



BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

KARDİYOLOJİ Anabilim Dalı

**AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA SERUM GAMA
GLUTAMİL TRANSFERAZ DEĞERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. TANER ULUS

Ankara, 2006



**BAŞKENT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ**

KARDİYOLOJİ Anabilim Dalı

**AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA SERUM GAMA
GLUTAMİL TRANSFERAZ DEĞERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. TANER ULUS

Tez Danışmanı

Doç. Dr. AYLİN YILDIRIR

Ankara, 2006

Uzmanlık eğitimim süresince sağladığı imkanlardan dolayı Başkent Üniversitesi Rektörü Prof. Dr. Mehmet Haberal'a,
Kardiyoloji eğitimimde ve her konuda büyük desteğini gördüğüm Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Haldun Müderrisoğlu'na,
Kardiyoloji eğitimimde yardım ve desteğini esirgemeyen Prof. Dr. Bülent Özın'e,
Kardiyoloji eğitimimde ve bilimsel çalışmalarım da büyük desteğini gördüğüm, tez çalışmamın her aşamasında beni destekleyen tez danışmanım Doç. Dr. Aylin Yıldırım'a,
Bilimsel çalışmalarım da ve tezimin istatistiksel analizinde yardımlarını gördüğüm Doç. Dr. L. Elif Sade'ye,
Asistanlık eğitimimim tamamlanmasında katkıları olan tüm öğretim üyeleri ve görevlilerine,
Asistanlık eğitimim boyunca bilgilerini benimle paylaşan diğer tüm kardiyoloji uzmanlarına,
Biyokimya laboratuvarı çalışmalarım da destek olan tüm laboratuvar çalışanlarına,
Asistanlık eğitimim boyunca sevgilerini ve arkadaşlıklarını paylaştığım tüm asistan arkadaşlarıma,

Destek ve sevgileriyle beni bugünlere taşıyan, her zaman yanımda olan aileme çok teşekkür ederim.

Dr. Taner ULUS

Ankara 2006

ÖZET

Akut koroner sendrom hastalarında serum gama glutamil transferaz değerinin prognostik önemi

Kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biri olan akut koroner sendrom (AKS)'ların patofizyolojisindeki temel olay, aterom plağının kararsız hale gelmesi, sonra da yırtılmasıdır. Bu aşamalarda oksidasyon ve inflamasyonun çok önemli yeri vardır. Yapılan çalışmalarda gama glutamil transferaz (GGT)'nin aterom plağı içindeki oksidatif ve inflamatuvar reaksiyonlara katıldığı gösterilmiştir. Bu çalışmanın amacı, AKS tanısı alan hastalarda bakılan bazal serum GGT değerinin koroner yoğun bakım (KYB) takibinde (MİKO-YB) ve bir aylık izlemde (MİKO-AY) istenmeyen olay gelişimine etkisini değerlendirmektir.

Çalışmamıza AKS tanısı ile KYB'a yatırılan 117 hastayı aldık. Karaciğer fonksiyon testlerinde bozukluk, aktif hepatobilyer ya da ciddi sistemik hastalığı olan bireyleri çalışmadan dışladık.

Hastaların yaş ortalaması 57 ± 8 yıl olup, 93'ü erkekti (%79.5). MİKO-AY gelişen hastalarda diabetes mellitus, dökümanente koroner arter hastalığı ve koroner bypass öyküsü anlamlı olarak daha fazlayken (p değerleri sırasıyla 0.045, 0.034 ve 0.049), laboratuvar değerlerinden bazal GGT, total kolesterol ve düşük dansiteli lipoprotein (LDL) anlamlı olarak daha yüksek (p değerleri sırasıyla 0.022, 0.013 ve 0.028), ejeksiyon fraksiyonu (EF) ise anlamlı olarak daha düşüktü (p=0.018). Ayrıca yaşı 70'in üzerinde olanlarda MİKO-AY gelişimi, 70'in altında olanlara göre anlamlı olarak daha fazlaydı (p=0.015). "Receiver operator characteristic curve" analizi ile sınır değerleri bazal GGT için 25 u/l, LDL için 100 mg/dl, EF için %40 olarak hesaplandı. Çoklu Cox regresyon analizinde MİKO-AY gelişiminin bağımsız belirleyicileri; yaşın 70'in üstünde olması, EF'nin %40'ın altında olması ve LDL'nin 100 mg/dl'nin üzerinde olmasıydı (p değerleri sırasıyla 0.041, 0.005 ve 0.007). MİKO-YB gelişen hastalarda ise miyokard infarktüsü öyküsü ve bazal GGT anlamlı derecede daha fazla iken (p değerleri sırasıyla 0.050 ve 0.002), EF daha düşüktü (p=0.023). Çoklu Cox regresyon analizinde MİKO-YB gelişiminin bağımsız belirleyicisi olarak sadece bazal GGT'nin 25 u/l'nin üzerinde olması bulundu (p=0.004).

Sonuç olarak, bazal GGT, MİKO-YB gelişimi için bağımsız belirleyici iken, MİKO-AY gelişimi için bağımsız belirleyici değildi.

Anahtar kelimeler: akut koroner sendrom, gama glutamil transferaz, prognoz.

ABSTRACT

The prognostic significance of serum gamma glutamyl transferase value in patients with acute coronary syndromes

Acute coronary syndromes (ACS) are among the very important causes of cardiovascular mortality and morbidity. The main pathophysiologic mechanism of ACS's is the unstable configuration and rupture of an atheroma plaque. In this stages, oxidation and inflammation have very important roles. In vitro studies have demonstrated that gamma glutamyl transferase (GGT) participates in oxidative and inflammatory reactions inside atheroma plaque. The purpose of this study is to evaluate whether or not baseline serum GGT value effects major adverse cardiac events in the follow-up of ACS patients in coronary care unit (CCU) and over one month (MACE-CCU and MACE-1).

We included 117 patients who were hospitalized in CCU with the diagnosis of ACS. All patients had normal liver function tests and were free of any systemic or hepatobiliary disease.

The mean age of the study population was 57 ± 8 years and 93 were male (79.5%). The history of diabetes mellitus, documented coronary artery disease and coronary bypass grafting were significantly more common in patients with MACE-1 ($p= 0.045$, 0.034 and 0.049 , respectively). Baseline GGT, total cholesterol and low density lipoprotein (LDL) were significantly higher ($p=0.022$, 0.013 and 0.028 , respectively) and ejection fraction (EF) was significantly lower ($p=0.018$) in patients with MACE-1. In addition, MACE-1 was significantly higher in patients ≥ 70 years of age ($p=0.015$). Limit values calculated with "receiver operator characteristic curve" were 25 u/l for GGT, 100 mg/dl for LDL and 40% for EF. In multivariate Cox regression analysis, age ≥ 70 , EF $< 40\%$ and LDL > 100 mg/dl were found as independent predictors of MACE-1 ($p=0.041$, 0.005 ve 0.007 , respectively). The history of myocardial infarction was significantly more common and baseline GGT was significantly higher in patients with MACE-CCU ($p=0.050$ and 0.002 , respectively). In multivariate Cox regression analysis, only baseline GGT ≥ 25 u/l was found as independent predictor for MACE-CCU ($p=0.004$).

In conclusion, baseline GGT was an independent predictor for MACE-CCU while it was not an independent predictor for MACE-1.

Key words: acute coronary syndrome, gamma glutamyl transferase, prognosis.

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
İNGİLİZCE ÖZET	v
İÇİNDEKİLER	vi
KISALTMALAR	viii
ŞEKİLLER	x
TABLolar	xi
1.GİRİŞ ve AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Kardiyovasküler hastalıkların ve koroner arter hastalığının epidemiyolojik özellikleri.....	3
2.2 Koroner arter hastalığının etiyojisi.....	4
2.3 Ateroskleroz fizyopatolojisi ve komplikasyonları.....	5
2.3.1. Aterosklerozun başlaması.....	5
2.3.2. Aterom plağının ilerlemesi ve gelişimi.....	7
2.3.2.1. Aterosklerozda inflamasyonun rolü.....	7
2.3.2.2. Düz kas hücrelerinin göçü ve çoğalması.....	7
2.3.2.3. Aterogenez esnasında düz kas hücre ölümü.....	8
2.3.2.4. Arteriyel ekstraselüler matriks birikimi.....	8
2.3.2.5. Plak anjiogenezi.....	9
2.3.2.6. Plak mineralizasyonu.....	9
2.3.3. Aterosklerozun komplikasyonları.....	9
2.3.3.1. Arteriyel stenoz.....	9
2.3.3.2. Aterom plağının komplike olması ve tromboz.....	10
2.3.3.3. Plak yırtılması ve tromboz.....	10
2.3.3.4. Plağın yüzeyel erozyonundan kaynaklanan tromboz.....	11
2.4. Akut koroner sendromlar.....	12
2.4.1. Akut koroner sendromların fizyopatolojisi ve sınıflaması.....	12
2.4.2. Akut koroner sendromlarda risk sınıflaması.....	14
2.4.2.1. Klinik özellikler.....	14
2.4.2.2. Elektrokardiyografik özellikler.....	16

2.4.2.3. Biyokimyasal belirteçler.....	16
2.4.3.2.1. Kreatin kinaz-MB ve troponinler.....	16
2.4.3.2.2. C-reaktif protein.....	16
2.4.3.2.3. Kan beyaz hücre sayımı.....	17
2.4.3.2.4. Glukoz.....	17
2.5. Glutasyon yapısı, sentezi, gama glutamil transferazın glutasyon metabolizmasındaki yeri.....	18
2.5.1. Glutasyonun yapısı, vücuttaki rolü.....	18
2.5.2. Glutasyon sentezi ve glutasyonun redoks döngüsü.....	19
2.5.3. Akciğerlerde glutasyon seviyelerinin kontrolünde gama glutamil transferazın rolü.....	20
2.5.4. Gama glutamil transferaz bağımlı reaktif oksijen ürünlerinin üretimi.....	20
2.5.5. Gama glutamil transferaz bağımlı lipid peroksidasyonu.....	22
2.5.6. Gama glutamil transferaz-ateroskleroz ilişkisi.....	22
2.5.7. Gama glutamil transferazın kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi.....	22
3.GEREÇ ve YÖNTEM.....	24
3.1 Çalışmaya dahil edilen hastalara sırasıyla uygulanan işlemler.....	24
3.2 GGT düzeyi, kan lipidleri ve kalp enzimlerinin ölçümü.....	25
3.3 İstatistiksel analiz.....	26
4.BULGULAR.....	27
4.1 Birincil sonlanım noktası: bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay için belirleyicilerin araştırılması.....	28
4.2 İkincil sonlanım noktası: yoğun bakımdaki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişimi için belirleyicilerin araştırılması.....	33
5.TARTIŞMA.....	37
6.SONUÇLAR.....	43
7.KAYNAKLAR.....	44

KISALTMALAR VE SİMGELER

ACEİ	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü
AKS	: Akut koroner sendrom
AP	: Anjina pektoris
AP-1	: Aktivatör protein-1
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri
ARE	: Aktivatör protein-1 benzeri antioksidan yanıt elementi
ASA	: Asetil salisilik asit
CABG	: Koroner arter bypass cerrahisi
CARDIA	: Coronary artery risk development in young adults
CK-MB	: Miyokarda özgü kreatin kinaz
CRP	: C-reaktif protein
DM	: Diabetes mellitus
DNA	: Deoksiribonükleik asit
EF	: Ejeksiyon fraksiyonu
EKG	: Elektrokardiyogram
ELF	: Hava yolu epitelini saran sıvı
γ-GCS	: Gama glutamilsistein sentetaz
γ-GCS-HS	: Gama glutamilsistein sentetaz - katalitik ağır subünite
γ-GCS-LS	: Gama glutamilsistein sentetaz - düzenleyici subünite
GGT	: Gama glutamil transferaz
GSH	: Glutatyon
GSSG	: Okside glutatyon
HDL	: Yüksek dansiteli lipoprotein
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İnterselüler adezyon molekülü-1
KAG	: Koroner anjiyografi
KAH	: Koroner arter hastalığı
KCFT	: Karaciğer fonksiyon testleri
KKB	: Kalsiyum kanal blokeri
KVH	: Kardiyovasküler hastalık

KYB	: Koroner yoğun bakım
LDL	: Düşük dansiteli lipoprotein
MCP-1	: Monosit kemoatraktan protein-1
Mİ	: Miyokard infarktüsü
MİKO-AY	: Bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişimi
MİKO-YB	: Koroner yoğun bakım ünitesindeki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişimi
NADH	: Nikotinamid adenin dinükleotid-indirgenmiş formu
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-indirgenmiş formu
NF-KB	: Nükleer faktör kappa-B
NHYA	: New York Heart Association
NSTEMİ	: ST yükselmeli olmayan miyokard infarktüsü
·OH	: Hidroksil radikali
PAF	: Platelet aktive edici faktör
PDGF	: Platelet kaynaklı büyüme faktörü
PTCA	: Perkutan translüminal koroner anjiyoplasti
ROC	: Receiver Operator Characteristic Curve
ROS	: Reaktif oksijen ürünleri
STEMİ	: ST yükselmeli miyokard infarktüsü
TGF-β	: Transforming growth factor-beta
Th	: Yardımcı T hücreleri
TNF-α	: Tümör nekroz faktör alfa
USAP	: Kararsız anjina pectoris
χ²	: Ki-kare
VCAM-1	: Vasküler hücre adezyon molekülü-1

ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Akut koroner sendromların (AKS) bilimsel adlandırması.....	13
Şekil 2.2. Oksidan aracılı akciğer inflamasyonunun mekanizmaları.....	19
Şekil 2.3. Gama glutamil transferaz (GGT) aracılı reaktif oksijen radikali üretimi için öngörülen mekanizma.....	21
Şekil 4.1. Sol ventrikül EF'si 40'ın altında ve üstünde olan hastaların Kaplan Meier sağ kalım eğrileri.....	32
Şekil 4.2. Bazal GGT'si 25'in altında ve üstünde olan hastaların Kaplan Meier sağ kalım eğrileri.....	33
Şekil 4.3. Bazal GGT'si 25'in altında ve üstünde olan hastaların Kaplan Meier sağ kalım eğrileri.....	36

TABLolar

Tablo 2.1. Kararsız anjina pektoris ya da NSTEMİ'lı hastalarda artmış riskin belirleyicileri.....	15
Tablo 4.1. Hastaların klinik özellikleri.....	27
Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar parametreleri.....	28
Tablo 4.3. Bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri bakımından karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.4. Bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişen ve gelişmeyen hastaların ilaç kullanımlarının karşılaştırılması.....	29
Tablo 4.5. Bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması.....	30
Tablo 4.6. Bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişiminin belirleyicisi olarak araştırılan parametrelerin tekli Cox regresyon analizi sonuçları.....	31
Tablo 4.7. Aşamalı çoklu Cox regresyon analizinde bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişiminin belirleyicisi olan bağımsız değişkenler.....	31
Tablo 4.8. Bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişiminin belirleyicisi olarak araştırılan parametrelerin lojistik regresyon analizi sonuçları.....	31
Tablo 4.9. Yoğun bakımdaki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri bakımından karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.10. Yoğun bakımdaki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişen ve gelişmeyen hastaların ilaç kullanımlarının karşılaştırılması.....	34
Tablo 4.11. Yoğun bakımdaki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması...	35
Tablo 4.12. Yoğun bakımdaki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişiminin belirleyicisi olarak araştırılan parametrelerin tekli Cox regresyon analizi sonuçları.....	35

Tablo 4.13. Çoklu Cox regresyon analizinde yoğun bakımdaki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişiminin belirleyicisi olan bağımsız değişkenler.....	36
Tablo 4.14. Yoğun bakımdaki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişiminin belirleyicisi olarak araştırılan parametrelerin lojistik regresyon analizi sonuçları.....	36

AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA SERUM GAMA GLUTAMİL TRANSFERAZ DEĞERİNİN PROGNOSTİK ÖNEMİ

1.GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar 21. yüzyılın başında gelişmiş ülkelerde tüm ölümlerin %50'sinden, gelişmekte olan ülkelere ise %25'inden sorumludur (1). Kardiyovasküler nedenli ölümler içinde koroner arter hastalığı (KAH)'nın rolü büyüktür. 2001 yılı verilerine göre KAH, tüm kardiyovasküler nedenli ölümlerin %54'ünden sorumludur (2). 2004 yılında yayınlanan rapora göre 13.200.000 Amerikalı'ya KAH tanısı konduğu, 7.800.000'inin ise önceden miyokard infarktüsü (Mİ) geçirdiği belirlenmiştir (2). 2003 yılında Amerika Birleşik devletlerinde KAH'nın maliyeti ise 133.2 milyon dolar olarak açıklanmıştır (2).

Ülkemizde koroner kalp hastalığının prevalansı TEKHARF çalışmasının 1990 yılı kesit taramasında, insidansı ise 1998 yılına kadar geçen izlemde araştırılmıştır. 1990 yılındaki veriler, ülkemizde 1.050.000 KAH teşhisi almış birey olduğunu göstermektedir. Erişkin nüfustaki KAH prevalansı ise %3.8'dir. 60-69 yaş arası KAH prevalansı %14'ü aşmaktadır. TEKHARF verilerine göre ülkemiz genelindeki tüm ölümlerin %42'si KAH'na bağlıdır (3).

Koroner arter hastalığı hemen daima koroner arterlerin lümenini daraltan, aterom plağı zemininde gelişir. Arterit, emboli, koroner spazm, koroner fistüller KAH' nın diğer nadir sebepleridir. Aterom plağında bir yırtılma olduğu zaman bu bölgede pıhtı oluşumuna yol açan maddeler salınır ve damar lümeni trombositler, fibrin ve kırmızı kan hücrelerinden oluşan bir tıkaçla tıkanır. Aterom plağındaki yırtılma, akut koroner sendromların (AKS) ortaya çıkmasına yol açar (4). Akut koroner sendromlar, ST yükselmeli Mİ (STEMİ), ST yükselmesi olmayan Mİ (NSTEMİ) ve Kararsız anjina pektoris (USAP) olarak üç gruba ayrılır (5). Bu ayırım, tedavi yaklaşımının belirlenmesinde yardımcı olur (6).

Aterom plağının oluşum ve ilerleme aşamalarında oksidatif ve inflamatuvar olayların rolü açıktır. Aterosklerozun erken aşamalarından itibaren arterin intima tabakasında birikmeye başlayan lipoproteinler oksidatif değişime uğrarlar (7-10). Ayrıca

erken aşamalardan itibaren arterin intima tabakasında makrofaj ve T lenfosit birikimi gözlenir (11). Oksidatif değişime uğramış lipoproteinler makrofajlar tarafından fagosite edilir ve köpük hücreleri oluşur (11). Köpük hücreleri ve T lenfositler salgıladıkları inflamatuvar mediatörlerle aterosklerotik plak içine düz kas hücre göçü, ekstraselüler matriks sentezi, plak anjiogenezi ve ayrıca plak yırtılması, tromboz oluşumu gibi komplikasyonların meydana gelmesine sebep olur (11).

Serum gama glutamil transferaz (GGT) aktivitesinin alkol tüketimi ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun bir belirteci olarak kullanılmasının yanısıra, yapılmış olan çalışmalarda oksidatif ve inflamatuvar olaylarla ilişkisi de gösterilmiştir (12). Yapılan histopatolojik incelemelerde GGT aktivitesi aterom plaklarının yapısında belirlenmiştir (13). Ayrıca birkaç çalışmada da Mİ geçiren hastalarda GGT'nin prognostik değere sahip olduğu gösterilmiştir (14,15).

