



TC
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

ST SEGMENT YÜKSELMESİ OLMAYAN AKUT KORONER
SENDROMLU HASTALARDA METOPROLOL VEYA
KARVEDİLOL'ÜN SERUM GGT VE ÜRİK ASİT DÜZEYLERİNE
ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

TEZ YÖNETİCİSİ

Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU

DR.LÜTFÜ AŞKIN

UZMANLIK TEZİ

ERZURUM -2013

ONAY

‘‘ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendromlu hastalarda Metoprolol veya Karvedilol’ün serum GGT ve Ürik Asit düzeylerine etkisinin karşılaştırılması’’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Başkanlığı Bölüm Kurulunun 29.08.2012 tarih ve 2 no’lu toplantısında görüşülmüş ve 28 no’lu kararı ile Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

‘‘ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendromlu hastalarda Metoprolol veya Karvedilol’ün serum GGT ve Ürik Asit düzeylerine etkisinin karşılaştırılması’’ konulu tez çalışması Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi İlaç Dışı Klinik Araştırmalar Etik Kurulu 08.11.2012 tarih ve 12 no’lu toplantısında incelenmiş ve 132 no’lu kararı ile Etik Kurallara uygun olduğuna karar verilmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım değerli Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Hocalarıma, tez sürecinde yardımlarını esirgemeyen tez koordinatörüm Sayın Prof. Şule KARAKELLEOĞLU'na, diğer branş rotasyon eğitimlerinde bana yardımcı olan kıymetli hocalarıma ve ekiplerine, birlikte çalışmaktan zevk aldığım sevgili asistan arkadaşlarıma, kliniğimiz hemşire ve çalışanlarına, bugünlere gelmemde büyük pay sahibi olan aileme ve dostlarıma teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Lütfü AŞKIN

İÇİNDEKİLER

Onay.....	2
Teşekkür	3
İçindekiler	4-6
Kısaltmalar.	7-8
Tablo dizini	9
Grafik Dizini.....	9
Şekiller dizini.....	9
Özet	10
Abstract	12
1. Giriş ve Amaç.....	14
2. Genel bilgiler	17
2.1. Akut Koroner Sendromlar	17
2.1. 1.Fizyopatoloji.....	17
2.1.1.1. Plak rüptürü, erezyon ve koroner tromboz	18
2.1.1.2.Hassas hasta.....	19
2.1.1.3. Endotelyal vasodilatör işlev bozukluğu	19
2.1.1.4.Hızlanmış ateroskleroz.....	20
2.1.1.5.İkincil mekanizmalar	20
2.1.2. Tanı,Klinik ortaya çıkış ve öykü	20
2.1.3. Risk faktörleri	21
2.1.3.1. Minör Risk Faktörleri.....	21
2.1.3.2.Değiştirilebilir Majör Risk Faktörleri	22-25
2.1.3.3.Değiştirilemeyen Majör Risk Faktörleri	25
2.1.4.Tanısal araçlar	25
2.1.4.1. Fizik Muayene	25
2.1.4.2. Elektrokardiogram	25
2.1.4.3.Biyolojik belirteçler... ..	26

2.1.4.4. Görüntüleme	27
2.1.4.4.1. İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri	27
2.1.4.4.2. İnvaziv görüntüleme (koroner anjiyografi)	27
2.1.5. Ayırıcı Tanılar	27
2.1.6. Prognozun değerlendirilmesi	28
2.1.7. Klinik risk değerlendirmesi	29
2.1.7.1. Elektrokardiyogram göstergeleri	29
2.1.7.2. İskemi için stres testi	29
2.1.7.3. ST segmentinin sürekli izlemi	29
2.1.7.4. Biyolojik belirteçler	30
2.1.7.4.1. Aterosklerozda GGT Aktivitesinin Önemi	31
2.1.7.4.2. Ürik Asit	32
2.1.7.4.3. Serbest Radikaller	32
2.1.7.4.4. Antioksidan Savunma	32
2.1.7.4.5. Antioksidan Olarak Ürik Asit	33
2.1.7.4.6. İskemi ve Ürik Asit	35
2.1.8. Tedavi	36
2.1.8.1. Antiiskemik ilaçlar	36
2.1.8.1.1. Beta Blokerler	36
2.1.8.1.1.1. Karvedilol'ün Kalp yetersizliği ve Mi hastalarında kullanımı	37
2.1.8.1.1.2. Metoprolol'ün kalp yetersizliği ve Mİ hastalarında kullanımı	38
2.1.8.1.2. Nitratlar	39
2.1.8.1.3. Ca Kanal Blokerleri	39
2.1.8.1.4. Diğer antianginal ilaçlar	40
2.1.8.1.5. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Blokerleri	40
2.1.8.2. Antitrombotik tedavi	40
2.1.8.3. Antikoagülan tedavi	40-41
2.1.9. ST Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda Erken İnvazif Girişim	41
3. Gereçler ve Yöntem	42
3.1. Vaka Seçimi	42

3.1.1.Dışlama kriterleri.....	42
3.2.Numunelerin Alınışı ve Hazırlanışı	43
4. İstatistik.....	44
5.Bulgular	44
6.Tartışma.....	51
7. Sonuç ve öneriler	58
8.Kaynaklar.....	59

KISALTMALAR

AKS : Akut koroner sendrom

Mİ : Miyokard infarktüsü

NSTEMİ : ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü

STEMİ : ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

UAP : Kararsızangına (Anstabil Angina)

CK : Kreatin kinaz

CK-MB : Kreatin kinaz-MB

EKG : Elektrokardiyografi

PKG : Perkütan koroner girişim

KAG : Koroner angiografi

PTCA : Perkutan tansluminal koroner angioplasti

LV : Sol ventrikül

EF : Ejeksiyon fraksiyonu

Tn I : Troponin I

Tn T: Troponin T

NYHA : New York Heart Association

GGT: Gamma-glutamiltransferaz

GSH: Glutatyon

KAH: Koroner arter hastalığı

İKH: İskemik kalp hastalığı

DM: Diabetes Mellitus

KMRG: Manyetik Rezonans Görüntüleme

MDCT: Multi Dedektör Bilgisayarlı Tomografi

AF : Atrial Fibrilasyon

ydCRP: Yüksek duyarlıklı C-reaktif protein

BNP: Brain Natriüretik Peptid

SOD: Süper Oksit Dismutaz

NO: Nitrik Oksit

ATP: Adenozin trifosfat

ADP: Adenozin difosfat

ACEİ: Angiotensin dönüştürücü enzim inhibitörü

HMG-KoA :3-Hidroksi 3-Metil Glutaril Koenzim A

MetS: Metabolik Sendrom

TABLolar DİZİNİ

Tablo 1: Ayırıcı tanılar	28
Tablo 2: Çalışmaya alınan hasta gruplarının temel klinik ve biyokimyasal özellikleri.....	47
Tablo 3: Metoprolol ve karvedilol gruplarında bazal ve takipteki GGT ve UA değerleri ..	49
Tablo-4: Metoprolol grubu için takipteki GGT ve UA değerleri.	49
Tablo-5: Karvedilol grubu için takipteki GGT ve UA değerleri.	49

GRAFİK DİZİNİ

Grafik 1: Metoprolol ve karvedilol gruplarında bazal, 1. ve 3. Ay takipteki GGT değerleri	50
Grafik 2: Metoprolol ve karvedilol gruplarında bazal, 1. ve 3. Ay takipteki Ürik Asit değerleri	50

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil1: Ürik Asit oluşumu	34
--	----

ST SEGMENT YÜKSELMESİ OLMAYAN AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA METOPROLOL VEYA KARVEDİLOL'ÜN SERUM GGT VE ÜRİK ASİT DÜZEYLERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

ÖZET

Akut koroner sendrom, akut miyokard iskemisine bağlı olarak ortaya çıkan semptom ve bulgularla karakterli önemli bir sağlık problemi olup, son yıllarda yapılan çalışmalarda serum GGT ve Ürik Asit düzeyinin tanı ve prognozda önemli bir yeri olduğu gösterilmiştir.

Bu çalışma kardiyoloji kliniğine ST segment elevasyonu olmayan akut miyokard infarktüsü tanısıyla yatırılan ve Koroner Angiografi yapılan 46 hasta ile gerçekleştirildi. Hastaların tedavilerine başlamadan hemen öncesinde rutin kan tetkiklerine ilaveten serum GGT ve Ürik Asit düzeylerine bakılarak kaydedildi. Hastalar daha sonra rastgele iki gruba ayrıldı. Metoprolol alan birinci grupta 23 hasta (17 erkek, 6 kadın), Karvedilol alan ikinci grupta 23 hasta (19 erkek, 4 kadın) mevcut idi.

Birinci gruba alınan 23 hastaya Koroner Angiografi işleminden önce metoprolol 50 mg/gün p.o başlandı. Diğer gruba da 23 hasta alınmış olup bu gruptaki hastalara Koroner Angiografi işleminden önce Karvedilol 25 mg/gün (12.5 mg x2) p.o başlandı. Hastalara Koroner Angiografi , yoğun bakım ünitesine yatışlarından sonra ilk 24 saat içinde yapılmış olup, yapılan koroner angiografilerde metoprolol alan hasta grubunda 8 (%34) hastada medikal, 14 (%60) hastada PTCA, 1 hastada CABG (%4.3) kararı alındı. Karvedilol başlanan hastalarda ise 5(%21.7) hastada medikal, 14(%60.8) hastada PTCA, 4 (%17.3) hastada da CABG kararı alınmış olup, iki grup arasında izlenilecek tedavi yöntemi dağılımı açısından fark gözlenmedi (p:0.288). Birinci gruptaki hastalar, beta bloker (metoprolol 50 mg/gün) ve diğer antiiskemik, antiagregan tedavilerle taburcu edildi. İkinci gruptaki hastalar beta bloker (karvedilol 25 mg/gün), diğer antiiskemik ve antiagregan tedavilerle taburcu edildi. 1 ay sonra kontrol önerildi.

Hastaların ilk kontrollerinde (1. Ay) fizik muayeneleri ve semptom sorgulamaları yapıldıktan sonra rutin laboratuvar tetkiklerinin yanında tekrar serum GGT ve Ürik Asit düzeyleri 2. kez ölçüldü. Çalışmaya alınan tüm hastaların tedavilerinde değişiklik yapılmadan 3 ay sonra tekrar poliklinik kontrolü önerildi. 3. Aydaki kontrollerinde davet edilen hastalarda aynı işlemler bir kez daha tekrarlandı.

Bazalde, Metoprolol grubunun GGT değeri, 33.7 ± 21.9 mg/dl saptanırken, Karvedilol alan grupta bu değer 49.8 ± 84.8 mg/dl olarak ölçülmüştür, anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0.382). Metoprolol alan hasta grubunda 1.ay ve 3. aylarda serum GGT değerleri sırasıyla 32 ± 17 mg/dl ve 31 ± 16 mg/dl olarak bulunmuş olup bazal, bazal-1. ay ve bazal 3. aylar GGT

değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır(p: 0.506, p: 0.864, p: 0.442 sırasıyla), Karvedilol alan hasta grubunda ise 1.ay ve 3.ay takip değerleri sırasıyla 40±50 mg/dl ve 41±52 mg/dl ölçülmüş olup bazal, bazal 1. Ay, bazal 3.ay GGT değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır(p:0.293, p: 0.802, p: 0.253 sırasıyla). Her iki tedavi grupları arasında Serum GGT düzeyleri bakımından 1. ve 3. aylarda anlamlı fark saptanmadı. (p : 0.432 ve 0.407 sırasıyla).

Ürik Asit değerlerine bakıldığında, bazal Ürik Asit değeri Metoprolol alan hasta grubunda 6±1 mg/dl saptanırken, Karvedilol alan grupta bu değer 5±1 mg/dl saptanmış olup, anlamlı fark saptanmadı (p:0.157). 1. ve 3.aylarda yapılan kontrollerde serum Ürik Asit değerleri Metoprolol alan hasta grubunda sırasıyla 6±1 mg/dl ve 5±1 mg/dl olup bazal, bazal-1. Ay, bazal-3.ay Ürik Asit değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır (p :0.851, p: 0.503, p: 0.457 sırasıyla), Karvedilol alan grupta bu değerler sırasıyla 5±1 mg/dl ve 5±1 mg/dl olarak ölçülmüş olup bazal, bazal-1. Ay, bazal-3.ay Ürik Asit değerleri arasında anlamlı fark saptanmamıştır(p:0.480, p: 0.344, p: 0.775 sırasıyla). Her iki tedavi grupları arasında 1. ve 3. Aylarda Ürik Asit düzeyleri bakımından anlamlı fark saptanmadı. (p : 0.222 ve 0.170 sırasıyla).

Sonuç olarak çalışmamızda, AKS' larda arttığı gösterilen ve prognoz belirteçi olarak kabul edilen serum GGT ve Ürik Asit düzeylerinin konvansiyonel tedavide kullanılan beta blokerlerden olan Metoprolol veya Karvedilol tedavisinden etkilenmediği ve her iki grupta da kendi aralarında bir fark olmadığı gösterilmiştir.

Anahtar kelimeler:

Gamma-glutamyltransferaz, Koroner Angiografi, ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü,Akut koroner sendrom

COMPARISON OF SERUM GGT AND URIC ACID LEVELS BETWEEN ACUTE CORONARY SYNDROME WITHOUT ST-SEGMENT ELEVATION PATIENTS USING METOPROLOL OR CARVEDILOL IN ROUTINE MEDICAL TREATMENT

ABSTRACT

Acute coronary syndrome is a major health problem that is characterized with symptoms and signs emerging due to acute myocardial ischemia. Recent studies revealed that level of GGT and Uric Acid in serum has an important role in the diagnosis and prognosis of cardiovascular diseases.

The study was designed on 46 patients with the diagnosis of non-ST segment elevation myocardial infarction in this study who were underwent coronary angiography in the cardiology clinic. Just before starting the treatment of patients, in addition to the routine blood examination, GGT and uric acid levels in the blood serum, were measured. The patients were randomly divided into two groups. There were 23 patients (17 male 6 female) in the first group whom Metoprolol was given. The second group also including 23 patients (19 male, 4 female) were subjected to Carvedilol.

The first group which received 23 patients before Coroner Angiography, initial treatment was Metoprolol 50 mg/day p.o. The other group which recieved 23 patients, before, Coroner Angiography initial treatment was Carvedilol 25 mg/gün (12.5mg ×2) p.o. Coroner Angiography was made in the first 24 hours after the patients admitted to intensive care unit. In Metoprolol group after coronary angiography for 8 (%34) patients medical, for 14 (%60) patients PTCA, for 1(%4.3) patient CABG was planned. In Carvedilol group for 5(%21.7) patients medical, for 14(%60.8) patients PTCA, for 4 (%17.3) patients CABG was planned. For two groups the same therapy schedule was planned.

The first group was discharged with Metoprolol and other antiischemic and antiplatelet therapy, and the other group was discharged with Carvedilol and the other antiischemic and antiplatelet therapy. Patients were adviced to control in one month

In first control, semptoms and signs were controlled and routine blood tests was made, GGT and Uric Acid levels was measured. The treatments of patients was not changed and patients were adviced to control after three months . the same protochol was performed in the 3. Month control.

The baseline serum GGT value was in Metoprolol group was 33.7 ± 21.9 mg/dl, this value in Carvedilol group was 49.8 ± 84.8 mg/dl. There was no significant difference ($p = 0.382$). After discharge, at the first and third months, serum GGT levels were measured, respectively, 32 ± 17 mg/dl and 31 ± 16 mg/dl. The baseline, baseline-1. month and baseline-

3. Month follow-up GGT values were not significant (p: 0.506, p: 0.864, p: 0.442 respectively). First and third month follow-up of patients receiving Carvedilol group, serum GGT values was measured respectively 40 ± 50 mg/dl and 41 ± 52 mg/dl. The baseline, baseline-1. month and baseline- 3. Month follow-up GGT values were similar (p:0.293, p: 0.802, p: 0.253 respectively). There was no significant difference about the serum GGT values in the two treatment groups (p : 0.432 ve 0.407 respectively).

In Metoprolol group ,Uric Acid value of basal 6 ± 1 mg/dl was found, but in Carvedilol group Uric Acid basal value 5 ± 1 was measured. There was no significant difference (p:0.157). After discharge at the first and third months in Metoprolol group , serum Uric Acid levels were measured, respectively, 6 ± 1 mg/dl and 5 ± 1 mg/dl. The baseline, baseline-1. month and baseline- 3. Month follow-up serum Uric Acid values were not significant (p :0.851, p: 0.503, p: 0.457 respectively). First and third month follow-up in Carvedilol group, serum Uric Acid values was measured respectively 5 ± 1 mg/dl and 5 ± 1 mg/dl. The baseline, baseline-1. month and baseline- 3. Month follow-up serum Uric Acid values were similar(p:0.480, p: 0.344, p: 0.775 respectively). There was no significant difference about the Uric Asit values in the two treatment groups .(p:0.222 and 0.170, respectively).

As a result, in our study, showed that GGT and Uric Acid levels did not effect from beta bloker therapy such as Metoprolol and Carvedilol.

Keywords:

Gamma glutamyltransferase, Coroner Angiography, NON- ST segment elevation myocardial infarction, Acute coronary syndrome

1.GİRİŞ VE AMAÇ

Akut koroner sendrom (AKS) ateroskleroz'un yaşamı tehdit edici belirtisidir. Genellikle rüptüre aterosklerotik koroner plak, akut trombozu tetikleyerek, vazokonstriksiyonla birlikte veya yalnız başına durumu ağırlaştırır, kan akımında ani ve kritik bir azalmaya neden olur. AKS'nin habercisi lezyonlar genellikle anjiyografik değerlendirmede ince başlıklı fibroaterom, geniş bir plak, kısa bir lümen veya bu karakteristik özelliklerin kombinasyonu şeklinde hafif belirtilerdir (1) . AKS'nin önde gelen semptomu tipik göğüs ağrısıdır. NSTE-AKS'de pratik tanı yöntemi EKG ile (EKG'de ısrarcı ST yükselmesinin olmaması) diğer tanıların dışlanması şeklindedir. Biyolojik belirteçler (troponinler) NSTEMI ve kararsız anjinayı birbirlerinden daha iyi ayırt eder.

NSTEMİ-AKS'nin tipik klinik belirtisi sternum arkasında algılanansıklıkla , sol kol, boyun ve çeneye yayılan, aralıklı olup genellikle birkaç dakika süren veya kalıcı ağrı ya da baskı hissidir (anjina). Bu yakınmalara aşırı terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilmektedir. Ancak atipik belirtiler de seyrek görülmemektedir. Bu belirtiler epigastrik ağrı, sindirim zorluğu, bıçak saplanır gibi veya bir miktar akciğer zarı yangısı belirtileriyle birlikte göğüs ağrısı veya giderek artan nefes darlığını içerir. Atipik belirtiler daha çok yaşlı (> 75 yaş) hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetmezliği veya demansı olan kişilerde de izlenmektedir (2,3).

İlk tıbbi başvurudan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) EKG çekilmeli ve uzman doktor tarafından acil olarak yorumlanmalıdır (4). NSTE-AKS'nin karakteristik EKG anormallikleri, ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası anormallikleri şeklindedir(5,6).

Beta blokerler rekabet yoluyla dolaşımdaki katekolaminlerin miyokard üzerine etkilerini engellemekte ve kalp hızını, kan basıncını ve kalbin kasılma yetisini azaltarak miyokardın oksijen tüketimini azaltmaktadır (7,8). STEMI ve kararlı anjina hastalarıyla yapılan erken dönem çalışmalardan beta blokerlerin yararlı etkilerine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir(9,10). Lubsen ve arkadaşlarının(10), anstabil anginanın erken tedavisinde Nifedipin ve Metoprolol'un etkisi adlı çalışmada 338 hasta çalışmaya alınmış, bu hastalar daha önce beta bloker tedavisi almıyor olup Metoprolol'un erken dönemde mortalitenin azalmasına yararlı olabileceği kanıtlanmıştır. Nifedipin' in ise erken dönemde bir kazanç sağlamayacağı hatta zararlı olabileceği görülmüştür. Bir başka çift kör randomize çalışmada da metoprololun, anstabil anginanın erken tedavisinde plaseboya üstünlüğü kanıtlanmıştır (11). Akut Mİ' da beta bloker tedavisi (MIAMI) adlı çalışmada, beta bloker tedavisinin, hastalığın STEMI'ye ilerlemesine ilişkin göreceli riskinde %13 azalmaya neden olduğunu ileri sürülmüştür

(12). Bu oldukça küçük çaplı çalışmalarda NSTE-AKS'den ölüm oranları üzerine önemli etkileri olduğu gösterilmemiş olmasına rağmen bu türden AKS'lu hastalarda beta blokerlerle yapılan daha geniş çaplı randomize çalışmaların verileri uyarlanabilir. 2001-2004 yılı arasında 509 ABD hastanesindeki NSTEMI/kararsız anjina hastalarının tedavisini takip eden CRUSADE (Kararsız Anjina hastalarında hızlı risk sınıflandırması) kayıtlarında, beta bloker tedavisi alan hastaların hastanede ölüm oranları %34 oranında azalmıştı (%6,9'dan, %3,9'a $P<0.001$)(13).

Akut koroner sendromlarda erken dönemde başlanan beta blokerlerin hastane içi mortalite üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada beta blokerlerin lehine sonuçlar elde edilmiştir [RR 0.86; %95 güven aralığı (GA) 0,77-0,96] (14).Beta bloker verme girişimi çoğunlukla STEMI hastalarında yürütülmüş olan COMMIT (Miyokard İnfarktüsünde klopidoğrel ve metoprolol) çalışmasına dayanmaktadır. Bu çalışmada kontrol grubuna (%3,9; $P<0.0001$)göre Metoprolol grubunda Metoprolol anlamlı derecede daha yüksek (% 5.0) kardiyojenik şok oranlarına neden olmuştur (15).

Serum gamma-glutamilttransferaz (GGT) aktivitesi, genellikle bir karaciğer fonksiyon belirticidir. GGT, prekürsör amino asidi intrasellüler glutatyon (GSH) hazırlamakta ve ekstrasellüler GSH degradasyonunda ilk aşamayı oluşturmaktadır(16). GSH, hücrede bulunan protein-dışı yapıya sahip en önemli antioksidandır. GSH degradasyonunun seçilmiş durumlarda pro-oksidan bir rol oynayabileceği bildirilmiştir; GSH/GGT'ye bağımlı demir redüksiyonu sürecindeki düşük dansiteli lipoprotein (LDL) oksidasyonunun, ateroskleroz patogenezi açısından önemli bir mekanizma olduğu ileri sürülmüştür (17).Aterosklerotik koroner plaklarda GGT aktivitesinin bulunduğu gösterilmiştir (18). GGT aynı zamanda, alkol kullanımı veya karaciğer hastalığından bağımsız olarak (19) , tüm nedenlere bağlı ve koroner kalp hastalığıyla ilişkili bir mortalite prediktörüdür (20).

