

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

**PREENFARKT ANGINA İLE SERUM SFİNGOZİN 1 FOSFAT  
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. EMRULLAH KIZILTUNÇ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof. Dr. MUSTAFA CEMRİ**

**ANKARA**

**NİSAN 2012**

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

**PREENFARKT ANGINA İLE SERUM SFİNGOZİN 1 FOSFAT  
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN  
DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. EMRULLAH KIZILTUNÇ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. MUSTAFA CEMRİ**

Bu tez Gazi Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından 01/2011-113 proje numarası ile desteklenmiştir

**ANKARA  
NİSAN 2012**

## TEŞEKKÜR

Kardiyoloji ihtisası yaptığım süre boyunca eğitimim için her türlü desteği veren, bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, saygıdeğer hocalarım Prof. Dr. Atiye engel' e, Prof. Dr. N. Bülent Boyacı' ya, Prof. Dr. Rıdvan Yalçın' a, Prof. Dr. H. Murat Özdemir' e, Doç. Dr. Yusuf Tavail' e, Doç. Dr. Sedat Türkoğlu' na, Doç. Dr. Gülten Taçoy' a ve Doç. Dr. Asife Şahinarslan' a teşekkürlerimi sunarım.

Anabilim Dalımız kurucu öğretim üyeleri Prof. Dr. Halis Dörtlemez ve Prof. Dr. Övsev Dörtlemez'e, ayrıca birlikte çalışmaktan zevk duyduğum asistan arkadaşlarıma ve tüm Kardiyoloji kliniği çalışanlarına teşekkür ediyorum. Bu teze konu olan çalışmanın hazırlanması aşamasında büyük emeği olan değerli tez danışmanım Prof. Dr. Mustafa Cemri' ye ve tezimin plan ve programında çok büyük emeği geçen Prof. Dr. Adnan Abacı' ya teşekkür ederim.

Tezimin hayata geçirilmesinde yardımlarını esirgemeyen Biyokimya ABD. Öğretim üyesi Doç. Dr. Şehri Elbeg' e minnettar olduğumu belirtmek isterim.

Hayatımın her aşamasında karşılıksız sevgi ve desteğini esirgemeyen annem, babam, abim, ablam ve kardeşim Serdar' a, sevgisi ve desteği ile hep yanımda olan eşim Pınar' a ve biricik oğlum Yiğit' e teşekkür ederim.

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ.....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	2
2.1. Arteriosklerozis .....	3
2.1.1.Ateroskleroz .....	4
2.1.1.1. Hüresel Bileşenler .....	5
2.1.1.2. Hücreler Arası Matriks Bileşenleri .....	7
2.1.1.3. Lipid Bileşen .....	8
2.1.2. Ateroskleroz Patogenezi .....	8
2.1.3. Kararlı Plak/Kararsız Plak Kavramları .....	10
2.1.4. Aterosklerozun Klinik Tabloları .....	11
2.2. İskemi Reperfüzyon Hasarı .....	14
2.3. İskemik Ön Koşullanma ile Kardiyak Korunma .....	16
2.3.1. İskemik Ard Koşullanma .....	19
2.3.2. Uzak İskemik Ön Koşullanma .....	20
2.4. Sfingozin 1 Fosfat ve İskemik Ön Koşullanmadaki Yeri .....	20
3. GEREÇ ve YÖNTEM .....	24
3.1. Hasta Seçimi ve Veri Toplanması .....	24
3.2. Sfingozin 1 Fosfat Ölçümü .....	28
3.3. İstatistiksel Analiz .....	28
4. BULGULAR .....	29
5. TARTIŞMA .....	39

5.1. Çalışmanın Kısıtlılıkları .....	44
6. SONUÇ .....	45
7. KAYNAKÇA .....	46
8. ÖZET .....	54
9. SUMMARY .....	56
10. ÖZGEÇMİŞ .....	58

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Yirminci yüzyılda, dünyadaki ekonomik gelişmeler ve sosyal yaşamdaki dönüşümler insan sağlığını etkileyen önemli değişikliklere sebep olmuştur. Doğum sırasında beklenen ortalama yaşam süresi 1950 yılında 46 yıl iken, 1998 yılında bu süre 66 yıla çıkmıştır(1). Toplumdaki sanayileşme sürecinde mortalite ve morbidite sebebi, bulaşıcı hastalıklar ve beslenme eksikliğine bağlı hastalıklardan kalp damar hastalıkları, kanser, diyabet gibi kronik hastalıklara doğru kaymıştır. Dünya Sağlık Örgütü'nün yayınladığı 2011 bilgi notunda, kalp ve damar hastalıkları, dünya üzerinde bir numaralı ölüm sebebi olarak gösterilmekte ve 2008 yılındaki tüm ölümlerin % 30'unun kalp damar hastalıklarına bağlı geliştiği bildirilmektedir. Yine, yirmibirinci yüzyılın başlarında kalp damar hastalıklarına bağlı ölümler gelişmiş ülkelerde tüm ölümlerin yaklaşık yarısından, gelişmekte olan ülkelerde ise dörtte birinden sorumludur(2). Obezite, sedanter yaşam, beslenme alışkanlıkları ve sigara kullanımı şüphesiz ki kronik hastalıkların gelişiminde kilit role sahiptir. Bütün bu etkenler, bireylerin genetik yatkınlıkları ile de etkileşerek kalp damar hastalıklarının gelişiminde sorumlu lezyon olan aterosklerotik plak oluşumuyla sonuçlanmaktadır.

