

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

AKUT KORONER SENDROMDA APELİN DÜZEYLERİ

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Mehmet Sait GÜREVİN**

**TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Iğın KARACA**

**ELAZIĞ
2011**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof. Dr. Iğın KARACA

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Prof. Dr. Iğın KARACA _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

Biricik eşim ve dünyalar tatlısı kızım...

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim süresince bilgisinden ve tecrübesinden her zaman faydalandığım, Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Ilgın KARACA'ya, eğitimime büyük katkı sağlayan değerli hocalarım, Prof. Dr. Mehmet AKBULUT, Doç. Dr. M. Necati DAĞLI, Doç. Dr. Mustafa F. YAVUZKIR, Doç. Dr. Yılmaz ÖZBAY'a, tez çalışmama bilgileriyle önemli katkılarda bulunan; Fırat Üniversitesi Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç. Dr. Süleyman AYDIN'a, tezimin istatistik aşamasında büyük katkıları olan Uzm. Dr. Selçuk İLHAN'a teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve birçok güzelliği birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji servisi, ekokardiyografi ve katater laboratuvarında birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlara en içten teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca hayatımın her aşamasında sevgi, şefkat ve dualarıyla her zaman yanımda hissettiğim çok kıymetli anne ve babama sonsuz saygı ve şükranlarımı sunarım. Eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen, sevgisi ve yardımlarıyla her zaman yanımda olan sevgili eşime ve hayatımın anlamı canım kızım Zeynep Sude'ye sonsuz teşekkürler...

ÖZET

Koroner arter hastalığı, kardiyovasküler hastalıkların görülen en yaygın şekli olup günümüzde iyi tanımlanmış risk faktörleri ve tedavideki gelişmelere rağmen yüksek mortalite ve morbidite ile seyretmektedir. Akut koroner sendrom, koroner kan akımının ani olarak azalmasıyla ortaya çıkan klinik bir tablodur. Son dekatlarda koroner arter hastalığının, tanımlanmış risk faktörlerine yönelik iyileştirme çabalarına ve tedavideki gelişmelere rağmen insidansında anlamlı bir azalma olmayıp hala mortal seyredabilmektedir. Bu da araştırmacıları yeni risk faktörlerinin tanımlanmasına yönlendirmiştir. Adipoz doku adipositokin olarak adlandırılan farklı fizyolojik fonksiyonları olan çeşitli biyolojik aktif peptidler üretmektedir. Koroner arter hastalıklarında bilinen risk faktörlerinin yanı sıra çeşitli moleküllerin rol oynadığı bilinmektedir. Apelin kardiyovasküler sistem üzerine farklı etkileri olan nispeten yeni bir adipositokindir. Çalışmamızda akut koroner sendrom hastalarında serum apelin düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlandı.

Çalışmaya 40 akut koroner sendromlu ve 40 sağlıklı gönüllü bireyden oluşan kontrol grubu olmak üzere toplam 80 hasta alındı. Çalışmada rutin kan tetkiklerine ek olarak serum apelin düzeyleri, açlık kan şekeri ve lipid profili ölçülüp her hastanın VKİ kaydedildi.

Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında yaş ortalamaları ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$). Gruplar arasında apelin düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Akut koroner sendrom grubunda ortalama apelin düzeyi $0,75\pm 0,27$ ng/ml, kontrol grubunda ise $1,32\pm 0,39$ ng/ml saptandı.

Sonuç olarak akut koroner sendrom hastalarında serum apelin düzeylerini, normal popülasyondan istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptadık. Deneysel çalışmalarda ateroskleroz progresyonunu inhibe ettiği gösterilen apelinin, akut koroner sendromlu hastalarda düşük saptanması diğer etkenler dışlandığında koroner arter hastalığına zemin hazırladığını gösteriyor. Ancak apelinin koroner arter hastalığındaki rolü için daha kapsamlı ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, apelin

ABSTRACT

APELIN LEVELS IN ACUTE CORONARY SYNDROME

Currently, coronary artery disease is the most commonly seen form of cardiovascular disease and despite improvements in its treatments and well-defined risk factors it remains with high mortality and morbidity. Acute coronary syndrome is a clinical entity which emerges as a result of sudden reduction in the coronary blood flow. In recent decades, despite efforts to improve defined risk factors and the developments in treatments, the incidence of coronary artery disease is not decreased and still remains mortal. This guides the researchers to identify new risk factors. Adipose tissue produces several biologically active peptides, known as adipocytokine, which have different physiological functions. In addition to known risk factors, a variety of molecules are known to play a role in coronary artery diseases. Apelin is relatively a new adipocytokine that has different effects on the cardiovascular system. In our study, we aimed to evaluate serum apelin levels in patients with acute coronary syndrome.

Forty patients with acute coronary syndrome and the control group consisting of 40 healthy volunteers were included in the study. In addition to routine blood tests, serum apelin levels, fasting blood glucose and lipid profile were measured in each patient and these patients' BMI was recorded.

When groups were compared, statistically no significant difference was found between mean ages and BMI in terms of demographic features ($p > 0.05$). In terms of apelin levels, statistical significance was found between groups ($p < 0.05$). The mean apelin level was found $0,75 \pm 0,27$ ng / ml in acute coronary syndrome group, and $1,32 \pm 0,39$ ng / ml in the control group.

As a result, we determined that serum apelin levels in patients with acute coronary syndrome was found statistically lower than normal population. When other factors were excluded, this study shows that apelin provide a fertile soil for coronary artery disease through the detection of lower levels of apelin in patients with acute coronary syndrome and the inhibition of atherosclerosis by apelin showed in previous experimental studies. However, more comprehensive and further studies are needed for the role of apelin in coronary artery disease.

Key words: Acute coronary syndrome, apelin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
İTHAF	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
TABLO LİSTESİ	x
ŞEKİL LİSTESİ	xi
KISALTMALAR LİSTESİ	xii
1. GİRİŞ	1
1.1. Akut Koroner Sendrom	3
1.1.1. Tanım	3
1.1.2. Epidemiyoloji Ve Doğal Seyir	4
1.1.3. Fیزیopatoloji	5
1.1.3.1. Aterosklerozda Rol Alan Hücre ve Yapılar	11
1.1.3.1.1. Normal Arter Duvarı	11
1.1.3.1.2. Endotel Hücreleri	11
1.1.3.1.3. Düz Kas Hücreleri	13
1.1.3.1.4. Makrofajlar, T-Lenfositleri ve İmmünite	13
1.1.3.1.5. Trombositler	14
1.1.3.2. Aterogenezde Hasara Tepki Hipotezi	14
1.1.3.3. Ateroskleroz Gelişiminde Temel Basamaklar	15
1.1.3.3.1. Endotel Disfonksiyonu	15
1.1.3.3.2. LDL'nin Oksidasyonu ve Köpük Hücre Oluşumu	15
1.1.3.3.3. Lipid Çekirdeği (Lipid Core)'nin Oluşumu	16
1.1.3.3.4. Fibröz Kılıf (Fibrous Cap) Oluşumu	17
1.1.3.3.5. Plak Vaskülarizasyonu	17
1.1.3.3.6. Yeniden Biçimlenme (Remodelling)	17
1.1.3.3.7. İmmünitenin Rolü	18
1.1.3.3.8. İnflamasyon	18
1.1.3.3.9. Enfeksiyonlar	19

1.1.3.4. Aterosklerotik Lezyonların Sınıflandırılması	19
1.1.3.4.1. Klasik Sınıflama	19
1.1.3.4.2. Amerikan Kalp Birliği (AHA) Sınıflaması	21
1.1.3.5. Aterosklerotik Plağın Yapısı ile Oluşturduğu Klinik Tablo Arasındaki İlişki	23
1.1.3.5.1. Kararlı (Stable) Plak	23
1.1.3.5.2. Kararsız (unstable, vulnerable) Plak	24
1.1.3.6. Ateroskleroz Risk Faktörleri	24
1.1.3.6.1. Hipertansiyon	26
1.1.3.6.2. Sigara Kullanımı	26
1.1.3.6.3. Diabetes Mellitus	26
1.1.3.6.5. Metabolik Sendrom	28
1.1.3.6.6. Dislipidemi	28
1.1.3.6.7. Aterojenik Diyet	30
1.1.3.6.8. Egzersiz Azlığı (Sedanter Yaşam)	30
1.1.3.6.9. Yaş	30
1.1.3.6.10. Cinsiyet	31
1.1.3.6.11. Ailesel Predispozisyon	31
1.1.3.6.12. Ateroskleroz Gelişiminde Yeni Risk Faktörleri	31
1.1.3.6.12.1. CRP	31
1.1.3.6.12.2. Fibrinojen	32
1.1.3.6.12.3. Homosistein	32
1.1.3.6.12.4. Lipoprotein(α) [LP(α)]	32
1.1.3.6.12.5. Küçük LDL Partikülleri	33
1.1.4. Tanı ve Risk Değerlendirmesi	33
1.1.4.1. Klinik ortaya çıkış ve öykü	34
1.1.4.2. Tanı Yöntemleri	35
1.1.4.2.1. Fizik muayene	35
1.1.4.2.2. Elektrokardiyografi	36
1.1.4.2.3. Miyokard Hasar Belirteçleri	37
1.1.4.2.4. Ekokardiyografi ve girişimsel olmayan miyokard görüntülemesi	38
1.1.4.2.5. Koroner anatominin görüntülenmesi	39
1.1.4.2.6. Ayırıcı tamlar	40
1.1.4.3. Risk Değerlendirmesi	41
1.1.5. Tedavi	42
1.1.5.1. Anti-iskemik ilaçlar	43

1.1.5.2. Antikoagülanlar	44
1.1.5.3. Antitrombotik ilaçlar	44
1.1.5.4. Koroner revaskülarizasyon	45
1.2. Apelin	46
1.2.1. Apelin ve Kardiyovasküler Sistem	49
2. GEREÇ VE YÖNTEM	52
2.1. Hasta ve Kontrol Grubu	52
2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri	52
2.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	52
2.4. Kan Ölçümleri	53
2.5. İstatistiksel Değerlendirme	53
3. BULGULAR	54
4. TARTIŞMA	57
5. KAYNAKLAR	62
6. ÖZGEÇMİŞ	82

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörleri	25
Tablo 2. Metabolik sendrom tanı kriterleri	28
Tablo 3. Lipid düzeylerinin sınıflandırılması	29
Tablo 4. ST yükselmesi bulunmayan akut sendromları taklit edebilen kardiyak ve kardiyak olmayan durumlar	41
Tablo 5. Apelinin fizyolojik etkileri	49
Tablo 6. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri ortalaması	54
Tablo 7. AKS grubunda apelinin bazı parametrik verilerle korelasyonu	55
Tablo 8. Kontrol grubunda apelinin bazı parametrik verilerle korelasyonu	56

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1. Aterosklerotik plak ve aterosklerozda rol alan hücreler	7
Şekil 2. Aterosklerotik süreç	8
Şekil 3. LDL'nin oksidasyonu ve köpük hücre oluşumu	16
Şekil 4. Kardiyak belirteçlerin kanda yükselmesi	38
Şekil 5. Adipositokinler ve fonksiyonları	47
Şekil 6. Gruplar arası apelin düzeyleri ortalaması	55

KISALTMALAR LİSTESİ

ACE	:Anjiotensin Converting Enzim
ACTH	:Adrenokortikotropik hormon
ADH	:Antidiüretik hormon
ADP	:Adenozin difosfat
AKS	:Akut koroner sendrom
AKŞ	:Açlık kan şekeri
AMI	:Akut myokard infarktüsü
APJ	:Apelin reseptörü
aPTT	:Aktive parsiyel tromboplastin zamanının
ARB	:Anjiotensin Reseptör Blokörü
AT₁	:Anjiotensin II Tip 1 Reseptörü
bFGF	:Temel fibroblast büyüme faktörü
BT	:Bilgisayarlı Tomografi
CCR5	:Kemokin ko-reseptör 5
CK	:Kreatin kinaz
CK-MB	:Kreatin kinaz kas-beyin fraksiyonu
CMV	:Sitomegalovirus
CXCR4	:Kemokin ko-reseptör 4
COX-1	:Siklooksijenaz-1
CP	:Chlamydia pneumonia
CRP	:C-Reaktif Protein
DKH	:Düz kas hücresi
DM	:Diabetes Mellitus
DMAH	:Düşük molekül ağırlıklı heparin
EKG	:Elektrokardiyografi
HDL	:Yüksek dansiteli lipoprotein
HIV	:İnsan immün yetmezlik virüsü
hsCRP	:Yüksek duyarlılık C-Reaktif Protein
ICAM-1	:İntersellüler adezyon molekülü-1
IFN-α	:İnterferon- α
IFN-γ	:İnterferon- γ
IL	:İnterlökin

IVUS	:İntravasküler ultrasonografi
KABG	:Koroner arter bypass greft
KAH	:Koroner arter hastalığı
LDL	:Düşük dansiteli lipoprotein
LP(α)	:Lipoprotein(α)
M-CSF	:Monosit koloni uyarıcı faktör
MCP-1	:Monosit kemotaktik protein-1
MI	:Myokard infarktüsü
MMP	:Metalloproteinaz
MRG	:Manyetik rezonans görüntüleme
mRNA	:Mesajcı ribonükleik asit
NO	:Nitrik oksit
NOs	:Nitrik oksit sentaz
NSTEMI	:ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsü
PDGF	:Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PKG	:Perkütan koroner girişim
RAAS	:Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sistemi
STEMI	:ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü
SV	:Sol ventrikül
TG	:Trigliserid
TK	:Total kolesterol
TKD	:Türk Kardiyoloji Derneği
TNF-α	:Tümör nekroz faktör- α
Tn I	:Troponin I
Tn T	:Troponin T
UFH	:Fraksiyone olmayan heparin
USAP	:Kararsız angina pectoris
VCAM-1	:Damar hücresi adezyon molekülü-1
VEGF	:Vasküler endotelyal büyüme faktörü
VKİ	:Vücut kitle indeksi
VLA-4	:Çok geç aktivasyon molekülü-4
VLDL	:Çok düşük dansiteli lipoprotein

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ölümün önde gelen nedenlerinden olup, insidans ve prevalansı her dekatta artış göstermektedir (1). Koroner arter hastalığı (KAH) ise kardiyovasküler hastalıkların en yaygın şekli olup yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Koroner arter hastalığı koroner arterlerde progresif daralma ile seyredip, klinik ortaya çıkış şekilleri arasında ise sessiz iskemi, kararlı angina pectoris, kararsız angina pectoris (USAP), ST segment yükselmesiz miyokard infarktüsü (NSTEMI), ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMI), kalp yetmezliği ve ani ölüm vardır.

Akut koroner sendrom (AKS) ise koroner kan akımının ani olarak azalmasıyla ortaya çıkan akut miyokardiyal iskemi semptomlarının oluşturduğu, kararsız angina pectoris, ST yükselmesiz ve ST yükselmeli miyokard infarktüsü (Mİ) ile ani kardiyak ölümü kapsayan klinik bir durumdur (2, 3). Tipik göğüs ağrısı, elektrokardiyografik değişiklikler ile kardiyak enzim veya kardiyak spesifik proteinlerin kanda tespiti ile AKS tanısı konulur. Troponin T veya I ile CK-MB en sık kullanılan kardiyak markerlerdir (4).

Akut koroner sendrom koroner arterlerde aterosklerotik plağın bütünlüğünün bozulması sonucu ortaya çıkar (5). Plak üzerinde oluşan pıhtı çeşitli derecelerde koroner kan akımını bozar. Pıhtının yanı sıra değişik derecelerde koroner spazm da tabloya eşlik edebilir (6). Bu değişiklikler sonucunda klinikte ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsü, ST elevasyonsuz akut miyokard infarktüsü, kararsız angina pectoris tablosu ortaya çıkabilir (7).

Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl 1,4 milyon ve dünya çapında 4 milyondan fazla insan ST segment yükselmesiz AKS ve USAP tanısı ile hastaneye yatırılmaktadır (8, 9). Avrupa'da tüm akut tıbbi hastaneye yatışların çok büyük bir oranını göğüs ağrısı bulunan hastalar oluşturmaktadır. Göğüs ağrısı bulunan hastalar içinde akut koroner sendromu olanların ayırt edilmesi gerekmektedir. Günümüzde gelişmiş tedavi imkânlarına rağmen AKS hastalarında ölüm, Mİ ve yeniden hastaneye yatış oranları çok yüksektir.

Akut koroner sendrom hayatı tehdit edici bir aterotrombotik hastalık olduğundan, tanı ve tedavide acele edilmeli, uyarıcı semptom göğüs ağrısı olmakla

beraber semptomları ve elektrokardiyografik özellikleri net olmayan hastalarda tanıda güçlük çekilebilir.

Koroner arter hastalığı; yaygınlığı, neden olduğu mortalite ve morbidite göz önüne alındığında önlenmesi ve tedavisi konusunda tüm dünyada araştırmacıların üzerinde en fazla çalıştıkları hastalıklardan biri olmasına neden olmuştur. Bu çalışmalar sonucunda hastalığın gelişiminde rol oynayan birçok majör ve minör risk faktörü tanımlanmış, bunlardan değiştirilebilir risk faktörlerinin iyileştirilmesi ile hastalığın progresyonunda anlamlı bir iyileşme sağlanmıştır. Fakat tüm bunlara rağmen KAH'ın tüm dünyada hala mortalite ve morbiditenin en sık nedeni olmasına bağlı olarak yeni risk faktörlerinin tanımlanması ve tedavi arayışları devam etmektedir. Son yıllarda KAH'ın gelişim sürecinde üzerinde çalışılan moleküllerden biri de bir adipositokin olan apelinidir.

Yağ dokusu; bağ dokusunun özel bir tipidir ve adipositlerden oluşur. Adipoz doku içerdiği triaçilgliserollerin, gerektiğinde enerji amacıyla kullanılmak üzere depolandığı bir doku olarak tariflenmektedir. Adipositler yalnızca bir enerji deposu değil aynı zamanda fonksiyonel aktif hücreler olup farklı fizyolojik fonksiyonları olan çeşitli biyolojik aktif peptidler üretmektedirler. Bu peptidler adipositokin ya da adipokin olarak adlandırılmışlardır. Adipositokinlerin beyin, karaciğer, kalp ve iskelet kası gibi dokularda endokrin, otokrin ve parakrin etkileri mevcuttur.

Apelin kardiyovasküler sistem üzerine farklı etkileri olan nispeten yeni bir adipositokindir (10). Apelin G-Protein bağlı apelin reseptörünün (APJ) endojen ligandıdır, kardiyovasküler sistemde apelin reseptörleri aracılığı ile vasküler endotel hücrelerde ya da düz kas hücrelerinde güçlü endotel bağımlı vazodilatasyon, endotel bağımsız vazokonstriksiyon ve pozitif inotropik etki göstermektedir (11-13). Deneysel çalışmalar apelinin ateroskleroz progresyonunu inhibe ettiğini gösterse de insan verilerinde bu etkisi hakkındaki bilgiler sınırlıdır (14-16). Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda yapılan çalışmalarda erken safhada apelin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (17). Koroner arter hastalarında yapılan çok az çalışmada yine apelin düzeyleri düşük saptanmıştır.

Çalışmamızın amacı, kalp üzerindeki etkileri henüz yeni yeni tanımlanan, nispeten yeni bir molekül olan apelinin AKS hastalarındaki düzeylerini araştırıp,

serum apelin düzeyinin koroner arter hastalığı riskiyle ilişkisini saptamak ve hastalığın seyrinde apelinin prognostik bir faktör olup olmadığını göstermektir.

1.1. Akut Koroner Sendrom

1.1.1. Tanım

Kararlı anjina göğüste lokalize edilemeyen, fiziksel egzersiz veya emosyonel stres ile başlayan, 5-15 dakika süren, dinlenmekle veya dilaltı nitrogliserinle hafifleyen sıkıntı hissi ile karakterizedir.

Kararsız anjina ise üç özellikten en az birini içeren göğüs ağrısı olarak tanımlanır:

1. İstirahat halinde veya minimal fiziksel egzersizle başlayan, nitrogliserin verilmezse sıklıkla 20 dakikadan uzun süren,
2. Yeni başlayan şiddetli, künt ağrı olarak tanımlanan,
3. Kreşendo tarzında olan (öncekilerden daha sık, uzamış, daha şiddetli).

Kararsız anjinada olduğu gibi uzamış göğüs ağrısı olupta sürekli veya geçici ST segment çökmesi veya T dalga inversiyonu, T dalgalarının düzleşmesi veya başlangıçta hiçbir EKG değişikliği olmaksızın serum kardiyak belirteçleri olan kreatin kinaz kas-beyin fraksiyonu (CK-MB), Troponin T veya I veya ikisinin birlikte kanda artışı ile miyokard nekrozu ispat edilirse NSTEMI tanısı konulur. NSTEMI olan hastaların büyük bir kısmında Q dalgası gelişmez ve hastalar Q dalgasız myokard infarktüsü olarak eskiden takip edilirdi, ancak NSTEMI'lı hastaların çok azında Q dalgası gelişebilir (18).

Kardiyak troponinlerin tipik yükselişi ve kademeli düşüşü veya CK-MB'nin hızlı yükselişi ve hızlı düşüşüyle beraber aşağıdakilerden en az birinin varlığında STEMI tanısı konulur:

1. İskemik semptomlar,
2. EKG de patolojik Q dalgasının oluşumu,
3. İskemik EKG değişiklikleri (ST yükselmesi veya çökmesi),
4. Koroner artere girişim yapılmış olması,
5. Miyokard infarktüsünün patolojik bulgularının olması (otopside).

ST segment yükselmeli miyokard infarktüsünde tipik akut göğüs ağrısı ve süreklilik gösteren (20 dakikadan uzun) iki veya daha fazla komşu derivasyonda 1mm veya daha fazla ST segment elevasyonu olur.

Kararsız anjina pektoris, ST yükselmez ve ST yükselmeli miyokard infarktüsü ile ani kardiyak ölümü kapsayan klinik tabloların tümü AKS olarak adlandırılmaktadır (2, 3).

Akut STEMI acil reperfüzyon tedavisi gerektiren koroner arterde akut trombotik tıkanmaya bağlı gelişirken, USAP/NSTEMI genellikle sorumlu koroner arterde tam tıkanmaya yol açmayan ciddi daralmalardan kaynaklanmaktadır.

1.1.2. Epidemiyoloji ve Doğal Seyir

Tanı ve tedavideki gelişmelere rağmen koroner arter hastalığı tüm dünya ülkelerinde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. KAH'ın kişinin yaşam süresi ve kalitesini etkilemesi dışında toplumsal maliyeti de oldukça yüksektir (19, 20). Aterosklerotik kalp hastalıkları giderek yaygınlaşmakta olup gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde en önemli ölüm nedeni olmaya devam etmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibarıyla KAH'a bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin %13,7'sinden sorumludur ve her iki cinsiyette bir numaralı ölüm sebebinin oluşturur (21). 2005 yılında tüm dünyadaki ölümlerin %30'unun kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklandığı belirtilmiştir. Yine Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2020 yılında dünyadaki tüm ölümlerin %36'sı kardiyovasküler hastalıklara bağlı olarak gerçekleşecektir. Türk Kardiyoloji Derneği'nin (TKD) 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu KAH ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir (19).

Dünya sağlık örgütünün global bakış açısıyla hastalık yükünün gelişmekte olan ülkelerde gelişmiş ülkeler kadar etkileyici olduğu belirtilmektedir. Gelişmekte olan ülkelerde STEMI tedavisi için imkânların yetersizliğinden dolayı toplum temelinde önleyici programların güçlendirilmesi gerekmektedir (22). TKD tarafından yürütülen ve önemli verilerin elde edildiği, TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışması verilerine göre ülkemizde 60-69 yaş grubunda, koroner arter hastalığının prevalansı %14'ü aşmaktadır.

Hastanedeki mortalite STEMI hastalarında NSTEMI hastalarına göre daha yüksektir (sırasıyla, %7'ye karşı %5); fakat 6 ay sonunda her iki durumda da mortalite oranı çok benzerdir (sırasıyla, %12 ve %13) (23, 24). Hastaneye ulaşacak kadar yaşayan kişilerin uzun süreli izleminde ölüm oranlarının NSTEMI

bulunanlarda STEMI bulunanlara göre daha yüksek olduğu ve 4 yılsonunda 2 kat fark bulunduğu gözlenmiştir (25). Orta ve uzun süreli dönemdeki bu fark hasta profillerinin farklı olmasına bağlı olabilir; çünkü NSTEMI hastaları daha yaşlı olma eğilimi gösterir ve bu hastalarda diyabet, böbrek yetersizliği gibi komorbid hastalıklar daha sıktır. Bu fark ayrıca koroner arter ve damar hastalıkları yaygınlığının daha fazla olmasına veya enflamasyon gibi kalıcı tetikleyici faktörlere bağlı olabilir (26, 27).

1.1.3. Fizyopatoloji

Akut koroner sendromun patogenezinin temel olarak koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılmasının ardından trombüs oluşumuna bağlı olarak koroner arterin kısmi veya tam tıkanıklığı sorumludur. AKS gelişimine yol açabilecek beş patofizyolojik yol vardır, bunlar:

1. Aterosklerotik plak rüptürü ve trombüs oluşumu,
2. Dinamik daralma (varyant veya Prinzmetal anjinada olduğu gibi epikardiyal arterlerde spazm oluşumu veya küçük müsküler koroner arterlerde daralma),
3. İlerleyici mekanik daralma,
4. İnflamasyon, infeksiyon ya da ikisi birden,
5. Artmış miyokard oksijen ihtiyacı veya azalmış oksijen sunumuna bağlı sekonder anjina.

Akut koroner sendrom atağı geçiren her hastada bu patofizyolojik yolların bir ya da birkaçı rol alarak iskemi gelişimine yol açar. Bu yaklaşım tanıya giden yolda kolaylık sağlar ve AKS atağını tetikleyen nedeni ortaya koyarak tanı ve tedavi yaklaşımının belirlenmesine yardımcı olur.

Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolması ile karakterize arterlerin sertleşmesi anlamına gelen "arteriyoskleroz" grubunun en sık görülen ve en önemli formudur. Ateroskleroz, elastik arterler (aorta, karotis ve iliak arterler) ile büyük ve orta büyüklükteki musküler arterlerin (koroner ve popliteal arterler) hastalığı olup daha küçük arterleri nadiren etkilemektedir.

Ateroskleroz, büyük ve orta boy arterleri etkileyen halk arasında "damar sertleşmesi" olarak adlandırılan, arter duvarında başlayıp damar lümeninde tıkanmaya yol açan kronik, ilerleyici, fibroinflamatuvar bir süreçtir (28). Günümüzdeki bilgilere göre ateroskleroz, multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona

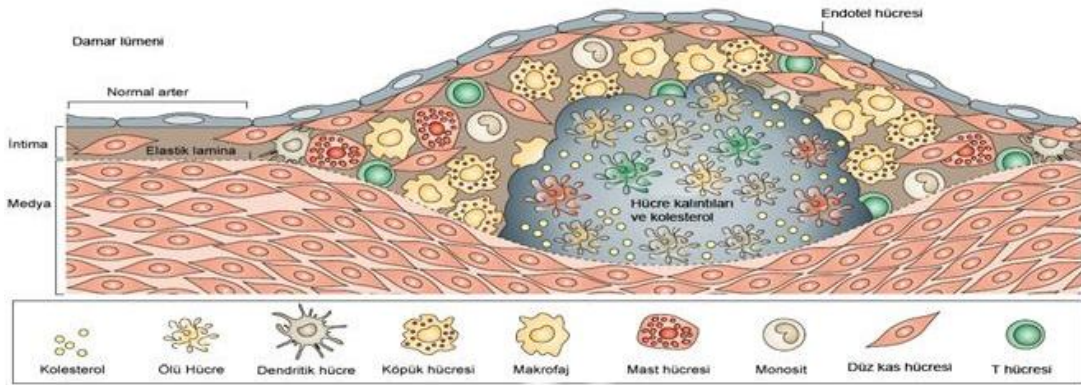
kadar her basamağında kronik enflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altta yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır (29). İmmün mekanizmaların metabolik risk faktörleri ile etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler. İnflamasyon, hastalığın başlangıcı ile progresyonunun yanı sıra plak yırtılmasında ve trombüs oluşumunda da önemli rol oynar (30, 31).

Aterosklerozun temel özelliği fibröz doku ve lipidden oluşan fokal plak veya ateromdur. Ateromlar büyük oranda kolesterolden oluşan fibröz bir şapka ile çevrili olan bir lipid çekirdeği içerirler. LDL'nin ve monosit kaynaklı makrofajların arteriyel intimaya geçmeleri ve burada birikmeleri ile yağlı çizgilenmeler oluşur. Yağlı çizgilenme aterosklerozun erken çocukluk döneminde görülen en erken bulgusudur.

Aterosklerozun ilk fazı histolojik olarak düz kas hücrelerinin ve ekstraselüler matriksin artışı ile beraber intimanın fokal kalınlaşmasıyla kendisini gösterir (32). Hematopoietik sistemden köken aldıkları düşünülen düz kas hücreleri intima içerisine doğru göç eder ve intima içerisinde prolifer olurlar (33). Bunu hücre içi ve dışı lipid depolanması izler ve yağlı çizgilenme meydana gelir. Yağlı çizgilenmede makrofajlar ve T hücreleri de bulunmaktadır. Dislipidemi başta olmak üzere çeşitli risk faktörlerinin tetiklediği endotel disfonksiyonu sonucu endotel hücrelerinden çeşitli adhezyon molekülleri, sitokinler, büyüme faktörleri salınır. İnflamatuvar hücrelerden salınan sitokinler ve büyüme faktörleri, düz kas hücreleri ve kollagen şapkası içeren fibrin ve yağdan oluşan aterom plağının oluşmasını uyarırlar. Bu lezyonlar genişledikçe intimaya daha fazla düz kas hücresi göçü olur. Yağlı çizgilenmenin iç katmanında bulunan düz kas hücreleri apoptoza uğramaya başlarlar, bu da daha fazla makrofajın bu bölgeye göçüne ve sitoplazmik kalıntılara neden olur. Bu kalıntılar belki de yağlı çizgilenmelerin aterosklerotik plaklara dönüşümünde rol oynarlar (34). Bağ dokusunun artışı, artmış düz kas hücreleri, hem makrofaj köpük hücreleri içerisinde hem de ekstraselüler matrikste lipid birikimi sonrası fibroz plaklar oluşur. İntima düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikimine bağlı olarak kalınlaşır. Lipidler ve makrofajlar, T lenfositleri (bazen B lenfositleri de) ve mast hücrelerini de içeren çekirdek bölgesinde daha sık görülür. Düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks,

subendotelyel bölgede daha fazla miktarda bulunur ve plağın daha derin olan bölümünde lipid ve inflamatuvar hücreleri kaplayan fibröz bir şapka oluşturur.

Koroner arterlerde fibröz plaklar çoğunlukla damarın sadece bir kısmını kaplarlar ve sağlam kaldıkları sürece major klinik semptomu neden olmadıklarına inanılır. İnce fibröz şapkası, lipid ve inflamatuvar hücrelerden oluşan büyük bir çekirdeğe sahip olan plakların yırtılma riski yüksektir. Lezyonlar daha da ilerledikçe hem lümenal hem de medial taraftan revaskülarize olurlar. Genellikle lipidden zengin nekrotik bir çekirdekleri vardır ve bu çekirdek nihayetinde kalsifiye olur (35).



Şekil 1. Aterosklerotik plak ve aterosklerozda rol alan hücreler

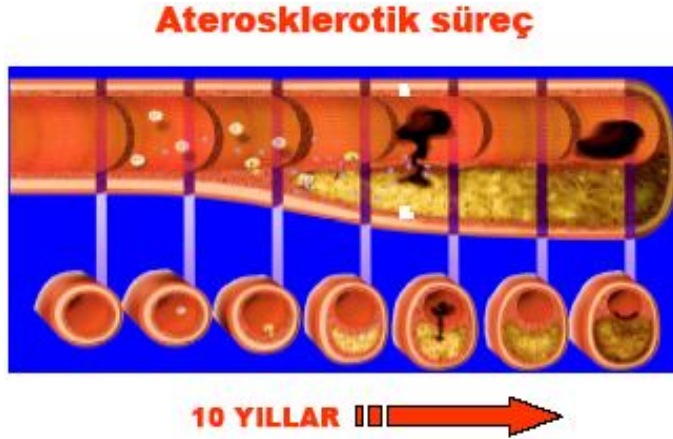
Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada lokalize olmasına rağmen arter duvarının diğer tabakaları da etkilenmektedir. Plakların arkasındaki media tabakasında çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ve atrofi görülür. Bu durum media tabakasındaki hücrelere besin desteğinin azalmasına ve medial düz kas hücrelerinin birçoğunun intimaya göç etmiş olmasına bağlı olabilir. Medial atrofisinin sonucu olarak arter dilate olur. Son döneme kadar, mediada pozitif yeniden şekillenme devam eder ve damar genişler. Lümen çapının ise korunmuş olduğu görülür. Sonuçta, arterde ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına rağmen anjiyografik incelemede damar lümeni normal olarak saptanabilir.

İleri lezyonlarda koroner arter iki türlü yeniden şekillenmeye uğrar. Yukarıda da değinilen pozitif yeniden şekillenmede, plak ile eksternal elastik membran alanı arasında pozitif bir korelasyon vardır. Bu durum lokal damar boyutunun artmış plak yükünden dolayı kompensatuar olarak artması nedeniyle oluşur (dilate koroner ateroskleroz). Negatif yeniden şekillenmede ise lezyonun olduğu bölgedeki eksternal elastik membran alanı daha küçüktür ve damar boyutunda lokal azalma ile karakterizedir (obstrüktif koroner ateroskleroz). Pozitif yeniden şekillenmenin erken

dönemdeki koroner arter hastalığında plak büyümesine bağlı lümen çapında azalmayı önlemeye yönelik bir savunma mekanizması olduğu düşünülse de arteriyel yeniden şekillenme klinik prezentasyon ve plak fizyolojisi ile ilişkilidir (36). Pozitif yeniden şekillenme kararsız angina ile prezente olan kompleks ve stabil olmayan plakları olan hastalarda görülürken, negatif şekillenme stabil angina ile prezente olan daha düz ve stabil plakları olan hastalarda görülmektedir (37).

Komplike lezyonlar; lipidler, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematom, kanama ve trombotik depositler de içeren plaklardır ve daha çok fibröz plağın yırtılması sonucunda gelişirler. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak bu lezyonlara bağlıdır.

Ateroskleroz yıllar içinde gelişir ve asemptomatik kalabilir. Aterosklerozun klinik semptomları, plak gelişimi ve büyümesinden ziyade, oluşmuş plakların dejenerasyonu ve rüptürü ile ilişkilidir. Lipid birikimi ve fibrozisle birlikte plak gelişimi, nadiren kan akımını önemli ölçüde sınırlayacak derecede büyük lezyonlara neden olur (%75'ten fazla lümen daralması). Akut miyokard infarktüsü ve kararsız angina vakalarında ise plaklar hemen her zaman rüptüre olmuş ve lezyonlar üzerinde trombüs oluşmuştur.



Şekil 2. Aterosklerotik süreç

Günümüzde yapılan çalışmalar sonucunda ateroskleroz gelişimini açıklamak için ortak bir hipotez oluşturulmuştur. Bu hipoteze göre; hiperkolesterolemi gibi proaterojenik uyarılarla ilk olarak subendotelyel intimada kan kaynaklı lipidler ve endotelyum yüzeyinde de lökosit adezyon molekülleri görülür. Plazmada düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol düzeyinin yüksek olduğu durumlarda, çok miktarda LDL partikülü endotelden intimaya geçmektedir. Transendotelyal

geçirgenliğin attığı arteriyel dallanma bölgelerinde bu süreç hızlanmaktadır. LDL kolesterolün intimadan uzaklaştırılması bu bölgede mikrodamarların eksik olması nedeniyle sınırlıdır. Bu sebeple LDL ekstraselüler matriks içersinde tutulur (38). Matriks proteoglikanlarının LDL partiküllerine olan afinitesi nedeniyle LDL matriks proteoglikanlarına bağlanarak LDL havuzu oluşturur. LDL intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL partiküllerinin degradasyonunu içeren bir dizi değişime uğrar (39). LDL'nin oksidasyonu, endotel hücrelerini aktive eden bazı sinyal moleküllerinin salınımına yol açar (40). Bu durum, lökosit adezyon molekülü olan damar hücresi adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ekspresyonuna yol açar. VCAM-1 monositler ve T-lenfositler için reseptör görevi görmektedir (41). Monosit ve lenfositler çok geç aktivasyon molekülü-4 (VLA-4) olarak bilinen bir reseptör bulundurulur. VLA-4, damar yüzeyindeki belli matriks moleküllerine ve VCAM-1'e bağlanabilir. VCAM-1'e bağlanması monositlerin ve T lenfositlerin lipid birikim ve modifikasyon bölgelerinde endotel yüzeyine yapışmasına sebep olur. Makrofajlar, endotel hücreler ve düz kas hücreleri tarafından üretilen kemotaktik sitokinler lipid birikimi ve oksidasyonunda rol oynarlar (42). Okside kolesterol agregatları, kemotaktik sinyalleri de üreten kompleman aktivasyonunu uyarır (43). Her iki uyarı da intraselüler yarıklardan intima içine mononükleer hücre göçünü başlatabilir. Lipid dışında hücre hasarı sırasında görülen ısı şok proteinleri gibi diğer moleküllerin de endoteli aktive ederek içersine monosit ve T lenfosit girişini başlatabildiği gösterilmiştir (44).

Monositler intimada monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) tarafından uyarılarak makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar aterosklerotik lezyonun oluşmasında önemli bir rol oynamaktadırlar. Makrofajlar okside lipoproteinleri temizleyici reseptörler aracılığı ile içersine alır ve lipidle dolu köpük hücrelerine dönüşürler (45). Köpük hücrelerinin bir miktar T hücresi ve ekstraselüler kolesterolle sağlam endotelyumda birikmeleri neticesinde yağlı çizgilenme oluşur. Düz kas hücrelerinin aktivasyonunda, temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve trombosit kaynaklı büyüme faktörünün (PDGF) rol oynadığı gösterilmiştir. Hemodinamik stres ve inflamatuvar aktivasyon gibi durumlarda trombosit ve/veya makrofajlardan salınan PDGF, yağlı çizgilenmelerin fibröz plağa dönüşümüne yol açmaktadır.

Ateroskleroz arterleri fokal olarak tutan bir hastalıktır. Hastalığın fokal olma özelliği, ateroskleroz gelişimi açısından hiperlipidemi, hipertansiyon, sigara ve diabetes mellitus gibi çoğu risk faktörlerinin sistemik olması ve arteriyel sistemin tüm bölümlerini benzer bir şekilde etkileyebilme olasılığı ile ters düşse de bu durum, sistemik risk faktörlerinin lokal faktörlerle uyum içerisinde etki etmesi gerektiğini açık bir şekilde ortaya koymaktadır. Bu lokal faktörler içerisinde kan akımı tarafından oluşturulan aşındırıcı baskı (shear stres) sayılabilir. Aterosklerotik plaklar daha çok lümen yüzeyi LDL gibi kandaki partiküller arasındaki etkileşim sürecinin artmış olduğu shear stres bulunan dallanma bölgelerine yakın yerlerde yerleşirler. Yüksek homosistein konsantrasyonları da endotel tabakasındaki hücrelerde hasara sebep olabilir.

Aterosklerotik damar hastalığı, başta dislipidemi olmak üzere çeşitli risk faktörlerinin vasküler yapıyı etkilemesi sonucu gelişen yaygın bir inflamasyon ve lipid birikimidir. Ateroskleroz patogenezinde dislipidemi ile ortaya çıkan endotel disfonksiyonu ilk basamağı oluşturur. Aterosklerotik süreç yavaş ve sessiz gelişir, plağın rüptüre olması sonrasında akut koroner sendromun gelişmesi ile sonuçlanır. Rüptüre eğilimli aterom plağı hassas plak olarak tanımlanır. Plağın lipid içeriği, inflamasyon derecesi, fibröz çatı yapısı, nekrotik ve apoptotik hücre içeriği, neovaskülarizasyonu gibi özellikleri plağın hassasiyetini belirler. Bunun yanı sıra hastanın özellikleri ve risk yükü de plak rüptürünü etkiler. Günümüzde koruyucu kardiyolojinin temel hedefi aterosklerotik plak gelişiminde rol oynayan faktör ve durumları tespit ederek tedavi etmek, bu durumların gelişmesini önlemek veya aterosklerotik plakların ilerlemesini engelleyerek kardiyovasküler olayları önlemektir.

Ateroskleroz gelişimi için major risk faktörleri; hipertansiyon, hiperlipidemi, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsünün bulunması, diabetes mellitus (DM) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterolün düşüklüğüdür (46-48). Yapılan çalışmalarda hastaların %50'den fazlasında bu risk faktörleri bulunamamıştır (49). Kardiyovasküler hastalığı bulunan veya bu hastalıkların gelişme riski yüksek olan bireylerin tedavilerinin önemli bir bölümünde hastalığa ilişkin risk faktörlerinin belirlenmesi ve risk faktörlerinin gelişiminin engellenmesi ile risk faktörlerinin kontrol altına alınmasıdır.

1.1.3.1 Aterosklerozda Rol Alan Hücre ve Yapılar

1.1.3.1.1. Normal Arter Duvarı

Normal arter duvarı üç histolojik tabakadan oluşur. En iç tabaka, lümeni çevreleyen tek katlı endotel hücrelerinden oluşan intima tabakasıdır. Tek sıra halinde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks, bazal membran ve insan intimasına özel olarak az sayıda düz kas hücresi intima tabakasını oluşturur. İntima kalınlığı mekanik stresin değişkenliğine bağlı olarak yerel farklılıklar içerir (50). Kan akımına uyum nedeniyle oluşan bu kalınlaşma damar lümenini kesinlikle daraltmaz ancak bu bölgeler ateroskleroza yüksek derecede yatkınlık gösterir. Sol koroner arter, karotis ve abdominal aortanın distal kesimlerindeki çatallanma yerleri en tipik örnekleridir. Media tabakası lamina elastika interna aracılığıyla intima tabakasından ayrılır. Media tabakası kollajen ve elastinden zengin bir matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden (DKH) oluşur. Adventisyadan membrana elastika eksterna ile ayrılır. En dış tabaka ise adventisya tabakasıdır. Gevşek bir bağ dokusu yapısında olup boyuna dizilmiş olan kollajen lifler, fibroblastlar, mast hücreleri, vasa vasorumlar ve sinir uçları bu tabakada yer alır (51).

1.1.3.1.2. Endotel Hücreleri

Vasküler homeostazın devamı endotel hücrelerinin fizyolojik ve mekanik bütünlüğünün korunmasına bağlıdır. Endotel tabakası, arter duvarı ile kan elemanları arasında düzgün ve kesintisiz bir sınır oluşturur ve bütün kan damarlarının bazal membranını döşeyen tek bir hücre tabakasından oluşur. Kan ile damar duvarı arasında mekanik bir bariyer olmaktan çok öte bir öneme sahiptir. Endoteli fonksiyonları itibariyle metabolik olarak aktif bir endokrin, otokrin ve parakrin organ olarak değerlendirilmek daha doğru bir tanımlamadır. Dinamik bir organ olan endotel hücreleri, sitokinler, hipertansiyon, hiperlipidemi, hiperglisemi gibi patolojik uyaranlarla aktive olur. Endotelin vasküler permeabilite, makromolekül transportu, vasküler tonusun idamesi, tromboz oluşumu, inflamasyon, hücre büyümesi, proliferasyon ve apoptozis gibi çok sayıda olayda merkezi düzenleyici bir konumu vardır. Endotel hücreleri arasındaki bağlar, normalde albuminden daha büyük moleküllerin geçişine izin vermeyecek kadar sıkıdır. Lipoproteinler albuminden çok daha büyük molekül olduklarından, endotel engelini ancak transsitozla (plazmalemma vezikülleri aracılığıyla) geçebilirler. Endotel zedelendiğinde bu

bariyer özelliğinin bozulduğu ve lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı öne sürülmüştür. Ancak, aterosklerozun gelişimini esas hızlandıran basamağın serbest lipoprotein girişi değil, bundan sonra gerçekleşen olaylar (oksidasyon vs.) olduğu çalışmalarla gösterilmiştir (52). İntimaya yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonu da yine endotel hücreleri tarafından gerçekleştirilir. Okside LDL'nin oluşması aterogenezde bir dizi zincirleme olayı tetikleyen ilk temel basamaktır. Endotel düzeyindeki sağlam damar fonksiyonu, kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi veya gecikmesi ile korelasyon gösterir (53).

Endotelyum, salgıladığı vazodilatörlerin parakrin etkileri aracılığıyla düz kas hücre kontraktilesini kontrol eder. Bu mediyatörlerden en iyi şekilde tanımlanmış olanı, bir endotelyal enzim olan nitrik oksit sentaz (NOs) tarafından L-argininden oluşturulan ve inorganik bir gaz olan nitrik oksit (NO)'tir (54). Nitrik oksit bilinen en güçlü endojen vazodilatatördür. Endotel hücrelerinde damar düz kasının gevşemesini düzenleyen NO, kan akımının ve kan basıncının önemli bir düzenleyicisidir. NO ayrıca trombosit aktivasyonunun inhibe eder, anti-oksidan işlevi vardır, anti inflamatuvar ve antiaterojenik aktivitesi bulunur. Normal işlev gören endotelde NO düşük seviyelerde sürekli olarak salgılanır.

Endotel aynı zamanda vazokonstriktör maddeler de salgılamaktadır. Bilinen en güçlüleri endotelin ve anjiyotensin II'dir. İkiside düz kas hücre proliferasyonu yaparak aterosklerotik plak oluşumunda rol alırlar. Aktive makrofajlar, düz kas hücreleri ve aterosklerotik plağın diğer önemli katmanlarının çoğundan bol miktarda endotelin salgılanmaktadır. Bu da aterosklerotik plak oluşumundaki kısır döngüyü daha da arttırmaktadır (55, 56).

Bu veriler aterosklerozda birincil olayın endotel disfonksiyonu olduğu fikri ile uyumludur. Endotel değişik faktörlerce hasarlanabilir ve bu endotel disfonksiyonuna yol açar. Bu durumda endotelin normal homeostatik özellikleri bozulur, endotel inflamatuvar hücreleri ve trombositler için daha adeziv olur, antikoagülan özelliklerini kaybeder ve NO biyoyararlanımı azalır. Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin endotel fonksiyonlarını iyileştirerek vasküler hastalıklardan kaynaklanan ölümleri belirgin olarak azalttığı gösterilmiştir (57, 58).

1.1.3.1.3. Düz Kas Hücreleri

Arter duvarının media tabakasında yer alan düz kas hücrelerinin esas görevi arter tonusunu sağlamaktır. Aterosklerozda düz kas hücreleri, aktif makrofaj ve endotel hücreleri tarafından üretilen sitokinlerce etkilenir. Bu etki altında düz kas hücreleri media tabakasından intimaya doğru göç eder ve kontraktıl proteinlerde azalma, sentetik organellerde belirgin artma oluşur (59). Bu sentetik fenotip aterosklerotik lezyonlarda bulunur ve kontraktıl fenotipin aksine vazoaaktif maddelere yanıtız kalırken, çeşitli büyüme faktörleri üreterek lezyonun proliferatif aşamasında aktif rol alarak lipitten zengin çekirdeğin etrafında fibröz kapsül oluşturulmasında rol oynar (60).

Aterosklerotik plaklarda bulunan düz kas hücrelerinin, damar oluşumunun erken evrelerinde yer alan düz kas hücrelerine benzediğinin gösterilmesi, hasarlanan endotelden salınan maddelere yanıt verip oraya göç etmesi, nitelik değıştirip onarım için gerekli olan proteinleri salgılamaları bu hücrelerin temel görevinin onarım olduğunu düşündürmektedir (61). Düz kas hücreleri fibröz kapsülü sentezleyebildiği için plak stabilitesinin sürdürülmesi ve aterosklerozun potansiyel ölümcül trombojenik sonlanımlarına karşı korunmada ana rol oynar (62).

1.1.3.1.4. Makrofajlar, T-Lenfositleri ve İmmünite

Makrofajlar dolaşımdaki monositlerden köken alan fagositik hücrelerdir. Dolaşımdaki LDL partikülleri subendotelyal bölgede birikip okside olduğunda, üzerindeki endotel hücrelerinin aktivasyonu ve lokal inflamatuvar reaksiyonu uyarmaktadır. Bu durum, lökosit adezyon molekülü olan VCAM-1 ekspresyonuna yol açar. VCAM-1, monositler ve T lenfositleri için bir reseptördür (63). Düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanan monosit kemotaktik protein-1 (MCP-1) monositleri intimaya çeker (64). İntimaya girdiklerinde monositler, monosit koloni stimüle edici faktör-1 (MCSF-1) gibi kemokinlerin etkisi ile makrofaja dönüşür (65). Dokuya geçen makrofajlar bir kez lezyona girdikten sonra pek çok madde salgılayarak yeni makrofajların gelmesini, DKH'lar, fibroblastlar ile monositlerin çoğalmalarını ve bağ dokusu sentezini uyarırlar. Köpük hücreleri olarak bilinen okside LDL içeren hücreler makrofajlardır (66). İntimaya inflamatuvar hücre alımının ilk aşaması monositler ve T hücrelerinin endotel tabakası üzerine sarılmasıdır. Bu olay, inflamatuvar hücrelerde selektif olarak bağlanma yeri bulunan

selektin molekülleri aracılığı ile olur. Takiben lökositler, yüzeylerindeki uygun reseptörler ile endotel yüzeyinde eksprese olan VCAM-1 ve intersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi adezyon moleküllerine bağlanarak endotel tabakasına migrasyonu gerçekleştirirler. MCP-1 geni olmayan fareler normal farelerden daha küçük aterosklerotik lezyon geliştirirler (67). Aktive makrofajlar, yüksek apoptoz hızına sahiptir. Makrofajlar öldüğünde plak çekirdeğinin bir parçası olan böylelikle onun büyümesine katkıda bulunan lipid içeriği salınır. Apoptotik hücreler trombozu uyaraabilen doku faktörünü yüksek konsantrasyonda içerirler (68).

1.1.3.1.5. Trombositler

Kararlı aterosklerotik plakların kararsız plaklara dönüşümünde trombositler kilit rol oynarlar. Trombositler içerdikleri α granüllerinde çok sayıda değişik mitojen ve sitokinler taşırlar. Aterosklerotik plağın ülserasyonu veya rüptürü sonucu subendotelyal matriks ile temas edip aktive olan trombositlerden α granüllerinde degranülasyonla tromboksan A₂, serotonin başta olmak üzere çeşitli kemotaktik ajanlar salınmaktadır. Tromboksan veya adenozin difosfat (ADP) ile oluşan trombosit aktivasyon ve agregasyonu koroner trombozun başlaması ve ilerlemesinde önemli rol oynamaktadır. Trombositlerin α granülleri içerisinde depolanan güçlü bir mitojen olan PDGF'nin aterosklerozdan sorumlu olduğu ve düz kas hücrelerinin proliferasyonunda rol oynadığı düşünülmektedir (69, 70).