Ürik asit, nükleer materyalin katabolizması sonucu açığa çıkan adenosin ve guanosin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Ürik asit, serbest radikalle reaksiyona giren ve radikal tutucu olarak görev yapan bir molekül "scavenger (çöpçü)" olarak adlandırılır (21). Ürik asit, antioksidan özelliklere sahiptir ve insan serumundaki serbest radikallerin % 60'ının temizlenmesinden sorumludur (22).Ürik asit etkin bir hücre dışı radikal tutucudur(23). Ürik asit aynı zamanda endotele granülosit yapışmasını, peroksit ve süperoksit serbest radikallerinin serbestleşmesini uyarır. Antioksidanlar belirli durumlarda prooksidan olabilmektedir (24).

İskemi ile birlikte ATP, adenin ve ksantine indirgenir ve ksantin oksidaz üretiminde artış olur. Mevcut substratın (ksantin) ve enzimin (ksantin oksidaz) artışı, ürik asit üretiminde olduğu kadar oksidan oluşumunda da artışa yol açar (25). Sonuç olarak yükselmiş serum ürik asit seviyeleri, lokal veya sistemik doku iskemisinin bir göstergesi olabilir ve kardiyovasküler hastalıklarla hiperürisemi arasındaki nedensiz ilişkinin bir açıklaması olabilir

(26).Serum ürik asit düzeyinde 1mg/dl' lik artış % 26'lık bir mortalite artışına yol açar. Bu, Mİ riskinde % 20-25 oranında bir artışla birlikte, sistolik kan basıncında 10-12 mmHg artışını gösterir (27).

Bütün bu bilgilerin ışığında çalışmamızda AKS' larda serum GGT ve Ürik Asit düzeylerini düşürmeyi hedefleyen tedaviler ya da yöntemlerin uygulanabileceğinin uygun olacağı düşünülmüş ve bu amaçla da NSTEMİ tanısıyla koroner yoğun bakıma alınan ve perkütan koroner girişim yapılan hastalarda konvansiyonel tedavi olarak başlanan beta blokerlerden Metoprolol ve Karvedilol' ün 1 ve 3 aylık takiplerde serum GGT ve Ürik Asit düzeylerini etkileyip etkilemedikleri ve her iki ajanın bu açıdan aralarında fark olup olmadıkları araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1.AKUT KORONER SENDROMLAR

Akut koroner sendromlar, koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması ile meydana gelen trombüsün koroner arteri total ya da subtotal tıkanması sonucu oluşan acil klinik tablolardır (28,29). Akut koroner sendrom başlığı altına ST segment elevasyonlu Mİ, ST segment elevasyonsuz Mİ, Anstabil Angina Pectoris (UAP) ve akut ani iskemik ölüm girmektedir (30).

Amerika Birleşik Devletlerindeki hastanelere her yıl 1.7 milyon hasta AKS nedeni ile kabul edilmektedir. Bunların 1/4 'ü ST elevasyonlu miyokard infarktüsü iken 3/4 'ü kararsız angina veya ST elevasyonsuz miyokard infarktüsüdür. Avrupa'da yıllık hastaneye yatırılan hastaların büyük bir kısmını oluşturmaktadır. Avrupa'da Eylül 2000 ve Mayıs 2001 tarihleri arasında 103 üçüncü basamak ve halk merkezinde gerçekleştirilen Avrupa Kalp Taramasında ST yükselmesiz akut koroner sendromlara bağlı 6 aylık mortalite oranı %12 olarak bulunmuştur (31). Bu oran GRACE kayıtlarına benzerlik göstermektedir(32,33).UAP' lı hastaların 30 günlük kısa dönem mortalitesi % 1.7, NSTEMİ' lı hastaların %5.1, STEMI'da da bu oran %5.1 dolaylarındadır (34,35). Tedavi uygulanmazsa kararsız angina bulunan hastaların yaklaşık % 10'unda otuz gün içinde miyokard infarktüsü gelişir. Erken devrede uygun tedavi ile bu oran % 5'in altına düşürülebilir (36).

2.1.1. Fizyopatoloji

UAP/NSTEMI gelişimine yol açan beş patofizyolojik mekanizma vardır. Bunlar ; tıkanıklığa yol açmayan plağın rüptüre veya erozyone olup üzerinde trombüs oluşması (en sık sebep), dinamik daralma, ilerleyici mekanik daralma, inflamasyon veya enfeksiyon, miyokardın artmış oksijen ihtiyacı veya azalmış oksijen sunumudur. Sıklıkla rüptüre veya eroziv aterosklerotik plak üzerinde gelişen trombüse bağlı gelişen bu akut olay aterotrombozla ilişkili yaygın ve ilerleyici hastalığın klinik belirtisidir. Hastalığın koroner arterde tuttuğu yere göre tek damar, çift damar veya üç damar hastalığından bahsedilir. Tek damar hastalığı, sağ koroner arter ya da sol koroner arter ana dallarından birisinin hastalığı olarak kabul edilir. Bu damarların her ikisinde hastalık varsa iki damar hastalığından; sol koroner arterin iki ana dalı ve sağ koroner arter hastalanmışsa üç damar hastalığından bahsedilir (37).

2.1.1.1. Plak rüptürü, erozyon ve koroner tromboz

Ateroskleroz devamlı, lineer bir süreç değildir; stabilite (kararlı) ve instabilite (kararsız) fazlarının dönüşümlü olarak gözleendiği bir hastalıktır. Rüptüre olmaya eğilimli plaklar büyük bir lipid çekirdek, düşük düz kas hücre yoğunluğu, büyük makrofaj yoğunluğu, ince fibröz kapsül-dezorganize kollajen ve yüksek doku faktörü konsantrasyonu içerir (29,38).Erkeklerde yapılan otopsilerde aterosklerotik plak yaygınlığı ile en fazla orantılı bulunan üç faktör olan yüksek LDL-kolesterol, düşük HDL-kolesterol düzeyi ve yüksek kan basıncının üçü birlikte bireysel değişkenliğin sadece % 25'ini açıklayabilmektedir.

Plaklar çeşitli kombinasyonlar sonucu parçalanabilir. Aktif rüptür makrofajlar tarafından salınan fibröz kapsülü güçsüzleştirebilecek proteolitik enzimlerle bağlantılı olabilir. Pasif plak parçalanması fibröz kapsülün en zayıf noktasında oluşan fiziksel kuvvetle bağlantılı olabilir. Bu nokta genelde fibröz kapsülün plağın normal komşu duvarla birleşim yerindeki enince kısmına denk gelir. Plağın zayıflığı lipid çekirdeğin yeri, boyutu ve kompozisyonuna, plağın luminal yüzeyindeki akımın gücüne olduğu kadar çevresel duvar stresine de bağlıdır (39).

Normal insan damar intıması endotel hücreleriyle örtülüdür . İnsanlarda doğumdan itibaren aterojenik uyarıdan bağımsız olarak özellikle bifürkasyonlarda olmak üzere belli bölgelerde tıkaçıcı olmayan adaptif intımal kalınlaşmalar vardır (40).Bu adaptif intımal kalınlaşmalar, aterojenik uyarının etkisi altında ateroskleroz oluşumu için iyi bir zemin oluşturur (41). Kolesterol yüksekliği gibi aterojenik uyarıyla gözlenen ilk değişiklik endotel altında lipid birikimi ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin ekspresyonunun başlamasıdır.

Plazmada LDL-kolesterol düzeyleri arttığında yüksek miktarlarda LDL-kolesterol endoteli geçerek intımaya ulaşır. İntımada monosit kökenli makrofajlar, kandan gelen LDL'leri oksidatif değişimden sonra çöpçü reseptörleri aracılığıyla içeri alırlar ve lipitten zengin köpük hücresine dönüşürler. Bu enflamatuvar hücreler ve T hücreleri, erken yağlı çizgi lezyonlarının esas kısmını oluştururlar ve yağlı çizgilerin aterosklerotik plaklara gelişmesinde önemlidirler (42).

American Heart Association, plak tiplerinin isimlendirilmesinde ve nasıl gelişebilecekleri konusunda önerilerde bulunmuştur. Tip I lezyon, monositlerin endotel yüzeyine yapışıp arter lümeninden intımaya geçmeleriyle oluşur. Tip II lezyon, çoğunluğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin sağlam endotel altında bölgesel kümelenmesinden oluşan "yağlı çizgiler"dir. Tip III lezyon, ek olarak az miktarda ekstrasellüler lipid kümeleri içerir. Bu üç lezyon daha ileri lezyonların öncülleri olmalarına rağmen klinik semptomlara yol açmazlar (44). Tip IV lezyonda Tip III lezyonlara ilave olarak

endotel altında lezyon içinde düz kas hücreleri belirir ve ekstrasellüler lipid kümeleri bir araya gelerek “lipid çekirdek” oluştururlar.

Tip V’te yoğun bağ dokusu depolanması söz konusudur ve lipid çekirdeği çevreleyen fibröz bir kapsül oluşur. Çekirdeği lümeninden ayıran kapsül kısmı, plak başlığıdır. Bir lipid çekirdek ile bir fibröz başlık içeren plaklar tip Va olarak isimlendirilir. Tip VI plaklar çoğunlukla Tip Va plaklarda gelişen trombozun komplike ettiği plaklardır (43). Tip IV ve tip V lezyonlar klinik açıdan en tehlikeli aterosklerotik plaklardır (44). Rüptüre bağlı olarak plak içine kanama, lümen trombozu veya vazospazm akımın aniden tıkanmasına yol açarak akut koroner sendromlara yol açabilir. Kliniğe yansıma ve sonuç, miyokard iskemisinin şiddet ve süresine bağlıdır (29,45). Plak yırtıldıktan sonra açıkta kalan lipidden zengin çekirdek oldukça trombojeniktir ve yüksek konsantrasyonda doku faktörü içerir (46).Öte yandan, NSTEMI-AKS’de trombositlerden zengin ve kısmen veya aralıklı tıkalıdır.

2.1.1.2.Hassas hasta:

AKS hastalarında kararsız plakların yapısının diffüz olduğuna ilişkin deneysel ve klinik veriler artmaktadır. AKS hastalarında, koroner tromboz veya çoğul bölgelerde plak yırtılması ve buna eşlik eden çeşitli sistemik enflamasyon ve tromboz belirteçleri artışı bulunduğu kanıtlanmıştır (47,48).

2.1.1.3. Endotelial vasodilatör işlev bozukluğu:

Vazospazm en sık serotonin, tromboksan A2 ve trombin gibi lokal vazokonstriktör maddelerin trombositler ve koroner içindeki trombüsler tarafından salgılandığı aterosklerotik plakların bulunduğu yerlerde ortaya çıkar.Endoteldeki işlev bozukluğu prognoz ile bağlantılıdır ve asetilkolin ve metakolinin neden olduğu vazokonstriksiyon ile açığa çıkarılır (49,50). Koroner tıkanmanın ilk örneği Prinzmetal varyant anginadır; burada koroner vazospazm akımdaki ani azalmanın temel belirleyicisidir. Bu, genellikle kritik düzeydeki veya bunun biraz altındaki daralma bölgelerinde ortaya çıkar (51).

2.1.1.4.Hızlanmış ateroskleroz:

Hızlanmış aterosklerozda düz kas hücresi çoğalmasına neden olan kritik başlatıcı olayın ağır endotel hasarı olduğu görülmektedir. Bunu yoğun trombosit aktivasyonu ve hızlı ilerleyici koroner daralmaya yol açan trombüs oluşumu izlemektedir. Perkütan koroner revaskülarizasyon için aday olan hastalarda yapılan bir anjiyografi çalışmasında, daha önce var olan aterosklerotik daralmaların hızlı ilerlemesinin sık olduğu ve kompleks daralmalardan kaynaklanan riskin düz lezyonlarda beklenenden daha fazla olduğu gösterilmiştir (52).

2.1.1.5.İkincil mekanizmalar:

Miyokardın oksijen tüketiminde artışla ilişkili mekanizmalar arasında: ateş, taşikardi, tirotoksikoz, hiperadrenerjik bir durum, ani duygusal gerilim ve sol ventrikül art yük artışı (hipertansiyon, aort darlığı) vardır; öte yandan, oksijen sağlanmasındaki azalma ile ilişkili durumlar anemi, methemoglobinemi ve hipoksemdir. Duygusal düş kırıklığı, zorlu fiziksel egzersiz, uykusuzluk veya aşırı yemenin de AKS başlangıcını tetiklediği gösterilmiştir (53).

2.1.2 Tanı, Klinik ortaya çıkış ve öykü:

AKS’de tanı ve risk değerlendirmesi birbiriyle yakından ilişkilidir. AKS tanısı konulması ve ayırıcı tanıların dışlanması süreci içinde, risk defalarca değerlendirilir ve tedavi açısından kılavuz olarak işlev görür. Risk, çok yüksek riskli hastalardan düşük riskli hastalara doğru uzanan bir süreklilik durumu olarak görülmelidir.

NSTE-AKS klinik ortaya çıkış şekli çok çeşitli semptomları kapsar.Geleneksel olarak, birkaç ortaya çıkış şekli ayırt edilmektedir:

- Dinlenme durumunda uzun süreli (>20 dakika) anjina
- Yeni başlayan (de novo) şiddetli anjina [Kanada Kardiyovasküler Topluluğu (CCS) Sınıflandırmasına göre Sınıf III]
- Daha önce kararlı olan anjinanın en az CCS III anjina özelliği ile (kreşendo anjina) kısa süre önce kararsız hale gelmesi veya
- Mİ sonrası anjina

Hastaların %80’inde uzun süreli ağrı gözlenirken, yalnızca %20’sinde yeni başlayan veya hızlanmış angina gözlenir (54).NSTE-AKS’nin tipik klinik belirtisi sternum arkasında algılanan, sol kol, boyun ve çeneye yayılan, aralıklı gelip genellikle birkaç dakika süren veya

kalıcı ağrı veya baskı hissidir (anjina). Bu yakınmalara aşırı terleme, bulantı, karın ağrısı, nefes darlığı ve senkop gibi başka belirtiler de eşlik edebilmektedir.

2.1.3.Risk faktörleri:

Risk faktörleri; aterosklerotik süreci uzatması (plak yaygınlığı), oluşmuş plakların kararsız hale gelmesi (hassasiyet, erozyon ve rüptür), lokal (plak trombojenitesi) ya da sistemik faktörlerle trombozun uyarılması şeklinde olabilir (55).

Değiştirilebilir Olanlar:

- Dislipidemi: LDL-kolesterol yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü,
- Hipertrigliseridemi, Lipoprotein (a) yüksekliği
- Tütün
- Diabetes Mellitus
- Hipertansiyon
- Obezite
- Fiziksel inaktivite

Değiştirilemeyenler:

- Genetik yatkınlık-aile öyküsü
- Cinsiyet
- Yaş

2.1.3.1.Minör Risk Faktörleri:

Stres, Kişilik yapısı, Hiperürisemi, Hiperkoagülabilité, Hiperkalsemi, Homosistein, Alkol, Antioksidan düzeyinin düşüklüğü, Eser elementler, Vasektomi, Kalp transplantasyonu (56-58)

2.1.3.2.Değiştirilebilir Majör Risk Faktörleri:

2.1.3.2.1.Dislipidemi

Bu başlık altında LDL-kolesterol yüksekliği, HDL-kolesterol düşüklüğü, trigliserid yüksekliği ve Lipoprotein(a) yüksekliği bulunmaktadır.

2.1.3.2.1.1.LDL-Kolesterol Yüksekliği

Plazmadaki kolesterolün çok büyük bir kısmı LDL partikülleri içinde taşınır. Total plazma kolesterol düzeyi ile kardiyovasküler hastalıkların oluşumu arasında çok sıkı bir ilişki vardır. Birçok çalışmada devamlı olarak plazma total kolesterolünün 180 mg/dl altında olduğu hastalarda koroner arter hastalığı riskinin düşük olduğu gözlemlenmiştir (59). Risk faktörleri arasında en önemlisi yüksek serum LDL-kolesterolüdür (60,61). 1993 yılında ABD’de yapılan Uluslararası kolesterol eğitim programı (The National Cholesterol Education Program) erişkin tedavisi panel II’de LDL-kolesterol düzeyine göre risk sınıflaması yapılmıştır. LDL-kolesterol $\geq$ 160 mg/dl ise yüksek risk, LDL kolesterol 130-159 mg/dl arasında ise sınırda yüksek risk, LDL-kolesterol < 130mg/dl ise arzu edilen LDL-kolesterol düzeyi olarak belirtilmiştir (62).

2.1.3.2.2.Trigliserid Yüksekliği:

Hipertrigliserideminin koroner arter hastalığı riskini arttırması şunlara bağlı görülmektedir: Küçük ve yoğun LDL, postprandiyal lipemi, artmış şilomikron kalıntıları, artmış VLDL kalıntıları, azalmış HDL düzeyi, abdominal obezite, insülin direnci, trombosit agregasyonu ve tromboz oluşma yeteneğinde artıştır (63).

2.1.3.2.1.2.HDL-kolesterol Düşüklüğü:

En küçük lipoprotein olan HDL damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır (64). HDL-kolesterol ile ateroskleroz arasında ters yönde bir ilişki mevcuttur. HDL-kolesterolün her 1 mg/dl azaldığı durumda koroner kalp hastalığı olayları riskinin % 2 ile % 3 arasında arttığı bildirilmektedir (65).

2.1.3.2.3 Lipoprotein (a) Yüksekliği:

Yüksek plazma lipoprotein (a) konsantrasyonları, iskemik kalp hastalığı riski yüksek olan hastaları tanımlar. Ancak lipoprotein (a) ile koroner arter hastalığı arasında neden-sonuç ilişkisi olup olmadığı bilinmemektedir. Plazma lipoprotein (a) düzeyi, koroner arter hastalıkları için anlamlı bir risk faktörü olarak görülmektedir. Lipoprotein (a) öncelikle aterosklerotik plaklarda yerleşir (66). Özellikle LDL-kolesterol' de yüksekse lipoprotein (a), risk faktörü olarak daha anlamlı hale gelmektedir (40).Genç yaşta koroner arter hastalığı saptanan hastaların % 10-20'sinde yüksek Lp(a) düzeyi saptanması Lp(a)'yı erken koroner arter hastalıkları ile birlikte bulunan en fazla genetik geçişli lipoprotein bozukluğu durumuna getirmiştir (67).

2.1.3.2.4. Sigara

Sigara içen sağlıklı genç erişkinlerde endotel bağımlı vazodilatasyonda doza bağlı ve geriye dönebilen bir bozulma saptanmıştır (68). Koroner arter hastalığına bağlı ani ölümlerde, sigara içenlerde sigara içmeyenlerden daha sık koroner trombüs saptanmıştır (69,70). Sigara ile koroner tromboz arasındaki bağlantı altta yatan ateroskleroza göre daha güçlüdür ve sigaranın bırakılmasıyla AMI riskinin hızla ve önemli oranda azalması, sorumlu sürecin gerilediğini gösterir (71).Sigara sistemik hipertrombotik durumla (trombin üretimi, aktive trombositler, yüksek fibrinojen) ilişkilidir(72). Günde bir paketten fazla sigara içenlerde ölçülen HDL-kolesterol düzeyleri daha düşük, VLDL-kolesterol ve trigliserid düzeyleri daha yüksek olarak bulunmuştur.

Sigaranın bırakılmasıile MI riskinde % 50-70 oranında azalma saptanmıştır (73). Anjiyografik bir çalışmada uzun süre sigara içenlerin koronerlerindeki daralmanın içmeyenlere göre ortalama % 40-50 daha fazla olduğu gösterilmiştir (74). Sigara dumanının miyokarda doğrudan toksik etkisinin olduğu, aşırı sigara tiryakilerinin anjiyografik ve ventrikülografik ölçümlerinde sol ventrikül hiperplazisinin normalden 3 kat fazla olduğu gösterilmiştir (75).

2.1.3.2.5. Diabetes Mellitus:

Diabetes Mellitusun her iki tipinde de koroner arter hastalığı riski yüksektir. Diabet, koroner arter hastalığı riskini orta yaşlı erkeklerde 2 kat, kadınlarda 3 kat arttırmaktadır (76). Diabetli erişkin hastaların % 75-80'inde ölüm sebebi koroner kalp hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik damar hastalıklarıdır. İnsüline bağlı diyabeti olan hastalarda lipoprotein (a) düzeyi yüksektir. İnsülin, damar duvarında düz kas proliferasyonunu uyararak ve arter duvarında kolesterol esterlerinin toplanmasını artırarak ateroskleroza katkıda bulunur (77). DM'de trombosit aktivitesi artar, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-I (PAI-I) düzeyleri yükselir (78).

2.1.3.2.6.Hipertansiyon:

Hipertansiyonla koroner arter hastalığı ve inme arasında doğrudan bir ilişki vardır. Diyastolik kan basıncı arttıkça miyokard infarktüsü ve ölüm riski de artmaktadır. Örneğin; diyastolik kan basıncı 76 mmHg'dan 105 mmHg'ya çıktığında koroner arter hastalığı göreceli riski 5-6 kat artmaktadır. Orta ve ileri yaşlarda büyük arterlerin sertliği arttığı için sistolik basınç yükselir ve diyastolik basınç düşer, böylece nabız basıncı artar. Framingham çalışmasına göre İKH riskini öngörmeye nabız basıncı sistolik ve diyastolik basınçtan daha üstündür. Yaşla birlikte arterlerin katılaşması yaşlılarda İKH riskinde önemli bir role sahip olabilir (79).

2.1.3.2.7. Obezite:

Şişmanlığın özellikle kadınlarda olmakla birlikte her iki cinsiyette de koroner kalp hastalığı ile ilişkili olduğu görülmüştür (80). Aterosklerotik süreçte yardımcı; hipertansiyon, bozulmuş glukoz toleransı, insülin rezistansı, hiperglisemi, LDL-kolesterol artışı ve HDL-kolesterol düşüklüğünü içerir. Abdominal obezitenin, kalçada olana göre koroner arter hastalığı ile daha fazla ilişkilidir (81).