Akut koroner sendromlar, koroner arter hastalığının hayatı tehdit eden klinik tablolarıdır. Aterom plağının yapısındaki ani değişiklikler (plak yırtılması, plak erozyonu, plak içine kanama gibi) damarda tıkaçıcı pıhtı oluşumu ile

sonuçlanmaktadır. Damardaki kan akımının azalması veya tamamen kesilmesi, damarın suladığı kalp dokusunda iskemiye neden olmakta ve bu iskemi süreci, geri dönüşsüz hücre hasarı için gerekli eşik süreyi aştığında koagülasyon nekrozu gelişmektedir. Geri dönüşsüz hücre hasarı oluşmadan önce iskemik dokuyu yeniden kanlandırmak, hücrelerin hayatta kalması için gereklidir. Ancak, bazı durumlarda, iskemik kalmış ancak halen daha yaşayan dokunun yeniden kanlandırılması ile hücre hasarı durmamakta, aksine hücre zedelenmesi hızlanarak devam etmektedir. Sonuç olarak, dokuda iskemik hasara ek olarak hücre zedelenmesi devam etmektedir. *İskemi reperfüzyon hasarı* olarak adlandırılan bu olay, kalp dokusunda yeniden kan akımının sağlanmasına rağmen nekrozun devam etmesine neden olmakta ve enfarkt alanını genişletmektedir.

İskemi reperfüzyon hasarının enfarkt yaygınlığına olan katkısı anlaşıldığından beri, bunu engellemek için yoğun çalışmalar yapılmıştır. Dokular için ölümcül olacak kadar uzun bir iskemi süreci öncesinde, kısa ve tekrarlayan ölümcül olmayan iskemi reperfüzyon döngülerinin uygulanması, dokuların ölümcül iskemik hasara karşı daha dirençli olmasını sağlamaktadır. *İskemik ön koşullanma* olarak bilinen bu kavram, günümüzde iskemi reperfüzyon hasarını engellediği gösterilmiş, güncel bir konudur. Pek çok farklı molekül, hücre içerisinde değişik ikincil mesajcıları, protein kinazları etkileyerek mitokondrileri iskemik hasara karşı daha dirençli olmasını sağlamakta, böylece hücre, yaşam savaşında daha güçlü olmaktadır. *Sfingozin 1 fosfat* molekülü, bu moleküllerden biri olarak öne sürülmektedir. Yapılan birçok hayvan deneyinde, sfingozin 1 fosfat molekülü miyokard hücrelerini ölümcül hasardan korumuştur. Bu

molekölün insanlarda iskemik ön koşullanmaya aracılık edip etmediği ise bilinmemektedir.

Preenfarkt angina, miyokard enfarktüsü sırasındaki iskemik semptomlar öncesinde, kısa süreli göğüs ağrılarının varlığını belirtmek için kullanılan bir tanımlamadır. Enfarktüsten sorumlu iskemik süreç öncesinde, damardaki geçici tıkanıklıklar ve ardından yeniden kan akımının oluşması, preenfarkt anginanın oluşmasının sebebidir. Akut miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda, preenfarkt angina varlığının, miyokard hasarının yaygınlığını azalttığı gösterilmiştir. Yani preenfarkt angina, gerçek yaşamda iskemik ön koşullanmanın canlı bir örneğidir.

Çalışmamızın amacı, ilk defa miyokard enfarktüsü geçiren, preenfarkt anginası olan ve olmayan hastalarda serum sfingozin 1 fosfat düzeylerine bakarak, preenfarkt angina ile serum sfingozin 1 fosfat düzeyleri arasındaki ilişkiyi değerlendirmektir.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Arteriyosklerozis**

Kelime anlamı '*damarların sertleşmesi*' olan arteriyoskleroz, arterlerin duvarındaki kalınlaşma ve sertleşmeyi ifade eder ve üç formdan oluşur(3).

- 1- Genel olarak 50 yaş üzeri kişilerde müsküler arterlerde kalsifik depolar ile karakterize *Mnckeberg medial kalsifik sklerozu*.
- 2- Hipertansif ve diyabetik hastalarda u organ hasarının altta yatan sebebi olan küçük arterlerin ve arteriyollerin kalınlaşması ile karakterize *arteriyoloskleroz* (hyalin ve hiperplastik arteriyoloskleroz).
- 3- Günlük hayatta en sık grdgmz ve en önemli şekli olan *ateroskleroz*.