1.1.3.2. Aterogeneze Hasara Tepki Hipotezi

Bugün hala aterosklerotik sürecin nasıl başladığı tam olarak anlaşılamamıştır. Aterosklerozun gelişimiyle ilgili lipid hipotezi, trombojenik hipotez, inflamasyon teorisi ve hasara yanıt hipotezi gibi birçok hipotez ortaya konmuştur. Bu anlamda en fazla kabul gören görüş Ross tarafından ortaya atılan hasara tepki (response to injury) hipotezidir (71). Bu hipotezde anahtar olay endotel hasarıdır. Herhangi bir nedenle ortaya çıkan endotel hasarı, endotel disfonksiyonuna; bu da endotelin doğal koruyucu özelliğinin bozulması sonucu bir dizi inflamatuvar ve proliferatif olaylar zincirinin tetiklenmesine neden olur. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL kolesterol) endotelde işlevsel bozukluğa yol açabilir.

1.1.3.3. Ateroskleroz Gelişiminde Temel Basamaklar

1.1.3.3.1. Endotel Disfonksiyonu

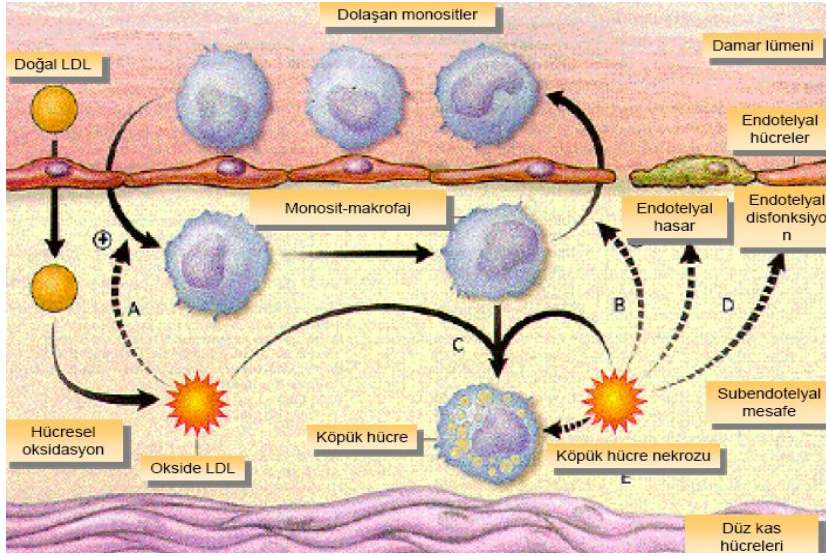
Endotel disfonksiyonu aterosklerozun patogeneğinde bilinen ilk temel basamağı oluşturur. Yapılan çalışmalar koroner arter hastalığı açısından aile anamnezi pozitif olan ancak koroner arterleri normal veya çok az hasta olan kişilerde, aile anamnezi pozitif olan fakat başka risk faktörü bulunmayan asemptomatik genç erişkinlerde, tip II diyabetlilerin birinci derece akrabalarında insüline bağımlı diyabeti olan hastalarda endotel disfonksiyonu bulunduğunu göstermiştir (72, 73). Endotel disfonksiyonu varlığının KAH'ı öngördüğü ve koroner arter hastalarında endotel disfonksiyonunun kötü prognoz göstergesi olduğu da bilinmektedir (74, 75). Ayrıca sigara içenlerde, yaşlı kişilerde, menapozdaki kadınlarda, hipertansiyonlu kişilerde ve hiperhomosistinemisi bulunan olgularda da endotel fonksiyon bozukluğu saptanmıştır (76, 77). Fonksiyonu bozulmuş endotel hücresi bariyer özelliğini yitirdiğinden lipoprotein moleküllerinin subendotel dokuya geçişi hızlanır. Vazoaktif maddelerin dengesinin bozulması sonucu trombojenik ve aterojenik bir ortam oluşur.

Endotel disfonksiyonu sonucu; aterotromboza karşı koruyucu olan NO yapım ve salgılanması azalır, NO bağımlı vazodilatasyon bozulur ve bunun sonucunda trombosit agregasyonu kolaylaşır. Endotelin-1 düzeyi artar, bu da vazokonstriksiyon, tromboz artışı ve oksidatif strese artışa yol açar. İnflamasyona eğilim artar. Adezyon molekülleri ve kemotaksisi uyaran molekül seviyeleri artar. Bu maddelerin artışı plak yırtılmasını kolaylaştırır.

1.1.3.3.2. LDL'nin Oksidasyonu ve Köpük Hücre Oluşumu

Makrofajlar, dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir. Okside LDL partiküllerinin uyarıcı etkisiyle endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından salgılanan MCP-1 monositleri intimaya çeker. Dokuya geçen monosit, monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF)'nin etkisiyle makrofaja dönüşür. LDL molekülleri endotel tabakasını geçerek intimada matriks yapılarına bağlanıp burada birikirler. LDL'nin ilk oksidasyonu endotel hücreleri tarafından yapılır. Yapısı az da olsa değişen LDL daha sonra makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen türevleri ve malondialdehitin etkisiyle tekrar okside edilir (78, 79). Okside LDL partikülleri böylelikle makrofajların üzerinde bulunan "scavenger" (çöpçü) reseptörlerce tanınır. Makrofajlar okside LDL'yi fagosit ederek kolesterol

esterleri olarak depolar ve köpük hücrelerine dönüşür. Makrofaj köpük hücreleri, tümör nekrozan faktör- α (TNF- α) ve metalloproteinazlar gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagulan faktörler salgırlarlar (80). Okside LDL, MCP-1 yapımını uyararak bölgeye daha fazla monosit göçünü sağlar, plak içindeki makrofajların sayılarını artırır, adezyon moleküllerinin, bazı büyüme faktörlerinin, sitokinlerin ve kemokinlerin üretilmesini uyarır; endotel hücreleri ve düz kas hücreleri için sitotoksiktir.



Şekil 3. LDL'nin oksidasyonu ve köpük hücre oluşumu

1.1.3.3. Lipid Çekirdeği (Lipid Core)'nin Oluşumu

İleri evre lezyonlarda hücre dışında lipid birikimi daha belirgindir. Bunun bir kısmı doğrudan dolaşımdan geçen LDL partikülleri iken ekstrasellüler lipidin asıl kaynağı köpük hücrelerinin ölmesi sonucu açığa çıkan kolesterol esterleridir. İlerlemiş aterosklerozda hücre ölümünün yaygın bir özellik olduğu gösterilmiştir. Makrofajların ölümünde LDL oksidasyonu sonucunda oluşan peroksitlerin de etkisi olmakla beraber asıl mekanizma "apoptoz"dur (81). Bu sırada bir yandan DKH'leri tarafından kollojen yapımı sürerken, diğer yandan DKH ve makrofajların salgıladığı matriks metalloproteinazlarının (MMP) tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Bu yapım ve yıkım işleri arasında çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilen bir denge vardır (82). Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır. Bu aşamada lipid çekirdeğin üzerinde henüz fibrotik bir tabaka yoktur.

1.1.3.3.4. Fibröz Kılıf (Fibrous Cap) Oluşumu

Lezyonun evresi ilerledikçe DKH'nin sayıları artar. Lezyonda kollajen sentezinden sorumlu hücre olduklarından matriks yapılarının ve fibröz başlığın oluşması DKH'ların işidir (82). Düz kas hücrelerinin mediadan göçü ve çoğalması büyüme faktörleri ve sitokinlerin uyarısı ile gerçekleşir. Bu faktörler aterogeneizde rol alan hemen her hücre tarafından üretilebilir. Bugün artık fibröz başlığın sürekli yapım ve yıkım sürecindeki dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan DKH'lar tarafından kollajen yapımı sürerken, diğer taraftan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır.

1.1.3.3.5. Plak Vaskülarizasyonu

Normal media tabakası damarsız bir yapıdır. Ancak plak kalınlaştıkça, damar lümeninden taşınmakta olan oksijenin diffüzyon ile damar duvarını beslemesi olanaksız hale geldiğinden, adventisya tabakasından lezyonun tabanına doğru yönelen yeni damarlanmalar görülür. Bu damarlarda yoğun biçimde adezyon molekülü sunumu olduğu gösterilmiştir (83). Yeni bulgular plak vaskülarizasyonu ile komplikasyonu arasında bir ilişki olduğunu göstermektedir. Komplike olmuş plakların damar yoğunluğunun komplike olmayanlara göre çok daha fazla olduğu saptanmıştır (84).

1.1.3.3.6. Yeniden Biçimlenme (Remodelling)

Aterosklerotik plak gelişirken, damarın kendisi bu yeni oluşuma genişleyerek ya da daralarak yanıt verebilir. Geometrik yeniden biçimlenme olarak bilinen bu durum ilk kez 1987'de Glagov tarafından, büyüyen aterosklerotik plağa yanıt olarak damar duvarının dışarı doğru genişlemesi olarak tanımlanmıştır (85). Bu biçimlenme damar açıklığının korunmasında önemli bir mekanizmadır. İnvaziv ultrasonografi (IVUS) yöntemlerinin gelişmesi sonucunda bu olay daha da anlaşılır olmuş, koroner anjiyografide normal kabul edilen bazı damar bölümlerinde, aterosklerotik sürecin başladığı gösterilmiştir. Bu konudaki varsayımlardan birisi; MMP'lerin, medya tabakasını zayıflatarak damarın dışarıya doğru genişlemesini sağladığıdır (86, 87). Ayrıca IVUS'la yapılan çalışmalarda, damarın perikarda bakan kesimlerinde, miyokarda bakan kesimlere göre yeniden biçimlenmenin daha fazla olması; miyokardın mekanik destek sağladığı fikrini akla getirmektedir (88).

1.1.3.3.7. İmmünitenin Rolü

Aterosklerotik lezyonlarda hem CD4+ hem de CD8+ hücrelerin bulunması, aterosklerozun patogenezinde bağışıklık sisteminin hatta belki de otoimmünitenin rol oynayabileceği fikrini doğurmuştur. Bağışıklık sistemini aktive eden temel antijenlerden biri okside LDL molekülüdür. B-lenfositlerinin okside LDL'ye karşı ürettiği antikor düzeyi ölçülerek aterosklerotik olayın aktivite ve yaygınlığı belirlenebilir (89). T-lenfositlerinin salgıladığı interferon- γ (IFN- γ), DKH apopitozisine neden olarak plağın komplike olmasına yol açar (90).

1.1.3.3.8. İnflamasyon

Aterogenezde rol alan sitokinler akut faz reaktanlarının yapımını uyarmaktadır (91). İnflamasyon köpük hücre oluşumundan başlayarak aterosklerotik lezyonların ilerlemesi, hassas plak oluşumu, plak rüptürü, trombozise kadar olan aşamalarda önemli bir yere sahiptir. Sitokinler inflamasyon ve endotel disfonksiyonu gelişiminde rol alarak aterosklerotik damar hastalığının gelişimine yol açmaktadırlar. İnflamasyonda rol alan önemli sitokinler TNF- α , IL-1, IL-6'dır. Akut koroner sendromlarda, akut faz reaktanlarının yeri araştırılırken, aterosklerotik sürecin tüm evreleriyle ilişkisi bakımından en çok bilgiye sahip olunan C-Reaktif Protein (CRP)'dir. CRP, inflamasyon, enfeksiyon ya da doku yaralanması durumlarında, IL-6 gibi sitokinlerin etkisi ile karaciğerden salgılanır. Diğer sitokinlerden farklı olarak yarılanma ömrünün uzun olması ve sirkadiyen değişiklikler göstermemesi, tanısal bir test olarak kolaylıkla kullanılmasını sağlar (92). Komplemanı bağlayıp etkinleştirmesi, hücre adezyon moleküllerinin ve doku faktörünün yapımını uyarması, LDL'yi opsonize ederek makrofajlar tarafından fagosite edilmesini sağlaması ve MCP-1'in üretimini arttırarak lezyona monositlerin göçünü tetiklemesi, CRP'nin aterosklerozda doğrudan üstlendiği işlevlerdir (93-96). Hem sağlıklı kişilerde hem de kararsız anginası olanlarda yüksek duyarlıklı CRP'nin kardiyovasküler olaylar açısından bağımsız risk göstergesi olduğu saptanmıştır (97, 98). Yüksek duyarlıklı CRP (hsCRP) düzeyi < 1 mg/dl ise koroner kalp hastalığı riski düşük, 1-3 mg/dl arasında koroner kalp hastalığı riski orta ve 3 mg/dl nin üzerindeki değerlerde koroner kalp hastalığı riski yüksek olarak değerlendirilir. 10 mg/dl üstündeki değerlerde enflamatuvar bir hastalık veya enfeksiyon düşünülmeli ve test 2-3 hafta sonra tekrarlanmalıdır. Ayrıca akut MI

sonrası ve kararsız angina pectoris sırasında yükselen CRP'nin de kötü prognozla ilişkili olduğu kanıtlanmıştır (99, 100). Tüm bu bulgular nedeniyle CRP artık, koroner arter hastalığında bir risk belirleyici olarak aktif klinik kullanıma girmiştir. Statin kullanımı ile hsCRP düzeyi azalır.

1.1.3.3.9. Enfeksiyonlar

İlk kez 1978 yılında Fabricant ve ark. (101) tarafından bir herpes virüs türü kullanılarak piliçlerde deneysel ortamda ateroskleroz oluşturulmasından sonra aterosklerozda infeksiyon ajanlarının rolü araştırılmaya başlanmıştır. Bu anlamda *Helicobacter pylori*, *Chlamydia pneumonia* (CP) ve sitomegalovirus (CMV) en çok adı geçen ajanlardır. 1947'de Danesh ve ark. yayınladıkları meta-analizde *C. Pneumonia*'ya ilişkin kanıtlar diğer iki organizmaya göre çok daha güçlü bulunmuştu. Ancak 2000 yılında yine Danesh ve ark. (101) tarafından yapılan CP antikoru ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi araştıran prospektif bir kohort çalışmasının yanı sıra güncellenmiş bir meta-analizin sonuçları yayınlanmıştır. CP infeksiyonu ile koroner hastalığı arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Aterosklerozda infeksiyonların rolü henüz tam olarak netlik kazanmamış, çalışmalara açık bir konudur. Ancak aterosklerozun hemen her aşamasında inflamasyonun etkin rolü düşünüldüğünde kronik inflamatuvar durumlara yol açabilecek çeşitli infeksiyöz ajanların ateroskleroz olgularının bir kısmında olası sorumlu ajanlar oldukları söylenebilir.

1.1.3.4. Aterosklerotik Lezyonların Sınıflandırılması

1.1.3.4.1. Klasik Sınıflama

Arterlerin intima tabakasının yavaş seyreden ilerleyici bir hastalığı olan ateroskleroz nedeni tam olarak bilinmemekle birlikte bazı arter yataklarını diğerlerine göre daha çok tutar. Koroner arterler, karotis arter, serebral arterler, renal arterler ve aorta en sık tutulan damarlardır. Alt ekstremitte arterleri de ateroskleroza duyarlıdır. İnternal mamaryal arter ise hemen hemen hiç tutulmaz (102, 103).

Aterosklerotik lezyonlar çocukluk çağından başlayarak yıllar içinde gelişir ve birçok evreden geçer. Yapılmış olan morfolojik incelemeler sonucu, üç tip aterosklerotik plak tarif edilmiştir: yağlı çizgiler, fibröz plaklar ve komplike lezyonlar (104, 105).

a-Yağlı çizgiler; yaşamın ilk yıllarının sonunda bile görülebilen, çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların (köpük hücreler) intimada birikmesinden oluşan aterosklerozun en erken histolojik lezyonlarıdır. Makroskopik olarak kan akımı yönünde sarı çizgiler şeklinde görülür. Yağlı çizgiler asemptomatik ve nonstenotik olup kan akımını etkilemezler (106).

Temel olarak yağlı çizgiler intimada birikmiş içi yağ damlacıkları ile dolu köpük hücrelerinden oluşur ve lezyonlar ilerledikçe artık hücrelerin kökenlerini saptamak güçleşir. Ancak monoklonal antikorlar ile yapılan çalışmalar doğrultusunda yağlı çizgilenmelerin lipid yüklü makrofajlardan, T-lenfositlerinden ve düz kas hücrelerinden oluştuğu bilinmektedir (107). Bu lezyonların bir kısmı aynı kalır ve hatta gerilerken, damar yatağının ateroskleroza yatkın bölgelerinde uygun koşulların varlığında ileri evre lezyonlara dönüşürler.

b-Fibröz plaklar; makroskopik olarak beyaz renkli olup genellikle damar yüzeyinden kabarıktırlar. Bu evrede lipidler hem makrofaj köpük hücrelerinde, hem de ekstraselüler matriks içinde bulunurlar. İntima, düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Zamanla lezyon ilerler ve hücre kalıntıları, kolesterol kristalleri, inflamatuvar hücreler özellikle de makrofaj köpük hücreleri içeren erken plağın merkezi nekroze olur. Bu evrede mediadan intimaya çekilen düz kas hücreleri bir fibröz başlık oluşturmak üzere dizilirler. Fibröz başlığın temel görevi lümendeki kan ile lezyonun merkezindeki aterojenik lipid çekirdeğini birbirinden ayırmaktır. Fibröz başlıktaki düz kas hücreleri ekstraselüler matriks yapma yeteneği olan onarıcı fenotiptedir (108-110). Fibröz başlıkta inflamatuvar hücreler de mevcuttur. T lenfositleri, mast hücreleri ve özellikle de makrofajlar plağın omuz bölgelerinde birikme eğilimindedir. Fibröz başlığın hacminin bütün plağın hacmine oranı ya da kalınlığı, oluşacak klinik durumları belirlemede en önde gelen faktördür (111).

Fibröz plaklar, damarın lümenini önemli miktarda daraltacak kadar büyüseler bile, sağlam kaldıkları sürece, önemli klinik semptomaya neden olmazlar. İnce fibröz başlık, lipid ve inflamatuvar hücrelerden oluşan büyük bir çekirdeğe sahip olan plakların yırtılma riski daha yüksektir (112, 113).

c-Komplike Lezyonlar; sıklıkla fibröz plağın yırtılması sonucu gelişirler. Fibröz plaklar kalsifikasyon, ülserasyon, yeni damar oluşumu, rüptür veya erozyonu

sonucu komplike hale gelebilirler (114). İleri yaştaki kişilerde biriken kalsiyum depozitleri plakları daha kırılğan ve yırtılmaya daha eğilimli hale getirir (115). Koroner aterosklerozdan ölüm ve ciddi kardiyovasküler olaylar, bu lezyonlardan kaynaklanır. Akut trombotik olayların üçte ikisi plak yırtılmalarına, üçte biri ise sağlam fibröz şapka varlığında endotel yüzeyinin aşınması sonucu gelişen trombüse bağlıdır (116).

1.1.3.4.2. Amerikan Kalp Birliği (AHA) Sınıflaması

Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Kurulu, aterosklerotik lezyonların ilerleme sürecini klinik sonuçlarla eşleştirerek 8 farklı evrede incelemektedir (116). Fizyolojik intimal kalınlaşmalar, aterosklerotik sürecin bir parçası olarak kabul edilmezler. Ancak aterosklerotik lezyonların gelişimine yatkınlık gösterirler.

Tip I lezyon, en erken lezyon olup, az miktarda lipid ve seyrek köpük hücreleri bulundurur. Tip I lezyonlar genellikle adaptif intimal kalınlaşmalarla aynı yerleşime sahiptirler. Bu da, adaptif intimal değişiklikleri arttıran shear stres faktörlerinin aynı zamanda aterosklerotik plakların oluşumunda da rol aldığını düşündürür.

Tip II lezyonlarda, köpük hücreleri oldukça artmış olup, yağlı çizgilenmeyi oluştururlar. Bu lezyonlarda seyrek T hücreleri, mast hücreleri ve lipid dolu düz kas hücreleri de bulunabilir. Tip II lezyonlar da, adaptif intimal kalınlaşmalar ile aynı yerleşimde olma eğilimindedirler.

Tip III lezyon, klasik patolojide aterosklerotik plak veya aterom olarak kabul edilen ilk lezyon evresidir. Tip II lezyondan en önemli farkı, makrofajların ve T hücrelerinin altında, lezyonun daha derin bölgelerinde, azda olsa hücre dışı lipid birikimlerinin başlamasıdır. Tip III lezyonların, gelecekteki klinik hastalığın öngördürücüsü olduklarına inanılır.

Tip IV lezyonlarda, artan hücre dışı lipidler kolesterol havuzu oluştururlar. Lipidler, yıkılan köpük hücrelerinden gelebilir ya da lipoproteinlerin doğrudan birikimleri sözkonusu olabilir. Lipid çekirdek, enflamatuvar hücreler ile çevrelenir. Düz kas hücreleri ve bağ dokusu, ince bir tabaka halinde bu lipid çekirdeği kaplar. Adventisyadaki vaza vazorumlardan kaynaklanan kılcal damarlar, plağın daha derin bölümlerine doğru ilerlemeye başlar. Tip IV lezyonlar da, adaptif intimal kalınlaşma bölgelerinde gelişirler. Bu lezyonlar, genellikle hilal şeklindedirler ve bir çatallanma

bölgesinde akımı bölen karşıt arter duvarının kalınlığını arttırlar. Bu evrede arter, ilk lümen hacmini koruyabilmek için yeniden biçimlenir ve damarın dış sınırı ovalleşir. Tip IV lezyonu anjiyografi ile göstermek zordur. Klinik olarak sessiz olsalar da, yırtılma potansiyelleri nedeniyle İVUS, manyetik rezonans gibi değişik görüntüleme yöntemleriyle tanınmaları önemlidir. Son anjiyografik değerlendirmesi normal olan bir koroner arterde, tıkanıklık ya da anlamlı bir darlık geliştiğinde en muhtemel açıklama, yırtılmış tip IV lezyon üzerinde trombüs gelişimidir.

Tip V lezyonlarda, lipid çekirdeği örten fibröz doku artmıştır. Bu fibröz doku artışı, düz kas hücrelerine bağlıdır. Düz kas hücreleri çoğalıp kollajen ve proteoglikanlar gibi ekstraselüler matriks proteinlerini salgırlar. İnsan arter intiması, normalde bir miktar düz kas hücresi de içerir. Tip V lezyonlarda fibröz dokuyu oluşturan düz kas hücrelerinin, medyadan mı geldikleri ya da önceden var olan intimal hücreler mi oldukları konusu açık değildir. Kollajen, tip V lezyonların baskın unsurudur. Kılcal damarların lezyon içindeki gelişimleri, tip IV lezyona göre daha belirgindir. Tip V lezyonlar, yeniden biçimlenme ile dengelenemeyecek kadar büyük olduklarından, arter lümenini daraltırlar ve anjiyografi ile görüntülenebilirler. Plak ve onu çevreleyen normal intima arasındaki bölgede ince fibröz doku bulunduran lezyonlar, daha fazla yırtılma eğilimi taşırlar. Bu bölgede, düz kas hücre ölümü ve ekstraselüler matriks yıkımı artmıştır. Tip V lezyonlar sıklıkla lümene yayılırlar ve laminer kan akımını bozarlar.

Tip VI lezyonlar, trombüs ya da hemoraji odakları içeren plaklardır. Tip VI lezyon gelişiminin ana nedeni, plak yırtılmasıdır. Bu tip lezyonlarda subendotelyal fibröz dokunun fissür, erozyon ve ülserasyonlarına da sık rastlanır. Tip VI lezyonlar, vaza vazorumlardan plak içine ulaşan kılcal damarların kanaması sonucu da oluşabilirler. Akut koroner sendromlar, az bir istisna dışında tip VI lezyona bağlıdırlar. Ancak, tip VI lezyonlar klinik semptomlar olmaksızın da gelişebilir. Koroner ateroskleroza olupta kalp dışı nedenlerden ölenlere ilişkin otopsi çalışmalarında, hipertansiyon ve diyabeti olanların %16'sında, bu faktörlerin bulunmadığı kişilerin %8'inde yeni plak içi trombüsün varlığı gösterilmiştir. Yırtılmış plak üstünde gelişen trombüslerin çoğu fibrinolitik sistem tarafından kaldırılır, ancak bir kısmı plak içine girebilir. Bu süreç, anjiyografi ile gösterilebilir hızlı plak ilerlemesinden sorumludur. Trombotik materyal, düz kas hücreleri

tarafından fibröz dokuya dönüştürülür ve bu iyileşme süreci sonunda lezyon, tip V morfolojisine geri döner.

Tip VII ve tip VIII lezyonlar, lipid içermez ya da çok az lipid içerir. Tip VII lezyonlar kalsiyumdan, tip VI II lezyonlar ise kollajenden zengindir. Bu lezyonların, hastalığın son evresini oluşturduklarına inanılır. Kalsifikasyon, 69 yaş üzeri bireylerin koroner arterlerin de yaygın olarak bulunur. Kalsifikasyon, genellikle plak büyümesine etki etmez. Klinik önemi de açık değildir, ancak lezyonların esnekliğini azaltıp, onları gerilme kuvvetlerine daha duyarlı hale getirebilir. Tip VIII lezyonlar, tip V ve VI lezyonlardan daha kararlıdır. Anjiyografik sonlanım noktaları kullanarak yapılan lipid düşürücü girişimsel çalışmalarda, plak boyutlarında küçük etkilenmeler saptanırken, kardiyovasküler olaylar üzerine yararlı etkilerin çok daha fazla olduğu görülmüştür. Bu gözlem, lipid düşürücü tedavinin, plakları daha kararlı hale getirerek etkili olduğunu düşündürür. Gerçekten, statinlerin plak lipidlerini ve enflamasyonunu azaltıp, plaktaki kollajen miktarını arttırdığını gösteren çalışmalar da bu gözlemi destekler (117).