2.1.3.3.Değiştirilemeyen Majör Risk Faktörleri:

2.1.3.3.1. Aile Öyküsü:

Aile öyküsü olanlarda aterosklerozun çocukluk yaşlarda başladığı düşünülerek daha ciddi olarak ve erken yaşlarda araştırılmalıdır. Aile öyküsü pozitif olanlarda; genetik yatkınlık, obezite, hipertansiyon, dislipidemi, DM gibi risk faktörü ile birlikte olabilir (59).

2.1.3.3.2 Cinsiyet:

Koroner arter hastalıklarının % 60'ı erkeklerde görülür. Koroner arter hastalığı semptomları erkeklerde kadınlardan 10 yıl daha erken görülür (59). Erkeklerde koroner arter hastalığı riski ve mortalitesinin kadınlara göre artmış olduğu gösterilmiştir (82).

2.1.3.3.3.Yaş: Miyokard infarktüsündeki ölümlerin 4/5'inde yaş 65 ve üzeridir. (59).

2.1.4 Tanısal araçlar :

2.1.4.1. Fizik muayene:

Fizik muayene genelde normaldir. Fizik muayenenin önemli bir hedefi de göğüs ağrısı, iskemiye bağlı olmayan kalp bozuklukları (örn. akciğer embolisi, aort diseksiyonu, perikardit, kalp kapağı hastalıkları) veya akut akciğer hastalıkları gibi potansiyel kalp dışı nedenleri örn: pnömotoraks, pnömoni, plevral efüzyonu dışlamaktır. Bu açıdan üst ve alt ekstremitelerden ölçülen kan basınçları arasında farklılıklar, düzensiz nabız, kalp üfürümleri,sürtünme sesi, palpasyonla ağrı ve karın içi kitleler NSTE-AKS dışı tanılara işaret eden fiziksel bulgulardır.

2.1.4.2.Elektrokardiyogram:

NSTE-AKS'den şüphelenilen hastalarda ilk tanısal metod istirahat sırasında çekilen 12 derivasyonlu EKG'dir. İlk tıbbi başvurudan sonraki ilk 10 dakika içinde (hasta acil servise geldiğinde veya hastaneye gelmeden önce tıbbi yardım ekibiyle ilk temas anında) çekilmeli ve uzman ekip tarafından hemen yorumlanmalıdır (5). NSTE-AKS'nin karakteristik EKG anormallikleri, ST çökmesi veya geçici yükselmesi ve/veya T dalgası değişiklikleri şeklindedir (6).

İlk çekilen EKG normalse veya kesin sonuç alınamıyorsa, hastada semptomlar geliştiğinde ilave EKG'ler çekilmeli ve EKG kayıtları asemptomatik durumda elde edilenlerle karşılaştırılmalıdır. özellikle sol ventrikül hipertrofisi veya miyokard infarktüsü öyküsü

olanlarda mümkünse önceki EKG'lerle karşılaştırma önemlidir. EKG çekimleri ilk başvurudan sonraki en azından 3-6-9 ve 24. saatte, göğüs ağrısı veya semptomlar nüks ettiğinde hemen yinelenmelidir. Hasta taburcu olmadan önce EKG çekilmesi önerilir. Normal bir EKG'nin NSTE-AKS olasılığını ekarte etmediği bilinmelidir.

2.1.4.3.Biyolojik belirteçler:

Miyokard iskemisi durumunda (göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri veya yeni oluşmuş kalp duvarı hareket anormallikleri, troponin düzeylerindeki artış miyokard infarktüsünün göstergesidir (6). Kardiyak troponinler, tanıyı belirleme ve riski sınıflandırmada önemli bir rol oynamakta, NSTEMI ile kararsız anjinaların ayırımına olanak sağlamaktadır. Troponin, kreatin kinaz (CK) veya izoenzimi CKMB ve miyogloblin gibi klasik kalp enzimlerine göre daha özgül ve duyarlı bir belirteçtir. Kardiyak troponin düzeylerinin yükselmesi miyokard hücre hasarını göstermektedir.

Yırtılmış veya aşınmış bir plaktan kopan trombositlerden zengin trombüslerin distalde emboliler oluşturmaları sonucu NSTE-AKS gelişebilmektedir. Miyokard İnfarktüsü hastalarında ilk kez bulgular ortaya çıktıktan sonraki 4 saat içinde troponinler yükselir. NSTE-AKS'de küçük çaplı troponin yükselmeleri genellikle 48-72 saat içinde kaybolmaktadır.

Ayırıcı tanılarda göğüs ağrısıyla kendini gösteren dissekan aort anevrizması veya akciğer embolisi gibi başka yaşamı tehdit edici hastalıklar da troponin düzeylerinin yükselmesine neden olabildiklerinden her zaman ayırıcı tanılar arasında göz önünde bulundurulmalıdır. Koroner arterlerle ilişkili olmayan miyokard hasarında da kardiyak troponinler yükselmektedir. Bu tespit bu belirtecin duyarlılık derecesini yansıttığı gibi elde edilen değer 'yanlış pozitif' olarak tanımlanmamalıdır. İskelet kası miyopatileri ve kronik böbrek hastalığında 'yanlış pozitif' sonuçlar alındığı kanıtlanmıştır. Serum kreatinin düzeyi $>2,5\text{mg/dL}$ ($221\text{ }\mu\text{mol/L}$) ise kanıtlanmış AKS yokluğunda, olumsuz bir prognozla ilişkili olarak sıklıkla troponin düzeylerinin de yükseldiği saptanır (83,84).

NSTE-AKS tanısını hızla konulması uygun tedaviyi belirlemek son derece önemlidir. Hasta başı testler biyolojik belirteç sonuçlarının en kısa sürede alınmasına olanak tanır (85). Merkezi laboratuvar 60 dakika içinde test sonuçlarını veremezse hasta başı troponin testi yapılmalıdır (86). Ancak kararsız KAH'den kuşkulandığında negatif sonuçlu testlerin daha sonra tekrarlanması ve konunun uzmanı bir laboratuvarla doğrulanması gerekir. Yakın zamanda düşük riskli grubu tanımlama açısından hasta başı biyolojik belirteç testi, bir risk skoru ve EKG'yi kapsayan hızlı bir dışlama protokolünün 2 saat içinde güvenilir olduğu gösterilmiştir (87).

2.1.4.4.Görüntüleme:

2.1.4.4.1.İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri:

İnvaziv olmayan görüntüleme teknikleri içinde hızlı ve yaygın biçimde bulunabilirliği nedeniyle akut ortamda ekokardiyografi en önemli görüntüleme yöntemidir. KAH hastalarında sol ventrikül fonksiyonu en önemli prognostik değişken olup ekokardiyografiyle kolayca ve doğru biçimde değerlendirilebilir. Deneyimli gözlemlerle iskemi sırasında geçici segmental hipokinezi veya akinezi saptanabilir. Ayrıca, ayırıcı tanılar arasında aort diseksiyonu, akciğer embolisi, aort darlığı, hipertrofik kardiyomiyopati ve perikard efüzyonu da tanımlanabilir (88).

AKS'den kuşkulandığı halde 12 derivasyonlu EKG'leri tanıya götürmeyen kardiyak biyolojik belirteçleri negatif sonuçlu hastalarda hasta o sırada göğüs ağrısı olmuyorsa stres görüntüleme testi yapılabilir. Çeşitli çalışmalar stres ekokardiyografisini kullanmış stres ekokardiyogramlar normal olmasına rağmen yüksek oranda negatif öngördürücü değerler ve/veya mükemmel sonuçlar almıştır (89).

Kalbin manyetik rezonans görüntülemesi (KMRG) bir çekim seansında fonksiyonel durumu, perfüzyon ve nedbe dokusu varlığını hep birlikte değerlendirebilir. Ancak bu görüntüleme tekniği henüz yaygın biçimde kullanılmamaktadır.

2.1.4.4.2.İnvaziv görüntüleme (koroner anjiyografi):

Koroner anjiyografi KAH'ın varlığı ve şiddet derecesi hakkında eşsiz bilgiler sağladığından altın standart bir incelemedir. Yüksek riskli hastalarla ayırıcı tanının kesin olmadığı hastalarda tanısal amaçlı acil anjiyografi yapılmalıdır. Semptomları devam eden veya tanısal EKG değişiklikleri yokluğunda akut trombotik tıkanmaların tanımlanması açısından anjiyografi özellikle önem taşımaktadır. TIMI -3 B (90)ve FRISC-2 (91) çalışmalarının verileri, kararsız koroner sendromları olan hastaların % 30-38'inde tek, % 44-59'unda (damar çapında % 50'den fazla daralma) birden fazla damarın tutulduğunu göstermiştir. Sol ana damarda daralma ise % 4-8 oranında görülmektedir.

2.1.5.Ayırıcı tanılar:

Birçok koroner veya non-koroner durumlar NSTE-AKS'yi taklit edebilmektedir (*Tablo 1*). Hipertrofik kardiyomiyopati ve kalp kapak hastalığı (örn: aort darlığı veya aort yetersizliği) gibi altta yatan kronik patolojiler tipik NSTE-AKS semptomları, yükselmiş kardiyak biyobelirteçleri ve EKG değişiklikleriyle ilişkili olabilmektedir (92). Farklı etiyolojilere sahip miyokardit, perikardit veya miyoperikardit NSTE-AKS'nin tipik anjinasını andıran göğüs ağrısı ve kardiyak biyobelirteçlerde artış, EKG değişiklikleri ve kalp duvarı hareket bozukluklarıyla

birlikte olabilmektedir. Gribal enfeksiyona benzer ateşli bir rahatsızlık yukarıda belirtilen patolojilerden önce ortaya çıkar veya bunlara eşlik eder.

Yaşamı tehdit edici kalp dışı rahatsızlıklar da dışlanmalıdır. Bu rahatsızlıklar arasında bulunan akciğer embolisine nefes darlığı, göğüs ağrısı, EKG değişiklikleri ve NSTE-AKS'da görülen kardiyak belirtiçlerde yükselmeler eşlik edebilmektedir. D-dimer testleri, ekokardiyografi ve BT tercih edilen tanısal testlerdir. alternatif bir görüntüleme tekniği olarak pulmoner arterin MRG anjiyografisi çekilebilir. Önemli bir ayırıcı tanı olarak aort diseksiyonu da göz önüne alınabilir. Diseksiyon koroner arteri de içine aldığı anda aort diseksiyonunun bir komplikasyonu olarak NSTE-AKS oluşabilir. Ayrıca, inmeye de EKG değişiklikleri, kalp duvarı hareket anormallikleri ve kardiyak belirtiç düzeylerindeki artış eşlik edebilir.

Tablo-1: Ayırıcı tanılar

Kalp	Akciğer	Kan	Damarsal	Gastrointestinal	Ortopedik rahatsızlıklar/ enfeksiyon
Miyokardit	Akciğer embolisi	Orak hücre krizi	Aort diseksiyonu	Özofagus spazmı	Servikal diskopati
Perikardit	Akciğer enfarktüsü	Anemi	Aort anevrizması	Özofajit	Kosta kırığı
Kardiyomiyopati	Pnömoni Plörit		Serebrovasküler hastalık	Peptik ülser	Kas yaralanması/ yangısı
Kapak hastalığı	Pnömotoraks			Pankreatit	Kostokondrit
Tako-Tsubo kardiyomiyopatisi				Kolesistit	Herpes zoster
Kalp travmaları					

2.1.6.Prognozun değerlendirilmesi:

NSTE-AKS, uzun ve kısa vadede iskemik olayların yinelenmesine, ölüm veya miyokart enfarktüsüne yol açabilen başka komplikasyonlara zemin hazırlayan kararsız bir koroner problemdir. İlk saatlerde NSTE-AKS geniş bir risk spektrumuna sahip olduğu ve özellikle ilk saatlerde risk yüksek olduğundan ilk başvurudan hemen sonra dikkatli bir risk değerlendirmesi yapılmalıdır.Risk değerlendirmesi hastaneden çıkana kadar süregelen ve her an tedavi stratejisini değiştirebilen bir süreçtir. Koroner bakım üniteleri AKS hastalarının takip ve tedavisinde bulunması gereken ünitelerdir (93).

2.1.7.Klinik risk değerlendirmesi:

İleri yaşı, diyabet, böbrek yetmezliği veya eşlik eden rahatsızlıklar gibi genel klinik risk faktörlerine ilaveten başlangıçtaki klinik belirtiler erken prognozun önemli faktörleridir. İstirahat halinde semptomların varlığı fiziksel efor sırasında oluşan semptomlara göre daha kötü bir prognozun belirtisidir. Hastaneye başvuruda taşikardi, hipotansiyon veya kalp yetersizliği varlığı kötü bir prognozu gösterdiği gibi hızlı tanı ve tedaviyi gerektirmektedir (94,95). AKS belirtileri gösteren genç hastalarda daha yaygın miyokard hasarı ve daha yüksek komplikasyonlarla bağlantılı kokain kullanımı da dikkate alınmalıdır (96).

2.1.7.1. Elektrokardiyogram göstergeleri:

İlk çekilen EKG'deki bulgular erken dönemdeki riskin de habercisidir. Hastaneye kabulde normal EKG' li hastalar EKG' de negatif T dalgaları gösterenlere göre daha iyi bir prognoza sahiptir. ST segment çökmesi olan hastalar EKG değişikliklerinin derecesi ve yaygınlığına bağlı olarak daha kötü bir prognoza sahiptir (97,98). ST segmentinin 0,1 mV'u aşkın çökmesi daha önemli olup 1 yılda % 11 oranında miyokard infarktüsü ve ölüm olaylarıyla ilişkilidir. ST segmentinde 0,2 mV'u aşkın çökme mortalite riskini yaklaşık 6 kat yükseltmektedir (98). aVR derivasyonunda yükselme (> 0,1 mV) gibi başka özellikler yüksek olasılıkla sol ana koroner veya üçlü damar KAH ve daha kötü bir klinik prognozla ilişkilendirilmiştir (98).

2.1.7.2. İskemi için stres testi:

İstirahat sırasında tipik iskemik ağrıları devam eden hastalarda stres testi uygulanmamalıdır. Ancak indüklenebilir iskemi için stres testinin öngördürücü değeri olduğu için EKG'leri tanı koyduramamış ağrıları, kalp yetersizliği belirtileri olmayan, yinelenen ölçümlerde biyolojik belirteçleri normal çıkmış hastalara, taburcu olmadan önce uygulanması yararlı olur. Erken yapılan egzersiz testi yüksek derecede negatif prediktif değere sahiptir.

2.1.7.3. ST segmentinin sürekli izlemi:

Sürekli ST segment izlemi uygulayan birkaç çalışma NSTE-AKS hastalarının % 15-30'unda başlıca ST segment çökmesi olmak üzere geçici ST segment değişiklikleri olduğunu göstermiştir. Bu hastalar, kardiyovasküler nedenli ölüm dahil ardışık kardiyak olayların riski altındadır (99) .

2.1.7.4. Biyolojik belirteçler:

Biyolojik belirteçler NSTE-AKS'nin, miyokart hücre hasarı, inflamasyon, trombositlerin etkinleşmesi ve nörohormonal aktivasyon gibi farklı fizyopatolojik yönlerini yansıtır. Miyokard infarktüsü ve ölüme ilişkin kısa vadedeki (30 gün) sonuçları öngörmek için troponin T veya I tercih edilen kardiyak markerlardır. Troponin düzeyleri yükselmiş olmasına rağmen CK-MB'de hiçbir artışın olmadığı hastalar, NSTEMI hastalarının % 28'ini oluşturur. Bu hastalar, yetersiz tedavi görmelerine rağmen her iki belirteğin de yükseldiği hastalara göre daha yüksek bir risk profili, daha düşük hastane içi mortalite oranlarına sahiptir (100). Gerçekten, yüksek riskli troponin negatif bazı hasta altgruplarında hastanede ölüm oranları % 12,7'e kadar yükselebilmektedir (101).

Son zamanlarda iki Avrupa ülkesinde genel popülasyonu temel alan iki büyük prospektif kohortçalışmada da, serum GGT'nin koroner kalp hastalığının mortalitesi ve insidansı ile kademeli bir pozitif ilişki gösterdiği raporlanmıştır (102,103). GGT enzimi bir çok hücrenin dış yüzeyinde lokalize bulunmaktadır ve gama-glutamil bağını glutamat ve sisteinden ayırarak glutatyonun katabolizmasından sorumludur. Bu reaksiyon, genellikle membran dispeptidazlarının etkisi ile intraselüler ortama alınan, glutatyonun yeniden sentezi için gerekli öncüller olarak, sisteinil-glisin parçaları oluşturmaktadır (104).

Sisteinil-glisin parçalarının in vitro olarak LDL oksidasyonunu ve aynı zamanda reaktif oksijen türlerinin üretimini tetiklediği gösterilmiştir (105,106). Ayrıca Paolicchi ve ark. çalışmalarında koroner plakların ateromatöz çekirdeğinde okside LDL ve köpük hücrelerinin olduğu bölgelerde GGT enzim aktivitesinin olduğunu göstermiştir (107). Artan miktarda bilgiler, GGT'nin oksidatif olaylar, ateroskleroz patogenezi ile ilişkisini göstermiştir.

Yapay ortamda yapılan deneylerde, GGT'nin ortamda demir iyonları varlığında reaktif oksijen ürünlerinin üretimini ve glutatyon bağımlı düşük yoğunluklu lipoprotein oksidasyonunu hızlandırdığı gösterilmiştir (108,105). Aterosklerotik plaklarda da GGT aktivitesi gösterilmiştir (105). Bu olaylar ateroskleroz patogenezinde çok önemlidir (109,110). Serum GGT düzeyi, hepatobiliyer hastalıkların ve alkol kullanımının izlenmesinde de yaygın olarak kullanılır. Miyokart enfarktüsü (Mİ) ve KAH olan hastalarda, serum GGT aktivitesinin ölümcül ve ölümlle sonuçlanmayan Mİ gelişimi için bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir (111). İskemik semptomu olan hastalarda da, GGT düzeyinin bu faktörler için prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (112). Serum GGT aktivitesinin stent darlığı gelişimi için de bağımsız bir belirleyici olduğu belirlenmiştir (113). İlave olarak, GGT kardiyovasküler risk faktörleri içinde de tanımlanmıştır (114).

2.1.7.4.1. Aterosklerozda GGT Aktivitesinin Önemi:

Aterogenez ile GGT aktivitesi arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaran deneysel çalışmalar, klinik ve epidemiyolojik verilerle desteklenmiştir (113,115). KAH olan kişilerde GGT'nin önemine ilişkin en geniş kapsamlı çalışma Ruttmann ve ark. tarafından gerçekleştirilmiştir (102). Yüksek GGT düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya konulmuş olup, yüksek GGT düzeyinin, kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürülmüştür.

Emdin ve ark. (111) anjiyografi ile dökümanate edilmiş KAH ve Mİ öyküsü bulunan hastalarda serum GGT aktivitesinin kardiyak ölüm ve fatal olmayan MI ile bağlantılı olduğunu ortaya koymuşlardır, Mİ öyküsü olan hastalarda GGT'nin kardiyak ölüm ve fatal olmayan enfarktüs için prognostik değere sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, elde ettikleri sonuçlar hassas plakları olan hastalarda serum GGT'nin öneminin daha fazla olduğunu göstermiştir. GGT birkaç organ sisteminde oksidatif yollara etki etmenin ve oksitlenmiş LDL içeren ateromatöz plaklarda lokalize olmanın yanı sıra proinflamatuvar bir özelliğe sahiptir; bu özellik, proteinin aterogenez açısından önemine işaret etmektedir (116,117). Koroner, serebral ve karotis arterlerindeki aterosklerotik plaklarda katalitik olarak etki gösteren GGT bulunmaktadır (18,118). Buna ek olarak GSH düzeylerindeki azalma, aterosklerotik plak oluşmasında önemli bir aşama olan lipid peroksidasyonundaki artışla bağlantılıdır (119,120).

Aterosklerotik süreç esnasında artmış olan GGT aktivitesi, GSH sentezini artırmak suretiyle, yükselmiş olan oksidatif uyarınları tamponlama işlevini sağlar. Aterosklerotik süreç esnasında artmış olan GGT aktivitesi, GSH sentezini artırmak suretiyle, yükselmiş olan oksidatif uyarınları tamponlama işlevini sağlar. Framingham Heart Study kapsamındaki 3451 bireyde yapılan bir çalışmada GGT'nin metabolik ve kardiyovasküler riskin bir belirtici olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada yüksek GGT seviyeleri olan bireylerde metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskinin yükseldiği gösterilmiştir ve GGT, vücut kitle indeksi, kan basıncı, LDL kolesterol, trigliserid ve kan glukozu ile pozitif ilişkili bulunmuştur (121).

2.1.7.4.2. Ürik asit:

Ürik asit, nükleer materyalin yıkımı sonucu oluşan adenozin ve guanozin bazlı pürinlerin metabolizmasının son ürünüdür. Pürin nükleotidleri; nükleotidi oluşturan bileşenlerin sırayla ayrılması sonucu yıkılır. İnsan organizması ürikaz (ürik oksidaz) enzimi içermediğinden bu yıkımın son ürünü ürik asittir. Ürik asidin insan vücudundan başlıca atılım ($2/3$) yolu idrarladır(122). Geri kalan $1/3$ 'ü gastrointestinal sistemden elimine edilir. Plazmada % 98'i sodyum ürat şeklinde serbest olarak dolaşır ve glomerüler filtrasyona tabidir; % 5'ten azı da proteine bağlıdır (123).

2.1.7.4.3. Serbest Radikaller:

Ürik asit, serbest radikalle reaksiyona giren ve radikal tutucu olarak görev yapan bir molekül scavenger olarak adlandırılır(21). Reaktif oksijen türleri; serbest oksijen türleri ve nonradikal oksijen türevlerini içerir. Serbest radikallerden bir dismutasyon reaksiyonu ile nonradikal ürünler oluşur. Bu reaksiyon spontan olarak veya Süperoksit Dismutaz (SOD) enziminin katalizi ile meydana gelir (124,125).

Serbest radikallerden etkilenebilecek başlıca hücresel komponentler arasında proteinler (enzimler ve kollajen), nörotransmitterler, nükleik asitler, DNA ve hücre membranlarının başlıca bileşenleri olan yağ asitleri bulunmaktadır. Serbest radikal hasarına en hassas olanı lipitlerdir. Ateroskleroz patogenezi aydınlatmaya yönelik çalışmalarda reaktif oksijen türlerinin önemli olduğu bildirilmektedir. Oksidan stresin en önemli etkilerinden biri lipit peroksidasyonlarına yol açmasıdır. Yapılan çalışmalarda lipit peroksidasyon ürünlerinin düzeyi koroner arter hastalarında yüksek bulunmuştur (126,127).