### **2.1.1. Ateroskleroz**

Elastik arterler ve büyük-orta çaplı müsküler arterlerin hastalığı olan ateroskleroz, damarın intima tabakasının *lipid birikimi ve çeşitli hücrelerin g* ile kalınlaşması olarak tanımlanabilir. Birçok hastalığa nazaran çok daha sessiz ilerleyen ateroskleroz, hayatın ilk ve ikinci dekadından itibaren başlar, ve on yıllarca sürebilen asemptomatik bir periyoda sahiptir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, daha çocukluk ve ergenlik dönemlerinde arterlerde intimal kalınlaşmaya rastlanmıştır(4). Çok uzun bir inkübasyon döneminin sonunda ateroskleroz aniden semptomatik olup, hastanın ölümüne yol açabilecek kadar ciddi sonuçlar doğurabilmektedir.

Aterom plağı, aterosklerozun temel patolojik lezyonudur. Arterlerin intima tabakasında yerleşir; lipid çekirdek ve bunu çevreleyen fibröz bir kılıf ile karakterizedir. Aterom plağının yapısı günümüzde ayrıntılı olarak araştırılıp

ortaya çıkarılmıştır ve temel olarak üç bileşenden oluşmaktadır. Makrofaj, düz kas hücresi ve lenfositlerden oluşan *hücre sel bileşenler*, çeşitli proteinlerden oluşan *hücreler arası matriks bileşenleri* ve hücre içi ve hücreler arası serbest *lipid bileşen*.

#### **2.1.1.1. Hücre sel Bileşenler**

- Endotel: Normalde endotel kanın damar içerisinde akmasını sağlayacak, damarın dışına çıktığında ise pıhtılaşmasını sağlayacak birçok molekül sentezleyen, seçici geçirgen bir dokudur. Normal şekilde fonksiyon gören endotel ile kaplı bir damar bölgesinde, ateroskleroz gelişimi için gerekli olan lipoproteinlerin ve inflamatuvar hücrelerin intimaya geçmesi söz konusu değildir. Endotel fonksiyonlarındaki bozukluk sonucunda plazmada dolaşan lipoprotein molekülleri intimaya geçmekte(5) ve okside olarak ateroskleroza başlatan zincirleme olayları tetiklemektedir. Normal endotel, trombomodülin, tPA, prostosiklin, NO gibi vazoaktif, antiagregan, antioksidan özelliklere sahip moleküller salgılar. Böylece trombosit agregasyonu ve fibrin oluşumu engellenir, vasküler adezyon molekülleri düzenlenerek endotelin seçici geçirgenliği korunur. Endotel fonksiyonu bozulduğunda ise prokoagulan, oksidatif bir durum oluşur ve seçici geçirgenlik azalır.

vWF, doku faktörü, tPAI, endotelin, IL<sub>1</sub>, vasküler adezyon molekülleri(integrinler, selektinler), büyüme faktörleri(PDGF, CSF, FGF)bu süreçte rol oynayan endotel kaynaklı araçlardır(6).

Endotel ayrıca intimaya geçmiş lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonundan da sorumludur.

- Makrofajlar: Dolaşımdaki monositler, hasarlı endotelden vasküler adezyon molekülleri aracılığı ile intimaya geçerek makrofajlara dönüşür ve burada birikmiş okside lipoproteinleri fagosite ederler. Dolaşımdaki monositlerin intimaya göçünde, okside lipoproteinlerin etkisiyle endotelden salınan M-CSF (monosit koloni uyarıcı faktör) ve okside lipoproteinlerce sentezi uyarılan MCP 1(monosit kemoatraktan protein 1) önemli role sahiptir(7). Bundan sonra makrofajların kendileri de birçok inflamatuvar sitokin salgılayarak yeni monositlerin, lenfositlerin, düz kas hücrelerinin ve fibroblastların intimaya göçünün yolunu açarlar. Makrofajlar okside lipoproteinlerdeki Apo B proteinine bağlanan çöpçü(scavenger) reseptörlere sahiptir. Bu reseptörler aracılığı ile yapılan lipid fagositozunda negatif geribildirim olmadığından hücre ölene kadar lipoprotein almaya devam eder ve nekroza uğrayarak *köpük hücrelerini* oluşturur(8).
- T lenfositler: Makrofajlar tarafından salgılanan inflamatuvar sitokinler ( özellikle IFN gama), T helper hücrelerinin intimaya göçünü uyarmaktadır. T<sub>h1</sub> hücreleri, IL<sub>12</sub> aracılığı ile makrofajları

uyarmaktadır ve makrofajlar ile  $T_{h1}$  hücreleri arasında proaterojenik kısır bir döngü oluşmakta ve kararsız plak oluşumuna sebep olmaktadır(9).  $T_{h2}$  hücrelerinin ise, salgıladığı  $IL_4$  aracılığı ile hem antiaterojenik hem proaterojenik etkinlik gösterebileceğini ileri süren çalışmalar vardır. Son olarak  $T_{reg}$ (reguluar T hücreleri)lerin deneysel çalışmalarda  $TGF_{beta}$  ve  $IL_{10}$  aracılığı ile antiinflamatuvar ve antiaterojenik etkinlik gösterdiği saptanmıştır.