1.1.3.5. Aterosklerotik Plağın Yapısı ile Oluşturduğu Klinik Tablo Arasındaki İlişki

1.1.3.5.1. Kararlı (Stable) Plak

Kararlı plak komplike olma riski düşük olan plaklar için kullanılan terimdir. Olgunlaşmış bir aterom plağı temel olarak bir lipid çekirdeği ve çevresindeki fibröz dokudan oluşur. Kararlı plak kalın bir fibröz başlığa sahiptir, düz kas hücreleri ve kollajenden zengindir, lezyonda ki inflamatuvar hücre sayısı (makrofaj, T-lenfosit) azdır, lipid içeriği lezyon hacminin %50'ından azdır (118). Aterom plağının lipid içeriği ne kadar fazla ise stabilitesi o oranda azalır. Fibröz başlığın kalınlığı plağa mekanik travmalara karşı direnme yeteneği kazandırır. Düz kas hücreleri, plağın mekanik gücünü artırır, proliferasyon olarak ve kollajen salgılayarak hasarlanmış plağın onarılmasını da sağlarlar (119). Kararlı aterom plağı lümeninde kritik düzeyde daralmaya yol açacak kadar büyürse oluşturacağı klinik tablo kararlı angina pectoristir. Plağın büyümesi her zaman lümeneye doğru olmaz. Duvardaki yeniden biçimlenme ile damar dış çapını artırır. Bu durumda büyüme dışı doğrudur ve lümeni etkilemez. Hacim olarak büyük bir aterom plağı olsa bile bu şekilde oluşan bir aterom plağı anjiyografik olarak gösterilemez (120).

1.1.3.5.2. Kararsız (unstable, vulnerable) Plak

Kolay hasar görebilecek, komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plak olarak nitelendirilir. Kararlı plağın aksine; düz kas hücreleri ve kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlığa sahiptir, plağın toplam hacminin %50'sinden daha büyük lipid çekirdek vardır, inflamasyon hücreleri (makrofaj ve T lenfosit) fazladır (121), fibröz başlık üzerindeki çevresel duvar stresinde artma vardır (122). Plak yapısında neovaskülarizasyon, nekrotik ve apoptotik hücreler ne kadar fazla ise plak o oranda hassastır. Kararsız plakların hasarlanmaya en açık bölgeleri, İnflamatuvar hücrelerin en yoğun olarak bulunduğu fibröz başlığın omuz bölgeleridir. Makrofajlar proteolitik enzimler de salgırlar. Metalloproteinaz (kollejenaz, jelatinaz, stromelizin) denen bu enzimler fibröz başlığın kollajen matriksini parçalarlar. Aktive olmuş inflamatuvar hücrelerden salınan IFN γ ve TNF- α gibi sitokinler hem düz kas hücrelerinin proliferasyonunu hem de bu hücrelerin kollajen üretimini baskılayarak plağın onarım mekanizmasını da bozmuş olurlar (123-125). Sonuçta zayıflayan fibröz başlık mekanik streslere karşı dirençsiz hale gelir. Fibröz başlığın hasarı subendotel dokudaki adeziv ve prokoagülan maddelerin, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile teması sonrasında trombüs oluşumuna yol açar (126). Bu da akut koroner sendromların gelişmesine yol açar. Bir aterom plağının komplike olması için koroner arteri kritik düzeyde daraltması gerekmez. Miyokard iskemisine neden olmayacak kadar küçük plaklar da, kararsız özelliklere sahiplerse, zedelenecek AKS'ye yol açabilirler (127, 128).

Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20 kadarını oluştururken AKS'lerin %80-90'ından sorumludurlar. Endotel hasarı ile başlayan trombosit adezyonu, agregasyonu ve aktivasyonu ile devam eden süreç, yırtığın derecesi ve bu sırada kanın hiperkoagülabilesi gibi faktörlere de bağlı olarak, sessiz seyredebileceği gibi USAP, akut MI veya ani ölümle de sonuçlanabilir.

1.1.3.6. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Ateroskleroz risk faktörlerinin tanımlanması, asemptomatik kişilerde KAH'nin önlenmesi (primer koruma), koroner arter hastalığı olan kişilerde ise tekrarlayan olayların önlenmesi (sekonder koruma) açısından önemli ve gereklidir (129). Prospektif, halk tabanlı "Framingham Kalp Çalışmaları" 1948 yılından beri hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diğer faktörlerin kardiyovasküler riskle ilişkili

olduğunu destekleyen önemli kanıtlar sağlamıştır (130). Yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsü, hipertansiyon, hiperkolesterolemi, DM ve HDL kolesterol düşüklüğü majör risk faktörleridir (131, 132). Major risk faktörlerinden DM, oluşturduğu kardiyovasküler riskin yüksekliği nedeni ile kılavuzlarda KAH eşdeğeri olarak tanımlanmaktadır (133). Aynı kişide birden fazla risk faktörü varsa; tek tek oluşturdukları riskin aritmetik toplamından daha fazla risk oluştururlar (134). 2001’de yayınlanan NCEP ATP III (Amerikan Ulusal Kolesterol Eğitim Programının Üçüncü Erişkin Tedavi Paneli)’de KAH risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (135):

1. Lipid risk faktörleri

Trigliseridler, LDL-kolestrol, Non-HDL Kolesterol, HDL- düşüklüğü, Aterojenik dislipidemi

2. Nonlipid risk faktörleri

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

- a. Hipertansiyon
- b. Sigara kullanımı
- c. Diyabetes Mellitus
- d. Obezite
- e. Fiziksel inaktivite
- f. Aterojenik diyet
- g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

- a. Yaş
- b. Erkek cinsiyet
- c. Ailede erken KAH öyküsü

Tablo 1. Koroner arter hastalığı için bağımsız risk faktörleri (NCEP ATP III’e göre)

-
1. Yaş (erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)
 2. Ailede erken KAH öyküsü
 3. Sigara içiyor olmak
 4. Düşük HDL kolesterol (HDL < 40 mg/dl)
 5. Yüksek LDL kolesterol (LDL ≥ 130 mg/dl)
 6. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)
-

HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında 1 risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltır).

DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

1.1.3.6.1. Hipertansiyon

Hipertansiyon kardiyovasüler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörüdür. Hipertansiyon ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü bir sinerjistik etki oluştururlar. Hipertansiyon ve dislipideminin birlikte olduğu hastalarda KAH prevalansı tek başına bulunanlara göre iki kattan daha fazladır (136). Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35'inden hipertansiyon sorumludur. Koroner arter hastalığı, hipertansiflerde normotansiflere göre 4-5 kat daha fazladır. Hipertansiyon, kadın ve erkekte, akut miyokard infarktüsü riskini 2-3 kat arttırmaktadır. Diyastolik kan basıncında 15 mmHg veya sistolik kan basıncında 25 mmHg'lık yükselme reinfarktüs riskini sırasıyla %40 ve %37 arttırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (137).

1.1.3.6.2. Sigara Kullanımı

Sigara kullanımı KAH riskini üç kat artırır. Diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin daha da artışına neden olur. Sigara kullanımı endotel disfonksiyonu nedenlerinden biri olup pasif sigara içiciliği de endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir. Sigara içimi özellikle genç yaşlardan itibaren aterosklerotik risk faktörlerini olumsuz yönde etkilemektedir (138). Miyokard infarktüsü oluşumunda hiperkolesterolemi ile sigara arasında güçlü bir sinerjistik etki vardır, hiperkolesterolemi koroner aterosklerozu teşvik ederken, sigara koronerlerde tromboza yol açarak MI'yı tetikler. 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 nedenli ölüm oranını 2,5 kat yükseltmektedir. Sigara kullanma alışkanlığı, ülkemizde erkeklerde azalma, kadınlarımızda ise artma eğilimindedir. Kadınlarımızda KAH mortalitesinin Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyede olduğu göz önüne alındığında, kadınlarımızda sigara kullanma eğilimindeki bu artışın ciddiyeti daha da önem kazanmaktadır. Koroner arter hastalığına pozitif etkisinde azalma görülmesi ileride olası gibidir (137).

1.1.3.6.3. Diabetes Mellitus

Diyabet KAH için bağımsız bir risk faktörüdür. Diyabetik hastalarda mortalite büyük oranda aterosklerotik komplikasyonlara bağlıdır. Diyabetik hastalarda daha yaygın ve daha ciddi aterosklerotik lezyonlar izlenmektedir (139).

Erkek ve kadında KAH riskini sırası ile iki ile dört kat artırır (140). MI geçirmemiş diyabetli hastalar ile MI geçirmiş nondiyabetik hastaların gelecekteki koroner mortalite riski aynıdır. Bu nedenle NCEP-ATP III kılavuzunda diyabet kardiyovasküler hastalıklar için bir risk faktörü olarak değil, bir kardiyovasküler hastalık eşdeğeri olarak değerlendirilmiştir. Koroner arter hastalığı oluşumunda DM ve hiperkolesterolemi güçlü bir şekilde etkileşir. Diyabetik hastalarda kardiyovasküler hastalığın en önemli öngördürücülerinden biri mikroalbüminüri iken, İnsüline bağımlı olmayan diyabetli olgularda ise HbA1c'nin kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin öngördürücüsü olduğu gösterilmiştir. Tip 2 diyabeti olan hastaların miyokard infarktüsü sonrasında sağkalımları, diyabeti olmayan KAH hastalarından çok daha kötüdür. Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyicisi, insülin rezistansı ile birlikte görülen ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profilidir. Diyabetik hastalarda LDL kolesterol seviyeleri normale yakın olduğunda bile, LDL partikülleri daha küçük ve daha yoğundur. Küçük ve yoğun LDL partikülleri ise daha aterojeniktir.

TEKHARF çalışması, ülkemizde Tip 2 diyabet prevalansının erişkinlerimizde 2 milyona vardığını, diyabetli sayısının yılda ortalama %6 veya 120.000 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. Hiperinsülineminin diyabetli olmayan erkek ve kadınlarımızda KAH'ın önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur (140).

1.1.3.6.4. Obezite

Obezite, koroner kalp hastalığı için majör bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Obezite, prevalansı bütün dünyada giderek artan ve birçok ülkede epidemik boyutlara ulaşan bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkinlerin hemen hemen üçte biri fazla kiloludur, beşte biri ise obez tanımına uymaktadır. TEKHARF çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde %21, kadınlarda %43'tür. Yine ülkemizde yaşlanmanın KAH üzerindeki etkisini anlamak için yapılan düzeltmelerden sonra bile 10 yıl içinde beden kitle indeksi kadınlarda 1,26 kg/m², erkeklerde 1,29 kg/m²

artmıştır. Bu da bize, kendi toplumumuzun da hızlı bir şişmanlama eğilimi içinde olduğunu göstermektedir.

Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hipertansiyon, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, artmış LDL kolesterol, protrombotik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi ile birliktelik gösterir. Obezite artmış kardiyovasküler ve tüm sebeplere bağlı mortalite ile beraberdir (141, 142).

1.1.3.6.5. Metabolik Sendrom

Metabolik sendromu olan kişilerde KAH gelişme riski 2-3 kat artmaktadır (140). Amerika Birleşik Devletleri'nde yetişkin popülasyonun %40'ında metabolik sendrom mevcuttur. TEKHARF çalışması ile Türkiye'de 30 yaş ve üstünde 9.000.000 kişinin metabolik sendromlu olduğu tahmin edilmektedir (137). Metabolik sendrom tanı kriterleri aşağıdaki gibidir:

Tablo 2. Metabolik sendrom tanı kriterleri (NCEP ATP III'e göre)

1. Abdominal obezite (bel çevresi)
Erkek > 102 cm
Kadın >88cm
2. Trigliserid \geq 150 mg/dL
3. HDL
Erkek < 40 mg/dL
Kadın < 50 mg/dL
4. Kan basıncı \geq 130/85 mmHg
5. Açlık Plazma Glukozu \geq 110 mg/dL

* Tanı için beş kriterden en az üçü olmalıdır.

1.1.3.6.6. Dislipidemi

Serum kolesterol yüksekliği ile koroner arter hastalığı arasında güçlü bir ilişki vardır. LDL kolesterol yüksekliği ile HDL kolesterol düşüklüğü ateroskleroz ve KAH için bağımsız risk faktörleridir. Ailesel hiperlipidemisi bulunan kişilerde erken aterosklerotik hastalıklar görülebilir (143). Aterosklerozda lipidlerin rolü ile ilgili bildiklerimiz diğer risk faktörleri hakkında bildiklerimizden çok daha fazladır. Pek çok epidemiyolojik çalışma da bu ilişkiyi desteklemektedir. Aterosklerozun oluşum hipotezlerinden biri olan kolesterol hipotezi ile birlikte LDL kolesterolün en aterojenik kolesterol olduğu bilinmektedir. LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesi yalnızca KAH riskini azaltmadığı, aynı zamanda KAH'a bağlı mortalite ve morbidite'yi de azalttığı bilinmektedir. Lipoproteinlerin ateroskleroza yol açma

kapasitelerinin kısmen büyüklüklerine bağlı olması arter duvarından geçemeyecek kadar büyük olan VLDL ve şilomikronların aterojenik olmamasını açıklar. Lipoproteinlerin oksidasyonu aterosklerozun patogeneğinde temel unsurlardan biridir. En küçük lipoprotein olan HDL damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır. 1985'te ilki, 1993'te ikincisi ve 2001 Mayıs'ta üçüncüsü yayınlanıp, 2004'te güncelleştirilen, kolesterol değerlendirilmesindeki değişiklikleri ele alan, NCEP-ATP'nin son kılavuzu dikkate alındığında, bir önceki kılavuza göre kan kolesterol seviyeleri anormal sayılabilecek kişilerin sayısı üçe katlanmıştır. Bu kılavuz, risk değerlendirme stratejilerini değiştirmekle kalmayıp, hiperkolesterolemide agresif tedavi yaklaşımının önemini vurgulamıştır. NCEP-ATP III'ün önerisine göre, 20 yaşın üzerindeki bütün erişkinlerde total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG'den oluşan, 9–12 saatlik açlık lipid profiline bakılmalı ve bu inceleme en azından 5 yılda bir tekrarlanmalıdır. En fazla bir adet risk faktörüne sahip hastalar için uygun tedaviyi belirlemede daha fazla risk değerlendirmesine gerek yoktur. Bu hastaların 10 yıllık KAH riski %10'un altındadır. ATP III, iki veya daha fazla risk faktörüne sahip hastalarda Framingham skorlama sistemi kullanarak 10 yıllık KAH riskinin hesaplanmasını önermektedir. Framingham risk skorlaması yaş, total kolesterol (TK), sistolik kan basıncı, HDL kolesterol ve sigara içimi durumlarına dayanılarak yapılır. Bu skorlama sistemi hastaları 3 gruba ayırır: 10 yıllık KAH riski > %20, % 10–20 ve < %10 olanlar. 2 ve daha fazla risk faktörü olanlar ve 10 yıllık KAH riski % 20 üzerinde olan hastalar en yüksek risk sınıfındadır.

Tablo 3. Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III'e göre)

	Total Kolesterol	LDL Kolesterol	Trigliserit
	mg/dL	mg/dL	mg/dL
Optimal	<200	<100	<150
Normal	<200	100-129	<150
Sınırdaki Yüksek	200-239	130-159	150-199
Yüksek	240	160-189	200-500
Çok Yüksek	-	190	>500

TEKHARF çalışmasında total kolesterol/HDL kolesterol oranının 5'den yüksek olmasının gelecekteki koroner olayların en iyi öngördürücülerinden biri olduğu gösterilmiştir.

1.1.3.6.7. Aterojenik Diyet

Aterojenik diyet ve egzersiz azlığı sigara kullanımından sonra ölümün önlenbilir nedenleri olarak düşünülebilir. Epidemiyolojik veriler kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin diyet tüketen toplumlarda KAH oranlarının yüksek olduğunu göstermiştir. Buna karşılık, yüksek oranda balık ve sebze tüketen toplumlarda KAH prevalansı düşüktür. Yağ tüketimini azaltan toplumlarda KAH mortalitesi azalmıştır. Kişi bazında, modifiye diyetler ile yapılmış son klinik çalışmalarda anjiyografik ilerleme ve klinik hastalığın tekrarlaması azalmıştır (137, 141, 144).

1.1.3.6.8. Egzersiz Azlığı (Sedanter Yaşam)

Fiziksel inaktivite KAH için bağımsız bir risk faktörüdür ve KAH riskini ortalama iki kat artırır. Haftalık yapılan egzersiz dozu ile kardiyovasküler ölüm ve tüm nedenlere bağlı ölüm arasında doza bağlı bir ilişki mevcuttur. Hayvan çalışmalarında, gözlemsel çalışmalarda ve klinik çalışmalarda sedanter yaşam tarzı ile KAH arasında bir bağlantı saptanmıştır. Egzersiz insanlarda anjiyografik olarak tanımlanmış koroner aterosklerozun ilerlemesini engeller (145). Elli yaşın üzerinde haftada 3 gün 30 dakikalık fiziksel aktivitenin KAH riskini azalttığı saptanmıştır. Düzenli fiziksel aktivite ile kilo azalmakta, LDL kolesterol ve trigliserid düzeyleri düşmekte, HDL kolesterol düzeyleri yükselmekte, insüline duyarlılık artmakta, kan basıncı düşmekte, endotele bağlı vazodilatasyon ve fibrinolitik aktivite artmaktadır (137, 141, 146). Egzersiz azlığının, hem koroner ölümleri arttırdığı, hemde diğer koroner risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Düzenli egzersizin yetişkinlerde KAH'a bağlı ölümlerin ve hiperkolesteroleminin önlenmesinde yararlı olduğu anlaşılmıştır (140).

1.1.3.6.9. Yaş

Koroner arter hastalığı insidansı ve prevalansı yaşla birlikte artar, aterosklerotik faktörlere daha uzun süreli maruz kalındığından yaş en önemli risk faktörü olarak düşünülebilir (144). Aterosklerozun erken lezyonları çocukluk çağında başlamasına rağmen KAH'ın klinik olarak görülmesi ileri yaşlarda artar. Örneğin 40 yaşından 60 yaşına kadar miyokard infarktüsü insidansında 5 kattan fazla artış vardır (140). Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri KAH için güçlü bir risk faktörüdür (137, 147).

1.1.3.6.10. Cinsiyet

Erkek cinsiyet pek çok çalışmada başlı başına bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Her iki cinste majör kardiyovasküler risk faktörlerinin aynı olmasına karşın KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat daha fazladır. Koroner arter hastalıklarının %60'ı erkeklerde görülür. Cinsiyetin KAH riski üzerindeki çarpıcı etkisi kolesterole bağımlıdır. Total kolesterol 150 mg/dL üzerinde değilse ne erkekler ne de kadınlarda KAH gelişmemektedir (148).

1.1.3.6.11. Ailesel Predispozisyon

Koroner arter hastalığı ile 35 yaş üzerinde, ailede birinci derece yakınların erken başlangıçlı KAH hikayesi olması arasında ilişki saptanmıştır. Bu risk genellikle diğer risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra da devam eder. Koroner arter hastalığı için en güçlü aile hikâyesi birinci derece bir yakında erken yaşta KAH öyküsü olmasıdır. Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce erken KAH gelişiminin olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 2 kat arttırmaktadır. Erken yaşta KAH'a sahip yakın sayısı arttıkça veya ailede KAH'a yakalanma yaşı azaldıkça, aile öyküsünün tahmin edici değeri artar (137, 147, 149).

1.1.3.6.12. Ateroskleroz Gelişiminde Yeni Risk Faktörleri

Koroner Arter Hastalığının oluşumunda son yıllarda yapılan birçok çalışma ve metaanalizlerin ortaya koyduğu yeni risk faktörleri 5 grup altında incelenmektedir (137, 141).

- 1-C-reaktif protein(CRP)
- 2-Fibrinojen
- 3-Homosistein
- 4-Lipoprotein(a)
- 5-Küçük LDL partikülleri

1.1.3.6.12.1. CRP

İnflamatuvar durumlarda akut faz reaktanı olarak bilinen CRP kardiyovasküler olayların da öngördürücüsüdür. Son yıllarda yapılan birçok çalışmada CRP düzeyinin artmış kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi bildirilmiştir. Hs-

CRP, KAH'da kardiyovasküler olayları saptamada daha hassas olduğu ileri sürülmüştür. CRP'nin normalde 3 mg/L altında olması gerekir (137, 141, 150).

1.1.3.6.12.2. Fibrinojen

Koagülasyon yolunda önemli bir komponent olan fibrinojen plazma viskozitesinden sorumlu bir akut faz reaktanıdır. Yüksek plazma fibrinojen düzeyinin artmış kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi saptanmıştır. Fibrinojenin normal plazma değerinin 400 mg/dL'nin altında olması gerekir. Fibrinojenin 1 gm/L üstünde artışında KAH riski 2,5 kat artmaktadır. Fibrinojen, CRP ile karşılaştırıldığında inflamatuvar olaylardan etkilenmesi daha az olduğu için KAH için daha spesifik bir risk faktörü olarak bildirilmiştir. Ancak zamanımızda fibrinojen düzeyini plazmada azaltabilecek bir ilaç mevcut değildir (137, 151).

1.1.3.6.12.3. Homosistein

Homosistein, metioninin metabolizması sonrasında oluşan sülfür içerikli bir aminoasittir. Normal plazmadaki değeri 13 mikromol/L'nin altında olması gerekir. McCully tarafından çocuklarda homosistein metabolizmasındaki bozukluğa bağlı olarak ağır ateroskleroz olduğu saptanmıştır. Bu hastalıkta plazma homosistein miktarı belirgin olarak artmıştır (>100 mikromol/L). McCully plazma homosistein miktarındaki hafif ve orta düzeydeki artışlarda aterosklerotik vasküler hastalıkların oluştuğunu ileri sürmüştür. Birçok prospektif çalışmada homosistein miktarlarındaki artışın kardiyovasküler olaylarda risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Birçok randomize kontrollü çalışmada plazma homosistein düzeyini düşüren folik asit ve B12 vitamininin kardiyovasküler olayları azaltmakta yetersiz kaldığını göstermektedir. Bu nedenle B12 vitamini ve folik asit, homosistein düzeyi yüksek KAH'da kardiyovasküler olayları azaltmakta tavsiye edilmemektedir (137, 141).

1.1.3.6.12.4. Lipoprotein(α) [LP(α)]

Lipoprotein(α), LDL kolesterole benzer dolaşımdaki bir lipoproteindir. Lp(a)'nın fizyolojik fonksiyonu tam olarak bilinmemekle beraber yara iyileşmesinde rol aldığı sanılmaktadır. Birçok prospektif çalışma ile birlikte Physician Health Study'de Lp(a) düzeylerinin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilmiştir. Yirmi yedi prospektif çalışmanın meta-analizinde, Lp(a) düzeylerinin KAH'da bağımsız bir risk faktörü olarak önemi vurgulanmıştır. Lp(a)'nın değerinin 30 mg/dL'nin altında olması gerekir. Lp(a) düzeylerindeki yükselişin, küçük apo(a) ve büyük apo(a)

moleküllerine göre daha aterojenik olduğu gösterilmiştir. Lp(a) düzeylerinin ölçülmesi, erken başlayan KAH'nın ortaya çıkarılmasında klinik önemi vardır. Eğer kişide Lp(a) düzeyleri yüksek çıkarsa mutlaka aile bireylerinin de taranması gerekmektedir. Bu kişiler potansiyel KAH'a aday olarak düşünülerek agresif tedavileri gerekmektedir. Lp(a) düzeylerini düşürecek spesifik bir ilaç mevcut değildir (137, 141).

1.1.3.6.12.5. Küçük LDL Partikülleri

Düşük dansiteli lipoprotein partikülleri değişik çap ve dansitede bulunmaktadır. İki fenotipi belirtilmiştir. B-tipi, küçük ve daha yoğun partikül şeklidir. A-tipi, büyük ve daha az yoğunluktaki partikül şeklidir. Küçük LDL partikülleri, yükselmiş trigliserid ve düşük HDL kolesterol düzeyleri ile ilişkilidir. Bu triada "aterojenik dislipidemia" denilir. Genetik geçişli olduğu saptanmıştır. Küçük LDL partikülleri, diğer kardiyovasküler risk faktörleri ile beraber metabolik sendrom, tip II dislipidemi ve postprandial hipertrigliseridemi ile ilişkili bulunmuştur. Birçok çalışmada küçük LDL partiküllerinin KAH'nın artmış riski ile ilişkisi gösterilmiştir. Küçük LDL partiküllerinin 265 Angstrom'un üstünde olması aterojenik olarak değerlendirilmektedir. Qubeck Heart Study, LDL partiküllerinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Özellikle LDL partiküllerine yönelik spesifik bir tedavi yöntemi yoktur (137, 141).

1.1.4. Tanı ve Risk Değerlendirmesi

Tüm dünyada insan ömrünün uzaması, diyet ve egzersiz konusundaki kötü alışkanlıklar, obezite ve diyabet insidansının sürekli artması göz önüne alındığında, koroner arter hastalığının neden en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olduğu anlaşılabilir. Son yıllarda tanı, risk değerlendirme ve tedavi konusunda önemli ilerlemeler sağlanmasına rağmen, AKS başta gelişmiş ülkeler olmak üzere tüm dünyada önde gelen ölüm ve iş gücü kaybı nedeni olmaya devam etmektedir. Bu nedenle akut koroner sendromların tanısı, risk değerlendirme ve tedavisi konusunda sürekli araştırmalar yapılmakta ve bilgiler güncellenmektedir. Akut koroner sendromda tanı ve risk değerlendirme birbiriyle yakından ilişkilidir. AKS tanısı konulması ve ayırıcı tanıların dışlanması süreci içinde, risk değerlendirme yapılarak tedavi planlaması yapılır. Yeni başlangıçlı göğüs ağrısı tüm acil servis başvurularının yaklaşık %5'ini oluşturmaktadır. AKS hastalarında müdahale

zamanlaması çok önemli olduğundan biran önce tanı konularak tedavi planlaması yapıp kliniğe alınmalıdır. AKS koroner kan akımındaki azalma sonucu miyokardiyal iskeminin olduğu, tedavi yaklaşımları ve prognozları farklılık gösteren klinik olayları ifade eden bir tanımlamadır. Pratikte AKS'ler EKG bulgusu ve kardiyak enzimlerdeki yükselmeye göre; USAP, STEMI ve NSTEMI alt gruplarına ayrılır.