Bu çalışmada, AKS tanısıyla koroner yoğun bakım (KYB) ünitesine yatırılan hastalarda bakılan bazal serum GGT seviyesinin;

1) Bir aylık izlemde tekrarlayan anjina pectoris (AP), Mİ gelişimi, AKS nedeniyle yeniden hospitalizasyon veya ölüm ile belirlenen major istenmeyen kardiyak olay (MİKO-AY) gelişimi

2) Hastaların yoğun bakım izleminde gelişebilecek tekrarlayan AP, erken revaskülarizasyon ihtiyacı, yoğun bakım takibinde çekilen elektrokardiyogramlarda (EKG) iskemik değişikliklerin olması, başvuru EKG'sinde ST yükselmesi olmayan hastalar için miyokardiyal hasarı gösteren miyokarda özgü kreatin kinaz (CK-MB) ve Troponin-I düzeylerinin yükselmesi, kardiyak nedenli ölüm olması ile belirlenen major istenmeyen kardiyak olaylar (MİKO-YB) için belirleyici olup olmadığını araştırdık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Kardiyovasküler hastalıkların ve koroner arter hastalığının epidemiyolojik özellikleri

Yirminci yüzyılın başında kardiyovasküler hastalık (KVH)'lar bütün dünyadaki ölümlerin %10'dan daha azından sorumlu iken, 21. yüzyılın başında gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin yaklaşık yarısından, gelişmekte olan ülkelerde ise %25'inden sorumlu hale gelmiştir (1). İnfeksiyöz nedenli ölümler ve malnütrisyon 1900'lü yılların başında ölümlerin en önemli sebebi iken, iyileşen beslenme koşulları ve halk sağlığı önlemlerinin artırılması sayesinde KVH'lar ve kanser ölümleri ön plana çıkmıştır (16). Mortalite ve morbiditeye sebep olan hastalıklardaki bu değişikliğe epidemiyolojik değişim denir. Epidemiyolojik değişimden ise ekonomik iyileşme, sosyal yapıdaki ve demografik özelliklerdeki değişiklikler sorumludur (17).

İnfeksiyöz nedenli ölümler ve malnütrisyonun azalması, dejeneratif nedenli hastalıkların artması ile beraber, KVH'ların karakterinde de değişiklikler olmuştur. Yirminci yüzyılın başında romatizmal kalp hastalıkları, infeksiyon ve nütrisyon kökenli kardiyomyopati KVH'ların büyük kısmını oluştururken, daha sonraları hipertansif kalp hastalığı ve inme KVH'ların önemli bir kısmından sorumlu hale gelmiştir. Yirminci yüzyılın ortalarından itibaren ise özellikle doymuş hayvansal yağlardan zengin diyetle beslenme, azalmış fiziksel aktivite, artmış sigara tüketimi, hipertansiyon (HT), diabetes mellitus (DM) ve hiperlipidemi prevalansındaki değişiklikler nedeniyle koroner arter hastalığı (KAH), periferik arter hastalığı ve hipertansif kalp hastalığı ile birlikte KVH'ların etiyolojisinde ilk sıralara yerleşmiştir (18).

Ülkemizde KAH'nın prevalansı hakkındaki bilgiler TEKHARF çalışmasının 1990 yılı kesit taraması, insidansı da 1998 yılına kadar geçen izlemde araştırılmıştır. 1990 yılındaki verilere göre ülkemizde 1.050.000 bireyde KAH bulunmaktadır. Bu çalışmaya göre erişkin nüfustaki KAH prevalansı %3.8'dir. Koroner arter hastalığı prevalansı 60-69 yaş arasında ise %14'ü aşmaktadır. Yine bu çalışmadan elde edilen verilere göre KAH yıllık insidansı erkeklerde yüzde 840, kadınlarda ise yüzde 620 olarak belirlenmiştir. TEKHARF verilerine göre ülkemiz genelindeki tüm ölümlerin %42'si KAH'a bağlıdır. Koroner arter hastalığı yıllık mortalitesi erişkin erkeklerde yüzde 510, kadınlarda 530 bulunmuştur (3).

2.2 Koroner arter hastalığının etiyojisi

Koroner arter hastalığının en önemli sebebi koroner arter lümeninde daralmaya sebep olan aterosklerozdur. Bununla birlikte diğer nadir sebepler ise şunlardır:

1. Sendrom X : Bu sendrom için mikrovasküler anjina terimi de kullanılır. Koroner arterleri normal olup, miyokard iskemisi ve anjinal semptomları olan hastaları tanımlamak için kullanılan bir terimdir. Koroner ateroskleroz ile birlikte anjinası olan hastaların aksine prognozu genellikle çok iyidir (19). Mikrovasküler disfonksiyon ve miyokardiyal metabolik anormalliklerin etiyojide rol aldığı düşünülmektedir (20).
2. Prinzmetal anjina: Varyant anjina olarak da bilinir. Genellikle emosyonel stres ve fizik egzersiz ile tetiklenmeyen, hemen her zaman istirahatte olan miyokardiyal iskemiyeye ikincil göğüs ağrısı ile karakterize bir sendromdur. Elektrokardiyogramda ST segment elevasyonu ile karakterizedir. Koroner vazomotor tonusta geçici bir artış sonucu olur. Epikardiyal koroner arterlerin lümen çapında koroner anjiyografi (KAG) ile gösterilebilen ciddi azalma meydana gelir (21). Endotelial nitrik oksit üretimindeki değişiklik, endotel kaynaklı vazokonstriktör ve vazodilatatör faktörler arasındaki dengesizlik sonucu meydana geldiği düşünülmektedir (22,23). Hastalar, ateroskleroza bağlı stabil ya da kararsız anjina ile başvuran hastalara göre daha genç olmaya eğilimlidir (24).
3. Koroner arter anomalileri: Bazı koroner anomaliler de miyokardiyal iskeminin sebebi olabilirler. Bunların en önemlileri, bir koroner arterin pulmoner arterden (genellikle sol) çıkması, her iki koroner arterin de sol ya da sağ valsalva sinüsünden çıkması ve koroner arteriovenöz fistüllerdir. Anormal orjinli sol ya da sağ koroner arterin aorta ve pulmoner arter arasında seyretmesi, nadir ve bazen ölümcül olan bir anomalidir (25).
4. Kas içi seyir: Koroner anjiyografi ile, diğer açılardan normal olan koroner arterlerin %5'inden daha azında gösterilebilir. Genellikle bir risk oluşturmaz. Fakat, bazen yorucu fizik egzersiz sırasında miyokardiyal iskeminin klinik bulgularına yol açabilir ve hatta, Mİ ve malign ventriküler aritmilerle sonuçlanabilir (26).
5. Bağ dokusu hastalıkları: Birkaç kalıtsal bağ dokusu hastalığı miyokardiyal iskemiyeye yol açabilir. Marfan sendromu, aorta ve koroner arter diseksiyonuna, yine Ehler-Danlos sendromu da koroner arter diseksiyonuna yol açar. Hurler sendromu koroner daralmaya, homosistinüri ise koroner arter trombozuna sebep olur. Psödoksantoma

elastikum, hızlanmış KAH nedenidir. Kawasaki hastalığı da çocuklarda koroner arter anevrizması ve iskemik kalp hastalığına sebep olabilir (27).

6. Spontan koroner arter diseksiyonu: Miyokard infarktüsü ve ani kalp ölümünün nadir bir sebebidir. Vakaların %75'i kadındır ve bunların yarısında diseksiyon doğum sonrası dönemde meydana gelir. Kronik diseksiyon, konjestif kalp yetersizliğinde tanımlanmıştır. Ateroskleroz etiolojide rol oynayabilir. Hipertansiyon bazı hastalarda kendiliğinden olan çok damar koroner arter diseksiyonunun sebebidir. Diğer vakalarda gösterilebilir bir sebep genelde bulunmamaktadır (27).
7. Koroner vaskülit: Poliarteritis nodosa, dev hücreli arterit, sklerodermanın dahil olduğu otoimmün vaskülitler koroner damarları tutabilir. Romatoid artritli hastaların otopsilerinde %20'ye varan oranlarda koroner arterit gözlenmiştir. Sistemik lupus eritematosuslu kadınlarda KAH insidansı artmıştır. Antifosfolipid sendromu, arteriyel ve venöz trombozlarla karakterizedir ve koroner arterleri tutabilir (27).
8. Koroner emboliler (infektif endokardit, mural trombus ya da primer kardiyak tümörlerden kaynaklanan), Takayasu arteriti, mediastinal radyoterapi, kokain kullanımı da KAH'nın diğer nadir sebepleridir (27).

2.3 Ateroskleroz fizyopatolojisi ve komplikasyonları

2.3.1. Aterosklerozun başlaması

İnsanlarda aterogenezin başlangıç aşamaları varsayıma dayanmaktadır. Bununla birlikte tipik olarak kolesterol ve doymuş yağlardan zengin bir diyet alımından sonra arterlerin intima tabakasında küçük lipoprotein partikülleri birikir (28). Bu lipoprotein partikülleri intimadaki proteoglikanlara tutunur ve yığınlar oluşturacak şekilde birleşir (7). Proteoglikanlara tutunan ve bağlanan bu partiküller böylece uzun süre intima tabakasında beklerler (7,8). Burada uzun süre bekleyen lipoprotein partiküllerinin oksidatif ve diğer kimyasal değişimlere uğrama ihtimali artar (7,9,10,29). Yapılan çalışmalarda endotel geçirgenliğinin arttığı bölgelerde düşük dansiteli lipoprotein (LDL) geçişinin fazla olduğu gösterilmiştir (11). Vasküler hücreler tarafından salınan NADH (Nikotinamid adenin dinükleotid-indirgenmiş formu) /NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-indirgenmiş formu) oksidaz (30), intimaya yerleşen lökositler tarafından salınan lipoksijenazlar (31) ve myeloperoksidaz enzimi (32) oksidatif olaylara katkıda bulunur. Hiperkolesteroleminin başlamasından çok kısa bir süre sonra lökositler endotel hücrelerine

yapıştır ve endotel hücreleri arasından intima tabakasına geçerler. Makrofajlara ilave olarak T lenfositler de hem insan hem de hayvanlardaki ateroskleroz plaklarında erken safhada birikirler. Endotel hücrelerinin yüzeyindeki belli adezyon molekülleri makrofajlar ve T lenfositlerin tutunmasını sağlar. Bu adezyon molekülleri arasında VCAM-1 (vasküler hücre adezyon molekülü-1), ICAM-1 (interleüken adezyon molekülü -1), E-selektin ve P-selektin vardır (11). Lökositler endotele bağlandıktan sonra arter duvarına penetre olabilmek için kemoatraktan sitokinler ya da kemokinler olarak bilinen protein moleküllerine ihtiyaç duyarlar (33). Monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından okside lipoproteinlere ve inflamatuvar mediatörlere yanıt olarak salınır. Genetik olarak MCP-1 eksikliği oluşturulmuş koyalarda yapılan çalışmalar, ateroskleroz plağı oluşumunun geciktiğini göstermiştir (34). İnterleüken-8 ve fraktalkin de ateroskleroz katkısında bulunan diğerkemokinlerdir (35,36).

Aterosklerotik lezyonlar, arterlerin dallanma sonrası proksimal kesimlerinde ve dallanma bölgelerinde gelişir. Bu da lezyonların gelişiminde hidrodinamik özelliklerin etkili olduğunu düşündürmektedir (11). Lokal akım düzensizliklerinin lezyon gelişimine yol açmasıyla ilgili iki açıklama mevcuttur. Birinci açıklama, kan akımındaki düzensizliklerin aterosklerozun erken aşamalarını hızlandırdığıdır (11). Laminar kan akımındaki yıkamanın oluşturduğu stres, ateroskleroz karşı koruyucu olan mekanizmaları uyarır (37). In vitro çalışmalarda, laminar akım stresinin süperoksit dismutaz ve nitrik oksit sentetaz gibi inflamasyon ve oksidatif strese karşı koruyucu olan ve ateroskleroz karşı da koruyucu etkisi olduğu düşünülen enzimlerin sentezini gen düzeyinde uyardığı gösterilmiştir (11). Laminar akım olmayan bölgelerdeki endotel hücrelerinde ise bu koruyucu enzimlerin sentezi daha azdır.

Ateroskleroz plağının başlangıç aşamasında lezyon esas olarak lipid depolayan makrofajlardan oluşur. Monositler arteriyel intimaya geçtikleri zaman lipid depolarlar ve köpük hücrelerine dönüşürler. Pek çok hücre LDL için yüzey reseptörü içerir, fakat bu reseptörler köpük hücre oluşumunu indüklemey, çünkü kolesterol tarafından bu reseptörlerin ekspresyonu mükemmel bir şekilde düzenlenir (11). Avcı reseptörler olarak bilinen reseptör ailesi ise köpük hücre oluşumu ile ilgili bulunmuştur (38). Bu yüzey molekülleri doğal lipoproteinlerden ziyade modifiye lipoproteinlere daha fazla bağlanır ve onların hücre içine alınmasını sağlar (11). Köpük hücre oluşumuna sebep olan diğerk reseptörler CD36 ve makrosialindir (11). Plak içinde makrofajların bölünüp çoğalmasına sebep olan faktörler, makrofaj-koloni stimulan faktör, interleüken-3 ve granülosit-makrofaj koloni stimulan faktördür (11).

2.3.2. Aterom plağının ilerlemesi ve gelişimi

2.3.2.1. Aterosklerozda inflamasyonun rolü

Köpük hücreleri fazla miktarda lipidi depolayan hücreler olmalarının yanında, sitokin, kemokin ve ekzanoid gibi protein yapısında olan ve platelet aktive edici faktör (PAF) gibi lipid yapısında olan proinflamatuvar mediatörlerin zengin kaynağıdır (11). Bu fagositik hücreler aynı zamanda büyük miktarlarda süperoksit anyonu gibi oksidan ürünleri de depolar (39).

Doğuştan immüniteye ek olarak aterosklerotik plak ilerlemesinde adaptif ya da kazanılmış immüitenin de önemli rolü vardır (40,41). Mononükleer fagositlere ek olarak dendritik hücreler de aterosklerotik plak içinde T hücrelere antijen sunarlar. Bu antijenler içinde modifiye lipoproteinler, ısı şok proteinleri, beta-2 glikoprotein ve infeksiyöz ajanlar vardır. T hücreleri antijen sunulunca aktive olurlar ve çeşitli sitokinler salgırlar (11).

Yardımcı T hücreleri (Th) iki alt gruba ayrılır. Th 1 alt grubu interferon gama, lenfotoksin, tümör nekroz faktör alfa (TNF- α) gibi proinflamatuvar sitokinler salgırlar, bunlar da plak biyolojisini değiştirir, plak stabilizasyonunu bozar ve trombojeniteyi artırır. Diğer taraftan Th 2 alt grubu interlökin-10 gibi inflamasyonu inhibe eden sitokinler salgırlar (42). Sitotoksik T hücreleri ise fas ligandı ve diğer sitotoksik faktörlerle düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve makrofajların apoptozunu indükler (43,44). Aterosklerotik lezyonda bu bahsedilen üç hücre tipinin ölümü plak ilerlemesi ve komplikasyonlarına katkıda bulunabilir (11).

2.3.2.2. Düz kas hücrelerinin göçü ve çoğalması

Aterom plağı oluşumunun erken evreleri esas olarak değişmiş olan endotel fonksiyonu ve lökosit birikimi ile ilgili olmasına rağmen, daha ileri aşamalarda düz kas hücreleri de patofizyolojide rol oynar. Bazı düz kas hücreleri yaşamin erken evresinde arterin media tabakasından intimaya geçerken, bazıları da kemoatraktan maddeler sayesinde aterom plağının oluşum aşamaları esnasında intimaya geçer ve aterom plağı yapısına katılır. Bu kemoatraktan maddeler arasında en önemlisi aktive makrofajlar tarafından salınan platelet kaynaklı büyüme faktörüdür (PDGF) (11). Aterom plağı içerisinde yer alan düz kas hücreleri, matür düz kas hücrelerine göre birtakım farklılıklara sahiptir. Bu düz kas hücreleri media tabakasındakilere göre yüksek seviyelerde

embriyonik tip düz kas hücre miyozini içerir (45). Aynı zamanda bu hücreler daha kıvrıntılı endoplazmik retikulum yapısına ve daha az kontraktıl bant yapısına sahiptirler (11). Olgun bir aterom plağında düz kas hücre çoğalması çok sık görülmemesine rağmen, özellikle trombozla sonuçlanan plak yırtılması epizodlarında trombin gibi düz kas hücreleri için kuvvetli mitojen özellik taşıyan maddelerin etkisiyle düz kas hücre çoğalmasında önemli artışlar yaşanabilir (11).

2.3.2.3. Aterogenez esnasında düz kas hücre ölümü

Aterosklerotik plakta düz kas hücrelerinin ölümü de plak komplikasyonlarına katkıda bulunur. Olgun plaklarda düz kas hücrelerinin bazıları DNA (deoksiribonükleik asit)'lerinde programlanmış hücre ölümü ya da apoptozis için karakteristik olan bölünmeler içerir (43,44). Plak yapısında düz kas hücre ölümü inflamatuvar sitokinlere yanıt olarak ya da sitotoksik T hücreleri vasıtasıyla meydana gelebilir. Böylece aterosklerotik plaktaki düz kas hücre miktarı, hücre çoğalması ve ölümü arasındaki dengenin sonucu belirlenir (11).

2.3.2.4. Arteriyel ekstraselüler matriks birikimi

Aterom plağının gelişimi ile birlikte plak hacminin önemli bir kısmını hücre sel elemanlardan ziyade ekstraselüler matriks oluşturur (11). İlerlemiş aterom plağındaki esas matriks makromolekülleri tip 1 ve 3 kollajen, ayrıca versikan, biglikan gibi proteoglikanlardır (46,47). Elastin fibrilleri de aterosklerotik plaklarda birikebilir. Düz kas hücreleri normal arterin gelişmesinde ve devamlılığında olduğu gibi aterosklerotik süreçte de bu matriks moleküllerini üretebilir. Trombosit granüllerinde bol miktarda bulunan ve plaktaki pek çok hücre tarafından da sentezlenen transforming growth factor-beta (TGF- β) ve PDGF düz kas hücrelerinin fazla miktarda kollajen sentezlemesi için gerekli olan uyarıyı sağlarlar (11).

Aterom plağında ekstraselüler matriksin birikimi de bir dengeye bağlıdır. Matriks metalloproteinazları matriks yıkımını sağlarlar. Yoğun ekstraselüler matriksin yıkımı sayesinde düz kas hücreleri internal elastik laminayı geçer ve arterin media tabakasından intima tabakasına göç eder. Aterom plağının gelişiminin erken aşamalarında plak büyümesi dışı doğrudur ve lümen çapında azalmaya sebep olmaz. Buna pozitif yeniden

şekillenme denir. Ekstraselüler matriksin yıkımı pozitif yeniden şekillenmeye de katkıda bulunur (11).

2.3.2.5. Plak anjiogenezi

Aterosklerotik plak içine düz kas hücreleri gibi endotel hücreleri de göç eder ve çoğalır. Endotel hücreleri için özel belirleyicilerle yapılan histolojik incelemeler plak içinde yoğun damar oluşumunu göstermiştir. Bu mikrovasküler yapılar plak içinde yoğun şekilde salgılanan anjiogenetik peptidlere yanıt olarak meydana gelir. Bu peptidler arasında fibroblast ve vasküler endotel büyüme faktörü vardır (11,48,49). Plak içindeki mikrodamarların fonksiyonel önemi vardır (50). Mikrovasküler yapı arttıkça, lökositlerin plak içine girip çıkması için daha fazla yüzey alanı oluşur. Mikrovasküler damarların endoteli, mononükleer hücrelere özgü VCAM-1 gibi adezyon molekülleri üretir. Plakların mikrovaskülerizasyonu, oksijen ve besin desteğini artırarak plağın büyümesine yardım edebilir (11). Ayrıca plak yapısındaki mikrovasküler damarlar, diabetik hastaların retinasındaki gibi yırtılmaya eğilimlidir ve plak içi kanama meydana gelir (51). Mikrovasküler damar yırtılması olan bölgelerdeki kanama ve tromboz, bu bölgeye düz kas hücre göçünü ve matriks sentezini artırır (11).

