T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GENÇ (≤ 40 YAŞ) AKUT KORONER SENDROMLU KADIN VE ERKEK HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN DAĞILIMI

Dr. Nurgül ŞİMŞEK

Aile Hekimliği Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ

ESKİŞEHİR
2016

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

GENÇ (≤ 40 YAŞ) AKUT KORONER SENDROMLU KADIN VE ERKEK HASTALARDA KARDİYOVASKÜLER RİSK FAKTÖRLERİNİN DAĞILIMI

Dr. Nurgül ŞİMŞEK

Aile Hekimliği Anabilim Dalı
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Uğur BİLGE

ESKİŞEHİR
2016

TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI

T.C.
ESKİŞEHİR OSMANGAZİ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞINA,

Dr. Nurgül ŞİMŞEK'e ait "Genç (≤40 Yaş) Akut Koroner Sendromlu Kadın ve Erkek Hastalarda Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Dağılımı" adlı çalışma jürimiz tarafından Aile Hekimliği Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak oy birliği ile kabul edilmiştir.

Tarih:

Jüri Başkanı Doç. Dr. Uğur BİLGE
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Üye Prof. Dr. Murat ÜNALACAK
Hacettepe Üniversitesi Tıp Fakültesi
Aile Hekimliği Anabilim Dalı

Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Fakülte Kurulu'nun……...Tarih ve……Sayılı Kararıyla onaylanmıştır.

Prof. Dr. Enver İHTİYAR
Dekan

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim süresince yetişmemde emeklerini ve deneyimlerini esirgemeyen saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. İlhami ÜNLÜOĞLU ve Prof. Dr. Murat ÜNALACAK'a teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanmasında ve uzmanlık eğitimim boyunca destek ve katkılarını esirgemeyen değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Uğur BİLGE'ye teşekkürlerimi sunarım. Tezimin hazırlanma sürecinde bilgi, birikim ve kıymetli vaktini esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi değerli hocam Doç. Dr. Hüseyin Uğur YAZICI'ya teşekkürü bir borç bilirim.

ÖZET

Şimşek, N. Genç (≤40 Yaş) Akut Koroner Sendromlu Kadın ve Erkek Hastalarda Kardiyovasküler Risk Faktörlerinin Dağılımı. Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Aile Hekimliği Anabilim Dalı, Tıpta Uzmanlık Tezi, Eskişehir, 2016. Bu çalışmada amacımız AKS kliniği ile başvuran genç (≤40 yaş) hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklığının tespiti ve bu risk faktörlerinin kadın ve erkeklerdeki dağılımının karşılaştırılmasıdır. Aralık 2014 ile Aralık 2015 tarihleri arasında akut koroner sendrom tanısı ile koroner yoğun bakıma kabul edilen kırk yaş ve altındaki ardışık 59 hasta çalışmaya dahil edildi. Kardiyovasküler hastalık gelişiminde etkili geleneksel ve yeni risk faktörlerini (Yaş, cinsiyet, medeni durum, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı aile öyküsü, sigara kullanımı, madde bağımlılığı, kronik hastalık, vaskülit, otoimmun hastalık varlığı) içeren bir form dolduruldu. Bütün hastaların başvuru EKG leri incelendi, CKMB ve Troponinin pik değerleri ile total kolesterol, LDL, HDL, TG, tam kan sayımı, BUN, kreatinin, AST, ALT değerleri kaydedildi. Hastaların koroner anjiografi raporları incelenerek suçlu damar ve tutulan damar sayısı kaydedildi. Bütün hastaların EKO raporları incelendi; EF değeri, ASD-VSD, intrakardiyak trombüs ve kapak patolojisi olup olmadığı kaydedildi. Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 34.7±4.3 idi. %84.7'si erkek, %15.3'ü kadın idi. Bel çevresi kadınlarda 89.4±17.6 mm, erkeklerde 99.2±8.7 mm, VKİ kadınlarda 27.5±6.3 kg/m^2, erkeklerde ise 26.6±3.1 kg/m^2 idi. Hemoglobin değeri kadınlarda erkeklerden daha düşüktü (12.8±1.3'e karşılık 15±1.5, $p < 0.001$). Popülasyonun %86.4'ü sigara kullanıyordu. Erkeklerde sigara kullanım oranı kadınlara kıyasla çok daha yüksekti. (%92.0'ye karşılık %55.6). Sigara kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). Çalışma popülasyonunun %5.1'inde diyabet, %8.5'inde HT, %66.1'inde hiperlipidemi, %28.8'inde aile öyküsü pozitifliği, %3.6'sında vaskülit, %8.9'unda otoimmun hastalık, %1,8'inde uyuşturucu madde bağımlılığı vardı. Sonuç olarak çalışmamız genç yaşta AKS ile gelen hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin önemine vurgu yapmaktadır.

Anahtar Kelimeler: Genç, AKS, Kardiyovasküler risk faktörleri

ABSTRACT

Şimşek, N. The Distribution of Cardiovascular Risk Factors at Young (≤40 years) Male and Female Patients with Acute Coronary Syndrome Eskişehir Osmangazi University Faculty of Medicine, Department of Family Medicine, Medicine Thesis, Eskisehir, 2016. In this study, our aim is to determine the prevalence of cardiovascular risk factors in younger patients admitted with ACS clinic (≤40 years) and to compare the distribution of risk factors in men and women. between December 2014 and December 2015; 59 consecutive patients under forty years old who were admitted to the coronary care unit with acute coronary syndrome and were included in the study below. A form was filled out for each pation which contains traditional and new risk factors which is effective on cardiovascular disease development (age, sex, marital status, diabetes, hypertension, dyslipidemia, coronary artery disease, family history, smoking, substance abuse, chronic disease, vasculitis, autoimmune diseases asset). All admissed taken ECGs of pationts were analyzed, CK-MB and troponin peak values ,total cholesterol, LDL, HDL, TG, complete blood count, BUN, creatinine, AST, ALT values were recorded. By analysing coronary angiography report of the patient's ,clogged vessels and the number of vessels were recorded. ECO reports of all pations were analysed; EF, the ASD-VSD whether intracardiac thrombus and valve pathologies existance were recorded. The mean age of participians was 34.7 ± 4.3 . The 84.7% were male and 15.3% were female. Waist circumference average was 89.4 ± 17.6 mm in women, 99.2 ± 8.7 mm in men; and average BMI was 27.5 ± 6.3 kg / m² in men and 26.6 ± 3.1 kg / m². Hemoglobin levels were lower in women than men (12.8 ± 1.3 versus 15 ± 1.5, $p < 0.001$). 86.4% of the population were smokers. Rate of smoking for men was higher than women. (92.0% versus 55.6%). In terms of cigarette useage there was significant differences between the two groups ($p < 0.05$). %5.1 of the study population were DM, %8.5 hypertension, %66.1 hyperlipidemia, %28.8 family history positivitiy, %3.6 vasculitis, %8.9 autoimmune diseases and %1.8 drug abuse . In conclusion, our study emphasizes the importance of cardiovascular risk factors in patients presenting with ACS at a young age.

Keywords: Young, ACS, cardiovascular risk factors

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
TEZ KABUL VE ONAY SAYFASI	iii
TEŞEKKÜR	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
İÇİNDEKİLER	vii
SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ	ix
ŞEKİLLER DİZİNİ	xii
TABLOLAR DİZİNİ	xiii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Ateroskleroz	3
2.2. Ateroskleroz Patofizyolojisi	4
2.2.1. Endotel Disfonksiyonu	4
2.2.2. Köpük Hücreler ve Yağlı Çizgilenme	4
2.2.3. Plağın Yapısı Ve Oluşturdukları Klinik Tablo Arasındaki İlişki	6
2.3. Ateroskleroz Risk Faktörleri	7
2.3.1. Lipid Risk Faktörleri	10
2.3.2. Hipertansiyon	15
2.3.3. Sigara	17
2.3.4. Diabetes Mellitus	19
2.3.5. Obezite	20
2.3.6. Fiziksel İnaktivite	23
2.3.7. Aterojenik Diyet	24

Sayfa

2.3.8. Yaş ve Cinsiyet 24

2.3.9. Aile Öyküsü 25

2.3.10. Zihinsel stres ve depresyon 26

2.4. Yeni Risk Faktörleri 26

2.4.1. Homosistein 26

2.4.2. C-reaktif protein (CRP) – hs CRP 27

2.4.3. Fibrinojen 28

2.4.4. Lipoprotein (a) 29

2.4.5. Ürik Asit 29

2.5. Akut Koroner Sendrom 30

2.5.1. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STYMI) 30

2.5.2. ST Segment Yükselmesiz Akut Koroner Sendrom (NSTY-AKS) 31

2.6. Gençlerde Akut Koroner Sendrom 32

3. GEREÇ VE YÖNTEM 36

3.1. Verilerin istatiksel analizi 38

4. BULGULAR 39

5. TARTIŞMA 44

6. SONUÇ ve ÖNERİLER 49

KAYNAKLAR 50

EKLER

EK 1: Veri Toplama Formu

EK 2: Asgari Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu

SİMGELER VE KISALTMALAR

ACC/AHA	Amerikan Kardiyoloji Dermeği/Amerikan Kalp Derneği
ACE	Angiotensin Converting Enzim
ADA	Amerika Diyabet Birliği
AFA	Antifosfolipid Antikor
AKS	Akut Koroner Sendrom
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMI	Akut Miyokard İnfarktüsü
ARB	Angiotensin Reseptör Blokeri
ASD	Atrial Septal Defekt
ASKVH	Aterosklerotik Kardiyovasküler Hastalık
AST	Aspartat Aminotransferaz
ATP III	Yetişkin Tedavi Paneli III
BUN	Kan Üre Azotu
Ca	Kalsiyum
CK-MB	Kreatin Fosfokinaz-Miyokardiyal Band
CTT	Güncel Kolesterol Tedavisi Araştırmacıları İşbirliği Çalışması
Cx	Circumflex Arter
DM	Diyabetes Mellitus
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
EKG	Elektrokardiyogram
EKO	Ekokardiyografi
ESC	Avrupa Kalp Birliği
FVL	Faktör V Leiden

HDL	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
Hs-CRP	High Sensitive C Reaktive Protein
HT	Hipertansiyon
JNC	The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Presure
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KAP	Kararsız Anjina Pektoris
KV	Kardiyovasküler
KVH	Kardiyovasküler Hastalık
LAD	Left Anterior Descending Artery (Sol Ön İnen Arter)
LDL	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LMA	Sol Ana Koroner Arter
Lp (a)	Lipoprotein a
MI	Miyokard İnfarktüsü
MTHFR	Metilentetrahidrofolat Redüktaz
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NO	Nitrik Oksit
NSTYMI	ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü
PAH	Periferik Arter Hastalığı
PAI-1	Plasminogen Activator Inhibitor-1
RCA	Right Coronary Artery (Sağ Koroner Arter)
SLE	Sistemik Lupus Eritematozus
STYMI	ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü
TEKHARF	Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

TEMD	Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği
TG	Trigliserid
t-PA	Tissue Plasminogen Activator
VKİ	Vücut Kitle İndeksi
VLDL	Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
VSD	Ventriküler Septal Defekt
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

ŞEKİLLER

Sayfa

2.1. AKS spektrumu 32

4.1. Cinsiyete göre AKS Tipi 40

TABLOLAR

Sayfa

2.1. Avrupa Kalp Birliği (ESC) Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri 8

2.2. Amerikan Kalp Birliği Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri 9

2.3. Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III) 11

4.1. Hastalara ait temel klinik ve laboratuvar özellikler 39

4.2. Hastalara ait geleneksel kardiyovasküler risk faktörü sıklığı 41

4.3. Hastalara ait temel anjiyografik ve ekokardiyografik özellikler 42

4.4. Daha az tanımlanmış yeni kardiyovasküler risk faktörleri 42

4.5. Hastalara ait 12 aylık kardiyovasküler olay gelişimi 43

1. GİRİŞ

Akut Koroner Sendrom (AKS), dünyada ve ülkemizde mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Gelişmekte olan ülkelerde de AKS sıklığı, hızla artmaktadır (1, 2).

AKS'nin en sık sebebi aterosklerotik koroner arter hastalığıdır (KAH). Yılda, 3 milyondan fazla insanın, Akut ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STYMI), 4 milyondan fazla insanın ise ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü (NSTYMI) ve Kararsız Anjina Pektoris (KAP) geçirdiği, tahmin edilmektedir (3, 4, 5).

Ülkemizde, Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle 2 milyon koroner arter hastası vardır. Her yıl yaklaşık 260 bin kardiyovasküler olay görülmekte ve 85 bin kişi KV olaylara bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (6).

Koroner kalp hastalığı gençlerde sık görülmeyen bir durum olsa da, hastalık oldukça aktif yaşam biçimi olan genç hastalar ve bunu tedavi eden hekimler için önemli bir problemdir. Ayrıca, bu gruptaki hastaların yaşlı hastalara göre farklı risk faktörü profilleri, klinik görünümleri ve prognozları vardır. Geleneksel risk faktörü olarak tanımlanan sigara içme alışkanlığı, genç erişkinlerde giderek artmaktadır. Bu konuda yapılmış bir çalışmaya göre, sigara içenlerin %33,6'sı 13 yaşından önce sigaraya başlamıştır (7). Obezite ve insülin direnci de genç bireylerde her geçen gün giderek artan bir problem haline gelmektedir. Dislipidemi de genç bireylerde oldukça sık görülen bir risk faktörüdür. Bağ dokusu hastalıkları, vaskülitler, koroner arter anevrizması, kardiyak trombüs gibi faktörler de ateroskleroz olmadan gençlerde MI'ne neden olabilir. Bütün bunların yanı sıra AKS ile gelen genç hastalarda madde bağımlılığı da mutlaka akla getirilmelidir (186, 192, 199).

KAH erişkin nüfusun daha çok üretken olduğu, orta yaş ve erken yaşlılık dönemlerinde oldukça fazla görülmektedir. Yapılan bir çalışmada KAH olanların %3'nün 40 yaş altında olduğu tespit edilmiştir (8). Hastalığın tedavisi de yüksek maliyetli olduğundan olayın ekonomik boyutunu arttırmaktadır.

AKS gelişiminde çevresel ve genetik birçok faktör etkilidir. Kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığının ve sıklığının AKS gelişimini tetiklediği iyi bilinmektedir. Genç akut koroner sendromlu hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklığı ile ilgili ülkemize ait yeterli bilgi yoktur. Bu çalışmada amacımız AKS kliniği ile başvuran genç (≤40 yaş) hastalarda majör kardiyovasküler risk faktörlerinin ve daha az bilinen, oturmamış kardiyovasküler risk faktörlerinin (paradoksal emboli, kokain, bonzai, marijuhana vs kullanımı, polikistik over sendromu, düzensiz menstruasyon, hormon replasman tedavisi alınması, kronik renal yetersizlik, vaskülit) sıklığının tespiti ve bu risk faktörlerinin kadın ve erkeklerdeki dağılımının karşılaştırılmasıdır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz; büyük ve orta çaplı arterlerin intima ve media tabakasında lipid birikimi ve inflamasyonla ilerleyen kronik bir hastalıktır (10). Hastalık, birçok risk faktörlerinin tetiklemesi ile başlar, sinsice ilerler ve aniden plak rüptürü olması sonucu akut koroner sendrom gelişir (11).

Hipertansiyon, dislipidemi, diyabet gibi risk faktörlerinin sistemik olması, arterin tüm bölümlerini benzer şekilde etkileyebileceğini düşündürse de ateroskleroz arterleri düzenli bir şekilde tutmaz, fokal bir tutulum gösterir. Koroner arterlerin kesitleri incelendiği zaman, damarların bazı bölümleri patolojik iken bazı bölümlerinin normal olabildiği görülmektedir (12). Bu özellik, sistemik risk faktörlerinin yanı sıra yerel faktörlerin de ateroskleroz gelişiminde rol oynadığını düşündürür. Bu yerel faktörlerden biri de shear strestir (düşük akım stresi) ve ateroskleroz, shear stresin düşük olduğu dallanma bölgelerine yakın yerlerde oluşmaktadır.

Aterosklerozun çıplak gözle görülebilen en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmelerin aortada, çocukluk döneminden itibaren görüldüğü bilinse de, günümüzde, hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde de görülebileceği belirtilmektedir.

Kardiyovasküler olayların insidansı çok fazla farklılık göstermektedir. Örneğin kadınlara göre, erkeklerde akut miyokard infarktüsü (AMI) 3-4 kat daha fazla görülmektedir. Aterosklerotik hastalıkların insidansındaki değişiklikler sadece genetik faktörlerle açıklanamayacak kadar hızlı ve sıktır. Bu da aterosklerozun, genetik altyapı ve belli risklere sahip kişilerde çevresel faktörlerin de etkisiyle birlikte ortaya çıkan bir hastalık olduğunu düşündürmektedir. Bu çevresel risk faktörlerinin kontrol edilebilirliği aterosklerozun önlenmesi açısından önemlidir (14).

2.2. Ateroskleroz Patofizyolojisi

2.2.1. Endotel Disfonksiyonu

Endotel, damar iç yüzeyinde tek sıra halinde dizilmiş hücrelerden oluşan ve kan ile damar arasında bariyer oluşturan bir organdır. Otokrin ve parakrin salgılar yaparak, kanın akışkanlığını düzenler, vazomotor tonusu düzenler. Ayrıca antitrombotik ve antienflamatuar görevleri de vardır. Endotel hücrelerinin ayrışmasına neden olan travma veya diğer zedelenmeler dengeyi tromboz ve vazokonstriksiyon lehine bozar. Ancak endotel hücreleri çeşitli fizyolojik ve patolojik uyaranlara, asıl işlevlerini değiştirerek ve yeni özellikler ortaya çıkararak yanıt verirler. Bu sürece endotel aktivasyonu denir. Bakteri ürünleri, inflamatuar sitokinler, hemodinamik stres, lipid ürünleri, ileri glikasyon son ürünleri, virusler, kompleman ve hipoksi gibi metabolik durumlar endotel aktivasyonunu tetikler. Endotel hücrelerinin bu uyaranlara uzun süre maruz kalması endotel disfonksiyonuna neden olur. Bu durum endotele bağlı vazodilatasyonun aksaması, hiperkoagülabilite ve oksijen serbest radikallerinin artışı ile karakterizedir. Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz oluşumunu kolaylaştırabilir ve trombozu başlatabilir (15, 16, 18).

2.2.2. Köpük Hücreler ve Yağlı Çizgilenme

Farklı yollarla oluşan endotel hasarından sonra, monositler endotel hücrelerinin arasından kemotaktik yolla subendotelyal bölgeye göç ederler ve burada makrofajlara dönüşürler. Makrofajlar çöpçü reseptörleri ile okside LDL'yi alır ve köpük hücreleri oluşur (12, 17 ,19). Monosit adezyonu, düz kas hücrelerinin subendotelyal göçü ve makrofajlarda lipid birikimi, hiperkolesterolemi varlığında devam eder ve intimada köpük hücre agregatları oluşur. Bu da makroskobik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde görülür.

Fibröz Plaklar: Makroskopik olarak beyaz renklidir ve damar yüzeyinden kabarıktır. Mikroskopik olarak incelendiğinde, en dışta endotel hücreleri, onun altında makrofajlar, T lenfositler ve düz kas hücreleri görülür. Hem makrofaj köpük hücrelerinde, hem de ekstraselüler matriks içinde lipid birikimi olur ve hücresel

kalıntılarla birlikte lipid çekirdeği oluşturur. Bu evrede düz kas hücreleri, mediadan intimaya göç eder ve fibröz başlık oluşur. Lipid çekirdek ve onu çevreleyen fibröz başlık fibroaterom olarak adlandırılır. Fibröz başlığın görevi, damar lümenindeki kan ile aterojenik lipid çekirdeği birbirinden ayırmaktır (20). Fibröz plaklar, damar lümenini daraltacak kadar büyüseler bile, yırtılmadıkları takdirde, önemli klinik semptom oluşturmazlar. Fibröz başlığın kalınlığı veya hacmi oluşacak klinik durumu belirlemede önemli bir faktördür. İnce fibröz başlığa sahip plakların yırtılma riski daha yüksektir (21, 22).