1.1.4.1. Klinik ortaya çıkış ve Öykü

Akut MI vakalarının 1/3'ü olay esnasında, tahminen 1/4'ü ise saatler içinde henüz hastaneye gelemeyen ventriküler fibrilasyon başta olmak üzere aritmik komplikasyonlar nedeniyle ölmektedir. Ayrıca hastane dışında görülen ani ölümlerin yarısı yine AMI kaynaklıdır. Hastane içi mortalite oranları koroner yoğun bakım üniteleri, mekanik ve medikal reperfüzyondaki gelişmelere paralel olarak son kırk yılda %30'lardan %5-7'lere kadar gerilemiştir (152).

Miyokard iskemisinde görülen sıkıştırıcı ve ezici tarzda retrosternal göğüs ağrısı AKS'lerin ortak semptomudur. Ancak miyokard iskemisinin hasta tarafından farklı şekillerde ifade edilebileceği akıldan çıkarılmamalıdır. Özellikle diyabetik hastalarda semptomlar siliktir veya hiç olmayabilir, yaşlı hastalarda ise halsizlik gibi son derece atipik şikâyetlerle ortaya çıkabilir. Bu nedenle "The National Heart Attack Group Program" aşağıda belirtilen şikâyetlerle başvuran tüm hastaların MI açısından dikkatle değerlendirilmesini önerir (153).

1. Göğüste ağrı, basınç hissi, ağırlık hissi, boyun, çene, omuz, sırt ve sol kola vuran ağrı
2. Hazımsızlık veya mide yanması, bulantı, kusma (özellikle diğer semptomlarla birlikte)
3. Nefes darlığı, yoğun terleme
4. Halsizlik, baygınlık hissi, sersemleme veya bilinç kaybı.

Epigastrik ağrı, kısa süre önce başlayan sindirim güçlüğü, batıcı göğüs ağrısı, plöretik özellikleri olan göğüs ağrısı veya nefes darlığında artış atipik semptomlar arasında yer almaktadır. Atipik semptomlar genellikle genç (25-45 yaş) ve yaşlı (>75 yaş) hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetersizliği veya demans hastalarında görülür (154, 155). Göğüs ağrısının yokluğu, hastalığın tanısının gerçekte olduğundan daha düşük oranda konulmasına ve gereğinden az tedavi

edilmesine yol açar (156). Semptomların fiziksel zorlanma ile alevlenmesi veya dinlenme ya da nitrat tedavisi ile geçmesi iskemi tanısını destekler. Dinlenme durumunda görülen semptomlar, yalnızca fiziksel zorlanma durumunda görülenlerden daha kötü prognozludur. ST yükselmesi olan ve olmayan AKS ayırıcı tanısının semptomlara dayanarak ayırt edilemeyeceği bilinmelidir. İleri yaş, cinsiyetin erkek olması, periferik veya karotis arter hastalığı gibi koroner dışı bölgelerde ateroskleroz varlığının bilinmesi, diabetes mellitus ve böbrek yetersizliğinin bulunması, daha önce geçirilmiş MI, perkütan koroner girişim (PKG) veya koroner arter bypass greft (KABG) gibi öncesine ait KAH bulgularının varlığı NSTEMI olasılığını artırır ancak tüm bu faktörler özgül değildir. Akut miyokard infarktüsünde sirkadiyen bir varyasyon bulunmaktadır. Bunun nedeni, sabah erken saatlerinde plazma katekolaminleri ve kortizolün artışına bağlı olarak trombosit agregasyonunda artış ve hiperkoagülabilité meydana gelmesidir. Damar tonusu ve kan basıncında artışın da eklenmesi ile AMI ve ani ölüm insidansı sabah saatlerinde artış gösterir. Beta-bloker alanlarda sirkadiyen ritmin izlenmemesi, beta-adrenerjik aktivasyonun önemli rol oynadığının kanıtıdır (157).

Braunwald tarafından kararsız angina ile ilişkin bir sınıflandırma geliştirilmiştir. Bu sınıflandırma, ağrı şiddeti, ağrının ortaya çıktığı durumlar ve başlaması ile ilişkili başlatıcı faktörler temelinde yapılmıştır, daha sonra prognostik bir araç olarak geçerliliği kanıtlanmıştır. Ancak, klinik ortamdaki yararı yalnızca son 48 saatte dinlenme durumunda, özellikle troponinler artmışken, ağrı bulunan hastalarda risk artışı bulunduğu şeklindeki bulgu ile sınırlıdır (158-160).

1.1.4.2. Tanı Yöntemleri

1.1.4.2.1. Fizik muayene

Akut koroner sendrom için özgün ve tanı koydurucu bir fizik muayene bulgusu olmamakla beraber, tüm hastalıklarda olduğu gibi fizik muayene büyük önem arz eder; komplikasyonların erken tanınması ve tedavinin yönlendirilmesinde yararlı bilgiler sağlar. Fizik muayene sıklıkla normaldir. Kalp yetersizliği veya hemodinamik kararsızlık bulguları varlığı hekimi tanı ve tedaviyi hızlandırma yönünde zorlamalıdır. Fizik muayenenin önemli bir amacı, göğüs ağrısının kalp dışı nedenleri ve iskemik olmayan kalp hastalıklarının (pulmoner emboli, aort diseksiyonu, perikardit, kalp kapak hastalığı, pnömotoraks) ayırıcı tanısının

yapılmasıdır. Bu anlamda, üst ve alt ekstremiteler arasında kan basıncı farklılığı, kalp üfürümleri, sürtünme sesi, palpasyonda ağrı AKS dışında bir tanıyı düşündürülebilir. Solukluk, terlemede artış veya tremor gibi diğer fizik bulgular anemi ve tirotoksikoz gibi başlatıcı faktörlere doğru yönelmeyi sağlar. AKS hastalarında ölüm korkusu olarak tanımlanan endişeli yüz ifadesi ve panik hali, soğuk terleme mevcuttur. Şoktaki hastalarda yüzde solukluk ve serebral hipoperfüzyona bağlı konfüzyon vardır. Sempatik aktivite artışına veya sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı taşikardi olabileceği gibi, özellikle inferior MI'larda bradikardi veya atrioventriküler bloklar izlenebilir. İskemi neticesinde sol ventrikül end-diastolik basıncının artması sonucu S3, sol atrium basıncının yükselmesine bağlı olarak S4, sol ventrikül disfonksiyonuna sekonder gelişen akciğer ödemi durumunda raller duyulabilir. Sağ ventrikül infarktüslerinde ise hipotansiyon, yükselmiş santral venöz basınç ve boyun venöz dolgunluğu izlenebilir. Akut MI komplikasyonlarından olan ventriküler septal defekt veya papiller kas rüptürü zemininde oluşan mitral yetmezlikte tipik pansistolik üfürüm duyulur (161).

1.1.4.2.2. Elektrokardiyografi

Dinlenme durumunda çekilen 12 derivasyonlu EKG, AKS kuşkusu bulunan hastaların değerlendirilmesinde birinci basamak tanı aracıdır. EKG, hasta acil servise geldikten sonra, ilk tıbbi temastan sonraki 10 dakika içinde çekilmeli ve hekim tarafından yorumlanmalıdır (162). AKS'lerde EKG hem tanısal değer taşır hem de tedaviye yön verir. Miyokard iskemisi, sırasıyla PR segmenti, QRS kompleksi, ST segmenti ve T dalgasında değişikliklere neden olabilir. ST segment değişikliklerinin miyokard hasarına spesifik olmadığı; miyokardit, perikardit, serebrovasküler olaylar, sol ventrikül anevrizması, dal blokları gibi durumlarda da olabileceği unutulmamalıdır. Kalıcı (>20 dakika) ST segment yükselmesi acil reperfüzyon tedavisi gerektiren STEMI varlığını düşündürür. ST segment kaymaları ve T dalga değişiklikleri ise kararsız anjina EKG göstergeleridir (163). AKS hastalarının bazılarında EKG'nin tamamen normal olabileceği bilinmelidir. Birkaç çalışmada, acil servisten normal EKG bulguları ile taburcu edilen hastaların yaklaşık %5'inde sonunda akut MI veya kararsız angina bulunmuştur (164, 165).

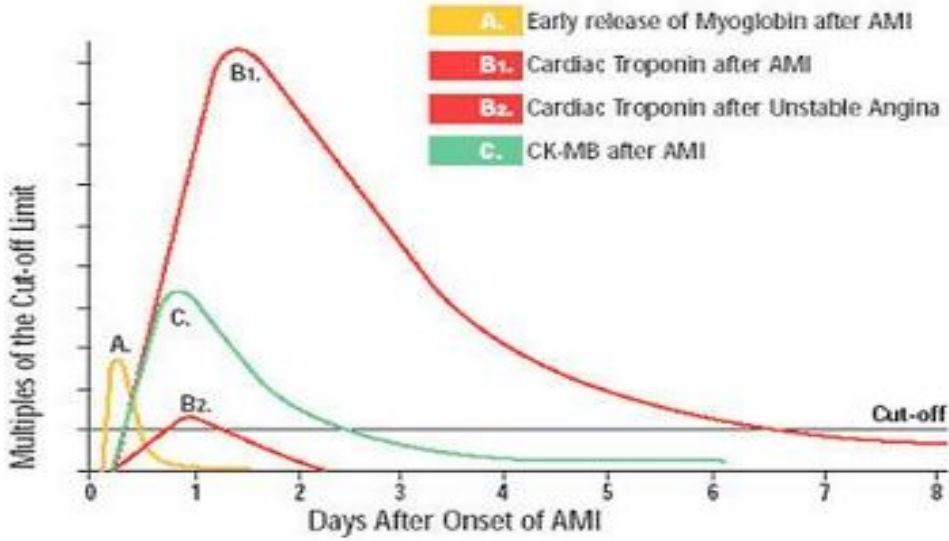
1.1.4.2.3. Miyokard Hasar Belirteçleri

Son yıllarda AKS tanı ve risk sınıflandırmasında kullanılmak üzere birçok belirteç araştırılmıştır. Bunlar AKS'nin miyokard hücresi hasarı, enflamasyon, trombosit aktivasyonu veya nörohormonal aktivasyon gibi farklı yönlerini yansıtabilir. Miyokard hücreleri nekroza uğradıklarında hücre zarının bütünlüğü bozularak hücre içindeki makromoleküller sistemik dolaşıma geçerek kardiyak nekroz belirteçleri olarak kanda saptanırlar. Bu belirteçlerin kanda saptanma zamanı hücre içindeki lokalizasyonlarına, molekül ağırlıklarına ve kandan eliminasyon hızlarına göre değişir.

Kreatin kinaz (CK), sitozolik enzimlerden olup M ve B alt birimlerinden oluşan dimerik bir moleküldür. Bunlardan oluşan üç izoenzim formu vardır. Bunlardan MM izoenzimi en çok iskelet kasında, MB izoenzimi en çok miyokarda olmak üzere diğer bazı dokularda ve BB izoenzimi ise en çok beyin ve böbrekte bulunan formlarıdır. Akut MI'da CK-MB semptomların başlangıcından 4-6 saat sonra yükselmeye başlar, 24 saatte pik yapar ve 36-72 saat sonra normale döner. Özellikle erken reperfüzyon sağlanması durumunda infarkt bölgesinin hızla yıkanması sonucunda CK-MB düzeyleri erken dönemde ve yüksek konsantrasyonda saptandıktan sonra süratle düşer (166). AMI seyrinde 4-6 saat aralıklarla CK-MB takibi yapılması önerilmektedir.

Troponinler, kas kontraksiyonunda aktinle miyozin arasında ilişki kurarlar. Troponin I (Tn I), troponin T (Tn T) ve troponin C olmak üzere üç formu vardır. Miyokard hasarı başladıktan sonra 3-12 saat içerisinde Tn T, 6-12 saat içerisinde ise Tn I yükselmeye başlar, her ikisi de 24. saatte pik değerine ulaşır. Bakılan ilk troponin negatifse 6-12 saat sonra test tekrarlanmalıdır. Troponin T 14 gün, troponin I ise 10 gün kanda yüksek kalır, böylece geçirilmiş MI tanısında kullanılırlar (167). Kardiyak troponinler miyokard hasarında CK-MB ye göre çok daha yüksek oranlarda artış gösterirler, bu da yüksek duyarlılıklarını açıklamaktadır. Kardiyak troponinler minör miyokard hasarını göstermede CK-MB ye göre daha üstündür (168). AKS hastalarında troponinlerin yüksekliği sadece doku hasarını göstermez, aynı zamanda kötü prognozla ilişkilidir, erken invaziv girişim yapılması, daha yoğun antitrombosit tedavi uygulanması gerekliliğine işaret ederek tedaviyi de yönlendirir (169). Kardiyak travma, pulmoner emboli, miyoperikardit, sepsis, kronik böbrek

yetmezliği, konjestif kalp yetersizliği gibi birçok durumda troponinlerin yalancı pozitifliği sözkonusudur.



Şekil 4. Kardiyak belirteçlerin kanda yükselmesi

Miyoglobin, kalp ve iskelet kasında yoğun olarak bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Miyokard hasarı sonrası 2 saat içerisinde yükselir, 6-9 saatte pik yapar, plazmada bulunma süresi 18 saat kadardır. İskelet kasında yoğun olarak bulunduğu için miyokard hücre hasarını göstermede özgüllüğü ve duyarlılığı azdır.

Yüksek duyarlılıkları CRP, beyaz küre sayısı, fibrinojen, serum amiloid A, İL-6, VCAM-1, okside LDL, lipoprotein a, selektinler, miyeloperoksidaz, metalloproteinazlar, CD40 ligand AKS hastalarında çalışılan yeni ve önemli belirteçlerdir.

1.1.4.2.4 Ekokardiyografi ve girişimsel olmayan miyokard görüntülemesi

Sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonu koroner arter hastalarında önemli bir prognostik faktördür ve ekokardiyografi ile kolayca ve doğru olarak değerlendirilebilir. Deneyimli ellerde, iskemi varlığında sol ventrikül duvarının çeşitli bölümlerinde segmenter hipokinezi veya akinezi saptanabilir. Geçirilmiş Mİ varlığında anevrizma ya da trombus varlığı ve MI'nın mekanik komplikasyonlarının değerlendirilmesinde yararlıdır. Ayrıca aort darlığı, aort diseksiyonu, pulmoner emboli veya hipertrofik kardiyomiopati gibi ayırıcı tanılar dışlanabilir (170). Bu nedenle, acil ünitelerinde ekokardiyografi rutin olarak kullanılabilir. Stres ekokardiyografisi iskemiye ilişkin objektif kanıt elde etmek amacıyla stabilize hastalarda yararlı olabilir ve diğer efor yöntemleri ile aynı endikasyonları taşır (171).

Benzer şekilde stabil hastalarda miyokard perfüzyon sintigrafisi veya manyetik rezonans görüntüleme (MRG) varsa kullanılabilir (172). MRG kardiyovasküler morfoloji, fonksiyon, perfüzyon ve canlılığı değerlendirmede çok değerli bir yöntemdir. Dinlenme durumunda çekilen miyokard sintigrafisinin göğüs ağrısı olan hastalarda başlangıçtaki durumun değerlendirilmesi için yararlı olduğu gösterilmiştir.

Egzersiz elektrokardiyografi stres testi; kardiyovasküler hastalık kuşkusu veya kanıtlanmış KAH olan stabil hastaların değerlendirilmesinde en sık kullanılan noninvazif yöntemlerden biridir. Esas olarak fonksiyonel kapasiteyi, koroner arter hastalık olasılığını belirlemede kullanılır. Uygun hastalarda çok güvenli bir yöntemdir. Ağrının yinelenmediği, EKG bulgularının normal olduğu ve troponin testlerinin negatif olduğu hastalarda indüklenebilir iskemiye saptama açısından taburcu olmadan önce girişimsel olmayan bir stres testi önerilmektedir.

1.1.4.2.5. Koroner anatominin görüntülenmesi

Görüntüleme yöntemleri KAH varlığı ve şiddeti hakkında kesin bilgi sağlayabilir. Girişimsel koroner anjiyografi, lezyonun saptanması ve şiddetinin değerlendirilmesi için altın standart olarak kabul edilmektedir. Koroner anjiyografi, diyagnostik amaçla veya revaskülarizasyon işleminin başlangıcında uygulanabilir. İnvaziv bir yöntem olması ve yüksek maliyetinden dolayı göğüs ağrısı olan her hastaya rutin tanı amacıyla yapılması önerilmez. Girişimsel olmayan testler sonrası KAH şüphesi ya da bulgusu saptanırsa koroner anjiyografi önerilmelidir. ST depresyonu olan hastalarda, tek başına T dalga inversiyonu olan veya ST-T değişikliği olmayanlara göre, yüksek riskli koroner lezyon yüzdesi daha yüksektir (%42'ye karşı %70). Sol ventrikülografi; Sol ventrikül sistolik fonksiyonları, segmenter duvar hareketleri ve kapak yetersizlikleri hakkında fikir verir.

Yüksek riskli KAH'da kardiyak bilgisayarlı tomografi (BT) koroner görüntüleme yöntemi olarak önerilemez; hem tanısal doğruluğu suboptimaldir. Hem de PKG olasılığı yüksek olduğundan, BT ilk tanısal seçenek olarak kullanılırsa zaman kaybı olur ve hasta gereksiz radyasyon ve kontrast madde kullanımına maruz kalır.

Manyetik rezonans görüntüleme, koroner arterlerde görüntüleme aracı olarak yerleşik bir yöntem değildir. Yalnızca hastaneye yatış süreci içinde miyokard hasarının niceliğini belirlemek veya miyokarditi dışlamak için yararlıdır (172).

Ancak, BT ve MRG pulmoner emboli veya aort diseksiyonu gibi ayırıcı tanıların değerlendirilmesinde gerekli olabilir.

İntravasküler ultrasonografi; kateter ucuna eklenen iki boyutlu bir ultrason probu kullanılarak yapılan girişimsel bir işlemdir. Damar duvarının görsel incelenmesini ve aterom boyutunun, dağılımının, hassas ölçümüne olanak sağlar. Şüpheli bir lezyonun ve çevresinin çok açık olarak görüntülenmesini, koroner anjiyografik olarak saptanamayan lokal hastalığın yada intimal diseksiyonların tanınmasını ve arteriyel duvar yada plak içerisinde kalsifikasyonun saptanmasını sağlar. Tedavinin seçimini etkileyebilir. Rutin olarak kullanılmayan pahalı bir işlemdir.

1.1.4.2.6 Ayırıcı tanıları

Akut koroner sendromu taklit edebilecek kardiyak ve kardiyak olmayan birçok durum vardır. Farklı etyolojileri bulunan miyokardit, perikardit veya miyoperikardit, tipik AKS anjinasına benzer göğüs ağrısı ile ortaya çıkabilir ve buna kardiyak biyobelirteç düzeylerindeki artış, EKG değişiklikleri ve duvar hareket bozuklukları eşlik edebilir. Bu hastalık durumları öncesinde veya ona eşlik eden üst solunum yolu semptomları gösteren grip benzeri ateşli bir durum görülebilir.

Aort diseksiyonu önemli bir ayırıcı tanı patolojisi olarak dikkate alınmalıdır. Diseksiyon koroner arterleri içerdiği zaman AKS aort diseksiyonunun bir komplikasyonu olarak ortaya çıkabilir.

Kardiyak olmayan, yaşamı tehdit edici patolojiler de AKS'yi taklit edebilir ve tanıları mutlaka konulmalıdır. Bunlar arasında, birlikte nefes darlığı, göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri ve AKS'ye benzer kardiyak biyobelirteç düzeyi artışları görülen pulmoner emboli yer almaktadır (173).

Tablo 4. ST yükselmesi bulunmayan akut sendromları taklit edebilen kardiyak ve kardiyak olmayan durumlar

Kardiyak	Pulmoner	Hematolojik	Damarlarla ilgili	Gastrointestinal	Ortopedik
Miyokardit	Pulmoner emboli	Orak hücreli	Aort diseksiyonu	Özofagus spazmı	Servikal diskopati
Perikardit	Pulmoner infarktüs	anemi	Aort anevrizması	Özofajit	Kaburga kırığı
Miyoperikardit	Pnömoni		Aort koarktasyonu	Peptik ülser	Kas hasarı/ enflamasyon
Kardiyomiyopati	Plörit		Serebrovasküler hastalık	Pankreatit	Kostokondrit
Kapak hastalıkları	Phnömotoraks			Kolesistit	
Apikal balonlaşma (Tako-Tsubo sendromu)					

1.1.4.3. Risk Değerlendirmesi

Hastanede ölüm ve taburculuk sonrası 6 aydaki ölümler için bağımsız prediktif gücü bulunan risk faktörleri geliştirilmiştir. Yaş, kalp atım hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin düzeyi, hasta kabul zamanındaki Killip sınıfı, ST çökme varlığı ve derecesi, kardiyak biyobelirteçler gibi değerlendirilmesi kolay klinik/EKG/laboratuvar değişkenler bu faktörlerdendir. Akut ST elevasyonsuz Mİ ve unstable angina pektorisli hastalarda erken ve geç dönem komplikasyonlar ve ölüm risk kategorilerine göre değişmektedir. Risk kategorileri prognostik bilgi vermenin yanında başlangıç ve idame tedavisinin nasıl olacağı konusunda da bilgi verirler. Bu anlamda GRACE risk skorlaması, TIMI risk skoru ve GUSTO risk skoru geliştirilmiştir.

Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) risk skoru, hastanın 65 yaş ve üstü olması, KAH için 3 veya daha fazla risk faktörü olması, %50 ve üstü koroner arter darlığı olması, son 7 günde aspirin kullanıyor olması, son 24 saat içerisinde göğüs ağrısı olması, 0,5 mm ve üstü ST deviasyonu olması, kardiyak markerlarda yükselme olmasıdır (her risk faktörü 1 puan). TIMI risk skoru fazla olanlarda kardiyovasküler mortalite %40'lara kadar çıkmaktadır.

Yüksek riskli hastalar; son 48 saattir hızlanmış iskemik semptomu olanlar, 20 dakikadan uzun süren devam eden istirahat ağrısı olanlar, akciğer ödemi gelişenler, 0,5 mm'den fazla ST segment değişikliği olanlar, ral, S3 ve akut mitral yetersizliği gelişenler, hipotansiyon, bradikardi ve taşikardi gelişenler, yeni dal bloğu

gelişenler, devamlı VT atağı (30 saniyeden uzun) olanlar, pozitif serum biyomarkerleri olanlar.

Orta riskli hastalarda; yüksek risk özelliklerinden hiçbirisi yoktur. Eski Mİ, serebrovasküler hastalık veya periferik arter hastalığı olanlar, istirahatte gelen ve 20 dakikadan uzun süren ve yeni düzelen ağrısı olanlar, dinlemekle veya nitrogliserinle düzelen ve 20 dakikadan uzun süren istirahat ağrısı olanlar, gece gelen göğüs ağrısı olanlar, 2 hafta içerisinde yeni başlayan veya şiddetlenen göğüs ağrısı olanlar, T dalga değişikliği olanlar, patolojik Q dalgası olanlar veya istirahatte birden fazla derivasyonda 1 mm'den daha fazla ST segment depresyonu olanlar, 70 yaşından büyük olanlar, troponin T'si minimal yükselenler (0,01-0,1 ng/mL).

Düşük riskli hastalarda; yüksek ve orta risk özelliklerinden hiçbirisi yoktur. Göğüs ağrısının ortaya çıkma sıklığı ve süresinde artış olması, daha az eforla göğüs ağrısının ortaya çıkması, 2 hafta-2 ay arasında ortaya çıkmış yeni göğüs ağrısı olanlar, normal veya takipte değişiklik göstermeyen EKG'si olan hastalar ve kardiyak biyomarkerleri normal olan hastalar.

1.1.5. Tedavi

Akut STEMI'larda reperfüzyon bazı hastalarda spontan olarak endojen fibrinolitik aktivite sonucu meydana gelebilir. AMI tanısı konar konmaz reperfüzyon tedavisinin en kısa sürede başlanması yaşamsal değere sahiptir. Reperfüzyon tedavisi, medikal veya mekanik olarak yapılır. Medikal reperfüzyonda kullanılan fibrinolitik ajanlar streptokinaz, alteplaz (t-PA), retaplaz ve tenekteplazdır. Akut MI tedavisinde kullanılan bu fibrinolitik ajanların değişik çalışmalarda elde edilen başarı oranları, prognozla bire bir ilişkisi gösterilmiş olan Trombolysis In Myokardial Infarction (TIMI) akım oranları baz alınarak değerlendirildiğinde %40-60 TIMI 3 açıklıktır. Mekanik reperfüzyonun yani primer PKG'in başarı oranı (TIMI 3 açıklık) ise deneyimli ellerde %90'dır (161, 174). Burada üzerinde durulması gereken en önemli konu, PKG'nin hasta acil servise başvurduğu andan itibaren 90 dakika içerisinde (kapı-balon zamanı) yapılması gerekliliği ve PKG'yi her an uygulayacak bir ekibin ve uygun şartların birçok merkezde mevcut olmamasıdır. Kapı-balon zamanının uzayacağı ve primer PKG'nin uygulanamayacağı durumlarda, trombolitik tedavi süratle başlanmalıdır. Reperfüzyon stratejilerinin yanında anti-koagulan ve anti-trombositler tedavilerin etkin şekilde kullanımı çok önemlidir.

Akut MI seyrinde ve uzun dönemde mortalite azaltıcı etkisi gösterilmiş beta-bloker, anjiotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörü / anjiotensin reseptör blokleri (ARB) grubu ilaçların ve benzer şekilde uzun dönemde mortalite azaltıcı etkisi gösterilmiş statin grubu ilaçların düzenli ve uygun dozlarda kullanılması çok önemlidir.