2.3.2.6. Plak mineralizasyonu

Bazı düz kas hücreleri sitokin sekresyonu ile plak mineralizasyonuna sebep olur (52). Aterosklerotik plak aynı zamanda gama karboksilli glutamik asit rezidüsü olan proteinleri içerebilir, bu proteinler de kalsiyum sekestrasyonu yapıp mineralizasyonu hızlandırabilir (53).

2.3.3. Aterosklerozun komplikasyonları

2.3.3.1. Arteriyel stenoz

Yukarıda belirtilen aterosklerotik plağın oluşum ve ilerleme aşamaları bireyde herhangi bir semptom oluşturmadan yıllar boyunca devam eder. Plak yükü arterin dışı doğru genişleme kapasitesini aştığı zaman arteriyel lümeninde önemli daralma meydana gelir (11). İnsanlarda yapılan anjiyografik çalışmalar aterom plağındaki büyümenin sürekli

olmadığını göstermiştir (54). Aterom plağında klinik bulgu vermeyen, sessiz hızlı büyüme epizodları olur. Arterin lümen çapında %60'dan daha fazla olan daralmalar artmış kan akımı ihtiyacı durumlarında miyokarda yeterli kan desteğini sağlayamaz. Aterosklerozun semptomatik fazı genellikle lezyonun başlamasından pek çok dekat sonra meydana gelir (11).

Bununla birlikte, Mİ'lı pek çok hastada daha önceden stabil anjina hikayesi yoktur. Birkaç klinik gözlem pek çok Mİ'in ciddi derecede daralmaya sebep olan aterosklerotik plaklardan değil de, kan akımını kısıtlamayanlardan kaynaklandığını ortaya koymuştur (55,56). Dört anjiyografik çalışmanın sonuçlarının birleştirilmesi ile yapılan analizde, Mİ'ların yalnızca %15'inin, %60 ya da daha fazla derecedeki daralmadan kaynaklandığı sonucunu ortaya çıkarmıştır (11). Akut Mİ ya da kararsız anjina pektoris kliniğine sahip hastalarda sorumlu neden, aterosklerotik plak üzerinde trombusun oluşmasıdır. Bu plağın ciddi derecede darlığa sebep olması şart değildir.

Gerçekte yüksek dereceli darlıkların Mİ'a sebep olma ihtimali kritik darlık oluşturmeyen aterom plaklarına göre daha fazladır. Bununla birlikte koroner arter ağacında kritik darlık oluşturmeyen aterom plağı sayısı, kritik darlık yapan aterom plağı sayısından daha fazladır, bu yüzden daha düşük dereceli darlıklar Mİ'a daha fazla neden olur (11).

2.3.3.2. Aterom plağının komplike olması ve tromboz

Aterosklerotik plağın fiziksel olarak yırtılması, plak trombozuna neden olur. Plak yırtılması ile ilgili birkaç mekanizma ileri sürülmüştür. Akut Mİ geçiren hastaların 2/3'ünde, sorumlu mekanizma plağın fibröz başlık kısmının yırtılmasıdır. Plağın üzerinde bulunan intima tabakasının yüzeysel olarak erozyonu da tromboza sebep olan diğer bir mekanizmadır ve Mİ'lı hastaların 1/4'ünden sorumludur (11). İkinci bahsedilen mekanizma kadınlarda daha sıktır ve ani kardiyak ölümün mekanizmalarından biri olabilir (57).

2.3.3.3. Plak yırtılması ve tromboz

Aterosklerotik plağın yırtılması, fibröz başlığın yırtılmasını kolaylaştıran kuvvetler ile dayanıklılığını sağlayan kuvvetler arasındaki dengeye bağlıdır (58). Fibröz başlığın dayanıklılığının önemli bir kısmını interstisyel kolajen sağlar. Düz kas hücrelerinden kolajen sentezini azaltan faktörler plak dayanıklılığını da azaltır. Örneğin T

lenfositlerinden salgılanan interferon gama, düz kas hücrelerinin kolajen sentezini güçlü bir şekilde inhibe eder. Trombositlerin aktivasyonu sırasında granüllerinden salınan PDGF ve TGF- β gibi mediatörler de kolajen sentezini artırır (11).

Düz kas hücrelerinden kolajen sentezinin azalmasına ek olarak, matriks makromoleküllerinin yıkımı da fibröz başlığı zayıflatıp, bu yapıyı yırtılmaya eğilimli hale getirir. Aynı matriks yıkıcı enzimlerin düz kas hücrelerinin göçüne ve arteriyel yeniden şekillenmeye yol açtığı ve bu yapının zayıflamasına katkıda bulunduğu düşünülmektedir. İlerlemiş insan ateroskleroz plaklarında makrofajlar, fazla miktarda arteriyel ekstraselüler matriksin kolajen ve elastinini parçalayan matriks metalloproteinazı ve elastolitik katepsini salgılar (59,60). Böylece plağın fibröz başlığının dayanıklılığı arterin intima tabakasındaki inflamatuvar yanıtla bağlantılı olarak dinamik bir denge altındadır. Azalmış kolajen sentezi ve artmış yıkımın sonucu olarak fibröz başlık kısmı incelikli yırtılır (61).

Yırtılmaya eğilimli aterosklerotik plakların tanımlanan bir diğer patolojik özelliği düz kas hücre içeriğinin az olmasıdır. Daha önce de belirtildiği gibi hem çözünebilir, hem de T lenfositlerin yüzeyinde bulunan inflamatuvar mediatörler düz kas hücrelerinin apoptozisini artırıcı etki yapabilir. Özellikle plak yırtılmasının olduğu bölgelerde bu azalma daha belirgindir. Bu hücreler yeni sentezlenen kolajenin kaynağı olduğu için ve fibröz başlığın onarımı ve devamlılığı için gerektiğinden, bu hücrelerin eksikliği plağı yırtılmaya eğilimli hale getirebilir (62).

Bu tür plakların üçüncü bir özelliği de belirgin makrofaj birikimi olması ve içinde büyük bir lipid havuzu olmasıdır. Büyük bir lipid havuzunun olması biyomekanik güçleri plağın omuz kısmında yoğunlaştırır, ki plak yırtılması en sık bu kısımdan olur. Plağın çekirdek kısmında bulunan aktive makrofajlar, sitokinler ve matriksi parçalayan enzimler içerir, bunlar da matriks yıkımını ve düz kas hücre apoptozunu sağlar. Apoptotik düz kas hücreleri ve makrofajlar, mikrovasküler trombozun güçlü bir başlatıcısı olan doku faktörünü üretebilir. Lipid düşürücü tedavinin akut Mİ insidansını azaltmadaki başarısı, lipid birikimini, inflamasyonu ve plak trombojenitesini azaltması ile ilişkili olabilir (11).

2.3.3 4. Plağın yüzeyel erozyonundan kaynaklanan tromboz

İnsanlarda endotel tabakasının yüzeyel kaybının kadınlarda, diabetes mellitusu olanlarda ve hipertrigliseridemi olanlarda ölümcül Mİ'ye sebep olması daha muhtemeldir (63,64). Endotel hücrelerinin apoptozisi sonucu dökülmesi yüzeyel erozyona katkıda

bulunabilir. Bunun dışında jelatinaz gibi matriks metalloproteinazları bazal membranda bulunan tip 4 kolajeni parçalar, bu da endotel hücrelerinin dökülmesine sebep olur (65).

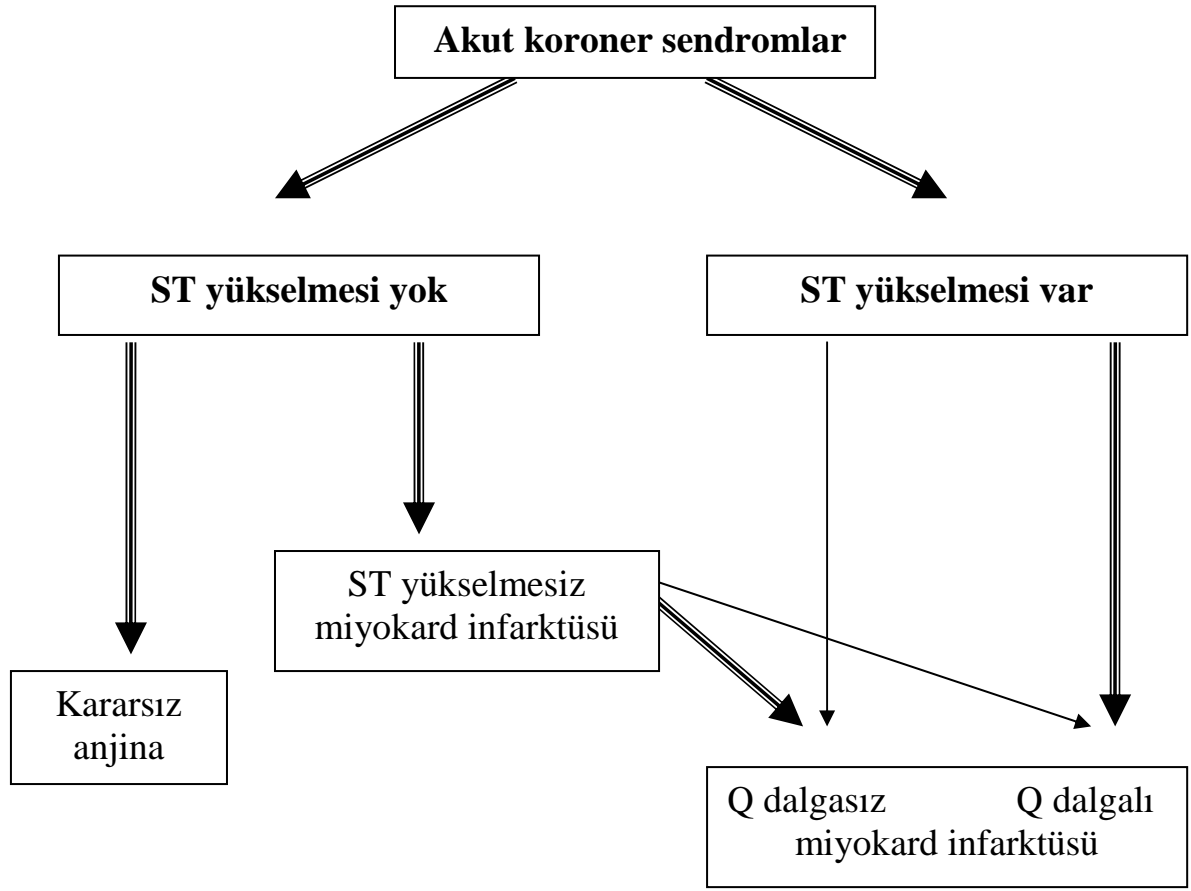
Pek çok plak yırtılması klinik olarak bulgu vermez. Kalp dışı sebeplerle ölen hastaların yapılan otopsilerinde kısıtlı mural trombus içeren fokal plak yırtılmaları gözlenmiştir. Yine kronik stabil anjina pektoris olan ve iskemik kardiyomiyopati nedeniyle transplantasyona giden hastalarda semptomatik olmayan plak yırtılmaları gözlenmiştir. Tekrarlayan in situ plak yırtılması, tromboz oluşumu ve plak iyileşmesi epizodları plağın değişimine ve büyümesine yol açar. Böyle tromboz ve iyileşme epizodları düz kas hücre çoğalmasında, göçünde ve matriks sentezinde belirgin artışa sebep olur. Mural trombus bölgelerinde üretilen trombin düz kas hücre çoğalmasının güçlü bir uyarıcısıdır. Başlangıçta lipidden zengin ve hassas olan plak, geç dönemlerde fibrotik veya kalsifik hale gelir (11).

2.4. Akut koroner sendromlar

2.4.1. Akut koroner sendromların fizyopatolojisi ve sınıflaması

Yukarıda bahsedilen mekanizmalarla plak yırtılması olduğunda, trombojenik maddeler salınır ve koroner arter lümeni trombositler, fibrin ve kırmızı kan hücrelerinden oluşan bir tıkaçla tıkanır. Eğer yeterli koroner kollateral damar ağı varsa nekroz oluşumu engellenir ve sessiz koroner arter tıkanma epizodları meydana gelir. Aterom plağı yırtılması akut koroner sendromların önemli bir patofizyolojik parçasıdır (24).

Akut koroner sendrom sınıflaması bize patofizyolojik mekanizmalar açısından en uygun bilgiyi verir (Şekil 2.1) (24). ST yükselmeli MI'da koroner arter lümeninin trombus ile akut ve tam tıkanması söz konusudur ve reperfüzyon gereklidir. Kararsız anjina pektoris ve NSTEMI ise ciddi koroner arter daralması ile ilişkilidir, fakat trombus koroner arterde tam tıkanmaya sebep olmaz (66). Kararsız anjina pektoris ve NSTEMI'lı hastaların %40-60'ında kanda artmış troponin T ya da I seviyesi ile belirlenen miyokard nekrozu vardır (67).



Şekil 2.1. Akut koroner sendromların (AKS) bilimsel adlandırması. İskemik koroner olay ile başvuran hastalar EKG’de ST segment yükselmesi olanlar ve olmayanlar olmak üzere iki gruba ayrılır. ST segment yükselmeli hastaların önemli bir kısmında EKG’de patolojik Q dalgası gelişirken (Qw Mİ), küçük bir kısmında gelişmez (NQMI). ST segmenti yükselmeyen AKS’li hastalar kararsız anjina pektoris (USAP) ya da (NSTEMİ) olabilir. Bu ayırım, kanda kalp hasarını gösteren belirteçlerin yükselip yükselmemesine göre yapılır. ST yükselmesi olmayan Mİ’lı hastaların önemli bir kısmında patolojik Q dalgası oluşmazken, küçük bir kısmında ise oluşur. (Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina: 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] J Am Coll Cardiol 36:970, 2000).

2.4.2. Akut koroner sendromlarda risk sınıflaması

Akut koroner sendromları takiben uzun dönem riski belirlemede önemli bir nokta; akut koroner olaydan sorumlu tek bir suçlu lezyondan ziyade multipl lezyonların, tekrarlayan iskemik olaylar için daha fazla risk oluşturduğudur (68-70). Anjiyografi kullanılarak yapılan çalışmalarda suçlu lezyon girişimsel olarak başarılı bir şekilde tedavi edildiği zaman, geride kalan ve anjiyografik olarak kararsız yapıdaki plakların tekrarlayan olaylardan sorumlu olduğu gözlenmiştir (24, 68-70).

Kararsız anjina pektorisli hastalarda kısa dönem mortalite, STEMI ve NSTEMI'lı hastalara göre düşüktür (30 günde %1.7), her iki MI türünde ise birbirine benzerdir (30 günde %5.1) (71). Erken dönem mortalite miyokardiyal hasarlanmanın büyüklüğü ve sonuçta meydana gelen hemodinamik bozukluk ile ilişkilidir (72). Buna karşın hem ölüm hem de ölümcül olmayan MI açısından uzun dönem sonuçlar STEMI'lı hastalara göre USAP ya da NSTEMI'lı hastalarda daha kötüdür (71). Bu muhtemelen, USAP ya da NSTEMI'lı hastalarda KAH'nın ve geçirilmiş MI öyküsünün daha yaygın olmasından kaynaklanmaktadır.

Kararsız anjina pektoris ya da NSTEMI'lı hastalarda risk sınıflaması yapılırken klinik bulgular, EKG ve kardiyak belirteçler dikkate alınır. Bu özelliklere göre agresif antitrombotik tedavi, girişimsel tedavi ya da her ikisinden daha fazla fayda görecektir hasta grubu belirlenir. Aynı zamanda klinik belirleyicilere göre yüksek risk grubundaki hastalar koroner yoğun bakım (KYB) ünitesinde izlenirken, düşük ya da orta risk grubundaki hastalar serviste monitörize bir yatakta izlenebilir. Bu hastalarda yüksek riskin belirleyicileri Tablo 2.1'de görülmektedir.

2.4.2.1. Klinik özellikler

Kararsız anjina pektorisli hastalar arasında artmış riske sahip olan hastalar akut istirahat ağrısı olanlar, post-MI anjinası olanlar ve ikincil USAP'lı hastalardır. İleri yaş da istenmeyen olaylar açısından anlamlı derecede artmış risk ile ilişkilidir. Diabetes mellituslu hastalarda ve yine kalp dışı periferik damar hastalığı olanlarda istenmeyen olay gelişme riski yaklaşık olarak %50 oranında artmıştır (73,74). Killip sınıf II veya daha fazla kalp yetersizliği olan hastalarda da ölüm riski artmıştır (75). Yine başvuru sonrası tekrarlayan iskemisi olan hastalar artmış risk grubundadır (76).

Tablo 2. 1. Kararsız anjina pektoris ya da NSTEMİ'lı hastalarda artmış riskin belirleyicileri.

Hikaye İleri yaş (>70) Diabetes mellitus Post-Mİ anjina Periferik damar hastalığı öyküsü Serebrovasküler hastalık öyküsü
Klinik özellikler Braunwald sınıf II-III (Akut ya da subakut istirahat anjinası) Braunwald sınıf B (İkincil kararsız anjina) Kalp yetersizliği, hipotansiyon ya da ventriküler aritmilerin varlığı
Elektrokardiyogram 0.05 mV'dan fazla ST segment değişikliği 0.3 mV'dan fazla T dalga inversiyonu Sol dal bloğu
Kardiyak belirteçler Artmış troponin T, troponin I ya da CK-MB seviyesi Artmış kan CRP düzeyi ya da beyaz küre sayısı Artmış kan BNP ve CD40 ligandı seviyesi Artmış kan glukoz, Hba _{1c} ve kreatinin seviyesi
Anjiyografik özellikler Trombüs varlığı 3 damar hastalığı Düşük ejeksiyon fraksiyonu

A Textbook of Cardiovascular Medicine, 7th Edition, Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald, 2005, pp:1249. Mİ: miyokard infarktüsü, NSTEMİ: ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü, CRP: C-Reaktif Protein, BNP: Beyin natriüretik peptid, CK-MB: miyokarda özgü kreatin kinaz.

2.4.2.2. Elektrokardiyografik özellikler

Kabul EKG'si uzun dönem istenmeyen son noktaların belirlenmesinde çok faydalıdır. Kararsız anjina pektoris ya da NSTEMİ'lı hastalarla yapılan TIMI III çalışmasında, 1 yıllık takipte ölüm ya da Mİ gelişimi için bağımsız belirleyiciler, kabul EKG'sinde sol dal bloğu varlığı (risk oranı 2.8), 0.05 mV'dan daha fazla ST segment deviasyonu varlığı (risk oranı 2.45) ya da her ikisinin birlikteliği ($p<0.001$) olarak bulunmuştur (77). Bununla birlikte 0.1 mV'dan büyük T dalga değişiklikleri ılımlı bir risk artışıyla birlikte (78), ölüm ya da Mİ riskinde herhangi bir artışı beraberinde getirmemektedir (71,77).

2.4.2.3. Biyokimyasal belirteçler

2.4.3.2.1. Miyokarda özgü kreatin kinaz ve troponinler

Miyokarda özgü kreatin kinaz ve troponin seviyelerinin artışıyla teşhis edilen NSTEMİ'lı hastalarda prognoz USAP'lı hastalara göre daha kötüdür (79-84). Pozitif ya da negatif enzim değerlerinin ötesinde, troponin T ve I seviyeleriyle ölüm riski arasında doğrusal bir ilişki vardır: daha yüksek troponin seviyeleri daha fazla mortalite riski ile birlikte (80). Böylece troponin T ve I, yalnız infarktüs tanısında değil, aynı zamanda risk belirlemede ve yüksek riskli hastalara tedavi planlanmasında da faydalıdır.

