter duvar hareket bozukluğudur. Yaygın EKG değişikliğinin olduğu miyokarditlerde, önceden Mİ veya baypas geçirenlerde tanısasal yararı vardır. Primer anjiyoplasti düşünülen hastalarda da anjiyografi gerekli olmaktadır (243).

2.6.2.2.3. Tedavi

Akut miyokard enfarktüsü şüphesi taşıyan hastada ani koroner ölüm riski yüksek olduğu için acil önlemler alınmalı ve erken tedavi planlanmalıdır (262).

Primer önlemler: Hasta monitörize edilmeli, koroner yoğun bakım ünitesine alınmalı ağrı ve anksiyete rahatlatılmalı, oksijen desteği sağlanmalı

Hastada revaskülarizasyon kararı verilip:

- Primer PCI planlanmalı

- Primer PCI imkanı yoksa veya hasta uygun değil ise trombolitik tedavi (streptokinaz, tpa, tenekteplaz, reteplaz vb.) başlanmalıdır.

- Revaskülarizasyon stratejisine göre antikoagülan tedavi (heparin infüzyonu, DMAH)

- Antiiskemik tedavi (beta bloker, nitrat) hastanın kliniği göz önüne alınarak başlanmalı

- Anti trombositler tedavi (aspirin, tienopiridin, GP II b-IIIa antagonistleri)

Akut dönem sonrası hastalar risk faktörleri yönünden tedavi edilip egzersiz, diyet, medikal tedavi ve rehabilitasyon programlarına alınır.

2.7. KORONER ARTER HASTALIĞI TANISINDA KORONER ANJİOGRAFİ

Koroner arteriyografi halen koroner arter hastalığı tanısında kullanılan metodların karşılaştırıldığı bir standarttır. Hastalardaki koroner anatomiye belirlemede öncelikli metoddur.

Sones 1948'de selektif koroner arteriyografinin güvenli bir metodunu geliştirerek koroner arteriyografinin modern çağını açtı (263). 1953'te Seldinger ve daha sonra 1967 yılında amplatz, judkins tarafından geliştirilen modifiye edilmiş kateterler ile işlem kolaylığı, güvenilirliği ve tekrarlanabilirliği artmıştır (264-265). Judkins tekniğinde femoral artere inguinal ligament altından ponksiyon sonrası yerleştirilen kılıf sonrası klavuz tel üzerinden sağ ve sol koronerler için geliştirilmiş özel kateterlerle bu koroner arterlere opak madde injeksiyonu ile koroner damar traseleri değerlendirilir. Opak madde injeksiyonu manuel olarak 2–4 ml /sn hızla sağ koronere 2–6 ml ve sol koroner artere 7–10 ml opak enjekte edilerek değerlendirilir. Ayrıca sol ventrikülografi için geliştirilmiş pigtail kateter ile sol ventrikülografi yapılarak sol ventrikül fonksiyonları değerlendirilir. Bu işlemi güvenli, güvenilir ve tekrarlanabilir bir şekilde gerçekleştirmek için bazı uygulama ve yorumlara prensipte uymak gerekir (266).

Film kayıtları tüm koroner arterler uzunlukları boyunca görülebilecek ve lezyonlar saptanabilecek şekilde birkaç farklı açıdan yapılmaktadır. Ön-arka, sağ ön oblik, sol ön oblik, kranial, kaudal ve bu açıların kombinasyonu ile istenen koroner arter ve segmenti dikkatlice değerlendirilir.

2.7.1. Klinik kullanım

Koroner arteriografi koroner arterleri ve buradaki darlıkların yerini, ciddiyetini ve şeklini anatomik olarak belirlemenin yanı sıra, distal damarların özelliklerini ve koroner akım indeksini, kolleteral damarları ve fonksiyonel önemini gösterir (267). Koroner anjiografi ile sadece koroner arter hastalığının tanınması değil tedavi stratejisi açısından da değerlendirilir. Lezyon tanımlanırken major ve minör yan dallarla ilişkisi tanımlanmalı, trombüs varlığı ve o bölgedeki kalsifikasyon değerlendirilmelidir. Yine stenotik lezyonların distali ve kollateral dolaşımı cerrahi revaskülarizasyon için önemli bilgiler vermektedir. İntrakoroner trombüsler görülebilir, ancak anjioskopik çalışmalar koroner arteriyografinin trombüs saptanması için duyarsız bir yöntem olduğunu ortaya koymuştur. Ek olarak koroner arteriyografi ile koroner spazm provokasyonlar ile kesinleştirilebilir (268,269).

2.7.2. Koroner Darlıkların Değerlendirilmesi

Koroner anjiografinin görsel incelenmesi geleneksel olarak koroner arter darlıklarının ciddiyetini değerlendirmek amacıyla kullanılmıştır (270,271). Ölçü için diyastol sonu en ciddi darlığı gösteren kare kullanılır. Kesitsel alandaki azalma fizyolojik önem taşırken çap darlığı AHA'nın koroner arter darlıklarını derecelendirirken çap metodu kullanılması önerisi ile uyumludur (272). Koroner arter lümeni sirküler ve egzantrik olduğundan lezyon alanın stenozu çaptan daha fazladır.

Görsel değerlendirme ile normal koroner arterler ve ciddi darlıklar kolayca değerlendirilirken, orta düzeydeki darlıkların değerlendirilmesinde güçlükler ve farklılıklar yaşanmaktadır. Görsel değerlendirilmenin bir kısıtlılığı lezyonun bulunduğu bölgedeki daralma normal damar çapı ile kıyaslanarak belirtilmesidir. Darlığın karşılaştırıldığı segmentte tübüler daralma varlığında darlığın derecesi daha az değerlendirilebilir (273,274). Yine proksimal segmentlerin daha geniş çaplı olması da darlığı değerlendirmeyi güçleştirebilir. Bu değerlendirme güçlükleri uzmanlar arasında darlıkların farklı değerlendirilmesine neden olmaktadır. Birden fazla kişi tarafından değerlendirme sonuçları iyileştirmektedir. Kantitatif koroner anjiografi (QCA) olarak bilinen koroner görüntülerle dijitalize edilebilen, sınırları, çapları ve yatay kesit alanları hesaplanabilir bir yöntemle darlık derecesi belirlenir (275). QCA fazla zaman alması ve donanım gerektirmesi nedeniyle çalışmalarda kullanılmasına rağmen klinik pratikte görsel değerlendirmenin yerini tam alamamıştır. Yine ölçüm yapılacak karenin ve hangi segmentin seçileceğine karar vermek bu yeni yönteminin subjektif yönleridir.

2.7.3. Komplikasyonlar

Her invaziv işlemde olduğu gibi koroner arteriyografi uygulanan hastalar için de sınırlı riskler söz konusudur. Riskin büyüklüğü anjiyografiyi yapan uzmanın becerisi, klinik semptomların stabilitesi ve koroner hastalığın yaygınlığı ile ilişkilidir.

En önemli komplikasyonlar inme, myokard enfarktüsü ve ölümdür. Koroner arteriyografi mortalite oranı %0,007 ile %0,1 arasında değişmektedir. Yine bu oranlar tek damar hastalığında %0,05, iki damar hastalığında %0,07, üç damar hastalığında %0,12 ve sol ana koroner darlıklarında %0,8 olarak saptanmıştır (276-277) .Diğer önemli komplikasyonlar ise vasküler tromboz, emboli, kanama, enfeksiyon, kontrast madde nefropatisi, ilaçlara veya kontrast maddeye karşı meydana alerjik reaksiyonlardır.

3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışmada Yüzüncü Yıl Üniversitesi Kardiyoloji Ana Bilimdalı Koroner Yoğun Bakım Ünitesine 2006-2009 yılları arasında akut koroner sendrom (AKS) tanısıyla yatırılan ardışık 431 hastanın klinik ve laboratuvar özellikleri araştırıldı.

Hastanın daha önceden antihipertansif ilaç kullanması veya takiplerinde sistolik kan basıncının 140mmHg'dan, diastolik kan basıncının 90mmHg'dan yüksek saptanması ile hipertansiyon, önceden antidiabetik ilaç kullanması veya açlık kan şekerinin en az iki ölçümle 126mg/dl'den yüksek saptanması ile Diabetes mellitus (DM) tanımlandı. Hiperkolesterolemi; düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) açlık plazma seviyesinin 160mg/dl'den, statin tedavisi altındaki kişilerde 130mg/dl'den yüksek saptanması olarak tanımlandı. Hipertrigliseridemi de trigliserid seviyesinin açlık plazma seviyesinin 200mg/dl'den yüksek saptanması olarak tanımlandı. Sigara içiciliği ; güncel sigara içiciliği veya son bir yıl öncesine kadar sigara kullanılmış olması olarak tanımlandı. Birinci derecede akrabaların içinde erkeklerde 55 yaşından önce, kadınlarda 65 yaşından önce koroner arter hastalığının (KAH) saptanması ile aile öyküsü tanımlandı.