- Düz Kas Hücreleri: Aktive makrofajlardan salınan inflamatuvar moleküller, düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göç etmesini sağlar. Göç eden düz kas hücreleri normalde mediada bulunan düz kas hücrelerinden bazı farklılıklar gösterir(10). Media tabakasinda bulunan düz kas hücreleri miyofibrillerden zengindir ve vazokonstrüktör ve vazodilatör araçılara duyarlıdırlar; mitojenlere karşı ise kayıtsızdırlar. Göç eden düz kas hücrelerinde ise bunun tam tersi söz konusudur. Bu hücrelerde makrofajlardaki gibi çöpçü reseptörler mevcuttur ve köpük hücresi oluşturabilirler(11). Aterom plağındaki fibröz kılıfın yapısına katılırlar. İntimada hücreler arası matriks yapımından sorumludur.

### **2.1.1.2. Hücreler Arası Matriks Bileşenleri**

Lipoprotein molekülleri, intimaya geçtiklerinde proteoglikanlara bağlanırlar ve burada depozitler oluştururlar. Aterom plağının oluşumu da bundan

sonra başlar. Fibröz kılıfın yapısında da düz kas hücrelerince salgılanan kollojen, elastin gibi proteinler vardır. Aterom plağında bu hücreler arası matriks ögeleri dinamik olarak sentezlenir ve yıkılır(12). Fibröz kılıfın kararlılığı, önemli oranda yapısındaki hücreler arası matriks proteinlerine bağlıdır.

### **2.1.1.3. Lipid Bileşen**

İntimaya geçen lipoproteinler, makrofajlar ve düz kas hücrelerinde bulunan çöpçü reseptörler aracılığı ile hücre içine alınarak köpük hücreleri oluşturulur. İlk başta hücre dışı lipid çok azken, zamanla hücrelerin ölmesi sonucunda ve dolaşımdan gelen yeni lipidlerin eklenmesi ile artar ve aterom plağındaki *lipid çekirdek* oluşur(13).

### **2.1.2. Ateroskleroz Patogenezi**

Ateroskleroz patogenezi açıklamaya yönelik öne sürülen en önemli mekanizma, *hasara karşı yanıt* hipotezidir. Metabolik, mekanik, toksik, immunolojik ve infeksiyöz etkenler, endotel fonksiyonlarında bozulmaya neden olabilir. Normal endotel antiagregan, antikoagulan, vazodilatör medyatörler salgılar ve seçici geçirgen bir yapıya sahiptir. Hücrelerin ya da makromoleküllerin intimaya geçişine izin vermez. Endotel fonksiyonları bozulduğunda lipoproteinler

intimaya geçmekte, endotel üzerinde çeşitli vasküler adezyon molekülleri eksprese olmakta, çeşitli proinflamatuvar medyatörler ve büyüme faktörleri salınmaktadır. İntimaya geçen lipoprotein molekülü (LDL), buradaki glikozaminoglikanlara bağlanır ve zamanla okside olur. Bu ilk oksidasyon olayından, endotel hücreleri sorumludurlar. Aynı zamanda intimadaki lipoproteinler, monositlerin bölgeye göçünü artıran MCP 1(monosit kemoatraktan protein 1) üretimini uyararak intimaya inflamatuvar hücre göçünü artırır. Monositler dokuda makrofajlara dönüşürler ve okside LDL moleküllerini *çöpçü* reseptörleri ile fagosite etmeye başlarlar. *Çöpçü* reseptörler aracılığı ile yapılan fagositozun önemli bir özelliği *down regülasyon* mekanizmasının işlememesidir. Sonuç olarak lipid ile dolu *köpük hücreleri* oluşur. Aterosklerozun erken evrelerinde, hücre dışı lipid çok azdır ve çoğu oranda lipid hücre içerisinde bulunur. Ancak zamanla, hem ölen köpük hücrelerinden hem de intravasküler alandan gelen lipid molekülleri dokuda birikmeye başlar. Plaktaki makrofajlar çeşitli inflamatuvar sitokinler, büyüme faktörleri ve kemokinler aracılığı ile yeni makrofaj, T lenfosit ve düz kas hücrelerinin göçünü artırırılar. İntimadan göç eden düz kas hücreleri, plaktaki hücreler arası matriks yapımından ve fibröz kılıf oluşumundan sorumludurlar. Ayrıca düz kas hücrelerinde de *çöpçü* reseptörler mevcuttur ve bu reseptörler aracılığı ile lipoproteinleri yutup köpük hücreye dönüşebilirler. Fibröz kılıf ve hücreler arası matriks dinamik olarak yıkılır ve yapılır. Yine makrofajlar tarafından salgılanan sitokinler ve kemokinler, ortama T lenfositlerin göçüne sebep olur. Özellikle T<sub>h1</sub> hücreler, makrofajlarla birbirlerinin etkilerini tedricen artıracak araçlar salgılayarak kronik inflamatuvar yanıtın