Komplike Lezyonlar: Fibröz plakların kalsifikasyonu, erozyonu, neovaskülarizasyonu veya yırtılması sonucu komplike lezyonlar oluşur (23). Yaşlı kişilerde plaklarda kalsiyum depozitleri birikir. Bu da plakların daha frajil olmasına neden olur ve rüptürü kolaylaştrır (24). Koroner ateroskleroza bağlı ölüm ve ciddi kardiyovasküler olaylar, bu lezyonlardan kaynaklanır. Akut trombotik olayların üçte ikisi plak yırtılmalarına, üçte biri ise sağlam fibröz şapka varlığında endotel yüzeyinin zedelenmesi sonucu gelişen trombüse bağlıdır (25).

Amerikan Kalp Birliği lezyonların ilerleme sürecini 8 farklı evrede incelemektedir. Bu sınıflama, morfolojik değişiklikleri klinik sonuçlarla birleştirmektedir ve konunun daha kolay anlaşılmasını sağlamaktadır (25).

Tip 1 lezyon, en erken lezyondur, az miktarda lipid ve seyrek köpük hücreleri bulundurur.

Tip 2 lezyonda, köpük hücre sayısı artar ve yağlı çizgilenme oluşur. Ayrıca az sayıda T hücreleri, mast hücreleri ve lipid dolu düz kas hücreleri de bulunabilir.

Tip 3 lezyon, patolojide aterosklerotik plak veya aterom olarak kabul edilen ilk lezyon evresidir. Tip II lezyondan en önemli farkı, makrofajların ve T hücrelerinin altında, lezyonun daha derin bölgelerinde, azda olsa hücre dışı lipid birikimlerinin başlamasıdır.

Tip 4 lezyonda ekstraselüler lipid miktarı artar. Hücreden fakir, lipid içeriği yüksek olan bu lezyon genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını arttırır. Bu safhada orijinal lümen hacmini korumak için arterde yeniden yapılanma oluşur.

Damarın dış kontürü oval şekil alır ve bu nedenle anjiografide görüntülenmeleri çok zordur. Yeni yapılmış anjiografide normal görünen bir koroner arterde, tıkanıklık veya önemli derecede stenoz gelişirse Tip 4 lezyonun rüptürü sonucu trombüs geliştiği düşünülür.

Tip 5 lezyonda lipid çekirdeği kaplayan fibröz dokuda artış söz konusudur. Kollajen bu lezyonun en önemli özelliğidir ve plak hacminin çoğunu oluşturur. Kapillerin plak içerisine ilerlemesi de bu lezyonda görülen bir özelliktir. Tip 5 lezyonlar çoğunlukla büyüktür ve bu nedenle arterde remodeling ile kompensasyon gerçekleşmez. Sonuçta lümen daralır. Düz kontürlü olan bu daralma genellikle anjiografi ile saptanabilir. Tip 5 lezyonlar Tip 4 lezyonlara göre daha fazla fibröz doku içermelerine rağmen yırtılmaların çoğu bu lezyonda görülür. Bu, tip 5 lezyonun lümeni daraltarak daha fazla laminar kan akımına maruz kalmasından kaynaklanmaktadır.

Tip 6 lezyonlar trombüs veya kanama içeren plaklardır. Bu lezyonun gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır. Ayrıca subendotelyal dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar da sık olarak gözlenir. Akut miyokardial İnfarktüs ve kararsız anjina pektoris gibi klinik olaylar çoğunlukla Tip 6 lezyona bağlıdır. Yırtılmış bir plağın üzerinde oluşan trombüsün çoğu fibrinolitik sistem tarafından elimine edilir. Ancak materyalin bir kısmı plağın içine girebilir. Trombotik materyal yavaş yavaş düz kas hücreleri tarafından kolonize olur ve bu hücreler trombotik materyali fibröz doku haline dönüştürürler. Bu iyileşme sürecinin sonucu olarak lezyon Tip 5 morfolojisine geri döner.

Tip 7 ve Tip 8 lezyonlar lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren lezyonlardır. Tip 7 kalsiyumdan, Tip 8 ise kollajenden zengin ilerlemiş lezyonlardır. Kalsifikasyon genellikle plak büyümesine etki etmez fakat lezyonları, daha frajil ve gerilim kuvvetlerine daha duyarlı hale getirdikleri düşünülmektedir. Tip 8 lezyonlar Tip 5 ve Tip 6 lezyonlara göre daha stabildir.

2.2.3. Plağın Yapısı Ve Oluşturdukları Klinik Tablo Arasındaki İlişki

Kararlı (Stabil) Plak: Bir aterom plağının kararlı diye nitelendirilmesi komplike olma ihtimalinin düşük olduğunu ifade eder. Kararlı plakta baskın yapı

fibröz başlıktır ve fibröz başlığın kalınlığı plağın her bölgesinde eşit seviyededir. Bu özellik plağa mekanik travmalara karşı direnme yeteneği kazandırır. Plaktaki çevresel gerilme stresini azaltır (26). Stabil plaklar, düz kas hücresi ve kollojen bakımından zengin, inflamasyon hücresi bakımından fakirdir. Kalın bir fibröz başlık vardır ve lezyonun lipid içeriği düşüktür (Plak hacminin %40 ından az) (27, 28). Düz kas hücresi, plağın mekanik gücünü arttırır, prolifere olarak kollojen yapımını arttırır ve plağın onarılmasında rol oynar (29). Aterom plağın kararlı olma özelliğini sağlayan kalın fibröz başlık ve bunu oluşturan düz kas hücreleridir. Kararlı plak, lümende kritik düzeyde daralma yapacak kadar büyürse klinik olarak kararlı (stabil) angina pektoris görülür.

Kararsız (Vulnerable) Plak: Komplikasyon riski yüksek olan plaklardır. Kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık, plak hacminin %40'ından fazlasını oluşturan lipid çekirdek, çok sayıda inflamasyon hücresi ve az sayıda düz kas hücresinden oluşur. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20'sini oluşturmasına rağmen akut koroner sendromların %80-90'ından sorumludur. Bu tür yüksek riskli plaklar genellikle ana koroner arterlerin proksimal kısımlarına yerleşmiştir (30). Fibröz başlık, ince ve zayıf olması nedeniyle, mekanik streslere karşı daha dirençsizdir ve kolay hasarlanır. Fibröz başlığın hasarlanması sonucunda subendotel dokudaki adeziv ve prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşıp trombüs oluşumunu tetikler (31). Endotel hasarı ile başlayan süreç, trombosit adezyonu, agregasyonu ve aktivasyonu ile devam eder. Bundan sonra yırtığın derecesi ve hiperkoagülabilite gibi faktörlere bağlı olarak, sessiz seyredebilir veya kararsız angina pektoris, akut miyokard infarktüsü, ya da ani ölümle sonlanabilir. Sonuçta plak yırtıldıktan sonra oluşan AKS'lerin ciddiyeti, meydana gelen trombüsün miktarı ile ilişkilidir. Yüzeyel plak hasarında USAP, plağının media tabakasına uzanan derin yırtıklarıyla ise klinik olarak MI gözlenir (32).

2.3. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Aterosklerozun etyopatolojisi kesin olarak aydınlatılamasa da, birçok risk faktörünün ateroskleroz gelişiminde rol oynadığı bilinmektedir (33). Yaş, cinsiyet, aile öyküsü gibi değiştirilemeyen; diyabetes mellitus (DM), hipertansiyon (HT),

hiperkolesterolemi, sigara, obezite, fiziksel inaktivite gibi değiştirilebilen klasik risk faktörleri vardır. Bununla birlikte hastanın, koagülasyon ve fibrinolitik aktivitesini (t-PA, PAI-1, fibrinojen), vasküler endotel fonksiyonlarını (homosistein, Lp(a)) ve inflamatuar yanıtı (hs-CRP) belirleyen yeni risk etmenleri de günlük pratiğimize girmeye başlamıştır (34).

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde KAH gelişiminin önlenmesi için, koroner arter hastalığı tanısı alanlarda da tekrarlayan olayların önlenmesi için gereklidir.

Avrupa Kalp Birliği (ESC) ve Amerikan Kalp Birliği (AHA) koroner arter hastalığı risk faktörlerini şu şekilde sınıflamışlardır (35):

Tablo 2.1. Avrupa Kalp Birliği (ESC) Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (35)

Yaşam tarzı (Değiştirilebilir Risk Faktörleri)	**Biyokimyasal veya Klinik Özellikler (Değiştirilebilir Risk Faktörleri)**	**Kişisel Özellikler (Değiştirilemez Risk Faktörleri)**
Doymuş yağ ve kaloriden zengin diyet	Kan basıncı yüksekliği	Yaş
Sigara	Plazma total ve LDL kolesterol düzeyinde yükselme	Erkek cinsiyet
Aşırı alkol tüketimi	HDL düşüklüğü	Erken yaşta KAH aile öyküsü (Erkek<55, Kadın< 65yaş)
Fiziksel hareketsizlik	Plazma trigliserid düzeyinde yükselme	Erken yaşta KAH ya da aterosklerotik hastalık
	Hiperglisemi, Diyabetes mellitus, Şişmanlık	
	Trombojenik faktörler	

Tablo 2.2. Amerikan Kalp Birliği Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (35)

Major bağımsız risk faktörleri	**Öngördürücü risk faktörleri**	**Olası risk faktörleri**
Sigara	Fiziksel hareketsizlik	Fibrinojen
Hipertansiyon	Obezite	CRP
Total kolesterol ve LDL de yükselme	Erken KAH olan aile öyküsü	Homosistein düzeyinde artma
HDL düşüklüğü	Etnik köken	Lipoprotein (a) düzeyinde yükseklik
Diyabetes Mellitus	Psikososyal faktörler	
İleri yaş		

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

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III) (36)

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

2. **Nonlipid risk faktörleri**

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

a. Hipertansiyon

b. Sigara içiyor olmak

c. Diyabetes Mellitus

d. Fazla kiloluluk/Obezite

e. Fiziksel inaktivite

f. Aterojenik diyet

g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri

a. Yaş

b. Erkek cinsiyet

c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

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

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

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

*DM varlığı koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.

2.3.1. Lipid Risk Faktörleri: Total kolesterol ve özellikle LDL kolesterol koroner arter hastalığı için major risk faktörleridir (37, 38, 39, 40). Trigliserid

yüksekliğinin de benzer şekilde risk faktörü olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (41). HDL kolesterolün ise koroner arter hastalığı için koruyucu olduğu bilinmektedir (42, 43, 44).

Tablo 2.3. Lipid düzeylerinin sınıflandırılması (NCEP ATP III)

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

Düşük Yoğunluklu Lipoprotein (LDL) Kolesterol

LDL kolesterol yüksekliğinin major aterojenik faktör olduğu ve LDL kolesterol düzeyinin düşürülmesinin koroner arter hastalığı riskini azaltığını gösteren birçok çalışma bulunmaktadır (37, 17, 45).

Total kolesterol seviyesi genellikle LDL kolesterol seviyesi ile ilişkilidir ve total kolesterol seviyesi ile koroner arter hastalığı riski arasında doğrusal bir ilişki vardır (39, 46).

NCEP ATP III'e göre tedavide primer hedef LDL kolesterolün düşürülmesidir (39). LDL kolesterolün düşürülmesi primer ve sekonder koruma için önemlidir. Hem ilaç hem de ilaç dışı tedavi ile LDL kolesterol düzeyi düşürülebilir. Diyetteki doymuş ve trans yağ asitlerinin ve kolesterol miktarının azaltılması, doymamış yağ asitleri ve lif oranının arttırılması, kilo kontrolünün sağlanması ve egzersiz ilaç dışı tedaviler arasındadır. İlaç tedavisinin majör üyesi HMG-CoA

redüktaz inhibitörleri (statinler)dir (47, 48, 49, 50, 51). Statinlerle ilgili yapılan çalışmalarda statin kullanımı ile koroner olaylarda belirgin azalma olduğu gözlenmiştir. Bazı çalışmalarda da statinlerin mortaliteyi azalttığı gözlenmiştir (47, 48, 50).

Güncel Kolesterol Tedavisi Araştırmacıları İşbirliği Çalışması (CTT - Cholesterol Treatment Trialists' Collaboration) LDL-K'nin düşürülmesiyle KAH sıklığında doza bağlı azalma olduğunu metaanalizle göstermiştir. LDL-K'deki her 10 mmol/L (≈ 40 mg/dL)'lik azalma KAH morbidite ve mortalitesinde %22'lik bir azalma anlamına gelmektedir (52). LDL kolesterol seviyesinin azaltılmasıyla, koroner lezyonun ilerlemesinin yavaşladığını hatta regresyona uğradığını gösteren çalışmalar da bulunmaktadır (53, 54).

NCEP ATP III, mevcut koroner arter hastalığı olanlarda LDL kolesterol seviyesinin 100 mg/dl ve altında tutulmasını önermektedir (39).

Amerikan Kalp Birliği (American Heart Association-AHA) LDL kolesterol seviyeleri >130 mg/dl olan tüm koroner kalp hastalarında kolesterol düşürücü tedavinin başlatılmasını önermektedir (55). LDL kolesterol seviyeleri 100-129 mg/dl arasında olan hastalarda kolesterol düşürücü ilaçların başlanıp başlanmaması henüz tam belirlenmemiştir. Bu hastalara ilaç dışı tedaviler önerilmelidir (17).

2013 yılında yayınlanan ATP IV kılavuzunda ise LDL-K için spesifik tedavi hedefi yerine statin yoğunluklu tedavi yaklaşımının üzerinde durulmuştur. ATP IV kılavuzunda, sekonder önlemede (aterosklerotik kardiyovasküler hastalığı olanlarda); LDL-K'ü ≥ %50 düşürecek şekilde yüksek doz statin (Atorvastatin 40- 80 mg, Rosuvastatin 20-40 mg) tedavisi önerilmektedir.

Primer önlemede ise;

1- ≥ 21y LDL-K ≥ 190 mg/ dl olan hastalarda yüksek doz statin tedavisi önerilmektedir.

2- 40-75y, LDL-K 70-189 mg/dl, KVH bulunmayan diyabetiklerde orta doz statin (Atorvastatin 10-20 mg, Rosuvastatin 5-10 mg, Pravastatin 40-80 mg, Simvastatin

20-40 mg, Fluvastatin XL 40-80 mg, Pitavastatin 2-4 mg, Lovastatin 40 mg) tedavisi önerilmektedir. Bu durum DM + ilave risk faktörü bulunan hastalarda da geçerlidir. 10 yıllık risk ≥ %7.5 ise yüksek doz statin tedavisi gerekmektedir.

3- 40-75y LDL-K 70-189 mg/dl, KVH ve diyabet hastalığı bulunmayanlarda 10 yıllık ASKVH riski belirlenmelidir. Bu risk ≥7.5 ise orta/yüksek yoğunluklu statin tedavisi, %5-7.5 ise orta yoğunlukta statin tedavisi önerilmektedir.

ATP IV de 10 yıllık tahmini KV risk skorunun hesaplanmasında; yaş, ırk, cinsiyet, total-K, HDL-K, sistolik kan basıncı, antihipertansif kullanımı, DM varlığı ve sigara kullanımı dikkate alınmaktadır (56).

Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein (HDL) Kolesterol Düşüklüğü

Birçok çalışmada plazma HDL düzeyi ile koroner olay gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişki olduğu belirlenmiştir. Bu ilişki hem erkekler hem de kadınlar için geçerlidir. Ortalama 1 mg/dl HDL düşmesi, KAH riskini % 2-3 artırmaktadır. HDL kolesterol düzeyinin 40 mg/dl altında olması koroner arter hastalıkları için risk faktörü iken HDL kolesterol seviyesinin 60 mg/dl üstünde olması koruyucu bir faktör olarak kılavuzlarda vurgulanmıştır (38, 39).

Yapılan çalışmalarda, HDL‘nin kolesterolü damardan uzaklaştırıp karaciğere taşıdığı, aşırı kolesterolü aterosklerotik plaklardan uzaklaştırarak plak oluşumunu engellediği belirtilmiştir (57).

Düşük HDL düzeylerine yol açan birçok faktör vardır. Bunlardan en önemlisi genetik faktörlerdir (58). Edinsel nedenler arasında ise sigara kullanımı, fiziksel inaktivite ve obezite sayılabilir (59, 60, 61). Bunların yanısıra beta blokörler, anabolik steroidler ve progestasyonel ajanlar gibi ilaçlar HDL kolesterolü düşürür. Plazmadaki HDL kolesterol ile trigliserid düzeyleri arasında tersine bir ilişki söz konusudur ve çeşitli hipertrigliseridemi ilen giden tablolara düşük HDL kolesterol de eşlik eder (62).

TEKHARF çalışması, toplumumuzda koroner kalp hastalığı için en iyi lipid öngörücüsünün total kolesterol/ HDL kolesterol oranı olduğunu belirtmiştir. Bu

çalışmaya göre total kolesterol/ HDL kolesterol oranında 2 birimlik artış, koroner olay ve ölüm riskini % 68 oranında yükseltmektedir (63).

Total kolesterol/ HDL oranının 5'in altında olması gerekir ve total kolesterol düzeyleri 200-250 mg/dL olanlara tedavi verilmelidir (64).

Türk Kalp çalışmasında, erkeklerin %74'ünde kadınların ise %53'ünde HDL düşüklüğüne rastlanmıştır (65). TEKHARF çalışmasında ise, Türk erişkinlerinin HDL kolesterol düzeyinin batı toplumlarına göre %20 daha düşük olduğu saptanmıştır. Kalıtsal faktörler, fiziksel inaktivite, abdominal obezite, hiperinsülinemi, alkollü içecek tüketiminin azlığı ve sigara kullanımı bu düşüklüğün nedeni olarak, gösterilmektedir (63).

Trigliseridler (TG)

Plazmada artmış TG düzeyleri, HDL düzeyinde azalmaya, kalıntı lipoproteinlerde artışa ve LDL düzeylerinde artışa yol açarak ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Açlıkta TG in en önemli temsilcisi VLDL, toklukta ise şilomikronlardır. Gıdalarla alınan TG'lerin barsaktan KC'e geçişi sırasında oluşan şilomikronların dokulardaki yıkım ürünleri şilomikron kalıntılarıdır. Şilomikron ve VLDL gibi TG'den zengin büyük lipoproteinler, endotelden geçemez. Bu nedenle kendi başlarına aterojenik değildir ancak bunların kalıntıları KAH gelişiminde önemli rol oynar (66). Güncel çalışmalarda tokluk TG'nin açlık TG'ye göre KVH riskini daha iyi öngördüğü bildirilmiştir (67, 68).

Yapılan prospektif çalışmaların metaanalizinde sınırda yüksek (150-199 mg/dl) ya da yüksek (≥200mg/dl) TG düzeylerinin KVH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (36, 69, 70).

Açlık TG düzeyi 150 mg/dL'yi aştığında KVH riski artar (71). Ancak, yaşam tarzı değişiklikleriyle TG düzeyi 200 mg/dL'nin altına düşürülemediğinde ve toplam KVH riski yüksek olanlarda ilaç tedavisi düşünülmelidir. Trigliserid düzeyini düşüren ilaçlar nikotinik asit, fibrat türevleri ve daha az derecede statinlerdir. TG düzeyini düşürmede statinlerin etkisi daha az olmasına rağmen, ölüm oranlarını ve KVH sonuçlarını iyi yönde etkilediğinden orta düzeyde yükselmiş TG düzeyini ve

toplam KVH riskini düşürmek için ilk tercih edilmesi gereken ilaçlardır (72). TG düzeyi ≥ 500 mg/dL ise akut pankreatit riski olduğundan TG düşürücü tedavi öncelikli olarak başlanmalıdır.