Açlık kan şekeri ve lipid profili için kan örnekleri semptomların başlamasından sonraki ilk 24 saat içinde alındı (Modular Roche-Hitachi Automatic Analyzer, spektrofotometrik yöntem). 22 hastadan lipid profili için kan örnekleri erken ölüm nedeniyle alınamadı. Hastalar yaşlarına göre 50 yaş veya altında ve 50 yaşın üstünde olarak 2 gruba ayrıldı.

4. İSTATİSTİK

Üzerinde durulan özelliklerden sürekli değişkenler için tanımlayıcı istatistikler; ortalama, standart sapma, minimum ve maksimum değerler olarak ifade edilirken, kategorik değişkenler için sayı ve yüzde olarak ifade edilmiştir. Sürekli değişkenler bakımından grup ortalamalarını karşılaştırmada Student – t testi ve değişkenlerin homojen dağılmaması durumunda Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Bu değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla; Pearson korelasyon katsayıları hesaplanmıştır. Gruplar ile kategorik değişkenler arasındaki ilişkiyi belirlemede ise Ki-kare testi yapılmıştır. Hesaplamalarda istatistik anlamlılık düzeyi %5 olarak alınmış ve hesaplamalarda SPSS 16.0 istatistik paket programı kullanılmıştır.

5. BULGULAR

Hastaların yaş aralığı 18-100 (ortalama $59.5 \pm 12,2$) olup 117'si kadın, 314'ü erkek idi. Biyokimyasal parametrelerin istatistiksel sonuçları Tablo 1'de belirtilmiştir. En sık risk faktörleri sigara içiciliği (%53.4) ve hipertansiyon (%41.3) idi (Tablo 1). Kadınlardaki en sık risk faktörü Hipertansiyon (%68.4, $p<0.001$), erkeklerde ise sigara içiciliği (%67.8, $p<0.001$) idi. Diabetes mellitus ve hipertansiyon kadınlarda erkeklere göre anlamlı olarak daha sık saptandı ($p<0.001$) (Tablo 1). Kadınlarda kan şekeri , kreatinin ve HDL-Kolesterol seviyeleri erkeklere göre anlamlı derecede yüksek saptandı (Tablo 1).

50 yaşından büyük hastalarda; DM, hipertansiyon, hiperlipidemi, aile öyküsü ve sigara içiciliği sıklığı 50 yaşından genç hastalara göre anlamlı derecede daha yüksek saptandı. 50 yaşından genç hastalarda en sık risk faktörü sigara içiciliği (%78.6) ve aile öyküsü (%48.5) idi (Tablo 2). 50 yaşından büyük hastalarda, 50 yaşından genç hastalara göre kan şekeri seviyesi anlamlı derecede yüksek saptanırken LDL-Kolesterol, trigliserid, total kolesterol, hemoglobin ve hematokrit seviyeleri anlamlı derecede düşük saptandı (Tablo 2).

Hastaların 242'sinde (%53.6) ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), 57'sinde (%13.2) Non-ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve 127'sinde (%30.6) kararsız angina pectoris (USAP) saptandı. STEMI olgularının 171'ine (%70.7) primer perkütan girişim (PCI), 70' ine (%28.9) trombolitik tedavi, 1'ine (%0.4) medikal tedavi uygulandı. NSTEMI ve USAP olgularının 60'ına (%31.7) erken invaziv girişim uygulandı. Koroner anjiyografi 404 (%94) hastaya yapıldı. Kadınlarda (45 - %38) 3 damar hastalığı erkeklere (87 - %28) göre anlamlı olarak daha yüksek saptandı ($p:0.024$). Erkeklerde ise tek damar hastalığı kadınlara göre anlamlı derecede yüksek saptandı (124 (%40) karşın 32 (%27) , $p:0.02$).

50 yaş üstü hastalarda 3 damar hastalığı 50 veya altı yaş grubundaki hastalara göre anlamlı derecede yüksek saptandı (118 - %36.6 , 14 – %13.7 , $p<0.001$).

Hiç risk faktörü olmayan hasta sayısı 10 (%2.3) iken tek risk faktörü olan hasta sayısı 82 (%19) , iki risk faktörü olan hasta sayısı 153 (%35.5), üç risk faktörü olan hasta sayısı 137(%31.8), dört risk faktörü olan hasta sayısı 37(%8.6), beş risk faktörü olan hasta sayısı 9(%2.1) ve altı risk faktörü olan hasta sayısı 3 (%0.7) olarak saptandı.

50 yaş ve altı hasta grubunda; risk faktörü olmayan hasta sayısı 8 (%7.8), bir risk faktörü olan hasta sayısı 29 (%28.2) , iki risk faktörü olan hasta sayısı 32 (%31.1) , üç risk faktörü olan hasta sayısı 29 (%28.2) iken 50 yaş üstü hasta grubunda risk faktörü olmayan hasta sayısı 2 (0.6%), bir risk faktörü olan hasta sayısı 53 (%16.2) , iki risk faktörü olan hasta sayısı 121(%36.9), üç risk faktörü olan hasta sayısı 108 (%32.9) idi.

Hastane içi mortalite ilk 24 saatteki yoğun bakım takiplerinde 25 hastada gerçekleşmiş olup mortalite oranı %5.8 olarak saptandı.

Tablo 3: Tüm hastalarda ve cinsiyete göre biyokimyasal ve risk faktörleri verilerinin karşılaştırma istatistikleri

	Tüm hastalar(N:431)	Kadın(N:117)	Erkek(N:314)	P değeri
Kan şekeri(mg/dl)	142.3±77.8 (64-491)	164.2±95.6 (71-481)	134.1±68.3 (64-491)	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.1±0.9 (0.5-11)	1.2±0.47 (0.5-11)	1.0±0.6 (0.5-10)	<0.001
Hemoglobin (mg/dl)	14.2±1.8 (9-20)	13.0±1.7 (9-18)	14.5±1.7 (9.7-20)	0.331
Hematokrit (%)	42.7±5.6 (27-60)	39.5±5.2 (27-57)	43.9±5.2 (30-60)	0.706
LDL- Kolesterol (mg/dl)	106.5±37.4 (38-292)	110±36.5 (88-226)	105.2±37.7 (38-292)	0.717
HDL-Kolesterol (mg/dl)	40.2±11 (12-89)	41.7±11.9 (17-71)	39.7±10.5 (12-89)	0.016
Trigliserid (mg/dl)	154.5±79.5 (35-662)	160.6±78.6 (35-426)	152.2±79.9 (36-662)	0.672
Kolesterol (mg/dl)	178.5±46.1 (61-329)	185.4±43.9 (110-311)	175.9±46.7 (110-329)	0.500
Diabetes mellitus	93(%21.5)	41 (%35)	52 (%16.6)	<0.001
Hipertansiyon	178(%41.3)	80 (%68.4)	98 (%31.2)	<0.001
Hiperlipidemi	27(%6.3)	11 (%9.4)	16 (%5.1)	0.103
Sigara	230(%53.4)	17 (%14.5)	213(%67.8)	<0.001
Aile öyküsü	123(%28.5)	27 (%23.1)	96 (%30.6)	0.121
USAP	132 (%30.6)	40(%30.3)	92(%69.7)	0.226
NSTEMI	57 (%13.2)	19(%33.3)	38(%66.7)	0.223
STEMI	242 (%56.1)	58 (%24)	184(%76)	0.110

HDL:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL:Düşük yoğunluklu lipoprotein, USAP:kararsız angina pektoris, NSTEMI:ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü, STEMI:ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

Tablo 4: 50 yaş ve altı grup ile 50 yaş üstü grubun biyokimyasal parametrelerin ve risk faktörlerinin karşılaştırma istatistikleri

	<50 yaş(N:103)	>50 yaş(N:328)	P değeri
Kan şekeri (mg/dl)	128.8±69.5 (70-387)	146.5±79.8 (64-491)	<0.001
Kreatinin (mg/dl)	1.0±0.9 (0.5-10)	1.1±0.8 (0.5-11)	0.312
Hemoglobin (mg/dl)	14.8±1.6 (10-18)	14.0±1.9 (9-20)	<0.001
Hematokrit (%)	44.3±4.7 (31-55)	42.2±5.8 (27-60)	<0.001
LDL-Kolesterol (mg/dl)	112.8±43 (38-292)	104.6±35.3 (31-238)	0.048
HDL-Kolesterol (mg/dl)	39.9±10.3 (12-69)	40.4±11.2 (13-89)	0.711
Trigliserid (mg/dl)	171.8±84.7 (36-474)	149±77.2 (35-662)	0.012
Total Kolesterol (mg/dl)	189.3±48.3 (94-324)	175.1±45 (11-329)	0.007
Diabetes mellitus	13 (%12.6)	80 (%24.4)	<0.001
Hipertansiyon	17 (%16.5)	161 (%49.1)	<0.001
Hiperlipidemi	2 (%1.9)	25 (%7.6)	0.038
Sigara	81 (%78.6)	149 (%45.4)	< 0.001
Aile öyküsü	50 (%48.5)	73 (%22.3)	< 0.001

HDL-Kolesterol:Yüksek yoğunluklu lipoprotein, LDL-Kolesterol:Düşük yoğunluklu lipoprotein

6. TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar, dünya çapında mortalite ve morbiditenin majör nedeni olma yolunda gittikçe artan bir rol üstlenmektedir. Çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, %28.9'dan %36.3'e yükseleceğini göstermektedir (1).