temelini oluştururlar. Sonuç olarak ortasında lipid çekirdeği olan, etrafı fibröz bir kılıf ile kaplı, içerisinde bol miktarda makrofaj, lenfosit ve döz kas hücresi bulunan *aterom plak* oluşmuştur.

### **2.1.3. Kararlı Plak/Kararsız Plak Kavramları**

Aterom plağının komplike olma ihtimalini belirtmek için kullanılan kavramlardır. Kararlı bir plak, kalın ve döz kas hücresinden zengin bir fibröz kılıfa sahiptir. Lipid ekirdeği goreceli olarak küçüktür ve az sayıda inflamatuvar hücre içerir. Kararsız plak ise bunların aksine ince bir fibröz kılıfa sahiptir. İnflamatuvar hücre oranı fazladır ve büyük bir lipid çekirdeği mevcuttur(14). Kararlı plakların semptom yaratabilmesi için damar duvarında anlamlı tıkanıklık yapacak kadar büyümesi gerekirken, kararsız plaklar çok daha küçük boyutlarda erode olarak veya çatlayarak ciddi klinik tablolar ortaya çıkarabilirler.

### **2.1.4. Aterosklerozun Klinik Tabloları**

Daha önceden de belirtildiği gibi ateroskleroz, elastik arterleri ve büyük-orta çaplı musküler arterleri tutar. Temel olarak tutulan hangi organ ya da doku olursa olsun, kan akımı sınırlandığında damarın beslediği alanda oluşacak iskemi

sonucunda organ ve dokudaki fonksiyonlar bozulacak ve semptomlar ortaya çıkacaktır. Aterom plağının gelişim süreci yıllar sürmekte ve bu süre içinde hiçbir semptom oluşmamaktadır. Plak damar lümenini tıkayacak şekilde büyüyebileceği gibi negatif yeniden şekillenme ile damar cidarında zayıflamaya ve anevrizmal genişlemeye neden olabilmektedir. Aort anevrizmaları, buna en iyi örnektir(15). Damar lümenini tıkadığında ise tutulan organa göre iskemik kalp hastalıkları, periferik arter hastalığı, renal arter stenozu, iskemik inme gibi değişik klinik tablolar oluşturur. Aterom plağı, doğrusal bir şekilde büyümmez. Hızlı bir şekilde büyüdüğü dönemler ya da sessiz olduğu dönemler mevcuttur. Aterom plağı, damar duvarında % 60 ve daha fazla oranda tıkanıklık oluşturduğunda distal kanlanma bozulur ve dokunun oksijen ihtiyacı arttığında iskemik semptomlar oluşur. Kararlı angina pectoris ve klodikasyon intermittans, kararlı ateroskleroz için çok iyi iki örnektir. Bu klinik tablolardaki plaklar, genellikle kararlı plaklardır ve damar duvarında ciddi tıkanıklık oluşturuncaya kadar asemptomatik olarak büyürler. Kararsız plaklar ise çok daha küçük boyutlardayken, plak bünyesinde gelişen komplikasyonlar sonucunda ani yapısal değişikliklere uğramakta ve akut koroner sendromlar gibi klinik tablolara sebep olmaktadır. Plak rüptürü ve plak erozyonu, akut aterom plağı komplikasyonlarının altta yatan en önemli iki sebebidir. Aterom plağının üzerindeki fibröz kılıfın yırtılması, plak rüptürü olarak tanımlanır. Fibröz kılıfın mekanik dayanıklılığı, plak rüptürü açısından önemli bir faktördür. Bu yapıdaki hücreler arası matriks proteinleri, fibröz kılıfın dayanıklılığını belirler. Daha önceden de belirtildiği gibi hücreler arası matriks dinamik bir şekilde yıkılmakta ve yapılmaktadır. Yapım ve yıkım arasındaki