Aterojenik Dislipidemi

Aterojenik dislipidemi, TG ve apo-B yüksekliği, küçük yoğun dansiteli LDL partiküllerinde artış ve HDL düşüklüğü ile karakterize tablodur. Metabolik sendromda görülür, "Aterojenik lipoprotein fenotipi“ veya “lipid triadı” olarak da adlandırılır. Klasik LDL-K yüksekliği tedavide primer öneme sahip olmasına rağmen, aterojenik dislipidemi KAH risk faktörü olarak artan bir öneme sahiptir (73, 74).

Aterojenik dislipideminin her bir öğesinin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı uzun süreden beri tartışılmaktadır. Her öğenin bağımsız olarak aterojenik olduğuna dair kanıtlar mevcuttur. Birçok prospektif çalışma, yüksek serum TG seviyelerinin koroner kalp hastalığı için risk faktörü olduğunu belirtmektedir (69, 75). Düşük HDL kolesterol seviyelerinin de bağımsız bir risk faktörü olduğu birçok çalışmada gösterilmiştir (76, 77). Küçük yoğun LDL partiküllerinin klasik LDL kolesterolden daha aterojenik olduğunu öne süren çalışmalar da mevcuttur. Japonya’da yapılan bir çalışmada küçük yoğun LDL düzeyi yüksek olanlarda, diyabet varlığından bağımsız olarak daha fazla koroner kalp hastalığı görüldüğü belirtilmiştir (78). Aterojenik dislipidemi tedavisi için ilk ve en önemli basamak yaşam tarzı değişiklikleridir. Kilo kontrolü ve düzenli egzersiz ile hem aterojenik dislipidemi hem de metabolik sendromun diğer parametreleri geriler. Statinler, TG ve küçük yoğun LDL düzeylerini azaltıp, HDL kolesterol düzeyini yükselterek aterojenik dislipidemiyi tedavi eder. Nikotinik asit ve fibratlar da aterojenik dislipidemiyi düzeltir (17, 80).

2.3.2. Hipertansiyon

Sistemik hipertansiyon, hem koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür hem de ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla suçlanmaktadır (81). Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların %35’inden hipertansiyon sorumludur.

Hipertansiyonu olanlarda akut miyokard infarktüsü görülme riski normotansiflere göre 2-3 kat fazladır (82). Framingham Kalp Çalışması, 130-139/ 85-89 mmHg'lık kan basıncı değerlerinin 120/80 mmHg'dan düşük değerlere göre iki kat daha fazla kardiyovasküler risk taşıdığını belirtmiştir (83).

Yaş ilerledikçe arterlerin elastikiyeti azaldığı için sistolik basınç artar ve diastolik basınç azalır. Bu da nabız basıncının artması demektir. (Nabız basıncı=Sistolik basınç-Diyastolik basınç) Framingham Kalp Çalışmasına göre KAH riskini belirlemede nabız basıncı, sistolik ve diastolik basınçtan daha üstündür. Yaşlılarda KAH'nın daha fazla görülmesinde artmış nabız basıncının payı büyüktür (84).

Hipertansiyon insülin direnci, hiperinsülinemi, glukoz intoleransı, obezite, dislipidemi ve sol ventrikül hipertrofisi ile ilişkilidir. İzole hipertansiyon populasyonun %20 sinden azında görülür (85).

Hipertansiyon; bozulmuş endotel fonksiyonu, endotel lipoprotein geçirgenliğinin artışı, plak rüptürünü tetikleyen hemodinamik stres, artmış oksidatif stres, artmış miyokardiyal duvar stresi ve artmış miyokardiyal oksijen ihtiyacı gibi mekanizmalar ile koroner arter hastalığı riskini arttırmaktadır (84).

TEKHARF çalışması, erişkinlerde koroner olaylara bağlı ölümlerin en önemli etkeninin hipertansiyon olduğunu ortaya koymuştur. Sistolik kan basıncında her 20 mmHg'lik yükselme, koroner olaylarda %50, koroner olaylara bağlı ölümlerde 2 kattan fazla artışa neden olmaktadır (6).

Hipertansiyonu olup akut miyokard infarktüsü geçirenlerde infarktüs sonrası angina pektoris, sessiz miyokard iskemisi, kardiyak aritmiler ve kardiyojenik şok normotansiflere göre daha fazla görülür. Sistolik kan basıncında 25 mmHg lık yükselme reinfarktüs riskini %37 , diastolik kan basıncında 15 mmHg'lık yükselme ise %40 oranında artırmaktadır. Bu durum diğer risk faktörlerinden bağımsızdır (86).

Koroner arter hastalığı olan veya koroner bypass operasyonu yapılan hipertansiflerde 5 yıllık mortalite normotansiflere göre daha fazladır (87).

Yüksek Kan Basıncının Belirlenmesi Değerlendirilmesi ve Tedavisinde Ulusal Komite (The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Presure- JNC 8**)** kılavuzunda 60 yaş ve üzeri için, kan basıncı hedefinin 150/90 mmHg'nin altında olması önerilmektedir. 60 yaşından küçük olanlarda ise kan basıncı 140/90 mmHg'nın altında olmalıdır.

JNC 8 e göre hipertansiyon tedavisinde başlangıç ilaç tiazid diüretikler, Ca kanal blokerleri, ACE inhibitörleri ve ARB ler olmalı, alfa ve beta blokerler başlangıç tedavisi için ilk seçenek olmamalıdır (88).

2015 Hipertansiyon Uzlaşı Raporunda koroner arter hastaları için kan basıncı hedefi 140/90 mm Hg'nın altı olarak belirtilmiş, 130/80 mmHg'nın altına düşürülmesi önerilmemiştir. Tedavide ise ilk tercih olarak beta blokerler, ACE inhibitörleri, ARB veya kalsiyum kanal blokerleri önerilmektedir.

Diyabeti olan hastalarda tedavi hedefi 130-139/80-89 mmHg olarak belirtilmiş ve tedaviye ACE inhibitörü veya ARB ile başlanması önerilmiştir.

Kronik böbrek hastalığı olanlarda da hedef 140/90 mmHg'nın altıdır ancak hastada mikroalbuminüri varsa kan basıncının 130/80 mmHg'nın altına düşürülmesi gerekir. Kronik böbrek hastalığı olanlarda da tedavi için ilk tercih ilaç ACE inhibitörü ve ARB'dir.

2.3.3. Sigara

Sigara tüketimi KAH açısından en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Her iki cinste ve her yaş grubunda KAH'ı ile ciddi ilişkisi bulunmaktadır. Tek başına sigara içimi, KAH riskini 2-3 kat artırır ve diğer risk faktörlerinin varlığında risk daha da artar (89, 90). Yapılan çalışmalara göre sigara, KAH'a bağlı mortaliteyi %70 oranında artırmaktadır (91). Sigarada kullanılan filtrelerin KAH riskini azalttığına dair bir kanıt yoktur (92). Pasif sigara içiciliği; sigara içmeyen, sağlıklı, genç bireyler arasında bile koroner dolaşımda endotel disfonksiyonuna neden olabilmektedir (93). Yapılan çalışmaların bir metaanalizinde sigara içmeyen bir insanın, sigara dumanına maruz kalmasının riski % 20-30 artırdığı gösterilmiştir (94).

Sigara kullanımı ani ölüm, aort anevrizması, periferik arter hastalığı, iskemik ve hemorojik inme oranlarının artması ile de direkt ilişkilidir. Sigaranın bırakılması ile KV olaylarda düşüş görülür. Daha önceden sigara içen bir kişinin sigarayı bırakması ile KAH riski sigara içmeyen bir kişinin risk seviyelerine bir yılda ya da daha kısa sürede iner. 35 yaşında bir kişinin sigarayı bırakmasıyla, KV olayların azaldığı ve buna bağlı olarak yaşam süresinin 3-5 yıl uzadığı tespit edilmiştir (95). Sigaranın bırakılmasıyla, miyokard infarktüsü geçirmiş bir hastanın tekrarlayan olay riski azalır. Sigara kullanmaya devam eden bir hastayla karşılaştırıldığında riskin %50 oranında azaldığı görülmüştür (96, 97). Sigara içiciliği, mortalitenin en önemli önlenebilir nedenidir (17).

TEKHARF çalışması, sigara kullanımının ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Günde 10'dan fazla sigara tüketmek, koroner olay riskini 1.7 kat, herhangi bir nedene bağlı ölüm oranını 2-2.5 kat yükseltmektedir. Ülkemizde sigara içme alışkanlığı erkeklerde azalırken, kadınlarda ise artmaktadır (6). Sigara içmek oral kontraseptif ajanlarla sinerjistik etki gösterir. Oral kontraseptif ilaç kullanan genç kadınlar rölatif olarak daha yüksek risk altındadır.

Sigara, ani kan basıncı değişikliği yaparak, sempatik tonus üzerinde olumsuz etki göstererek, miyokard oksijen sunumunu azaltarak koroner kalp hastalığı riskini arttırır. Ayrıca uzun süreli sigara kullanımı LDL oksidasyonunu arttırır ve endotele bağlı koroner arter vazodilatasyonunu bozar (98). Bunların yanı sıra sigara, hs-CRP, homosistein ve fibrinojen düzeylerini, trombosit agregasyonunu, monositlerin endotele adezyonunu arttırır (99).

Yapılan çalışmalarda, sigaranın bırakılması yaş, cinsiyet, ülke farkından bağımsız olarak KAH mortalitesini % 36 azaltmıştır (100). Nurses Health Study, sigaranın KAH üzerine olan olumsuz etkisinin sigaranın bırakılması ile, 2-3 yıl içinde kaybolduğunu göstermiştir (101). Bu nedenle sigaranın bırakılması, kardiyolojide primer ve sekonder korumada en önemli girişimdir.

2.3.4. Diabetes Mellitus

Diyabet koroner kalp hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür ve erkeklerde riski iki, kadınlarda dört kat arttırır (36, 102).

Diyabetli hastalarda, diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili, artmış KV riskin en önemli sebebidir. Bu hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normale yakınken, LDL parçacıklarının daha küçüldüğü ve yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik özellik kazandığı saptanmıştır. Diyabetik dislipideminin diğer bileşenleri düşük HDL ve yüksek trigliserid seviyeleridir (103). Diyabet premenopozal kadınların koroner kalp hastalığı korunmasını ortadan kaldırır (102). Diyabetik erkekler ile karşılaştırıldığında, diyabetik kadınların tekrarlayan miyokard infarktüsü riski iki kat daha fazladır (104).

TEKHARF çalışması, ülkemizde Tip 2 Diyabet prevalansının erişkinlerde 2 milyona ulaştığını, diyabetli sayısının yılda ortalama % 6 arttığını ortaya koymuştur. Bu da kardiyovasküler sağlığımız için kaygı vericidir. Diyabetin, hipertansiyon, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 oranında yükselttiği gösterilmiştir. Diyabeti olmayan bireylerde, hiperinsülineminin koroner kalp hastalığı için bağımsız bir etken olduğu ortaya konulmuştur (6).

45-79 yaş arasındaki bireylerde HbA1c' deki %1'lik artışın kardiyovasküler olaylarda ve tüm nedenlere bağlı mortalitede %20-30'luk artışa neden olduğu EPIC Norfolk'un analizlerinde gösterilmiştir. Hiperglisemi kendi başına bu riske katkıda bulunsa da DM ve bozulmuş glukoz toleransı dislipidemi, hipertansiyon, obezite gibi risk faktörleriyle de ilişkilidir (105, 106).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) raporunda DM bir koroner arter hastalığı eşdeğeri olarak kabul edilmekte ve en yüksek risk kategorisine girmektedir. Miyokard infarktüsü hikayesi olmayan tip 2 DM hastalarındaki MI riskinin %20, mortalite riskinin %15 saptanması ve bu risk oranının diyabeti olmayan, MI öyküsü olan hastalarla benzer olması nedeni ile bu sonuca varılmıştır (107).

Birleşik Krallık İleriye Yönelik Diyabet Çalışması (United Kingdom Prospective Diabetes Study, UKPDS) tip 2 diyabetiklerde, yoğun tedavi alanlar ile

konvansiyonel tedavi alanları komplikasyon riski açısından karşılaştırmıştır. Bu çalışmada yoğun tedavi grubunda açlık kan şekeri hedefi <108 mg/dl'dir. Konvansiyonel tedavi grubuna ilaç tedavisi hiperglisemik semptomlar oluştuğunda veya açlık kan şekeri >270 mg/dl olduğunda eklenmiştir. 10 yıllık takip sonrasında mikrovasküler komplikasyonlarda önemli azalma gözlenirken makrovasküler komplikasyonlarda azalma saptanmamıştır (108).

Diyabetli hastalarda yoğun lipid kontrolü koroner arter hastalığı riskini azaltır. Bu nedenle Amerika Diyabet Birliği (ADA) ve NCEP diyabetik hastalarda LDL hedefini <100 mg/dL olarak belirlemiştir. KV olay geçiren diyabetli bireylerde bu değer <70 mg/dL olmalıdır.

2015 TEMD Diyabet kılavuzunda, glisemik hedefler, açlık plazma glukozu için 80-130 mg/dL, HbA1c için ≤%7 olarak belirtilmiştir (109).

HbA1c'de sağlanan %1 oranındaki düşmenin mikrovasküler komplikasyonlarda %30 azalma sağladığı gösterilmiştir (110).

2.3.5. Obezite

Obezite, tüm dünyada yaygın görülen bir sağlık sorunudur ve giderek büyük bir pandemi haline gelmektedir. Epidemiyolojik veriler her üç kişiden birinin obez kategorisine girdiğini göstermektedir. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre obezite, 1980 yılından günümüze kadar tüm dünyada iki kat artmıştır. Türk toplumunda obezite prevalansı, kadınlarda %30 gibi yüksek oranlara ulaşmıştır. TURDEP-I çalışmasında, obezite prevalansının kadınlarda %32,9, erkeklerde %13,2, genelde ise %22.3 olduğu belirlenmiştir.

TURDEP-I çalışmasından 12 yıl sonra sonra yapılan TURDEP-II çalışmasında, kadınlarda obezite sıklığı %44, erkeklerde %27 ve genel toplumda ise %35 bulunmuştur. Bu çalışmalara göre, son 12 yılda obezite genel toplumda %40, kadınlarda %34, erkeklerde ise %107 oranında artmıştır (111).

Obezitede ölçüt olarak en çok vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır. VKİ, vücut ağırlı(kg), boyun karesine (m^2) bölünerek elde edilir. VKİ'nin 30 kg/m^2 ve üzerinde olması obezite, 25-29,9 kg/m^2 arasında olması fazla kilolu olarak tanımlanır.

Obezite, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı mortalitede artışa neden olur (112, 113). 25 kg/m^2 üzerindeki VKİ'nde, her 5 kg/m^2 artış, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi %30, KV mortaliteyi de %40 arttırır (114).

Nurses Health Study (NHS)'de VKİ'ne göre KKH riski belirlenmiştir. Bu çalışmaya göre, VKİ 21'den küçük olanlarla karşılaştırıldığında, VKİ 21-22.9 kg/m^2 arasında olanlarda risk 1.2 kat, 23-24.9 kg/m^2 arasında olanlarda 1.5 kat, 25-28.9 kg/m^2 arasında olanlarda 2.1 kat, 29 kg/m^2 ve üzerinde olanlarda ise 3.6 kat artmıştır.

Santral (abdominal) obezite, bel çevresi ya da bel-kalça çevresi oranının arttığı obezite tipidir. Santral obezite, kalp-damar sağlığı açısından önemli bir risk faktörüdür. WHO'ya göre kadınlarda bel çevresinin 88 cm ve üzerinde olması, erkeklerde ise 102 cm ve üzerinde olması santral obezite olarak tanımlanır (111).

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi; diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, düşük HDL gibi koroner risk faktörlerinin metabolik tabanını oluşturur. Bu da insülin direnci sendromu veya metabolik sendrom olarak adlandırılır (115).

Metabolik sendrom için farklı tanı kriterleri tanımlanmıştır.

İnternational Diabetes Foundation (IDF)-2005, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

• Abdominal obezite (Bel çevresi: Avrupalı erkeklerde ≥ 94 cm, kadınlarda ≥ 80 cm) ve

Aşağıdakilerden en az ikisi

• Trigliserid ≥ 150 mg/dl

• HDL erkekte < 40 mg/dl, kadında < 50 mg/dl

• Kan basıncı ≥ 130/85 mmHg veya ilaç tedavisi altında HT

• Açlık kan glukozu ≥ 100 mg/dl veya daha önce Tip 2 diyabet tanısı

National Cholesterol Education Program (NCEP) Adult Treatment Panel III (ATPIII)-2001, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az üçü:

• Abdominal obezite (bel çevresi: erkeklerde > 102 cm, kadınlarda > 88 cm)

• Hipertrigliseridemi (≥150 mg/dl)

• Düşük HDL (erkeklerde < 40 mg/dl, kadınlarda < 50 mg/dl)

• Hipertansiyon (kan basıncı ≥ 130/85 mmHg)

• Hiperglisemi (açlık kan glukozu ≥ 110 mg/dl)

Dünya Sağlık Örgütü-1999, Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri

Aşağıdakilerden en az biri:

• İnsulin direnci

• Bozulmuş glukoz toleransı

• Aşikar diabetes mellitus

ve

Aşağıdakilerden en az ikisi:

• Hipertansiyon (kan basıncı > 140/90 mmHg veya antihipertansif kullanıyor olmak)

• Dislipidemi (trigliserid düzeyi > 150 mg/dl veya HDL düzeyi erkekte < 35 mg/dl, kadında < 39 mg/dl)

• Abdominal obezite (BKİ > 30 kg/m2 veya bel/kalca oranı erkekte > 0.90, kadında > 0.85)

• Mikroalbuminüri (idrar albumin atılımı > 20 mcg/dk veya albumin/kreatinin oranı > 30 mg/g)

TEKHARF çalışmasına göre, ülkemizde 9.2 milyon kişide metabolik sendrom vardır. Metabolik sendrom görülme sıklığı, erkeklerde %28 iken kadınlarda

%40 dır. KAH bulunan bireylerin % 53'ünde aynı zamanda metabolik sendrom da vardır (6).

Obezite, insülin direnci, hiperinsülinemi, tip 2 diyabet, hiperlipidemi, düşük HDL kolesterol, hipertansiyon, , protrombik faktörler ve sol ventrikül hipertrofisi ile birliktelik gösterir (116). Hipertansiyon, dislipidemi, hiperglisemi gibi konvansiyonel risk faktörlerinin sıklıkla obeziteye eşlik etmesi, obezitenin bağımsız bir risk faktörü olup olmadığı konusunda kuşkulara neden olmuştur (117). Yapılan çalışmalarda görülmüş ki, az miktarda kilo kaybı bile, metabolik risk faktörlerini düzelterek KAH riskini düşürür. Yüzde onluk kilo kaybı, dislipidemi, hipertansiyon ve hiperglisemide anlamlı bir düşüşe neden olmaktadır, yani kişi ideal kilosuna gelemese bile riskini azaltabilmektedir (118).

Kilo kaybı insülin duyarlılığını arttırarak hiperglisemiyi düzeltir ve diyabetli hastalarda HbA1c'yi düşürür, hipertansiyonu ve hiperlipidemiyi düzeltir, HDL kolesterolü arttırır (6). Bu nedenle obez hastalar kilo vermeleri yönünde teşvik edilmeli ve diyetisyene yönlendirilmelidir.