2.4.3.2.2. C-reaktif protein

Kararsız anjina pektoris ya da NSTEMİ'lı hastalarda faydalı olarak görülen belirteçler arasında en çok göze çarpanlardan biri C-reaktif protein (CRP)'dir. Artmış CRP seviyelerinin Mİ, ölüm ve acil revaskülarizasyon gereksiniminde artış ile beraber olduğu gösterilmiştir (85-88). Bununla birlikte, daha agresif tedavi gerektiren hastaların seçiminde çok faydalı olan troponinin aksine, yapılan çalışmalarda CRP'nin tedavi rejiminin belirlenmesinde faydalı olduğu gösterilememiştir (89).

2.4.3.2.3. Kan beyaz küre sayımı

Basit olmasına rağmen evrensel olarak geçerli inflamasyon belirteci kan beyaz küre sayımıdır. Akut Mİ geçiren hastalarda (90,91), USAP ve NSTEMİ'li hastalarda (91-93) kan beyaz küre sayımındaki yüksekliğin, artmış mortalite ve tekrarlayan Mİ riskiyle ilişkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir.

2.4.3.2.4. Glukoz

Akut Mİ ile hastaneye kabul edilen diabetik hastalarda, kabul anında kan glukoz seviyesi normal olanlarla karşılaştırıldığında, yüksek kan glukoz seviyesi olanlarda istenmeyen olaylar daha sık gözlenir (94). Çalışmalar yüksek kan glukoz düzeylerinde gözlenen bu ilişkinin daha önceden diabeti olmayan hastalarda da olduğunu ortaya koymuştur (24).

Akut koroner sendromlu hastalarda prognostik olduğu çalışmalarda gösterilmiş diğer belirteçler arasında kan kreatinin seviyesi, CD40 ligandı, beyin natriüretik peptid, Hba_{1c} ve miyeloperoksidaz enzimi de vardır (24).

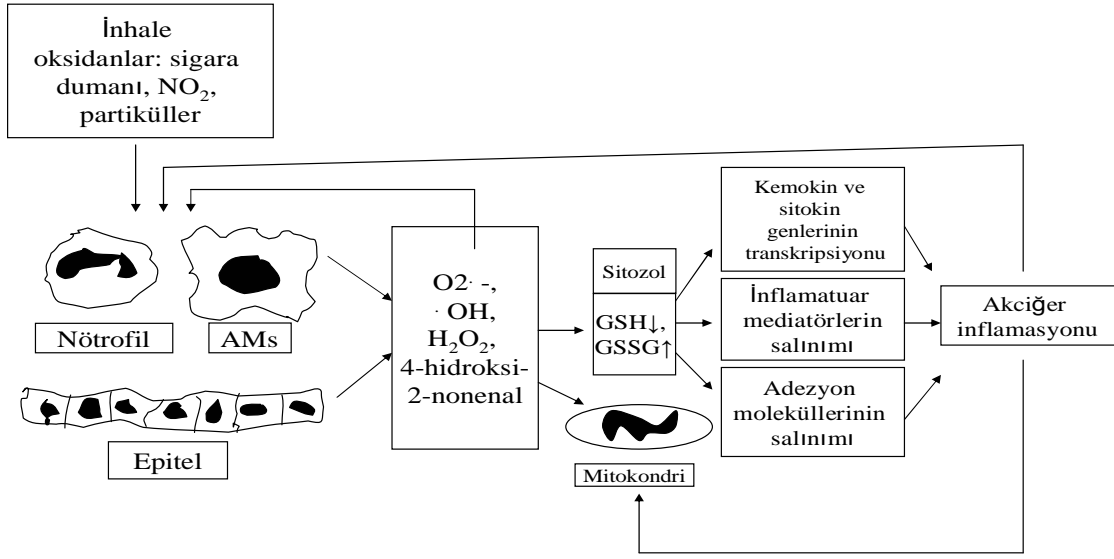
2.5. Glutatyonun yapısı, sentezi, gama glutamil transferazın glutatyon metabolizmasındaki yeri

2.5.1. Glutatyonun yapısı, vücuttaki rolü

Glutatyon, L-gama glutamil- L-sisteinil-glisin yapısında sülfidril grubu içeren bir tripeptiddir. Serbest radikaller ve diğer oksidanlara karşı önemli bir koruyucu antioksidandır (95-98). İmmün sistem ve inflamatuvar yanıtla ilişki içindedir. Bu olaylara redoks duyarlı sinyal iletimi ve hücre çoğalmasının kontrolü, ekstraselüler matriks yeniden şekillenmesi, apoptozis ve mitokondriyal solunum dahildir (97-102). Glutatyonun, akciğerlerdeki antioksidan savunma sistemlerinde, özellikle, serbest radikallerden (sigara dumanı/havadaki partiküller) kaynaklanan hasar ve inflamasyondan hava yolu epitelinin korunmasında kritik rol sahibi olduğu gösterilmiştir (103-105). Hava yolu epitelini saran sıvıdaki (ELF) glutatyon düzeylerindeki değişikliklerin çeşitli inflamatuvar hastalıklarla ilişkili olduğu düşünülmektedir (103-105).

Oksidanlar, antioksidan maddeler, inflamatuvar ve antiinflamatuvar ajanlar redoks duyarlı aktivatör protein-1 (AP-1) ve nükleer faktör kappa-B (NF-KB) aktivasyonunu düzenlerler (106). AP-1 ve AP-1 benzeri antioksidan yanıt elementinin (ARE), gama glutamilsistein sentetaz (γ -GCS) salınımını düzenlediği rapor edilmiştir. Bu enzim, glutatyon sentezinde hız kısıtlayıcı enzimdir. γ -GCS, katalitik ağır subünite (γ -GCS-HS) ve düzenleyici subüniteden (γ -GCS-LS) oluşur (107-110). Akciğer hücrelerinde oksidanlar, inflamatuvar ve antiinflamatuvar ajanların yıkımı ve/veya transferi ile AP-1 ve ARE aktivasyonu değişir. Bu değişiklik de çeşitli inflamatuvar akciğer hastalıklarında ELF'de bulunan glutatyon seviyelerindeki farklılığı açıklar.

Sonuçta, akciğer hücrelerinde oksidan maddeler tarafından meydana gelen inflamatuvar yanıt redükte haldeki glutatyonun (GSH) azalmasına sebep olur. Bu da, proinflamatuvar sitokin ve kemokinlerin transkripsiyonuna, inflamatuvar mediatörlerin salınımına ve adezyon moleküllerinde artışa sebep olur (Şekil 2.2) (95).



Şekil 2. 2. Oksidan aracılı akciğer inflamasyonunun mekanizmaları. GSH: redükte glutatyon, GSSG: okside glutatyon, ↑: artma, ↓: azalma, NO₂: nitrik oksit, O₂^{·-}: süperoksit iyonu, ·OH: hidroksi radikali, H₂O₂: hidrojen peroksit, AMs: alveoler makrofajlar.

2.5.2. Glutatyon sentezi ve glutatyonun redoks döngüsü

Glutatyon sentezi iki enzim ve glisin, sistein, glutamik asit aminoasitlerini gerektirir. γ -GCS ve glutatyon sentetaz enzimlerinin ardışık aktiviteleri ile glutatyon sentezlenir. γ -GCS enzim aktivitesi glutatyon sentezinde hız kısıtlayıcı basamağı oluşturur. Bu basamak glutatyon tarafından inhibe edilir (111). Glutatyon düzeyi düştüğü zaman glutatyon sentez hızında artış olur.

Glutatyon redoks sistemi hücre içi GSH/okside glutatyon (GSSG) homeostazının devam ettirilmesinde kritik öneme sahiptir. Bu sistem, hidrojen peroksit (H₂O₂) ya da lipid peroksitler gibi oksidan maddelerin detoksifiye edilmesinde substrat olarak GSH'ı kullanır ve sonuçta GSSG oluşur (111). Bu işlemde sorumlu enzim, glutatyon peroksidazdır. GSSG ise heksoz monofosfat yolunu gerektiren bir reaksiyon ile glutatyon redüktaz enzimi tarafından tekrar GSH'ya dönüştürülür.

2.5.3. Akciğerlerde glutatyon seviyelerinin kontrolünde gama glutamil transferazın rolü

Glutatyonun hücre membranlarından geçişi iyi olmadığı için, hücre içi düzeyleri esas olarak yapımı ile yıkımı arasındaki denge sonucu belirlenir. Yapım için hücre içine prekürsör aminoasitlerin yeterli desteği sağlanmalıdır. Özellikle birkaç hücre tipinde GGT aktivitesi bu desteği sağlamada önemli yere sahiptir (112). Bu enzim, hücre dışı glutatyonu yıkar ve hücre içi glutatyonun tekrar sentezi için gerekli aminoasit desteğini sağlar (113). Gama glutamil transferaz, aktif kısmı hücre membranının dışına yönelen bir plazma membran enzimidir. Akciğer epitel hücrelerinde yüksek miktarda mevcuttur ve alveolleri çevreleyen sıvıda bulunan GSH'ı kullanır. Bu enzim, gamaglutamilsisteinilglisininin gama glutamil parçasını ayırır (114). Ayrılan glutamil parçası daha sonra bir aminoasite, dipeptide ya da glutatyonun kendisine transfer edilir ve gama glutamil kalıntısı oluşturulur. Böylece GGT, hücre içi glutatyonun sentezi için kurtarıcı enzim olarak hizmet eder. (114-116).

Rat akciğer epitel hücrelerinde GGT ekspresyonu, menadion ve t- bütül hidrokinon gibi oksidan maddeler tarafından arttırılmıştır ve GGT'nin oksidatif strese karşı koruyucu olabileceği belirtilmiştir (117).

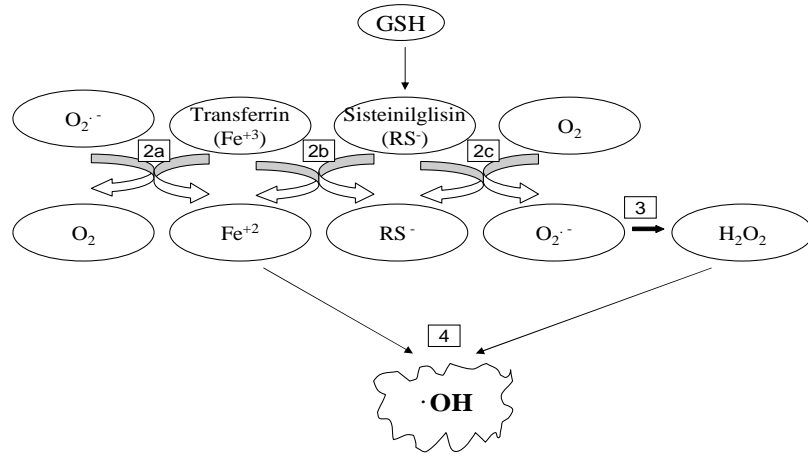
2.5.4. Gama glutamil transferaz bağımlı reaktif oksijen ürünlerinin üretimi

Gama glutamil transferaz bilindiği gibi antioksidan savunma sistemlerinde önemli bir yere sahiptir. Bununla birlikte, memeli hücrelerinde mutajenik süreç ile GGT aktivitesinin ilişkisine dair artan miktarda delil mevcuttur (118). Stark ve arkadaşları (119) transferrin ve GSH varlığında, GGT aktivitesinin lipid peroksidasyonu ile doğrudan bağlantılı olduğunu ve hepatokarsinogenez ile ilişkili olabileceğini göstermiştir.

İnsanlarda iki adet serbest demir bağlayan ve depolayan protein vardır. Transferrin major plazma demir depolayan proteindir. İki adet ferrik formda demir depolar. Drodz ve arkadaşları yaptıkları deneysel çalışmada, glutatyon ve demir kaynağı olarak transferrin varlığında, GGT'nin reaktif oksijen ürünlerini (ROS) ürettiğini göstermişlerdir (120). Bu çalışmada V79 hamster akciğer fibroblast hücreleri kullanılmıştır. Yüzeylerinde yüksek miktarda endojen GGT bulunduran canlı insan hepatoma hücrelerinin DNA'sı (HepG2 GGT cDNA) ile transfekte V79 hücrelerinden insan rekombinant GGT elde edilmiş, GGT

üretmeyen V79 hücreleri ise kontrol amacıyla alınmıştır. Çalışmada sisteinilglisin oluşumu GGT üreten V79 hücrelerinde olurken, GGT üretmeyen hücrelerde ise gösterilememiştir.

Glutasyon, GGT aracılığıyla sisteinilglisine dönüşür. 7.4 pH'da, sisteinilglisinin %90'ı redükte olan tiolat formunda bulunur (12). Fazla miktarda tiolat varlığında, demir ferrik formdan ferröz forma indirgenir. Ferröz formdaki demir taşıyıcı proteinlerden salınır ve fenton reaksiyonu ile toksik bir ROS olan hidroksil radikalinin ($\cdot\text{OH}$) oluşumuna sebep olur (Şekil 2.3). Sonuç olarak, ortamda demir kaynağı varlığında, GSH'ın yıkım ürünleri ROS üretilmesine yol açar (12).



Şekil 2.3. Gama glutamil transferaz (GGT) aracılı reaktif oksijen radikali üretimi için öngörülen mekanizma.

1. Glutatyondan GGT aracılı sisteinilglisin oluşumu: gama sisteinilglisin + R-NH₂ → sisteinilglisin + gama glutamil-R. **2a.** Süperoksit anyonu (O₂⁻) ile ilişkili ferrik iyonunun (Fe⁺³) metabolizması. **2b, 2c.** Sisteinilglisinin iyonize tiolat formu (sisteinilglisin-RS) transferrin'in ferrik iyonunu indirger, sonuçta ferröz demir (Fe⁺²) ve tiolat radikali (RS⁻) oluşur. Tiolat radikali disülfid, tioeter ve süperoksit anyonu oluşumuna sebep olan ardışık reaksiyonlarla ilişkili olabilir. Hem ferröz demir, hem de tiolat moleküler oksijeni indirgeyebilir, sonuçta süperoksit anyonu oluşur. **3.** Süperoksit anyonunun dismutasyonu hidrojen peroksit (H₂O₂) oluşumuna sebep olur. $2\text{O}_2^- + 2\text{H}^+ \rightarrow \text{O}_2 + \text{H}_2\text{O}_2$. **4.** Ferröz demir ve H₂O₂ fenton tipi reaksiyon ile hidroksil radikalini ($\cdot\text{OH}$) meydana getirir. $\text{Fe}^{+2} + \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow \text{Fe}^{+3} + \text{OH}^- + \cdot\text{OH}$.

2.5.5. Gama glutamil transferaz bağımlı lipid peroksidasyonu

Paolicchi ve arkadaşları (112), canlı hücrelerin biyolojik membranlarında GGT bağımlı lipid peroksidasyonunun meydana gelip gelmediğini araştırmış ve canlı HepG2 hücrelerini kullanmışlardır. Çalışma sonucunda GSH'nin GGT aracılı metabolizmasının, hücre membranlarını prooksidan etkiye maruz bıraktığı ve rat karaciğer mikrozomlarında, canlı hepatositlerde ve HepG2 hücrelerinde lipid peroksidasyonunun başlamasına sebep olduğu gösterilmiştir. Bu etkinin sebebi, hücre tarafından absorbe edilmeden önce GSH metabolitlerinin metal aracılı redoks reaksiyonlarına katılıp, ROS oluşumuna sebep olması olarak değerlendirilmiştir (112).

2.5.6. Gama glutamil transferaz-ateroskleroz ilişkisi

Yapılan histopatolojik incelemelerde serum GGT aktivitesi karotis ve koroner arterlerdeki ateroskleroz plaklarında gösterilmiştir. Düşük dansiteli lipoprotein oksidasyonu insan monoblast hücrelerinin hücre membranı ile ilişkili GGT enzimi tarafından hızlandırılmıştır ve bu süreç demir varlığını gerektirir. Demir ise ilerlemiş evre ateroskleroz plaklarında mevcuttur. Yapılan histokimyasal analizde ateroskleroz plaklarının içinde yer alan köpük hücrelerinde GGT aktivitesi gösterilmiştir (13).

2.5.7. Gama glutamil transferazın kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi

Artmış serum GGT düzeyi alkol tüketimi ve karaciğer fonksiyon bozukluğunun belirteci olarak kullanılmaktadır. Bununla birlikte bazı toplum bazlı çalışmalar, çoğunlukla normal sınırlar içindeki GGT düzeyiyle ileri yaş, erkek cinsiyet, beden kitle indeksi, sigara kullanımı, yüksek kan basıncı, yüksek açlık kan şekeri, lipid profili ve kadınlar arasında menopoza girenlerin dahil olduğu pek çok kardiyovasküler risk faktörü arasında güçlü bir ilişki olduğunu göstermiştir (121).

Lee ve Jacobs (121), 12.110 erişkin bireyde yaptıkları çalışmada normal sınırlar içinde serum GGT düzeylerinin CRP düzeyleriyle güçlü ve pozitif bir ilişki içinde olduğunu göstermiştir. Bu ilişki ırk, cinsiyet, sigara içimi, alkol alımı ve beden kitle indeksinden bağımsız olarak bulunmuştur.

Coronary artery risk development in young adults (CARDIA) çalışmasında (122), 18-30 yaşları arası bireylerde ölçülen bazal serum GGT seviyesi 15 yıllık takipte HT ve

DM gelişimi için belirleyici olarak bulunmuştur. Aynı zamanda bazal serum GGT düzeyleri, 5 yıllık takipte fibrinojen düzeyi ile, 15 yıllık takipte ürik asit, CRP ve F2 izoprostan düzeyleri ile korele olup bu ilişkiler alkol tüketiminden bağımsız olarak saptanmıştır.

Lee ve arkadaşları (123), 4088 sağlıklı erkekte yapılan bir takip çalışmasında serum GGT konsantrasyonlarıyla DM gelişimi arasında güçlü ve düzey bağımlı bir ilişkiyi göstermişlerdir. Bu çalışmadan fizyolojik sınırlar içinde serum GGT konsantrasyonundaki artışın DM gelişimi için erken ve duyarlı bir belirleyici olduğu sonucu çıkarılmıştır.

Emdin ve arkadaşları (14), dökümente KAH olan 469 hastada 6 yıllık takip süresince GGT'nin prognostik değerini araştırmışlardır. Çalışmanın sonunda Mİ hikayesi olan ve dökümente KAH olanlarda serum GGT aktivitesinin ölüm ve ölümcül olmayan Mİ gelişimi için bağımsız bir belirleyici olduğu gösterilmiştir. Hem önceden Mİ geçirmiş hem de çok damar KAH olan hasta alt grubu, GGT'nin prognostik değerinin en belirgin olduğu grup olarak bulunmuştur. Daha önceden Mİ geçirmemiş olan hastalarda ise GGT'nin prognostik değeri tespit edilmemiştir.

Başka bir çalışmada ise, Mİ ön tanısı ile hastaneye yatırılan 714 hasta 10 yıl boyunca takip edilmiştir. Bu takip sonunda serum GGT seviyesi ölüm için risk belirleyicisi olarak bulunmuştur. Ayrıca GGT çok değişkenli analizde de ölüm için bağımsız bir belirleyici olarak kalmıştır (15).

Ulaşabildiğimiz literatür incelemelerine göre GGT'nin prognostik değerini AKS kliniği ile KYB ünitesine yatırılan hastalarda irdeleyen bir çalışma yoktur. Literatürdeki GGT ile ilgili veriler, sağlıklı bireylerde yapılmış epidemiyolojik çalışmaları ya da dökümente KAH olan, fakat kliniği kararlı olan hastalarda yapılan çalışmaları içermektedir. Çalışmamızda AKS tanısıyla hastaneye yatırılıp dahil edilme kriterlerine uyan hastalarda bakılan normal sınırlar içindeki bazal GGT değerlerinin, bir aylık izlemde tekrarlayan anjina gelişimi, AKS tanısıyla tekrar hastaneye yatış, kardiyak nedenli ölüm olması ile belirlenen istenmeyen son nokta gelişimine etkisinin araştırılması hedeflenmiştir. Ayrıca GGT'nin hastane içi takipte tekrarlayan anjina, iskemik EKG değişikliklerinin olması, USAP'lı hastalar için kardiyak enzim yükselmesi, erken revaskülarizasyon ihtiyacı ve kardiyak nedenli ölüm olması ile belirlenen istenmeyen son noktalara etkisine de bakılması amaçlanmıştır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Ankara Hastanesi KYB ünitesine AKS tanısıyla yatırılan hastalar aşağıda ifade edilen çalışmaya alınma kriterleri açısından değerlendirildi. Çalışmaya alınma kriterlerini taşıyan 117 hasta yazılı onayları alındıktan sonra dahil edildi. Çalışma için Başkent Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan 13 Mart 2006 tarihli, 2006/AP-324 sayılı etik kurul onayı alındı.