Çeşitli klinik çalışmalar ve meta-analizlerden elde edilen kanıtlara dayanarak akut koroner sendrom hastalarında dört sınıf akut tedavi ele alınmıştır: Anti-iskemik ilaçlar, antikoagülan ilaçlar, antitrombotik ilaçlar ve koroner revaskülarizasyon.

1.1.5.1. Anti-iskemik ilaçlar

Bu ilaçlar miyokard oksijen tüketimini azaltır (kalp atım hızını azaltır, kan basıncını düşürür veya SV kontraktilesini baskırlar) ve/veya damar genişlemesini sağlarlar.

Beta blokerler, kan dolaşımındaki katekolaminlerin miyokard üzerindeki etkilerini yarışmalı olarak inhibe ederler. Beta-1 reseptörleri üzerindeki bu etkileri sonucu miyokard oksijen tüketiminde azalma sağlanır. Özellikle taşikardi ve hipertansiyon bulunan hastalarda beta blokerler önerilmektedir. Bir meta- analizde, beta bloker tedavisinin STEMI'ye ilerleme riskinde %13 azalmayla ilişkili olduğu gösterilmiştir (175). Kontrendikasyon yokluğunda AKS'de beta blokerler önerilmekte ve genellikle de iyi tolere edilmektedir. Çoğu olguda oral tedavi yeterlidir. İyi tedavi etkisi için hedef kan atım hızı 50 ile 60 vuru/dakika arasında olmalıdır.

Nitratlar, miyokard önyük ve SV diyastol sonu hacminde azalmaya yol açan ve böylece miyokard oksijen tüketiminde azalma sağlayan venodilatör ilaçlardır. Ayrıca, nitratlar normal koroner arterlerin yanı sıra aterosklerotik koroner arterleri de genişletmekte ve koroner kollateral akımı artırmaktadır. İntravenöz, oral, sublingual veya topikal olarak kullanılan formları vardır. Hastaneye yatması gereken AKS hastalarında, kontrendikasyon yoksa intravenöz nitratların kullanılması düşünülmelidir. Yan etkiler (baş ağrısı veya hipotansiyon) çıkmadığı sürece, semptomlar giderilene kadar doz artırılabilir. Sürekli nitrat tedavisinin bir sınırlılığı tolerans gelişmesidir. Tolerans hem uygulanan doz hem de tedavi süresi ile ilişkilidir. Semptomlar kontrol edildiğinde, uygun nitratsız dönemler sağlamak kaydıyla, intravenöz nitratların yerine parenteral olmayan alternatifler verilebilir.

Kalsiyum kanal blokerleri, damar genişletici ilaçlardır. Kimyasal olarak farklı üç kalsiyum kanal blokeri alt sınıfı vardır: dihidropiridinler (amlodipin, nifedipin gibi), benzotiazepinler (diltiazem gibi) ve fenilalkilaminler (verapamil gibi). Genellikle beta blokerlere denk semptom giderici etkileri vardır. Kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerlerin kontrendike olduğu durumlarda ve vazospastik anginada seçkin ilaçlardır.

1.1.5.2. Antikoagülanlar

Antikoagülanlar AKS tedavisinde trombin oluşumunu ve/veya aktivitesini engelleyerek trombüle ilişkili olayları önlemek amacıyla kullanılmaktadır. Antikoagülanların trombosit inhibisyonuna ek etkinliklerinin olduğuna ilişkin açık kanıtlar vardır ve ikisinin kombinasyonu her iki tedavinin tek başına kullanılmasına göre daha etkindir (176, 177). Tüm antikoagülanlar ile kanama riskinde artış söz konusudur. Genel olarak 4 grup altında incelenebilir.

1. Fraksiyone olmayan heparin (UFH), intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır, aktive parsiyel tromboplastin zamanının (aPTT) sık kontrolü gereklidir ve en uygun hedef değer, normalin üst sınırının 1,5-2,5 katına karşılık gelen 50-75 saniyedir.

2. Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH), ciltaltı enjeksiyon şeklinde kullanılır, enoksaparin bu grupta güvenle kullanılan bir ilaçtır. DMAH, UFH'ye göre heparinin indüklediği trombositopeni açısından daha düşük risk taşımaktadır.

3. Direkt trombin inhibitörleri, intravenöz infüzyon şeklinde kullanılır, hirudin, argatroban ve bivalirudin bu gruptaki ilaçlardır.

4. Faktör Xa inhibitörleri, klinik kullanımda olan tek selektif faktör-Xa inhibitörü fondaparinuxtur, ciltaltı enjeksiyon şeklinde kullanılan heparin analogu bir ilaçtır.

1.1.5.3. Antitrombotik ilaçlar

Trombosit aktivasyonu AKS fizyopatolojisinde temel rol oynar. Bu nedenle antitrombotik tedavi akut olay sırasında ve daha sonraki idame tedavi için gereklidir. Üç ilişkili ve tamamlayıcı etkin antitrombotik tedavi vardır: siklooksijenaz (COX)-1 inhibisyonu (aspirin), adenosin difosfatın (ADP) aracılık ettiği trombosit kümeleşmesinin tienopiridinler (tiklopidin ve klopidogrel) ile inhibisyonu ve GP IIb/IIIa inhibisyonu (tirofiban, eptifibatid, absiksimab).

Asetilsalisilk asit (aspirin), trombositlerdeki COX-1'i geri dönüşümsüz olarak inhibe etmekte ve böylece tromboksan A2 oluşumunu önlemektedir. Aspirinin kararsız angina da ölüm ve MI oranlarını azalttığı gösterilmiştir (178, 179). COX-1 inhibisyonu gerçekleşmeden önce gecikmeyi en aza indirmek için 160-325 mg enterik olmayan aspirinin başlangıç dozu olarak çiğnenerek alınması önerilmektedir (180).

Tienopiridinler, hem tiklopidin hem de klopidogrel ADP reseptör antagonisti olup P2Y₁₂ ADP reseptörünün özgül inhibisyonu ile trombositin ADP tarafından başlatılan aktivasyonunu engellemektedirler. Aspirine (75-325 mg) ek olarak verilen klopidogrel tek başına aspirin ile karşılaştırıldığında kardiyovasküler nedenlere bağlı ölüm, ölümcül olmayan MI veya inmede anlamlı bir risk azalması sağlamıştır.

Glikoprotein IIb/IIIa reseptör inhibitörleri, absiksimab, eptifibatid ve tirofiban gibi ilaçların yer aldığı bu grup aktifleşmiş trombositler arasındaki köprüleşmeyi inhibe ederek etkili olurlar. Orta-yüksek riskli NSTEMI hastalarında, özellikle troponinleri yüksek, ST depresyonu veya diyabeti bulunan hastalarda oral antitrombotik ilaçlara ek olarak erken başlangıç tedavisi için eptifibatid veya tirofiban önerilmektedir.

1.1.5.4. Koroner revaskülarizasyon

Girişimsel koroner anjiyografi perkütan ve/veya cerrahi revaskülarizasyon için uygunluğu belirlemede odak noktası olmayı sürdürmektedir. STEMI da kapı-balon zamanını geçirmeyecek uygun şartların varlığında primer PKG uygulanır. Ya da herhangi bir şekilde trombolitik tedavi almışsa yine erken dönemde (3-24 saat içerisinde) hasta kateter laboratuvarına alınır. NSTEMI'da ise dinamik ST değişiklikleri, kalp yetersizliği, yaşamı tehdit edici aritmiler veya hemodinamik kararsızlık ile ilişkili refrakter veya yineleyen anginası bulunan hastalara acil koroner anjiyografi uygulanması önerilir.

Akut koroner sendrom hastalarında ilk evreden sonra yineleyen iskemi riski yüksektir. Bu nedenle, tüm bu akut dönemdeki tedaviler sonrası ikincil koruma için uzun dönem tedavi zorunludur. Düzenli fiziksel aktivite, sigaranın bırakılması, diyet kontrolünün yer aldığı yaşam tarzı değişikliği, kilo verme, kan basıncı kontrolü,

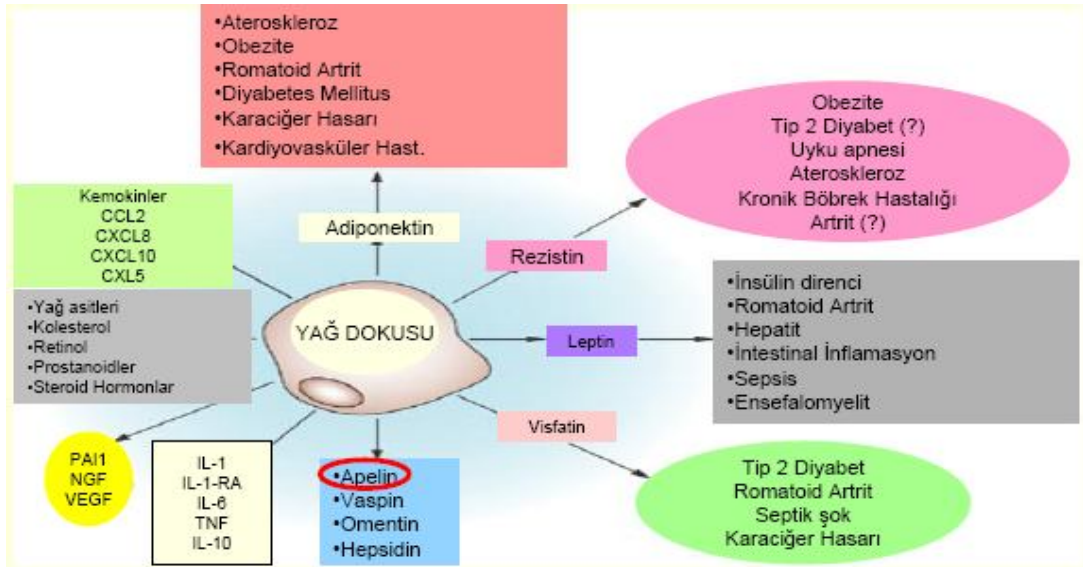
diyabetik hastalar için kan şekeri kontrolü ile birlikte mortalite üzerinde etkinliği kanıtlanmış ilaçların uzun dönemde kullanılması gerekmektedir.

1.2. Apelin

Adipositler, adipositokin olarak adlandırılan farklı fizyolojik fonksiyonları olan leptin, omentin, apelin, vaspin, visfatin, resistin, adiponektin gibi çeşitli biyolojik aktif maddeler üretmektedirler. Bunlardan apelin kardiyovasküler sistem üzerine farklı etkileri olan nispeten yeni bir adipositokindir. Apelin insanlarda X kromozomunda kodlanır ve 77 aminoasitlik bir prepropeptid olarak üretilir. Daha sonra hücre içerisinde bölünerek 55 aminoasitlik propeptini oluşturmaktadır. 36 aminoasitten oluşan peptidin uygun biçimde dizilimi apelin-36'yu, 17 aminoasitin uygun biçimde dizilimi apelin-17'yi ve 13 aminoasitin uygun biçimde dizilimi ise apelin-13'ü oluşturmaktadır (181). İlk olarak 1998 yılında Tatamoto ve ark. sığır mide homojenatından 36 aminoasitlik aktif apelin komponentini izole etmişlerdir (182). Apelin ilk olarak 36 rezidülü bir peptid (apelin-36) olarak tespit edilse de, zaman içinde daha yüksek etkiye sahip daha kısa C terminal fragmanları (apelin-13, apelin-17) da tespit edilmiştir. Plazmada asıl bulunan peptidler apelin-13 ve daha az oranda apelin-17'dir (183). Peptid uzunluğu, biyolojik aktivite ile ters korelasyon gösterir; apelin-12 en potent peptid olmakla birlikte in vivo sentezlenmediği düşünülmektedir. Apelinlerin yapısı incelendiğinde, 13 aminoasit dizilimi tüm apelin formlarında aynıdır. Bu temel apelin yapısı apelin-13 olarak adlandırılmaktadır. Apelinlerin biyolojik aktivitesini belirleyen kısım enzimatik olarak yıkılmasını engelleyen N-terminopiroglutamat kısmıdır. Apelin-13, karakteristik olarak N-terminal piroglutamat rezidülerine sahiptir ve biyolojik aktivitesi diğerlerine oranla daha yüksektir. Apelin-36'nın bu özelliği olmadığından kısıtlı bir biyolojik aktiviteye sahiptir (184, 185). Apelin G-Protein bağlı apelin reseptörünün (APJ) endojen ligandıdır. Adipoz doku en önemli apelin kaynağıdır. APJ insan vücudunda kalp, adipoz doku, akciğer, karaciğer, böbrek, beyin, gastrointestinal trakt, adrenal bez, endotel ve plazma hücreleri tarafından ifade edilir (182).

Apelin peptidi Anjiyotensin Converting Enzim-2 (ACE-2) tarafından metabolize edilir. Bu enzim Anjiyotensin Converting Enzim-1 (ACE-1) ile beraber Renin-Anjiyotensin-Aldosteron Sisteminin (RAAS) en önemli düzenleyicisidir.

Apelinin öncelikle G-Protein bağlı reseptörü tespit edilmiş, ardından bu reseptörün endojen ligandı olarak apelin molekülü izole edilmiştir (183). O'Dowd ve ark. (186) adaları 1993 yılında, Anjiotensin II Tip 1 (AT₁) reseptör geni ile homoloji gösteren bir gen klonlamışlardır. Bu genin APJ adı verilen, AT₁ ile yüksek oranda homoloji gösteren bir reseptör kodladığı tespit edilmiştir. AT₁ reseptörü ve apelin reseptörü arasındaki gen diziliminde homoloji olsada, apelin-13 ve anjiotensin II arasında sınırlı bir homoloji vardır. Apelin reseptörü ile ilgili fonksiyonel kanıtlar bu reseptörün kardiyovasküler olaylar, su dengesi ve insan immün yetmezlik virüs (HIV) enfeksiyonlarında ko-reseptör olarak rol aldığını göstermektedir (187). Şu ana kadar yapılan çalışmalarda apelinin kan basıncının düzenlenmesinde, kardiyak kontraktilitede, sıvı dengesinde, ön hipofiz fonksiyonlarında, anjiyogenesiste ve apoptozisin inhibisyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Özellikle akciğer ve kalpte yüksek düzeylerde olmakla beraber APJ reseptörü beyin, böbrek, pankreas başta olmak üzere çeşitli dokularda yaygın olarak bulunur. Apelin periferdeki farmakolojik etkilerini sadece APJ aracılığı ile yapmaktadır. Apelin peptidlerinin aktive ettiği başka bir reseptör henüz rapor edilmemiştir.



Şekil 5. Adipositokinler ve fonksiyonları

Hipotalamus, gastrik mukoza ve yağ hücrelerinde apelin reseptörlerinin ve apelinin bulunduğu bildirilmesi apelin sisteminin, iştah, sindirim ve yemek sonrası metabolizma üzerinde rolü olduğunu düşündürmektedir. Mide, ince barsak, kalın barsak, pankreas ve karaciğerde apelin ve apelin reseptörleri bulunmuştur.

Apelinin gastrointestinal traktaki bu dağılımı hem ekzokrin hemde endokrin fonksiyonundaki rolünü göstermektedir.

Adipositokinler vucutta yağ oluşumu, enerji depolaması, metabolizma, yeme davranışı, beslenme gibi fizyolojik regülasyonlardan veya obezite-bağlantılı bozukluklardan (tip 2 diabet, kardiovasküler disfonksiyon) sorumludur. Obezitede adipoz doku artışı sonucu salgılanan adipositokinler periferik insülin rezistansı ve metabolik sendromda merkezi rol oynamaktadırlar. Obez farelerde, hiperinsülinemi bağımlı obezitede apelinin yağ dokudan ekspresyonu ve apelin seviyeleri artmaktadır. Aç bırakılan farelerde apelin ekspresyonu güçlü şekilde inhibe edilmektedir. Boucher ve ark. (188) tarafından yapılan çalışmalarda, plazma apelin konsantrasyonları obez hayvanlarda yüksek bulunmuştur.

Yapılan hayvan çalışmaları apelin ve reseptörlerinin anjiogenezisteki rolünü ortaya koymuştur. Embriyonik damar endotelinde apelin bol miktarda sentezlenir. Yeni damar oluşumunda APJ sistemi upregüle ve damar stabilizasyonundan sonra downregüle olmaktadır. İnsan umbilikal ven endotel hücrelerine apelin uygulanması sonucu doza bağımlı olarak endotel hücrelerinin migrasyonu, proliferasyonu ve matriksel kapiller formasyonun değişikliği ile anjiogenezisin arttığı görülmüştür. Bütün bu apelin etkileri APJ aktivasyonu ile olmaktadır (189).

Plazma apelin düzeyi ile insülin sekresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda adipoz dokudan sekrete edilen apelin sentezinin insülin sayesinde regüle edildiği rapor edilmiştir. Plazma apelin seviyeleri obezitede; hiperinsülinemi ve insülin rezistansına bağlı olarak artmaktadır. Apelin sentezi adipositlerde insülin sekresyonu ile uyarılır (183). İnflamatuvar olaylarda da apelinin etkisi vardır. TNF- α 'nın invitro olarak adipositlerden apelin sekresyonunu uyarması bunu göstermektedir (190).

Apelin sıvı elektrolit dengesinin düzenlenmesinde de rol oynar. APJ ve apelin peptidleri hipotalamusun supraoptik ve paraventricüler nükleuslarında eksprese edilmektedir. Yapılan immunositokimyasal çalışmalarda antidiüretik hormon (ADH) eksprese eden nöronlarda apelin-LI tespit edilmiştir. Bu da bize apelin/APJ sisteminin su ve elektrolit dengesi üzerindeki etkisini göstermektedir. Apelinin diüretik etkisi vardır. Ratlara intraperitoneal ya da intraserebroventriküler olarak apelin-13 uygulandığında ilk 60 dakika içinde su tüketiminde artma meydana gelmiştir (191).

İnsan immün yetmezlik virüsünün konak hücresi için patojeniteyi belirleyen en önemli yüzey proteini CD4 reseptörüdür. Patogenezde rol alan diğer önemli faktörler ise HIV enfeksiyonuna ko-reseptör olan kemokin reseptörleridir (192). Bunlar; kemokin ko-reseptör 5 (CCR5) ve kemokin ko-reseptör 4 (CXCR4)'dür. Apelin ko-reseptör etkisiyle CCR5 ve CXCR4'e bağlanarak virüsün giriş yerini kapatır ve HIV enfeksiyonunu bloke eder. Yapılan çalışmalarda apelin-36'nın HIV enfeksiyonu bloke edici etkisi diğer apelinlere göre daha potent olarak bulunmuştur (193).

Tablo 5. Apelinin fizyolojik etkileri

Sistem	Etkileri
Kardiyak	Güçlü pozitif inotrop, kardiyomyopati hastalarda değişen peptid ve reseptör konsantrasyonu, olası kardiyoprotektif etkiler
Vasküler	Kan basıncı düşüklüğü (NO bağlantılı mekanizmanın kullanımı ile vazodilatasyon), angiotensin II' nin basınç etkisine karşıt rolü, anjiogeneizde mediatör
Hipotalamik-pitüiter-adrenal aks	Adrenalektomi, akut ve kronik streste hipotalamik paraventriküler nükleuslarda apelin reseptörü artışı, ACTH ve kortikosteronun plazma seviyelerini arttırması
Pitüiter	Hipotalamik nöronlardan vazopressin salınımının inhibisyonu LH, FSH ve prolaktinin azalan plazma seviyeleri
Hipotalamus	Su tüketimini artırır, hipertonic solüsyon tüketiminden sonra ve su kaybından sonra hipotalamik nükleuslarda apelin reseptörü artışı, vucut sıcaklığını arttırır
Gastrointestinal Sistem	Gastrik hücre proliferasyonu, kolesistokin salınımının artışı
Adipoinsülin aks	Adipokin salınımı insülinle uyarılır. Apelin konsantrasyonu obez kişilerde pozitif korelasyon gösterir. Hızlı insülin cevabını inhibe eder (i.v. glukoz enjeksiyonu ile).

1.2.1. Apelin ve Kardiyovasküler Sistem

Apelin ve apelin reseptörleri hem insanda hem de ratlarda kalp ve damar dokularında mRNA ile kodlanmakta ve exprese edilmektedir. Apelin aynı zamanda insanda bulunan büyük damarların endotel hücrelerinde exprese edilmektedir (194). Apelinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri ile ilgili ilk kanıtlar anestezi uygulanan ratlarda elde edilmiştir. Bu çalışmada intravenöz apelin-13 infüzyonu

sonrası ratlarda sistolik ve diastolik kan basıncında 10 mm-hg düşme olduğu gözlenmiştir. Yine benzer çalışmalarda apelin-12 ve apelin-36'nın kan basıncını düşürdüğü ve bu hipotansif etki gücünün molekül ağırlığı ile ters orantılı olarak azaldığı bulunmuştur (181). Apelin fonksiyonel endotel hücresi olan damarlarda nitrik oksit sentaz aracılığı ile NO gibi vazoaaktif peptidleri fosforilasyon ile aktive ederek vazodilatasyon yapmaktadır. APJ eksikliği olan endotel hücrelerinin bulunduğu damarlarda ise nitrik oksit sentaz aktivasyonu gözlenmemiştir. İlginç olarak bu damarlarda apelin düz kas hücrelerinde bulunan apelin reseptörlerini direkt etkileyerek vazokonstrüksiyona neden olmaktadır (195). Alternatif bir substrat olması nedeniyle ACE-2 anjiotensinojen yerine apelin moleküllerini de kullanır. Böylece aktif anjiotensin II oluşamaz ve bunun sonucunda da vazodilatasyon ile kan basıncı düşer (196). In vivo çalışmalarda apelinin kalsiyum antagonistlerinden, hidralazinden ve nitrogliserinden çok daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Apelin kan basıncını periferik arterlerden ziyade çoğunlukla periferik venleri dilate edip, ön yükü azaltarak düşürmektedir (197). Szokodi ve ark. (182), apelinin izole edilmiş rat kalbinde doza bağımlı olarak miyokardiyal kontraktiletiyi arttırdığını göstermiştir. Kontraktileti artışı, apelin infüzyonunun ikinci dakikasında başlamış ve bu etki 20 dakikadan uzun süre devam etmiştir. β adrenerjik reseptör agonisti olan isoproterenolde ise bu etki daha hızlı başlar fakat kısa sürede kaybolur. Apelinin miyokardiyal kontraktiletiyi arttırıcı etkisi izoproterenole kıyasla %70 daha fazla tespit edilmiştir. Bu nedenle apelinin bilinen en potent inotropik ajanlardan biri olduğu kabul edilmiştir. Apelin, hücre içi alkalinizasyonu arttırıp hücre içi kalsiyumu ve kalsiyum duyarlılığını arttırarak kontraktiletiyi arttırır. Miyokard kontraktilesini arttırmasına karşın kardiyak output üzerinde belirgin değişikliğe yol açmaz (198). Bu tablo sebep olduğu venodilatasyon sonucu kalbin önyükünü azaltmış olması ile açıklanmıştır. Akut apelin enjeksiyonu ile arteriyel basınçta düşme, kalp hızında artma görülmesine karşı, kronik infüzyonda bu değişiklikler gözlenmez. Fakat yaklaşık iki hafta süreyle verilirse pozitif inotropik etki devam eder (199). Apelin kardiyovasküler sistemde apelin reseptörleri aracılığı ile vasküler endotelial hücrelerde ya da düz kas hücrelerinde güçlü endotel bağımlı vazodilatasyon, endotel bağımsız vazokonstrüksiyon ve pozitif inotropik etki göstermektedir (200). Yapılan çalışmalar sonucunda kalp yetmezliği ve koroner kalp hastalığı olan hastalarda apelin

seviyelerinin düştüğü belirlenmiştir. Kalp yetmezliğinin erken evrelerinde, plazma apelin konsantrasyonunda artış görülürken, ciddi kalp yetmezliği durumunda sağlıklı erişkinlerde görülen düzeylere düşer. Klinik olarak, kalp yetmezliğinin erken evrelerinde, miyokard kontraktilesini arttırmaya yönelik kompensatuvar amaçlı miyokardiyal apelin sentezi indüklenir. Kronik olarak apelinin uygulanması ventriküler hipertrofiye neden olmadan kardiyak outputu artırır. Apelin kardiyak yükü azaltırken, kalbin kompliyansını ve kontraktil rezervini artırır. Tüm bu etkiler iskemik kalp hastalığı ve kalp yetmezliğinde apelinin cazip terapötik özelliğini göstermektedir. Bu bilgilere dayanarak apelinin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkisi şu şekilde sıralanabilir:

- endotel bağımlı vazodilatasyon
- endotel bağımsız vazokonstriksiyon
- pozitif inotropik etki
- hipotansiyon

Elinor ve ark. (201) 2006 yılında, yapısal kalp hastalığı ya da bilinen başka bir metabolik hastalığı olmayan izole atrial fibrilasyon hastalarında apelin düzeyini incelediklerinde, bu bireylerde apelin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre azaldığını tespit etmişlerdir (201). Bu çalışmadan yola çıkarak plazma apelin düzeyinin aritmiye eğilimin dolaylı bir göstergesi olup olmayacağı tartışmaya açılmıştır. Deneysel çalışmalar apelinin ateroskleroz progresyonunu inhibe ettiğini gösterse de insan verilerinde bu etkisi hakkındaki bilgiler sınırlıdır (14-16).

Li ve ark. (16) stabil anjinalı hastalarda yaptıkları çalışma sonucu kontrol grubuna göre apelin düzeyinin düşük olduğu saptandı. Kadoglou ve ark. (202) yaptıkları çalışmada ise akut koroner sendromda ve asemptomatik kanıtlanmış koroner arter hastalığı olanlarda apelin düzeyleri anlamlı olarak düşük saptanmıştır.