2.3.6. Fiziksel İnaktivite

Fiziksel inaktivite, koroner kalp hastalığı için majör risk faktörüdür ve riski yaklaşık olarak iki kat artırır. Kardiyovasküler nedenli ve diğer tüm nedenlere bağlı ölümler ile haftalık yapılan egzersiz miktarı arasında doza bağlı bir ilişki tespit edilmiştir (119).

Amerikan Kalp Derneği 1992 yılında, "inaktivitenin KAH riskini arttırdığını" ve düzenli yapılan egzersizin koroner mortaliteyi azalttığını belirterek "sedanter yaşam tarzı"nı değiştirilebilir risk faktörleri arasında saymaktadır (120).

Düzenli fiziksel aktivite, kilo kaybına neden olur (121), dislipidemiyi düzeltir, HDL kolesterol miktarını arttırır (122), insülin duyarlılığını arttırır (123), arterial kan basıncını düşürür (124, 125), endotele bağlı vazodilatasyonu (126) ve fibrinolitik aktiviteyi arttırır (127). Bu nedenle terapötik yaşam tarzı değişikliğinde fizik aktivitenin önemli bir yeri vardır.

Yapılacak fizik aktivitenin sıklığı, süresi ve tipi de önemlidir (128). Düzenli olarak, haftada 5 gün, yarım saati geçecek şekilde hızlı yürüme, merdiven çıkma, yüzme, bisiklete binme, dansetme gibi orta şiddette egzersiz, koroner kalp hastalığı riskini azaltmaktadır (129).

2.3.7. Aterojenik Diyet

Ölümün en önemli önlenebilir nedenleri arasında sigara kullanımı, aterojenik diyet ve fiziksel inaktivite sayılabilir (130). Yapılan çalışmalarda kolesterolden ve hayvansal yağlardan zengin beslenen toplumlarda koroner kalp hastalığının daha yüksek oranlarda görüldüğü tespit edilmiştir. Buna karşılık, balık ve sebze ağırlıklı beslenen toplumlarda koroner kalp hastalığı oranı düşüktür (131).

Lyon Diyet Kalp Çalışması alfa-linoleik asitten zengin olan Akdeniz tipi diyet ile batı tipi diyeti karşılaştırmıştır. Buna göre, diğer risk faktörlerinde belirgin değişiklik olmaksızın, tekrarlayan kardiyak olaylarda riskin % 65 oranında azaldığı saptanmıştır (132).

Koroner hastalıklardan korunmada, dislipidemi, hipertansiyon, diyabet ve obezitenin tedavisinde ilk adım diyet değişikliği olmalıdır (17). Doymuş yağ, kolesterol ve sodyumdan fakir, meyve ve sebzelerden yüksek, dengeli bir diyet önerilmelidir. Yağdan çok fakir diyetlerin tolere edilmesi zor olduğu gibi uzun dönem güvenilirliği şüphelidir (133).

Diyetin kalorisi, ideal vücut ağırlığını devam ettirecek şekilde olmalıdır ve yağ içeriği toplam kalorinin % 30'unu geçmemelidir. Balıklardan elde edilen tekli doymamış yağlar ve omega-3 yağ asitleri iyi bir kalori kaynağıdır (134). Koroner arter hastalığı veya dislipidemisi olan hastalar için günlük doymuş yağ oranı %7'yi geçmemeli ve diyetle alınan günlük kolesterol miktarı 200 mg dan az olmalıdır (36).

2.3.8. Yaş ve Cinsiyet

KAH insidansının yaşla birlikte arttığı bilinmektedir (135). Son yıllarda daha genç yaşlarda da görülme sıklığı artmıştır. Yapılan çalışmalarda KAH risk faktörlerinin daha çok yaşlı hastalarda görüldüğü izlenmiştir. Tutulan damar sayısına

göre karşılaştırıldığında ise gençlerde tek damar hastalığının daha fazla görüldüğü tespit edilmiştir (136, 137).

ACC/AHA kılavuzlarına göre erkeklerde 45 yaş ve üstü, kadınlarda 55 yaş ve üstü KAH için önemli bir risk faktörüdür.

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasına göre, yaş en önemli bağımsız risk faktörüdür ve her 1 yaş artışı KAH riskini erkeklerde %6,6, kadınlarda ise %4,7 arttırır (63, 138).

Kadınlarla erkekler karşılaştırıldığında premenapozal kadınlarda KAH riski, kendinden 10 yaş genç bir erkek ile aynıdır (139). Menopozdan sonra kadınlar için risk artar, ancak aynı yaştaki erkeklere göre risk daha düşüktür (140). Kontraseptif ilaç kullanan veya erken menopozlu kadınlarda da risk artmaktadır. MI'ne neden olan risk faktörlerinin araştırıldığı, 52 ülkede yapılan INTERHEART çalışmasında, 60 yaşından genç kadınlarda dislipidemi ve sigara gibi bazı risk faktörlerinin erkeklere oranla daha az bulunduğu görülmüştür. Bu çalışmaya göre; 60 yaşın altındaki kadınlarda MI prevalansının erkeklere oranla düşük olması %80 oranında bu risk faktörlerinin azlığına bağlıdır (141). Erkek cinsiyette ve yaşlılarda riskin artmış olması, değiştirilebilir risk faktörlerinin daha yoğun şekilde tedavi edilmesini gerektirir.

2.3.9. Aile Öyküsü

Birinci derece akrabada erken yaşta KAH öyküsü olması, (baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce) KAH için risk faktörü olarak kabul edilir (38, 39). Aile öyküsünün pozitif olması, o kişide ateroskleroz gelişim riskini 1,3- 1,6 kat arttırmaktadır (17, 19). Aile öyküsünün önemi; KAH na erken yaşta yakalanan akraba sayısının artmasıyla veya aile bireylerinin KAH na yakalanma yaşı düştükçe artar (142, 143).

2.3.10. Zihinsel Stres ve Depresyon

Zihinsel stres sempatik sinir sistemini uyarır ve adrenalin salgısını arttırır. Bu da kalp hızını, kan basıncını, solunum sayısını ve plazma glukozunu arttırır. Ayrıca miyokardın oksijen ihtiyacını artırır ve miyokard iskemisini kötüleştirebilir. Zihinsel stres ile trombosit ve endotel disfonksiyonu arasında ilişki olduğunu ve stresin ventrikül aritmilerini indüklediğini gösteren çalışmalar mevcuttur (144, 145).

Depresyon; KAH için majör risk faktörleri olan hipertansiyon, sigara içimi, fiziksel inaktivite prevalansını artırmaktadır (146).

2.4. Yeni Risk Faktörleri

2.4.1. Homosistein

Diyette alınan proteinlerin işlenmesi sırasında metiyoninden üretilen, protein sentezine katılmayan, sülfür içeren bir aminoasittir. Erişkinler için normal plazma düzeyleri 5-15 µmol/L olup; 15-30 µmol/L arasındaki değerler hafif, 30-100 µmol/L arasındaki değerler orta, 100 µmol/L'nin üzerindeki değerler ağır hiperhomosisteinemi olarak değerlendirilmektedir. Plazma homosistein düzeyleri genetik ve çevresel faktörler tarafından belirlenmektedir (147). Homosistein birikimi metabolize edici yolaklardaki bloğa bağlı olarak gelişir. Metiyonin-homosistein metabolizmasında Sistatyonin beta-sentaz, N5,N10-metilentetrahidrofolat redüktaz (MTHFR), metiyonin sentaz üç anahtar enzim olarak; folat, B6, B12 substrat ya da kofaktör olarak fonksiyon gösterir. Yapılan çalışmalara göre, homosistein konsantrasyonları ile B vitaminleri arasında ters bir ilişki gösterilmiştir. Günde 400 mcq dozunda folik asit homosistein düzeylerini yaklaşık % 25 düşürebilir. Vitamin B12 ilavesi de % 7 ek düşüş sağlar (148). Sistatyonin beta sentaz enzim eksikliği, sigara içiciliği, yoğun kahve ya da alkol alımı, renal yetmezlik, vitamin eksiklikleri, B vitamin metabolizmasını bozan ilaç kullanımı (gemfibrozil gibi), folik asit antagonisti olan ilaç kullanımı, malign hastalıklar, hipotroidizm hiperhomosisteinemiye neden olur (149).

Hiperhomosisteineminin düz kas hücre proliferasyonu ve endotel hasarı yoluyla ateroskleroza neden olduğu düşünülmektedir (150, 151). Homosistein artışı

ile endotel disfonksiyonu gelişir, LDL kolesterol daha hızlı okside olur, arteriyel vazodilatasyon bozulur, trombosit aktivasyonu artar, interlökin 8 miktarı artarak inflamasyon hız kazanır ve oksidatif stres artar (152).

Bazı çalışmalarda hafif ve orta homosisteineminin; KAH, PAH ve stroke için risk faktörü olduğu belirtilmiştir (153). Erken yaşta KAH geçiren ebeveynlerin çocuklarında homosistein düzeylerinin yüksek olduğu bildirilmiştir (154). Homosistein yüksekliği, koroner aterosklerozdan çok trombüsün aracılık ettiği olaylarla ilişkilidir (45).

Boushey ve Malinow'un çalışmalarında homosisteinin ateroskleroz için bağımsız bir risk faktörü olduğu güçlü bir şekilde gösterilmiştir ve semptomatik vasküler hastalığı olan bireylerin %15-50'sinde hiperhomosisteinemi saptanmıştır (79, 155). Homosistein düzeyindeki 5 µmol/l'lik bir artışın KAH riskini erkeklerde %60, kadınlarda %80 oranında arttırdığı tahmin edilmektedir. İsviçre Kalp Çalışması'nda, homosistein düzeyleri (kontrol vakalarında 9,1±3,2µmol/l, üç damar hastalığı olan vakalarda 12,4±5,4µmol/l) ile KAH arasında güçlü bir ilişki olduğu belirtilmiştir (156).

2.4.2. C-Reaktif Protein (CRP) – hs CRP

CRP akut infeksiyon ve inflamasyon durumunda salgılanan bir akut faz reaktanıdır. İmmun sistemdeki rolü fosfokolinlere bağlanarak kompleman sistemini aktive etmektir. CRP yüksekliği, plakta lipid birikmesini tetikleyen inflamasyonun bir belirtecidir. Ayrıca doğrudan etkileri ile endotel işlev bozukluğuna da yol açmaktadır (33). CRP'nin başlangıçta IL-6'a ya yanıt olarak yalnızca karaciğer tarafından sentez edildiği bilinmesine rağmen, yeni bulgular CRP'nin koroner arter düz kas hücrelerinden ve hastalıklı damardan üretildiğini göstermiştir (157).

CRP, inflamatuar reaksiyonda birçok olayı aktive eder. İnflamasyonun bir belirteci olmakla birlikte lokal adhezyon moleküllerinin ekspresyonunun arttırarak, endotel nitrik oksit biyoaktivitesinin azaltarak, makrofajların LDL alımını etkileyerek damarın zedelenmesini kolaylaştırır (158).

KV hastalık göstergesi olarak, hs-CRP, CRP'ye göre daha güvenilir sonuçlar vermektedir (159).

Hs-CRP yüksekliği ile AMI, inme, PAH ve ani ölüm riski arasında bağımsız olarak ilişki olduğu gösterilmiştir (160).

Hs-CRP yüksekliği, tekrarlayan koroner olaylar, anjiyoplasti sonrası trombotik olaylar ve koroner bypass sonrası kötü prognozla da ilişkilidir (161). Ridker ve ark. tarafından yapılan çalışmalarda hem kadınlarda hem de erkeklerde hs-CRP yüksekliğinin KV risk artışı ile ilişkili olduğu, Total Kolesterol ve HDL Kolesterol düzeyine dayanarak saptanan riske ek katkıda bulunduğu öne sürülmüştür (162).

2003 yılında Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezi (CDC) ile AHA, hs-CRP'nin inflamasyonun sensitif bir göstergesi olduğunu ve KV risk faktörlerine ilave edilebileceği açıklanmıştır (163).

Hs-CRP değerlendirmesinde AHA, hs-CRP düzeyinin 1 mg/l nin altında olmasını düşük, 1-3 mg/l arasında olmasını orta, 3 mg/l nin üzerinde olmasını yüksek KV risk olarak olarak belirtmiştir.

2.4.3. Fibrinojen

Fibrinojen, CRP gibi bir akut faz reaktanıdır. Karaciğerde sentezlenir. Glikoprotein yapısındadır. Trombosit agregasyonunu, pıhtılaşma faktörlerinin aktivasyonunu ve düz kas hücre proliferasyonunu uyarır (164).

HT, diyabet, sigara, obezite, dislipidemi ve menopoz gibi KV risk faktörleri, fibrinojen yüksekliği ile ilişkilidir. Egzersiz yapan, hormon replasman tedavisi alan ve HDL kolesterol düzeyi yüksek olan kişilerin fibrinojen düzeyleri düşük bulunmuştur (165, 166).

Fibrinojen düzeyi arttıkça KV risk artar (167).

2.4.4. Lipoprotein (a)

Apoprotein a'nın disüllfid bağı ile LDL'ye bağlanması ile Lipoprotein (a) oluşur. Plazminojen ve plazmine yapısal olarak benzeyen apo A, protrombotik ve antifibrinolitik etki gösterir. Ayrıca Lp (a) damarın intima tabakasında birikerek aterogenez oluşumuna katkı sağlar.

Hipotiroidi, akromegali, inflamasyon, böbrek yetmezliği ve tiaglitazon kullanımı Lp (a) düzeylerini arttırır. Renal hastalıklarda ve diyabetik nefropatili hastalarda da proteinüri ile doğru orantılı olarak Lp(a) düzeyi artmaktadır (168, 169).

Hipertiroidi ve ciddi karaciğer hastağı varlığında ise Lp (a) düzeyi azalmaktadır.

30 mg/dl üzerindeki Lp (a) değerleri KAH için risk faktörü olarak kabul edilmektedir.

Yapılan çalışmalarda Lp(a) yüksekliği ile KAH, anjioplasti sonrası gelişen restenoz, PAH, serebrovasküler hastalıklar arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (170, 171, 172, 173). Bu çalışmaların aksine, Lp(a) yüksekliği ile KAH arasında ilişkinin saptanmadığı çalışmalar da vardır (174, 175).

2.4.5. Ürik Asit

Serum ürik asit düzeyi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi ilk olarak Gertler ve arkadaşları 1951 yılında göstermişlerdir. Ürik asit düzeyi ile her biri kardiyovasküler hastalık için birer risk faktörü olan obezite, hipertansiyon, diyabetes mellitus, dislipidemi, ileri yaş ve erkek cinsiyet arasında kuvvetli bir ilişki bulunmaktadır (176). Obezite, renal ürat klirensini azaltır ve ürik asit yapımını arttırır. Tedavi edilmemiş hipertansif hastaların % 22-38'inde hiperürisemi vardır. Primer hipertansiyonu olan hastalarda da renal ürat klirensi düşüktür (177). Hipertrigliseridemisi olan hastaların %80'inde hiperürisemi vardır.

Hipertansiyonlu ve hiperürisemili hastaların, ürik asidi normal olan hastalara göre KAH'na ya da SVH'lara yakalanma oranı 3-5 kat daha fazladır (178).

Ürik asit ile diğer KV risk faktörleri arasındaki ilişkinin yanısıra, ürik asidin farklı mekanizmalar ile de KAH riskini arttırdığı bilinmektedir. Bu mekanizmalar (176, 179);

- Glomerüllerde afferent arteriollerde kalınlaşmaya neden olur, renin anjiyotensin sistemini aktive eder.
- Endotelden nitrik oksit (NO) üretimini engelleyerek endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar.
- İnsan vasküler düz kas hücre çoğalmasını ve C-reaktif protein (CRP) sentezini uyarır.
- Platelet adezyonunu ve parçalanmasını artırır.
- Trombüs oluşumunu artırır.
- Oksidatif stres ve serbest oksijen radikalleri oluşumunda rol oynar.
- Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL) oksidasyonunu artırır ve lipid peroksidasyonunda rol oynar.

2.5. Akut Koroner Sendrom

Bir koroner arterin kan akımındaki ani bozulmaya bağlı olarak, beslediği miyokard bölgesinde oluşan iskeminin neden olduğu klinik durum akut koroner sendrom olarak adlandırılır (179). Akut koroner sendrom, Kararsız (unstabil) Angina Pektoris (KAP), ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STYMI) ve ST Yükselmesiz Miyokard İnfarktüsü (NSTYMI)' ne ortak olarak verilen bir isimdir. STYMI, tüm akut koroner sendromların dörtte birini oluşturur. Geri kalanını ise KAP ve NSTYMI oluşturur (181).

2.5.1. ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STYMI)

İstirahatle ve nitrogliserin ile geçmeyen, 20 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı ile EKG'de ardışık iki veya daha fazla derivasyonda 1 mm ve daha fazla (V2-V3 için erkeklerde 2 mm, kadınlarda 1,5 mm ve daha fazla) ST segment yükselmesi olması veya yeni gelişen sol dal bloğu olması STYMI'ı düşündürür. ST segment yükselmesi genellikle koroner arterdeki akut total tıkanıklığın bir göstergesidir. Koroner arterdeki tıkanıklıktan 15–30 dakika sonra miyokard nekrozu gelişmeye

başlar. Miyokard nekrozu, subendokardiyumdan subepikarda doğru ilerler (181). Koroner trombozisde, başlangıçta oklüzyon trombosit kümelenmesine bağlıdır. Daha sonra fibrin, trombosit tıkacının sağlamlaşmasını sağlar. Tedavide fibrinolitik ajanlarla veya anjioplasti ile hızlı ve kalıcı rekanalizasyon sağlanması hedeflenir (3, 5, 182, 183).

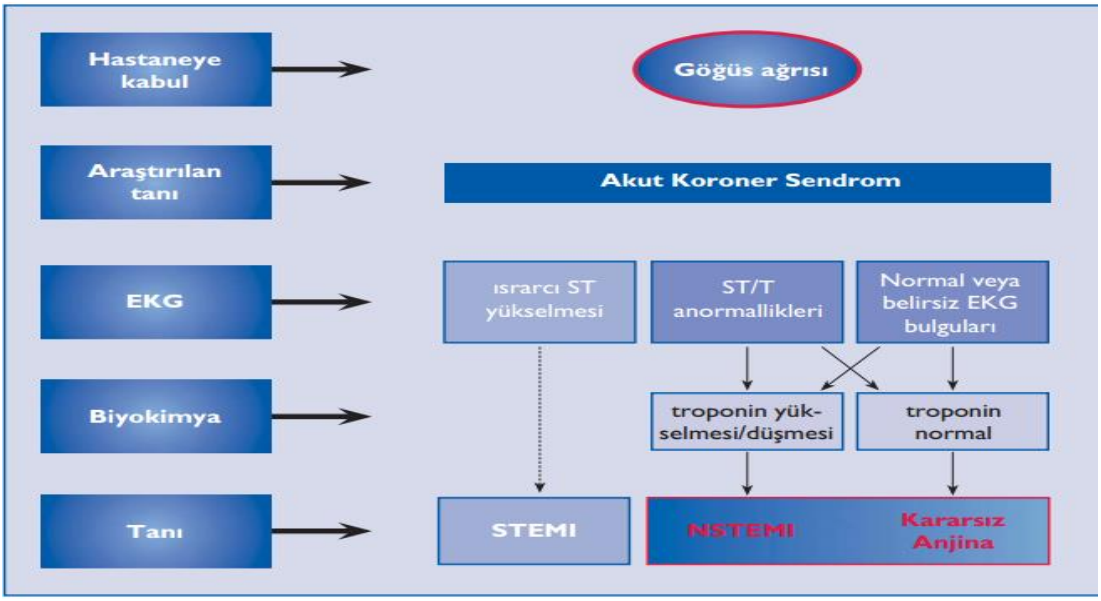
2.5.2. ST Segment Yükselmesiz Akut Koroner Sendrom (NSTY-AKS)

Akut göğüs ağrısı bulunan, ama sürekli (>20 dakika) ST segment yükselmesi bulunmayan hastalar NSTY-AKS tanısı alır. Bu hastaların EKG'sinde sürekli veya geçici ST segment çökmesi, T dalgasının tersine dönmesi, düz T dalgaları görülebiliceği gibi normal EKG bulguları da görülebilir (184).