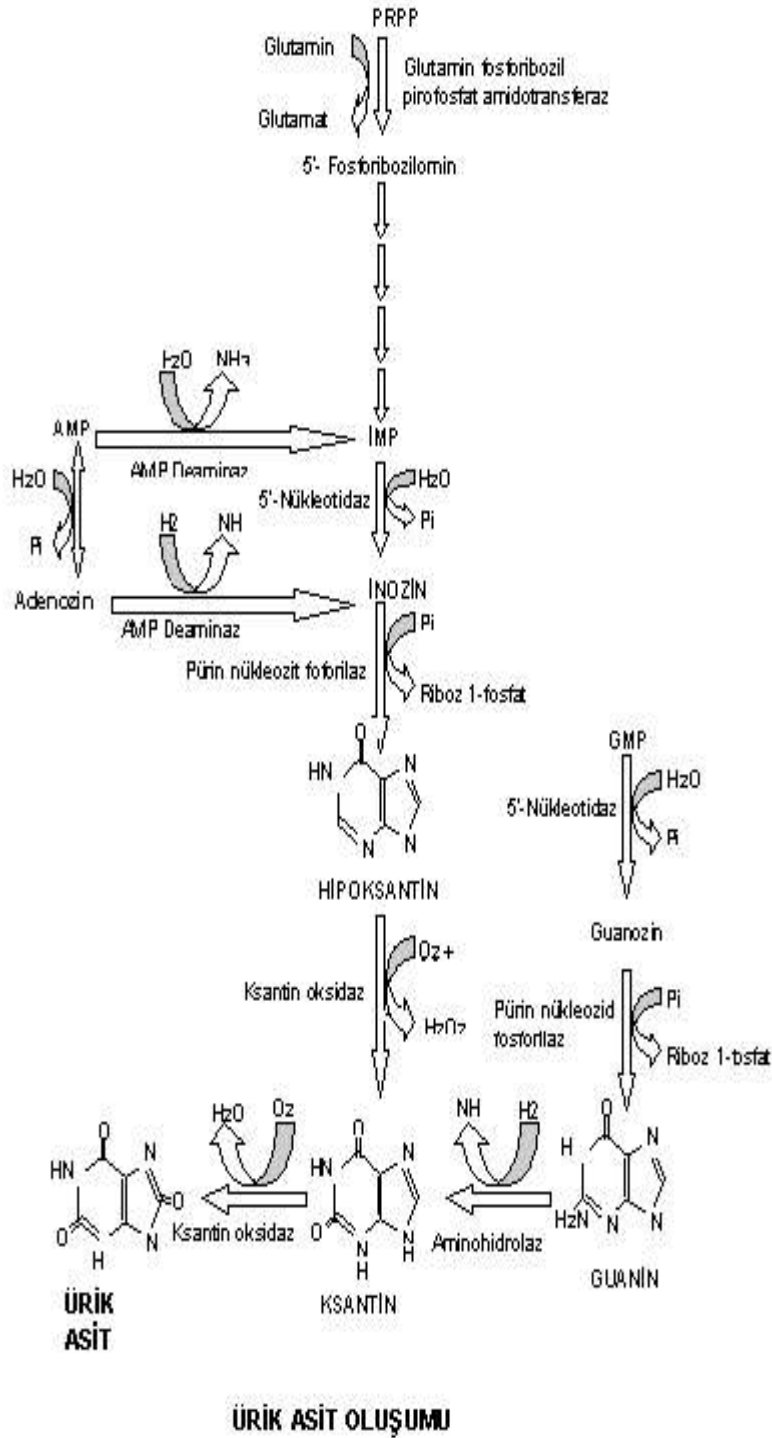
2.1.7.4.4. Antioksidan Savunma:

Normal metabolik reaksiyonlar sırasında serbest radikallerin endojen olarak ortaya çıkmaları nedeniyle tüm aerobik organizmalar doku hasarından korunmak için antioksidan savunma sistemleri geliştirmiştir. Antioksidanlar, okside edilebilir substrata oranla çok düşük konsantrasyonlarda bile substratın oksidasyonunu geciktiren veya engelleyen maddelerdir. Fizyolojik koşullarda, organizmada oksidan etkenler ve antioksidan mekanizmalar bir denge halinde bulunmaktadır. Bu dengenin oksidanlar lehine değişmesi ile oksidatif stres olarak bilinen doku hasarı oluşmaktadır (128,129).

2.1.7.4.5. Antioksidan Olarak Ürik Asit:

Damar duvarında süperoksit anyonu ve NO miktarının dengede olması durumuna redoks hali denir ki bu normal bir oksidatif metabolizmanın sonucudur. Yapılan çalışmalar NO ile süperoksit anyon ve hidrojen peroksit gibi reaktif oksijen türevleri arasında homeostatik bir denge olduğunu göstermiştir ve bu normal endotelial fonksiyonun devamı için önemlidir. Ancak oksidatif stres arttığında daha fazla süperoksit anyonu oluşmakta ve NO miktarı azalmaktadır. Bu durum adhezyon moleküllerinin ekspresyonuna, lökosit adhezyonunun indüklenmesine ve nihayetinde enflamatuvar sürecin ve dolayısıyla aterosklerozun başlamasına neden olmaktadır (130). Ürik asit, antioksidan özelliklere sahiptir ve insan serumundaki serbest radikallerin % 60'ının temizlenmesinden sorumludur (22). Ürik asit etkin bir hücre dışı radikal tutucudur (23).

Şekil 1: Ürik asit sentezinde yer alan reaksiyonlar



Son zamanlarda Hink ve arkadaşları ürik asidin; ekstrasellüler bir enzim olan ve endotelial ve vasküler fonksiyonun korunmasında rol oynayan süperoksit dismutaz (SOD) enziminin degradasyonunu önlediğini ortaya koymuşlardır(131).

2.1.7.4.6.İskemi ve Ürik Asit:

Miyokard harabiyeti, kalbin iskemisi ve reperfüzyon sırasında meydana gelen işlevsel, metabolik değişimler olup zamanında önlenmediği takdirde hücrenin geriye dönülmez biçimde zarar görmesine yol açar (132). İskemi ile birkaç saniye içinde ATP depolarında bir zayıflama belirir. ATP kaybı ile Adenozin difosfat (ADP) ve Adenozin monofosfatın (AMP) artışı normal şartlarda durgun bir aktivasyon gösteren enzimleri canlandırır. Sonuçta, iskemisi sırasında gerçekleşen bir dizi yıkım reaksiyonu Adenin nükleotidlerin (Adenozin ve İnözün) birikimine yol açar. İnözün, iskemide beliren en önemli nükleosid (%80-90) olup, yıkımı sırasında süperoksit radikallerinin ortaya çıktığına inanılmaktadır (133).

Hipoksi ve doku iskemisi olması durumunda vasküler adenozin sentez ve salınımı sonucu adenozinin dolaşımdaki konsantrasyonu belirgin şekilde artar(134).İskemi ile birlikte ATP, adenin ve ksantine indirgenir ve ksantin oksidaz üretiminde artış olur. Mevcut substratın (ksantin) ve enzimin (ksantin oksidaz) artışı, ürik asit üretiminde olduğu kadar oksidan oluşumunda da artışa yol açar (25). Endotel, potent bir vazodilatör olan nitrik oksidin sentez ve salınımını uyararak normal vasküler tonusun sağlanmasında çok önemli bir rol oynar(135).

Aşırı miktardaki serbest oksijen radikalleri, nitrik oksidin sentezini bozarak ve yıkımını arttırarak endotelial disfonksiyon meydana getirebilir(136). Ksantin oksidaz pürinlerin ürik aside yıkımında önemli bir enzimdir ve süperoksit radikallerinin önemli bir kaynağı olarak gösterilmiştir(137). Ksantin oksidazın aktivitesi iskemisi ve koroner arterlerin reperfüzyonu sırasında artar (138). Koroner dolaşımda geçici koroner arter tıkanması sonucu meydana gelen hipoksi, ürik asidin dolaşımdaki konsantrasyonunun lokal olarak artmasına sebep olur (139).

Hipertansiyonlu ve hiperürisemili hastaların normal düzeylerde ürik asidi olan hastalara göre koroner arter hastalığına ya da serebrovasküler hastalıklara yakalanma oranı 3-5 kat daha fazladır. Anjiyografi ile koroner arter hastalığı kesinleştirilmiş olan hastalardan ürik asit düzeyi yüksek dörtte birlik kesimin, ürik asit düzeyi düşük dörtte birlik kesime göre beş kat daha fazla ölüm riski vardır. Serum ürik asit düzeyinde 1mg/dl' lik artış % 26'lık bir mortalite artışına yol açar. Bu, MI riskinde % 20-25 oranında bir artışla birlikte sistolik kan basıncında 10-12 mmHg artışını gösterir (27).

Hiperürisemi ve gut; obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve aterosklerozla birlikte bulunur. Obezite, renal ürat klirensini azaltırken ürik asit yapımını arttırır. Hipertrigliseridemi olan hastaların %80'i hiperürisemiktir. Hipertansif popülasyonda tedavi edilmemiş hastaların % 22-38'inde hiperürisemi vardır. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda renal ürat klirensinin düşük olduğu tespit edilmiştir (140).

2.1.8. Tedavi:

2.1.8.1. Antiiskemik ilaçlar:

2.1.8.1.1. Beta blokerler:

Beta blokerler rekabet yoluyla dolaşımdaki katekolaminlerin miyokard üzerine etkilerini engellemekte ve kalp hızını, kan basıncını ve kalbin kasılma yetisini azaltarak miyokardın oksijen tüketimini azaltmaktadır (7,8). STEMI ve kararlı anjina hastalarıyla yapılan erken dönem çalışmalardan beta blokerlerin yararlı etkilerine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir(9,10). Lubsen ve arkadaşlarının(10), Anstabil Angina'nın erken tedavisinde Nifedipin ve Metoprololun etkisi adlı çalışmada 338 hasta çalışmaya alınmış, bu hastalar daha önce beta bloker tedavisi almıyor olup Metoprololun erken dönemde AKS' hastalarda mortalitenin azalmasına yararlı olabileceği kanıtlanmıştır. Nifedipin' in ise erken dönemde bir kazanç sağlamayacağı hatta zararlı olabileceği görülmüştür. Bir başka çift kör randomize çalışmada da Metoprololun Anstabil Angina'nın erken tedavisinde beta blokerlerin plaseboya üstünlüğü kanıtlanmıştır(11). Akut MI' da beta bloker tedavisi (MIAMI) adlı çalışmada, beta bloker tedavisinin, hastalığın STEMI'ye ilerlemesine ilişkin göreceli riskinde %13 azalmaya neden olduğunu ileri sürülmüştür (12). Bu oldukça küçük çaplı çalışmalarda NSTE-AKS'den ölüm oranları üzerine önemli etkileri olduğu gösterilmemiş olmasına rağmen bu türden AKS' lu hastalarda beta blokerlerle yapılan daha geniş çaplı randomize çalışmaların verileri uyarlanabilir. 2001-2004 yılı arasında 509 ABD hastanesindeki NSTEMI/kararsız anjina hastalarının tedavisini takip eden CRUSADE (Kararsız Anjina hastalarında hızlı risk sınıflandırması) kayıtlarında, beta bloker tedavisi alan hastaların hastanede ölüm oranları %34 oranında azalmıştı (%6,9'dan, %3,9'a $P<0.001$)(13).

Akut koroner sendromlarda erken dönemde başlanan beta blokerlerin hastane içi mortalite üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada beta blokerlerin lehine sonuçlar elde edilmiştir [RR 0.86; %95 güven aralığı (GA) 0,77-0,96] (14). Beta bloker verme girişimi çoğunlukla STEMI hastalarında yürütülmüş olan COMMIT (Miyokardİnfarktüsünde Klopidoğrel ve Metoprolol) çalışmasına dayanmaktadır. Bu çalışmada kontrol grubuna (%3,9; $P<0.0001$ (15) göre Metoprolol grubunda Metoprolol anlamlı derecede daha yüksek (% 5.0) kardiyojenik şok oranlarına neden olmuştur (15).

2.1.8.1.1.1. Karvedilol'ün Kalp yetersizliği ve Mi hastalarında kullanımı:

Beta-bloker Karvedilol ile yürütülen sadece bir çalışma, mortalitede açıkça bir azalma göstermiştir; fakat etki geniştir. Bu derleme, Karvedilolün kalp yetersizliğinde reçetelenmesine dair kanıtları ve bunun, beta-bloker sınıfı bir etki olduğuna dair tartışmalı kanıtları incelemektedir(141,142). Karvedilol, kalp yetersizliğinde araştırılmış olan diğer beta blokerlerden farklıdır. Karvedilol selektif olmayan bir beta blokerdir. Beta2-blokajı hem kardiyak miyositi aşırı katekolominlerden korumada hem de katekolamin ile tetiklenen hipokalemiye avantajlı olabilir.

Beta1 selektivitesinin teorik avantajı bu ajanların enfarktüs sonrası uzun süreli dönemdemajör morbidite ve mortaliteyi azalttığına dair güçlü kanıtların olmaması nedeniyle düşünülmelidir. Alfa blokerler kalp yetersizliğinin tedavisinde çok başarılı olmamasına rağmen bu sempatik aktivasyonun uyarılmasına bağlı olabilir. Alfa blokaj ile sağlanan vazodilatasyon, kalbin refleks sempatik aktivasyondan korunmasında avantaj olabilir (141,143,144).

Karvedilol aynı zamanda güçlü bir antioksidandır ve metabolitlerinden biri E vitamininden 100 kat fazla anti-oksidan güçtedir. Antioksidan aktivite serbest radikal hasarını, düz kas hücre proliferasyonunu ve ateroma progresyonunu azaltabilir (141). ABD'de 1000'den fazla kalp yetersizlikli hastaların katıldığı araştırmalarda Karvedilolün yaşamkalitesini ve New York Kalp Derneği (NYHA) işlevsellik sınıfını artırdığı gösterilmiştir (142,143)

ACEİ'leri ile EF'de ortalama artış yaklaşık %2, Metoprolol ve Bisoprolol için yaklaşık %5 iken, karvedilol ile artış >%9 olarak görülmüştür. Karvedilolün EF'ye etkisinin diğer beta blokerlerden daha büyük olup olmadığını araştıran karşılaştırmalı çalışmalar devam etmektedir (143).

ABD çalışmasında karvedilol 6,5 aylık ortalama takipten sonra ölüm riskinde de % 65'lik bir görece azalma sağlamıştır. Avusturalya- Yeni Zelanda Karvedilol Çalışması (ANZ) çalışmasında karvedilolün mortaliteye belirgin istatistiksel etkisi gösterilmemiş olsa da 18 ayda %23 görece risk azalması vardı (145). CIBIS çalışmasında çok az kardiyovasküler olay gözlenmiş olup (beş Mİ ve 13 inme) bisoprolol ile plasebo arasında çarpıcı fark bulunamamıştır (146,147)

Bu sadece ABD verilerinin pozitif sonuçlarının pekiştirilmesi değil, SOLVD çalışmalarında enalapril ile gözlenen %16'lık görece azalma lehine karşılaştırma idi. Mortalitede azalma eğilimi CIBIS araştırmalarında da istatistiksel olarak gözlenmedi (145,147,148).

Selektif olmayan beta-blokerlerle yapılan uzun süreli infarktüs sonrası çalışmalarda selektif beta blokerlere göre mortalitede daha azalma görülmesi (%26-37; $p<0.001$) farklı beta blokerler ile mortalitede elde edilen faydalarda farklar olabileceğine işaret etmektedir. Karvedilol ile elde edilen ek faydaların tümüyle beta-2 adrenoseptör bloke edici özelliğinden mi yoksa molekülün henüz bilinmeyen diğer özelliklerindenmi olduğu net değildir (144). Hafif, orta ve şiddetli kalp yetmezliği olan hastalar morbidite ve mortalite faydalarını Karvedilolden sağlamış olabilir ve tedavi için düşünülmelidir. Karvedilol ile infarktüs sonrası bir tek küçük çalışma mevcut olup, bu çalışmada iv ve oral Karvedilol'ün Akut Miyokard İnfarktüsü tedavisinde mortalite üzerine yararlı etkileri gösterilmiştir (149).

2.1.8.1.1.2. Metoprolol'ün kalp yetersizliği ve Mi hastalarında kullanımı

Akut koroner sendromlarda erken dönemde başlanan beta blokerlerin hastane içi mortalite üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada beta blokerlerin lehine sonuçlar elde edilmiştir [RR 0.86; %95 güven aralığı (GA) 0,77-0,96] (14).Beta bloker verme girişimi çoğunlukla STEMI hastalarında yürütülmüş olan COMMIT (Miyokardİnfarktüsünde klopidogrel ve metoprolol) çalışmasına dayanmaktadır. Bu çalışmada kontrol grubuna (%3,9) göre Metoprolol grubunda Metoprolol anlamlı derecede daha yüksek (% 5.0) kardiyojenik şok oranlarına neden olmuştur($P<0.0001$) (15).

Mİ sonrası yapılan çalışmalarda dikkati çeken bir konu da beta blokerlerin, özellikle diabetes mellitus, sol ventrikül disfonksiyonu ve kalp yetersizliği gibi risk faktörleri olan hastalarda kullanımının daha çok yararsağladığı olmuştur(150,151).The Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) çalışması, bu hastalarda Metoprolol'ün ölüm ve transplant gereksinimi üzerine etkilerini araştıran ilk geniş çok merkezli çalışmadır (151). Bu çalışmada 383 idiyopatik dilate kardiyomiopati hastası, metoprolol ve plasebo olarak randomize edilmiş ve metoprolol dozu hastanın tolere edebileceği doza kadar (10-150 mg/gün) artırılmıştır. Sonuçlarda metoprololün bu hastalarda ölüm ve transplant gereksinimini %34 oranında azalttığı gösterilmiştir. Transplantasyon gereksiniminin de azaltmış olması, metoprololün pompa yetmezliğinin progresyonunu da önlediğini göstermektedir. Ayrıca bu çalışmada metoprololün hastalarda egzersiz kapasitesini, yaşam kalitesini artırdığı ve ejeksiyon fraksiyonunu düzelttiği de ispatlanmıştır.

Beta blokerlerin mortalite üzerindeki olumlu etkilerini ispatlayan, tamamlanmış en büyük çalışma olma özelliğini taşıyan MERIT-HF çalışması 13 Avrupa ülkesi ve ABD'de gerçekleştirildi (152). Çalışma, 3991 hasta üzerinde randomize çift kör olarak yapılmıştı ve yaşam süresi ile ani ölüm, kalp yetmezliğinden hastaneye yatışlar ve hayat kalitesi gibi parametreler üzerine uzun etkili metoprolol ile plasebonun etkileri karşılaştırılmıştı. Bir yıl sonra ilacı bırakmayan hastaların plasebo ve metoprolol grubunda benzerdi. Bu, metoprololün

oldukça iyi tolere edildiğini gösteriyordu. 1 yıl sonra total mortalite plaseboda %11 iken metoprololda %7.2 bulundu ki bu, metoprolol ile total mortalitede anlamlı %34'lük azalmaya karşılık geliyordu. Kardiyovasküler mortalitede %38, ani ölümden %41 ve kalp yetersizliği mortalitesinde ise %49 oranında azalma bulundu. Çalışma 1997'de başlatıldı ve 2000 yılına kadar devam edilmesi planlandı. Fakat metoprololun, tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine oldukça olumlu etkisi görülünce çalışma erkenden sonlandırıldı.

2.1.8.1.2. Nitratlar:

Nitratların temel etkileri damar düz kasını gevşeterek ven, arter ve arteriyol üzerinde dilatasyondur. Endotelden bağımsız olarak koroner (normal ve aterosklerotik) ve periferik damarlarda vazodilatasyon yapar. Venodilatasyon etkisi ile preload'u düşürerek miyokardın duvar stresini ve oksijen ihtiyacını azaltır. Yine doğrudan epikardiyal koroner arterleri ve arteriyolleri dilate ederek daha çok miktarda kanın iskemik alanlara sevkini sağlar. Aynı zamanda afterload'ı da azaltıcı etkileri vardır. Nitratların hastanın prognozu, Mİ ve/veya mortaliteyi azalttığına ait bir bilgi mevcut değildir. Ancak AKS hastalarında göğüs ağrısının süresini, sıklığını ve tekrarını azalttığı bilinmektedir (153).

2.1.8.1.3. Kalsiyum kanal blokerleri:

Kalsiyum kanal blokerleri semptomları ısrar eden veya tekrarlayan UAP/NSTEMI hastalarında kullanılabilirken, esasen beta bloker tedavinin kontrendike olduğu veya nitrat ve beta blokerlerin tam dozlarına rağmen iskemisi devam eden veya aynı zamanda varyant angina alt grubu hastalarda önerilirler. Bu hastalarda kalp hızını yavaşlatıcı etkisi olan verapamil ve diltiazem gibi kalsiyum kanal blokerleri faydalı olabilir. Nifedipin ve diğer hızlı salınan kısa etkili dihidropiridinlerin UAP/NSTEMI hastalarında kan basıncında hızla düşme ve sempatik sinir sisteminin refleks aktivasyonu yoluyla zararlı olabildiği gösterilmiştir (153).

2.1.8.1.4. Diğer antianjinal ilaçlar:

İvabradin sinüs düğümünde birincil ritim düzenleyici (pacemaker) iletiyi seçicilikle engellediğinden beta blokerlerin kontrendike olduğu seçili hastalarda kullanılabilmektedir (154). Ranolazin geç dönemde oluşan sodyum akışını engelleyerek antianjinal etkiler göstermektedir. MERLIN–TIMI 36 çalışmasında (ST yükselmesiz Akut Koroner Sendromlarda daha az İskemi için ranolazinin Metabolik Etkinliği) önemli kardiyovasküler olayları azaltmada etkili olmamasına rağmen yinelenen iskemi oranlarını düşürmüştür (155).

2.1.8.1.5. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim Blokerleri:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörlerinin AKS hastalarında uzun süreyle kullanılmasının mortalite ve morbiditeyi azalttığı gösterilmiştir. Sekonder koruma çalışmaları olan SAVE (Survival and Ventricular Enlargement) ve SOLVD (Studies on Left Ventricular Dysfunction) randomize çalışmalarında ACEİ ile tedavi edilen KAH ve sol ventrikül sistolik fonksiyon bozukluğu bulunan kişilerin Mİ tekrarlama ve revaskülarizasyona ihtiyaç olması gibi kardiyak olaylarda azalma olduğu bildirilmiştir (148,156).