denge, plağın dayanıklılığını belirlemektedir. Makrofaj ve lenfositlerden zengin bir plakta, düz kas hücrelerinin kollojen sentezini baskılayan sitokinler daha fazladır; ayrıca makrofajlar tarafından salınan ve hücreler arası matriks proteinlerinin yıkımında görev alan matriks metalloproteinazları fazla oranda bulunur. Zayıflamış fibröz kılıf yırtıldığında ise kan elemanları intimadaki trombojenik moleküllerle karşılaşmakta, pıhtılaşma kaskadı hızla aktive olmakta ve aterom plağının üzerine tıkaçıcı pıhtı oturmaktadır. Komplike aterom plağı oluşumunun bir diğer mekanizması olarak öne sürülen plak erozyonu ise plak yırtılmasına göre daha az anlaşılabilmiştir. Sebebi tam olarak anlaşılmamakla birlikte, fibröz kılıf üzerindeki endotelin dökülmesi sonucunda intimadaki trombojenik moleküller kan elemanları ile karşılaşmakta ve bu durum pıhtı oluşumu ile sonlanmaktadır. Aterosklerotik plaktaki akut değişiklikler kararsız angina, ST yükselmeli ve ST yükselmez miyokard enfarktüsü şeklinde, günlük hayatta karşımıza çıkmaktadır.

Tanı ve tedavideki çarpıcı gelişmelere rağmen akut koroner sendromlar bütün dünyada en önemli sağlık problemlerinden biri olmaya devam etmektedir. Akut koroner sendrom sürecinde kurtarılan miyokard oranı ise hastanın uzun dönem mortalite ve morbiditesini belirleyen en önemli faktörlerden bir tanesidir. Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, hastaların gelecekteki hayatlarında kalp yetmezliği, malign aritmi, ani kardiyak ölüm gibi ciddi sonlanım noktaları açısından en önemli göstergedir. Sol ventrikülün sistolik fonksiyonu bozuldukça, hastaların semptomatik kalp yetmezliğine girme olasılıkları artmakta ve hayatlarının geri kalan kısmında yaşam kaliteleri belirgin olarak bozulmaktadır.

Yaşlanan nüfusta giderek artan kalp yetmezliği, ülke ekonomileri üzerinde belirgin bir yük oluşturmaktadır.

Tıkalı bir damarın beslediği miyokard dokusu, iskemi eşik süreyi geçtiğinde geri dönüşsüz olarak hasarlanmakta ve bu bölgedeki hücreler ölmektedir (iskemik hasar). Bununla birlikte tıkalı bir damar açıldığında ve doku yeniden kanlandığında, miyokarda biyokimyasal, yapısal ve fonksiyonel değişiklikler olmakta, bu da beklenenin aksine hücresel hasarı daha da artırabilmektedir (reperfüzyon hasarı). Bu süreçte hücreler nekroza gidebilmekte veya canlı olmasına rağmen kasılabilirliğini kaybedebilmektedir (miyokardiyal stunning) (16). Yani iskemi reperfüzyon hasarı, iki farklı bileşenden oluşan ortak bir süreçtir; miyokarddaki yıkıma hem iskeminin yarattığı hasar hem de reperfüzyonun oluşturduğu hasar katkıda bulunmaktadır. Akut koroner sendrom kliniği ile başvuran bir hastada, mümkün olan maksimum miyokard dokusunu kurtarmanın, hasta mortalite ve morbiditesine olan katkısı aşırıdır. İşte bu nedenle akut iskemik kalp hastalıklarının fizyopatolojisi anlaşıldığından beri, miyokardın ölmesine sebep olan basamaklara müdahale etmek ve mümkün olduğu kadar fazla kalp dokusunu kurtarmak kardiyoji camiasının en çok kafa yorduğu hedeflerden biri olmuştur. Klinisyenler, 1970'lerden beri enfarkt alanını azaltabilmenin çabası içindedirler. Braunwald (17), infarkt alanının sadece tıkanan damarın beslediği genişliğe bağlı olmayacağını belirtmiştir. Bu dönemlerde miyokardial oksijen ihtiyacının azaltılması ile ve koroner vazodilatasyonun sağlanması ile enfarkt alanının azaltılabileceğini gösteren birçok çalışma yapılmıştır.  $\beta$  blokörler, kalsiyum kanal blokörleri ve nitratlar bu amaçla ayrıntılı

olarak araştırılmıştır. Reperfüzyon döneminde ise fibrinolitik ajanlarla tıkalı damarın erkenden açılmasının, infark alanını azalttığı, mortalite ve morbiditeyi düşürdüğü gösterilmiştir (18). Yirmibirinci yüzyılın başlarında ise reperfüzyon amacıyla primer perkütan koroner girişim ‘mortaliteye sağladığı önemli katkılar sonucunda’ rutin kullanıma girmiştir(19). Daha sonra ise reperfüzyon hasarı üzerinde yoğunlaşmış ve bunu azaltabilmek için muhtemel reperfüzyon hasarı mekanizmalarına yönelik tedavi yaklaşımları denenmiştir (reperfüzyon sırasında antioksidan süperoksit dismutaz verilmesi gibi). Seksenlerin ortalarından sonra ise iskemik ön koşullanma kavramı ortaya atılmış, günümüze kadar yaygın olarak çalışılmıştır ve bu konuya olan ilgi halen daha devam etmektedir.