Kararsız anjina pektoris (KAP) ve ST yükselmesiz miyokard infarktüsü (NSTYMI) olmak üzere iki gruba ayılır :

20 dakikadan uzun süren istirahat anjinası, son iki ay içinde yeni başlayan egzersiz anjinası, son zamanlarda şiddeti, süresi ve sıklığı artan egzersiz anjinası ya da infarktüsten sonra olan anjina KAP olarak değerlendirilir (3). KAP'ta miyokardiyal nekroz henüz gelişmemiştir. Bu nedenle erken dönemde tanı ve tedavi ile miyokard nekrozu önlenebilmektedir.

NSTYMI; KAP kliniğine ilave olarak kardiyak belirteçlerin yüksekliğinin eşlik ettiği akut koroner sendrom tipidir. NSTYMI nekroz subendokardiyaldir. Koroner arter trombüs ile tama yakın tıkanmıştır ancak kendiliğinden ya da trombolitik tedavi ile açılmıştır (185).



Şekil 2.1. AKS spektrumu. EKG = elektrokardiyogram; NSTEMI = ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü; STEMI= ST-yükselmeli miyokard enfarktüsü (184).

2.6. Gençlerde Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendromlar gençlerde ve genç erişkinlerde nadir görülür. Framingham Kalp Çalışması'nda 10 yıllık takip boyunca miyokard enfarktüsü insidansı, 30-34 yaş arası erkeklerde binde 12.9, 35-44 yaş arası kadınlarda ise binde 5.2 olarak bulunmuştur. Buna karşılık 55-64 yaş arası erkek ve kadınlardaki insidans 8 ila 9 kat fazladır (8). Başka bir çalışmada da KAH olan kişilerin sadece %3'ünün 40 yaş altı genç populasyondan oluştuğu tespit edilmiştir (186, 187).

Risk faktörlerinin prevalansı genç erişkinlerde giderek artmaktadır ve bu yaş grubunda yakın gelecekte KAH'da belirgin bir artış olacaktır.

Geleneksel olarak kalp hastalıkları için en önemli risk faktörü olarak tanımlanan sigara içme alışkanlığı, gençlerde ve genç erişkinlerde giderek artmaktadır. Framingham Kalp Çalışması'nda 35 ila 44 yaş arası sigara içen kişilerin, aynı yaş grubunda sigara içmeyenlere göre KAH için rölatif riskinin yaklaşık 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (205).

Obezite de genç bireylerde her geçen gün giderek artan bir problem haline gelmektedir. KAH'ı için risk faktörü olan insülin direnci, Amerika'da okul çağı çocukların %24'ünde gözlenmiştir. Metabolik sendrom ve insülin direnci MI geçiren genç bireylerin üçte ikisininde bulunmaktadır (186, 188).

Dislipidemi de genç yaşta KAH olanlarda sık görülen bir risk faktörüdür. Yapılan bir çalışmada, kendi yaş ve cinsiyet grubuyla karşılaştırıldığında, ilk miyokard infarktüsü ile başvuran gençlerin trigliserid ve lipoprotein(a) düzeyleri yüksek, HDL düzeyi ise düşük saptanmıştır. Ayrıca bu kişilerin birinci dereceden akrabalarında da lipoprotein(a) düzeylerinde yükseklik görülmüştür (189).

Lipoproteinlerin aterojenik alt fraksiyonları (küçük yoğun LDL, Lp(a) gibi), artmış fibrinojen ve homosistein, anormal kan viskozitesi daha az araştırılmış risk faktörleridir. Bir çalışmada (190), artmış Lp(a) ve homosistein düzeylerinin genç erkeklerde KAH gelişimi için bağımsız risk faktörleri olduğu gösterilmiştir. Buna rağmen genç kadınlarda, bu iki faktörün sinerjistik etkileşerek KAH riskini arttırdığı düşünülmektedir.

Emosyonel stres ve agresif kişiliğin de genç yaş grubunda KAH prevalansı ile ilişkili olduğunu gösteren çalışmalar vardır. CARDIA (Coronary Artery Risk Development in Young Adults Study) çalışmasında, genç erişkinlerde psikososyal stres ile MI ve koroner arter kalsifikasyonu arasında ilişki olduğu gösterilmiştir (191).

Bağ dokusu hastalıkları, aort diseksiyonu, koroner arter anevrizması ve trombüs oluşumu da ateroskleroz olmaksızın miyokard hasarına neden olur (186, 192).

Takayasu arteriti, aorta ve pulmoner arterlerin büyük dallarını tutan granülamatöz bir vaskülittir. İzole koroner tutulum hastaların %5'inden azında görülür. Takayasu arteritinde KAH için ortalama yaş 24 olarak belirtilmiştir (193).

Dev hücreli arteritte koroner arter tutulumu nadiren görülür. Buna rağmen MI ile ilişkili vakalar vardır (194).

Çocukluk döneminde görülen Kawasaki hastalığı, koroner anevrizma ve diseksiyon yaparak akut MI'a yol açabilir. Kawasaki hastalığının akut atakları sonrası damarlarda endotel disfonksiyonu görülür. Endotel disfonksiyonu, aterosklerozun gelişimini kolaylaştırabilir (5, 195).

Sistemik lupus eritematozus (SLE), immün kompleksler ve kompleman aktivasyonu ile endotel disfonksiyonuna yol açar. SLE'de bulunan otoantikorlar ve antifosfolipid antikor (AFA), okside LDL'yi arttırır, aterosklerozun gelişimine ve protrombotik durumun oluşmasına neden olur (196).

Büyük, orta ve küçük boy damarların vasküliti olarak bilinen Behçet hastalığı da MI'a neden olabilir (197). Geri ve ark, tarafından yapılan çalışmada, behçet hastalarındaki kalp patolojileri araştırılmış ve normal populasyona göre anlamlı derecede yüksek (%6) kalp patolojisi bulunmuştur. Kalp tutulumlarının % 19'u intrakardiyak trombüs, % 17'si miyokart infarktüsü şeklindedir (198).

AKS tanısı ile gelen genç hastalarda madde bağımlılığı da mutlaka akla getirilmelidir. Kokain kullanımı sonrası komplikasyon ile acil servise başvuran hastaların %6'nda MI tespit edilmiştir. Kokain, koroner vazospazma ve hiperkoagülopatiye neden olarak MI'ı tetikleyebilir (186, 192, 199). Esrar, trombosit agregasyonunu arttırarak ve miyokardial oksijen sunumu bozarak MI ne neden olabilir. Marijuhana ise içeriğindeki 9-tetrahidrokannabinol ile karboksi hemoglobin düzeyini arttırır ve miyokardiyal oksijen sunumunu azaltır. Sentetik bir kannabinoid olan bonzai de MI' ne neden olur ancak bunu hangi mekanizma ile yaptığı henüz net değildir (200).

Kazanılmış ve konjenital hiperkoagülopati, daha çok venöz sistemde olmak üzere, tromboz oluşumunu kolaylaştırır. Trombüs oluşumunda arteriyal ve venöz sistemde farklı etyolojiler rol oynamaktadır. Arteriyel sistemde endotel hasarı ve trombosit fonksiyon bozukluğu trombozu tetiklerken venöz sistemde daha çok staz ve pıhtılaşma sistemine ait bozukluklar tromboz gelişimine neden olur. FVL, protrombin gen mutasyonu, MTHFR gen mutasyonu, nefrotik sendrom, protein C, S eksiklikleri, antitrombin III eksikliği, antifosfolipid antikor sendromu ve doğum kontrol ilacı kullanımının hiperkoagülopati ve tromboza neden olduğu aşikardır.

Ancak genç yaşta görülen AKS'daki rolünün ne olduğu net olarak bilinmemektedir (201, 202).

Gençlerde görülen miyokard infarktüsü iki grupta incelenebilir. Birincisi tek damarda tek lezyonun görüldüğü ve bu lezyonun akut olarak rüptürüne bağlı olarak gelişen MI. Sistolik fonksiyonları nispeten korunduğu için bu grubun uzun dönem prognozu çok iyidir. İkincisi ise üç damar hastalığının bulunduğu, önlemlere rağmen aterosklerozun ilerlemesinin yavaşlatılamadığı gruptur. Bu grupta prognoz daha kötüdür. Neyse ki genç MI'ların yalnızca küçük bir kısmı bu grupta yer alır.

Yapılan birçok çalışmada da yaşlılarla kıyaslandığında, gençlerde görülen MI'da tek damar tutulumunun daha fazla olduğu, prognozun daha iyi olduğu, yapılan koroner anjiografilerinde normal angiografi bulgularının veya %70'in altında stenoz gibi anjiografi sonuçlarının daha sık olduğu belirtilmiştir (203, 204).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Akut koroner sendrom (Kararsız angina pektoris, non-ST yükselmeli miyokard infarktüsü ve ST yükselmeli miyokard infarktüsü) tanısı kesinleşmiş genç erkek ve kadınlarda risk faktörlerinin dağılımını değerlendirmek için çalışmanın yapılması planlandı. 25.12.2014 tarih ve 10 sayılı Etik Kurul onayı, Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulundan alınarak çalışma başlatıldı. Çalışma Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda tek merkezli olarak yürütüldü. Aralık 2014 ile Aralık 2015 tarihleri arasında akut koroner sendrom tanısı ile koroner yoğun bakıma kabul edilen kırk yaş ve altındaki hastalar çalışmaya dahil edildi. Belirtilen tarihler arasında çalışma kriterlerini taşıyan toplam ardışık 59 hasta çalışmaya dahil edildi. Kardiyovasküler hastalık gelişiminde etkili geleneksel ve yeni risk faktörlerini (Yaş, cinsiyet, medeni durum, meslek, tanı, diyabet, hipertansiyon, dislipidemi, koroner arter hastalığı aile öyküsü, sigara kullanımı, madde bağımlılığı, kronik hastalık, vaskülit, otoimmun hastalık varlığı, kadın hastalar için oral kontraseptif kullanımı, polikistik over sendromu, menstrual siklus düzeni) içeren bir form dolduruldu.

AKS olarak değerlendirilmiş olan hastalar, EKG bulguları ve kardiyak enzim düzeylerine göre ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STYMI), ST yükselmesiz miyokard infarktüsü (NSTYMI) ve kararsız angina pektoris (KAP) olmak üzere üç farklı gruba ayrıldı. 30 dakikadan uzun süren istirahat anginası ile acil servise başvurmuş, EKG'de ardışık en az iki derivasyonda ST yükselmesi olan (göğüs derivasyonlarında ≥2 mm, extremite derivasyonlarında ≥1 mm) ve kardiyak enzim düzeyleri yükselmiş olan 48 hasta STYMI grubuna, ST yükselmesi olmadan (dinamik ST-T degisikliği ile) kardiyak enzimleri yükselmiş olan 7 hasta NSTYMI grubuna dahil edildi. Son 48 saat içinde istirahat anginası olup, ST-T değişikliği gözlenen, ancak miyokard nekrozunu yansıtan kardiyak enzim düzeyleri tekrarlayan ölçümlerde normal olarak saptanmış olan 4 hasta KAP grubunu oluşturdu.

Hipertansiyon varlığı, kan basıncının sistolik >140 mmHg ya da diyastolik >90 mmHg olması, hipertansiyonu olduğunu bildiren ve antihipertansif ilaç kullanımı olarak tanımlandı.

Daha önceden diyabetes mellitus tanısı almış hastalar ile açlık kan şekeri >126 mg/dl saptananlar diyabeti var olarak kabul edildi.

Kolesterol yüksekliği nedeni ile herhangi bir ajan kullanan veya kolesterol yüksekliği olduğunu belirten veya LDL değeri 130 mg/dl nin üzerinde olan hastaların hiperlipidemisi var olarak kabul edildi.

Bütün hastaların boyu ve kilosu ölçülerek kaydedildi ve vücut kitle indeksi hesaplandı. Vücut kitle indeksi; kg cinsinden vücut ağırlığının, metre cinsinden boy uzunluğunun karesine bölünmesiyle elde edildi. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Obezite Tanı ve Tedavi 2015 kılavuzuna göre VKI 25.0-29.9 kg/m² olan hastalar kilo fazlalığı, VKI ≥30 kg/m² olan hastalar obez kabul edildi.

Bütün hastaların esnemeyen mezurayla en alt kostayla crista iliakalar arası orta noktadan umblikusa denk gelecek şekilde ekspiryum sonunda bel çevresi ölçüldü ve kaydedildi. Bel çevresinin erkeklerde ≥102 cm, kadınlarda ≥88 cm olması abdominal obezite olarak değerlendirildi (110).

Baba veya diğer birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce koroner arter hastalığı gelişmiş olanlarda aile öyküsü pozitif kabul edildi.

Hasta sigara kullanıyorsa veya sigarayı bırakıp tekrar başlamış ise hastanın sigara öyküsü pozitif kabul edildi.

Daha önce yaşamının herhangi bir bölümünde bağımlılık yapıcı madde kullandığını belirten hastaların bağımlılık yapıcı madde kullanım öyküsü pozitif kabul edildi.

Bütün hastaların başvuru EKG leri incelendi, patolojik bulgular kaydedildi. Dosyaları incelenerek; CKMB ve Troponinin pik değerleri ile total kolesterol, LDL, HDL, TG, tam kan sayımı, BUN, kreatinin, AST, ALT değerleri kaydedildi.

Bütün hastaların koroner anjiografi raporları incelenerek suçlu damar ve tutulan damar sayısı kaydedildi. Bütün hastaların EKO raporları incelendi; EF değeri, ASD-VSD, intrakardiyak trombüs ve kapak patolojisi olup olmadığı kaydedildi.

3.1. Verilerin İstatistiksel Analizi

Sürekli değişkenler ortalama ± standart sapma (SD), kategorik değişkenler yüzde olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerin karşılaştırılmasında student t-testi, normal dağılım göstermeyenlerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U-testi kullanıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında ki-kare testi kullanıldı. Tüm çalışma populasyonuna ait genel ortalamalar, kadın ve erkek hastalardaki ortalamalar ve risk faktörleri hesaplanarak her iki cinsiyet arasında karşılatırıldı. Tüm karşılaştırmalarda $p<0.05$ değeri anlamlı olarak kabul edildi. İstatistiksel analizler SPSS 16.0 programı kullanılarak yapıldı (SPSS Inc., Chicago, IL).

4. BULGULAR

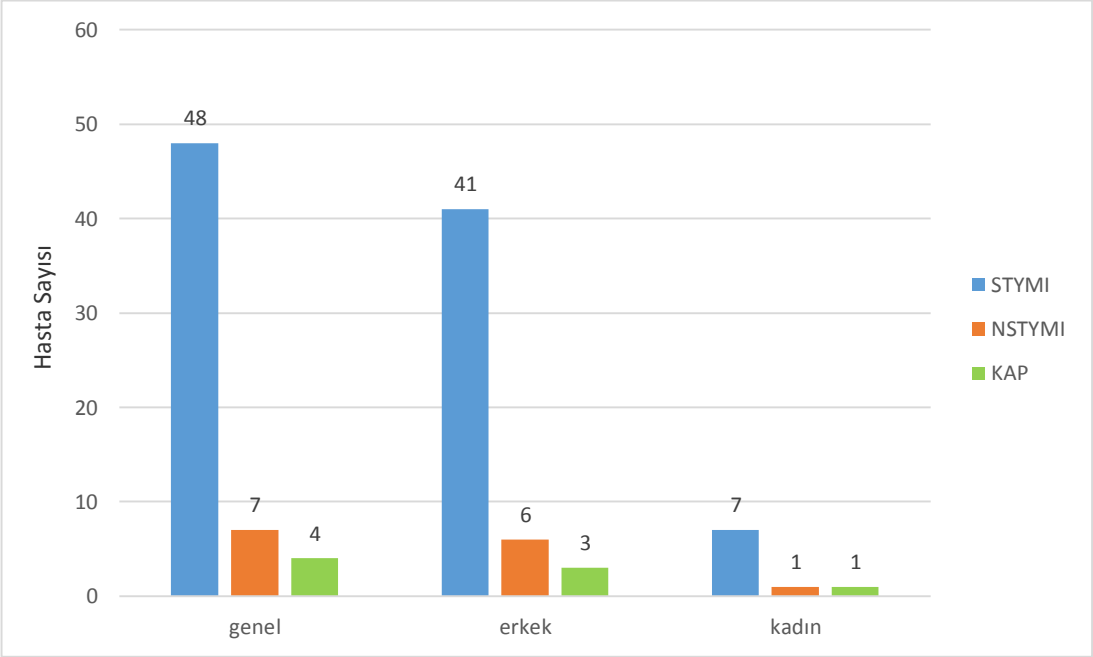
Çalışmaya dahil edilen hastaların ortalama yaşı 34.7±4.3 idi. Çalışmaya alınan hastaların % 84.7'si erkek geri kalan % 15.3'ü kadın idi. Çalışma populasyonunun % 76.0'sı evli, % 12.0'si dul ve geri kalan %12.0'si ise bekardı. Erkeklerde dul ve bekar olma oranı daha yüksekti. Obezite durumuna göre gruplar incelendiğinde santral obezite ölçütü bel çevresi kadınlarda 89.4±17.6 mm, erkeklerde 99.2±8.7 mm, vücut kitle indeksi kadınlarda 27.5±6.3 kg/m^2, erkeklerde ise 26.6±3.1 kg/m^2 idi. Obezite açısından iki grup arasında istatistiksel öneme ulaşmamakla beraber kadınlar daha fazla kilolu idi. Hematolojik incelemelerden Hemoglobin değeri kadınlarda erkeklerden daha düşüktü (12.8±1.3'e karşılık 15±1.5, p <0.001). Diğer hematolojik ve biyokimyasal incelemeler gruplar arasında benzerdi. Çalışma populasyonuna ait temel klinik ve laboratuvar özellikler tablo 4.1'de özetlendi.

Tablo 4.1. Hastalara ait temel klinik ve laboratuvar özellikler

	Toplam (n=59)	Kadın (n= 9)	Erkek (n=50)	P değeri
Yaş (yıl)	34.7± 4.3	32.11± 4.5	35.2± 4.1	0.04
Medeni Hal (n,%)				0.3
Evli	45 (76.0)	7 (77.8)	38 (75.5)	
Bekar	7 (12.0)	0 (-)	7 (14.3)	
Dul	7 (12.0)	2 (22.2)	5 (10.2)	
Bel çevresi (cm)	97.8 ±10.7	89.4±17.6	99.2±8.7	0.2
VKİ	26.8±3.6	27.5±6.3	26.6±3.1	0.7
AKŞ	127±47.8	122±59.2	128±46	0.73
Hb (gr/dl)	14.6±1.6	12.8±1.3	15±1.5	**0**
BK	13801±5318	15959±6020	13404±5149	0.18
PLT	269830±67831	311330±75283	262200±64318	0.45
ÜRE	18.4±13	14±5.6	19.2±13.8	0.27
Kre	1.17±1.95	0.74±0.34	1.25±2.11	0.47
ALT	53.6±67.7	120±157.4	41.6±20.8	0.2
AST	110±91	142±94	104±90	0.27

Çalışma populasyonunun büyük kısmı ST yükselmeli miyokard infarktüsü hastaları idi. Tüm populasyonun % 81.3'ü akut ST yükselmeli miyokard infarktüsü, % 11.9'u ST yükselmesiz miyokard infarktüsü ve % 6.8'i kararsız angina pektoris

idi. Gruplar arasında AKS alt tipi sıklığı açısından fark yoktu. Cinsiyete göre akut koroner sendrom tipi sıklığı şekil 4.1'de özetlendi.