Akut koroner sendrom (AKS), ortak sonucun akut myokard iskemisi olduğu ST elevasyonlu myokard enfarktüsü, ST elevasyonsuz myokard enfarktüsü, unstabil angina pectoris ve ani kardiyak ölümden oluşan genel bir tanım olmakla birlikte koroner arter hastalığının akut klinik tablosu şeklinde ortaya çıkmaktadır. Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (primer koruma), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) için gereklidir.

Tersiyer bir merkez olan üniversite hastanemizde yapılan çalışmamızda ortaya çıkan sonuç genç yaş gruptaki en sık risk faktörlerinin sigara içiciliği ve aile öyküsü, yaşlı gruptaki en sık risk faktörlerinin hipertansiyon ve sigara içiciliği olduğudur. Yani KAH için önemli bir risk faktörü olduğu bilinen yaş faktörüne rağmen sigara kullanımının bölgemizde yaygın olduğu ortaya çıkmaktadır. TEKHARF çalışmasına göre erkeklerde %43, kadınlarda %18 oranlarında olan sigara kullanımı bizim çalışmamızda erkeklerde %67.8, kadınlarda %14.5 olarak saptanmıştır.

INTERHEART çalışmasına göre (278) akut koroner sendromlu hastalarda DM prevalansı erkeklerde %16, kadınlarda %26 olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda erkeklerde benzer şekilde %16.6, kadınlarda ise %35 yani daha yüksek oranda saptanmıştır. INTERHEART çalışmasında hipertansiyon erkeklerde %35, kadınlarda %53 oranında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda erkeklerde hipertansiyon prevalansı %31.2, kadınlarda ise %68.4 olarak saptanmıştır. Kadınlardaki DM ve hipertansiyon prevalansının bölgemizde daha yüksek olduğu görülmektedir. TEKHARF çalışmasında gösterildiği gibi ülkemizde batılı toplumlarla karşılaştırıldığında kolesterol değerleri daha düşük değerlerde seyretmektedir. Çalışmamızda da kolesterol değerlerinin bu çalışmayla uyumlu olduğu görülmüştür.

Diyabet koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür; erkek ve kadında riski sırası ile iki ile dört kat artırır (53, 124). Myokard infarktüsü hikayesi olmayan diyabetik hastaların koroner mortalite riski, myokard infarktüsü geçirmiş diyabetik olmayan hastaların riski ile aynıdır (125). Tip 2 diyabeti olan bir hasta myokard infarktüsü geçirdiğinde bu hastaların sağkalım prognozu, diyabeti olmayan koroner kalp hastalığı hastalarından çok daha kötüdür (126, 127). INTERHEART çalışmasına göre (278) akut koroner sendromlu hastalarda DM prevalansı erkeklerde %16, kadınlarda %26 olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda erkeklerde benzer şekilde %16.6, kadınlarda ise %35 yani daha yüksek oranda saptanmıştır.

Hipertansiyon koroner kalp hastalığı için çok önemli bir risk faktörüdür. Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner kalp hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 2-3 kat daha fazladır (101). Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 misli artırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 artırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (102). INTERHEART çalışmasında hipertansiyon erkeklerde %35, kadınlarda %53 oranında saptanmıştır. Bizim çalışmamızda erkeklerde hipertansiyon prevalansı %31.2, kadınlarda ise %68.4 olarak saptanmıştır. METSAR (279) çalışmasında da gösterildiği gibi metabolik sendrom sıklığı bakımından Karadeniz bölgesinden sonra Doğu Anadolu Bölgesi %36.2'lik bir oranla 2. sırada gelmektedir. Yine aynı çalışmada kan basıncı yüksekliği Doğu Anadolu Bölgesi'nde %63'lük gibi bir oranla saptanmış olup tüm Türkiye'de en sık görülen bölge olduğu gösterilmiştir. Kadınlardaki DM ve hipertansiyon prevalansının bölgemizde daha yüksek olduğu görülmektedir. Bu durum, bölgemize özgü sosyokültürel yapıyla yani sedanter yaşam, diyet alışkanlığı, yeterli düzeyde sağlık kuruluşlarına başvurmama, tedavi süreçlerinin aksaması veya önemsenmemesi gibi nedenlerle bağlantılı olabilir.

LDL primer lipid risk faktörü olmasına rağmen diğer lipid parametreleri LDL kolesterol seviyeleri yüksek olan veya olmayan hastalarda koroner kalp hastalığı riskini artırır. Yüksek konsantrasyonlarda trigliserid, küçük yoğun LDL ve düşük seviyelerde HDL kombinasyonu aterojenik dislipidemi olarak tanımlanır. LDL kolesterol seviyeleri tedavide primer öneme sahip olmasına rağmen aterojenik dislipidemi koroner kalp hastalığı patogenezinin yardımcı bir faktör olduğu için büyüyen öneme sahiptir (92). Aterojenik dislipideminin her bir ögesinin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı tartışması uzun süreden beri devam etmektedir. Her ögenin bağımsız olarak aterojenik olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Trigliseridler için pek çok prospektif çalışmanın metaanalizleri, yüksek serum trigliserid seviyelerinin koroner kalp hastalığı için risk faktörü olduğunu güçlü bir şekilde öne sürmektedir (90, 93). Diğer prospektif çalışmalar düşük HDL kolesterol seviyelerinin bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (94, 95). TEKHARF çalışmasında gösterildiği gibi ülkemizde batılı toplumlarla karşılaştırıldığında kolesterol değerleri daha düşük değerlerde seyretmektedir. Çalışmamızda da kolesterol değerlerinin bu çalışmayla uyumlu olduğu görülmüştür.

Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir (112). Sigara içiciliği riski iki- üç kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olur. Sigaradaki modifikasyonların ve filtrelerin riski azalttığına dair bir kanıt yoktur (113). Sigara içenlerde miyokard infarktüsü ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat daha fazla bulunmuştur (114). Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli

önlenebilir nedenidir (34). TEKHARF çalışmasına göre erkeklerde %43, kadınlarda %18 oranlarında olan sigara kullanımı bizim çalışmamızda erkeklerde %67.8, kadınlarda %14.5 olarak saptanmıştır. Yani KAH için önemli bir risk faktörü olduğu bilinen sigara kullanımının bölgemizde yaygın olduğu ortaya çıkmaktadır.

Koroner kalp hastalığı insidansı ve prevalansı yaş ile artar, böylece yaş en önemli risk faktörü olarak düşünülebilir (34). Aterosklerozun erken lezyonlarının çocukluk çağında ortaya çıkmasına rağmen koroner kalp hastalığından ölüm oranı ile belirlenen klinik olarak aşikar hastalığın görülmesi ileri yaşlarda, her dekatta artar. Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar myokard infarktüsü insidansında 5 kattan fazla artış vardır (2). Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür (38). Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Kadınlar menopoza kadar, hastalık yapan ileri aterosklerozdan bir miktar korunurlar ki, diyabet veya az görülen (olasılıkla ailesel) hiperlipidemi formları veya ciddi hipertansiyon gibi predispozan durumlar olmadığı sürece premenopozal kadında myokard infarktüsü nadirdir (2). Erkeklerdeki koroner kalp hastalığı insidansı oranları, 10 yaş daha yaşlı olan kadınlar ile aynıdır (176). 35-55 yaşları arasında koroner kalp hastalığından ölüm oranı beyaz kadınlarda beyaz erkeklerin beşte biridir. Kadınlar lehine olan bu korunma, menopozdan sonra, myokard infarktüsü sıklığının her iki cisiyette de aynı olduğu yedinci sekizinci dekada doğru yavaş yavaş azalır (2). Yaklaşık olarak kadınların % 52'si, erkeklerin % 46'sı aterosklerotik hastalık nedeniyle ölmektedir (177). Erkeklerde ve yaşlı kişilerde artmış risk oranları değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun bir biçimde tedavi edilmesini gerektirir. Bizim çalışmamızda hastaların ortalama yaşı Ortadoğu ülkeleri, Güney Asya ve Afrika'dan daha yüksek olmakla birlikte Batı Avrupa ülkelerinin ortalama yaşlarından 4 yaş aşağı saptanmıştır (278).