2.1.8.2. Antitrombotik Tedavi

ST elevasyonsuz AKS’de trombosit aktivasyonu temel rol aldığından, antitrombotik tedavinin hemen başlanmasını zorunlu kılmaktadır. Bu anlamda üç ayrı ve birbirini tamamlayan tedavi seçeneği vardır.

- a) Siklooksijenaz-1 enzim inhibisyonu: asetil salisilik asit
- b) ADP blokerleri (tienopiridinler): tiklopidin, clopidogrel
- c) GP IIb/IIIa inhibitörleri: tirofiban, eptifibatid, absiksimab

2.1.8.3. Antikoagölan Tedavi

Kararsız anjina/ST elevasyonsuz MI tedavisinde trombin oluşumunu ve/veya aktivitesini engelleyerek trombüsle ilişkili olayları önlemek amacıyla kullanılmaktadır.

Antikoagölanlar;

- a) Standart (fraksiyone olmamış) heparin
- b) Düşük molekül ağırlıklı heparin (DMAH): enoksaparin
- c) Faktor-Xa inhibitörü: fondaparinux
- d) Direkt trombin inhibitörleri: hirudin, bivalirudin, argatroban.

2.1.9. ST Elevasyonsuz Akut Koroner Sendromlarda Erken İnvazif Girişim:

Erken konservatif stratejide, koroner anjiyografi ancak tekrarlayan iskemi varlığında (istirahatte angina veya dinamik ST değişikliği) ya da maksimum medikal tedaviye rağmen stres testi pozitif bulunan hastalarda yapılır. Konservatif ve erken invazif tedavi yöntemlerini karşılaştıran ilk önemli çalışma olan VANQWISH (157), ilk bir yıl içinde yapılan değerlendirme, konservatif tedaviyi desteklerken, 2. Yıl değerlendirmesinde iki strateji bakımından fark olmadığı görülmüştür.

Yakın zamanda açıklanan FRISC II ve TACTICS-TIMI 18 çalışmaları ile daha önceki çalışmalara göre, invazif stratejinin gerek erken dönem, gerekse uzun dönemde konservatif tedaviye göre sağ kalım açısından daha faydalı olduğu, kanama riskini arttırmadığı, hastanede kalış süresini kısalttığı ve maliyette belirgin artış yapmadığı ortaya konmuştur(158,159). RITA 3 çalışmasında (Randomised Interventional Trial of Unstable Angina 3), erken invazif stratejinin klinik olaylar, mortalite ve morbidite üzerine erken ve geç dönemde daha olumlu etkileri olduğu saptanmıştır (160).

3.GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. Vaka Seçimi

Bu çalışma 01.01.2013 – 30.06.2013 tarihleri arasında Atatürk Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı' na bağlı Kardiyoloji polikliniğine başvuranlar ve Acil servise başvuranlar arasından seçilen, aşağıda saydığımız kriterleri karşılayan 46 NSTEMI tanısı alan hastalar üzerinde yapıldı. Çalışmamız tek merkezli, randomize, açık, prospektif bir çalışma olarak planlandı.

3.1.1.Dışlama kriterleri:

- a) Alkol alan hastalar
- b) Primer ve sekonder nedenli KC hastalığı bulunan hastalar
- c) Daha önceden beta bloker tedavisi alan hastalar
- d) Kronik renal yetmezliği ve diğer renal patolojileri olan hastalar
- e) Taburculuktan sonra rutin tetkik ve tedavi için kontrole gelemeyen hastalar
- f) Ürik asit yüksekliği önceden bilinen hastalar, Gut hastalığı tanısı olan hastalar
- g) Obez hastalar (BMI $\geq$ 30 kg/m²)
- h) Diüretik alan hastalar

Çalışmaya alınan 46 hastanın 36 (%78) 'sı erkek, 10 (%22)' u kadındı. Tüm bireylerin yaş, cinsiyet ve diğer demografik özellikleri kaydedildi. Tüm hastaların tedavi öncesinde rutin kan tetkiklerine ilaveten serum GGT ve Ürik Asit düzeylerine bakılarak kaydedildi. Birinci gruba alınan 23 hastaya (17 erkek, 6 kadın) perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA) işleminden önce beta adrenerjik reseptör blokeri metoprolol 50 mg/gün p.o başlandı.Diğer gruba da 23 hasta(19 erkek,4 kadın) alınmış olup bu gruptaki hastalara perkütan translüminal koroner anjiyoplasti (PTCA) işleminden öncebeta bloker karvedilol 25 mg/gün (12.5mg $\times$ 2)p.o başlandı.

Beta bloker tedavisine başlanmadan ve koroner angiografi yapılmadan önceki ortalama kalp hızı Metoprolol alan grupta 74 $\pm$ 12 atım/dk iken, Karvedilol alan grupta 79 $\pm$ 12 atım/dk idi (p:0.146). Hastaların beta bloker tedavi öncesi ölçülen ortalama sistolik kan basıncı Metoprolol alan grupta 119 $\pm$ 14 mmHg iken, Karvedilol alan grupta 120 $\pm$ 14 mmHg idi.(p:0.757). Ölçülen ortalama diastolik kan basıncı ise Metoprolol alan grupta 72 $\pm$ 10 mmHg iken, Karvedilol alan grupta 75 $\pm$ 9 mmHg idi (p:0.253).Birinci gruptaki hastalara beta bloker metoprolol 50 mg/gün p.o başlanıp, diğer antiiskemik ve antiagregan tedavileri de düzenlendi. İkinci gruptaki hastalara beta bloker Karvedilol 25 mg/gün (2 $\times$ 12.5 mg tbl) başlanıp yine, diğer antiiskemik ve antiagregan tedavileri düzenlendi. Tedavi ve takipleri

süresince hastaların hedef istirahat kalp hızları 50-60 vuru/dk dolayında olacak şekilde optimal düzeyde tutuldu.

Hastalara perkütan koroner girişim, yoğun bakım ünitesine yatışlarından sonra ilk 24 saat içinde yapıldı. Ortalama 3 gün kliniğimizde tedavi gören hastalar beta bloker dışında benzer tedavi protokolleriyle taburcu edildiler. 1 ay sonra kontrole çağrıldılar. Hastaların ilk kontrollerinde (1. Ayda) fizik muayeneleri ve semptom sorgulamaları yapıldıktan sonra rutin laboratuvar tetkiklerinin yanında tekrar serum GGT ve Ürik Asit değerleri 2. kez kaydedildi. 3 ay sonra tekrar poliklinik kontrolü önerildi. 3. Aydaki kontrollerinde hastalarda aynı işlemler bir kez daha tekrarlandı.

3.2. Numunelerin Alınışı , Hazırlanışı ve ölçümler

NSTEMI tanısı alıp yoğun bakım ünitesine yatırılan hastaların anamnez ve fizik muayeneleri yapıldıktan sonra rutin kan tetkikleri istendi. GGT ve ürik asit parametreleri de buna dahil edilerek biyokimya tüpünde bekletilmeden Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarına gönderildi. Kan örnekleri, SST2 aktivatörü bulunan biyokimya tüplerinde santrifüj yapıp serum elde edilerek BECKMANCOULTER AU5800 oto analizöründe türbidimetrik yöntemle serum GGT ve ürik asit düzeyleri belirlendi. (Türbidimetri, bir çözeltinin bulanıklık derecesini, bulanık ortama 90°'lik açı ile gelen ışığın çözeltiden geçen miktarını, ışığın absorpsiyona uğramayan kısmı ve difraksiyon ışığının bir kısmını fotometre ile ölçme süretiyle, bulanıklığı oluşturan maddenin konsantrasyonunu tayin yöntemidir). GGT düzeyi IFFC prensibine dayalı ölçüm ile yapılmıştır. Erkeklerde <55 unite/litre , kadınlarda <38 unite/litre referans aralığıdır. Ürik asit, Uricase PAP prensibiyle ölçüm yapılmıştır. Erkeklerde referans aralığı 3.5-7.2 mg/dl olup, bayanlarda 2.6-6 mg/dl arasındadır. BECKMANCOULTER AU5800 cihazında ürik asit ölçüm aralığı 1.5-30 mg/dl aralığında olup, GGT ise 5-1200 unite/litre ölçüm aralığındadır.

4.İSTATİSTİK

Sayısal değişkenler ortalama±standart sapma şeklinde, kategorik değişkenler yüzde şeklinde ifade edilmiştir. Sayısal değişkenlerin dağılımını test etmek için "Kolmogorov-Smirnov testi" kullanıldı. Normal dağılan sayısal değişkenlerin gruplar arasındaki farklılığını "Student-t testi" ile, normal dağılmayan sayısal değişkenlerin farklılığını "Mann-Whitney U testi" ile ve kategorik değişkenlerin gruplar arasındaki farklılığı "Ki-Kare testi veya "Fisher-Kesin testi" ile değerlendirilmiştir. P değeri <0.05 olması, istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. İstatistiksel analiz SPSS 20.0 (SPSS inch, Chicago, İllinois) paket programı ile yapılmıştır.

5.BULGULAR

Çalışma kapsamına 10'u kadın (%21,7) , 36'sı erkek (%78,2) toplam 46 hasta alındı. Çalışmaya alınan tüm hastaların başlangıç demografik özellikleri, kalp hızı ve kan basıncı değerleri ile ekokardiografik ve anjiyografik parametreleri Tablo-2' de gösterilmiştir.

Metoprolol alan (1.grupta) 17 erkek hasta olup (%73), Karvedilol alan (2.grupta) 19(%82) erkek hasta mevcut idi (p:0.475). Çalışma kapsamında metoprolol alan grubun yaş ortalaması 60 ±13, karvedilol alan grubun yaş ortalaması 67±10 (p: 0,091) idi. Her iki gruba alınan hastaların yaş ve cinsiyet ortalamaları bakımından benzer oldukları saptandı (Tablo-2).

Beta bloker tedavisine başlanmadanortalama kalp hızı Metoprolol alan grupta 74±12 atım/dk iken, Karvedilol alan grupta 79±12 atım/dk idi. (p: 0.146). Hastaların beta bloker tedavi öncesi ölçülen ortalama sistolik kan basıncı 119±14 mmHg idi. Ölçülen ortalama diastolik kan basıncı ise 75±9 mmHg olup her iki grupta bazal ölçülen ve daha sonraki 1. ve 3. ay ölçülen ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla; p=0.757, p: 0.253).

Çalışmaya alınan Metoprolol başlanan hastalardan 2 (%8.6) hasta diyabetik olup, Karvedilol başlanan hasta grubunda da 2 (%8.6) hastanın diyabetik olduğu belirlendi.Çalışmaya alınan hastalarda Metoprolol alan grupta daha önce 1 hastanın serebrovasküler olay (SVO) öyküsü olup 1 (%4.3) , Karvedilol alan hastalarda da yine 1(%4.3) hastanın SVO geçirdiği öğrenilmiştir.

Metoprolol alan hastaların 7 (%30)' sinde HT öyküsü olup, karvedilol alan hasta grubunda 10 (%43) hastada HT öyküsü mevcut idi (p:0.359). Bu hastalar KOAH öyküsü olup olmaması açısından da incelenmiş olup metoprolol alan hasta grubunda 1 (%4.3) hasta olup, karvedilol alan grupta 3 (%13) hasta mevcut idi. Gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi.(p:0.295)

Çalışmaya alınan hastalardan Metoprolol başlanan grupta 21 (%91) hasta, sinüs ritminde iken 3(%9) hastanın atrial fibrilasyonu (AF) vardı. Karvedilol başlanan hasta grubunda 22 (%95) hasta sinüs ritminde iken 2(%5) hastada AF ritmi mevcut olup, sinüs ve AF ritimleri açısından iki grup arasında dağılımda anlamlı fark saptanmadı(p:0.550). Hastaların daha önce sigara içip içmedikleri sorgulandı. Metoprolol başlanan grupta 12 (%53) hasta sigara içiyor olup, Karvedilol başlanan grupta 15 (%65) hastanın sigara kullandığı tespit edildi. Bu hastalara sigarayı bırakmaları yönünde önerilerde bulunularak sigara polikliniğine müracaat etmeleri önerildi.

Çalışmaya aldığımız 46 hastanın koroner angiografi onayları alınarak koroner angiografileri yapıldı. Metoprolol alan grupta 9 (%39.1) hastada tek damar $\geq$ %50 üzerinde darlık saptanmış olup, karvedilol alan grupta 13 (%56.5) hastada tek damar $\geq$ %50 darlık saptandı. Metoprolol alan grupta 7 (%30.4) hastada çift damar $\geq$ %50 darlık saptanırken, Karvedilol alan hasta grubunda 4 (%14.3) hastada çift damar $\geq$ %50 darlık saptandı. Metoprolol alan hasta grubunda 3 (%13) hastada 3 damar $\geq$ %50 darlık saptanırken, Karvedilol alan 6 (%26) hastada 3 damar $\geq$ %50 darlık saptandı. Metoprolol ve karvedilol alan hasta grubunda koroner lezyonların dağılımı açısından anlamlı fark bulunmamıştır (p: 0.088). Yapılan koroner angiografilerde metoprolol alan hasta grubunda 8 (%34) hastada medikal, 14 (%60) hastada PTCA, 1 hastada CABG (%4.3) kararı alındı. Karvedilol başlanan hastalarda ise 5(%21.7) hastada medikal, 14(%60.8) hastada PTCA, 4 (%17.3) hastada da CABG kararı alınmış olup, iki grup arasında izlenilecek tedavi yöntemi dağılımı açısından fark gözlenmedi (p:0.288). (Tablo-2)

Üç aylık takibe alınan NSTEMİ tanılı hastaların lipid profilleri de incelendi. Metoprolol başlanan grupta serum LDL değerleri ortalama 123 ± 29 mg/dl ölçülürken, Karvedilol alan hasta grubunda bu değer ortalama 121 ± 40 mg/dl ölçüldü (p: 0.796). Serum HDL değeri ise Metoprolol alan grupta ortalama 42 ± 13 mg/dl ölçülürken, Karvedilol alan hasta grubunda bu değer ortalama 42 ± 12 mg/dl olarak ölçüldü (p: 0.902). Serum Total Kolesterol değerleri, Metoprolol alan grupta ortalama 186 ± 32 mg/dl olarak ölçülürken, Karvedilol alan grupta bu değer ortalama 193 ± 52 mg/dl olarak ölçüldü (p: 0.578). Serum Trigliserit düzeyi Metoprolol alan hastalarda ortalama 181 ± 89 mg/dl olarak ölçülürken, Karvedilol alan hasta grubunda bu değer ortalama 193 ± 52 mg/dl olarak ölçüldü (p: 0.529). Her iki grubun lipid profilleri bakımından da benzer oldukları görüldü.

Metoprolol başlanan hasta grubunda rutin biyokimya tahlillerinde ortalama serum glukoz düzeyi 156 ± 174 mg/dl bulunurken, Karvedilol başlanan hasta grubunda bu değer ortalama 124 ± 43 mg/dl olarak ölçülmüştür (p: 0.403). Serum kreatinin değeri Metoprolol başlanan hastalarda ortalama 0.8 ± 0.2 mg/dl ölçülürken, Karvedilol alan hasta grubunda bu değer ortalama 0.9 ± 0.3 mg/dl olarak saptanmıştır (p: 0.637). Bu hastalarda ortalama Hemoglobin değerleri ise Metoprolol başlanan hasta grubunda ortalama 14.1 ± 1 g/dl olarak

ölçülürken, Karvedilol başlanan hasta grubunda bu değer ortalama 14.6 ± 2 g/dl saptanmıştır (p:0.233).

Bu hastalarda hemogram parametrelerinden ortalama beyaz küre sayısı Metoprolol başlanan hastalarda $9.347 \pm 3.444 \times 10^3/\mu\text{l}$ saptanırken, Karvedilol alan grupta bu değer $8.956 \pm 3.059 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak ölçülmüştür (p=0.233). Çalışma gruplarında ortalama platelet sayısı, metoprolol başlanan hastalarda $233.652 \pm 51.759 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak ölçülürken, karvedilol alan hastalarda bu değer $344.565 \pm 408.320 \times 10^3/\mu\text{l}$ olarak ölçülmüştür (p:0.203). Hemogram parametrelerinde de anlamlı fark saptanmamıştır. Tedavi öncesi sedimantasyon ve C-RP değerlerine bakıldığında, Metoprolol alan hasta grubunda sedimantasyon değeri 21 ± 26 mm/saat olarak ölçülürken, Karvedilol alan grupta bu değer 24 ± 21 mm/saat olarak ölçüldü (p: 0.684). CRP değerleri ise Metoprolol alan hasta grubunda 7 ± 12 mg/dl olarak bulunurken, Karvedilol başlanan hasta grubunda bu değer 6 ± 6 mg/dl olarak ölçülüp her iki hasta grubunda anlamlı fark gözlenmemiştir (p: 0.751).

Çalışmaya alınan bu hastalar koroner yoğun bakıma alınıp ekokardiografileri yapılarak ejeksiyon fraksiyonları ölçüldü. Metoprolol alan grupta bu değer $\%55 \pm 7$ olarak ölçülürken, Karvedilol alan hasta grubunda $\%59 \pm 23$ olarak ölçüldü. Anlamlı fark gözlenmedi (p :0.374). 3. Ay kardiyoloji poliklinik kontrollerinde yapılan ekokardiografilerinde ejeksiyon fraksiyonları Metoprolol alan grupta $\%55.1 \pm 8.1$ olarak ölçülürken, Karvedilol alan hasta grubunda $\%54.9 \pm 7.6$ olarak ölçüldü. Anlamlı fark yine gözlenmedi (p :0.926).

Bu hastaların anamnezinde kullandığı eski ilaçlar sorgulandı. Metoprolol başlanan hasta grubunda Ca kanal blokeri alan 4 (%17.3) hasta olup bunlar non-dihidropiridin (amlodipin, nifedipin) türevi Ca kanal blokerleri almaktaydı. Karvedilol başlanan hasta grubunda da 2 (%8.6) hasta amlodipin tedavisi almakta idi. Metoprolol alan grupta 6 (%23) hasta ACE-İ veya ARB almakta iken, Karvedilol alan hasta grubunda bu sayı 6 (%23) idi (p:1.000). Karvedilol başlanan grupta sadece 1 (%4.3) hasta digital glikozidi kullanmaktaydı. Metoprolol başlanan grupta 3 (%13) hasta aspirin kullanmakta iken, Karvedilol başlanan grupta bu sayı 5 (%21.7) hasta idi (p:0.437). Antiagregan tedaviye devam edildi. Daha önceden Statin tedavisi alan hasta sayısı Metoprolol alan grupta 2 (%8.6) iken, Karvedilol alan grupta bu sayı 3 (%13) idive istatistiki anlam taşımıyordu (p:0.636).

Tablo-2: Çalışmaya alınan hasta gruplarının temel klinik ve biyokimyasal özellikleri

Değişkenler	Metoprolol (n=23)	Karvedilol (n=23)	P değeri
Yaş (Yıl, Ort±SS)	60 ±13	67±10	0,091
Cinsiyet (Erkek,%)	17 (%73)	19 (%82)	0,475
Diyabet (Evet,%)	2 (%8.6)	2(%8.6)	1,000
SVO(Evet,%)	1 (%4.3)	1(%4.3)	1,000
HT(Evet,%)	7 (%30.4)	10 (%43)	0,359
KOAH(Evet,%)	1 (%4.3)	3 (%13)	0,295
Bazal Ritm (NSR,%)	21 (%91)	22(%95)	0,550
Sigara(Evet,%)	12(%53)	15(%65)	0,369
Karar, %			
Medikal	8(%34)	5(%21.7)	0,288
PTCA	14(%60.8)	14(%60.8)	
CABG	1 (%4.3)	4 (%17.3)	
Anjiyografik KAH,%			
1-Damar	9 (%39.1)	13 (%56.5)	0,088
2-Damar	7 (%30.4)	4 (17.3)	
3-Damar	3(%13)	6 (%26)	
LDL(mg/dl, Ort±SS)	123 ±29	121± 40	0,796
HDL(mg/dl, Ort±SS)	42± 13	42 ±12	0,902
TK(mg/dl, Ort±SS)	186± 32	193± 52	0,578
TG(mg/dl, Ort±SS)	181±89	193±52	0,529
Glukoz(mg/dl, Ort±SS)	156±174	124±43	0,403
Kreatin(mg/dl, Ort±SS)	0.8±0.2	0.9±0.3	0,637
Hemoglobin(g/dl,Ort±SS)	14±1	14±2	0,233
BKS(10 ³ xµl, Ort±SS)	9.347± 3.444	8956±3059	0,686
Platelet(10 ³ xµl, Ort±SS)	233652± 51759	344565±408320	0,203
Sedimentasyon(%, Ort±SS)	21±26	24±21	0,684
C-Reaktif Protein (mg/dl, Ort±SS)	7±12	6±6	0,751
Bazal LV-EF (%, Ort±SS)	55±7	59±23	0,374
3. Ay LV-EF (%, Ort±SS)	55.1±8.1	54.9±7.6	0,926
SKB (mmHg, Ort±SS)	119±14	120±14	0,757
DKB(mmHg, Ort±SS)	72±10	75±9	0,253
Kalp Hızı (vuru/dk, Ort±SS)	74±12	79±12	0,146
Kullandığı ilaçlar, %			
KKB	4(%17.3)	2(%8.6)	0,381
ACE/ARB	6(%23)	6(%23)	1,000
Digoksin	0	1(%4.3)	0,312
Aspirin	3(%13)	5 (21.7)	0,437
Statin	2(%8.6)	3(%13)	0,636

SS:Standart sapma, PTCA: Perkütan Transluminall Coronary Angioplasty,

SVO: Serebrovasküler olay, HT : Hipertansiyon, KOAH : Kronik Obstrüktif AC Hastalığı

CABG: Koroner Arter Bypass Greftleme, LDL: Low density lipoprotein

HDL: High density lipoprotein, TK: Total kolesterol, TG: Trigliserit, BKS: beyaz küre sayısı, LV-EF: Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu,

SKB: Sistolik kan basıncı

DKB: Diastolik kan basıncı, KKB: Ca kanal blokeri

ACE/ARB: Anjiotensin Converting Enzim reseptör blokeri/Anjiotensin Reseptör blokeri

Metoprolol ve karvedilol alan hasta grupları arasındaki serum GGT değerlerine bakıldığında, metoprolol başlanan grupta bu değer 33.7 ± 21.9 mg/dl saptanırken, karvedilol alan grupta ise 49.8 ± 84.8 mg/dl olarak ölçülmüş olup, anlamlı fark gözlenmedi (p: 0.382). Metoprolol başlanan hasta grubundaserum GGT değerleri (1.ay ve 3.ay) sırasıyla 32 ± 17 ve 31 ± 16 mg/dlolarak ölçülürken, Karvedilol başlanan hasta grubunda ise değerler sırasıyla 40 ± 50 ve 41 ± 52 mg/dl ölçülmüştür. Böylece 1. ve 3. Aylarda yapılan ölçümlerde her iki grup ortalama değerleri arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlenmiştir (p:0.432, 0.170 sırasıyla). (Tablo-3, grafik 1)

Metoprolol alan hasta grubunda bazal-1. ay ve 1- 3. ay ve bazal- 3. ay serum GGT düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (p: 0.506, p: 0.864, p: 0.442 sırasıyla). Bazal-1. ay ve 1- 3. ay ve bazal- 3. ay serum Ürik Asit düzeyleri arasında da anlamlı fark saptanmadı (p :0.851, p: 0.503, p: 0.457). (Tablo-4).