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Hasta ve Kontrol Grubu

Etik kurul onayı alındıktan sonra 1 Kasım 2010 – 1 Mayıs 2011 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Kliniği'ne akut koroner sendrom tanısıyla yatırılan hastalardan dışlanma kriterleri göz önüne alınarak rastgele seçilmiş 40 hasta yazılı onamları alınarak çalışmaya alındı. Kontrol grubu olarak da 40 sağlıklı gönüllü birey olmak üzere toplam 80 hasta rastgele yöntem ile seçildi.

Çalışma gruplarının vücut kitle indeksleri (VKİ), vücut ağırlığı (kg)/boyun karesi (m²) (kg/m²) olarak hesaplanarak kaydedildi. Daha sonra tüm hastalardan, biyokimyasal veriler için 12 saatlik açlığı takiben uygun yöntemlerle venöz kan örnekleri alındı. 5 ml kan örneği tüpe alınarak biyokimyasal parametreler için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarı'na gönderildi. 5 ml kan örneği aprotinin ilave edilmiş biyokimya tüplerine aktararak 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilip elde edilen serum örneklerinin bir kısmı apelin çalışılmak üzere ependorf tüplere konulup çalışma gününe kadar -20 C°'de saklandı.

2.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri

Çalışmaya alınma kriterleri; öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile akut koroner sendrom tanısı konup kardiyoloji kliniğine yatan, 18 yaşından büyük ve çalışmaya katılmayı kabul eden olgular alındı. Kontrol grubu olarak ise yapılan tetkiklerde herhangi bir hastalığı saptanmayan sağlıklı gönüllü bireyler alındı. Çalışmaya yaş ve cinsiyet olarak benzer olgular alındı.

Çalışmaya alınan hastaların elektrokardiyografileri çekilip öyküleri alındı, rutin fizik muayeneleri yapıldı. Hastaların tam kan sayımları, rutin biyokimyasal tetkikleri yapıldı. Tüm olgular çalışmaya katılmadan önce çalışma hakkında bilgilendirilip yazılı onamları alındıktan sonra çalışmaya dahil edildi.

2.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

Diyabetik (tip 1, 2), hipertansif, obez (VKİ \geq 30), tiroid fonksiyon bozukluğu, aritmisi (atriyal fibrilasyonu), romatizmal kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kardiyomiyopatisi olan hastalar ve 18 yaşından küçük olanlar çalışma dışı bırakıldı.

2.4. Kan Ölçümleri

Kan örneklerinden glukoz, total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol, trigliserid, üre, kreatinin, sodyum, potasyum Olympus AU 600 otoanalizör cihazında; tam kan sayımı (Hemoglobin, hemotokrit, platelet, lökosit) CELL-DYN 3700 kan sayım cihazında yapılarak sonuçlar her hasta için ayrı ayrı kaydedildi.

Serum apelin ölçümleri, apelin-36 (human) EIA ticari kiti (PHOENIX PHARMACEUTICALS, INC. Catalog No. EK-057-15) kullanılarak, ELISA yöntemi ile ELX 800 ELISA okuyucusunda firma kataloğunda tavsiye edilen yöntemle kit içeriğine uygun olarak çalışıldı. Okumalar 450 nm dalga boyunda okutma cihazı ile spektrofotometrik olarak yapıp ng/ml cinsinden kaydedildi.

2.5. İstatistiksel Değerlendirme

Çalışmada elde edilen verilerin değerlendirilmesinde SPSS 12.0 (statistical package for social sciences for Windows 12.0) paket programı kullanıldı. Parametrik veriler ortalama \pm standart sapma, parametrik olmayan veriler (%) olarak ifade edildi. Parametrik verilerin dağılımının normalliği Kolmogorov-Smirnov testi ile değerlendirildi. Test dağılımı normal olduğundan verilerimiz parametrik olarak değerlendirilip gruplar arası parametrik verilerin karşılaştırılmasında bağımsız örneklem T Testi uygulandı. Parametreler arasındaki olasılı ilişki ise Pearson korelasyon analizi yöntemi ile araştırıldı. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0.05$ düzeyinde değerlendirildi.

3. BULGULAR

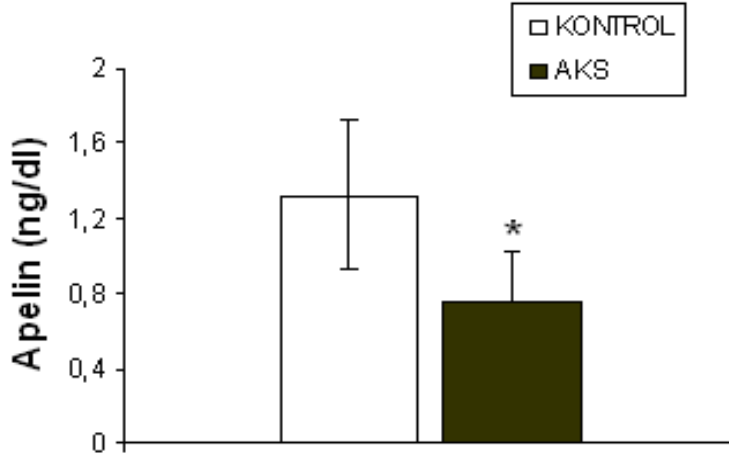
Çalışmaya alınan 80 olgu AKS ve kontrol grubu olmak üzere 2 gruba ayrıldı. Toplamda olguların 51'i (%63,8) erkek, 29'u (%36,2) kadındı. AKS grubundaki 40 olgunun 29'u (%72,5) erkek 11'i (%27,5) kadın, kontrol grubundaki 40 olgunun ise 22'si (%55) erkek 18'i (%45) kadındı. Demografik özellikleri açısından gruplar karşılaştırıldığında (tablo 6) yaş ortalamaları ve VKİ arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 6. Çalışma gruplarının demografik özellikleri ve laboratuvar değerleri ortalaması

	AKS (n:40)	Kontrol (n:40)	P Değeri
Yaş (yıl)	60,25±12,88	58.45±7, 47	>0.05
VKİ (kg/m ²)	25.24±1.29	25.04±1, 20	>0.05
Apelin(ng/dl)	0,75±0,27	1,32±0,39	<0.05
Hb (g/dl)	13.95±1.73	13.97±1.32	>0.05
Hct (%)	41.23±4.96	41.55±3, 43	>0.05
AKŞ (mg/dL)	102.58±9.33	95.65±9.58	<0.05
Üre (mg/dL)	43.37±12.68	40.85±8.89	>0.05
Kreatinin (mg/dL)	1.10±0.19	1.02±0.19	>0.05
Na (mmol/L)	139.35±2.54	139.85±2.20	>0.05
K (meg/L)	4.10±0.34	4.16±0.34	>0.05
Total kolesterol (mg/dL)	170.1±30.3	167.3±19.02	>0.05
LDL kolesterol (mg/dL)	118.4±22.4	114.2±17.9	>0.05
HDL kolesterol (mg/dL)	45.2±8.4	46.9±6.8	>0.05
Trigliserid (mg/dL)	140±36.7	136.8±31.06	>0.05

Akut koroner sendrom grubunda ortalama apelin düzeyi 0,75±0,27 ng/ml, kontrol grubunda ise 1,32±0,39 ng/ml saptandı. Gruplar karşılaştırıldığında apelin düzeyi ve açlık kan şekeri (AKŞ) açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.05$). Diğer parametrelerden hemoglobin, hematokrit, üre, kreatinin, sodyum ve potasyum düzeyleri açısından gruplar arası istatistiksel olarak anlamlı fark

saptanmadı ($p>0.05$). AKS grubunda total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek, HDL kolesterol seviyeleri ise kontrol grubuna göre daha düşük çıkmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).



Şekil 6. Gruplar arası apelin düzeyleri ortalaması

Tablo 7. AKS grubunda apelinin bazı parametrik verilerle korelasyonu

AKS Grubu (n=40)	Apelin (ng/dL)	
	R	P
Yaş (yıl)	-0.20	0.21
Vücut kitle indeksi (kg/m^2)	0.05	0.74
AKŞ (mg/dL)	-0.20	0.21
Total kolesterol (mg/dL)	0.14	0.37
LDL kolesterol (mg/dL)	0.11	0.46
HDL kolesterol (mg/dL)	-0.83	0.61
Trigliserid (mg/dL)	0.18	0.25

Korelasyon analizi yapıldığında AKS grubunda apelin ile VKİ, total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan pozitif korelasyon olduğu, apelin ile yaş, AKŞ ve HDL kolesterol arasında ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan negatif korelasyon olduğu görüldü ($p>0.05$).

Tablo 8. Kontrol grubunda apelinin bazı parametrik verilerle korelasyonu

Kontrol Grubu (n=40)	Apelin (ng/dL)	
	R	P
Yaş (yıl)	0.14	0.35
Vücut kitle indeksi (kg/m ²)	0.44	0.004
AKŞ (mg/dL)	-0.17	0.26
Total kolesterol (mg/dL)	0.11	0.46
LDL kolesterol (mg/dL)	0.03	0.81
HDL kolesterol (mg/dL)	-0.06	0.70
Trigliserid (mg/dL)	0.10	0.52
Üre (mg/dL)	0.16	0.31
Kreatinin (mg/dL)	0.21	0.19
Hb (g/dl)	0.13	0.40
Hct (%)	0.17	0.28

Kontrol grubunun korelasyon analizi yapıldığında benzer şekilde apelin ile yaş, total kolesterol, LDL kolesterol, trigliserit, üre, kreatinin, hemoglobin ve hematokrit arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan pozitif korelasyon olduğu, apelin ile AKŞ ve HDL kolesterol arasında ise istatistiksel anlamlılığa ulaşmayan negatif korelasyon olduğu görüldü ($p>0.05$). Kontrol grubunda apelinle VKİ arasında ise istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon saptandı ($p=0.004$).

4. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığı, kardiyovasküler hastalıkların görülen en yaygın şekli olup yüksek mortalite ve morbidite ile ilişkilidir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibariyle koroner arter hastalığına bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin %13,7'sinden sorumlu olup her iki cinsiyette en sık ölüm sebebini oluşturur (21). Tanı ve tedavideki tüm gelişmelere rağmen mortal seyredabilen koroner arter hastalığı tüm dünya ülkelerinde kişilerin yaşam sürelerini ve kalitesini etkilemenin yanısıra ekonomik maliyeti de oldukça yüksektir (19, 20). Tüm bu nedenler dikkate alındığında kardiyovasküler hastalıkların önlenmesi ve tedavisi araştırma sahasının önemli bir yerini teşkil etmiştir. Koroner arter hastalığının önlenmesi ve tedavisindeki ilk adım hastalığın gelişiminde rol oynayan risk faktörlerinin tanımlanması ve düzeltilebilen faktörlerin düzeltilmesidir. Bu süreçte birçok risk faktörü tanımlanmış olup bilinen klasik risk faktörlerinin iyileştirilmesine rağmen KAH'nın hala tüm dünyada yüksek insidansla görülmesi, mortalite ve morbiditenin en sık nedeni olmasına bağlı olarak yeni risk faktörlerinin tanımlanması ve tedavi arayışları kardiyoloji araştırma sahasında devam etmektedir.

Ateroskleroz, büyük ve orta boy arterleri etkileyen, arter duvarında başlayıp damar lümeninde tıkanmaya yol açan kronik, ilerleyici, fibroinflamatuvar bir süreçtir (28). Çeşitli risk faktörlerinin tetiklemesi sonucu endotel disfonksiyonu ile başlayıp ateroskleroz plağı oluşumuna kadar devam eden yavaş ve sessiz seyreden bir süreçtir. Aterosklerozun temel özelliği fibröz doku ve lipidden oluşan fokal plak veya aterosklerozdur. Ateroskleroz büyük oranda kolesterolden oluşan fibröz bir şapka ile çevrili olan bir lipid çekirdeği içerirler. Akut koroner sendrom ise koroner arterlerdeki bu aterosklerotik plakların bütünlüğünün bozulması sonucu koroner kan akımının ani olarak azalmasıyla ortaya çıkan akut miyokardiyal iskemi semptomlarının oluşturduğu, kararsız angina pectoris, ST yükselmez ve ST yükselmeli miyokard infarktüsü ile ani kardiyak ölümü kapsayan klinik bir durumdur (2, 3). Hipertansiyon, hiperlipidemi, yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, aile öyküsünün bulunması, diabetes mellitus ve HDL kolesterolün düşüklüğü gibi major risk faktörlerinin vasküler yapıyı etkilemesi sonucu inflamasyon ve lipid birikimi ile karakterize aterosklerotik damar hastalığı gelişir (46-48). Tüm dünyada insan ömrünün uzaması, diyet ve egzersiz konusundaki kötü alışkanlıklar, obezite ve diyabet insidansının sürekli artması göz

önüne alındığında, koroner arter hastalığının neden en önemli halk sağlığı problemlerinden biri olduğu anlaşılabilir.

Yağ dokusu; bağ dokusunun özel bir tipidir ve adipositlerden oluşur. Adipositler yalnızca bir enerji deposu değil aynı zamanda fonksiyonel aktif hücreler olup farklı fizyolojik fonksiyonları olan çeşitli biyolojik aktif peptidler üretmektedirler. Bu peptidler adipositokin ya da adipokin olarak adlandırılmışlardır. Adipositokinlerin beyin, karaciğer, kalp ve iskelet kası gibi dokularda endokrin, otokrin ve parakrin etkileri mevcuttur. Apelin kardiyovasküler sistem üzerine farklı etkileri olan nispeten yeni bir adipositokindir (10). Adipoz doku en önemli apelin kaynağıdır. Apelin reseptörü (APJ) insan vücudunda kalp, adipoz doku, akciğer, karaciğer, böbrek, beyin, gastrointestinal trakt, adrenal bez, endotel ve plazma hücreleri tarafından ifade edilir (182). Şu ana kadar yapılan çalışmalarda apelinin kan basıncının düzenlenmesinde, kardiyak kontraktilete, sıvı dengesinde, ön hipofiz fonksiyonlarında, anjiyogenezde ve apoptozisin inhibisyonunda rol oynadığı gösterilmiştir. Apelin G-Protein bağlı apelin reseptörünün (APJ) endojen ligandıdır, kardiyovasküler sistemde apelin reseptörleri aracılığı ile vasküler endotel hücrelerde ya da düz kas hücrelerinde güçlü endotel bağımlı vazodilatasyon, endotel bağımsız vazokonstriksiyon ve pozitif inotropik etki göstermektedir (11-13). Apelinin kardiyovasküler sistem üzerine olan etkileri ile ilgili ilk kanıtlar anestezi uygulanan ratlarda elde edilmiştir. İntravenöz apelin-13 infüzyonu sonrası ratlarda sistolik ve diastolik kan basıncında 10 mmHg düşme olduğu gözlenmiştir. Yine benzer çalışmalarda apelin-12 ve apelin-36'nın kan basıncını düşürdüğü ve bu hipotansif etki gücünün molekül ağırlığı ile ters orantılı olarak azaldığı bulunmuştur (181). In vivo çalışmalarda apelinin hipotansif etkisinin kalsiyum antagonistlerinden, hidralazinden ve nitrogliserinden çok daha etkili olduğu tespit edilmiştir. Apelin kan basıncını periferik arterlerden ziyade çoğunlukla periferik venleri dilate edip, ön yükü azaltarak düşürmektedir (197). Szokodi ve ark. (182) apelinin izole edilmiş rat kalbinde doza bağımlı olarak miyokardiyal kontraktileti arttırdığını göstermiştir. Elinor ve ark. (201) 2006 yılında, yapısal kalp hastalığı ya da bilinen başka bir metabolik hastalığı olmayan izole atrial fibrilasyon hastalarında apelin düzeyini incelediklerinde, bu bireylerde apelin düzeyinin sağlıklı kontrollere göre azaldığını tespit etmişlerdir.

Adipositokinler vucutta yağ oluşumu, enerji depolaması, metabolizma, yeme davranışı, beslenme gibi fizyolojik regülasyonlardan veya obezite bağlantılı bozukluklardan (tip 2 diabet, kardiovasküler disfonksiyon) sorumludur. Obezitede adipoz doku artışı sonucu salgılanan adipositokinler periferik insülin rezistansı ve metabolik sendromda merkezi rol oynamaktadırlar.

Obez farelerde, hiperinsülinemi bağımlı obezitede apelinin yağ dokudan ekspresyonu ve apelin seviyeleri artmaktadır. Aç bırakılan farelerde apelin ekspresyonu güçlü şekilde inhibe edilmektedir. Boucher ve ark. (188) tarafından yapılan çalışmalarda, plazma apelin konsantrasyonları obez hayvanlarda yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda da hem AKS hem de kontrol grubunda apelin düzeyi ile VKİ arasında pozitif korelasyon saptandı. Apelinin olumlu kardiyak etkileri ve ateroskleroz progresyonunu inhibe etmesi nedeniyle koroner arter hastalığına karşı ön plana çıkan koruyucu etkisi, obez hastalarda gelişen hiperlipidemi, metabolik sendrom, insülin direnci ve diyabet gelişimi, egzersiz azlığı gibi koroner arter hastalığı gelişimini tetikleyen faktörlerle dengelenmektedir.

Serum kolesterol yüksekliği ile koroner arter hastalığı arasında güçlü bir ilişki vardır. LDL kolesterol yüksekliği ile HDL kolesterol düşüklüğü ateroskleroz ve KAH için bağımsız risk faktörleridir. Ailesel hiperlipidemisi bulunan kişilerde erken aterosklerotik hastalıkların görülebildiğini biliyoruz. Aterosklerozda lipidlerin rolü ile ilgili bildiklerimiz diğer risk faktörleri hakkında bildiklerimizden çok daha fazladır. Pek çok epidemiyolojik çalışma da bu ilişkiyi desteklemektedir (143). Adipoz doku artışıyla paralel olarak apelinin yağ dokudan ekspresyonu ve kan seviyeleri artmaktadır. Obezlerde yağ dokusunun artışıyla beraber artan adipositokin düzeylerinin biyolojik fonksiyonların kontrolündeki önemi daha büyüktür. Bizim çalışmamızda AKS ve kontrol gruplarında benzer şekilde apelin düzeyi ile total kolesterol, LDL kolesterol ve trigliserit arasında pozitif korelasyon saptanırken; apelin ile HDL kolesterol arasında negatif korelasyon olduğu görüldü ancak apelinle bu parametreler arasında korelasyon açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Vaka sayımızın göreceli olarak az olması istatistiksel anlamlılığın oluşmamasına neden olabilir.

Plazma apelin düzeyi ile insülin sekresyonu arasında güçlü bir ilişki olduğu görülmüştür. Yapılan çalışmalarda adipoz dokudan sekrete edilen apelin sentezinin

insülin sayesinde regüle edildiği rapor edilmiştir. Plazma apelin seviyeleri obezitede; hiperinsülinemi ve insülin rezistansına bağlı olarak artmaktadır. Yapılan in vitro çalışmalarda, insulinin adipositlerden apelin üretimini stimule ettiği gösterilmiştir (183). Bizim yaptığımız çalışmada hastalar obez, metabolik sendrom ve diyabet gibi insülin direnci düşündüren hastalıkları olmayan kişiler arasından seçilmiş olmakla beraber apelin ile AKŞ arasında negatif korelasyon olduğu ancak istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki olmadığı saptandı ($p>0.05$).

Koroner arter hastalıklarında bilinen risk faktörlerinin yanısıra çeşitli moleküllerin rol oynadığı bilinmektedir. Deneysel çalışmalar apelinin ateroskleroz progresyonunu inhibe ettiğini gösterse de insan verilerinde bu etkisi hakkındaki bilgiler sınırlıdır (14-16). Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda yapılan çalışmalarda erken safhada apelin seviyelerinin düştüğü gösterilmiştir (17). Li ve ark. (16) yaptıkları çalışmada kontrol grubuna göre stabil anjinalı hastalarda apelin düzeyinin istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı. Kadoglou ve ark. (202) yaptıkları KOZANI çalışmasında akut koroner sendrom ve asemptomatik kanıtlanmış koroner arter hastalığı olanlarda kontrol grubuna göre apelin düzeyleri araştırılmış. Her iki grupta da apelin düzeylerinin kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük olduğu saptandı. Asemptomatik kanıtlanmış koroner arter hastalığı olanlarda apelin düzeyleri akut koroner sendrom grubuna kıyasla daha yüksek saptandı. Bizim yaptığımız çalışmada da benzer şekilde akut koroner sendrom grubunda apelin düzeylerini kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde düşük saptadık ($p<0.05$).

Bu çalışma akut koroner sendrom hastalarında serum apelin düzeylerinin değerlendirilmesi ve apelin seviyelerinde değişiklik olup olmadığının belirlenmesi amacıyla yapıldı. Çalışmaya öykü, fizik muayene ve laboratuvar bulguları ile akut koroner sendrom tanısı konup kardiyoloji kliniğine yatan, 18 yaşından büyük ve çalışmaya katılmayı kabul eden olgular alındı. Diyabetik (tip 1, 2), hipertansif, obez ($VKİ\geq 30$), tiroid fonksiyon bozukluğu, aritmisi (atriyal fibrilasyonu), romatizmal kalp hastalığı, kalp yetmezliği, kardiyomyopatisi olan hastalar ve 18 yaşından küçük olanlar çalışma dışı bırakıldı. Tüm hastaların ve kontrol grubunun VKİ kaydedildi. Hastalar VKİ, yaş, apelin düzeyi ve diğer laboratuvar değerleri açısından kontrol grubu ile karşılaştırıldı.

Çalışmamızın verileri, apelinin ateroskleroz progresyonunu inhibe ettiği bilgisini desteklemektedir. Akut koroner sendrom hastalarında ve kanıtlanmış KAH'da apelinin düşük saptanması da bunu göstermektedir. Bu veriler ışığında apelin düşüklüğünün diğer etkenler dışlandığında KAH'a zemin hazırladığı ve KAH gelişimi için bir risk faktörü olduğu söylenebilir. Serum apelin düzeyi, KAH'da mortalite ve morbidite öngördürücüsü ya da prognostik bir faktör olabilir; ancak bunun için randomize, prospektif uzun dönem takip çalışmalarına gereksinim olduğu açıktır. Şuana kadar eldeki verilerle KAH'ın gelişimini ve progresyonunu önlemede plazma apelin seviyesinin yükseltilmesi düşünülebilir. KAH tedavisinde ve aterosklerotik plak regresyonu sağlamada belki de ileriki yıllarda oral veya i.v. apelin preparatları kullanılacaktır. Tabiki çok merkezli, randomize, yüksek hasta katılımı, prospektif uzun dönem takip çalışma verileri ışığında. Bizim çalışmamız akut koroner sendrom hastalarında apelin düzeyleri ile ilgili yapılan sınırlı sayıdaki çalışmaları desteklemekte olup bu konuda literatüre katkı sağladığımızı düşünüyoruz.

5. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990–2020: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1498–1504.
2. Ayala TH, Schulman SP. Pathogenesis and early management of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Cardiol Clin* 2006; 24: 19-35.
3. White HD. Unmet therapeutic needs in the management of acute ischemia. *Am J Cardiol* 1997; 80: 2-10.
4. De Winter RJ, Koster RW, Sturk A, Sanders GT. Value of myoglobin, troponin T and CK-MB mass in ruling out an acute myocardial infarction in the emergency room. *Circulation* 1995; 92: 3401-3407.
5. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
6. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115-126.
7. Fuster V, Badimon L, Badimon J. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
8. Kleiman NS, White HD. The declining prevalence of ST elevation myocardial infarction in patients presenting with acute coronary syndromes (editorial). *Heart* 2005; 91: 1121-1123.
9. Gibler WB, Cannon CP, Blomkalns AL, Char DM, Drew BJ, Hollander JE, et al. Practical implementation of the guidelines for unstable angina / non-ST-segment elevation myocardial infarction in the emergency department: a scientific statement from the American Heart Association Council on Clinical Cardiology (Subcommittee on Acute Cardiac Care), Council on Cardiovascular Nursing, and Quality of Care and Outcomes Research Interdisciplinary Working Group, in Collaboration With the Society of Chest Pain Centers. *Circulation* 2005; 111: 2699-2710.
10. Taşci I, Dogru T, Naharcı I, Erdem G, Yılmaz MI, Sönmez A, et al. Plasma apelin is lower in patients with elevated LDL-cholesterol. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2007; 115: 428-432.
11. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor. *J Neurochem* 2000; 74: 34–41.

12. Katugampola SD, Maguire JJ, Matthewson SR, Davenport AP. [(125)I]-(Pyr(1)) Apelin-13 is a novel radioligand for localizing the APJ orphan receptor in human and rat tissues with evidence for a vasoconstrictor role in man. *Br J Pharmacol* 2001; 132: 1255–1260.
13. Szokodi I, Tavi P, Foldes G, Voutilainen-Myllyla S, Ilves M, Tokola H, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ Res* 2002; 91: 434–440.
14. Chun HJ, Ali ZA, Kojima Y, Kundu RK, Sheikh AY, Agrawal R, et al. Apelin signaling antagonizes Ang II effects in mouse models of atherosclerosis. *J Clin Invest* 2008; 118: 3343–3354.
15. Hashimoto T, Kihara M, Imai N, Yoshida S, Shimoyamada H, Yasuzaki H, et al. Requirement of apelinapelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis. *Am J Pathol* 2007; 171: 1705–1712.
16. Li Z, Bai Y, Hu J. Reduced apelin levels in stable angina. *Intern Med* 2008; 47: 1951–1955.
17. Weir RA, Chong KS, Dalzell JR, Petrie CJ, Murphy CA, Steedman T, et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. *Eur J Heart Fail* 2009; 11: 551-558.
18. Müderrisoğlu H, Yıldırım A. Akut koroner sendromlar ve sınıflaması. *Türk Kardiyoloji Dergisi* 2001; 4: 12-15.
19. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 1-9.
20. Crawford MH, DiMarco JP, Asplund K, Carabello BA, Drexler H, Falk E, et al. Crawford Kardiyoloji. Ülker T (Çeviren) s.1-15, İstanbul, AND, 2003.
21. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone-regions. *Circulation* 1992; 85: 391-405.