Vaka kontrollü ve ileriye dönük 35'in üzerindeki çalışmada, koroner kalp hastalığı ile ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı koroner kalp hastalığı hikayesi arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder(178). Koroner hastalık için en güçlü aile hikayesi birinci derece bir yakında erken yaşta koroner kalp hastalığı öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken koroner arter hastalığı gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3-1,6 kat artırmaktadır (34, 38). Erken yaşta koroner kalp hastalığına sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede koroner kalp hastalığına yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar (179, 180). Değiştirilemez bir risk faktörü olarak düşünülse de pozitif aile hikayesi, ailelerde toplanmış olan risk faktörleri açısından kişinin ayrıntılı olarak taranmasını gerektirir. Erken yaşta koroner kalp hastalığı saptanmış bireylerin birinci derece akrabaları risk faktörleri açısından taranmalıdır. Çalışmamızda aile öyküsünün literatürle uyumlu olarak genç yaş

grubunda önemli bir risk faktörü olduğu ortaya çıkmaktadır.

Çalışmamızda hiç risk faktörü olmayan hasta sayısı 10 (%1.8), bir veya iki risk faktörü olan hasta sayısı 272 (%63) olarak saptanmıştır. Yani hastaların büyük çoğunluğunda (%98.2) risk faktörü mevcut idi. Yaş, cinsiyet, aile öyküsü gibi modifiye edilemeyen risk faktörlerinin aksine modifiye edilebilir risk faktörleri olan DM, hipertansiyon, sigara kullanımı ve hiperlipideminin kontrol altına alınmasıyla KAH ve buna bağlı gelişen komplikasyonların önüne geçilebileceği açıktır. Bu konuda Halk sağlığı uygulamalarının ve koruyucu hekimlik çalışmalarının daha etkin bir şekilde yürütülmesiyle KAH geleneksel risk faktörlerinin kontrol altına alınabilme imkanı olabilecektir.

7. KAYNAKLAR

- 1-). Charles H, Hennekens, MD,DrPH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. Circulation. 1998; 97: 1095-1102
- 2-). Basic Pathology. Kumar, Cotran, Robbins Türkcesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2000.283-289.
- 3-). Decline in deaths from herat disease and stroke_ United States, JAMA. 1999: 282; 724-726. MMWR. 1999; 48: 649-656.
- 4-). Mannien V, Huttunen JK, Heinonen OP, et al. Relationships between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. Am J Cardiol 1989; 63:42H-47H.
- 5-). Pocock SJ, Shaper AG, Phillips AN. HDL-Cholesterol, triglyserides and total cholesterol in ischaemic heart disease. Br Med J 1989; 298: 998-1002.
- 6-). The American Association of Clinical Endocrinologists Medical Guidelines for Clinical Practise for The Diagnosis and Treatment of Dislipidemia and Prevention of Atherogenesis Paul S. Jellinger,MD, FACE Endocrin Practise Vol 6 No 2 March/April 2000.
- 7-). TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
- 8-). Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Sayfa 101-190
- 9-). Graystone JT, Kuo CC, Wang SP, et al. Ane chlamydia psittaci strein. TWAR , isolated in acute respiratory tract infection. NEJM 1986; 315: 161-168
- 10-). Saikku P, Mattila K, Nieminen MS, et al. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 1988; 2: 983-986
- 11-). Freidman M, Van den Bovenkamp G. The pathogenesis of a coronary trombus. Am J Pathol 1966; 48: 19-31
- 12-). Reckless J, Rubin EM, Verstuyft JB, et al. Monocyte chemoattractant protein-1 but not tumor necrosis factor-alfa is correlated with monocyte infiltration in mouse lipid lesions. Circulation 1999; 99: 2310-2316.
- 13-). Hansson GK, Libby P. The role of lymphocyte. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ,eds.

Atherosclerosis and coronary artery disease. Philadelphia: Lippincott-Raven;1996:557-568

14-). Duplaa C, Couffinhall T, LabatL, et al. Monocyte/ macrophage recruitment and expression of endothelial adhesion proteins in human atherosclerotic lesions. Atherosclerosis 1996; 121:253-266

15-). Thorne SA, Abbot SE, Stevens CR,et al. Modified low density lipoprotein and cytokines mediate monocyte adhesion to smooth muscle cells. Atherosclerosis 1996; 127:167-176

16-). Moyer CF, Sajuthi D, Tulli H, Williams JK. Synthesis of IL-1 alpha and IL-1 beta by arterial cells in atherosclerosis. Am J Pathol 1991; 138:951-960

17-). Rus HG, Niculescu F, Vlaicu R. Tumor necrosis factor alpha in human arterial wall with atherosclerosis. Atherosclerosis 1991; 89: 247-254

18-). Endres M, Laufs U, Merz H, Kaps M. Focal expression of intercellular adhesion molecule-1 in the human carotid bifurcation. Stroke 1997; 28:77-82

19-). Lawn RM, Pearle AD, Kunz LL, et al. Feedback mechanism of focal vascular lesion formation in transgenic apolipoprotein(a) mice. J Biol Chem 1996; 271: 31,367-371.

20-). Tipping PG, Hancock WW. Production of tumor necrosis factor and interleukin-1 by macrophages from human atheromatous plaques. Am J Pathol 1993; 142: 1721-1728.

21-). Reape TJ, Groot PHE. Chemokines and atherosclerosis. Atherosclerosis 1999; 147: 213-225.

22-). Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, et al. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men N Engl J Med 1997; 336; 973-979.

23-). Ridker PM, Buring JE, Shih J, et al. Prospective study of C-reactive protein and the risk of future cardiovascular events among apparently healthy women. Circulation 1998; 98: 731-733.

24-). Thompson SG, Kienast J, Pyke SD, et al. Hemostatic factors and the risk of myocardial infarction or sudden death in patients with angina pectoris. European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. N Engl J Med 1995; 332:635-641.

25-). Liuzzo G, Biasucci LM, Galimore R, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. N Engl J Med 1994; 331: 417-424.

26-). Toss H, Lindahl B, Siegbahn A, Wallentin L. Prognostic influence of increased fibrinogen and C-reactive protein levels in unstable coronary artery disease. Circulation 1997; 96: 4204-4210.

27-). Morrow DA, Rifai N, Antman EM, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary

- syndromes: A TIMI 11A substudy. J Am Coll Cardiol 1998; 31: 1460-1465.
- 28-). Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al, for the Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. Inflammation, pravastatin, and the risk of coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Circulation. 1998;98:839-844.
- 29-). Danesh J, Collins R, Appleby P, Peto R. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin or leukocyte count with coronary heart disease: Meta-analyses of prospective studies. JAMA 1998; 279: 1477-1482.
- 30-). Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: More than an epiphenomenon? Circulation 1999; 100: 96-102.
- 31-). Hwang SJ, Ballantyne CM, Sharrett AR, et al. Circulating adhesion molecules VCAM-1, ICAM-1, and E-selectin in carotid atherosclerosis and incident coronary heart disease cases. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. Circulation 1997; 96; 4219-4225.
- 32-). Ridker PM, Hennekens CH, Roitman-Johnson B, et al. Plasma concentration of soluble intercellular adhesion molecule 1 and risks of future myocardial infarction in apparently healthy men. Lancet 1998; 351: 88-92.
- 33-). Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa : 1377-1387
- 34-) Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109
- 35-) The Merck Manual of Diagnosis and Therapy. Sixteenth Edition. Robert Berkow, M. D. , Editör-in-Chief. Andrew J. Fletcher, M. B., B. Chir., Assistant Editor. Published by, Merck Research Laboratories. Division of MERCK □ CO., INC. Rahway, N.J. 1992. Sayfa, 409-413.
- 36-) Thompson GR : A Handbook of hyperlipidaemia. Current Science Ltd. London, 1990
- 37-) Atlas of Coroner Artery Disease , Lippincott - Publishers Türkçesi Yelkovan Yayıncılık 2000; Sayfa 23-54
- 38-) İç Hastalıkları. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474
- 39-) Fast Facts- Hyperlipidaemia 2001 Paul Durrington, Allan Sniderman 1. Baskısının Türkçesi. Editör: Uzm Dr. Arif Nihat Dursun; Çeviri; Dr. Bülent Genç. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. Sayfa 18-28.
- 40-) Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis : a perspective for the 1990s. Nature 1993; 362: 801-809