Çalışmaya alınma kriterleri:

1. Akut koroner sendrom tanısı ile hastanemize başvuran ve KYB ünitesine yatırılan hastalar
2. Karaciğer fonksiyon testleri (KCFT) normal olan hastalar

Çalışmadan dışlama kriterleri:

1. Malignite, sepsis gibi ciddi sistemik hastalığı olanlar
2. Aktif hepatobilier hastalığı olanlar
3. Difenil hidantoin gibi KCFT'yi yükseltici ilaç kullanımı olanlar

3.1. Çalışmaya dahil edilen hastalara sırasıyla uygulanan işlemler

Hastalar KYB ünitesine kabul edildikten sonra sırasıyla aşağıdaki işlemler yapıldı:

1. Hastalardan yatış anında bazal GGT, CK-MB ve troponin-I ölçümü için 5 cc venöz kan örneği alındı.
2. Yatış anında, yatıştan 6 saat sonra, yattıktan sonra her sabah ve ayrıca anjina ya da anjina eşdeğeri tekrarladığında EKG çekildi.
3. Koroner arter hastalığı öyküsü detaylı bir şekilde sorgulandı:
 - a. Geçirilmiş Mİ öyküsü
 - b. Geçirilmiş KAG varlığı, varsa koroner arterlerde önemli derecede daralmanın olup olmadığı
 - c. Perkutan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA) varlığı
 - d. Koroner arter bypass cerrahisi (CABG) varlığı.
4. Koroner arter hastalığı risk faktörleri sorgulandı (HT, DM, obesite, ailede KAH, kadınlar için menopoz öyküsü, sigara tüketimi, alkol alışkanlığı).

5. Yatıştan 6 saat sonra tekrar CK-MB ve troponin-I ölçümü için 5 cc venöz kan örneği alındı.
6. Yatıştan sonraki sabah alınan 5 cc'lik venöz kan örneğinden total kolesterol, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL), LDL ve trigliserid çalışıldı.
7. Hastanın KYB izleminde ve bir aylık izlemede aldığı ilaçlar ve dozları kaydedildi.
8. Yapılan ekokardiyografik incelemede hesaplanan ejeksiyon fraksiyonu (EF) değeri not edildi.
9. Hastanın KYB izleminde;
 - a. Anjina ya da anjina eşdeğerinin olup olmadığı,
 - b. EKG değışikliğinin olup olmadığı,
 - c. Erken revaskülarizasyon gereksiniminin olup olmadığı,
 - d. ST segment yükselmesi olmayan hastalar için CK-MB ve troponin-I yükselmesinin olup olmadığı,
 - e. STEMİ tanısı ile yatan hastalar için CK-MB değeri pik yaptıktan sonra reinfarktı gösteren enzim yükselmesinin olup olmadığı kaydedildi.
10. Hastalar hastaneden taburcu olduktan bir ay sonra telefonla aranıp bu aradaki sürede;
 - a. Tekrarlayan anjina ya da anjina eşdeğerinin olup olmadığı,
 - b. AKS tanısıyla hastaneye yatışın olup olmadığı,
 - c. Hastanın NHYA (New York Heart Association) sınıflamasına göre fonksiyonel kapasitesi
 - d. Ölüm olup olmadığı, ölüm var ise sebebi (kalp ile ilgili – kalp dışı) sorgulandı.

3.2. Gama glutamil transferaz düzeyi, kan lipidleri ve kalp enzimlerinin ölçümü

Serum GGT düzeyleri 37 °C'de enzimatik kalorimetrik test ile çalışıldı. Substrat olarak L-gama-glutamil-3-karboksi-4-nitroanilid kullanıldı. Bu analiz Roche/Hitachi analizörü (Mannheim, Germany) ile yapıldı. GGT konsantrasyonları u/L olarak ölçüldü. Total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid değeri 37 °C'de enzimatik kalorimetrik test ile çalışıldı, Roche/Hitachi analizörü (Mannheim, Germany) kullanıldı ve konsantrasyonları mg/dl olarak ölçüldü.

3.3. İstatistiksel analiz

Çalışmanın birincil son noktası MİKO-AY, ikincil son noktası MİKO-YB olarak belirlendi. Her iki sonlanım noktası için de hastalar MİKO gelişenler ve gelişmeyenler olarak ikiye ayrıldı.

Tüm hesaplamalar SPSS (Statistical Program for the Social Services) 10.0 versiyonunu kullanarak yapıldı. Sürekli değişkenler ortalama \pm standart sapma olarak verildi. Kategorik değişkenler sıklık ve yüzde olarak verildi. Gruplar arasındaki farkın karşılaştırılmasında kategorik değişkenler için “ χ^2 (Ki-kare)” testi, sürekli değişkenler için “Independent-Samples T” testi kullanıldı. Araştırılan parametreler için sınır değeri (cut-off) ROC (Receiver Operator Characteristic Curve) analizi ile hesaplandı. Tekli Cox regresyon analizi ile MİKO için belirleyici olan parametreler bulundu. Çoklu Cox regresyon analizi ile de MİKO’nun bağımsız belirleyicileri bulundu. Olay gelişiminin bağımsız belirleyicilerine ayrıca lojistik regresyon analizi ile de bakıldı. Kaplan Meier sağkalım fonksiyonları kullanılarak araştırılan parametrelerle olaysız sağkalım ilişkileri incelendi. Tüm P değerleri iki yönlüydü (2-sided) ve P değeri $< .05$ ise anlamlı kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışmaya AKS tanısı ile KYB ünitesine yatırılan 117 hasta alındı. Hasta grubunda 93 (%79.5) erkek, 24 (%20.5) kadın bulunmaktaydı ve yaş ortalaması 57 ± 8 yıl idi. Hastaların 72'sinde (%61.5) HT, 34'ünde (%29.1) DM öyküsü mevcuttu. 55 hastaya (%47.0) USAP tanısı, 21 hastaya (%17.9) NSTEMİ tanısı, 41 hastaya (%35) STEMİ tanısı konuldu. Hastaların ortalama GGT değeri 27.42 ± 12.41 u/L idi. Koroner yoğun bakım izleminde 17 hastada (%14.5) MİKO-YB gelişti (15 hastada tekrarlayan anjina, 8 hastada erken revaskülarizasyon ihtiyacı, 13 hastada iskemik EKG değişikliği, 7 hastada enzim yükselmesi). İki hastada (%1.7) KYB izleminde kalp dışı nedenlerle ölüm meydana geldi. Taburculuk sonrası hayatta kalan 115 hasta MİKO-AY gelişimi açısından izleme alındı. Bu hastaların 23'ünde (%20) MİKO-AY gelişti (23 hastada tekrarlayan anjina, 3 hastada Mİ gelişimi, 16 hastada AKS tanısı ile hospitalizasyon, 4 hastada kardiyak nedenli ölüm). Bir aylık izlemde bir hastada da kalp dışı nedenlerle ölüm meydana geldi. Hastaların klinik özellikleri Tablo 4.1'de, laboratuvar özellikleri Tablo 4.2'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1. Hastaların klinik özellikleri

Özellik	n	%
Erkek cinsiyet (%)	93	79.5
HT (%)	72	61.5
DM (%)	34	29.1
Obesite (%)	36	30.8
Sigara (%)	63	53.8
Alkol (%)	15	12.8
Ailede KAH (%)	52	44.4
Mİ öyküsü (%)	25	21.4
KAH öyküsü (%)	51	43.6
PTCA öyküsü (%)	23	19.7
CABG öyküsü (%)	18	15.4

HT: hipertansiyon, DM: diabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı, Mİ: miyokard infarktüsü, PTCA: perkutan translüminal koroner anjiyoplasti, CABG: koroner arter bypass cerrahisi.

Tablo 4.2. Hastaların laboratuvar parametreleri

Özellik	Ortalama \pm standart sapma	Dağılım aralığı
EF (%)	44.18 \pm 10.17	18-62
Bazal GGT (u/L)	27.42 \pm 12.41	9-56
Total kolesterol (mg/dl)	178.13 \pm 46.49	80-299
HDL (mg/dl)	45.50 \pm 12.10	21-86
LDL (mg/dl)	106.63 \pm 38.05	40-217
Trigliserid (mg/dl)	156.19 \pm 106.39	29-643

EF: ejeksiyon fraksiyonu, GGT: gama glutamil transferaz, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein.

4.1. Birincil sonlanım noktası: Bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişimi için belirleyicilerin araştırılması

Çalışmanın birincil sonlanım noktası bir aylık izlemde MİKO-AY gelişimi olarak belirlenmişti. MİKO-AY gelişenlerde gelişmeyenlere göre DM (%52.1 ve %30.4; $p=0.045$), önceden KAH (%65.2 ve %39.1; $p=0.034$) ve önceden CABG öyküsünün varlığı (%30.4 ve %11.9; $p=0.049$) anlamlı olarak daha fazlaydı (Tablo 4.3). Her iki grup arasında yaş açısından farklılık gözlenmedi. Bununla birlikte yaşın 70'in üstünde olması, AKS'lu hastalarda artmış riskin bir göstergesi olduğu için (Tablo 2.1), hastalar 70 yaş altı ve üstü olarak iki gruba ayrıldığında, 70 yaş üstü hastalarda MİKO-AY gelişimi anlamlı derecede daha fazlaydı ($p=0.015$). Bir aylık takipte istenmeyen olay gelişenlerle gelişmeyenler arasında ilaç kullanımları açısından fark saptanmadı (Tablo 4.4). Gruplar arasında farklılık gösteren laboratuvar parametreleri sırasıyla bazal GGT (32.71 ± 14.24 u/L ve 26.11 ± 11.64 u/L; $p=0.020$), EF (% 45.83 ± 9.26 ve % 40.46 ± 11.30 ; $p=0.017$), total kolesterol (193.29 ± 45.38 mg/dl ve 170.64 ± 42.35 mg/dl; $p=0.023$) ve LDL (116.96 ± 36.08 mg/dl ve 100.34 ± 35.12 mg/dl; $p=0.042$) idi (Tablo 4.5). MİKO-AY gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri, ilaç kullanımları ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması sırasıyla Tablolar 4.3, 4.4 ve 4.5'te verilmiştir.

Tablo 4.3. Bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri bakımından karşılaştırılması

Özellik	MİKO-AY gelişmeyen n =92	MİKO-AY gelişen n=23	p
Yaş	60.49 ± 11.25	63.39 ± 11.96	0.277
Yaş >70 n (%)	19 (20.7)	11 (47.8)	0.015
Erkek cinsiyet n (%)	72 (78.3)	20 (87.0)	0.560
HT n (%)	53 (57.6)	18 (78.3)	0.093
DM n (%)	28 (30.4)	12 (52.1)	0.045
Obesite n (%)	27 (29.3)	7 (30.4)	1.000
Menopoz n (%)	17 (94.4)	3 (100)	1.000
Sigara n (%)	48 (52.2)	15 (65.2)	0.350
Alkol n (%)	12 (13.0)	3 (13.0)	1.000
Ailede KAH n (%)	39 (42.4)	12 (52.2)	0.360
Mİ öyküsü n (%)	20 (21.7)	5 (21.7)	1.000
KAH öyküsü n (%)	36 (39.1)	15 (65.2)	0.034
PTCA öyküsü n (%)	17 (18.5)	6 (26.1)	0.398
CABG öyküsü n (%)	11 (12.0)	7 (30.4)	0.049

HT: hipertansiyon, DM: diabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı, Mİ: miyokard infarktüsü, PTCA: perkutan translüminal koroner anjiyoplasti, CABG: koroner arter bypass cerrahisi.

Tablo 4.4. Bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişen ve gelişmeyen hastaların ilaç kullanımlarının karşılaştırılması

Özellik	MİKO-AY gelişmeyen n=92	MİKO-AY gelişen n =23	p
ASA kullanımı n (%)	90 (97.8)	23 (100)	1.000
Statin kullanımı n (%)	85 (92.4)	18 (78.3)	0.062
Klopidogrel kullanımı n (%)	40 (43.5)	10 (43.5)	1.000
Beta Blokör kullanımı n (%)	70 (76.1)	15 (65.2)	0.298
KKB kullanımı n (%)	16 (17.4)	5 (21.7)	0.763
ACEİ kullanımı n (%)	37 (40.2)	9 (39.1)	1.000
ARB kullanımı n (%)	11 (12.0)	0 (0.0)	0.117

ASA: asetil salisilik asit, KKB: kalsiyum kanal blokleri, ACEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokleri.

Tablo 4.5. Bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Özellik	MİKO-AY gelişmeyen n=92	MİKO-AY gelişen n =23	p
EF (%)	45.83 ± 9.26	40.39 ± 11.55	0.018
Bazal GGT (u/L)	26.11 ± 11.64	32.74 ± 14.56	0.022
Total kolesterol (mg/dl)	170.64 ± 42.35	195.83 ± 44.63	0.013
HDL (mg/dl)	46.09 ± 12.49	42.96 ± 9.22	0.263
LDL (mg/dl)	100.34 ± 35.12	118.70 ± 35.82	0.028
Trigliserid (mg/dl)	144.95 ± 93.57	170.22 ± 132.40	0.292

EF: ejeksiyon fraksiyonu, GGT: gama glutamil transferaz, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein.

MİKO-AY gelişen ve gelişmeyenler arasında anlamlı derecede farklı çıkan EF, bazal GGT, total kolesterol ve LDL için ROC curve analizi ile sınır değerleri hesaplandı. Buna göre sınır değerleri olarak EF için %40, bazal GGT için 25 u/L, total kolesterol için 195 mg/dl, LDL için 100 mg/dl bulundu. Yaş için de sınır değeri 70 alındı. Tekli Cox regresyon analizi ile her bir parametrenin MİKO-AY için belirleyici gücü hesaplandı (Tablo 4.6). MİKO-AY gelişimini göstermede EF < %40 olmasının duyarlılığı %80, özgüllüğü %57 ve önceden KAH öyküsünün duyarlılığı %65, özgüllüğü %61 idi. Tekli Cox regresyon analizi ile MİKO-AY gelişimi için belirleyici olan parametreler yaş > 70, EF < % 40, bazal GGT > 25 u/L, DM, önceden KAH ve CABG öykülerinin olmasıydı (Tablo 4.6). MİKO-AY gelişimini göstermede bazal GGT için sınır değer 40 u/L alındığında ise duyarlılığı %15, özgüllüğü %67 idi ve bazal GGT > 40 u/L MİKO-AY gelişimi için belirleyici olarak bulunmadı (p = 0.087).

Tablo 4.6. Bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişiminin belirleyicisi olarak araştırılan parametrelerin tekli Cox regresyon analizi sonuçları

Özellik	Relatif Hazard (%95 güven aralığı)	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
Yaş > 70	2.9 (1.3-6.6)	0.010	48	79
EF < % 40	3.4 (1.5-7.8)	0.004	80	57
Bazal GGT > 25 u/L	2.5 (1.1-6.1)	0.031	40	35
Total kolesterol >195 mg/dl	1.7 (0.8-4.0)	0.180	29	57
LDL > 100 mg/dl	2.1 (1.0-5.0)	0.050	45	35
DM	2.3 (1.0-5.1)	0.049	52	70
KAH öyküsü	2.5 (1.1-5.9)	0.035	65	61
CABG öyküsü	2.5 (1.0-6.0)	0.043	30	88

EF: ejeksiyon fraksiyonu, GGT: gama glutamil transferaz, LDL: düşük dansiteli lipoprotein, DM: diabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı, CABG: koroner arter bypass cerrahisi.

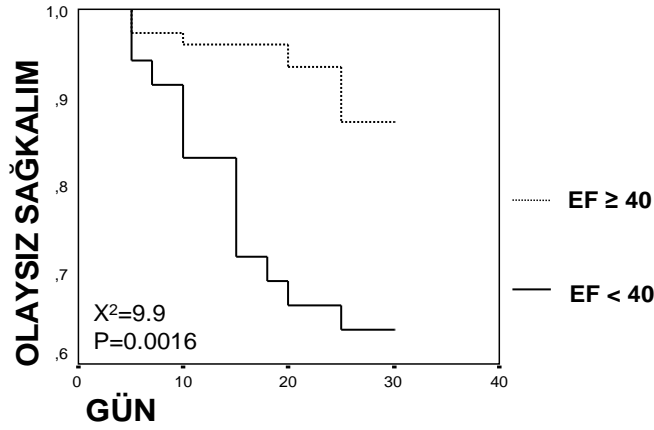
Tekli Cox regresyon analizi ile MİKO-AY gelişimi için belirleyici olan parametrelerin tümü aşamalı çoklu Cox regresyon analizinde incelendiğinde yaş > 70, EF < %40 ve LDL > 100 mg/dl'nin MİKO-AY gelişiminin bağımsız belirleyicisi olduğu bulundu (Tablo 4.7). Sol ventrikül EF'sinin < %40 olmasının, yaşın > 70 olmasının ve LDL > 100 mg/dl olmasının MİKO-AY gelişimini öngörmeye pozitif prediktif değerleri sırasıyla %36, %36 ve %27, negatif prediktif değerleri ise sırasıyla % 87, %86 ve %86 idi.

Tablo 4.7. Aşamalı çoklu Cox regresyon analizinde bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişiminin belirleyicisi olan bağımsız değişkenler

Özellik	Relatif Hazard (%95 güven aralığı)	p
Yaş > 70	2.47 (1.03-5.91)	0.041
EF < % 40	3.60 (1.47-8.78)	0.005
LDL > 100 mg/dl	3.52 (1.41-8.75)	0.007
Bazal GGT < 25 u/L	0.066
DM	0.388
KAH öyküsü	0.125
CABG öyküsü	0.427

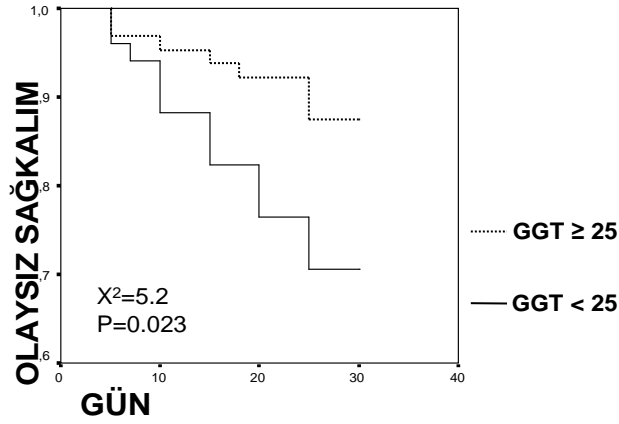
EF: ejeksiyon fraksiyonu, GGT: gama glutamil transferaz, DM: diabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı, CABG: koroner arter bypass cerrahisi.

Sol ventrikül EF'si için sınır değeri %40 alındığında Kaplan Meier sağkalım eğrileri Şekil 4.1'de görülmektedir. Sol ventrikül EF'si \geq %40 olan 79 hastanın 10'unda (% 12.6) MİKO-AY gelişirken, EF'si $<$ %40 olan 36 hastanın 13'ünde (%36.1) MİKO-AY gelişmiştir. Sağkalım eğrileri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($P = 0.0016$).



Şekil 4.1. Sol ventrikül EF'si % 40'ın altında ve üstünde olan hastaların Kaplan Meier sağ kalım eğrileri.