## **2.2. İskemi Reperfüzyon Hasarı**

Akut miyokard enfarktüsü sırasında tıkalı damarın açılması ve reperfüzyonun sağlanması dolaşım bozukluğuna bağlı gelişen iskemik hasarı önemli oranda önlemektedir. Ancak reperfüzyon ile sağlanması beklenen faydanın tam olarak elde edilemediği ve reperfüzyon esnasında da miyokardiyal hasarın devam ettiği bilinen bir gerçektir(20). İskemi reperfüzyon hasarı (I/R hasarı) olarak tanımlanan bu olay, hücrelerde nekroz, apoptoz ve otofaji gibi yollarla hücre ölümüne neden olmaktadır. İskemi ile hücre içi ATP miktarı dakikalar içinde azalmakta ve anaerobik solunum ATP üretimi için birincil yol olmaktadır. Anaerobik solunum sonucunda hücre içi pH düşmekte ve miyokard kasılabilirliği

azalmaktadır. Asidozu kompanse etmek için  $\text{Na}^+/\text{H}^+$  değişimi olmakta ve hücre içi  $\text{Na}^+$  yoğunluğu artmaktadır. ATP'deki azalmaya bağlı aktif taşımada görevli ATP'azların fonksiyonu bozulmakta ve hücre içi kalsiyum düzeyinde aşırı bir artış olmaktadır.  $\text{Ca}^{++}$  hücre içerisindeki çeşitli enzimleri aktive ederek organellerin ve hücre zarının yapısal olarak bozulmasına neden olmaktadır.

Reperfüzyon ve reoksijenizasyon ile birlikte ise hızla yeniden ATP üretilmekte, hücre dışı pH hızla düzelmektedir. Bu dokuyu koruyucu gibi görünse de hücre içi ile hücre dışı arasında ciddi bir  $\text{H}^+$  gradyenti oluşmakta ve hücre dışına hızla  $\text{H}^+$  çıkarken, hücre içine  $\text{Na}^+$  girmektedir.  $\text{Na}^+/\text{Ca}^{++}$  değiştirici ters yönde çalışmaya devam ederek, hücre içi  $\text{Ca}^{++}$  artışına neden olur. Bunun sonucunda hücrede hiperkontraktürler oluşmakta, mPTP(mitochondrial permeability transposition pore) adı verilen kanalların açılmasına neden olmakta ve irreversible hücre hasarı '*reperfüzyona rağmen ve reperfüzyon nedeniyle*' devam etmektedir. Ayrıca reperfüzyon sırasında oluşan serbest  $\text{O}_2$  radikalleri, hem kendileri direk hücresel yapılara zarar vererek(proteinler, DNA, RNA...) hem de hücre içi kalsiyumu artırarak hücresel hasara aracılık etmektedirler. Reperfüzyon hasarı sonucunda ölen hücrelerden salınan moleküller, immün sistem için kuvvetli uyarıcı özelliğe sahiptirler. Oluşan inflamatuvar yanıt sonucunda dokudaki hasar ise daha da artmaktadır.

I/R hasarı *no reflow fenomeni*(21, 22) için de öne sürülen fizyopatolojik mekanizmadır. I/R hasarı ile endotel fonksiyonları bozulmakta ve kılcal dolaşım düzeyinde koroner kan akımı 'inflamatuvar hücre ve trombosit birikimi ve pıhtılaşma sonucu' durmaktadır. Bu da tıkalı damarın açılmasına rağmen doku

düzeyinde dolaşımın halen daha sağlanamaması ile sonuçlanmaktadır. İskemik koşullanma kavramı(iskemik ön koşullanma, iskemik ard koşullanma ve uzak iskemik ön koşullanma) I/R hasarını önlediği gösterilen en umut vaat edici antite olarak karşımızda durmaktadır.

### **2.3. İskemik Ön Koşullanma ile Kardiyak Korunma**

Murry ve ark. (23) 1986 yılında köpekler üzerinde yaptıkları çalışmada dörder defa 5 dakikalık iskemi ve reperfüzyon ardından 40 dakikalık letal iskemi gerçekleştirmiş ve sonraki 4 gün boyunca da reperfüzyon sağlamışlardır. Dört gün sonra gözlemlerinde kısa süreli, ölümcül olmayan iskemi uygulanan köpeklerde; uygulanmayanlara oranla enfarkt alanının belirgin olarak daha küçük olduğunu saptamışlardır. İşte iskemik ön koşullanmanın ilk olarak ortaya atıldığı bu günden beri, bu konuda çok fazla araştırma yapılmıştır. Teorik olarak iskemik ön koşullanma, miyokardın kısa süreli iskemi ve reperfüzyon döngülerinden sonra gelen ölümcül bir iskemi sürecinde enfarkta daha dirençli olması ve enfarkt alanının daha küçük olması olarak tanımlanabilir. Yapılan birçok hayvan deneyinde ve klinik çalışmada da ölümcül olmayan iskeminin ardından gelen uzun iskemi sürecinde bu gösterilmiştir. Şunu belirtmek gerekir ki iskemik ön koşullanma ile sağlanan kardiyak korunma, koroner kollateral dolaşımı ile sağlanan kardiyak korunmadan tamamen bağımsız bir olaydır. Koroner kollateral dolaşımdaki koruma, varolan kollateral dolaşım ile iskemik dokuya sağlanan