- 41-) Mahley RW. Aterogenezin Hücresel ve Moleküler Biyolojisi Kolesterol Taşınması ve Lipoprotein Metabolizması. (Ed'ler: Gökdemir O, Paloğlu KE), MSD İlaçları A. Ş. , İstanbul,1993
- 42-) Harrison DG. Endotelial function and oxidant stress. Clin Cardiol 1997; 20: II-11-II-17
- 43-) Gibbons H. Endothelial function as a determinant of vascular function and structure : a new therapeutic target. Am J Cardiol 1997; 79: 3-8
- 44-) Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 1980; 288: 373-6
- 45-) Steinberg HO, Bayazeed B, Hook G, et al. Endotelial dysfunction is associated with cholesterol levels in the high normal range in humans. Circulation 1997; 96: 3287-3293
- 46-) Van der Wal AC, das PK, Tigges AJ, et al. Adhesion molecules on the endothelium and mononuclear cells in human atherosclerotic lesions. Am J Pathol 1992; 141: 1427-33
- 47-) Jackson CM, Nemerson Y. Blood coagulation. Annu Rev Biochem. 1980; 49: 765
- 48-) Heldin CH, Westermarck B, Wasteson A. Platelet-derived growth factor, purification and partial characterization. Proc Natl Acad Sci 1979; 76: 3722-3726
- 49-) Majerus PW, Miletich JP, Kane WP, et al. The formation of thrombus platelet surface. In Mann KG, Taylor FB Jr eds. The regulation of coagulation. New York: Elsevier 1980; 215
- 50-) Stary H, Chandler A, Dinsmore R, et.al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions of Council on Atherosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995; 92: 1355-1374
- 51-) Van Der Wal A, Becker AE. Atherosclerotic plaque rupture – pathologic basis of plaque stability and instability. Cardiovasc Res 1999; 41: 334-344
- 52-) Stary HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. Arteriosclerosis 1989; 9: 1-19
- 53-) Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 02-5215 September 2002
- 54-) Türk Kardioloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002.
- 55-) Babiak J, Rudel LL. Lipoproteins and atherosclerosis. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1987; 1:515
- 56-) Goldstein JL, Kita T, Brown MS. Defective lipoprotein receptors and atherosclerosis : Lessons from an animal counterpart of familial hypercholesterolemia. N Eng J Med 1983; 309:288

- 57-) Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1996; 16:831
- 58-) Flavahan NA. Atherosclerosis or lipoprotein induced endothelial dysfunction: Potential mechanisms underlying reduction in EDRF/ nitric oxide activity. *Circulation* 1992; 85:1927
- 59-) Treasure CB, Klein JL, Weintraub WS, et al. Beneficial effects of cholesterol-lowering therapy on the coronary endothelium in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med* 1995; 332: 481
- 60-) Anderson TJ, Meredith IT, Yeung AJ, et al. The effect of cholesterol-lowering and antioxidant therapy on the coronary endothelium-dependent coronary vasomotion. *N Engl J Med* 1995; 332:488
- 61-) Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risk of ischaemic heart disease? *BMJ* 1994; 308:367
- 62-) Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. IN: Rifkind BM,ed. *Lowering Cholesterol in High Risk Individuals and Populations*. New York: Marcel Dekker; 1995:33
- 63-) Endo AL. The discovery and development of HMG-CoA reductase inhibitors. *J Lipid Res* 1992;33:1569
- 64-) Grundy SM. HMG-CoA reductase inhibitors for treatment of hypercholesterolemia. *N Engl J Med* 1988;319:24
- 65-) Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. *N Engl J Med* 1996; 335:1001
- 66-) Lipid Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. *N Engl J Med* 1998;339:1349
- 67-) Scandinavian Simvastatin Survival Study. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study. *Lancet* 1994; 344:1383
- 68-) Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1301
- 69-) Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with

- lovastatin in men and women with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. JAMA 1998; 279:1615
- 70-) Brown BG, Zhao XQ, Sacco DE, et al. Lipid lowering and plaque regression: New insights into prevention of plaque disruption and clinical events in coronary disease. Circulation 1993;87:1781
- 71-) Holmes CL, Schulzer M, Mancini GBJ. Angiographic results of lipid-lowering trials: A systematic review and meta-analysis. In: Grundy SM, ed. Cholesterol-Lowering Therapy: Evaluation of Clinical Trial Evidence. New York: Marcel Dekker; 1999:191
- 72-) National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda; MD: National Institutes of Health, NHLBI; 1998
- 73-) Cater NB, Grundy SM. Lowering serum cholesterol with plant sterols and stanols: Historical Perspectives. In: Nguyen TT, ed. Postgraduate Medicine Special Report: New Developments in Dietary Management of High Cholesterol. New York: McGrawHill; 1998:6
- 74-) Van Horn L. Fiber, lipids, and coronary heart disease: A statement for healthcare professionals from the Nutrition Committee, American Heart Association. Circulation 1997; 95:2701
- 75-) Grundy SM. The optimal ratio of fat-to carbohydrate in the diet. Annu Rev Nutr 1999;19:325
- 76-) Lee TH, Cleeman JI, Grundy SM, et al. Clinical goals and performance measures for cholesterol management in secondary prevention of coronary heart disease. JAMA 2000; 283:294
- 77-) Grundy SM, Balady GJ, Criqui M, et al. When to start cholesterol lowering therapy in patients with coronary heart disease: A statements for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. Circulation 1997; 95:1683
- 78-) Gordon DJ, Probselt JL, Garrison JW, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease: Four perspective American Studies. Circulation 1989; 79:8-15
- 79-) Genest J Jr, Martin Munley SS, McNamara SS, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation 1992; 85: 2025-33.
- 80-) Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, et al. Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Research Clinics Program Prevalence Study. Circulation 1980; 62 (4Pt):IV70-6.
- 81-) Wolf RN, Grundy SM. Influence of weight reduction on plasma lipoproteins in obese patients. Arteriosclerosis 1983; 3:160-9.

- 82-) Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, et al. The effects of plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without exercise, in overweight men and women. *N Engl J Med* 1991; 325:461-6.
- 83-) Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM, et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A-1 and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 1992; 19:792-802.
- 84-) Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis and coronary artery disease. (the PROCAM experience). *Am J Cardiol* 1992; 70:733-737.
- 85-) Robinson D, Ferns JA, Bevan EA, et al. High density lipoprotein subfractions and coronary risk factors in normal men. *Arteriosclerosis* 1987; 7: 341-346.
- 86-) ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article. A Report of the American College of Cardiology/ American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) *Circulation* 2003; 107: 149
- 87-) Criqui MH, Heiss G, Chon K, et al. Plasma triglyceride level and mortality from coronary heart disease. *NEJM* 1993; 328: 1220-1225
- 88-) Reaven GM. Insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia: role in hypertension, dyslipidemia, and coronary heart disease. *Am Heart J.* 1991; 121:1283-1288.
- 89-) Grundy SM, Vega GL. Two different views of the relationship of hypertriglyceridemia to coronary heart disease: Implications for treatment. *Arch Intern Med.* 1992;152:28-34.
- 90-) Assmann G, Schulte H, Funke H, et al. The emergence of triglycerides as a significant independent risk factor in coronary artery disease. *Eur Heart J.* 1998; 19 (suppl M): M8-M14.
- 91-) Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyceridemia as a cardiovascular risk factor. *Am J Cardiol.* 1998; 81: 7B-12B.
- 92-) Grundy SM. Hypertriglyceridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. *Am J Cardiol* 1998; 81:18B
- 93-) Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyceride level as a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk* 1996; 3:213
- 94-) Miller NE. High-density lipoprotein: A major risk factor for coronary atherosclerosis. *Baillieres Clin Endocrinol Metab* 1987; 1:603
- 95-) Vega GL, Grundy SM. Hypoalphalipoproteinemia (low high-density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7:209
- 96-) Kba S, Hirano T, Shibata M et al. Remarkably high prevalence of small dense Low

Density Lipoprotein particles in Japanese men with coronary heart disease, irrespective of the presence of diabetes. JACC 2001 Supl(A); 1128-173 : 248-A.

97-) Frick MH, Elo O, Haapa K, et al. Helsinki Heart Study: Primary-prevention trial with gemfibrozil in middle-aged men with dyslipidemia. Safety of treatment, changes in risk factors, and incidence of coronary heart disease. N Engl J Med 1987; 317:1237

98-) Carlson LA, Rosenhamer G. Reduction of mortality in Stockholm Ischaemic Heart Disease Secondary Prevention Study by combined treatment with clofibrate and nicotinic acid. Acta Med Scand 1988; 223:405

99-) Goldbourt U, Brunner D, Behar S, et al. Baseline characteristics of patients participating in Bezafibrate Infarction Prevention (BIP) Study. Eur Heart J 1998; 19:H42

100-) Ericsson CG, Hamsten A, Nilsson J, et al. Angiographic assessment of effects of bezafibrate on progression of coronary artery disease in young male postinfarction patients. Lancet 1996; 347:849

101-) Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. N Eng J Med 2000; 342:454-60

102-) Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. Circulation 1991; 83:1692-7

103-) MacMahon S, Peto R, Cutler J, et al. Blood pressure, stroke and coronary heart disease: Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. Lancet 1990; 335: 765

104-) Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and risks of stroke and of coronary heart disease. Br Med Bull 1994; 50: 272

105-) Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. JAMA 2003; 289: 2560-2572

106-) Van den Hoogen PCW, Feskens EJM, Jaglekerke NJD. The relation between blood pressure and mortality due to coronary heart disease among men in different parts of the world. N Eng J Med 2000; 342: 1

107-) Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment. JAMA 1996; 275: 1571

108-) Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. N Eng J Med 1981; 305:1483-9

109-) Franklin SS, Khan SA, Wong ND, et al. Is pulse pressure useful in predicting risk for