Bazal GGT'si <25 u/L olan 64 hastanın 8'inde (%12.5) MİKO-AY görülürken, bazal GGT'si ≥ 25 u/L olan 51 hastanın 15'inde (%29.4) MİKO-AY görüldü. Bu fark istatistiksel olarak anlamlıydı ($P = 0.023$) (Şekil 4.2).



Şekil 4.2. Bazal GGT'si 25 u/L'nin altında ve üstünde olan hastaların Kaplan Meier sağ kalım eğrileri.

Bir aylık izlemde anlamlı derecede farklı çıkan değişkenler lojistik regresyon analizinde incelendiğinde ise sadece yaşın 70'in üzerinde olması ve bazal GGT MİKO-AY gelişiminin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu (Tablo 4.8.).

Tablo 4.8. Bir aylık izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişiminin belirleyicisi olarak araştırılan parametrelerin lojistik regresyon analizi sonuçları

Özellik	Relatif Hazard (%95 güven aralığı)	p
Yaş > 70	4.73 (1.29-17.54)	0.019
EF (%)	1.03 (0.97-1.09)	0.271
Bazal GGT (u/L)	0.94 (0.90-0.99)	0.024
Total kolesterol (mg/dl)	0.98 (0.95-1.02)	0.416
LDL (mg/dl)	0.99 (0.95-1.03)	0.743
DM	1.60 (0.46-5.55)	0.454
KAH öyküsü	3.15 (0.81-12.3)	0.097
CABG öyküsü	1.00 (0.19-4.34)	0.922

4.2. İkincil sonlanım noktası: Yoğun bakımdaki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişimi için belirleyicilerin araştırılması

Çalışmanın ikincil sonlanım noktası KYB'daki izlemde MİKO-YB idi. Hastaların KYB'da ortalama izlem süresi 4.7 gündü. Birincil sonlanım noktası için bakılan klinik ve laboratuvar parametreleri ikincil sonlanım noktası için de bakıldı. MİKO-YB gelişenlerde önceden Mİ öyküsü (%41 ve %18; $p = 0.050$) (Tablo 4.8) ve bazal GGT seviyesi (35.82 ± 12.55 u/L ve 25.99 ± 11.87 u/L; $p = 0.002$) anlamlı olarak daha fazla iken, EF değeri anlamlı olarak daha düşüktü (39.65 ± 11.18 ve 45.52 ± 9.44 ; $p = 0.023$) (Tablo 4.10). Her iki grup arasında ilaç kullanımları açısından fark yoktu (Tablo 4.9). MİKO-YB gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri, ilaç kullanımı ve laboratuvar parametrelerinin karşılaştırması sırasıyla Tablolar 4.8, 4.9 ve 4.10'da verilmiştir.

Tablo 4.9. Yoğun bakımdaki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişen ve gelişmeyen hastaların klinik özellikleri bakımından karşılaştırılması

Özellik	MİKO-YB gelişmeyen n = 100	MİKO-YB gelişen n = 17	p
Yaş	61.00 ± 11.46	62.47 ± 11.14	0.624
Yaş >70 n (%)	25 (25.0)	6 (35.3)	0.383
Erkek cinsiyet n (%)	78 (78.0)	15 (88.2)	0.518
HT n (%)	62 (62.0)	10 (58.8)	0.794
DM n (%)	34 (34.0)	8 (47.1)	0.412
Obesite n (%)	33 (33.0)	3 (17.6)	0.264
Menopoz n (%)	19 (95.0)	2 (100.0)	1.000
Sigara n (%)	55 (55.0)	8 (47.1)	0.605
Alkol n (%)	14 (14.0)	1 (5.8)	0.694
Ailede KAH n (%)	44 (44.0)	8 (47.1)	1.000
Mİ öyküsü n (%)	18 (18.0)	7 (41.1)	0.050
KAH öyküsü n (%)	42 (42.0)	9 (52.9)	0.437
PTCA öyküsü n (%)	19 (19.0)	4 (23.5)	0.742
CABG öyküsü n (%)	14 (14.0)	4 (23.5)	0.295

HT: hipertansiyon, DM: diabetes mellitus, KAH: koroner arter hastalığı, Mİ: miyokard infarktüsü, PTCA: perkutan translüminal koroner anjiyoplasti, CABG: koroner arter bypass cerrahisi.

Tablo 4.10. Yoğun bakımdaki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişen ve gelişmeyen hastaların ilaç kullanımlarının karşılaştırılması

Özellik	MİKO-YB gelişmeyen n = 100	MİKO-YB gelişen n = 17	p
ASA kullanımı n (%)	100 (100.0)	15 (88.2)	0.02
Statin kullanımı n (%)	90 (90.0)	15 (88.2)	0.686
Klopidoğrel kullanımı n (%)	42 (42.0)	8 (47.1)	0.793
Beta Blokör kullanımı n (%)	74 (74.0)	12 (70.6)	0.771
KKB kullanımı n (%)	18 (18.0)	3 (17.6)	1.000
ACEİ kullanımı n (%)	40 (40.09)	7 (41.2)	1.000
ARB kullanımı n (%)	11 (11.0)	0 (0.00)	0.363

ASA: asetil salisilik asit, KKB: kalsiyum kanal blokeri, ACEİ: anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB: anjiyotensin reseptör blokeri.

Tablo 4.11. Yoğun bakımdaki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişen ve gelişmeyen hastaların laboratuvar parametrelerinin karşılaştırılması

Özellik	MİKO-YB gelişmeyen n = 100	MİKO-YB gelişen n = 17	p
EF (%)	45.52 ± 9.44	39.65 ± 11.18	0.023
Bazal GGT (u/L)	25.99 ± 11.87	35.82 ± 12.55	0.002
Total kolesterol (mg/dl)	175.05 ± 43.61	175.47 ± 45.19	0.971
HDL (mg/dl)	45.93 ± 11.75	42.24 ± 12.32	0.236
LDL (mg/dl)	102.88 ± 35.75	107.65 ± 36.35	0.613
Trigliserid (mg/dl)	152.00 ± 107.69	138.29 ± 53.01	0.609

EF: ejeksiyon fraksiyonu, GGT: gama glutamil transferaz, HDL: yüksek dansiteli lipoprotein, LDL: düşük dansiteli lipoprotein.

MİKO-YB gelişen ile gelişmeyenler arasında anlamlı derecede farklı çıkan parametreler olan EF ve bazal GGT için daha önce kabul edilen sınır değerler aynen kullanıldı. Tekli Cox regresyon analizine göre MİKO-YB gelişimini göstermede bu parametrelerin duyarlılıkları sırasıyla; EF < % 40 için % 47, GGT > 25 u/L için % 82, önceden Mİ için % 41, özgüllükleri ise sırasıyla EF < % 40 için % 71, GGT > 25 u/L için % 62, önceden Mİ için % 82 bulundu. Tekli Cox regresyon analizi ile MİKO-YB gelişimi için belirleyici olan parametreler bazal GGT > 25 u/L ve Mİ öyküsünün olmasıydı (Tablo 4.11).

Tablo 4.12. Yoğun bakımdaki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişiminin belirleyicisi olarak araştırılan parametrelerin tekli Cox regresyon analizi sonuçları

Özellik	Relatif Hazard (%95 güven aralığı)	p	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
EF < % 40	2.11 (0.81-5.41)	0.163	47	71
Bazal GGT > 25 u/L	6.5 (1.88-22.83)	0.003	82	62
Mİ öyküsü	2.7 (1.04-7.21)	0.040	41	82

EF: ejeksiyon fraksiyonu, GGT: gama glutamil transferaz, Mİ: miyokard infarktüsü.

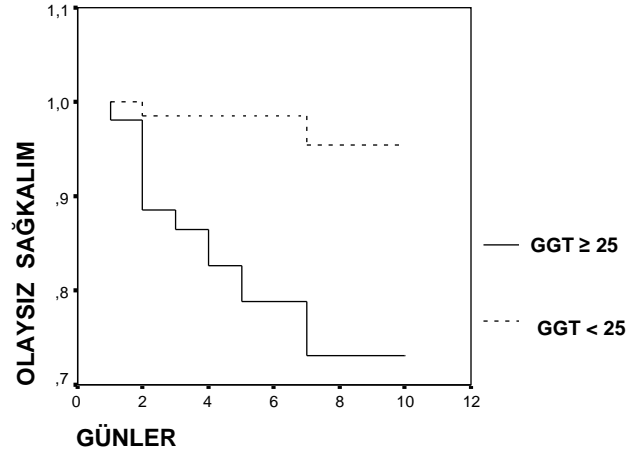
Tekli Cox regresyon analizi ile MİKO-YB gelişimi için belirleyici olan bazal GGT > 25 u/L ve önceden Mİ çoklu Cox regresyon analizinde incelendiğinde bazal GGT > 25 u/L'nin tek başına MİKO-YB gelişiminin bağımsız belirleyicisi olduğu bulundu (Tablo 4.12). Bazal GGT > 25 u/L ve Mİ öyküsünün MİKO-YB gelişimini belirlemede pozitif prediktif değerleri sırasıyla %27 ve %28, negatif prediktif değerleri ise sırasıyla %95 ve %89 olarak hesaplandı.

Tablo 4.13. Çoklu Cox regresyon analizinde yoğun bakımdaki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişiminin belirleyici olan bağımsız değişkenler

Özellik	Relatif Risk (%95 güven aralığı)	p
Bazal GGT > 25 u/L	6.27 (1.8-21.7)	0.004
Mİ öyküsü	2.49 (0.9-6.6)	0.064

GGT: gama glutamil transferaz, Mİ: miyokard infarktüsü.

Bazal GGT için sınır değeri > 25 u/L alındığında Kaplan Meier sağkalım eğrileri Şekil 4.3'teki gibidir. Koroner yoğun bakımda yatış süresi içinde bazal GGT \geq 25 u/L olan toplam 52 hastanın 14'ünde (%27) MİKO-YB görülürken, bazal GGT <25 u/L olan toplam 65 hastanın 3'ünde (%4) MİKO-YB görüldü. Sağkalım eğrileri arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (P = 0.0005).



Şekil 4.3. Bazal GGT'si 25 u/L'nin altında ve üstünde olan hastaların Kaplan Meier sağ kalım eğrileri.

Yoğun bakım izleminde anlamlı derecede farklı çıkan değişkenler lojistik regresyon analizinde incelendiğinde yine sadece bazal GGT MİKO-YB gelişiminin bağımsız belirleyicisi olarak bulundu (Tablo 4.8.).

Tablo 4.14. Yoğun bakımdaki izlemde major istenmeyen kardiyak olay gelişiminin belirleyicisi olarak araştırılan parametrelerin lojistik regresyon analizi sonuçları

Özellik	Relatif Hazard (%95 güven aralığı)	p
EF(%)	1.04 (0.98-1.09)	0.139
Bazal GGT (u/L)	0.94 (0.90-0.98)	0.014
Mİ öyküsü	2.89 (0.90-9.25)	0.074

5. TARTIŞMA

Akut koroner sendromlar, günümüzde kardiyovasküler mortalite ve morbiditenin en önemli sebeplerinden biridir. Akut göğüs ağrısı ile acil servislerde değerlendirilen hastaların yaklaşık olarak %20'si AKS tanısı alır (124). Küçük bir hasta popülasyonunda pulmoner emboli ya da aort diseksiyonu gibi hayatı tehdit eden diğer problemler vardır. Hastaların diğer kısmında ise kas-iskelet rahatsızlıkları, abdominal problemler ya da psikiyatrik durumlar söz konusudur.

Başlangıç incelemesine göre EKG'de ST segment yükselmesi olan hastalar acilen reperfüzyon tedavisi için değerlendirilir. ST segment yükselmesi olmayan hastalardan ise EKG'de ST-T dalga değişikliği olanlar, kardiyak enzimleri pozitif olanlar ya da hemodinamik anormalliği olan hastalar kesin AKS teşhisi ile yatırılarak tedavi edilmelidir. Başlangıçta bu bulguları olmayan hastalar 6-8 saat izlenmeli, tekrarlayan iskemik göğüs ağrısı, izlemde EKG değişikliği ya da 6 saat sonraki kontrol kardiyak enzimlerinde yükselme olanlar yine kesin AKS tanısı ile hastanede yatırılıp tedavi görmelidir (125).

Akut koroner sendrom tanısı alan hastalarda kabul anında ve hastane içi izlemde risk sınıflamalarının son derece önemli bir yeri vardır. Bu sınıflamalara göre hastaların tedavi seçimi tamamen değişir. Akut Mİ hastalarının risk sınıflamasında kadın cinsiyet, yaşı 70'in üzerinde olması, özgeçmişte DM hikayesinin ve geçirilmiş Mİ öyküsünün varlığı kötü prognozla ilişkilidir (126). İnfarktüs lokalizasyonu da çok önemlidir. Anterior Mİ'deki ölüm riski inferior Mİ'ye göre daha yüksektir. Sağ ventrikül Mİ'nin eşlik ettiği inferior Mİ'deki ölüm hızı, izole inferior Mİ'ye göre artmaktadır. Miyokard infarktüsü seyrinde meydana gelen ileri derece kalp blokları ve ventrikül içi ileti anormallikleri, atrial aritmiler de kötü prognozla ilişkilidir (127). Hastanın KYB ünitesine alındıktan hemen sonra yapılan incelemesindeki sol ventrikül fonksiyonu, sağkalımın en önemli erken belirleyicisidir (126). Yine hastane içi izlemde meydana gelen tekrarlayan anjina ya da infarkt varlığı da prognozu kötü etkiler (127). Bu bahsedilen yüksek risk ve kötü prognoz özelliklerine sahip Mİ'li hastalar kateterizasyon ve revaskülarizasyon tedavisine adaydır (127).

Kararsız anjina pektorisli hastalarda artmış risk belirleyicileri Tablo 2.1'de verilmiştir. Yine USAP'lı hastalarda hastaneye kabul anında anjinası devam edenler, yeni ST-T dalga değişikliği olanlar ve hastane içi izlemde anjinası devam edenler yüksek risk grubuna girer. Yüksek risk grubundaki hastalar aspirin, beta bloker ve antitrombin tedaviye

ilave olarak glikoprotein 2b/3a inhibitörü tedavisine de adaydır. Kliniği medikal tedavi ile kontrol altına alınamayan hastalarda erken invazif yaklaşım düşünülmelidir. Erken konservatif stratejiye alınan hastalardan EF'si % 40'ın altında olanlarda invazif yaklaşım gündeme gelmelidir (24). Görüldüğü gibi USAP ya da NSTEMİ'li hastalarda da risk sınıflaması hastanın tedavi planını etkilemektedir.

Seçilmemiş bireylerden oluşan ya da bilinen KAH olan bireyleri içeren toplam 218.561 kişide, GGT'nin sadece tüm nedenlerden ölümü değil, kardiyak ya da serebrovasküler hastalıkların daha sonra Mİ gelişimi, inme ya da kardiyak nedenli ölüm gibi hayatı tehdit eden formlara ilerlemesi için de belirleyici olduğu gösterilmiştir (129). Wannamethee ve arkadaşları (130), dökümanente KAH olan orta yaşlı erkeklerde serum GGT seviyesi ile kardiyak nedenli ölüm ve ölümcül olmayan Mİ arasındaki ilişkiyi gösterdiler. Bu çalışmada GGT seviyesi 25 u/L'den 40u/L'ye doğru arttıkça risk de artıyordu. Yukarıda da değinildiği gibi Emdin ve arkadaşlarının (14) yapmış olduğu çalışmada da dökümanente KAH olan hastalarda GGT'nin prognostik değere sahip olduğu bulunmuştur.

Çalışmamızda AKS kliniği ile KYB ünitesine yatırılan hastalarda GGT'nin prognostik değere sahip olup olmadığını değerlendirmeyi hedefledik. Çalışmamızdaki hasta popülasyonu risk faktörleri bakımından zengin hastalardı: Hastaların %51'inde dökümanente edilmiş KAH, %34'ünde DM, %72'sinde ise HT öyküsü mevcuttu.

Gama glutamil transferaz, GSH'ın hücre içinde yeniden sentez edilmesine yardım eden antioksidan bir enzimdir (112-116). Bununla birlikte GGT'nin aterom plağının oluşumu ile ilgili oksidatif olaylara doğrudan katıldığı gösterilmiştir (112). Gama glutamil transferaz aktivitesi, otopsi ve cerrahi endarterektomi materyallerinde aterosklerotik serebral, karotid ve koroner plakların içinde LDL ve CD68⁺ köpük hücreleriyle aynı lokalizasyonda gösterilmiştir (13). Plak içinde GGT'nin birikmesine sebep olan mekanizma tam olarak bilinmemekle beraber, LDL'nin GGT'yi plak içine taşıyabileceği düşünülmektedir (128). Yine in vitro olarak, ortamda demir iyonlarının varlığında GGT'nin ROS üretimine sebep olduğu (12), LDL oksidasyonunu katalizlediği (13) gösterilmiştir.

Akut koroner sendromların fizyopatolojisindeki temel olaylar, aterosklerotik plağın kararsız hale gelmesi ve yırtılmasıdır. Daha önceden de bahsedildiği gibi oksidatif olaylar ve inflamasyonun, bu aşamalarda çok önemli rolü vardır. İşte belirtilen histopatolojik ve deneysel veriler de hep GGT'nin oksidatif olaylar ve inflamasyondaki rolünü

göstermektedir. Gerçekten de GGT, plak biyolojisine olan etkisiyle AKS'larda hem erken dönemde, hem de geç dönemde istenmeyen olay gelişimine katkıda bulunabilir.

Biz de çalışmamızda bu bulgularla uyumlu olarak, GGT'yi hem hastane içi, hem de taburcu olan hastalarda taburculuk sonrasındaki toplam bir aylık izlemde istenmeyen olay gelişiminin bağımsız belirleyicisi olarak bulduk. Serum GGT düzeyi için sınır değerini ROC analizi ile 25 u/L olarak hesapladık. Hem yoğun bakımdaki, hem de bir aylık izlemde istenmeyen olay gelişimi, bazal GGT düzeyi 25 u/L'nin üzerinde olanlarda, altında olanlara göre anlamlı derecede daha fazlaydı. Bu değer Emdin ve arkadaşlarının (14) yapmış olduğu çalışmada aldıkları sınır değere göre daha düşüktü (40 u/L). Bu durumun, çalışmamızdaki hastaların tümünün GGT değerlerinin normal sınırlarda olmasına bağlı olduğunu düşündük. Çalışmamızda bazal GGT'nin 25 u/L'nin üzerinde olmasının MİKO-YB gelişimini belirlemede göreceli riski 6.2 (%95 güven aralığı 1.8-21.7) olarak bulunmuştur, yani başvuru GGT değeri 25 u/L'nin üzerinde olanlar KYB izleminde 6.2 kat daha fazla MİKO geliştirmektedir. Bazal GGT'nin 25 u/L'nin üzerinde olmasının MİKO-YB gelişimini belirlemede pozitif prediktif değeri %27, negatif prediktif değeri % 95 idi (duyarlılık %82, özgüllük %62). Başvuru GGT değerinin 25 u/L'nin altında olması hastaların %95'inde istenmeyen kardiyak olay gelişmeyeceğini göstermektedir, ancak GGT'nin 25 u/L'nin üstünde olmasının istenmeyen kardiyak olay gelişimini belirlemede değeri düşüktür.

Akut miyokard infarktüsü geçiren hastalarda ölüm ve istenmeyen kardiyak olay gelişimi için en önemli belirleyicilerden birisi şüphesiz EF'dir. Hastaların yoğun bakım izleminde ölçülen EF'nin akut Mİ sonrası bir yıllık ölüm için belirleyici olduğu pek çok çalışmada ortaya konmuştur (131-134). Sol ventrikül EF'si %40'ın altına düştüğü zaman akut Mİ sonrası altı ay içinde ölüm hızının önemli ölçüde arttığı gösterilmiştir (135). Bizim çalışmamızda sol ventrikül EF'si yoğun bakımda ve bir aylık izlem süresi boyunca istenmeyen olay gelişenlerde gelişmeyenlere göre anlamlı olarak daha düşüktü, fakat EF, ne yoğun bakımdaki ne de bir aylık izlem süresi boyunca istenmeyen olay gelişiminin bağımsız belirleyicisi olarak bulamadı. Bu durum, çalışmamızdaki hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklanmış olabilir.