Karvedilol alan hasta grubunda bazal-1. ay ve 1- 3. ay ve bazal- 3. Ay serum GGT düzeyleri arasında anlamlı fark olmadığı gözlemlendi (p:0.293, p: 0.802, p: 0.253 sırasıyla). Bazal-1. ay ve 1- 3. ay ve bazal- 3. ay serum Ürik Asit düzeyleri arasında da anlamlı fark tespit edilmedi (p:0.480, p: 0.344, p: 0.775) (Tablo-5).

Bazal ürik asit değeri Metoprolol başlanan hasta grubunda 6 ± 1 mg/dl ölçülürken, Karvedilol başlanan grupta bu değer 5 ± 1 mg/dl saptanmış olup anlamlı fark saptanmadı (p:0.157). Bu hastalarda taburculuktan sonra kardiyoloji poliklinik kontrolleri olan 1. ve 3.ay ürik asit değerleri metoprolol başlanan hasta grubunda sırasıyla 6 ± 1 ve 5 ± 1 mg/dl olup karvedilol başlanan grupta bu değerler sırasıyla 5 ± 1 ve 5 ± 1 mg/dlolarak ölçüldü. (p değerleri sırasıyla 0.222 ve 0.170). yine gruplar arasında 1. Ve 3. Ay Ürik Asit ölçümleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı fark gözlenmemiştir (Tablo-3, grafik 2)

Tablo-3: Metoprolol ve karvedilol grupları arasında bazal ve takipteki GGT ve UA değerleri

Değişkenler	Metoprolol (n=23)	Karvedilol (n=23)	P değeri
Bazal GGT (mg/dl, Ort±SS)	33.7±21.9	49.8±84.8	0,382
Bazal UA (mg/dl, Ort±SS)	6±1	5±1	0,157
1.Ay GGT (mg/dl, Ort±SS)	32±17	40±50	0,432
1.Ay UA (mg/dl, Ort±SS)	6±1	5±1	0,222
3.Ay GGT (mg/dl, Ort±SS)	31±16	41±52	0,407
3.Ay UA (mg/dl, Ort±SS)	5±1	5±1	0,170
Δ GGT _{Bazal-1.Ay}	1±12	8±36	0,371
Δ UA _{Bazal-1.Ay}	0.017±0.43	0.08±0.55	0,399
Δ GGT _{Bazal-3.Ay}	1±11	8±34	0,500
Δ UA _{Bazal-3.Ay}	0.11±0.71	0.03±0.57	0,685

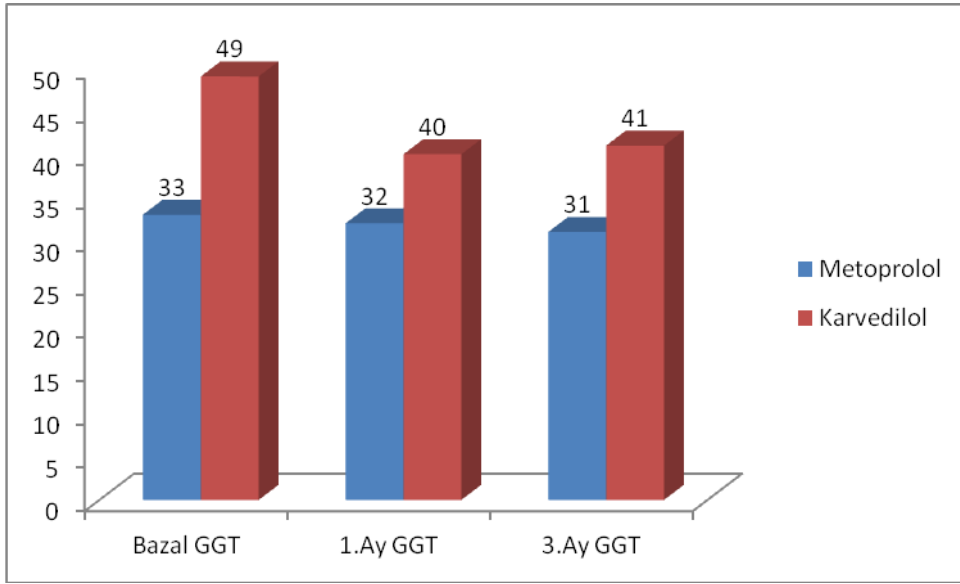
UA: Ürik Asit, GGT: Gama Glutamil Transferaz

Tablo-4:Metoprolol grubu için takipteki GGT ve UA değerleri:

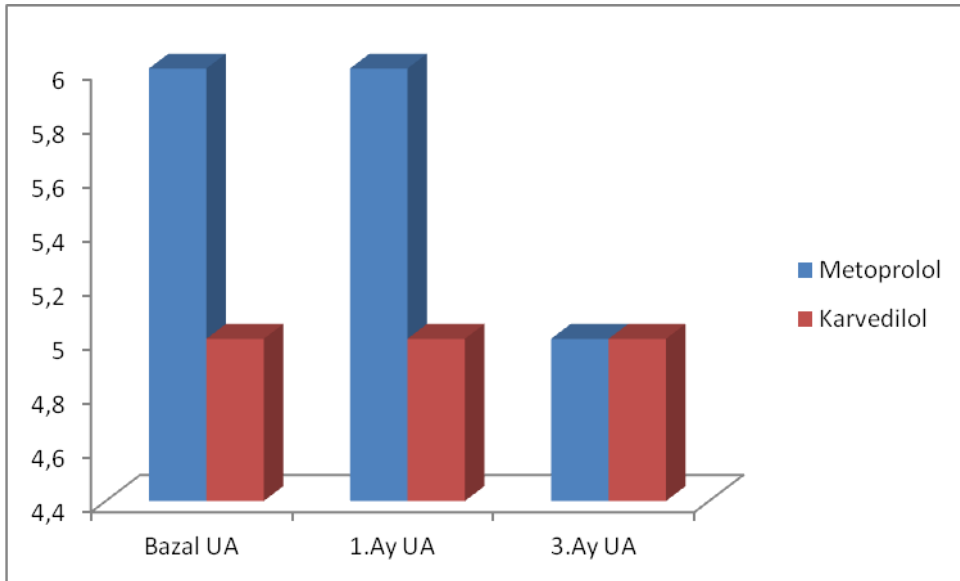
Değişkenler	Bazal	1.Ay	3. Ay	Bazal-1.Ay P değeri	1.Ay-3.Ay P değeri	Bazal-3.Ay P değeri
GGT(mg/dl, Ort±SS)	33.7±21.9	32±17	31±16	0.506	0.864	0.442
UA (mg/dl, Ort±SS)	6±1	6±1	5±1	0.851	0.503	0.457

Tablo-5:Karvedilol grubu için takipteki GGT ve UA değerleri:

Değişkenler	Bazal	1.Ay	3. Ay	Bazal-1.Ay P değeri	1.Ay-3.Ay P değeri	Bazal-3.Ay P değeri
GGT(mg/dl, Ort±SS)	49.8±84.8	40±50	41±52	0.293	0.802	0.293
UA (mg/dl, Ort±SS)	5±1	5±1	5±1	0.480	0.344	0.775



Grafik 1: Metoprolol ve karvedilol grupları arasında bazal ve 1. Ve 3. Ay takipteki GGT değerleri



Grafik 2: Metoprolol ve karvedilol grupları arasında bazal ve 1. Ve 3. Ay takipteki Ürik Asit değerleri

6.TARTIŞMA

Halen kardiyovasküler hastalıklar sanayileşmiş ülkelerde önde gelen ölüm nedeni olup, 2020 yılında da bu durumun değişmemesi beklenmektedir. Bu hastalıklar arasında koroner arter hastalığı (KAH) en yaygın görüleni olup, yüksek ölüm ve morbidite oranlarıyla ilişkilidir. KAH'ın klinik belirtileri sessiz iskemi, kararlı angina pectoris, kararsız angina, miyokard infarktüsü (MI), kalp yetersizliği ve ani ölümdür. Göğüs ağrısı olan hastalar, Avrupa' da tıbbi nedenlerle acilen hastaneye yatırılanların önemli bir bölümünü oluşturmaktadır. Çok yaygın biçimde görülen şüpheli göğüs ağrısı içinden AKS hastalarının ayrımı özellikle belirgin semptomları veya elektrokardiyografik belirtileri olmayanlarda tanısal açıdan zorluk yaratır. Modern teşhis ve tedaviye rağmen ölüm, miyokard infarktüsü, nedeniyle yeniden hastaneye kabul oranları yine de yüksek düzeylerde dir.

2001 ile 2004 yılı arasında 509 ABD hastanesindeki NSTEMI/kararsız angina hastalarının tedavisini takip eden CRUSADE kayıtlarında, beta bloker tedavisi verilmek üzere seçilen hastaların hastanede ölüm oranları%34 oranında azalmıştı (% 6,9'dan % 3,9'a $P < 0.001$) (13). Beta blokerler rekabet yoluyla dolaşımdaki katekolaminlerin miyokard üzerine etkilerini engellemekte ve kalp hızını, kan basıncını ve kalbin kasılma kabiliyetini azaltarak miyokardın oksijen tüketimini azaltmaktadır (7,8). STEMI ve kararlı angina hastalarıyla yapılan erken dönem çalışmalardan beta blokerlerin yararlı etkilerine ilişkin kanıtlar elde edilmiştir(9,10).

Akut miyokard infarktüsünde beta bloker tedavisi (MIAMI) adlı çalışmada beta bloker tedavisinin, hastalığın STEMI'ye ilerlemesine ilişkin görel riskinde %13 azalmaya neden olduğunu ileri sürmüştür (12).

Akut koroner sendromlarda erken dönemde başlanan beta blokerlerin hastane-içi mortalite üzerine etkilerinin araştırıldığı bir çalışmada beta blokerlerin lehine sonuçlar elde edilmiştir [RR 0.86; %95 güven aralığı (GA) 0,77-0,96] (14). Beta bloker verme girişimi çoğunlukla STEMI hastalarında yürütölmüş olan COMMIT (Miyokard İnfarktüsünde klopidoğrel ve metoprolol çalışması) dayanmaktadır. Bu çalışmada kontrol grubuna (%3,9) göre metoprolol grubunda metoprolol anlamlı derecede daha yüksek (% 5.0) kardiyojenik şok oranlarına neden olmuştur($P < 0.0001$) (15).

Beta blokerlerin mortalite üzerindeki olumlu etkileriniispatlayan, tamamlanmış en büyük çalışma olmaözelliğini taşıyan MERIT-HF çalışması 13 Avrupa ülkesi ve ABD de gerçekleştirildi (152) . Çalışma, 3991 hasta üzerinde randomize çift kör olarak yapılmıştı ve yaşam süresi ile ani ölüm, kalp yetersizliğinden hastaneye yatışlar ve hayat kalitesi gibi parametreler üzerine uzun etkili metoprolol ile plasebonun etkileri karşılaştırılmıştı. Hastaların

%41'i NYHA class II, %55'i class III, ve %3.5'u ise class IV idi. Ortalama ejeksiyon fraksiyonu %28 idi. Koroner arter hastalığı hastaların %65'inde, eski Mİ %48'inde, hipertansiyon %44'ünde ve Diabetes Mellitus ise % 25'inde vardı. Hastaların%89'u ACE inhibitör tedaviyi, %7'si anjiyotensin IIblokörlerini, %90 diüretikleri, %63'ü digitali, %50'siaspirini, ve %29'u ise lipid düşürücü ajanları kullanıyordu. Metoprolol XL, 12.5 ve 25 mg olarak başlandı ve 200 mg/günlük doz hedeflenerek tolere edebildiği düzeye kadar 2 haftalık aralıklarla artırıldı. Final ortalama doz 159 mg/gündü. Bir yıl sonra ilacı bırakmayüzdeleri plasebo ve metoprolol grubunda benzerdi. Bu, metoprololun oldukça iyi tolere edildiğini gösteriyordu. 1 yıl sonra total mortalite plaseboda %11 iken metoprololda %7.2 bulundu ki bu, metoprolol ile total mortalitede anlamlı %34'lük azalmaya karşılık geliyordu. Kardiyovasküler mortalitede %38, ani ölümden %41 ve kalp yetmezliği mortalitesinde ise %49 oranında azalma bulundu. Çalışma 1997'de başlatıldı ve 2000 yılına kadar devam edilmesi planlandı. Fakat Metoprololun, tüm nedenlere bağlı mortalite üzerine oldukça olumlu etkisi görülünce çalışma erkenden sonlandırıldı.

Aterosklerotik plaklarda da GGT aktivitesi gösterilmiştir (105). Bu olaylar ateroskleroz patogenezinde çok önemlidir (109,110). Serum GGT düzeyi, hepatobiliyer hastalıkların ve alkol kullanımının izlenmesinde de yaygın olarak kullanılır. Miyokard İnfarktüsü (Mİ) ve KAH olan hastalarda, serum GGT aktivitesinin ölümcül ve ölümlerle sonuçlanmayan Mİ gelişimi için bağımsız belirleyici olduğu gösterilmiştir (111). İskemik semptomu olan hastalarda da, GGT düzeyinin bu faktörler için prognostik değeri olduğu bildirilmiştir (112). Serum GGT aktivitesinin stent darlığı gelişimi için de bağımsız bir belirleyici olduğu belirlenmiştir (113). İlave olarak, GGT kardiyovasküler risk faktörleri içinde de tanımlanmıştır (114).

Aterogenez ile GGT aktivitesi arasındaki ilişkiyi ortaya çıkaran deneysel çalışmalar, klinik ve epidemiyolojik verilerle desteklenmiştir (113,115). KAH olan kişilerde GGT'nin önemine ilişkin en geniş kapsamlı çalışma Ruttmann ve ark(102) tarafından gerçekleştirilmiştir. Yüksek GGT düzeyleri ile kardiyovasküler mortalite arasında güçlü bir ilişki olduğunu ortaya konulmuş olup, yüksek GGT düzeyinin, kardiyovasküler hastalık için bağımsız bir risk faktörü olduğunu ileri sürülmüştür.

Koroner, serebral ve karotis arterlerindeki aterosklerotik plaklarda katalitik olarak etki gösteren GGT bulunmaktadır (18,118). Buna ek olarak GSH düzeylerindeki azalma, aterosklerotik plak oluşmasında önemli bir aşama olan lipid peroksidasyonundaki artışla bağlantılıdır (119,120).

Emdin ve ark. (111) anjiyografi ile dökümente edilmiş KAH ve Mİ öyküsü bulunan hastalarda serum GGT aktivitesinin kardiyak ölüm ve fatal olmayan Mİ ile bağlantılı olduğunu ortaya koymuşlardır, Mİ öyküsü olan hastalarda GGT'nin kardiyak ölüm ve fatal olmayan infarktüs için prognostik değere sahip olduğunu göstermişlerdir. Ayrıca, elde ettikleri sonuçlar hassas plakları olan hastalarda serum GGT'nin öneminin daha fazla olduğunu

göstermiştir. GGT birkaç organ sisteminde oksidatif yollara etki etmenin ve oksitlenmiş LDL içeren ateromatöz plaklarda lokalize olmanın yanısıra proinflatuar bir özelliğe sahiptir; bu özellik, proteinin aterogenez açısından önemine işaret etmektedir (116,117).

Framingham Heart Study kapsamındaki 3451 bireyde yapılan bir çalışmada GGT'nin metabolik ve kardiyovasküler riskin bir belirteci olabileceği belirtilmiştir. Aynı çalışmada yüksek GGT seviyeleri olan bireylerde metabolik sendrom, kardiyovasküler hastalık ve ölüm riskinin yükseldiği gösterilmiştir ve GGT, vücut kitle indeksi, kan basıncı, LDL kolesterol, trigliserid ve kan glukozu ile pozitif ilişkili bulunmuştur (121).

Rutmann ve arkadaşlarının(102) yapmış olduğu serum GGT'nin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili çalışması ile, Meisenger ve arkadaşlarının(103) yapmış olduğu serum GGT değerinin koroner arter hastalığında prognostik değeri adlı çalışmada, serum GGT'nin koroner kalp hastalığının mortalitesi ve insidansı ile kademeli bir pozitif ilişki gösterdiği raporlanmıştır.

Demircan ve arkadaşlarının (161), ülkemizde Koroner Arter Hastalığı olan hastalarda yaptıkları çalışmada gamma-glutamilttransferaz (GGT) düzeyleri ile koroner arter hastalığı (KAH), klinik tablo, sol ventrikül (SV) fonksiyonu ve enflamatuar aktivite arasındaki ilişkinin araştırılması amaçlanmıştır. Bu çalışmaya koroner arter hastalığı olan 235 hasta (ortalama yaş: 60.1 ± 10.5 , 166 erkek (%70)) dahil edilmiştir. Ortaya çıkan sonuçlar, KAH olan hastalarda serum GGT aktivitesinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğunu göstermiştir. 1-, 2- ve 3-damarı tutan koroner hastalığı olanlarda GGT düzeyleri farklı bulunmamıştır. Buna karşılık KAH olan kişilerle kontrol grubu arasında klinik tablo ve ortalama ejeksiyon fraksiyonu (EF) açısından anlamlı bir farklılık saptanmıştır. Çalışmada, belirgin KAH olmayan 46 hastanın 16'sında (%35) AKS tanısı konmuştur. Tüm AKS hastalarının %10'unu oluşturan bu hastalarda görülen akut iskemik olaylar, vazospazm veya plak erozyonu sonucunda ortaya çıkmış olabilir. Bu nedenle mortalite ile GGT arasındaki ilişki, KAH'nın şiddetinden ziyade düşük EF ve stabil olmayan klinik tablolarla bağlantılı olabileceği görülmüştür. Elde edilen sonuçlar KAH olan kişilerde GGT aktivitesinin arttığını göstermektedir. Bu hastalarda GGT aktivitesi ile kardiyovasküler mortalite arasındaki ilişki, KAH'nın şiddetinden çok LV fonksiyonu, klinik instabilite ve artmış enflamatuar aktiviteyle bağlantılı olabilir. Bu çalışmanın sonuçları, GGT'nin kardiyovasküler risk değerlendirmesinde önemli ve yararlı bir biyobelirteç olduğuna işaret etmektedir.

Çalışmamızda NSTEMİ tanılı 46 hastanın koroner yoğun bakıma alınıp ekokardiografileri yapılarak ejeksiyon fraksiyonları ölçüldü. Metoprolol alan grupta değer 55 ± 7 olarak ölçülürken, Karvedilol alan hasta grubunda 59 ± 23 olarak ölçüldü. Anlamlı fark gözlenmedi ($p:0.374$). 3. Ay kardiyoloji poliklinik kontrollerinde yapılan ekokardiografilerinde ejeksiyon fraksiyonları Metoprolol alan grupta 55.1 ± 8.1 olarak ölçülürken, Karvedilol alan hasta grubunda 54.9 ± 7.6 olarak ölçüldü. Anlamlı fark yine gözlenmedi ($p:0.926$).

Çalışmamızda beta bloker tedavisine başlanmadan ortalama kalp hızı Metoprolol alan grupta 74 ± 12 atım/dk iken, Karvedilol alan grupta 79 ± 12 atım/dk idi. (p: 0.146). Hastaların beta bloker tedavi öncesi ölçülen ortalama sistolik kan basıncı 119 ± 14 mmHg idi. Ölçülen ortalama diastolik kan basıncı ise 75 ± 9 mmHg olup her iki grupta bazal ölçülen ve daha sonraki 1. ve 3. ay ölçülen ortalama sistolik ve diastolik kan basıncı değerleri arasında anlamlı bir fark gözlenmedi (sırasıyla; p=0.757, p: 0.253).

Lee ve arkadaşlarının(162), 28838 kişide yaptıkları çalışmasında bireyler serum GGT değerlerine göre 5 gruba ayrılmış ve ortalama 11.9 yıl takip sonrasında; yüksek serum GGT değerleri ile en düşük GGT grubu arasında ölümcül olmayan miyokard infarktüsü ve ölümcül koroner kalp hastalığı olayları açısından istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur. Ayrıca başlangıç serum GGT düzeyleri, kardiyovasküler risk faktörlerinin çoğu (yaş, alkol tüketimi, sigara, vücut kitle indeksi, sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı) ile istatistiksel olarak anlamlı oranda pozitif ilişkili bulunmuştur. Bu kardiyovasküler risk faktörleri için istatistiksel düzeltme sonrası da GGT, her iki cinsiyette de bağımsız risk faktörü olmaya devam etmiştir.

Onat ve arkadaşlarının(115), 2003/2004 yıllarında Türk erişkin risk faktörleri çalışmasında bel çevresi, cinsiyet, kompleman C3, total kolesterol, orta derecede alkol alımı ve ürik asitin (ters ilişkili) serum GGT'nin anlamlı bağımsız değişkenleri olduğunu belirtmişlerdir. 2003/04 taramasında Türkiye'nin tüm coğrafi bölgelerinden ortalama yaşı 52 olan toplam 1881 katılımcıda ölçüldü.