- coronary heart disease ? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354
- 110-) Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the antihypertensive and lipid lowering treatment. *Am J Hipertens* 1996; 9:342
- 111-) Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/ AHA/ ACPASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina : A report of the American College of Cardiology / American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients with Chronic Stable Angina. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33:2092
- 112-) US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease _ A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office; 1983
- 113-) Castelli WP, Garrison RJ,Dawber TR,et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109
- 114-) Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D,et al. Smoking and myocardial infarction. *Lancet* 1975; 1: 415-419.
- 115-) Fielding JE, Phenov KJ. Health effects oh involuntary smoking. *N Eng J Med* 1988; 319: 1452
- 116-) Glantz SA, Parmley WW. Passive smoking and heart disease: Mechanisms and risk. *JAMA*, 1995; 273: 1047
- 117-) He J, Vupputuri S, Allen K, et al.Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta- analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999; 340: 920
- 118-) Frei B, Forte TM, Ames BN. et al. Gas phase oxidants of cigarette smoke induce lipid peroxidation and changes in lipoprotein properties in human blood plasma: Protective effects of ascorbic acid. *Biochem J* 1991; 277: 133
- 119-) Celermajer DS,Sorensen KE,Georgakopoulos D. et al. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible improvement of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149
- 120-) Rival J, Riddle JM, Stein PD. Effects of chronic smoking on platelet function. *Thromb Res* 1987; 45: 75
- 121-) Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking : A report from the Framingham study. *Lancet* 1974 ; 2: 1345
- 122-) Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, et al. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. *Circulation* 1991; 83 : 1194
- 123-) Hermanson B,Omenn GS, Kronmal RA,et al. Benefical six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease: Results from the CASS Registry. *N Eng J Med* 1988; 319: 1365

- 124-) Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease : A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134
- 125-) Haffner SM, Letho S, Ronnema T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229
- 126-) Stona PH, Muller JE, Hartwell T, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14:49
- 127-) Smith JW, Marcus FI, Serokman R. Prognosis of patients with diabetes mellitus after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1984; 54:718
- 1281-) Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: The Framingham Study. *JAMA* 1988; 260: 3456
- 129-) Walden CE, Knopp RH, Wahl PW, et al. Sex differences in the effect of diabetes mellitus on lipoprotein triglyceride and cholesterol concentrations. *N Eng J Med* 1984; 311: 953
- 130-) Meinert CL, Knatterud GL, Prout TE, et al. A study of the effects of hypoglycemic agents on vascular complications in patients with adult-onset diabetes : II. Mortality results. *Diabetes* 1970; 19: 789
- 131-) Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. *N Eng J Med* 1993; 329: 977-86
- 132-) UK Prospective Diabetes Study Group. Intensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). *Lancet* 1998; 352: 837
- 133-) UK Prospective Study Group. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes. UKPDS 38. *Br Med J* 1998;317:703-13
- 134-) HOPE (Heart Outcomes Prevention Evaluation) Study Investigators. Effects of ramipril on cardiovascular and microvascular outcomes in people with diabetes mellitus: results of the HOPE Study and MICRO-HOPE Study. *Lancet* 2000; 355:253-9
- 135-) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al: Renoprotective effect of the angiotensinreceptor

- antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. N Engl J Med 2001;345:851-60
- 136-) Gundersen T, Kjekshus J. Timolol treatment after myocardial infarction in diabetic patients. Diabetes Care. 1983; 6: 285
- 137-) Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. Circulation 1998; 97: 2099
- 138-) National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. Arch Int Med 2000; 160: 2581-9.
- 139-) Calle EE, Thun MJ, Pettrilli JM, et al. Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Eng J Med 1999; 341: 1097
- 140-) Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. Int J Ang 1995; 4: 94-8.
- 141-) Reaven GM. Insulin resistance and its consequences: Non- insulin dependent- diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeFoith, Taylor SI, Olefsky JM, eds. Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lippincott-Reaven; 1996:509
- 142-) Clinical Obesity / Edited by Peter G. Kopelman and Michael Stock, 1998. Birinci baskısının Türkçesi. Klinik Obezite 2000. And Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. Sayfa 1,2,3.
- 143-) Seidell J, Verschuren M, van Leer E et al. Overweight, underweight and mortality. Arch Intern Med 1996; 156: 958-63.
- 144-) Hubert HB, Feinleib M, MacNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease : A 26 year follow-up of participants in the Framingham Heart Study. Circulation 1983; 67: 968
- 145-) Jousilahti P, Tuomilehto J, Vartiainen E, et al. Body weight, cardiovascular risk factors, and coronary mortality. Circulation 1996; 93: 1372-9
- 146-) Alpert JS, Flinn RS, Flinn IP. So what's wrong with being fat? Eur Heart J 2001; 22: 10-1.
- 147-) Ashton WD, Nanchahal K, Wood DA. Body mass index and metabolic risk factors for coronary artery disease in women. Eur Heart J 2001;22: 46-55.
- 148-) Onat A. Yüzyıl dönümünde Türk erişkinlerinde koroner risk haritası ve koroner kalp hastalığı. İstanbul: Mas Matbaacılık AŞ; 2001.
- 149-) Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ et al. Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. Am J Clin Nutr 1995; 62: 350-7.
- 150-) Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. Circulation 1996; 94:857

- 151-) Hambrecht R, Niebauer J, Marburger C, et al. Various intensities of leisure time physical activity in patients with coronary artery disease: Effects on cardiorespiratory fitness and progression of coronary atherosclerotic lesions. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22:468
- 152-) Haskell WL. Sedentary lifestyle as a risk factor for coronary heart disease. In: Pearson TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas: American Heart Association; 1994:173
- 153-) Scholler DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? *Am J Clin Nutr* 1997;66:239-46
- 154-) Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. *N Eng J Med* 1996;334:1298-1303
- 155-) Helmrigh SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD.Jr: Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *N Eng J Med* 1991;325:147-52
- 156-) Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension* 2000;35:838-43
- 157-) Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW: An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedantary patients to reduce the risk of chronic health conditions. *Mayo Clin Proc* 2002;77:165-73
- 158-) Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, et al: Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000;342:454-60
- 159-) Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, et al: Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991;83:1692-7
- 160-) Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, et al: Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. *Chest* 1998;114:902-6
- 161-) Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981;305:1483-9
- 162-) Siscovick DS, Weiss NS, Fletcher RH, et al: The incidence of primary cardiac arrest during vigorous exercise. *N Eng J Med* 1984;311:874-7
- 163-) Pate RR, Pratt M, Blair SN, et al: Physical activity and public health: a recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. *JAMA* 1995;273:402-7
- 164-) McGinnis JM, Foege W. Actual causes of death in United States. *JAMA* 1993; 270:2207
- 165-) Kesteloot H, Joossens JV. Nutrition and international patterns of disease. In: Marmot M, Elliot P, eds. *Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health*.

Oxford: Oxford University Press; 1993;152

166-) Keys A. Seven Countries: A Multivariate Analysis of Death and Coronary Heart Disease. Cambridge: Harvard University Press; 1980

167-) Epstein FH. The relationship of lifestyle to international trends in CHD. *Int J Epidemiol* 1989; 18(3 suppl): S203

168-) INTERSALT Cooperative Research Group. Intersalts: An international study of electrolyte excretion and blood. *BMJ* 1988; 297:319

169-) De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, et al. Mediterranean diet, traditional risk factors, and the rate of cardiovascular complications after myocardial infarction: Final report of The Lyon Diet Heart Study. *Circulation* 1999; 99:779

170-) Watts GF, Lewis B, Brunt JN, et al. Effect on coronary artery disease of lipid-lowering diet, or diet plus cholestyramine, in the St Thomas' Atherosclerosis Regression Study (STARS). *Lancet* 1992; 329:563

171-) Ornish D, Brown SE, Scherwitz LW, et al. Can lifestyle changes reverse coronary heart disease? The Lifestyle Heart. *Lancet* 1990; 336:129

172-) Leren P. The Oslo diet-heart study: Eleven year report. *Circulation* 1970; 42:935

173-) Puska P, Salonen JT, Nissien A, et al. Change in risk factors for coronary heart disease during 10 years of a community intervention programme (North Karelia Project). *BMJ* 1983; 287:1840

174-) Linchtenstein AH, Van Horn L. Very low fat diets. *Circulation* 1998; 98:935

175-) Kris- Etherton PM. AHA Science Advisory: Monounsaturated fatty acids and risk of cardiovascular disease. American Heart Association, Nutrition Committee. *Circulation* 1999; 100:1253

176-) Castelli WP. Epidemiology of coronary heart disease: The Framingham Heart Study. *Am J Med* 1984; 76:4

177-) Thom TJ. Cardiovascular disease mortality among United States woman. In: Eaker ED, ed. *Coronary Heart Disease in Women*. New York: Hay market Doyma; 1987

178-) Hopkins PN, Williams RR. Human genetics and coronary heart disease: A public heart perspective. *Annu Rev Nutr* 1989; 9:303

179-) Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart diseases in a high incidence area. *Br Heart J* 1979; 42:294

180-) Williams RR, Hopkins PN, Wu LL, et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. *Primer in Preventive Cardiology* . Dallas: American Heart Association; 1994:93

181-). Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 607-19.