Akut koroner sendrom ile başvuran hastalarda yaşı 70'in üzerinde olmasının uzun dönemde artmış riskle ilişkili olduğu daha önceden bilinmektedir (136, 137). Yaş, Boersma ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada NSTEMİ'li hastalarda (138), başka bir çalışmada da STEMİ'li hastalarda (139) prognozun en önemli belirleyicisi olarak bulunmuştur. Biz de yaşı 70'in üzerinde olmasının yalnızca bir aylık izlemde istenmeyen olay gelişiminin

bağımsız belirleyicisi olduğunu bulduk. Bu sonuç, yaşın 70'in üzerinde olmasının esas olarak uzun dönem risk belirteci olmasından ve çalışmamızda hastaların yoğun bakımdaki izlemi boyunca geçen sürenin, ileri yaşın istenmeyen olay gelişimine etkisinin yetersiz kalmasından dolayı olabilir. Tek başına yaşın 70'in üzerinde olmasının MİKO-AY gelişimini belirlemede göreceli riski 2.9 (%95 güven aralığı 1.3-6.6) olarak bulundu. Yaşın 70'in üzerinde olmasının MİKO-AY gelişimini öngörmeye pozitif prediktif değeri %36, negatif prediktif değeri %86 olarak hesaplandı (duyarlılık %48, özgüllük %79).

Yine önceden Mİ öyküsünün olmasının da AKS'larda uzun dönem takipte artmış riskle ilişkili olduğu yapılmış çalışmalarda gösterilmiştir (136, 137). Mevcut çalışmamızda ise Mİ öyküsü ne MİKO-YB gelişimi için ne de MİKO-AY gelişimi için bağımsız belirleyici olarak bulunamadı. Bu durum, çalışmaya alınan Mİ geçirmiş hasta sayısının yetersizliğinden (25 hasta) kaynaklanmış olabilir. Miyokard infarktüsü öyküsünün MİKO-YB gelişimini belirlemedeki göreceli riski 2.7 (%95 güven aralığı 1.0-7.2) ve pozitif prediktif değeri %28, negatif prediktif değeri ise % 89 olarak bulundu (duyarlılık %41, özgüllük %82).

Diabetes mellitus, kardiyovasküler mortalite ve morbidite için major bir risk faktörüdür. Diğer risk faktörlerinin kontrolüne rağmen, diabetik hastalar diabetik olmayanlara göre 3-5 kat daha fazla KAH geliştirme riskine sahiptir (140). İlave olarak diabet ile ilişkili KAH'ın daha agresif bir seyri vardır. Bununla uyumlu olarak, kalp hastalığı olmayan diabetik hastalar, Mİ öyküsü olan fakat diabetik olmayan hastalarla aynı kardiyovasküler ölüm riskine sahiptir (141). Yine hem STEMİ'lu, hem de ST elevasyonu olmayan AKS'ların seyrinde diabetik hastaların artmış otuz günlük ölüm oranına sahip olduğu gösterilmiştir (142-144). Bizim çalışmamızda da DM'li hastalarda MİKO-AY gelişimi anlamlı olarak daha fazla iken, DM varlığı MİKO-AY gelişimi için bağımsız belirleyici olarak bulunmadı. Bu durumun MİKO-AY gelişen diabetik hastaların bir kısmının önceden KAH ve CABG öykülerine sahip oluşu ve önceden KAH ve CABG öyküleri ile aralarındaki etkileşimden kaynaklanmış olabileceği düşünüldü.

Akut koroner sendromlarda lipid düşürücü tedavi ile LDL düzeylerini düşürmenin taburculuk sonrası istenmeyen kardiyovasküler olay gelişiminde azalma sağladığına dair çalışmalar mevcuttur. "Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering (MIRACL)" çalışmasında ST segment yükselmesi olmayan AKS'lu hastalarda atorvastatin 80 mg kullanımı ile LDL kolesterol değerinin 100 mg/dl'nin altına düşürülmesinin hastaneden taburculuk sonrası takipte plaseboya göre ölüm, Mİ gelişimi, kardiyak arrest ve kararsız anjina gelişiminde anlamlı derecede azalma sağladığı

gösterilmiştir (%17.2'ye karşılık %14.6, p=0.048) (145). Bizim çalışmamızda ise hastaların LDL değeri, ne MİKO-YB gelişimi için ne de MİKO-AY gelişimi için bağımsız belirleyici olarak bulunmadı. Bu durum da hasta sayısının yetersizliğinden kaynaklanmış olabilir.

Sonuç olarak çalışmamızda, nispeten yüksek risk profiline sahip ve AKS kliniği ile KYB ünitesine yatırılan hasta popülasyonunda bakılan bazal serum GGT düzeyinin hem yoğun bakım içindeki takipte, hem de bir aylık izlemde istenmeyen olay gelişiminin bağımsız belirleyicisi olduğu sonucuna vardık. Çalışmamız bu konuda AKS ile başvuran hastalar üzerinde yapılmış literatürdeki ilk çalışmadır. Serum GGT düzeyi, düşük maliyetle hemen her biyokimya laboratuvarında çalışılabilen bir tetkiktir ve yüksek duyarlılığa sahiptir. Daha uzun takip süreli çalışmaların yapılması ve bu takip sürelerinin sonunda GGT'nin bağımsız bir belirleyici olduğunun gösterilmesi durumunda, bazal GGT, AKS ile hastaneye başvuran hastalarda risk sınıflamasında kendine yer bulabilir ve hastanın tedavi planını etkileyebilir.

Serum GGT seviyesinin prognoz üzerine olan olumsuz etkisinin cerrahi ya da perkutan revaskülarizasyon yöntemleri ile geri döndürülebileceği daha önceden gösterilmiştir (14). Fakat aterosklerotik hastalığın tedavisinde kullanılan ilaçların serum GGT düzeyine etkisinin olup olmadığı bilinmemektedir. İlaçların GGT seviyesini düşürdüğüünün gösterilmesi durumunda, ilaç tedavisi ile hastanın mevcut olan risk durumu iyileştirilebilir.

Çalışmanın sınırlılıkları

Çalışmamızda AKS kliniği ile başvuran hastalar toplam bir ay boyunca izlenmiştir. Bu sürenin GGT'nin uzun vadedeki prognostik önemini değerlendirmek için yetersiz olabileceği ve AKS ile hastaneye yatan hastaları içeren daha uzun takip süreli çalışmaların yapılması gerektiği düşüncesindeyiz. Ayrıca çalışmaya alınan hasta sayısının azlığı ya da takip süresinin kısalığı, yukarıda bahsedilen ilaç tedavilerinin istenmeyen olay gelişimi üzerine etkisiz kalmasına sebep olmuş olabilir.

6. SONUÇLAR

1. Akut koroner sendrom kliniği ile KYB ünitesine yatırılan hastalarda bakılan bazal serum GGT düzeyi, hem hastane içi izlemde, hem de bir aylık takipte istenmeyen olay gelişimi için bağımsız belirleyicidir.
2. Bir aylık izlemde istenmeyen olay gelişiminin diğer bağımsız belirleyicisi ise yaşı 70'in üzerinde olmasıdır.

7.KAYNAKLAR:

1. World Health Report 2002. Reducing risks, promoting health life. Geneva World Health Organization: 2002.
2. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics-2004 Update. Dallas, American Heart Association: 2004.
3. Onat A. Erişkinlerimizde koroner kalp hastalığı prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. Onat A, TEKHARF, İstanbul, TR: 16-23, 2000.
4. Boersma E, Mercado N, Poldermans D. Acute Myocardial Infarction. *Lancet* 361: 847-858, 2003.
5. Antman EM, Braunwald E. ST-elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features. *A Textbook of Cardiovascular Medicine* (Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald). Seventh edition. Philadelphia, 1143-1145, 2005.
6. Antman EM. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients with ST-Elevation Myocardial Infarction: 2004.
7. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wicklund O, Bondjers G. Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis. *Atherosclerosis* 139: 205-222, 1998.
8. Williams KJ, Tabas I. The response-to-retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 9: 471-474, 1998.
9. Witztum JL, Berliner JA. Oxidized phospholipids and isoprostanes in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 9: 441-448, 1998.
10. Rong JX, Rangaswamy S, Shen L, Dave R, Chang YH, Peterson H, Hodis HN, Chisolm GM, Sevanian A. Arterial injury by cholesterol oxidation products causes endothelial dysfunction and arterial wall cholesterol accumulation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1885-1894, 1998.
11. Libby P. The vascular biology of atherosclerosis. *A Textbook of Cardiovascular Medicine* (Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald). Seventh edition. Philadelphia, 924-933, 2005.
12. Stark AA. Oxidative metabolism of glutathione by γ -glutamyltranspeptidase and peroxisome proliferation: The relevance to hepatocarcinogenesis. *A hypothesis. Mutagenesis* 6: 241-245, 1991.
13. Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, Tongiani R, De Cesare D, Mezzetti A, Dominici S, Comporti M, Pompella A. Gammaglutamyl transpeptidase-dependent iron reduction and LDL oxidation--a potential mechanism in atherosclerosis. *J Investig Med* 47: 151-160, 1999.
14. Emdin M, Passino C, Michelassi C, Titta F, L'abbate A, Donato L, Pompella A and Paolicchi A. Prognostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity after myocardial infarction. *Eur Heart J* 22: 1802-1807, 2001.
15. Karlson BW, Wiklund O, Hallgren P, Sjolín M, Lindqvist J, Herlitz J. Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischaemia. *J Intern Med* 247: 449-456, 2000.
16. Murray CJL, Lopez AD. *The Global Burden of Disease*. Cambridge MA, Harvard School of Public Health. 274: 740-743, 1996.
17. Omran AR. The epidemiologic transition. A theory of the epidemiology of population change. *Milbank Mem Fund Q* 49: 509-538, 1971.

18. Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine (Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald). Seventh edition. Philadelphia, 1-4, 2005.
19. Lichtlen PR, Bargheer K, Wenzlaff P. Long-term prognosis of patients with angina-like chest pain and normal coronary angiographic findings. *J Am Coll Cardiol* 25:1013-1018, 1995.
20. Panting JR, Gatehouse PD, Yang GZ. Abnormal subendocardial perfusion in cardiac syndrome X detected by cardiovascular magnetic resonance imaging. *N Engl J Med* 346: 1948-1953, 2002.
21. Prinzmetal M, Kennamer R, Merliss R, Wada T, Bor N. Angina Pectoris. I. A variant form of angina pectoris: Preliminary report. *Am J Med* 27: 375-388, 1959.
22. Mayer S, Hillis LD. Prinzmetal's variant angina. *Clin Cardiol* 21: 243-246, 1998.
23. Cox ID, Kaski JC, Clague JR. Endothelial dysfunction in the absence of coronary atheroma causing Prinzmetal's angina. *Heart* 77: 584, 1997.
24. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction. A Textbook of Cardiovascular Medicine (Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald). Seventh edition. Philadelphia, 1243-1279, 2005.
25. Angelini P, Velasco JA, Flamm S. Coronary anomalies. Incidence, pathophysiology, and clinical relevance. *Circulation* 105: 2449-2454, 2002.
26. Mohlenkamp S, Hort W, Ge J. Update on myocardial bridging. *Circulation* 106: 2616-2622, 2002.
27. Morrow DA, Gersh BJ, Braunwald E. Chronic Coronary Artery Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine (Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald). Seventh edition. Philadelphia, 1334-1335, 2005.
28. Kruth HS. The fate of lipoprotein cholesterol entering the arterial wall. *Curr Opin Lipidol* 8: 246-252, 1997.
29. Tabas I. Nonoxidative modifications of lipoproteins in atherogenesis. *Ann Rev Nutr* 19: 123-139, 1999.
30. Ushio-Fukai M, Alexander RW, Akers M. p38 Mitogen-activated protein kinase is a critical component of the redox-sensitive signaling pathways activated by angiotensin II: Role in vascular smooth muscle cell hypertrophy. *J Biol Chem* 273: 15022-15029, 1998.
31. Cyrus T, Witztum JL, Rader DJ. Disruption of the 12/15 lipoxygenase gene diminishes atherosclerosis in Apo-E deficient mice. *J Clin Invest* 103: 1597-1604, 1999.
32. Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol* 158: 879-891, 2001.
33. Luster AD. Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate inflammation. *N Engl J Med* 338: 436-445, 1998.
34. Gu L, Okada Y, Clinton SK, Gerard C, Sukhova GK, Libby P, Rollins BJ. Absence of monocyte chemoattractant protein-1 reduces atherosclerosis in low-density lipoprotein-deficient mice. *Mol Cell* 2: 275-281, 1998.
35. Boisvert WA, Curtiss LK, Terkeltaub RA. Interleukin-8 and its receptor CXCR2 in atherosclerosis. *Immunol Res* 21: 129-137, 2000.
36. Lesnik P, Haskell CA, Charo IF. Decreased atherosclerosis in CX3CR1 ^{-/-} mice reveals a role of fractalkine in atherogenesis. *J Clin Invest* 111: 333-340, 2003.

37. Gimbrone MA Jr, Resnick N, Nagel T, Khachigian LM, Collins T, Topper JN. Hemodynamics, endothelial gene expression, and atherogenesis. *Ann N Y Acad Sci* 811: 1-10, 1997.
38. Miller YI, Chang MK, Binder CJ, Shaw PX, Witztum JL. Oxidized low density lipoprotein and innate immune receptors. *Curr Opin Lipidol* 14: 437-445, 2003.
39. Griendling KK, Harrison DG. Out, damned dot: Studies of NADPH oxidase in atherosclerosis. *J Clin Invest* 108: 1423-1424, 2001.
40. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, Yan ZQ. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 91: 281-291, 2002.
41. Binder CJ, Chang MK, Shaw PX, Miller YI, Hartvigsen K, Dewan A, Witztum JL. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nat Med* 8: 1218-1226, 2002.
42. Pinderski LJ, Fischbein MP, Subbanagounder G, Fishbein MC, Kubo N, Cheroutre H, Curtiss LK, Berliner JA, Boisvert WA. Overexpression of interleukin-10 by activated T lymphocytes inhibits atherosclerosis in LDL receptor-deficient mice by altering lymphocyte and macrophage phenotypes. *Circ Res* 90: 1064-1071, 2002.
43. Geng YJ, Libby P. Progression of atheroma. A struggle between death and procreation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22: 1370-1380, 2002.
44. Littlewood TD, Bennett MR. Apoptotic cell death in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 14: 469-475, 2003.
45. Manabe I, Nagai R. Regulation of smooth muscle phenotype. *Curr Atheroscler Rep* 5: 214-222, 2003.
46. Wight TN. Versican: A versatile extracellular matrix proteoglycan in cell biology. *Curr Opin Cell Biol* 14: 617-623, 2002.
47. Williams KJ. Arterial wall chondroitin sulfate proteoglycans. Diverse molecules with distinct roles in lipoprotein retention and atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 12: 477-487, 2001.
48. Couffignal T, Kearney M, Witzendichler B, Chen D, Murohara T, Losordo DW, Symes J, Isner JM. Vascular endothelial growth factor/vascular permeability factor (VEGF, VPF) in normal and atherosclerotic human arteries. *Am J Pathol* 150: 1673-1685, 1997.
49. Ramos MA, Kuzuya M, Esaki T, Miura S, Satake S, Asai T, Kanda S, Hayashi T, Iguchi A. Induction of macrophage VEGF in response to oxidized LDL and VEGF accumulation in human atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 18: 1188-1196, 1998.
50. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 104: 365-372, 2001.
51. Kolodgie FD, Gold HK, Burke AP, Fowler DR, Kruth HS, Weber DK, Farb A, Guerrero LJ, Hayase M, Kutys R, Narula J, Finn AV, Virmani R. Intraplaque hemorrhage and progression of coronary atheroma. *N Eng J Med* 349: 2316-2325, 2003.
52. Doherty TM, Asotra K, Fitzpatrick LA, Qiao JH, Wilkin DJ, Detrano RC, Dunstan CR, Shah PK, Rajavashisth TB. Calcification in atherosclerosis: Bone biology and chronic inflammation at the arterial crossroads. *Proc Natl Acad Sci USA* 100: 11201-11206, 2003.
53. Bini A, Mann KG, Kudryk BJ, Schoen FJ. Noncollagenous bone matrix proteins, calcification, and thrombosis in carotid artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 19: 1852-1861, 1999.
54. Yokoya K, Takatsu H, Suzuki T, Hosokawa H, Ojio S, Matsubara T, Tanaka T, Watanabe S, Morita N, Nishigaki K, Takemura G, Noda T, Minatoguchi S, Fujiwara H. Process of progression of coronary artery lesions from mild or moderate stenosis to

- moderate or severe stenosis. A study based on four serial coronary arteriograms per year. *Circulation* 100: 903-909, 1999.
55. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Juhani Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assesment strategies: Part I. *Circulation* 108: 1664-1672, 2003.
 56. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, Badimon JJ, Stefanadis C, Moreno P, Pasterkamp G, Fayad Z, Stone PH, Waxman S, Raggi P, Madjid M, Zarrabi A, Burke A, Yuan C, Fitzgerald PJ, Siscovick DS, de Korte CL, Aikawa M, Airaksinen KE, Assmann G, Becker CR, Chesebro JH, Farb A, Galis ZS, Jackson C, Jang IK, Koenig W, Lodder RA, March K, Demirovic J, Navab M, Priori SG, Rekhter MD, Bahr R, Grundy SM, Mehran R, Colombo A, Boerwinkle E, Ballantyne C, Insull W Jr, Schwartz RS, Vogel R, Serruys PW, Hansson GK, Faxon DP, Kaul S, Drexler H, Greenland P, Muller JE, Virmani R, Ridker PM, Zipes DP, Shah PK, Willerson JT. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assesment strategies: Part II. *Circulation* 108: 1772-1778, 2003.
 57. Virmani R, Burke AP, Farb A, Kolodgie FD. Pathology of the unstable plaque. *Prog Cardiovasc Dis* 44: 349-356, 2002.
 58. Lee R, Libby P. The unstable atheroma. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 17: 1859-1867, 1997.
 59. Sukhova GK, Shi GP, Simon DI, Chapman HA, Libby P. Expression of the elastolytic cathepsins S and K in human atheroma and regulation of their production in smooth muscle cells. *J Clin Invest* 102: 576-583, 1998.
 60. Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole AR, Billingham RC, Libby P. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 99: 2503-2509, 1999.
 61. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Gold HK, Yuan J, Narula J, Finn AV, Virmani R. The thin-cap fibroatheroma: A type of vulnerable plaque: The major precursor lesion to acute coronary syndromes. *Curr Opin Cardiol* 16: 285-292, 2001.
 62. Bezerra HG, Higuchi ML, Gutierrez PS, Palomino SA, Silvestre JM, Libby P, Ramires JA. Atheromas that cause ölümcül thrombosis are usually large and frequently accompanied by vessel enlargement. *Cardiovasc Pathol* 10: 189-196, 2001.
 63. Burke A, Farb A, Malcom G, Liang YH, Smialek J, Virmani R. Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Engl J Med* 336: 1276-1282, 1997.
 64. Burke AP, Farb A, Malcom GT, Liang Y, Smialek J, Virmani R. Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 97: 2110-2116, 1998.
 65. Rajavashisth TB, Liao JK, Galis ZS, Tripathi S, Laufs U, Tripathi J, Chai NN, Xu XP, Jovinge S, Shah PK, Libby P. Inflammatory cytokines and oxidized low density lipoproteins increase endothelial cell expression of membrane type 1-matrix metalloproteinase. *J Biol Chem* 274: 11924-11929, 1999.
 66. The TIMI III A Investigators. Early effects of tissue-type plasminogen activator added to conventional therapy on the culprit lesion in patients presenting with ischemic