Fraser ve arkadaşlarının (163) son yıllarda GGT ve kardiyovasküler hastalık riski ile ilgili yapılmış 10 prospektif çalışmayı değerlendirdikleri meta analizde ; 1U/L' lik GGT artışının koroner kalp hastalığı riskinde %20'lik bir artışı ile ilişkili olduğu sonucuna ulaşılmıştır. Tüm bu çalışmalarda diğer kardiyovasküler risk faktörlerinden bağımsız olarak GGT'nin akut koroner olayların güçlü bir öngördürücüsü olduğu görülmektedir. Ancak GGT düzeylerinin koroner arter hastalığının ciddiyeti ile ilişkilendirildiği çok az çalışma vardır(164)

Açikel ve arkadaşları (164) serum bazal GGT düzeyinin, koroner anjiyografi yapılan AKS'lu hastalarda önemli bir risk faktörü olduğunu Gensini skorlamasıyla gösterdiler. Aksakal ve arkadaşları (165) bazal serum GGT düzeyinin, Stabil Angina' lı hastalarda koroner darlıklar ve mortalite açısından risk faktörü olduğunu bildirmiştir. Demircan ve arkadaşları (161) ise GGT düzeyleri ile etkilenen koronerler arasında bir ilişki olmadığını göstermişlerdir

Bütün bu çalışma verilerinden yola çıkarak planladığımız çalışmamızda NSTEMİ tanısı ile yatırılan akut koroner sendromlu, benzer klinik ve hemodinamik özellikteki hastalarda rutin medikal tedaviye ve perkütan koroner girişime ilaveten başlanan Metoprolol veya Karvedilol'ün bazal GGT değerlerine etkisi araştırılmış ve tedavinin 1. ve 3. aylarında yapılan ölçümlerde bazal değerlere göre her iki ilaç grubu arasında anlamlı fark olmadığı

tesbit edilmiştir (p:0.371, p: 0.500). Ayrıca hangi beta bloker kullanılırsa kullanılsın, prognostik önem arzeden serum GGT'nin seviyesinin başlangıca göre değişmediği de saptanmıştır (Metoprolol grubunda bazal-1.ay p:0.506, bazal-3.ay p:0.442; Karvedilol grubunda bazal-1.ay p: 0.253, bazal-3. Ay p: 0.253).

Hiperürisemi ve gut; obezite, hiperlipidemi, hipertansiyon ve aterosklerozla birlikte bulunur. Obezite, renal ürat klirensini azaltırken ürik asit yapımını artırır. Hipertrigliseridemi olan hastaların %80'i hiperürisemiktir. Hipertansif popülasyonda tedavi edilmemiş hastaların % 22-38'inde hiperürisemi vardır. Esansiyel hipertansiyonu olan hastalarda renal ürat klirensinin düşük olduğu tespit edilmiştir (140).

Bizim çalışmamızda Metoprolol grubunun ortalama TG düzeyi 181 ± 89 mg/dl, Karvedilol grubunun ise ortalama TG düzeyi 193 ± 52 mg/dl idi (p: 0.529).

Koroner arter hastalığı (KAH) ile ürik asit arasında kompleks etkileşimler olabileceğini işaret eden pek çok çalışma yüksek serum ürik asit seviyelerinin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu ortaya koymuştur. Ürik asidi koroner kalp hastalığı ve tüm nedenlerden ölümlerle ilişkili bulan çalışmaların yanı sıra, bulguları farklı olan zıt çalışmalarda bulunmuştur. 8000 üzerindeki katılımcının 13 yıldan fazla süreyle takip edilmesi sonucunda, NIPPON çalışması da, yaş ve diğer risk faktörlerinin ayarlanmasından sonra, ürik asit düzeyleri ile tüm sebeplerden ölüm, kardiyovasküler hastalık veya inme arasında bir ilişki saptamamıştır (166).

Yüksek serum ürik asidi kalp yetersizliği veya koroner arter hastalığı ve kardiyovasküler sorunları olan diyabetli hastalarda mortaliteyi yüksek olasılıkla önceden gösterir. Hiperürisemi ile erkeklerdeki koroner kalp hastalığı arasında bağlantı olduğu yönündeki kanıtlar giderek artmaktadır (27). Ürik asit artan oksidatif stresin bir göstergesi olabilir. Ksantin oksidaz pürinlerin ürik aside yıkımında önemli bir enzimdir ve süperoksit radikallerinin önemli bir kaynağı olarak gösterilmiştir(137). Ksantin oksidazın aktivitesi iskemi ve koroner arterlerin reperfüzyonu sırasında artar (138).

Koroner dolaşımda geçici koroner arter tıkanması sonucu meydana gelen hipoksi, ürik asidin dolaşımdaki konsantrasyonunun lokal olarak artmasına sebep olur (139). Alt ekstremitelere giden kan akımını azaltmak amacıyla turnike uygulanan bir cerrahi hastasında yapılan bir çalışmada, reperfüzyon esnasında sistemik vasküler ksantin oksidaz seviyesinde 5 kat artış ve serum ürik asit düzeyinde en az 2 saat süren belirgin artış olduğu gösterilmiştir.

Başar N. ve arkadaşlarının (167) yaptığı çalışmada akut ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsü ile başvuran hastalarda artmış ürik asit düzeylerinin uzamış TIMI kare sayıları ile ilişkili olduğu bulunmuştu. Bu çalışmada artmış ürik asit düzeylerinin anjiyografik olarak bozulmuş reperfüzyon ve artmış 1 yıllık mortalite ile ilişkisi saptanmıştı.

Japonlarda yapılan benzer bir çalışmada Metabolik Sendromu olan grupta serum ürik asit değerlerinin Metabolik Sendromu olmayan gruba göre daha yüksek olduğu saptanmıştır (168). Gertler ve arkadaşlarının (169) yarım yüzyıl önce koroner arter hastalığı (KAH) ile ürik asit arasında kompleks etkileşimler olabileceğini işaret etmelerinden bu yana bu konuda yapılmış pek çok çalışma yüksek serum ürik asit seviyelerinin artmış kardiyovasküler risk ile ilişkili olduğunu göstermiştir.

GUBBIO çalışmasında 6 yıl izlenen 2469 erkek ve kadında ürik asidin kardiyovasküler hastalık olayları ile anlamlı bir bağımsız ilişki sergilediği gösterilmiştir (170). MONICA Augsburg kohortunda 8 yıl takip edilen 1044 erkekte, ürik asidin tüm nedenlerden ölümlerle kuvvetli bir ilişki gösterdiği bulunmuştur (171). Hipertansiyonu başarı ile tedavi edilen kişilerde ürik asit düzeylerinin yükselmesi durumunun, diüretik kullanımı, serum kreatinin, BKİ ve diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak kardiyovasküler olaylarla anlamlı bir biçimde ilişkili olduğu, Alderman ve arkadaşlarının (172) yaklaşık 8000 hastayı 20 yıl izlemeleri sonucunda ortaya konmuştur. Ürik asidi koroner kalp hastalığı ve tüm nedenlerden ölümlerle ilişkili bulan çalışmaların yanısıra, bulguları farklı olan çalışmalar da mevcuttur.

ARIC çalışması 8 yıla kadar takip edilen 13504 sağlıklı erkek ve kadında, serum ürik asidi düzeylerini, her iki cinsten de KAH ile ilişkili bulmamıştır (173). Framingham çalışmasında yaş, diyabet ve diüretik kullanımı ayarlamasından sonra kadınlarda bulunmuş olan hiperürisemi-KAH risk ilişkisinin kaybolduğu bildirilmiştir (174). Ayrıca aynı çalışmada, ürik asidin koroner kalp hastalığı gelişmesinde, kardiyovasküler hastalık veya tüm nedeni ölümlerde sebep ilişkisine sahip olmadığı ve görünüşteki ilişkinin ürik asidin ilişkili olduğu diğer risk faktörlerinden kaynaklanabileceği şeklinde yorumlanmıştır (174).

TEKHARF 2003 kohortunda da ürik asit düzeyleri her iki cinsten de trigliserit ve açlık insülini ile ileri derece korelasyon göstermiştir. İnsülin direnci bulunmayan fakat insüline duyarlı mekanizmalarla glikoz metabolizması sırasında glikolitik ara maddelerin pentoz fosfat yoluna kayması sonucunda hiperürisemi gelişmesi olasıdır (175). Olgularımızın 4'ünde (% 8.7) Tip 2 DM mevcut idi.

Ürik asidi koroner kalp hastalığı ve tüm nedenlerden ölümlerle ilişkili bulan çalışmaların yanı sıra, bulguları farklı olan çalışmalarda mevcuttur. ARIC çalışması 8 yıla kadar takip edilen 13504 sağlıklı erkek ve kadında, serum ürik asidi düzeylerini, her iki cinsten de KKH ile ilişkili bulmamıştır (174). Bizim yaptığımız çalışmada da ARIC çalışmasının sonuçlarına benzer şekilde KAH ile Ürik Asit düzeyleri arasında ilişki bulunmamıştır.

Serum ürik asit değerlerinin coğrafi bölgeler, etnik gruplar ve cinsler arasında farklılık gösterdiği bilinmektedir (176,172).

Hiperürisemisi bulunmayan 1312 Japon erkeğinin 8 yıllık takibinde yüksek (>7.5 mg/dl) ürik asit düzeylerinin gelişmesini araştıran çalışmada (177) mültivariye analizde BKİ, log trigliserid, lökosit sayısı, alkol alımı ve ters olarak yaş ile HbA1c düzeyleri anlamlı bulunmuştur. Obesite, alkol alımı ve miltimetabolik bozuklukların hiperürisemi için bağımsız öngörücü, lökosit sayısının da katkıda bulunucu etken olduğu sonucuna varılmıştır. Benzer bulgular 1743 Tayvanlı erkek üzerinde yapılan kesitsel çalışmada elde edilmiştir (178).

Çalışmamızda bazalde hiperürisemisi bulunmayan 46 NSTEMİ tanılı, yaş,cinsiyet,angiografik olarak ispatlanan koroner arter hastalığı ciddiyeti, ve LVEF bakımından benzer olan ve Metoprolol veya Karvedilol başlanan gruplar arasında bazalde, 1. Ay ve 3.ay takiplerde ölçülen serum ürik asit düzeyleri istatistiksel açıdan anlamlı fark göstermemiştir (bazal-1.ay p: 0.399; bazal-3. ay p: 0.685). Ayrıca bazale göre takipteki Ürik Asit düzeyinin değişmediği de gözlemlenmiştir (Metoprolol grubunda bazal-1.ay p: 0.851, bazal-3.ay p:0.457, Karvedilol grubunda bazal-1.ay:0.480, bazal 3.ay p: 0.775).

Anjiyografi ile koroner arter hastalığı kesinleştirilmiş olan hastalardan ürik asit düzeyi yüksek dörtte birlik kesimin, ürik asit düzeyi düşük dörtte birlik kesime göre beş kat daha fazla ölüm riski vardır. Serum ürik asit düzeyinde 1mg/dl' lik artış % 26'lık bir mortalite artışına yol açar. Bu, MI riskinde % 20-25 oranında bir artışla birlikte sistolik kan basıncında 10-12 mmHg artışını gösterir (176).

Framingham çalışmasında erkeklerde yüksek ürik asit düzeylerinin azalmış KKH insidansı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (174). Bu gözlem, yüksek gelir düzeyindeki kişilerin uzamış olaysız yaşam beklentisinden ve ürik asidin bilinen antioksidan rolünden kaynaklanıyor olabilir, ancak kadınlardaki farklı bulgular ürik asidin KKH ile olan ilişkisinde halen açıklanamamış mekanizmaların varlığını düşündürmektedir.

Sonuç olarak çalışmamızda, AKS' larda arttığı gösterilen ve prognoz belirteci olarak kabul edilen serum GGT ve Ürik Asit düzeylerinin konvansiyonel tedavide kullanılan beta blokerlerden olan Metoprolol veya Karvedilol tedavisinden etkilenmediği ve her iki grupta da kendi aralarında bir fark olmadığı gösterilmiştir.

7. Sonuç ve Öneriler

1-NSTEMİ kliniği ile başvuran ve Koroner Angiografi yapılan AKS' li hastalarda, konvansiyonel tedavi olarak başlanan beta blokerler (Karvedilol veya Metoprolol), 1.ay ve 3. Ay serum Ürik Asit ve serum GGT düzeylerinde anlamlı bir değişikliğe neden olmamıştır.

2-NSTEMİ tanısı ile yatırılan AKS' li hastalarda prognoz belirleme açısından serum GGT ve Ürik Asit düzeylerinin ölçülmesi ve takipte kullanılması ek yarar sağlayabilir, beta-bloker tedavide başlanacak ajanın seçimini değiştirebilir. Akut Koroner Sendromlu hastalarda Serum GGT ve Ürik Asit değerlerini düşürmeyi hedefleyen tedavi şekilleri daha geniş kapsamlı çalışmalar yapılarak desteklenmelidir.

8. KAYNAKLAR

- 1)Stone GW, Maehara A, Lansky AJ et al. A prospective natural-history study of coronary atherosclerosis. *N Engl J Med* 2011
- 2)Canto JG, Fincher C, Kiefe CI et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002;90:248–253.
- 3)Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002;144: 1012–1017
- 4)Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram.10 min after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006;97:437–442
- 5)Savonitto S, Ardissino D, Granger CB et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999;281:707–713.)
- 6)Thygesen K, Alpert JS, White HD et al. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007;116:2634– 2653.
- 7)Yusuf S, Peto R, Lewis J, Collins R, Sleight P. Beta blockade during and after myocardial infarction: an overview of the randomized trials. *Prog Cardiovasc Dis* 1985; 27:335–371.
- 8)Randomised trial of intravenous atenolol among 16 027 cases of suspected acute myocardial infarction: ISIS-1. First International Study of Infarct Survival Collaborative Group. *Lancet* 1986;2:57–66.
- 9)Telford AM, Wilson C. Trial of heparin versus atenolol in prevention of myocardial infarction in intermediate coronary syndrome. *Lancet* 1981;1:1225–1228.
- 10)Lubsen J, Tijssen JG. Efficacy of nifedipine and metoprolol in the early treatment of unstable angina in the coronary care unit: findings from the Holland Interuniversity Nifedipine/metoprolol Trial (HINT). *Am J Cardiol* 1987;60:18A–25A
- 11)Yusuf S, Wittes J, Friedman L. Overview of results of randomized clinical trials in heart disease. I. Treatments following myocardial infarction. *JAMA* 1988;260: 2088–2093.
- 12)Metoprolol in acute myocardial infarction (MIAMI). A randomised placebo controlled international trial. The MIAMI Trial Research Group. *Eur Heart J* 1985;6:199–226.
- 13)Miller CD, Roe MT, Mulgund J et al. Impact of acute beta-blocker therapy for patients with non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Am J Med* 2007;120:685–692.
- 14)Brandler E, Paladino L, Sinert R. Does the early administration of beta-blockers improve the in-hospital mortality rate of patients admitted with acute coronary syndrome? *Acad Emerg Med* 2010;17:1–10
- 15)Chen ZM, Pan HC, Chen YP et al. Intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;366:1622–1632
- 16)Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci*.2001;38:263–355.

- 17) Emdin M, Pompella A, Paolicchi A. Gamma-glutamyltransferase, atherosclerosis, and cardiovascular disease: Triggering oxidative stress within the plaque. *Circulation*. 2005;112:2078–2080.
- 18) Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, Ciancia E, Passino C, et al. Atherosclerotic plaques contain gamma-glutamyl transpeptidase activity. *Circulation*. 2004;109:1140
- 19) Wannamethee G, Ebrahim S, Shaper AG. Gamma-glutamyl transferase: determinants and association with mortality from ischemic heart disease and all causes. *Am J Epidemiol*. 1995;142: 699–708.
- 20) Pompella A, Emdin M, Passino C, Paolicchi A. The significance of serum γ -glutamyltransferase in cardiovascular diseases. *Clin Chem Lab Med*. 2004;42:1085–1091.
- 21) Freeman B.A., Crapo J.D.: Biology of disease, free radicals and tissue injury. *Lab Inv* 1982; 47(5):412
- 22) Maxwell SR, Thomason H, Sandler D et al . Antioxidant status in patients with uncomplicated insulin-dependent and noninsulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest* 1997; 27:484-490
- 23) Basaga H.S.: Biochemical aspect of free radical. *Biochem Cell Biol* 1990; 68: 989-998
- 24) Patterson R.A., Horsley E.T., Leake D.S.: Prooxidant and antioxidant properties of human serum ultrafiltrates toward LDL: important role of uric acid. *J Lipid Res* 2003; 44(3) : 512-521
- 25) Many A., Hubel C.Q.A., Roberts J.M.: Hyperuricemia and xanthine oxidase in preeclampsia, revisited. *Am J Obstet Gynecol* 1996; 174: 288–291.
- 26) Waring W.S., Webb D.J., Maxwell S.R.J.: Uric Acid as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *Q J Med* 2000; 93: 707-713
- 27) Alderman M., Aiyer K.J.V.: Uric Acid: Role in Cardiovascular Disease and Effects of Losartan. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(3): 369-379
- 28) Falk E., Shah P.K., Fuster V.: Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-671
- 29) Fuster V., Badimon L., Badimon J.J. et al.: The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Eng J Med* 1992; 326:242-250
- 30) Guidelines Subcommittee of the World Health Organisation: World Health Organisation International Society of Hypertension Guidelines for the Management of Hypertension. *J Hypertens* 1999;17:151-183.
- 31) Battler A. European Heart Survey of Acute Coronary syndromes. *Eur Heart J* 2002; 23: 1190-201
- 32) Fox K, Goodman S, Klein W et al. Managements of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23: 1177-89.
- 33) Eagle KA, Goodman SG, Avezum A, Budaj A, Sullivan CM, Lopez-Sendon J. Practice variation and missed opportunities for reperfusion in ST-segment elevation myocardial

infarction: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Lancet*. 2002;359:373–377.

34) American Heart Association, 1999 heart and stroke statistical update. Chicago: American Heart Association; 1999.

35) Pope JH, Autderhiede TP, Ruthazer R, et al. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N. Eng J Med* 2000; 342: 1163-70

36) Braunwald E., Jones R.H., Marks D.B.: Diagnosis and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90:613-622.

37) Demircioğlu C., Yazıcıoğlu N.: Koroner kalp hastalıkları. Ed.: Öbek A. İç Hastalıkları 1990; 3:282-288

38) Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365–72.

39) Fuster V. Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994;90: 2126-46.

40) Stary H.C., Chandler A.B., Glagov S. et al.: A definition of initial, fatty streak and intermediate lesions of atherosclerosis: A report from the Committee on vascular lesions of the council on arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89:2462-2478.

41) Schwartz S.M., De Blois D., O'Brien E.R.: The intima: Soil for atherosclerosis and restenosis. *Circ Res* 1995; 77:445-465.

42) Hansson G.K.: Immune responses in atherosclerosis. In: GK Hansson, P Libby, eds: *Immune Functions of the Vessel Wall*. Harwood Academic Publishers GmbH; 1996:143–158

43) Stary H.C., Chandler A.B., Dinsmore R.E. et al.: A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis: A report from Committee on Vascular Lesions of the Council on Atherosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92:1355-1374

44) Brown B.G., Zhao XQ, Sacco D.E., Albers J.J.: Atherosclerosis regression plaque distribution and cardiovascular events: A rationale for lipid lowering in coronary artery disease. *Annu Rev Med* 1993; 44: 365-37

45) Fuster V., Fayad Z.A., Badimon J.J.: Acute coronary syndromes: Biology. *Lancet* 1999;353 (supply II): 5-9.

46) Ardissino D, Merlini PA, Ariens R, Coppola R, Bramucci E, Mannucci PM. Tissue-factor antigen and activity in human coronary atherosclerotic plaques. *Lancet* 1997;349:769–771

47) Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. *Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease*. *N Engl J Med* 2000;343:1139–1147

48) Rioufol G, Finet G, Ginon I, Andre-Fouet X, Rossi R, Vialle E, Desjoyaux E, Convert G, Huret JF, Tabib A. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002;106:804–808.

- 49)Fichtlscherer S, Breuer S, Zeiher AM. Prognostic value of systemic endothelial dysfunction in patients with acute coronary syndromes: further evidence for the existence of the 'vulnerable' patient. *Circulation* 2004; 110:1926–1932.
- 50)Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101:1899–1906
- 51)Bugiardini R, Bairey Merz CN. Angina with 'normal' coronary arteries: a changing philosophy. *JAMA* 2005;293:477–484
- 52)Kaski JC, Chester MR, Chen L, Katritsis D. Rapid angiographic progression of coronary artery disease in patients with angina pectoris. The role of complex stenosis morphology. *Circulation* 1995;92:2058–2065.
- 53)Tofler GH, Muller JE. Triggering of acute cardiovascular disease and potential preventive strategies. *Circulation* 2006;114:1863–1872
- 54)Van Domburg RT, van Miltenburg-van Zijl AJ, Veerhoek RJ, Simoons ML. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:1534–1539
- 55)Davies M.J.: Pathology of Coronary Atherosclerosis. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed., USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch36, p. 1095-1105
- 56)Demircioğlu C., Yazıcıoğlu N.: Koroner kalp hastalıkları. Ed.: Öbek A. İç Hastalıkları 1990; 3:282-28
- 57)Dörtlemez Ö.: Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenez, epidemiyoloji. *Kardiyoloji günleri* 5. Eğitim toplantısı der. 1997; 4-18.
- 58)Dörtlemez H.: Koroner arter hastalıkları etyoloji ve klinik. *Kardiyoloji günleri* 4. Eğitim toplantısı der. 1997; 5-10
- 59) Neaton J.D., Wentworth D.: Serum cholesterol, blood pressure, cigarette smoking and death from coronary heart disease. Overall findings and differences by age for 316099 white men. Multiple risk factor intervention trial research group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 56-64
- 60) Grundy S.M., Pasternak R., Greenland P., et al.: Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology. *Circulation* 1999; 100:1481-1492.
- 61)Roberts WC.: Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995; 130: 580-600.
- 62)Summary of the Second Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult treatment panel II). *JAMA* 1993; 269:3015-3023
- 63)Genest J., Cohn J.S.: Clustering of cardiovascular risk factors: Targeting high-risk individuals. *Am J Cardiol* 1995 Jul(13): 76(2):8A-20A.