- 182-) Steel DM, Whitehead AS. The major acute phase reactants: C reactive protein. Serum amyloid P component and serum amyloid A protein. *Immunol Today* 1994; 15: 81-83
- 183-) Gabay C, Kushner I. Acute phase proteins and other systemic response to inflammation. *N. Eng J Med.* 1999 ; 340: 448-454
- 184-) Wigmore SJ, Fearon KCH, Maingay JP. Interleukin-8 can mediate acute phase production by isolated human hepatocytes. *Am J Physiol* 1997 ; 273: E720-726
- 185-) Mackiewicz A. Shooltink H, Henrich PC ve ark. Complex of soluble human IL-6 receptor / IL-6 up regulates expression of acute phase proteins. *J. Immunol* 1992; 149: 2021-2027
- 186-) Ridker PM, Rifai N, Clearfield M ve ark. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N. Eng J Med.* 2001 ; 344:1959-1965
- 187-) Ikonomidis I, Andreotti F, Economou E, et al. Increased proinflammatory cytokines in patients with chronic stable angina and their reduction by aspirin. *Circulation* 1999; 100: 793-798
- 188-) Anzai T, Yoshikawa T, Shiraki H ve ark. C reactive protein as a predictor of infarct expansion and cardiac rupture after Q-Wave acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 96: 778-784
- 189-) Rettersol L, Eikvar L, Bohn M ve ark. C reactive protein predicts death in patients with previous premature myocardial infarction A 10 year follow up study. *Atherosclerosis* 2002; 160: 433-440
- 190-) Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in “active” coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-72.
- 191-) Yamashita H, Shimada K, Seki E, Mokuno H, Daida H. Concentrations of interleukins, interferon, and C-reactive protein in stable and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2003; 91: 133-6.
- 192-) Haverkate F, Thompson SG, Pyke SDM, Gallimore JR, Pepys MB, for the European Concerted Action on Thrombosis and Disabilities Angina Pectoris Study Group. Production of C-reactive protein and risk for coronary events in stable and unstable angina. *Lancet* 1997; 349: 462-6.
- 193-) Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med* 2002; 347: 1557-65.
- 194-) Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, et al. C- Reactive Protein as a cardiovascular risk factor. More than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96-102
- 195-) Lagrand WK, Niessen WM, Wolbink GJ, et al. C-Reactive protein colocalizes with

complement in human hearts during acute myocardial infarction. *Circulation* 1997; 95: 97-103

196-) Buerke M, Murohara T, Lefer AM. Cardioprotective effects of a C1 Esterase inhibitor in myocardial ischemia and reperfusion. *Circulation* 1995; 91: 393-402

197-) Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, et al. C-Reaktiv protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Eng J Med*. 2000; 342: 836-843

198-) Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481-2485

199-) Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct global risk assessment in primary prevention of cardiovascular disease. *Circulation* 2001; 103: 1813-1818

200-) Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168

201-) Pasceri V, Chang J, Willerson JT, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerosis drugs. *Circulation* 2000; 103: 2531-2534

202-) Verma S, Li SH, Badiwala MV, et al. Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation* 2002; 105: 1890- 1896

203-) Verma S, Wang CH, Li SH, et al. A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis. *Circulation* 2002; 106: 913-919

204-) Venugopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases e NOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation* 2002; 106: 1439-1441

205-) Paul E, Szmitko, Chao-Hung Wang, Richard D, et al. New markers of inflammation and endothelial cell activation. Part I. *Circulation* 2003; 108: 1917

206-)Thadani U. Medical therapy of stable angina pectoris. *Medical therapy of stable angina pectoris*.

207-)Thadani U, Chohan A. Chronic stable angina pectoris. Strategies for effective drug therapy. *Postgrad Med*. 1995 Dec;98(6):175–6, 179–83

208-)Braunwald E,Sobel B. Coronary blood flow and myocardial ischemia. In Braunwald E,ed.heart disease a textbook of cardiovascular medicine, 1988:1191–221

209-)Asirvatham S, Sebastian C, Thadani U. Choosing the most appropriate treatment for stable

- angina. Safety considerations *Drug Saf*. 1998 Jul;19(1):23–44
- 210-)Thadani U. Treatment of stable angina *Curr Opin Cardiol*. 1999 Jul;14(4):349–58
- 211-) Werns SW, Walton JA, Hsia HH, Nabel EG, Sanz ML, Pitt B. Evidence of endothelial dysfunction in angiographically normal coronary arteries of patients with coronary artery disease. *Circulation*. 1989 Feb;79(2):287–91
- 212-) Gibbons RJ, Balady GJ, Beasley JW, Bricker JT, Duvernoy WF, Froelicher VF ACC/AHA guidelines for exercise testing: executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Exercise Testing). *Circulation*. 1997 Jul 1;96(1):345–54.
- 213-) Ritchie JL, Bateman TM, Bonow RO, Crawford MH, Gibbons RJ, Hall RJ Guidelines for clinical use of cardiac radionuclide imaging: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on assessment of diagnostic and therapeutic cardiovascular procedures (Committee on Radionuclide Imaging)--developed in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology *J Nucl Cardiol*. 1995 Mar-Apr;2(2 Pt 1):172–92.
- 214-) Verani MS. Pharmacologic stress myocardial perfusion imaging *Curr Probl Cardiol*. 1993 Aug;18(8):481–525.
- 215-) Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, Douglas PS, Faxon DP, Gillam LD, Kimball TR, Kussmaul WG, Pearlman AS, Philbrick JT, Rakowski H, Thys DM, Antman EM, Smith SC Jr, Alpert JS, Gregoratos G, Anderson JL, Hiratzka LF, Faxon DP, Hunt SA, Fuster V, Jacobs AK, Gibbons RJ, Russell RO; ACC; AHA; ASE. ACC/AHA/ASE 2003 Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography: summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *J Am Soc Echocardiogr*. 2003 Oct;16(10):1091–110
- 216-) Fraker TD Jr, Fihn SD; 2002 Chronic Stable Angina Writing Committee; American College of Cardiology; American Heart Association, Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS, Ferguson TB Jr, Gardin JM, O'Rourke RA, Williams SV et al. *J Am Coll Cardiol*. 2007 chronic angina focused update of the ACC/AHA 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines Writing Group to develop the focused update of the 2002 guidelines for the management of patients with chronic stable angina. 2007 Dec 4;50(23):2264–74
- 217-) Ross R Atherosclerosis is an inflammatory disease *Am Heart J*. 1999 Nov;138(5 Pt 2):S419–20

- 218-) Davies MJ Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. The Paul Dudley White Lecture 1995. *Circulation*. 1996 Oct 15;94(8):2013–20
- 219-) DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS, Spores J, Eugster GS, Judge TP, Hinnen ML. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction *N Engl J Med*. 1986 Aug 14;315(7):417–23
- 220-). Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernández-Avilés F, Fox KA, Hasdai D, Ohman EM, Wallentin L, Wijns W Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(13):1598–660
- 221-) Davies MJ, Thomas AC. thrombosis and acute coronary arter lesions in sudden cardiac ischemic death. *N England J Med* 1984;310:1137–40
- 222-). DeWood MA, Spores J, Notske R, Mouser LT, Burroughs R, Golden MS, Lang HT Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction *N Engl J Med*. 1980 Oct 16;303(16):
- 223-). Andreotti F, Kluft C Circadian variation of fibrinolytic activity in blood. *Chronobiol Int*. 1991;8(5):336–51
- 224-). Antman E et al. Myocardial infarction redefined A concensus document of the joint European Society of Cardiology /American of cardiology comitte for the redefinition of myocardial infarction.
- 225-) Goldberg R,Gore J,Alpert J,et al. Incidence and case fatality rates of acute myocardial infarction(1975-1984):the Worcester Heart Attack Study. *Am Heart J*.1988;115:761-767.
- 226-). Gilbert W,Lewis L,Erb R,et al. Early detection of acute myocardial infarction in patients presenting with chest pain and nondiagnostic ECGs:serial CKMB sampling in the emergency department. *Ann Emerg Med*.1990;19:1359-1366.
- 227-). Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease:report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical. *Circulation* .1979;56:607-9.
- 228-). Phibbs B,Marcus F,Marriott HJ,et al. Q wave versus non-Qwave myocardial infarction:a meaningless distinction. *J Am Coll Cardiol* 1999;33:576-82.
- 229-). Goodman SG,Langer A,Ross AM,et al. Non-Q wave versus Q-wave myocardial infarction after thrombolytic therapy:angiographic and prognostic insights from the global utilization of streptokinase and tissue plasminogen activator for occluded coronary arteries-I angiographic substudy,GUSTO-1 angiographic investigations. *Circulation*. 1998;97:444-50.
- 230-). Zaacks SM,Liebson PR,Calvin JE,et al.Unstable angina and non-Q wave myocardial infarction:does the clinical diagnosis have therapeutic implications? *J Am Coll Cardiol* 1999;33:107-18.