Şekil 4.1. Cinsiyete göre AKS tipi

Çalışma popülasyonunun % 5.1'inde diyabet vardı. Erkeklerin % 6 'sında diyabet görülürken, kadınlarda diyabet yoktu. Hipertansiyon popülasyonun % 8.5'inde vardı. Kadınlarda HT varlığı erkeklerden daha fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (%11.1'e karşılık % 8.0 $p>0.05$). Popülasyonun % 86.4'ü sigara kullanıyordu. Cinsiyete göre incelendiğinde erkeklerde sigara kullanım oranı kadınlara kıyasla çok daha yüksekti (% 92.0'ye karşılık % 55.6). Sigara kullanımı açısından iki grup arasında anlamlı farklılık vardı ($p<0.05$). Popülasyonun % 66.1'inde dislipidemi vardı. Erkeklerde dislipidemi sıklığı kadınlara kıyasla oldukça fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (%70.0'e karşılık % 44.4 $p>0.05$). Hastaların % 28.8'inin birinci derece akrabalarında erken KAH öyküsü vardı. İstatistiksel olarak öneme ulaşmamakla beraber, kadınlarda birinci derece akrabalarda erken KAH öyküsü erkeklerden daha fazlaydı (% 44.4'e karşılık % 26.0 $p>0.05$). Bel çevresi ve VKİ'ne göre obezite değerlendirildiğinde hastaların % 43.0'ünde abdominal obezite, % 18.0'inde VKİ'ne göre obezite vardı. Cinsiyete göre incelendiğinde hem bel çevresi hem de VKİ'ne göre kadınlarda obezite daha fazlaydı

ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu. (Abdominal obezite % 57.1'e karşılık % 40.9 p >0.05, VKİ >30 olan % 33.3'e karşılık % 15.9 p>0.05). Çalışma popülasyonuna ait geleneksel kardiyovasküler risk faktörü sıklığı tablo 4.2'de özetlendi.

Tablo 4.2. Hastalara ait geleneksel kardiyovasküler risk faktörü sıklığı

	Toplam (n=59)	Kadın (n=9)	Erkek (n=50)	P değeri
DM (%)	5.1	0	6.0	0.6
HT (%)	8.5	11.1	8.0	0.57
Sigara (%)	86.4	55.6	92.0	**0.014**
Dislipidemi (%)	66.1	44.4	70.0	0.13
Aile Hikayesi (%)	28.8	44.4	26.0	0.23
Obezite (%)				
Abdominal	43.0	57.1	40.9	0.34
VKİ >30	18.0	33.3	15.9	0.29

Perkutan koroner anjiografi raporları incelendiğinde, çalışmaya dahil edilen hastaların % 64.4'ünde LAD, % 27.1'inde RCA, % 8.5'inde Cx tutulumu gözlendi. Cinsiyete göre incelendiğinde damar tutulumu açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Çalışma populasyonunun % 71.2'sinde tek damar, % 22.0'sinde iki damar, % 6.8'inde üç damar tutulumu gözlendi. Tutulan damar sayısı açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Çalışmaya dahil edilen hastaların yapılan EKO'larında ortalama EF % 53.0±12.0 idi. Hastaların % 8.9'unda kapak patolojisi vardı. Erkeklerde % 10.8 oranında kapak patolojisi görülürken kadınlarda kapak patolojisi görülmedi. Hastaların % 4.3'ünde intrakardiyak trombüs saptandı. İstatistiksel olarak önemi olmamakla beraber intrakardiyak trombüs kadınlarda erkeklere göre daha fazla görüldü. Hastalara ait temel anjiografik ve ekokardiyografik özellikler tablo 4.3'te özetlendi.

Tablo 4.3. Hastalara ait temel anjiyografik ve ekokardiyografik özellikler

	Toplam (n=59)	Kadın (n=9)	Erkek (n=50)	P değeri
Kulprit lezyon (%) LAD Cx RCA	 64.4 8.5 27.1	 88.9 11.1 0	 60.0 8.0 32.0	0.14
Tutulan Damar Sayısı Tek Damar Hastalığı (n, %) İki Damar Hastalığı (n, %) Üç Damar Hastalığı (n, %)	 71.2 22.0 6.8	 88.9 0 11.1	 68.0 26.0 6.0	0.2
Ejeksiyon Fraksiyonu (%)	53.0±12.0	47.6±12.8	54.2±12.3	0.18
Kapak Patolojisi (%)	8.9	0	10.8	0.44
İntrakardiyak trombüs (%)	4.3	12.5	2.6	0.32
ASD/VSD (%)	0	0	0	-

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 3.6'sında vaskülit, % 8.9'unda otoimmun hastalık vardı. Cinsiyete göre incelendiğinde kadınlarda otoimmun hastalık ve vaskülit daha fazla görülmesine rağmen anlamlı farklılık yoktu. (Vaskülit % 11.1'e karşılık % 2.1, otoimmun hastalık % 22.2'ye karşılık % 6.4). Hastaların % 1.8'inde uyuşturucu madde bağımlılığı vardı. Kadınlarda uyuşturucu madde bağımlılığı görülmezken, erkeklerin % 2.0'sinde uyuşturucu madde bağımlılığı vardı. Çalışmaya dahil edilen kadın hastalarda PCOS ve oral kontraseptif kullanımı yoktu. Daha az tanımlanmış yeni kardiyovasküler risk faktörleri tablo 4.4'de özetlendi.

Tablo 4.4. Daha az tanımlanmış yeni kardiyovasküler risk faktörleri

	Toplam (n=59)	Kadın (n=9)	Erkek (n=50)	P değeri
Vaskülit (%)	3.6	11.1	2.1	0.3
Oto-immün hastalık (%)	8.9	22.2	6.4	0.18
Oral kontraseptif kullanımı (n, %)	0	0	-	-
PKOS (n, %)	0	0	-	-
Uyuşturucu madde bağımlılığı (n, %)	1.8	0	2	0.8

Çalışmaya dahil edilen hastaların % 5.1'inde ölüm, % 20.3'ünde tekrarlayan infarktüs görüldü. Ölüm sıklığı kadınlarda daha fazla iken (% 11.1'e karşılık % 4.0),

tekrarlayan infarktüs sıklığı erkeklerde daha fazlaydı (% 22.0'ye karşılık % 11.1). Ölüm ve tekrarlayan infarktüs açısından gruplar arasında anlamlı fark yoktu. Çalışma populasyonunda inme ve majör kanama görülmedi. Hastalara ait 12 aylık kardiyovasküler olay gelişimi tablo 4.5'de özetlendi.

Tablo 4.5. Hastalara ait 12 aylık kardiyovasküler olay gelişimi

	Toplam (n=59)	Kadın (n=9)	Erkek (n=50)	P değeri
Ölüm (n,%)	3 (5.1)	1 (11.1)	2 (4.0)	0.4
Tekrarlayan MI	12 (20.3)	1 (11.1)	11 (22.0)	0.09
İnme	0	0	0	-
Major kanama	0	0	0	-

5. TARTIŞMA

AKS, tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir (206). Kardiyovasküler risk faktörlerinin kontrol altına alınması ile ölümcül olmayan koroner olayların azaltılabileceği ve KV ölümlerin yarıya indirilebileceği bilinmektedir. Bu nedenle de risk faktörlerinin çok iyi bilinip, önlenebilen risk faktörlerine karşı önlem almak gerekmektedir. Çalışmamızda AKS kliniği ile başvuran genç (≤40 yaş) hastalarda kardiyovasküler risk faktörlerinin sıklığını tespit etmeyi ve bu risk faktörlerinin kadın ve erkeklerdeki dağılımını karşılaştırmayı amaçladık.

Aralık 2014 ile Aralık 2015 tarihleri arasında koroner yoğun bakıma akut koroner sendrom tanısı ile kabul edilen kırk yaş ve altındaki ardışık 59 hasta çalışmaya dahil edildi. Çalışmaya alınan hastaların % 84.7'si erkek, % 15.3'ü kadın idi. Hastaların ortalama yaşı 34.7±4.3 idi. Çalışmamızda en önemli risk faktörü % 86.4 ile sigara içme alışkanlığı iken bunu % 66.1 ile dislipidemi, % 43.0 ile abdominal obezite, % 28.8 ile aile öyküsü, % 8.5 ile HT, % 5.1 ile DM takip etmektedir. 40 yaş altı genç kalp enfarktüslü hastaların incelendiği Kanitz ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada da ortalama yaş 34,8 olup hastaların % 81'i erkektir. En önemli risk faktörü % 81 ile sigara içimidir. Diğer risk faktörleri; % 40 aile öyküsü, % 26 HT ve % 20 dislipidemi şeklindedir (207).

MI'ne neden olan risk faktörlerinin araştırıldığı, 52 ülkede yapılan INTERHEART çalışmasında da en önemli KV risk faktörü sigara ve dislipidemi olarak belirtilmiştir (206). Koroner hastalıklar için risk faktörlerinin 18-39 yaş arası incelendiği bir çalışmada da; yaş, serum kolesterol seviyesi, sistolik kan basıncı yüksekliği ve sigara kullanımı risk olarak belirlenmiştir (208).

Genç erişkinlerde koroner arter hastalığı ile ilgili bir çalışmada da gençlerde koroner arter hastalığı için en güçlü risk faktörünün sigara kullanımı olduğu belirtilmiştir. Sigara içmeyenlerle günde 25 sigara içen iki grubun karşılaştırıldığı bir çalışmada sigara içenlerde akut MI gelişme riski 8 kat fazladır. Yapılan bir çalışmada da akut MI ile hastaneye başvuran 45 yaş altındaki kadınların % 95 inin sigara kullandığı belirtilmiştir (209). Çalışmamıza dahil edilen kadınların % 55.6 sı sigara

kullanıyordu. Erkeklerde ise bu oran % 95.0 idi. Sigara kullanımı açısından her iki grup arasında anlamlı fark vardı (p=0.014). TEKHARF çalışması, sigara kullanımının ülkemizde en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymaktadır. Günde 10'dan fazla sigara tüketmek, koroner olay riskini 1.7 kat, herhangi bir nedene bağlı ölüm oranını 2-2.5 kat yükseltmektedir. Ülkemizde sigara içme alışkanlığı erkeklerde azalırken, kadınlarda ise artmaktadır (6). Sigara AKS gelişimi için bir risk faktörü olmaktan öte, toplumsal bir sağlık problemidir. Bu nedenle sigarayı bıraktırmaya yönelik toplumsal bilinçlendirme programları yoğunlaştırılmalı ve desteklenmelidir.

AKS tanısı ile gelen genç hastalarda madde bağımlılığı da mutlaka akla getirilmelidir. Kokain kullanımı sonrası komplikasyon ile acil servise başvuran hastaların % 6'sında MI tespit edilmiştir (199). Çalışmamızda uyuşturucu madde bağımlılığı olan sadece 1 (% 1.8) hasta vardı. Yasal olarak suç olması ve toplum tarafından hoş karşılanmaması nedeni ile hastaların uyuşturucu madde kullandığını sakladığını düşünmekteyiz.

Obezite, günümüzde prevalansı giderek artan sağlık problemlerinden biridir. 25 kg/m^2 üzerindeki VKİ'nde, her 5 kg/m^2 artış, tüm nedenlere bağlı mortaliteyi % 30, KV mortaliteyi de % 40 arttırır (114). Özellikle abdominal obezite, kalp-damar sağlığı açısından önemli bir risk faktörüdür. Obezite erişkin ve yaşlılarda olduğu gibi genç koroner arter hastalığı olanlar için de bağımsız risk faktörüdür. Artmış VKİ ile ateroskleroz gelişir ve aynı zamanda obezite dislipidemiler, hipertansiyon ve diabetes mellitus tip 2 için de risk faktörüdür (210). Çalışmamız genç hasta popülasyonundan oluşmasına rağmen abdominal obezite oranı oldukça yüksekti (% 43.0). İstatistiksel olarak önemi olmamakla birlikte kadınlarda abdominal obezite oranı erkeklerden daha yüksekti (% 57.1'e karşılık % 40.9 p>0.05). TURDEP-II çalışmasında, kadınlarda obezite sıklığı % 44, erkeklerde % 27 ve genel toplumda ise % 35 bulunmuştur (111).

Bilindiği gibi diyabet KV risk faktörlerinin başında gelen, hatta koroner arter hastalığı risk eşdeğeri sayılan kronik bir hastalıktır. TEKHARF çalışması, ülkemizde Tip 2 Diyabet prevalansının erişkinlerde 2 milyona ulaştığını, diyabetli sayısının yılda ortalama % 6 arttığını ortaya koymuştur (6). Bu da kardiyovasküler sağlığımız için kaygı vericidir. Çalışmamızda diyabet sıklığı % 5.1 idi. Erkeklerin % 6.0'sında

diyabet görülürken, kadınlarda diyabet görülmedi. Her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu.

Sistemik hipertansiyon, hem koroner arter hastalığı için bağımsız bir risk faktörüdür hem de ateroskleroz hızlandırıcısı olmakla suçlanmaktadır (81). Bütün aterosklerotik kardiyovasküler olayların % 35'inden hipertansiyon sorumludur. Hipertansiyonu olanlarda akut miyokard infarktüsü görülme riski normotansiflere göre 2-3 kat fazladır (82). INTERHEART çalışmasında erkeklerde % 35, kadınlarda % 53 oranında hipertansiyon saptanmıştır. Bizim çalışmamızda Hipertansiyon popülasyonun % 8.5'inde vardı. Kadınlarda HT varlığı erkeklerden daha fazlaydı ancak istatisksel olarak anlamlı farklılık yoktu (% 11.1'e karşılık % 8.0 $p>0.05$).

Dislipidemi de genç hastalarda sık görülen bir koroner arter hastalığı risk faktörüdür. 45 yaş altında MI geçiren hastalarda, lipid anormalliklerinin, özellikle hipertrigliseridemi ve düşük HDL'nin daha sık olduğu bulunmuştur (186).

Kolesterol düzeylerindeki anormallikler bu hasta grubunda sıktır. Yaşlı grupla kıyaslandığında genç hastalarda HDL düzeyleri anlamlı olarak daha düşük bulunmuştur. Yine hipertrigliseridemi de genç hastalarda sıklıkla yüksektir (211, 212). Çalışma popülasyonumuzun % 66.1'inde dislipidemi vardı. Erkeklerde dislipidemi sıklığı kadınlara kıyasla oldukça fazlaydı ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık yoktu (% 70.0'e karşılık % 44.4 $p>0.05$).

Bağ dokusu hastalıkları, aort diseksiyonu, koroner arter anevrizması ve trombüs oluşumu da ateroskleroz olmaksızın miyokard hasarına neden olur (186, 192). Geri ve ark, tarafından yapılan çalışmada, behçet hastalarındaki kalp patolojileri araştırılmış ve normal populasyona göre anlamlı derecede yüksek (% 6) kalp patolojisi bulunmuştur. Kalp tutulumlarının % 19'u intrakardiyak trombüs, % 17'si miyokard infarktüsü şeklindedir (198). Çalışmamıza dahil edilen hastaların % 3.6'sında vaskülit (Behçet Hastalığı), % 8.9'unda otoimmun hastalık vardı. Cinsiyete göre incelendiğinde kadınlarda otoimmun hastalık ve vaskülit daha fazla görülmesine rağmen anlamlı farklılık yoktu. (Vaskülit % 11.1'e karşılık % 2.1, otoimmun hastalık % 22.2'ye karşılık % 6.4).

Hematolojik incelemelerden Hemoglobin değeri kadınlarda erkeklerden daha düşüktü. (12.8±1.3'e karşılık 15±1.5, p <0.001). Diğer hematolojik ve biyokimyasal incelemeler gruplar arasında benzerdi. Akut koroner sendrom hastalarında hemoglobin düzeylerinin araştırıldığı bir çalışmada da erkeklerde ortalama hemoglobin 12.46, kadınlarda 11.17 (p<0.05) olarak belirtilmiş, anemi ve koroner arter hastalığının ciddiyeti arasında anlamlı fark olmadığı görülmüştür (213).

Koroner Arter Hastalığı klasik risk faktörlerinden biri de aile öyküsü pozitifliğidir. Bruzeri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada AKS'li hastalarda aile öyküsünün önemli bir prediktör olduğunu belirtilmiştir. (Erkeklerde % 26, kadınlarda % 33) (214). Çalışmamızda da Hastaların % 28.8'inin birinci derece akrabalarında erken KAH öyküsü vardı. İstatistiksel olarak öneme ulaşmamakla beraber, kadınlarda aile öyküsü erkeklerden daha fazlaydı (% 44.4' e karşılık % 26.0 p>0.05).

Genç erişkinlerde koroner arter hastalığına yol açan diğer faktörler ise; kadınlarda oral kontraseptif kullanımı ve özellikle bunun ağır sigara içimiyle birlikte bulunması. Faktör 5 leiden ve aktive protein C rezistansı, öfke gibi psikososyal faktörler olarak belirtilmektedir (215, 216, 217).

Genç erişkinlerde koroner lezyon dağılımı ile risk faktörlerinin ilişkisinin incelendiği bir çalışmada koroner arter hastalığı olan gençlerde en fazla damar lezyonu LMA'da ya da proximal veya orta LAD'de görülmüştür (218). Çalışmamızda da hastaların % 64.4'ünde LAD, % 27.1'inde RCA, % 8.5'inde Cx tutulumu görüldü. Hastaların % 71.2'inde tek damar hastalığı, % 22.0'sinde iki damar hastalığı, % 6.8'inde üç damar hastalığı vardı.

Çalışmamıza ait en önemli kısıtlayıcı faktör hasta sayısının az olmasıdır. Bunun nedeni çalışmanın tek merkezde yürütülmesi ve 40 yaş altında AKS görülme sıklığının az olmasıdır. Kadın hasta sayısının daha az olması premenapozal kadınlarda erkeklere göre AKS'nin daha az görülmesidir. Jose Galcera ve arkadaşları tarafından yapılan çalışmada da erkeklerin kadınlara göre daha sık olarak ST yükselmeli miyokard infarktüsü ile başvurduklarını gösterilmiştir (219). Genç kadınlarda akut koroner sendrom ile ilgili bir çalışmada da iskemik kalp hastalığı olan 20 hastadan 1'inin 45 yaş altında olduğu ve bunların sadece % 20' sinin kadın

olduğu bildirilmiştir (220). Çalışmamızda DM, HT, dislipidemi, obezite, aile öyküsü, otoimmun hastalık ve vaskülit gibi risk faktörlerinin iki grup arasında istatistiksel anlamlılığa ulaşmaması kadın hasta sayısının göreceli olarak az olmasından olabilir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

AKS erişkin nüfusun daha çok üretken olduğu, orta yaş ve erken yaşlılık dönemlerinde oldukça fazla görülmektedir. Yapılan bir çalışmada KAH olanların % 3'nün 40 yaş altında olduğu tespit edilmiştir (8). Hastalığın tedavisi de yüksek maliyetli olduğundan olayın ekonomik boyutunu arttırmaktadır. Bu nedenle primer ve sekonder koruma çalışmalarına ağırlık verilmelidir (9). Primer korumanın amacı, KAH risk faktörlerinin gelişmesini önlemektir. Sekonder korumanın amacı KAH tanısı konmuş kişilerde tekrarlayan koroner olayları azaltmaktır. Böylelikle gerek ölümcül olmayan majör iskemik olayların tekrarını, gerekse de kardiyak ölüm oranını düşürmek hedeflenmelidir.