22. Ezzati M, Hoorn SV, Rodgers A, Lopez AD, Mathers CD, Murray CJ, et al. Estimates of global and regional potential health gains from reducing multiple major risk factors. *Lancet* 2003; 362: 271-272.
23. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Maffrcci A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-713.
24. Volmink JA, Newton JN, Hicks NR, Sleight P, Fowler GH, Neil HA. Coronary event and case fatality rates in an English population: results of the Oxford myocardial infarction incidence study. The Oxford Myocardial Infarction Incidence Study Group. *Heart* 1998; 80: 40-44.
25. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, Gerdes JC, Jensen T, Gotzsche LB, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005; 26: 18-26.
26. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002; 143: 205-216.
27. Bogaty P, Poirier P, Simard S, Boyer L, Solymoss S, Dagenais GR. Biological profiles in subjects with recurrent acute coronary events compared with subjects with long-standing stable angina. *Circulation* 2001; 103: 3062-3068.
28. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, Roberts R, King BS, Wellens HJJ. *Hurst's The Heart*. McGraw-Hill Companies, 2002; 1065-1108.
29. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007; 58: 513-522.
30. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
31. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
32. Davies MJ, Woolf N, Rowles PM, Pepper J. Morphology of the endothelium over atherosclerotic plaques in human coronary arteries. *Br Heart J* 1988; 60: 459-464.

33. Sata M, Saiura A, Kunisato A, Tojo A, Okada S, Tokuhisa T, et al. Hematopoietic stem cells differentiate into vascular cells that participate in the pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002; 8: 403-409.
34. Kockx MM, De Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulation* 1998; 97: 2307-2315.
35. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions in a histological classification of atherosclerosis: a report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.
36. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: the concept of "dilated" versus "obstructive" coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 297-306.
37. Schoenhagen P, Ziada KM, Kapadia SR, Crowe TD, Nissen SE, Tuzcu EM. Extent and direction of arterial remodeling in stable versus unstable coronary syndromes: an intravascular ultrasound study. *Circulation* 2000; 101: 598-603.
38. Nordestgaard BG. The vascular endothelial barrier-selective retention of lipoproteins. *Curr Opin Lipidol* 1996; 7: 269-273.
39. Steinberg D. Low density lipoprotein oxidation and its pathobiological significance. *J Biol Chem* 1997; 272: 20963-20966.
40. Navab M, Berliner JA, Watson AD, Hama SY, Territo MC, Lusis AJ, 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 Vasc Biol* 1996; 16: 831-842.
41. Cybulsky MI, Gimbrone MA Jr. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherogenesis. *Science* 1991; 251: 788-791.
42. Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 5949-5953.

43. Seifert PS, Hugo F, Hansson GK, Bhakdi S. Prelesional complement activation in experimental atherosclerosis. Terminal C5b-9 complement deposition coincides with cholesterol accumulation in the aortic intima of hypercholesterolemic rabbits. *Lab Invest* 1989; 60: 747-754.
44. Xu Q, Wick G. The role of heat shock proteins in protection and pathophysiology of the arterial wall. *Mol Med Today* 1996; 2: 372-379.
45. Brown MS, Goldstein JL. Lipoprotein metabolism in the macrophage: implications for cholesterol deposition in atherosclerosis. *Annu Rev Biochem* 1983; 52: 223-261.
46. Sezgin AT, Sigirci M, Barutcu I. Vascular endothelial function in patients with slow coronary flow. *Coron Artery Dis* 2003; 14: 155-161.
47. Beltrame JF, Limaye SB, Horowitz JD. The coronary slow flow phenomenon-a new coronary microvascular disorder. *Cardiology* 2002; 97: 197-202.
48. Pekdemir H, Polat G, Cin VG, Camsari A, Cicek D, Akkus MN, et al. Elevated plasma endothelin-1 levels in coronary sinus during rapid rate atrial pacing in patients with coronary slow flow. *Int J Cardiol* 2004; 97: 35-41.
49. Pekdemir H, Cin VG, Camsarı A, Akkus MN, Doven O, Parmaksız HT. Slow coronary flow may be a sign of diffuse atherosclerosis. Contribution of FFR and IVUS. *Acta Cardiol* 2004; 59: 127-133.
50. Stary HC, Blankenhorn DH, Chandler AB, Glagov S, Insull W Jr, Richardson M, et al. A definition of the intima of human arteries and of its atherosclerosis prone-regions. *Circulation* 1992; 85: 391-405.
51. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci* 2006; 2: 1-9.
52. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 908-918.
53. Widlansky ME, Gokce N, Keaney JJ, Vita JA. The clinical implications of endothelial dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1149-1160.

54. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
55. Ekmekçi A. Koroner arter hastalığının tedavisinde damar endotel fonksiyonları. 1. Baskı, İstanbul: Güneş Kitabevi, 1995: 7-20.
56. Davignon J, Ganz P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation* 2004; 109: 29-32.
57. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342: 145-153.
58. 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: 1349-1357.
59. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: an update. *NEJM* 1986; 314: 488.
60. Libby P, Warner SJ, Saloman RN, Brinyi LK. Production of platelet-derived growth factor-like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma. *NEJM* 1988; 318: 1493-1498.
61. Shanahan CM, Weissberg PL. Smooth muscle cell heterogeneity: patterns of gene expression in vascular smooth muscle cells in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 333-338.
62. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91: 2844-2850.
63. Cybulsky MI, Gimbrone MA. Endothelial expression of a mononuclear leukocyte adhesion molecule during atherosclerosis. *Science* 1991; 251: 788-791.
64. Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *BHJ* 1993; 69: 19-29.

65. Quinn MT, Parthasarathy S, Steinberg D. Endothelial cell-derived chemotactic activity for mouse peritoneal macrophages and the effects of modified forms of low density lipoprotein. *Proc Natl Acad Sci* 1985; 82: 5949-5953.
66. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. Kültürsay H (editor). *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma* 2001. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2001: 31-66.
67. Gosling J, Slaymaker S, Gu L, Tseng S, Zlot CH, Young SG, et al. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *J Clin Invest* 1999; 103: 773-778.
68. Zaman AG, Helft G, Worthley SG, Badimon JJ. The role of plaque rupture and thrombosis in coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2000; 149: 251-266.
69. Ross R. Factors Influencing atherogenesis. Alexander RW, O'Rourke RA (editors). *Hurst's The Heart*. 9. Baskı, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 1998: 1139-1159.
70. Weiss D, Kools JJ, Taylor WR. Angiotensin II-induced hypertension accelerates the development of atherosclerosis in apoE-deficient mice. *Circulation* 2001; 103: 448-454.
71. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. *Nature* 1993; 362: 801-809.
72. Ross R. Factors Influencing atherogenesis. Alexander RW (ed). *Hurst's The Heart*, 9 Ed. New York: McGraw-Hill, 1998; 1: 1139-1159.
73. Clarkson P, Celermajer DS, Donald AE, Sampson M, Sorensen KE, Adams M, et al. Impaired vascular reactivity in insulin-dependent diabetes mellitus is related to disease duration and LDL levels. *JACC* 1996; 28: 573-579.
74. Kuvin JT, Patel AR, Sliney KA, Pandian NG, Rand WM, Udelson JE, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1843-1849.
75. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2003; 108: 500-502.

76. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE. Cigarette smoking is associated with dose related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88: 2149-2155.
77. Bellamy MF, McDowell IF, Ramsey MW, Brownlee M, Bones C, Newcombe RG, Lewis MJ. Hyperhomocystinemia after an oral methionin loaded acutely impairs endothelial function in healthy adults. *Circulation* 1998; 98: 1848-1852.
78. Steinberg D. Oxidative modification of LDL and atherogenesis. *Circulation* 1997; 95: 1062-1071.
79. Parthasarathy S. Low density lipoproteins in atherogenesis. Wilson PWF. Atlas of atherosclerosis. 2nd ed. Current Medicine Philadelphia, 2000: 91-109.
80. Davies M J, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: Role of extracellular lipid, macrophage and smooth muscle cell content. *BHJ* 1993; 69: 377-381.
81. Ball RY, Stower EC, Burton JH, Cary NR. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114: 45-54.
82. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BHJ* 1993; 69: 30-37.
83. O'Brein KD, McDonald TO, Chait A, Allen M, Alpers C. Neovascular expression of E-selectin, intercellular adhesion molecule-1, and vascular cell adhesion molecule in human atherosclerosis and their relation to intimal leukocyte content. *Circulation* 1996; 93: 672-682.
84. Fuster V, Moreno PR, Fayad ZA. Atherothrombosis and high risk plaque: Part I: Evolving concepts. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46: 937-954.
85. Glagov S, Weisenberg E, Zarins CK, Stankunavicius R, Kolettis GJ. Compensatory enlargement of human atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med* 1987; 316: 1371-1375.
86. Kaski JC. Atheromatous plaque location and arterial remodelling. *Eur Heart J* 2003; 24: 291-293.

87. Lo Sordo DW, Rosenfield K, Kaufman J, Pieczek A, Isner JM. Focal compensatory enlargement of human arteries in response to progressive atherosclerosis. In vivo documentation using intravascular ultrasound. *Circulation* 1994; 89: 2570-2577.
88. Prati F, Arbustini E, Labellarte A, Sommariva L, Pawlowski T, Manzoli A, et al. Eccentric atherosclerotic plaques with positive remodelling have a pericardial distribution: a permissive role of epicardial fat? A three-dimensional intravascular ultrasound study of left anterior descending artery lesions. *Eur Heart J* 2003; 24: 329-336.
89. Salonen JT, Ylä-Herttuala S, Yamamoto R, Butler S, Korpela H, Salonen R, et al. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet* 1992; 339: 883-887.
90. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671.
91. Koenig W. Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation. *Eur Heart J* 1999; 5: 19-26.
92. Libby P, Ridker MP, Attilio M. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002; 105: 1135-1143.
93. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation* 2000; 102: 2165-2168.
94. Pasceri V, Cheng JS, Willerson JT, Yeh ET. Modulation of C-reactive protein mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by antiatherosclerosis drugs. *Circulation* 2001; 103: 2531-2534.
95. Yasojima K, Schwab C, McGeer EG, McGeer PL. Generation of C-reactive protein and complement components in atherosclerotic plaques. *Am J Pathol* 2001; 58: 1039-1051.
96. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001; 103: 2531-2534.

97. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, Miles JS, et al. Measurement of C reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med* 2001; 344: 1959-1965.
98. Mendall MA, Patel P, Ballam L, Strachan D, Northfield TC. C-reactive protein and its relation to cardiovascular risk factors: a population based cross sectional study. *BMJ* 1996; 312: 1061-1065.
99. Berk BC, Weintraub WS, Alexander RW. Elevation of C-reactive protein in 2 active coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1990; 65: 168-172.
100. de Beer FC, Hind CR, Fox KM, Allan RM, Maseri A, Pepys MB. Measurement of serum C reactive protein concentration in myocardial ischemia and infarction. *Br Heart J* 1982; 46: 239-243.
101. Danesh J, Whincup P, Walker M, Lennon L, Thomson A, Appleby P, et al. Chlamydia pneumoniae IgG titres and coronary heart disease: prospective study and meta-analysis. *BM J* 2000; 321: 208-213.
102. Stary HC. Atlas of atherosclerosis progression and regression. 2nd ed. New York: The Parthenon Publishing Group, 2003: 13-15.
103. McGill HC Jr, Strong JP. The geographic pathology of atherosclerosis. *Ann N Y Acad Sci* 1968; 149: 923-927.
104. Geer JC, McGill HC Jr, Strong JP. The fine structure of human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1961; 38: 263-287.
105. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, Libby P (Eds.). *Heart Disease*. 5th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 1997: 1105-1125.
106. Stary HC. Evolution of atherosclerotic plaques in the coronary arteries of young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 3: 471-478.
107. McGill HC Jr. Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1984; 4: 443-451.
108. Ross R, Wight TN. Human atherosclerosis. *Am J Pathol* 1984; 114: 79-93.

109. Frenette PS, Wagner DD. Adhesion molecules-part 1. *N Engl J Med* 1996; 334: 1526-1529.
110. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology. *Atherosclerosis* 1999; 147: 3-10.
111. Shah PK. New insights into the pathogenesis and prevention of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol* 1997; 79: 17-23.
112. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring–The cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363-373.
113. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. *Circulation* 1996; 94: 928-931.
114. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 93: 2393-2402.
115. Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1374.
116. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, eds. *Cardiology*. 3rd Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2010: 3-15.
117. Crisby M, Nordin-Fredriksson G, Shah PK, Yano J, Zhu J, Nilsson J. Pravastatin treatment increases collagen content and decreases lipid content, inflammation, metalloproteinases, and cell death in human carotid plaques: implications for plaque stabilization. *Circulation* 2001; 103: 926-933.
118. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *NEJM* 1986; 314: 488-489.
119. Libby P, Warner SJ, Saloman RN, Brinyi LK. Production of platelet-derived growth factor like mitogen by smooth muscle cells from human atheroma. *NEJM* 1988; 318: 1493-1498.

120. Stemerman MB, Ross R. Experimental arteriosclerosis: Fibrous plaque formation. *J Exp Med* 1972; 136: 769-789.
121. Faruqi RM, DiCorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J* 1993; 69: 19-29.
122. Grignani G, Soffiantino F. Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. *Circulation* 1991; 83: 128.
123. Kristensen SD, Ravn HB, Falk E. Insights into the pathophysiology of unstable coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1997; 80: 5-9.
124. Lendon CL, Davies MJ, Born GVR, et al. Atherosclerotic plaque caps are locally weakened when macrophage density is increased. *Atherosclerosis* 1991; 87: 87-90.
125. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophages and smooth muscle content. *Br Heart J* 1993; 69: 377-381.
126. Davies MJ. Acute coronary thrombosis the role of plaque disruption and its initiation and prevention. *Eur Heart J* 1995; 16(supp L): 3-7.
127. Ambrose JA, Tannenbaum MA, Alexopoulos D, Hjerdahl-Monsen CE, Leavy J, Weiss M. Angiographic progression of coronary artery disease and the development of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1988; 12: 56-62.
128. Little WC, Constantinescu M, Applegate RJ, Kutcher MA, Burrows MT, Kahl FR, Santamore WP. Can coronary angiography predict the site of subsequent myocardial infarction in patients with mild to moderate coronary artery disease. *Circulation* 1988; 78: 1157-1166.
129. Abanonu GB. Koroner Arter Hastalığı Major Risk Faktörleri ve C-Reaktif Proteinin Değerlendirilmesi. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Sağlık Bakanlığı Haydarpaşa Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi, 5. İç Hastalıkları Kliniği, 2005.
130. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol* 2010; 56: 1397-1406.

131. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. Tokgözoğlu L (editor). Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2002: 2-22.
132. Koroner Arter Hastalığı Yaklaşım ve Tedavi Klavuzu, Türk Kardiyoloji Derneği 2002: 15-18.
133. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP). Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA 2001; 285: 2486-2497.
134. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, Fletcher G, Greenland P, Hiratzka LF, et al. Primary prevention of coronary heart disease: guidance from Framingham: a statement for health professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction: American Heart Association. Circulation 1998; 97: 1876-1887.
135. Medina-Ruiz A. An update to the National Cholesterol Education Program: 2009 suggested changes. Bol Asoc Med P R 2009; 101: 30-33.
136. Johnson ML, Pietz K, Battleman DS, Beyth RJ. Prevalence of comorbid hypertension and dyslipidemia and associated cardiovascular disease. Am J Manag Care 2004; 10: 926-932.
137. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk Factors for Atherosclerotic Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart Disease. 6th ed. Philadelphia: W.B.Saunders Company, 2001: 1010-1031.
138. Aparcı M, Arslan Z, Işlak Z, Kardeşoğlu E, Yiğiner Ö, Uz Ö, et al. Gençlerde sigara içiminin aterosklerotik risk faktörleri üzerine olumsuz etkisi. TAF Prev Med Bull 2009; 8: 193-198.
139. Beckman JA, Creager MA, Libby P. Diabetes and atherosclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. JAMA 2002; 287: 2570-2581.
140. Onat A, Sansoy V, Hergenc G, Soydan I, Adalet K. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi, 2005: 15-34.

141. Kullo IJ. Novel Risk Markers for Atherosclerosis. Murphy JG, Lloyd MA (eds). Mayo Clinic Cardiology. 3rd ed. Rochester: Mayo Clinic Scientific Press, 2007: 725-733.
142. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. *Circulation* 1998; 97: 2099-2105.
143. Babiak J, Rudel LL, Lipoproteins and atherosclerosis. *Baillieres Clinical Endocrinology & Metabolism* 1987; 1: 515-550.
144. De Flines J, Scheen AJ. Management of metabolic syndrome and associated cardiovascular risk factors. *Acta Gastroenterol Belg* 2010; 73: 261-266.
145. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kälberer B, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. *Circulation* 1997; 96: 2534-2541.
146. Helmrich 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: 147-152.
147. İliçin G. İç Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 449-474.
148. Falk E, Fuster V. Atherogenesis and its Determinants. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (editors). *Hurst's The Heart*. 10. Baskı, USA: International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2002: 1065-1093.
149. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. Person TA (ed). *Primer in Preventive Cardiology*. Dallas: American Heart Association, 1994: 93-94.
150. Auer J, Berent R, Lassnig E, Eber B. C-reactive protein and coronary artery disease. *Jpn Heart J* 2002; 43: 607-619.
151. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. *Circulation* 1991; 83: 1692-1697.
152. Braunwald E. Evolution of the management of acute myocardial infarction: a 20th century saga. *Lancet* 1998; 352: 1771-1774.

153. Braunwald E. Acute myocardial infarction-the value of being prepared. *NEJM* 1996; 334: 51-52.
154. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, Centor RM, Selker HP, Weissman NW. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 90: 248–253.
155. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002; 144: 1012–1017.
156. Brieger D, Eagle KA, Goodman SG, Steg PG, Budaj A, White K, Montalescot G. Acute coronary syndromes without chest pain, an underdiagnosed and undertreated high-risk group: insights from the Global Registry of Acute Coronary Events. *Chest* 2004; 126: 461–469.
157. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamercury I, Schroder R. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study: absence with prior beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1989; 80: 853-858.
158. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410–414.
159. van Miltenburg-van Zijl AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina pectoris. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286–1292.
160. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000; 102: 118–122.
161. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Heart disease. A textbook of cardiovascular Medicine. 6th edition Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001; 1114-1219.
162. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, Smith SC Jr, Gibler WB, Ohman EM, Blomkalns AL, Newby LK, Hochman JS, Peterson ED, Roe MT. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram. 10 min after arrival in an emergency room in non-STsegment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97: 437–442.

163. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 133–140.
164. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 365–373.
165. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1087–1092.
166. Roberts R, Ambos HD, Sobel BE. Estimation of infarct size with MB rather than total CK. *Int J Cardiol* 1983; 2: 479-482.
167. Newby LK, Gibler B, Christenson RH. Serum Markers for Diagnosis and Risk Stratification in Acute Coronary Syndromes. Cannon CP (Ed), Humana Press NJ, 1999: 147-171.
168. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined, a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/ American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-969.
169. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of the patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction-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 Unstable Angina). *JACC* 2002; 40: 1366-1374.
170. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL, et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108: 1146–1162.

171. Amanullah AM, Lindvall K. Predischarge exercise echocardiography in patients with unstable angina who respond to medical treatment. *Clin Cardiol* 1992; 15: 417–423.
172. Kwong RY, Schussheim AE, Rekhraj S, Aletras AH, Geller N, Davis J, et al. Detecting acute coronary syndrome in the emergency department with cardiac magnetic resonance imaging. *Circulation* 2003; 107: 531–537.
173. Fedullo PF, Tapson VF. Clinical practice. The evaluation of suspected pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2003; 349: 1247–1256.
174. ACC/AHA guidelines for the management of the patients with ST-elevation myocardial infarction executive summary. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to revise the 1999 guidelines for the management of the patients with acute myocardial infarction). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671-719.
175. Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. II. Unstable angina, heart failure, primary prevention with aspirin, and risk factor modification. *JAMA* 1988; 260: 2259–2263.
176. Harrington RA, Becker RC, Ezekowitz M, Meade TW, O'Connor CM, Vorchheimer DA, Guyatt GH. Antithrombotic therapy for coronary artery disease: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 513–548.
177. Hirsh J, Raschke R. Heparin and low-molecular-weight heparin: the Seventh ACCP Conference on Antithrombotic and Thrombolytic Therapy. *Chest* 2004; 126: 188–203.
178. Theroux P, Waters D, Qiu S, McCans J, de Guise P, Juneau M. Aspirin versus heparin to prevent myocardial infarction during the acute phase of unstable angina. *Circulation* 1993; 88: 2045–2048.
179. Cairns JA, Singer J, Gent M, Holder DA, Rogers D, et al. One year mortality outcomes of all coronary and intensive care unit patients with acute myocardial infarction, unstable angina or other chest pain in Hamilton, Ontario, a city of 375, 000 people. *Can J Cardiol* 1989; 5: 239–246.

180. Antithrombotic Trialists Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002; 324: 71–86.
181. Lee DK, Cheng R, Nguyen T, Fan T, Kariyawasam AP, Liu Y, et al. Characterization of apelin, the ligand for the APJ receptor, *J Neurochem* 2000; 74: 34–41.
182. Szokodi I, Tavi P, Földes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. *Circ. Res.* 2002; 91: 434–440.
183. Beltowski J. Apelin and visfatin: unique “beneficial” adipokines upregulated in obesity. *Med Sci Monit* 2006; 12: 112-119.
184. Kleinz MJ, Davenport AP. Immunocytochemical localization of the endogenous vasoactive peptide apelin to human vascular and endocardial endothelial cells. *Regul Pept* 2004; 118: 119-125.
185. Kleinz MJ, Davenport AP. Emerging roles of apelin in biology and medicine. *Pharmacol Ther* 2005; 107: 198-211.
186. O’Dowd BE, Heiber M, Chan A. A human gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. *Gene* 1993; 136: 355-360.
187. Choe H, Farzan M, Konkel M, Martin K, Sun Y, Marcon L, et al. The orphan seven-transmembrane receptor apj supports the entry of primary T-cell-line-tropic and dualtropic human immunodeficiency virus type 1. *J Virol* 1998; 72: 6113-6118.
188. Boucher J, Masri B, Daviaud D, Gesta S, Guign’e C. Apelin, a newly identified adipokine up-regulated by insulin and obesity. *Endocrinology* 2005; 146: 1764-1771.
189. Kunduzova O, Alet N, Delesque-Touchard N, Millet L, Castan-Laurell I, Muller C, et al. Apelin/APJ signaling system: a potential link between adipose tissue and endothelial angiogenic processes. *Faseb J* 2008; 22: 4146-4153.
190. Daviaud D, Boucher J, Gesta S, Dray C, Guigne C, Quilliot D, et al. TNF alpha up-regulates apelin expression in human and Mouse adipose tissue. *FASEB J* 2006; 20: 1528-1530.

191. Taheri S, Murphy K, Cohen M, Sujkovic E. The effects of centrally administered apelin-13 on food intake, water intake and pituitary hormone release in rats. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 291: 1208-1212.
192. Puffer BA, Sharron M, Coughlan CM, Baribaud F, McManus CM, Lee B, et al. Expression and coreceptor function of APJ for primate immunodeficiency viruses. *Virology* 2000; 276: 435-444.
193. Cayabyab M, Hinuma S, Farzan M, Choe H, Fukusumi S, Kitada C, et al. Apelin, the natural ligand of the orphan seven-transmembrane receptor APJ, inhibits human immunodeficiency virus type 1 entry. *J Virol* 2000; 74: 11972-11976.
194. Medhurst AD, Jennings CA, Robbins MJ, Davis RP, Ellis C, Winborn KY, et al. Pharmacological and immunohistochemical characterization of the APJ receptor and its endogenous ligand apelin. *J Neurochem* 2003; 84: 1162-1172.
195. Ishida J, Hashimoto T, Hashimoto Y, Nishiwaki S, Iguchi T, Harada S, et al. Regulatory roles for APJ, a seven-transmembrane receptor related to angiotensin-type 1 receptor in blood pressure in vivo. *J Biol Chem* 2004; 279: 26274–26279.
196. Burrell LM, Johnston CI, Tikellis C, Cooper ME, ACE2, a new regulator of the renin–angiotensin system. *Trends Endocrinol Metab* 2004; 4: 166–169.
197. Cheng X, Cheng XS, Pang CC, Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. *Eur J Pharmacol* 2003; 470: 171–175.
198. Berry MF, Pirolli TJ, Burdick J, Morine KJ, Gardner TS, Woo Yj, Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. *Circulation* 2004; 110: 187-193.
199. Ashley EA, Powers J, Chen M. The endogenous peptide potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. *Cardiovasc Res* 2005; 65: 73-82.
200. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K. et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. *Regul Pept* 2001; 99: 87-92.
201. Elinor PT, Low AF, Macrae CA. Reduced apelin levels in lone atrial fibrillation. *Eur Heart J* 2005; 27: 222-226.

202. Kadoglou NP, Lampropoulos S, Kapelouzou A, Gkontopoulos A, Theofiliannakos EK, Fotiadis G, Kottas G. Serum levels of apelin and ghrelin in patients with acute coronary syndromes and established coronary artery disease. *Transl Res* 2010; 155: 238-246.

6. ÖZGEÇMİŞ

1982 yılında Elazığ'da doğdum. İlköğretimimi 3. sınıfa kadar Elazığ'da okudum, 3. sınıf sonrasında ve ortaöğretimimi Adana'da tamamladım. 2001 yılında girdiğim Çukurova Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2007 yılında mezun oldum. 4 ay kadar Giresun merkezdeki bir sağlık ocağında pratisyen hekimlik deneyimimden sonra Ocak 2008 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde ihtisasa devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk babasıyım.