- 231-). Willich SN,Linderer T,Wegscheider K,et al.Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study:absence with prior beta-adrenergic blockade;ISAM study group. *Circulation* . 1989;80:853-8.
- 232-). Kono T,Morita H,Nishina T,et al. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1996;27:774-8.
- 233-). Maemure K,Layne MD,Watanabe M,et al. Molecular mechanisms of morning onset of myocardial infarction. *Ann N Y Acad Sci* . 2001;947:398-402.
- 234-). Fayad ZA,Fuester V. Clinical imaging of the high risk or vulnerable atherosclerotic plaque. *Circ Res* .2001;89:305-16.
- 235-). Andreotti F,Porto I,Crea F,Maseri A. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease:review of population association studies. *Heart*. 2002;87:107-112.
- 236-). Richardson PD. Biomechanics of plaque rupture:progress,problems and new frontiers. *Ann Biomed Eng* 2002;30:524-36.
- 237-). Ross R. Mechanisms of disease atherosclerosis-an inflammatory disease.*N Engl J Med* 1999;340:115-26.
- 238-). Moreno PR,Falk E,Palacios IF et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes implications for plaque rupture. *Circulation* 1994;90:775-8.
- 239-). Ambrose JA,Hjemdahl-Monsen CE et al. Angiographic demonstration of a common link between unstable angina pectoris and non-Q wave acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1988;61:244-7.
- 240-). Moreno PR,Bernardi VH,Lopez Cuellar J,et al. Macrophages,smooth muscle cells and tissue factor in unstable angina:Implications for cell-mediated thrombogenicity in acute coronary syndromes. *Circulation* 1996;94:3090-3097.
- 241-). Reimer KA,Jennings RB. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. *Lab invest* 1979;40:633-644.
- 242-). Falk E,Shah PK,Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671.
- 243-). Topol EJ, Van de Vert FJ. Acute myocardial infarction:Early diagnosis and management. In:Topol EJ,ed.Textbook of Cardiovascular Medicine.Philadelphia:Lippincott-Williams&Wilkins 2002;385-419.
- 244-). Gaudron P, Eilles C, Kugler I, Ertl G. Progressive left ventricular dysfunction and remodeling after myocardial infarction:Potential mechanism and early predictors. *Circulation* 1993; 87:755-763.
- 245-). Peterson ED, Hthaway WR, Zabel KM, et al. Prognostic significance of precordial ST segment depression during inferior myocardial infarction in the thrombolytic era: result in 16.521 patient. *J Am Coll Cardiol* 1996; 28:305:312.
- 246-). Claeys MJ, Bosmans J, Veenstra L, et al. Determinant and prognostik implications of

- persistent ST segment elevation after primary angioplasty for acute myocardial infarction: importance of microvascular injury on clinical outcome. *Circulation* 1999; 99:1972-1977.
- 247-). Reeder GS, Gersh BJ. Modern management of an acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol* 2000;25:677-782.
- 248-). Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 1107-9.
- 249-). Wu AH, Apple FS, Gibler WB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104-21.
- 250-). Saffe AS, Davidenko J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction in *Cardiology*, ed; Crawford MH, Dimarco JP, Mosby, London; 2001: 137-38.
- 251-). Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S et al. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC 2 invasive randomized trial; FRISC 2 investigators, fast revascularisation during instability in coronary artery disease. *Lancet* 2000;356:9-16.
- 252-). Adams JE III, Sicard GA, Allen BT, et al. Diagnosis of perioperative myocardial infarction with measurement of cardiac troponin I. *N Engl J Med* 1994;330:670-4.
- 253-). Galvani M, Ottani F, Ferini D, et al. Prognostic influence of elevated values of cardiac troponin I in patients with unstable angina. *Circulation* 1997;95:2053-9.
- 254-). Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:1107-1109.
- 255-). Adams J, Abendschein D, Jaffe A. Biochemical markers of myocardial injury: is MB creatine kinase the choice for the 1990s? *Circulation* 1993;88:750-763.
- 256-). Roberts R, Kleinman N. Earlier diagnosis and treatment of acute myocardial infarction necessitates the need for a "new diagnostic mind-set." *Circulation* 1994;89:872-881.
- 257-). Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000;342:1187-1195.
- 258-). Ahcar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of Acute Coronary Syndrome: American Academy of Family Physicians 2005;72:119-26.
- 259-). Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, et al. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. *Br Heart J* 1990;63:335-338.
- 260-). Zabel M, Hohnloser SH, Koster W, et al. Analysis of creatine kinase, CKMB, myoglobin and troponin T time activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation* 1993;87:1542-1550.
- 261-). Bairey CN, Shah PK, Lew AS, Hulse S. Electrocardiographic differentiation of occlusion

- of the left circumflex versus the right coronary artery as a cause of inferior acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987;60:456-459.
- 262-) Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, Hochman JS, Krumholz HM, Kushner FG, Lamas GA, Mullany CJ, Ornato JP, Pearle DL et.al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004 Aug 31;110(9):282–292
- 263-). Sones FMjr, Shirey EK. Cine coronary arteriography. *Mod Concepts Cardiovasc Dis*. 1962 Jul;31:735–8
- 264-). Amplatz K, Formanek G, Stanger P, Wilson W Mechanics of selective coronary artery catheterization via femoral approach. *Radiology*. 1967 Dec;89(6):1040–7
- 265-). Judkins MP. Selective coronary arteriography. I. A percutaneous transfemoral technic. *Radiology*. 1967 Nov;89(5):815–24
- 266-) Scanlon PJ, Faxon DP, Audet AM, Carabello B, Dehmer GJ, Eagle KA, Legako RD, Leon DF, Murray JA, Nissen SE, Pepine CJ, Watson RM, Ritchie JL, Gibbons RJ, Cheitlin MD, Gardner TJ, Garson A Jr, Russell RO Jr, Ryan TJ, Smith SC Jr. ACC/AHA guidelines for coronary angiography. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines (Committee on Coronary Angiography). Developed in collaboration with the Society for Cardiac Angiography and Interventions. *J Am Coll Cardiol*. 1999 May;33(6):1756–824
- 267-) Wilkins DT, Helfant RH, Vokonas PS, Gorlin R Coronary collateral circulation *N Engl J Med*. 1971 Aug 5;285(6):352–3.
- 268-) Heupler FA Jr. Syndrome of symptomatic coronary arterial spasm with nearly normal coronary arteriograms *Am J Cardiol*. 1980 Apr;45(4):873–81.
- 269-) Waters DD, Szlachcic J, Bonan R, Miller DD, Dauwe F, Theroux P Comparative sensitivity of exercise, cold pressor and ergonovine testing in provoking attacks of variant angina in patients with active disease *Circulation*. 1983 Feb;67(2):310–5
- 270-). Kemp HG, Evans H, Elliott WC, Gorlin R Diagnostic accuracy of selective coronary cinearteriography *Circulation*. 1967 Oct;36(4):526–33
- 271-). Detre KM, Wright E, Murphy ML, Takaro T. Observer agreement in evaluating coronary arteriograms. *Circulation*. 1975 Dec;52(6):979–86
- 272-) Austen WG, Edwards JE, Frye RL, Gensini GG, Gott VL, Griffith LS, McGoon DC, Murphy ML, Roe BB A reporting system on patients evaluated for coronary artery disease. Report of the Ad Hoc Committee for Grading of Coronary Artery Disease, Council on Cardiovascular Surgery, American Heart Association *Circulation*. 1975 ;51(4 Suppl):5–40.

- 273-) Arnett EN, Isner JM, Redwood DR, Kent KM, Baker WP, Ackerstein H, Roberts WC. Coronary artery narrowing in coronary heart disease: comparison of cineangiographic and necropsy findings. *Ann Intern Med.* 1979 Sep;91(3):350–6
- 274-) Roberts CS, Roberts WC. Cross-sectional area of the proximal portions of the three major epicardial coronary arteries in 98 necropsy patients with different coronary events. Relationship to heart weight, age and sex. *Circulation.* 1980 Nov;62(5):953–9
- 275-) Brown BG, Bolson E, Frimer M, Dodge HT. Quantitative coronary arteriography: estimation of dimensions, hemodynamic resistance, and atheroma mass of coronary artery lesions using the arteriogram and digital computation. *Circulation.* 1977 Feb;55(2):329–37
- 276-) Davis K, Kennedy JW, Kemp HG Jr, Judkins MP, Gosselin AJ, Killip T. Complications of coronary arteriography from the Collaborative Study of Coronary Artery Surgery (CASS)
- 277-) Johnson LW, Lozner EC, Johnson S, Krone R, Pichard AD, Vetrovec GW, Noto TJ. Coronary arteriography 1984–1987: a report of the Registry of the Society for Cardiac Angiography and Interventions. I. Results and complications. *Cathet Cardiovasc Diagn.* 1989 May;17(1):5–10
- 278-) Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al; INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet* 2004; 364: 937-52.
- 279-) Metabolik Sendrom Araştırma Grubu. METSAR sonuçları. XX.Ulusal Kardioloji Kongresi. Antalya, 2004.