Genç erişkinlerde görülen KAH'ın risk faktörleri yaşlı grupla benzerdir. Yaşamın her döneminde ideal kilonun sağlanması, fiziksel aktivitenin arttırılması, sigaranın bıraktırılması önemlidir.

KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Alternative projections of mortality and disability by cause 1990 2020: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997;349:1498–1504.
2. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. Mayo Clin Proc 2009; 84(10):917-938.
3. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. Circulation 2007; 116(7):e148-304.
4. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. Eur Heart J 2007; 28(13):1598-1660.
5. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. Lancet 2008; 372(9638):570-584.
6. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul.
7. Smoking cessation in young adults: age at initiation of cigarette smoking and other suspected influences. N Breslau and E L Peterson, Am J Public Health. 1996 February; 86(2): 214–220.
8. Kannel WB,Abbott RD.Incidence and prognosis of unrecognized myocardial infarction.An update on the Framingham study. N Engl J Med 1984;311:1144.

9. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma 2001. Prof. Dr Hakan Kültürsay. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim şirketi. Sayfa 101-190.

10. Fabio Tavora, Robert Kutys, Ling Li, Mary Ripple, David Fowler, Allen Burke Adventitial lymphocytic inflammation in human coronary arteries with intimal atherosclerosis Cardiovascular Pathology.

11. TKD-Dislipidemi, ateroskleroz ve hassas plaklar: Atorvastatinin ateroskleroz ve plak yapısına etkisi.

12. Atlas of Coroner Artey Disease , Lippincott - Publishers Türkcesi Yelkovan Yayıncılık 2000; Sayfa 23-54.

13. Schwenke DC,Carew TE.Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbits.Arteriosclerosis 1989.

14. Schoene NW. Design Criteria: tests used to assess platelet function. Am J Clin Nutr.1997.

15. Robins basic patoloji 9.baskı 329-330.

16. G.N. Levine, J.F. Keaney, Jr and J.A. Vita, Cholesterol reduction cardiovascular disease: clinical benefits and possible mechanisms. N Engl J Med 332 (1995);512–521.

17. Hurt’s The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O’Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109.

18. P. Libby, P.M. Ridker and A. Maseri, Inflammation and atherosclerosis. Circulation 105 (2002);1135–1143.

19. İç Hastalıkları. İliçin, Biberoğlu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi , 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474.

20. Ross R, Wight TN. Human atherosclerosis. Am J Pathol 1984; 114: 79-93, Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease-from lipids to vascular biology. Atherosclerosis 1999; 147: 3-10.

21. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring–The cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. Br Heart J 1985; 53:363-373.

22. Mann JM, Davies MJ. Vulnerable plaque: Relation of characteristics to degree of stenosis in human coronary arteries. Circulation 1996; 94: 928-931.

23. Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. J Clin Invest 1994; 93: 2393-2402.

24. Stary HC, Chandler A, Dinsmore R, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. Circulation 1995; 92: 1355-1374.

25. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, eds. Cardiology. 3rd Ed. Philadelphia: Mosby Elsevier, 2010: 3-15.

26. Vallace P. Oxford Text Book of Medicine. In: Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. Weatherall DJ LJ, Warrell DA (eds), 3 edition. Oxford, UK: Oxford Medical Publ; 1996: 295-300.

27. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. N Engl J Med 1999, 340:115-26

28. Weissberg P. Mechanisms modifying atherosclerotic disease - from lipids to vascular biology. Atherosclerosis 1999, 147:3-10.

29. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. Br Heart J 1993, 69: 30-7.

30. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP et al. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. Heart 2004, 90:1385-91.

31. Davies MJ, Richardson PD, Woolf N, Katz DR, Mann J. Risk of thrombosis in human atherosclerotic plaques: role of extracellular lipid, macrophage, and smooth muscle cell content. Br Heart J 1993, 69:377-81.

32. Kültürsay H. (The concept of high risk in coronary artery disease) Anadolu Kardiyol Derg 2002, 2:61-4.

33. Yılmaz Y, Öngen Z. Lipid dışı risk faktörlerinin aterosklerozda önemi: C-reaktif protein odaklı bir değerlendirme. Türk Kardiyol Dern Arş, 2009; 37: 7 13.

34. Topol EJ, Nissen SE. Our preoccupation with coronary luminology. The dissociation between clinical and angiographic findings in ischemic heart disease. Circulation, 1995; 92: 2333- 2342.

35. Ashley EA, Niebauer J. Cardiology Explained. London: Remedica; 2004.

36. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No. 025215 September 2002.

37. Libby P, Bonow RO, Mann DL, et al. Braunwald's Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. ED: Braunwald E. pp 1003-1026 Saunders Elsevier Inc.2008.

38. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Koruma ve Tedavi Kılavuzu 2002. Türk Kardiyoloji Derneği web sayfasından ulaşılabilir. URL: http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm.

39. Third Report of National Cholesterol Education Prıgram (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, abd Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adults Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143-3421.

40. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assesment of cardiovascular risk by use of multiple risc factor assesment aquations: A statement for healthcare professionals from the American College of Cardiology. Circulation 1999; 100: 1481-1492

41. The International Committee for the Evaluation of Hypertriglyceridemias as a vascular risc factor. The hypertriglyceridemias: risc and management. Am J Cardiol 1998; 68: 1-42.

42. Gordonn DJ,Probstfield JL,Garrison RJ, et al. High density lipoprotein cholesterol and cardiovaskular disease: Four Prospective American Studies. Circulatiın 1989; 79: 8-15.

43. Ermiş C, Demir İ, Semiz E, ve ark. Antalya Bölgesindeki Koroner Arter Hastalarının Demografik ve Klinik Özellikleri ve Bu Özeliklerin Türkiye Ortalamaları ile Karşılaştırılması. Ana Kar Der 2001; 1: 10-13.

44. Badimon JJ, Badimon L, Galvez A et al. High Density Lipoprotein plasma fractions inhibit aortic fatty streak in cholesterol-fed rabbits. Lab Invest 1990; 60: 455-461.

45. Topol EJ. Textbook of Cardiovascular Medicine(Çev Ed: Kozan Ö) s 55-75, Güneş Tıp Kitabevleri, Ankara, 2008.

46. Law MR, Wald NJ, Thompson SG. By how much and how quickly does reduction in serum cholesterol concentration lower risc of ischaemic heart disease? BMJ 1994; 308: 367.

47. Sacks FM,Pfeffer MA, Moye LA, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. Cholesterol and Recurrent Events Trial Investigators. N Engl J Med 1996; 335 :1001.

48. Lipid Study Group . Prevention of Cardiovascular events and death with pravastatin in patient with coronary heart disease and a board range of initial cholesterol levels. The Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. N Engl J med 1998; 339: 1349.

49. Scandinavian Simvastatin Survival Study. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patient with coronary heart disease: The Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Lancet 1994; 344: 1383.

50. Stepherd J, Cobbe SM, Ford I, et al. Prevention of coronary disease with pravastain in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Grup. N Eng J Med 1995; 333: 1301.

51. Downs JR, Clearfield M, Weis S, et al. Primary prevention of acute coronary events with average cholesterol levels: Results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study.JAMA 1998; 279: 1615.

52. Cholesterol Treatment Trialists' (CTT) Collaboration. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170000 participants in 26 randomised trials. Lancet 2010;376:1670–1681.

53. Brown BG, Zhaoo XQ, Sacco DE, et al. Lipid lowering and plaque regression: New insights into disruption and clinical events in coronary disease. Circulation 1993; 87: 1781.

54. Holmes CL, Schulzer M, Mancini GBJ. Anjiographic results of lipid lowering trials: A systematic review and metanalysis. In: Grundy SM, ed. CholesterolLowering Therapy: Evaluation of Clinical Trial Evidence. New York, 1999: 191.

55. Grundy SM, Balady GJ, Criqui M, et al. When to start cholesterol lowering theraphy in patients with coronary heart disease: A statements for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. Circulation 1997; 95:1683.

56. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk inadults: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH, Bairey Merz CN, Blum CB, Eckel RH, Goldberg AC, Gordon D, Levy D, Lloyd-Jones DM, McBride P, Schwartz JS,Shero ST, Smith SC Jr, Watson K, Wilson PW, Eddleman KM, Jarrett NM, LaBresh K, Nevo L, Wnek J, Anderson JL, Halperin JL, Albert NM, Bozkurt B, Brindis RG, Curtis LH, DeMets D, Hochman JS, Kovacs RJ, Ohman EM, Pressler SJ, Sellke FW, Shen WK, Smith SC Jr, Tomaselli GF; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. Circulation. 2014 Jun 24;129(25 Suppl 2):S1-45. doi: 10.1161/01.cir.0000437738.63853.7a. Epub 2013 Nov 12.

57. Güleç S. JUPITER çalışması: Primer korumada yeni bir yaklaşım. Türk Kardiyol Dern Arş, 2009; 37 (4):18- 26.

58. Genest J Jr, Martin Munley SS, McNamara SS, et al. Familial lipoprotein disorders in patients with premature coronary artery disease. Circulation 1992; 85: 2025-33.

59. Criqui MH, Wallace RB, Heiss G, et al. Cigarette smoking and plasma high-density lipoprotein cholesterol. The Lipid Ressearch Clinics Program Prevlance Study. Circulation 1980; 62 (4Pt):IV70-6.

60. Wolf RN, Grundy SM. Influnce of weight reduction on plasma lipoproteins in obese petients. Arteriosclerosis 1983; 3:160-9.

61. Wood PD, Stefanick ML, Williams PT, et al. The effects of plasma lipoproteins of a prudent weight-reducing diet, with or without egzercise, in overweight men and women. N Engl J Med 1991; 325:461-6.

62. Genest J Jr, McNamara JR, Ordovas JM,et al. Lipoprotein cholesterol, apolipoprotein A1 and B and lipoprotein (a) abnormalities in men with premature coronary artery disease. J Am Coll Cardiol 1992; 19:792-802.

63. Onat A, Hergenç G, Sansoy V, ark. TEKHARF, Türk Halkının Kalp Sağlığı. İstanbul, 2007.

64. Assman G, Schulte H. Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglyserides to incidence of atherosclerosisand coronary artery disease. (the PROCAM experience). Am J Cardiol 1992; 70:733-737.

65. Mahley RW, Mahley LL,Bersat TP, et al. The Turkish lipid problem: low levels of high density lipoproteins. Tur J Endocr Met 2002; 1: 1-12.

66. Engstrom G, Lind P, Hedblad B, Stavenow L, Janzon L, Lindgarde F. Effects of cholesterol and inflammation-sensitive plasma proteins on incidence of myocardial infarction and stroke in men. Circulation, 2002; 105: 2632- 2637.

67. Bansal S, Buring JE, Rifai N, Mora S, Sacks FM, Ridker PM. Fasting compared with nonfasting triglycerides and risk of cardiovascular events in women. JAMA 2007;298:309–316.

68. Nordestgaard BG, Benn M, Schnohr P, Tybjaerg-Hansen A. Nonfasting triglycerides and risk of myocardial infarction, ischemic heart disease, and death in men and women. JAMA 2007;298:299–308.

69. Assmann G, Schulte H, Funke H, et al. The emergence of triglyserides as a significiant independent risk factor in coronary artery disease. Eur Heart J. 1998; 19 (suppl M): M8M14.

70. Austin MA, Hokanson JE, Edwards KL. Hypertriglyseridemia as a cardiovascular risk factor. Am J Cardiol. 1998; 81: 7B-12B.

71. Triglyceride Coronary Disease Genetics Consortium and Emerging Risk Factors Collaboration, Sarwar N, Sandhu MS, Ricketts SL, Butterworth AS, Di Angelantonio

E, Boekholdt SM, Ouwehand W, Watkins H, Samani NJ, Saleheen D, Lawlor D, Reilly MP, Hingorani AD, Talmud PJ, Danesh J. Triglyceridemediated pathways and coronary disease: collaborative analysis of 101 studies. Lancet 2010;375:1634–1639.

72. ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Chronic Stable Angina Summary Article. A Report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. (Committee on the Management of Patients With Chronic Stable Angina) Circulation 2003; 107: 149.

73. Grundy SM. Hypertriglyseridemia, atherogenic dyslipidemia, and the metabolic syndrome. Am J Cardiol 1998; 81:18B.

74. Metabolik Sendrom Kılavuzu. Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği, Metabolik Sendrom Çalışma Grubu, 2009: 10-12.

75. Hokanson JE, Austin MA. Plasma triglyseride level as a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: A meta-analysis of population-based prospective studies. J Cardiovasc Risk 1996; 3:213.

76. Miller NE. High-density lipoprotein: A major risk factor for coronary atherosclerosis. Baillieres Clin Endocrinol Metab 1987; 1:603.

77. Vega GL, Grundy SM. Hypoalphalipoproteinemia (low high-density lipoprotein) as a risk factor for coronary heart disease. Curr Opin Lipidol1996; 7:209.

78. Kba S, Hirano T, Shibata M et al. Remarkably high prevalance of small dense Low Density Lipoprotein particles in Japanese men with coronary heart disease, irrespective of the presence of diabetes. JACC 2001 Supl(A); 1128-173 : 248-A.

79. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS, Motulsky AG. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. JAMA 1995;274:1049–1057.

80. National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda; MD: National Institutes of Health, NHLBI;1998.

81. Roberts WC.: Preventing and arresting coronary atherosclerosis. Am Heart J 1995; 130: 580-600.

82. http://old.tkd.org.tr/kilavuz/k11/4e423.htm?wbnum=1604

83. Başar I. Hipertansiyon, sigara alışkanlığı, obezite ve bozulmuş açlık şekerinin kalp-damar hastalığını çıkarmadaki etkileri.İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri kardiyoloji gündemi sempozyum dizisi 2008;64:15-24 (http://www.ctf.edu.tr/Stek/pdfs/64/6402.pdf)

84. Franklin S.S., Khan S.A., Wong N.D., et al.: Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. Circulation 1999; 100: 354.

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

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

87. Kramsch DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, et al: Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. N Eng J Med 1981; 305:1483-89.

88. 2014 Evidence-Based Guideline for the Management of High Blood Pressure in AdultsReport From the Panel Members Appointed to the Eighth Joint National Committee (JNC 8) Paul A. James, MD[1]; Suzanne Oparil, MD[2]; Barry L. Carter, PharmD[1]; William C. Cushman, MD[3]; Cheryl Dennison Himmelfarb, RN, ANP, PhD[4]; Joel Handler, MD[5]; Daniel T. Lackland, DrPH[6]; Michael L. LeFevre, MD, MSPH[7]; Thomas D. MacKenzie, MD, MSPH[8]; Olugbenga Ogedegbe, MD, MPH, MS[9]; Sidney C. Smith Jr, MD[10]; Laura P. Svetkey, MD, MHS[11]; Sandra J. Taler, MD[12]; Raymond R. Townsend, MD[13]; Jackson T. Wright Jr, MD, PhD[14]; Andrew S. Narva, MD[15]; Eduardo Ortiz, MD, MPH[16,17] *JAMA.* 2014;311(5):507-520. doi:10.1001/jama.2013.284427.

89. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The fitler cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. Lancet 1981; 2: 109.

90. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disease: A public heart perspective. Annu Rev Nutr 1989; 9: 303.

91. Bolego C, Poli A, Paoletti R. Smoking and gender. Cardiovasc Res. 2002; 53:568-576.

92. Han SH, Quon MJ, Kim J, Koh KK. Adiponectin and Cardiovascular Disease. JACC 2007;49: 531-538.

93. Otsuka R, Watanabe H, Hirata K, et. al. Acute effects of pasive smoking on the coronary circulation in healthy young adults. JAMA 2001; 286:436.

94. He J, Vupputuri S, Allen K, et al.Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta- analysis of epidemiologic studies. N Eng J Med 1999; 340: 920.

95. Tsevat J, Weinstein MC, Williams LW, et al. Expected gains in life expectancy from various coronary heart disease risk factor modifications. Circulation 1991; 83 : 1194.

96. Wilhelmsson C, Vedin JA, Elmfeldt D,et al. Smoking and myocardial infarction. Lancet 1975; 1: 415-419.

97. Hermanson B,Omenn GS, Kronmal RA,et al. Benefical six-year outcome of smoking cessation in older men and women with coronary artery disease: Results from the CASS Registry. N Eng J Med 1988; 319: 1365.

98. Barua RS, Ambrose JA, Srivastava S, et. al. Reactive oxygen species are involved in smoking induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase: An in vitro demonstration in human coronary artery endothelial cells. Circulation 2003; 107:2342.

99. Bazzona LA, He J, Muntner P et. al: Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. Ann Ġntern Med 2003; 138:891.

100. Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease. A systematic review JAMA 2003; 290:86.

101. Teo KK, Ounpuu S, Hawken S, Pandey MR, Valentin V, Hunt D, Diaz et al. Tobacco use and risk of myocardial infarction in 52 countries in the INTERHEART study. Lancet 2006; 368: 647-658.

102. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, et al. Diabetes and cardiovascular disease: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. Circulation 1999; 100: 1134.

103. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa : 1377-1387.

104. Abbott RD, Donahue RP, Kannel WB, et al. The impact of diabetes on survival following myocardial infarction in men vs women: The Framingham Study. JAMA 1988; 260: 3456.

105. DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. Diabetes Care. 1991 Mar;14(3):173-94. Review.

106. Salomaa V, Riley W, Kark JD, Nardo C, Folsom AR. Non-insulin-dependent diabetes mellitus and fasting glucose and insulin concentrations are associated with arterial stiffness indexes. The ARIC Study. Atherosclerosis Risk in Communities Study. Circulation. 1995 Mar 1;91(5):1432-43.

107. Haffner SM, Letho S, Ronnemaa T, et al. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and without prior myocardial infarction. N Eng J Med 1998; 339: 229.

108. UK Prospective Diabetes Study Group. İntensive blood glucose control with sulphonylureas or insulin compared with conventional treatment and risk of complications in patients with type 2 diabetes (UKPDS 33). Lancet 1998; 352: 837.

109. Türkiye Endokrin ve Metabolizma Derneği Diabetes Mellitus Tedavi Ve İzlem Kılavuzu 2015.

110. Diabetes Control and Complications Trial Research Group. The effect of intensive treatment of diabetes on the development and progression of long-term complications in insulin dependent diabetes mellitus. The Diabetes Control and Complications Trial Research Group. N Eng J Med 1993; 329: 977-86.

111. Obezite Tanı ve Tedavi Kılavuzu Türkiye Endokrinoloji ve Metabolizma Derneği 2015 Obezite, Dislipidemi, Hipertansiyon Çalışma Grubu 11-14.

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

113. Calle EE, Thun MJ, Petrilli JM, et al. Body- mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. N Eng J Med 1999; 341: 1097.

114. Prospective Studies C. Body-mass index and cause-specific mortality in 900000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. Lancet 2009 Mar 28; 373(9669): 1083–1096.

115. Reaven GM. İnsulin resistance and its consequences: Non- insulin dependent-diabetes mellitus and coronary heart disease. In: LeFoith, Taylor SI, Olefsky JM, eds. Diabetes Mellitus. Philadelphia: Lippincott-Reaven; 1996:509.

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

117. Seidell J, Verschuren M, van Leer E et al. Overweight, underweight and mortality. Arch Intern Med 1996; 156: 958-63.

118. Andersen RE, Wadden TA, Bartlett SJ et al. Relation of weight loss to changes in serum lipids and lipoproteins in obese women. Am J Clin Nutr 1995; 62: 350-7.