- 64)Wood D., Backer G.D., Faergeman O. et al.: Prevention of coronary heart disease in clinical practice: Recommendations of the Second Joint Task Force of European and other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J* 1998; 19: 1434-1503
- 65)Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J.: High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79:8-15
- 66)Scanu A.M.: Atherothrombogenicity of lipoprotein (a): The debate. *Am J Cardiol* 1998; 82: 26Q-33Q
- 67)Genest J.J., Jenner J.L., McNamara J.R.: Prevalance of lipoprotein(a), Lp(a) excess in coronary artery disease. *Am J Cardiol* 1991; 67:1039-1145.
- 68)Celermajer D.S., Sorenson K.E., Georgakopoulos D. et al.: Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993; 88:2149-2155
- 69)Burke A.P., Farb A., Malcom G.T. et al.: Coronary risk factors and plaque morphology in men with coronary disease who died suddenly. *N Eng J Med* 1997; 336:1276-1282.
- 70)Burke A.P., Farb A., Malcom G.T. et al.: Effect of risk factors on the mechanism of acute thrombosis and sudden coronary death in women. *Circulation* 1998; 97:2110-2116
- 71)Bottcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smoker and non smokers.*J Cardiovascular Risk* 1999; 6: 299-302
- 72)Roald H.E., Orvim U., Bakken I.J. et al.: Modulation of thrombotic responses in moderately stenosed arteries by cigarette smoking and aspirin ingestion. *Arterioscler Thromb* 1994; 14:617-621
- 73)Manson J.E., Tostesan H., Ridker P.M.et al.: (Review) *N Eng. J Med* 1992;326(21):1406 1416.
- 74)Fried L.P., Moore R.D., Pearson T.A.: Long term effects of cigarette smoking and moderate alcohol consumption on coronary diameter. Mechanisms of coronary artery disease independent of atherosclerosis or thrombosis? *Am J Med* 1986; 80:37.
- 75)Hartz A.J., Barbariak P.N., Anderson A.J. et al.: Smoking, coronary artery occlusion and nonfatal myocardial infarction. *JAMA* 1981; 246:851.
- 76)Baret-Conner E.L., Cohn B.A., Wingard D.L., Edelstein S.L.: Why is diabetes mellitus is stronger risk faktör for fatal ischemic heart disease in women than in men? The Rancho Bernardo study. *JAMA* 1991; 265: 627-630
- 77)Fuller J.H., Shipley M.J., Rose G. et al.: Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: The white hall study. *Lancet* i:1374-1376, 1980.
- 78)Falk E., Fuster V.: Atherogenesis and its Determinants. In: Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA, editors. *Hurst's The Heart*. 10th ed. USA. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division; 2001. Ch 35, p. 1065-1093.
- 79)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: 354-360.

- 80)Hubert H.B., Feinleib M., McNamara P.M., Castelli W.P.: Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: A 26-year follow-up of participants in the Framingham Heart Study, *Circulation* 1983; 67:968-977
- 81)Donahue R.P., Abbot R.D., Bloom E., Reed D.M., Yano K.: Central Obesity and coronary heart disease in men. *Lancet* 1987; 1:821-824
- 82)Vartiainen E., Puska P., Pekkanen J. et al.: Changes in risk factors explain changes in mortality from ischemic heart disease in Finland. *BMJ* 1994; 309; 23-27.
- 83)Apple FS, Murakami MM, Pearce LA, Herzog CA. Predictive value of cardiac troponin I and T for subsequent death in end-stage renal disease. *Circulation* 2002; 106:2941–2945.
- 84)Aviles RJ, Askari AT, Lindahl B et al. Troponin T levels in patients with acute coronary syndromes, with or without renal dysfunction. *N Engl J Med* 2002;346:2047–2052
- 85)Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreyman G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337:1648–1653
- 86)Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104–1121
- 87)Than M, Cullen L, Reid CM et al. A 2-h diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms in the Asia-Pacific region (ASPECT): a prospective observational validation study. *Lancet* 2011; 377:1077–1084.
- 88)Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP et al. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003;108:1146–1162
- 89)Nucifora G, Badano LP, Sarraf-Zadegan N et al. Comparison of early dobutamine stress echocardiography and exercise electrocardiographic testing for management of patients presenting to the emergency department with chest pain. *Am J Cardiol* 2007;100:1068–1073
- 90)Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89:1545–1556
- 91)Invasive compared with non-invasive treatment in unstable coronary-artery disease: FRISC II prospective randomised multicentre study. FRagmin and Fast Revascularisation during InStability in Coronary artery disease Investigators. *Lancet* 1999;354:708–715.
- 92)Hasdai D, Lev EI, Behar S et al. Acute coronary syndromes in patients with pre-existing moderate to severe valvular disease of the heart: lessons from the Euro-Heart Survey of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2003;24:623–629
- 93)Hasin Y, Danchin N, Filippatos GS et al. Recommendations for the structure, organization, and operation of intensive cardiac care units. *Eur Heart J* 2005;26:1676–1682
- 94)Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353

- 95)Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ* 2006;333:1091
- 96)Carrillo X, Curoso A, Muga R, Serra J, Sanvisens A, Bayes-Genis A. Acute coronary syndrome and cocaine use: 8-year prevalence and in-hospital outcomes. *Eur Heart J* 2011;32:1244–1250
- 97)Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B et al. P. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:905–915.
- 98)Kaul P, Fu Y, Chang WC et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIb. PARAGON-A and GUSTO-IIb Investigators. Platelet IIb/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:64–71.
- 99)Scirica BM, Morrow DA, Budaj A et al. Ischemia detected on continuous electrocardiography after acute coronary syndrome: observations from the MERLIN-TIMI 36 (Metabolic Efficiency With Ranolazine for Less Ischemia in Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndrome-Thrombolysis In Myocardial Infarction
- 100)Okamatsu K, Takano M, Sakai S et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation* 2004;109:465–470.
- 101)Kontos MC, de Lemos JA, Ou FS et al. Troponin-positive, MB-negative patients with non-ST-elevation myocardial infarction: an undertreated but high-risk patient group: results from the National Cardiovascular Data Registry Acute Coronary Treatment and Intervention Outcomes Network—Get With The Guidelines (NCDR ACTIONGWTG) Registry. *Am Heart J* 2010;160:819–825.
- 102)Ruttmann E, Brant LJ, Concin H, Diem G, Rapp K, Ulmer H, et al. Vorarlberg Health Monitoring Promotion Program Study Group. Gammaglutamyltransferase as a risk factor for cardiovascular disease mortality: an epidemiological investigation in a cohort of 163 944 Austrian adults. *Circulation* 2005; 112: 2130-7.
- 103)Meisinger C, Doring A, Schneider A, Lowel H. for the KORA Study Group. Serum gamma glutamyltransferase is a predictor of incident coronary events in apparently healthy men from the general population. *Atherosclerosis* 2006; 189: 297-302.
- 104)Whitfield JB. Gamma glutamyl transferase. *Crit Rev Clin Lab Sci* 2001; 38: 263-355
- 105)Paolicchi A, Minotti G, Tonarelli P, Tongiani R, De Cesare D, Mezzetti A, et al. Gammaglutamyltranspeptidase- dependent iron reduction and LDL oxidation: a potential mechanism in atherosclerosis. *J Invest Med* 1999; 47: 151-60.
- 106)Dominici S, Valentini M, Maellaro E, Del Bello B, Paolicchi A, Lorenzini E, et al. Redox modulation of cell surface protein thiols in U937 lymphoma cells: the role of gammaglutamyl transpeptidase dependent H₂O₂ production and S-thiolation. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 623-35

- 107)Paolicchi A, Emdin M, Ghiozeni E, Cancia E, Passino C, Popoff G, et al. Images in cardiovascular medicine. Human atherosclerotic plaques contain gammaglutamyl transpeptidase and enzyme activity. *Circulation* 2004; 109: 1440
- 108)Drozd R, Parmentier C, Hachad H, Leroy P, Siest G, Wellman M. Gamma Glutamyltransferase dependent generation of reactive oxygen species from a glutathione/ transferrin system. *Free Radic Biol Med* 1998;25:786-92
- 109)Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-26
- 110)Aviram M. Modified forms of low density lipoprotein affect platelet aggregation in vitro. *Thromb Res* 1989;53:561-7
- 111)Emdin M, Passino C, Michelassi C, Titta F, L'abbate A, Donato L, et al. Prognostic value of serum gamma-glutamyl transferase activity after myocardial infarction. *Eur Heart J* 2001;22:1802-7
- 112)Karlson BW, Wiklund O, Hallgren P, Sjölin M, Lindqvist J, Herlitz J. Ten-year mortality amongst patients with a very small or unconfirmed acute myocardial infarction in relation to clinical history, metabolic screening and signs of myocardial ischaemia. *J Intern Med* 2000;247:449-56.
- 113)Ulus T, Yıldırım A, Demirtaş S, Demir Ö, Sade LE, Bozbaş H, et al. Serum gamma-glutamyl transferase activity: a new marker for stent restenosis? *Atherosclerosis* 2007; 195:348-53
- 114)Emdin M, Passino C, Pompella A, Paolicchi A. Gammaglutamyltransferase as a cardiovascular risk factor. *Eur Heart J* 2006;27:2145-6.
- 115)Onat A, Hergenc G, Karabulut A, Turkmen S, Dogan Y, et al. Serum gamma glutamyltransferase as a marker of metabolic syndrome and coronary disease likelihood in nondiabetic middle-aged and elderly adults. *Prev Med.* 2006;43:136–139.
- 116)Lee DH, Jacobs DR Jr. Association between serum gammaglutamyltransferase and C-reactive protein. *Atherosclerosis.* 2005;178: 327–330.
- 117)Joyce-Brady M, Takahashi Y, Oakes SM, Rishi AK, Levine RA, et al. Synthesis and release of amphipathic gamma-glutamyl transferase by the pulmonary alveolar type 2 cell: Its redistribution throughout the gas exchange portion of the lung indicates a new role for surfactant. *J Biol Chem.* 1994;269:14219–14226
- 118)Emdin M, Passino C, Donato L, Paolicchi A, Pompella A. Serum gamma glutamyltransferase as a risk factor of ischemic stroke might be independent of alcohol consumption. *Stroke.* 2002;33: 1163–1164
- 119)Rosenblat M, Aviram M. Macrophage glutathione content and glutathione peroxidase activity are inversely related to cellmediated oxidation of LDL: In vitro and in vivo studies. *Free Radic Biol Med.* 1998;24:305–317
- 120)Berliner JA, Heinecke JW. The role of oxidized lipoproteins in atherogenesis. *Free Radic Biol Med.* 1996;20:707–727.
- 121)Lee DS, Evans JC, Robins SJ, Wilson PW, Albano I, Fox CS, et al. Gamma Glutamyl Transferase and Metabolic Syndrome, Cardiovascular Disease, and Mortality Risk The Framingham Heart Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 127-33.

- 122)Wright P.A.: Nitrogen excretion: Three end products, many physiological roles. The Journal of Experimental Bio. 1995;198: 273-281
- 123)Roch-Ramel F., Guisan B.: Renal transport of urate in humans . News Physiol Sci 1999; 14 : 80-84
- 124)Cheesman K.H., Slater T.F.: An introduction to free radical biochemistry. British Medical Bulletin 1993; 49(3):481-493
- 125)Reiter R.J.: Oxidative processes and antioxidative defence mechanisms in the aging brain. The Faseb Journal 1995; 9:526-553.
- 126)Sönmez H., Domaniç N. ve ark.: Koroner arter hastalıklarında plazma karnitin ve lipid peroksidasyon düzeylerinin eritrosit glutatyon düzeyleriyle karşılaştırılması. İstanbul Tıp Fakültesi 14. Kurultay der. 26:147, 1998
- 127)Zengin E., Domaniç N.: Koroner arter hastalıklarında antioksidan olarak SOD, GPX ve GSH düzeylerinin tıkalı damar sayısına göre incelenmesi. İstanbul Tıp Fakültesi 14. Kurultay der. 27:147, 1998
- 128)McCord J.M.: Human disease, free radicals and the oxidant/antioxidant balance. Clin Biochem 1993 ;26:351-357
- 129)Cadenas E.:Mechanisms of antioxidant action. NATO Advanced Course on Free Radicals, Oxidative Stress and Antioxidants. Pathological and Physiological Significance, Antalya, Turkey, 24 Mayıs-4 Haziran 1997: 6
- 130)Dzau V.J.: Tissue Angiotensin and Pathobiology of Vascular Disease. A Unifying Hypothesis. Hypertension 2001;37:1047
- 131)Hink HU., Santanam N., Dikalov S et al.: Peroxidase properties of extracellular superoxide dismutase: role of uric acid in modulating in vivo activity. Arterioscler Thromb Vasc Biol 2002; 22: 1402–1408.
- 132)Barlas S.,Tireli E., Dayioğlu E., Barlas C.:Miyokard Korunması-II: Miyokard Metabolizması ve Harabiyeti. Ekim 1994; Cilt 2, Sayı 4, s: 313-317
- 133)Abd-Elfattah A.S., Jessen M.E., Hanan S.A., Tuchy G., Wechsler S.: Is adenosine 5'-triphosphate derangement or free-radical-mediated injury the major cause of ventricular dysfunction during reperfusion? 1990 Circ 82 (suppl. IV): 341-350.
- 134)Raatikainen M.J., Peuhkurinen K.J., Hassinen I.E.: Contribution of endothelium and cardiomyocytes to hypoxia-induced adenosine release. J Mol Cell Cardiol 1994;26:1069-1080
- 135)Webb D.J.: The pharmacology of human blood vessels in vivo.J Vasc Res 1995; 32:2-15.
- 136)Vallance P.: Nitric oxide in the human cardiovascular system- SKB lecture 1997. Br J Clin Pharmacol 1998; 45:433–439.
- 137)Zweier J.L., Kuppusamy P., Luty G.A.: Measurement of endothelial cell free radical generation: evidence for a central mechanism of free radical injury in postischemic tissues. Proc Natl Acad Sci USA, 1988; 85: 4046-4050

- 138)Ashraf M., Samra Z.Q.: Subcellular distribution of xanthine oxidase during cardiac ischemia and reperfusion: an immunocytochemical study. *J Submicrosc Cytol Pathol* 1993; 25: 193-201
- 139)De Scheerder I., van de Kraay A.M., Lamers J.M., Koster J.F., de Jong J.W., Serruys P.W.: Myocardial malondialdehyde and uric acid release after short-lasting coronary occlusions during coronary angioplasty: potential mechanisms for free radical generation. *Am J Cardiol* 1991; 68: 392–395
- 140)Erbaş T.: Purin metabolizması bozuklukları. Koloğlu S.;Endokrinoloji temel ve klinik 1996;15:769-774.
- 141)Cleland JGF, Swedberg K (1996)Carvedilol for heart failure, with care.*Lancet* 347:1199-201.
- 142)Packer M, Bristow MR, Cohn JN et al for the US carvedilol study grup (1996) The effect o carvedilol on morbidity and mortality in patinets with chronic heart failure. *N Engl J Med* 334:1349-55.
- 143)Cleland JGF, Bristow M, Erdmann E, Remme WJ, Swedberg K, Waagstein F (1996) Beta-blocking agents in heart failure. Should they be used and how? *Eur Heart J* 17:1629-39.66
- 144)Cleland JGF, Ray SG, McMurray JJV (1994) Prevention Strategies after Myocardial Infarction. Science Press, London.
- 145)Australia-New Zealand Heart Failure Reseaarch Collaborative Group (1997) Randomised, placebo-controlled trial of carvedilol in patients with congestive heart failure due to ischaemic heart disease. *Lancet* 349:375-80
- 146)Waagstein F, Bristow MR, Swedberg K et al (1993) Beneficial effect of metoprolol in idipathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 3442: 1441-6.
- 147)CIBIS Investigators and Committees (1994) A randomized trial of beta blockade in heart failure. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS). *Circulation* 90:1765-73.
- 148)SOLVD Investigators (1991) Effect of enalapril on survival in patients with reduced left ventriular ejection fractions and congestive heart failure. *N Engl J Med* 325:293-302
- 149)Basu S, Senior R, Raval U, van der Does R, Bruckner T, Lahiri A (1997) Beneficial effects of intravenous and oral carvedilol treatment in acute myocardial infarction: a placebo-controlled, radomized trial. *Circulation* 96:183-91
- 150)Held P. Effects of beta blockers on ventricular dysfunction after myocardial infarction: tolerability and survival effects. *Am J Cardiol* 71(suppl): 1993; 39C-44C
- 151)Waagstein F, Bristov MR, Svvedberg ve ark. for the Metoprolol in Dilated Cardiomyopathy (MDC) Trial Study Group: Beneficial effects of metoprolol in idiopathic dilated cardiomyopathy. *Lancet* 1993; 342: 1441-6
- 152)MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/XL in chronic heart failure: Metoprolol CR/XL Randomized Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). *Lancet* 1999; 353:2001-7

- 153) Balbay Y. ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü ilaç tedavisi. Oto A, Tokgözoğlu L, ilkay E, Aytemir K. Akut koroner sendrom. Ankara. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi 2009; 99-108
- 154) Borer JS. Therapeutic effects of I(f) blockade: evidence and perspective. *Pharmacol Res* 2006;53:440-445
- 155) Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E et al. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: the MERLIN-TIMI 36 randomized trial. *JAMA* 2007;297: 1775-1783
- 156) SOLVD investigators. Effect of enalapril on mortality and the development of heart failure in asymptomatic patients with reduced left ventricular ejection fractions. The SOLVD Investigators. *N Engl J Med* 1992; 327: 685-91
- 157) Boden WE, O'Rourke RA, Crawford MH, Blaustein AS, Deedwania PC, Zoble RG, et al. Veterans Affairs Non-Q-Wave Infarction in Hospital (VANQWISH) Trial Investigators. *N Eng J Med* 1998; 338:1785-92.
- 158) Wallentin L, Lagerqvist B, Husted S, Kontny F, Stahle E, Swahn E. Outcome at 1 year after an invasive compared with a non-invasive strategy in unstable coronary artery disease: the FRISC II invasive randomised trial. FRISC II Investigators. *Fast Revascularisation during Instability in Coronary artery disease. Lancet* 2000; 356: 9-16.
- 159) Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
- 160) Fox KA, Poole-Wilson P, Clayton TC, Henderson RA, Shaw TR, Wheatley DJ, et al. Randomised Interventional Trial of Unstable Angina 3 (RITA 3). *Lancet* 2003; 360:743-51.
- 161) Dr. Sabri Demircan, Dr. Mustafa Yazıcı, Dr. Kenan Durna et al. The importance of GGT activity in patients with coronary artery disease *Clin.Cardiol.* 32,4, 220-225 (2009)
- 162) Lee DH, Silventoinen K, Hu G, Jacobs DR Jr, Jousilahti P, Sundvall J, et al. Serum gamma-glutamyltransferase predicts non-fatal myocardial infarction and fatal coronary heart disease among 28,838 middle-aged men and women. *Eur Heart J* 2006; 27: 2170-6.
- 163) Fraser A, Haris R, Satar N, Ebrahim S, Smith GD, Lawlor DA. Gamma-Glutamyltransferase Is Associated With Incident Vascular Events Independently of Alcohol Intake, Analysis of the British Women's Heart and Health Study and Meta-Analysis, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007; 27: 2729-35
- 164) Açikel M, Sunay S, Koplay M, Gündoğdu F, Karakelleoğlu S. Evaluation of ultrasonographic fatty liver and severity of coronary atherosclerosis, and obesity in patients undergoing coronary angiography. *Anadolu Kardiyol Derg* 2009;9:273-9.
- 165) Aksakal E, Tanboga IH, Kurt M, Kaygın MA, Kaya A, Isik T, et al. The relation of serum gamma-glutamyl transferase levels with coronary lesion complexity and long-term outcome in patients with stable coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2012;221:596-601.
- 166) Sakata K, Hashimoto T, Ueshima H, Okayama A: NIPPON DATA 80 Research Group. Absence of an association between serum uric acid and mortality from cardiovascular disease: NIPPON DATA 80, 1980-1994. National integrated projects for

prospective observation of non-communicable diseases and its trend in the aged. Eur J Epidemiol 2001; 17:461-819

167)Basar N, Sen N, Ozcan F, Erden G, Kanat S, et al. Elevated Serum Uric Acid Predicts Angiographic Impaired Reperfusion and 1-Year Mortality in ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention. J Investig Med 2011; 59: 931- 37

168)Ishizaka N., Ishizaka Y., Toda EI., Nagai R., Yamakado M.: Association between serum uric acid, Metabolic Syndrome and carotid atherosclerosis in Japanese individuals. Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology 2005;25:1038.

169)Gertler MM, Garn SM, Levine SM. Serum uric acid in relation to age and physique in health and in coronary heart disease. Ann Intern Med 1951; 34:1421-31

170)Puddu PE, Lanti M, Menotti A, et al: Gubbio Study Research Group. Serum uric acid for short-term prediction of cardiovascular disease incidence in the Gubbio population study. Acta Cardiol 2001; 56:243-51

171)Liese AD, Hense HW, Lowel H, Doring A, Tietze M, Keil U: Association of serum uric acid with all-cause and cardiovascular disease mortality and incident myocardial infarction in the MONICA Augsburg cohort. World Health Organization Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Epidemiology 1999; 10:391-7

172)Alderman MH : Uric acid and cardiovascular risk. Curr Opin Pharmacol. 2002;2:126-30

173)Moriarty JT, Folsom AR, Iribarren C, Nieto FJ, Rosamond WD: Serum uric acid and risk of coronary heart disease: Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. Ann Epidemiol 2000; 10:136-43

174)Culleton BF, Larson MG, Kannel WB, Levy D: Serum uric acid and risk for cardiovascular disease and death: the Framingham Heart Study. Ann Intern Med 1999;131:7-13

175)Leyva F, Wingrove CS, Godsland IF, Stevenson JC the glycolytic pathway to coronary heart disease: a hypothesis. Metabolism 1998; 47:657-62

176)Fang J, Alderman MH: Serum uric acid and cardiovascular mortality the NHANES 1 epidemiologic follow-up study, 1971-1992. National Health and Nutrition Examination Survey. JAMA 2000 ;283: 2404-10

177)Nakanishi N, Yoshida H, Nakamura K, Suzuki K, Tatara K: Predictors for development of hyperuricemia: an 8- year longitudinal study in middle aged Japanese men. Metabolism 2001; 50: 621-6

178)Chu NF, Wang DJ, Liou SH, Shieh SM: Relationship between hyperuricemia and other cardiovascular disease risk factors among adults males in Taiwan. Eur J Epidemiol 2000; 16: 13-7

T.C
ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

**ST SEGMENT YÜKSELMESİ OLMAYAN AKUT KORONER SENDROMLU
HASTALARDA METOPROLOL VEYA KARVEDİLOL' ÜN SERUM GGT VE ÜRİK
ASİT DÜZEYLERİNE ETKİLERİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Uzmanlık Eğitimine Başladığı Tarihi : 20.08.2009

Uzmanlık Eğitimini Bitirdiği Tarihi : 17.12.2013

Uzmanlık Sınav Tarihi : 17.12.2013

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Şule KARAKELLEOĞLU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Nihat OKÇU

Jüri Üyesi : Prof. Dr. Leyla SAĞLAM

Jüri Üyesi : Doç. Dr. Enbiya AKSAKAL


Prof. Dr. Hüseyin ŞENOCAK

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

ARALIK 2013
ERZURUM