- cardiac pain at rest. Results of the Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI IIIA) Trial. *Circulation* 87: 38-52, 1993.
67. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, Neumann FJ, Robertson DH, DeLucca PT, DiBattiste PM, Gibson CM, Braunwald E; TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)--Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Eng J Med* 344: 1879-1887, 2001.
 68. Kerensky RA, Wade M, Deedwania P, Boden WE, Pepine CJ; Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction Strategies in-Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. Revisiting the culprit lesion in non-Q-wave myocardial infarction. Results from the VANQWISH trial angiographic core laboratory. *J Am Coll Cardiol* 39: 1456-1463, 2002.
 69. Goldstein JA, Demetriou D, Grines CL, Pica M, Shoukfeh M, O'Neill WW. Multiple complex coronary plaques in patients with acute myocardial infarction. *N Eng J Med* 343: 915-922, 2000.
 70. Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF, Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: A three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 106: 804-808, 2002.
 71. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafrci A, Cavallini C, Melandri G, Thompson TD, Vahanian A, Ohman EM, Califf RM, Van de Werf F, Topol EJ. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 281:707-713, 1999.
 72. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L; FRISC II(Fast Revascularization during InStability in CAD) Investigators. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: A FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 38: 979-986, 2001.
 73. Roffi M, Chew DP, Mukherjee D, Bhatt DL, White JA, Heeschen C, Hamm CW, Moliterno DJ, Califf RM, White HD, Kleiman NS, Theroux P, Topol EJ. Platelet glycoprotein IIb/IIIa inhibitors reduce mortality in diabetic patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 104: 2767-2771, 2001.
 74. Cotter G, Cannon CP, McCabe CH, Michowitz Y, Kaluski E, Charlesworth A, Milo O, Bentley J, Blatt A, Krakover R, Zimlichman R, Reisin L, Marmor A, Lewis B, Vered Z, Caspi A, Braunwald E; OPUS-TIMI 16 Investigators. Prior peripheral arterial disease and cerebrovascular disease are independent predictors of adverse outcome in patients with acute coronary syndromes: Are we doing enough? Results from the Orbofiban in Patients with Unstable Coronary Syndromes-Thrombolysis in Myocardial Infarction (OPUS-TIMI) 16 study. *Am Heart J* 145: 622-627, 2003.
 75. Khot UN, Jia G, Moliterno DJ, Lincoff AM, Khot MB, Harrington RA, Topol EJ. Prognostic importance of physical examination for heart failure in non-ST-elevation acute coronary syndromes: The enduring value of Killip classification. *JAMA* 290: 2174-2181, 2003.
 76. Klootwijk P, Meij S, Melkert R, Lenderink T, Simoons ML. Reduction of recurrent ischemia with abciximab during continuous ECG-ischemia monitoring in patients with unstable angina refractory to standart treatment (CAPTURE). *Circulation* 98: 1358-1364, 1998.
 77. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, Rogers WJ, Schactman M, Thompson BW, Pearce DJ, Diver DJ, Kells C, Feldman T, Williams M, Gibson RS, Kronenberg MW, Ganz LI, Anderson HV, Braunwald E, for the TIMI III Registry ECG Ancillary Study

- Investigators. 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. *J Am Coll Cardiol* 30: 133-140, 1997.
78. Hyde TA, French JK, Wong CK, Straznicky IT, Whitlock RM, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0.5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 84: 379-385, 1999.
 79. Morrow DA, Cannon CP, Rifai N, Frey MJ, Vicari R, Lakkis N, Robertson DH, Hille DA, DeLucca PT, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E; TACTICS-TIMI 18 Investigators, for the TACTICS-TIMI 18 Investigators. Ability of minor elevations of troponin I and T to predict benefit from an early invasive strategy in patients with unstable angina and non-ST elevation myocardial infarction: Results from a randomized trial. *JAMA* 286: 2405-2412, 2001.
 80. Antman EM, Tanasijevic MJ, Thompson B, Schactman M, McCabe CH, Cannon CP, Fischer GA, Fung AY, Thompson C, Wybenga D, Braunwald E. Cardiac-specific troponin-I levels to predict the risk of mortality in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 335: 1342-1349, 1996.
 81. Kleiman N, Lakkis N, Cannon CP, Murphy SA, DiBattiste PM, Demopoulos LA, Weintraub WS, Braunwald E; TACTICS-TIMI 18 Investigators. Prospective analysis of creatine kinase muscle-brain fraction and comparison with troponin T to predict cardiac risk and benefit of an invasive strategy in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 40: 1044-1050, 2002.
 82. Newby LK, Christenson RH, Ohman EM, Armstrong PW, Thompson TD, Lee KL, Hamm CW, Katus HA, Cianciolo C, Granger CB, Topol EJ, Califf RM. Value of serial troponin T measures for early and late risk stratification in patients with acute coronary syndromes. The GUSTO-IIa Investigators. *Circulation* 98: 1853-1859, 1998.
 83. Hamm CW, Heeschen C, Goldmann B, Vahanian A, Adgey J, Miguel CM, Rutsch W, Berger J, Kootstra J, Simoons ML, for the c7E3 Fab Antiplatelet Therapy in Unstable Refractory Angina (CAPTURE) Study Investigators. Benefit of abciximab in patients with refractory unstable angina in relation to serum troponin T levels. *N Engl J Med* 340: 1623-1629, 1999.
 84. Heeschen C, Hamm CV, Goldmann B, Deu A, Langenbrink L, White HD, for the PRISM Study Investigators. Troponin concentrations for stratification of patients with acute coronary syndromes in relation to therapeutic efficacy of tirofiban. PRISM Study Investigators. Platelet Receptor Inhibition in Ischemic Syndrome Management. *Lancet* 354: 1757-1762, 1999.
 85. James SK, Armstrong P, Barnathan E, Califf R, Lindahl B, Siegbahn A, Simoons ML, Topol EJ, Venge P, Wallentin L; GUSTO-IV-ACS Investigators. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome. A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 41: 916-924, 2003.
 86. Morrow DA, Rifai N, Antman EM, Weiner DL, McCabe CH, Cannon CP, Braunwald E. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: A TIMI 11 A substudy. *J Am Coll Cardiol* 31: 1460-1465, 1998.
 87. Rebuzzi AG, Quaranta G, Liuzzo G, Caligiuri G, Lanza GA, Gallimore JR, Grillo RL, Cianflone D, Biasucci LM, Maseri A. Incremental prognostic value of serum levels of troponin T and C-reactive protein on admission in patients with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 82: 715-719, 1998.

88. de Winter RJ, Bholasingh R, Lijmer JG, Koster RW, Gorgels JP, Schouten Y, Hoek FJ, Sanders GT. Independent prognostic value of C-reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non-Q-wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res* 42: 240-245, 1999.
89. Heeschen C, Hamm CW, Bruemmer J, Simoons ML, for the Chimeric c7E3 Antiplatelet Therapy in Unstable angina refractory to standart treatment trial (CAPTURE) Investigators. Predictive value of C-reactive protein and troponin T in patients with unstable angina: A comparative analysis. *J Am Coll Cardiol* 35: 1535-1542, 2000.
90. Barron HV, Cannon CP, Murphy SA, Braunwald E, Gibson CM. Association between white blood cell count, epicardial blood flow, myocardial perfusion, and clinical outcomes in the setting of acute myocardial infarction: A Thrombolysis In Myocardial Infarction 10 substudy. *Circulation* 102: 2329-2334, 2000.
91. Cannon CP, McCabe CH, Wilcox RG, Bentley JH, Braunwald E, for the OPUS-TIMI 16 Investigators. Association of white blood cell count with increased mortality in acute myocardial infarction and unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 87: 636-639, 2001.
92. Sabatine MS, Morrow DA, Cannon CP, Murphy SA, Demopoulos LA, DiBattiste PM, McCabe CH, Braunwald E, Gibson CM. Relationship between baseline white blood cell count and degree of coronary artery disease and mortality in patients with acute coronary syndromes: A TACTICS-TIMI 18 (Treat Angina with Agravastat and determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 trial) substudy. *J Am Coll Cardiol* 40: 1761-1768, 2002.
93. Mueller C, Neumann FJ, Roskamm H, Buser P, Hodgson JM, Perruchoud AP, Buettner HJ. Women do have an improved long-term outcome after non-ST-elevation acute coronary syndromes treated very early and predominantly with percutaneous coronary intervention: A prospective study in 1450 consecutive patients. *J Am Coll Cardiol* 40: 245-250, 2002.
94. Malmberg K, Norhammar H, Wedel H, Ryden L. Glycometabolic state at admission: Important risk marker of mortality in conventionally treated patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction: Long-term results from the Diabetes and Insulin-Glucose Infusion in Acute Myocardial Infarction (DIGAMI) study. *Circulation* 99: 2626-2632, 1999.
95. Rahman I, MacNee W. Oxidative stress and regulation of glutathione in lung inflammation. *Eur Respir J* 16: 534-554, 2000.
96. Deneke SM, Fanburg BL. Regulation of cellular glutathione. *Am J Physiol* 257: L163-173, 1989.
97. Brown LAS. Glutathione protects signal transduction in type II cells under oxidant stress. *Am J Physiol* 266: L172-177, 1994.
98. Droge W, Schulze-Osthoff K, Mihm S, Galter D, Schenk H, Eck HP, Roth S, Gmunder H. Functions of glutathione and glutathione disulfide in immunology and immunopathology. *FASEB J* 8: 1131-1138, 1994.
99. Hall AG. The role of glutathione in the regulation of apoptosis. *Eur J Clin Invest* 29: 238-245, 1999.
100. Richer C, Cogvadze V, Laffranchi R, Schlapbach R, Schweizer M, Suter M. Oxidants in mitochondria: from physiology to diseases. *Biochim Biophys Acta* 127: 67-74, 1995.
101. Tyagi SC, Kumar S, Border S. Reduction-oxidation (redox) state regulation of extracellular matrix metalloproteinases and tissue inhibitors in cardiac normal and transformed fibroblast cells. *J Cell Biochem* 61: 139-151, 1996.
102. Evans MD, Church DF, Pryor WA. Aqueous cigarette tar extracts damage human α -1-proteinase inhibitor. *Chem Biol Interact* 79: 151-164, 1991.

103. Li XY, Donaldson K, Rahman I, MacNee W. An investigation of the role of glutathione in the increased permeability induced by cigarette smoke in vivo and in vitro. *Am Rev Respir Crit Care Med* 149: 1518-1525, 1994.
104. Lannan S, Donaldson K, Brown D, MacNee W. Effects of cigarette smoke and its condensates on alveolar cell injury in vitro. *Am J Physiol* 266: L92-100, 1994.
105. van Klaveren RJ, Demedts M, Nemery B. Cellular glutathione turnover in vitro, with emphasis on type II pneumocytes. *Eur Respir J* 10: 1392-1400, 1997.
106. Rahman I, MacNee W. Role of transcription factors in inflammatory lung diseases. *Thorax* 53: 601-612, 1998.
107. Galloway DC, Blake DG, Shepherd AG, McLellan LI. Regulation of human γ -glutamylcysteine synthetase: coordinate induction of the catalytic and regulatory subunits in HepG2 cells. *Biochem J* 328: 99-104, 1997.
108. Mulcahy RT, Wartman MA, Bailey HH, Gipp JJ. Constitutive and b-naphthoflavone-induced expression of the human γ -glutamylcysteine synthetase heavy subunit gene is regulated by a distal antioxidant response element/TRE sequence. *J Biol Chem* 272: 7445-7454, 1997.
109. Rahman I, Lawson MF, Smith CAD, Harrison DJ, MacNee W. Induction of γ -glutamylcysteine synthetase by cigarette smoke is associated with AP-1 in human alveolar epithelial cells. *FEBS Lett* 396: 21-25, 1996.
110. Rahman I, Smith CAD, Antonicelli F, MacNee W. Characterisation of γ -glutamylcysteine-heavy subunit gene promoter: critical role for AP-1. *FEBS Lett* 427: 129-133, 1998.
111. Meister A, Anderson ME. Glutathione. *Ann Rev Biochem* 52: 711-760, 1983.
112. Paolicchi A, Tongiani R, Tonarelli P, Comporti M, and Pompella A. Gamma-glutamyl transpeptidase-dependent Lipid Peroxidation In Isolated Hepatocytes and HepG2 Hepatoma Cells. *Free Radical Biology & Medicine* 22: 853-860, 1997.
113. Griffith OW, Bridges RJ, Meister A. Transport of γ -glutamyl amino acids: role of glutathione and γ -glutamyl transpeptidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 76: 6319-6322, 1979.
114. Rouzer CA, Scott WA, Griffith OW, Hammill AL, Cohn ZA. Glutathione metabolism in resting and phagocytizing peritoneal macrophages. *J Biol Chem* 257: 2002-2008, 1982.
115. Abbott WA, Bridges RJ, Meister A. Extracellular metabolism of glutathione accounts for its disappearance from the basolateral circulation of the kidney. *J Biol Chem* 259: 15393-15400, 1984.
116. Griffith OW, Meister A. Translocation of intracellular glutathione to membrane-bound γ -glutamyl transpeptidase as a discrete step in the γ -glutamyl cycle: glutathionuria after inhibition of transpeptidase. *Proc Natl Acad Sci USA* 76: 268-272, 1979.
117. Kugelman A, Choy HA, Liu R, Shi MM, Gozal E, Forman HJ. Gamma-Glutamyl transpeptidase is increased by oxidative stress in rat alveolar L2 epithelial cells. *Am J Respir Cell Mol Biol* 11: 586-592, 1994.
118. Stark AA, Zeiger E, Pagano DA. Glutathione metabolism by gamma-glutamyl transpeptidase leads to lipid peroxidation: Characterization of the system and relevance to hepatocarcinogenesis. *Carcinogenesis* 14:183-189, 1993.
119. Paolicchi A, Tongiani R, Tonarelli P, Comporti M, Pompella A. Gamma-glutamyl transpeptidase dependent lipid peroxidation in isolated hepatocytes and HepG2 hepatoma cells. *Free Radic Biol Med* 22: 853-860, 1997.
120. Drozd R, Parmentier C, Hachad H, Leroy P, Siest G, Wellman M. Gamma-glutamyltransferase dependent generation of reactive oxygen species from a glutathione/transferrin system. *Free Radic Biol Med* 25: 786-792, 1998.

121. Lee DH, Jacobs DR. Association between serum gamma-glutamyltransferase and C-reactive protein. *Atherosclerosis* 178: 327–330, 2005.
122. Lee DH, Jacobs DR, Gross M, Kiefe CI, Roseman J, Lewis CE, Steffes M. Gamma glutamyltransferase is a predictor of incident diabetes and hypertension: the CARDIA study. *Clin Chem* 49: 1358–1366, 2003.
123. Lee DH, Ha MH, Kim JH, Christiani DC, Gross MD, Steffes M, Blomhoff R, Jacobs DR Jr. Gammaglutamyltransferase and diabetes--a 4 year follow-up study. *Diabetologia* 46: 359-364, 2003.
124. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, Griffith JL, Selker HP. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 342, 1163-1170, 2000.
125. Lee TH, Cannon CP. Approach to the patient with chest pain. *A Textbook of Cardiovascular Medicine* (Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald). Seventh edition. Philadelphia, 1129-1137, 2005.
126. Peterson ED, Shaw LJ, Califf RM. Risk stratification after myocardial infarction. *Ann Intern Med* 126: 561-582, 1997.
127. Antman EM. ST-elevation myocardial infarction: management. *A Textbook of Cardiovascular Medicine* (Douglas P. Zipes, Peter Libby, Robert O. Bonow, Eugene Braunwald). Seventh edition. Philadelphia, 1167-1222, 2005.
128. Paolicchi A, Emdin M, Passino C, Lorenzini E, Titta F, Marchi S, Mahvaldi G, Pompella A. Beta lipoprotein and LDL-associated serum γ -glutamyltransferase in patients with coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 186: 80-85, 2006.
129. Emdin M, Passino C, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase as a cardiovascular risk factor. *Eur Heart J* 27: 2145-2156, 2006.
130. Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper G. Gammaglutamyltransferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all-causes. *Am J Epidemiol* 142: 699–708, 1995.
131. The Multicenter Post Infarction Group. Risk stratification and survival after myocardial infarction. *N Engl J Med* 309: 331-336, 1983.
132. Sanz G, Castaner A, Betriu A, Magrina J, Roig E, Coll S, Pare JC, Navarro-Lopez F. Determinants of prognosis in survivors of myocardial infarction: a prospective clinical angiographic study. *N Engl J Med* 306: 1065-1070, 1982.
133. Nicod P, Gilpin E, Dittrich H, Chappuis F, Ahnve S, Engler R, Henning H, Ross J Jr. Influence on prognosis and morbidity of left ventricular ejection fraction with and without signs of left ventricular failure after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 61: 1165-1171, 1988.
134. Ahnve S, Gilpin E, Henning H, Curtis G, Collins D, Ross J Jr. Limitations and advantages of the ejection fraction for defining high risk after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 58: 872-878, 1986.
135. Volpi A, De Vita C, Franzosi MG, Geraci E, Maggioni AP, Mauri F, Negri E, Santoro E, Tavazzi L, Tognoni G. Determinants of 6 month mortality in survivors of myocardial infarction after thrombolysis. Results of the GISSI-2 data base. *Circulation* 88: 416-429, 1993.
136. Silber S, Albertsson P, Avilès FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, Jorgensen E, Marco J, Nordrehaug JE, Ruzyllo W, Urban P, Stone GW, Wijns W. Guidelines for percutaneous coronary interventions. *Eur Heart J*, 1-44, 2005.
137. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 26: 865-872, 2005.

138. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, Akkerhuis KM, Harrington RA, Deckers JW, Armstrong PW, Lincoff AM, Califf RM, Topol EJ, Simoons ML. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 101: 2557-2567, 2000.
139. Lee KL, Woodlief LH, Topol EJ, Weaver WD, Betriu A, Col J, Simoons M, Aylward P, Van de Werf F, Califf RM. Predictors of 30-day mortality in the era of reperfusion for acute myocardial infarction. Results from an international trial of 41,021 patients. GUSTO-I Investigators. *Circulation* 91: 1659-68, 1995.
140. Bierman EL. George Lyman Duff Memorial Lecture. Atherogenesis in diabetes. *Arterioscler Thromb* 12: 647-656, 1992.
141. Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Haffner SM, Lehto S, Ronnema T, Pyorala K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. *N Engl J Med* 339: 229-234, 1998.
142. Granger CB, Califf RM, Young S, Candela R, Samaha J, Worley S, Kereiakes DJ, Topol EJ. Outcome of patients with diabetes mellitus and acute myocardial infarction treated with thrombolytic agents. The thrombolysis and angioplasty in myocardial infarction (TAMI) study group. *J Am Coll Cardiol* 21: 920-925, 1993.
143. Mak KH, Moliterno DJ, Granger CB, Miller DP, White HD, Wilcox RG, Califf RM, Topol EJ. Influence of diabetes mellitus on clinical outcome in the thrombolytic era of acute myocardial infarction. GUSTO-I investigators. *J Am Coll Cardiol* 30: 171-179, 1997.
144. Malmberg K, Yusuf S, Gerstein HC, Brown J, Zhao F, Hunt D, Piegas L, Calvin J, Keltai M, Budaj A. Impact of diabetes on long-term prognosis in patients with unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction: results of OASIS registry. *Circulation* 102: 1014-1019, 2000.
145. Ahsan CH, Shah A, Ezekowitz M. Acute statin treatment in reducing risk after acute coronary syndrome: the MIRACL (Myocardial Ischemia Reduction with Aggressive Cholesterol Lowering) Trial. *Current Opinion in Cardiology* 16: 390-393, 2001.