119. Fletcher GF, Balady G, Blair SN, et al. Statement on exercise: Benefits and recommendations for physical activity. Circulation 1996; 94:857.

120. Fletcher GF, Blair SN, Blumenthal J, Caspersen C, Chaitman B, Epstein S, Falls H, Froelicher ES, Froelicher VF, Pina IL. Statement on exercise. Benefits and recommendations for physical activity programs for all Americans. A statement for health professionals by the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation of the Council on Clinical Cardiology, American Heart Association. Circulation. 1992 Jul;86(1):340-4.

121. Scholler DA, Shay K, Kushner RF: How much physical activity is needed to minimize weight gain in previously obese women? Am J Clin Nutr 1997;66:239- 46.

122. Williams PT: High-density lipoprotein cholesterol and other risk factors for coronary heart disease in female runners. N Eng J Med 1996;334:1298-1303.

123. Helmrich SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD.Jr: Physical activity and reduced occurence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1991;325:147-52.

124. Kelley GA, Kelley KS: Progressive resistance exercise and resting blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. Hypertension 2000;35:838-4375.

125. Chakravarthy MV, Joyner MJ, Booth FW: An obligation for primary care physicians to prescribe physical activity to sedantary patients to reduce the risk of chronic health conditions. Mayo Clin Proc 2002;77:165-73.

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

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

128. Franklin BA, Bonzheim K, Gordon S, et al: Safety of medically supervised outpatient cardiac rehabilitation exercise therapy: a 16-year follow-up. Chest 1998;114:902-6.

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

130. McGinnis JM, Foege W. Actual causes of death in United States. JAMA1993; 270:2207.

131. Kesteloot H, Joossens JV. Nutrition and international patterns of disease. In: Marmot M, Elliot P,eds. Coronary Heart Disease Epidemiology: From Etiology to Public Health. Oxford: Oxford University Press; 1993;152.

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

133. Linchtenstein AH, Van Horn L. Very low fat diets. Circulation 1998; 98:935.

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

135. Yıldırım N, Arat N, Doğan MS, et al. Comparison of traditional risk factors, natural history and coronary heart disease patient with age <40 and ≥40 years old. Anadolu Kardiyol Derg 2007; 7: 124-127.

136. M. Triantafilou and K. Triantafilou, Heat-shock protein 70 and heat-shock protein associate with Toll-like receptor 4 in response to bacterial lipopolysaccharide, Biochem Soc Trans 32 (2004), pp. 636–639.

137. Chouhan L, Hajar HA, Pomposiello JC. Comparison of thrombolytic therapy for acute myocardial infarction in patients aged <35 and >55 years. Am J Cardiol 1993; 71: 157-159.

138. Onat A. Risk factors and cardiovascular disease in Turkey. Atherosclerosis 2001; 156: 110

139. British Heart Foundation. Coronary Heart Disease Statistic, 2004. London: British Heart Foundation.

140. WHO. World Health Report 2002; Reducing Risk, Promoting Healthy Life, 2002. Geneva: World Health Organization.

141. Anand SS, Islam S, Rosegren A, Franzosi MG, Steyn K, Yusufali AH et al. Risk factors for MI in women and men: Insights from the INTERHEART study. Eur Heart J. 2008; 29: 93240.

142. Rissanen AM. Familial aggregation of coronary heart disesase in a high incidence area. Br Heart J 1979; 42:294.

143. Williams RR, Hopkins PN, Wu LL,et al. Evaluating family history to prevent early coronary heart disease. In: Person TA, ed. Primer in Preventive Cardiology Dallas: American Heart Association; 1.

144. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M: Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. Circulation 2007;102: 2473-2002.

145. Lampert R, Joska T, Burg MM. Emotional and phsical precipitants of ventricular arrhytia. Circulation 2002;106: 1767-1800.

146. Wulsin LR, Singal BM: Do depressive symptoms increase the risk for the onset of coronary disease? A systematic quantiative review. Psychosom Med 2003; 65:201.

147. Schneede J, Refsum H, Ueland PM. Biological and environmental determinants of plasma homocysteine. Semin Thromb Hemost 2000;26:26379.

148. Wald DS, Bishop L, Wald NJ, et al. Randomized trail of folic asid supplemantion and serum homocyssteine levels.Arch Intern Med. 2001; 161:695.

149. DuanW, Ladenheim B, Cutler RG, Kruman, II, Cadet JL, Mattson MP. Dietary folate deficiency and elevated homocysteine levels endanger dopaminergic neurons inmodels of Parkinson‘s disease. J Neurochem 2002;80:101–110.

150. Celermajer DS, Sorensen K, Ryalls M, et al. Impaired endothelial function occurs in the systemic arteries of children with homozygous homocystinuria but not in their heterozygous parents. J Am Coll Cardiol. 1993 Sep;22(3):854-8.

151. Tsai JC, Perrella MA, Yoshizumi M, et al. Promotion of vascular smooth muscle cell growth by homocysteine: a link to atherosclerosis. Proc Natl Acad Sci USA. 1994 Jul 5;91(14):6369-73.

152. Ridker PM, Libby P. Risk Factors for Atherothrombotic Disease. Braunwald E, Zipes DP, Libby P. Braunwald’s Heart Disease. 7 th Edition. Elsevier Saunders. 2005;36:939-959.

153. Van Brussel BL, Plokker HW, Voors AA, Ernst SM, Kelder HC. Progression of atherosclerosis after venous coronary artery bypass graft surgery: a 15-year follow-up study. Cathet Cardiovasc Diagn. 1997 Jun;41(2):141-50.

154. Kark JD, Sinnreich R, Rosenberg IH, et al. Plasma homocysteine and parenteral myocardial infarction in young adults in Jerusalem. Circulation 2002; 105:2725.

155. Malinow MR, Duell PB, Hess DL, Anderson PH, KrugerWD, Phillipson BE, Gluckman RA, Block PC, Upson BM. Reduction of plasma homocysteine levels by breakfast cereal fortified with folic acid in patients with coronary heart disease. N Engl J Med 1998;338:1009–1015.

156. Schnyder G, PinR, RoffiM, FlammerY, HessOM. Association of plasma homocysteine with the number of major coronary arteries severely narrowed. Am J Cardiol 2001;88:1027– 1030.

157. Shari S Bassuk, Nader Rifai, Paul M Ridker. Highsensitivity C-reactive protein: Clinical importance. Curr Probl Cardiol, 2004; 29: 439-493.

158. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. Circulation. 2000 Oct 31;102(18):2165-8.

159. Anand SS, Razak F, Yi Q. C- reactive protein as a screening test for cardiovascular risk in a multi ethnic population. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2004; 24: 1509-1515.

160. Albert CM, Ma J, Rifai N, et al. Prospective study of C-reactive protein, homocysteine, and plasma lipid levels as predictors of sudden cardiac death. Circulation. 2002 Jun 4;105(22):2595-9.

161. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. Circulation. 2002 Mar 26;105(12):1412-5.

162. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. N Engl J Med, 2000; 342: 836- 843.

163. Pearson T, Mensah AG, Alexander WR. Markers of inflammation and cardiovascular disease. Circulation, 2003; 107: 499- 511.

164. Griffin BP, Topol EJ. Manual of Cardiovascular Medicine. Lippincott Williams & Wilkins, 2th Edition USA, 2004;525:550-555.

165. Weksler BB. Hemostasis and thrombosis in douglas PS (ed): Cardiovascular health and disease in women. Philadelphia, WB Saunders. 1993;58:231-38.

166. Margaglione M, Cappuci G, Colazzio D, et all. Fibrinogen plazma levels in an apparently healthy general population: Relation to enviromental and genetic determinants. Thromb Haemost. 1998;80:805.

167. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ. A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians‘ Health Study, J Am Coll Cardiol 1999;33:1347.

168. Thomas ME, Freestone E, Varghese J, Persaud W.Lp (a) in patients with proteinuria. Nephrol Dial Transplant1993; 7:597-601.

169. Takegoshi T, Kotoh C, Haba T. Alterations of lp(a) in nephrotic syndrome. Jpn J Med 1992;8:922-7.

170. Stein JH, Rosenson RS. Lipoprotein Lp(a) excess and coronary heart disease. Arch Intern Med 1997; 157: 1170-6.

171. Nguyen TT, Ellefson RD, Hodge DO, et al. Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein (a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a communitybased cohort of 9936 men and women. Circulation 1997; 96: 1390-7.

172. Craig WY, Neveux LM, Palomaki GE, et al. Lipoprotein (a) as a risk factor for ischemic heart disease: metaanalysis of prospective studies. Clin Chem 1998; 44: 2301-6.

173. Seman LJ, Deluca C, Jenner JL, et al. Lipoprotein (a)-Cholesterol and coronary heart disease in the Framingham Heart Study. Clin Chem 1999; 45: 1039-46.

174. Hearn J, DeMaio S, Roubin G, Hammarstrom M, Sgoutas DS. Predictive value of lipoprotein(a) and other serum lipoproteins in the angiographic diagnosis of coronary artery disease. Am J Cardiol 1990; 66: 1176-80.

175. Stiel GM, Reblin T, Buhrlen M, Lattermann A, Nianaber CA. Differences in lipoprotein(a) and apolipoprotein(a) levels in men and women with advanced coronary atherosclerosis. Coronary Artery Disease 1995; 6: 347-50.

176. Michael WR. Uric acid: Is it a risk factor for cardiovascular disease? Am J Cardiol 2000;85:1018-20.

177. Erbaş T.: Purin metabolizması bozuklukları. Koloğlu S.;Endokrinoloji temel ve klinik 1996;15:769-74.

178. Alderman M.,Aiyer K.J.V.:Uric Acid:Role in Cardiovascular Disease and Effects of Losartan. Curr Med Res Opin 2004; 20: 369-79.

179. Manzato E. Uric acid: an old actor for a new role.[Letter] Intern Emerg Med 2007;2(1):1-2.

180. Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Özel Sayısı, journal of cardiology special topics,Yıl: 2009, cilt 2, sayı 2, 17.

181. American Heart Association: 2004 Heart and Stroke Statistical update Thom T, Haase N, Rosamond W, Howard VJ, Rumsfeld J, Manolio T, Zheng ZJ, Flegal K, O'Donnell C, Kittner S, Lloyd-Jones D, Goff DC Jr, Hong Y, Adams R, Friday G, Furie K, Gorelick P, Kissela B, Marler J, Meigs J, Roger V, Sidney S, Sorlie P, Steinberger J, Wasserthiel-Smoller S, Wilson M, Wolf P; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics--2006 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation. 2006 ;113:e85-151

182. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2003; 24(1):28-66.

183. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104(3):365-372.

184. Israrcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) tedavi kılavuzları Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti'nin (ESC) ısrarcı ST-segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda Akut Koroner Sendromların (AKS) Tedavisi için Görev Grubu Yazarlar/Görev Grubu Üyeleri: Christian W. Hamm (Başkan) (Almanya)*, Jean-Pierre Bassand (Eşbaşkan)*,

(Fransa), Stefan Agewall (Norveç), Jeroen Bax (Hollanda), Eric Boersma (Hollanda), Hector Bueno (İspanya), Pio Caso (İtalya), Dariusz Dudek (Polonya), Stephan Gielen (Almanya), Kurt Huber (Avusturya), Magnus Ohman (ABD), Mark C. Petrie (Birleşik Krallık), Frank Sonntag (Almanya), Miguel Sousa Uva (Portekiz), Robert F. Storey (Birleşik Krallık), William Wijns (Belçika), Doron Zahger (İsrail). 2011; 6; 77-82.

185. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined a consensus document of the Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. J Am Coll Cardiol 2000; 36: 959-969.

186. Egred M, Viswanathan G, Davis GK. Myocardial infarction in young adults. Postgrad Med J 2005; 81(962):741-745.

187. Jalowiec DA, Hill JA. Myocardial infarction in the young men and women. Cardiovasc Clin 1989; 20(1):197-206.

188. Chung EH, Curran PJ, Sivasankaran S, et al. Prevalence of metabolic syndrome in patients < or =45 years of age with acute myocardial infarction having percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol 2007; 100(7):1052-1055.

189. Isser HS,Puri VK,Narain VS,Saran RK,Dwivedi SK,Singh S.Lipoprotein(a) and lipid levels in young patients with myocardial infarction and their first-degree relatives.Indian Heart J 2001;53:463-6.

190. Foody JM,Milberg JA,Robinson K,Pearce GL,Jacobsen DW,Sprecher DL.Homocysteine and lipoprotein (a) interact to increase CAD risk in young men and women.Arteriosclerosis Thromb Vasc Biol 2000;20:493-9.

191. Iribarren C, Sidney S, Bild DE, et al. Association of hostility with coronary artery calcification in young adults: the CARDIA study. Coronary Artery Risk Development in Young Adults. JAMA 2000; 283(19):2546-2551.

192. Cengel A, Tanindi A. Myocardial infarction in the young. J Postgrad Med 2009; 55(4):305-313.

193. Endo M, Tomizawa Y, Nishida H, et al. Angiographic findings and surgical treatments of coronary artery involvement in Takayasu arteritis. J Thorac Cardiovasc Surg 2003; 125(3):570-577.

194. Godoy P, Araujo Sde A, Paulino E Jr., Lana-Peixoto MA. Coronary giant cell arteritis and acute myocardial infarction. Arq Bras Cardiol 2007; 88(4):e84-87.

195. Soga T, Uemura S. Cardiovascular and the other complication followed with Kawasaki disease. Nippon Rinsho 2008; 66(2):289-295.

196. Rhew EY, Ramsey-Goldman R. Premature atherosclerotic disease in systemic lupus erythematosus--role of inflammatory mechanisms. Autoimmun Rev 2006; 5(2):101-105.

197. Behçet Hastalığında Kardiyovasküler Tutulum The Cardiovascular Involvement in Behcet's Disease Önder AKCİ 1 , Alaettin AVŞAR2 derleme/review Kocatepe Tıp Dergisi Kocatepe Medical Journal 2014;15(2):218-25.

198. Geri G, Wechsler B, Thi Huong du L, et al. Spectrum of cardiac lesions in behçet disease: a series of 52 patients and review of the literature. Medicine (Baltimore) 2012;91(1):25-34.

199. AHA Scientific Statement Management of Cocaine-Associated Chest Pain and Myocardial Infarction A Scientific Statement From the American Heart Association Acute Cardiac Care Committee of the Council on Clinical Cardiology James McCord, MD; Hani Jneid, MD; Judd E. Hollander, MD; James A. de Lemos, MD; Bojan Cercek, MD, FAHA; Priscilla Hsue, MD; W. Brian Gibler, MD; E. Magnus Ohman, MD; Barbara Drew, RN, PhD, FAHA; George Philippides, MD; L. Kristin Newby, MD, MHS

200. Bonzai kullanımı sonrası ortaya çıkan akut miyokart enfarktüsü Bonsai induced acute myocardial infarction Dr. Hüseyin Ayhan, Dr. Abdullah Nabi Aslan,# Dr. Hakan Süygün,# Dr. Tahir Durmaz Yıldırım Beyazıt Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Ankara; # Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Kliniği, Ankara Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2014;42(6):560-563 doi: 10.5543/tkda.2014.70670.

201. Nguyen A. Prothrombin G20210A polymorphism and thrombophilia. Mayo Clin Proc 2000; 75(6):595-604.

202. Chan MY, Andreotti F, Becker RC. Hypercoagulable states in cardiovascular disease. Circulation 2008; 118(22):2286-2297.

203. Zimmerman FH,Cameron A,Fisher LD,Ng G.Myocardial infarction in young adults:angiographic characterization ,risk factors,and prognosis(Coronary Artery Surgery Study Registry).J Am Coll Cardiol. 1995 Sep;26(3):654-61.

204. Fournier JA,Sanchez A,Quero J,Fernandez-Cortacero JA,Gonzales-Barrero A.Myocardial infarction in men aged 40 years or less:a prospective clinical-angiographic study.Clin Cardiol.1996 Aug;19(8):631-6.

205. Coronary Artery Disease in Young Adults* Lloyd W. Klein, MD, FACC, Sandeep Nathan, MD Chicago, Illinois Journal of the American College of Cardiology Vol. 41, No. 4, 2003 © 2003 by the American College of Cardiology Foundation ISSN 0735-1097/03/$30.00 Published by Elsevier Science Inc. doi:10.1016/S0735-1097(02)02861-9.

206. Yusuf s, Hawken S, Ounpuu S, et al. INTERHEART Study Investigators. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. Lancet 2004; 364:937-952.

207. Kanitz MG,Giovannucci SJ,Jones JS,Mott M.Myocardial infarction in young adults :risk factors and clinical features.J Emerg Med.1996 Mar-Apr;14(2):139-145.

208. Ann Intern Med. 2001 Mar 20;134(6):433-9. Risk factors for coronary heart disease in men 18 to 39 years of age. Navas-Nacher EL[1], Colangelo L, Beam C, Greenland P

209. Coronary Heart Disease in Young Adults Jessica B. Rubin & William B. Borden Curr Atheroscler Rep (2012) 14:140–149 DOI 10.1007/s11883-0120226-3.

210. Circulation. 2002 Jun 11;105(23):2712-8. Obesity accelerates the progression of coronary atherosclerosis in young men. McGill HC Jr1, McMahan CA, Herderick EE, Zieske AW, Malcom GT, Tracy RE, Strong JP; Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth (PDAY) Research Group.

211. Chest. 1995 Aug;108(2):364-9. Clinical factors and angiographic features associated with premature coronary artery disease. Chen L1, Chester M, Kaski JC.

212. J Am Coll Cardiol. 1994 Sep;24(3):592-9. Clinical and biochemical factors associated with prognosis after myocardial infarction at a young age. Malmberg K1, Båvenholm P, Hamsten A.

213. Haemoglobin Levels in Acute Coronary Syndrome Patients Admitted in Cardiology Intensive Care Units in a Tertiary Care Hospital. Naqvil SM, Rao TR, Chandra SJ. J Assoc Physicians India 2015 Jun;63(6):26-9.

214. Burazeri G, Goda A, Sulo G, Stefa J, Roshi E, Kark JD. Conventional risk factors and acute coronary syndrome during a period of socioeconomic transition: population-based case-control study in Tirana, Albania. Croat Med J. 2007 ;48: 225-33.

215. Arch Intern Med. 2002 Apr 22;162(8):901-6. Anger in young men and subsequent premature cardiovascular disease: the precursors study. Chang PP1, Ford DE, Meoni LA, Wang NY, Klag MJ.

216. Thromb Haemost. 2000 Jun;83(6):822-5. Prevalence of factor V Leiden in patients with myocardial infarction and normal coronary angiography. Mansourati J1, Da Costa A, Munier S, Mercier B, Tardy B, Ferec C, Isaaz K, Blanc JJ.

217. Arch Intern Med. 2001 Apr 23;161(8):1065-70. Low-dose oral contraceptive use and the risk of myocardial infarction. Rosenberg L1, Palmer JR, Rao RS, Shapiro S

218. The relation between coronary lesion distribution and risk factors in young adults. Köz C1, Celebi H, Yokuşoğlu M, Baysan O, Haşimi A, Serdaroğlu M, Uzun M Anadolu kardiyol derg 2009 Apr;9(2):91-5.

219. Jose Galcera-Tomas, Antonio Melgarejo-Moreno, Nuria Alanso-Fernandez at.al. Female Sex is Inversely and Independently Associated With Marked STsegment Elevation. A Study in Patients With ST-segment Elevation Acute Myocardial Infarction and Early Admission. Rev Esp Cardiol 2009;62: 23-30.

220. Acute coronary syndromes in young women - the scale of the problem and the associated risks. Bęćkowski M 2015 Jun;12(2):134-8. doi: 10.5114/kitp.2015.52854.