alternatif kan akımı sayesinde sağlanmaktadır. İskemik ön koşullanmadan sorumlu olabileceği düşünülen fizyopatolojik mekanizmalar ise şunlardır:

- 1- Protein kinazların rolü: Birçok farklı hücre içi haberleşme yolağı, mitokondrileri etkileyip ATP kullanımını azaltarak ve/veya mPTP oluşumunu azaltarak hücrel hasarı engelleyebilir. İskemik miyokarda adozin (24, 25), bradikinin (26), opiyoidler (27, 28) ve prostoglandinler, *G proteini* aracılığı ile hücre içi protein kinazları aktive ederek iskemik ön koşullanmaya aracılık edebilirler. Protein kinaz C(PKC) ve cAMP/protein kinaz A yolaklarının her ikisinin de iskemik ön koşullanmada rol aldıkları; bu etkilerin birbirlerinden bağımsız olduğu ve sinerjistik etki gösterdikleri ortaya konmuştur. PKC iskemik ön koşullanmayı tetiklemektedir. PKC $\epsilon$  , ATP bağımlı mitokondriyal K<sup>+</sup> kanallarını açarak ve ROS aracılığı ile mPTP sayısını azaltarak, iskemik ön koşullanmayı sağlar (29). Protein kinaz G ise bilinmeyen bir mekanizma ile PKC  $\epsilon$  'u aktive ederek iskemik ön koşullanmaya katkıda bulunur. Ayrıca birçok farklı protein kinaz, iskemik ön koşullanma sırasında aktive olarak, hücrenin yaşam savaşına katkıda bulunur. MAPK/ERK, JAK/STAT, PI3K/Akt bu protein kinazların arasındadır. Bütün bu karmaşık yolakların hedef aldığı ana nokta ise hücrenin enerji merkezi olan mitokondrinin dengede tutulmasıdır. Bugün için bilinen en önemli iki yol, mPTP kanallarının kapanması ve mitokondriyal K<sub>ATP</sub> kanallarının açılması ve böylece mitokondri yapısının kararlı halde tutulmasıdır.

- 2- ATP bağımlı  $K^+$  kanallarının rolü: Hipoksi, iskemi gibi durumlarda sarkolemmada ATP duyarlı  $K^+$  kanallarında artış olur. Bu kanalları farmakolojik olarak açan ajanların iskemik ön koşullanmadakine benzer şekilde koruma sağladığı gösterilmiştir (30). Sorumlu mekanizmanın, hücre içine  $K^+$  girişi ile aksiyon potansiyeli kısılması ve bu nedenle hücre içine  $Ca^{++}$  girişi azalması olduğu ileri sürülmüştür. Hücre içi  $Ca^{++}$  artışı, birçok fosfolipaz, proteaz ve nükleazı aktive eder. Ayrıca mitokondrilerde de  $Ca^{++}$  birikerek mPTP oluşumuna ve hücre ölümüne sebep olur. Sarkolemmal  $K^+$  kanallarının yanında mitokondriyal iç membran üzerinde de  $K^+$  kanalları bulunur (31). Bu kanalların aktivasyonu, mitokondrinin stabilitesini sağlamakta ve hücre ölümüne daha dirençli olmaktadır.
- 3- mPTP(mitochondrial permeability transposition pore)ların rolü: Bu porlar mitokondrilerin iç ve dış zarları boyunca uzanan kanallardır. İskemi sırasında kapalı olan bu kanallar reperfüzyon sırasında açılırlar, mitokondriyal membranın seçici geçirgenliği kaybolur ve enerji üretimi azalır. Bu kanallar iskemik ön koşullanma ile kapanmakta, böylece mitokondriyal hasar önlenmektedir(32).

İskemik ön koşullanmanın iki evreden oluştuğu bilinmektedir. İlk evre - erken iskemik ön koşullanma diye adlandırılır - indeks iskemiden sonra, dakikalar içinde başlar ve ilk birkaç saat içerisinde birçok farklı medyatörün salınması ve hücre içi ikincil mesajcıların aktivasyonu ile karakterizedir(33). Geç iskemik ön koşullanma ise indeks iskemiden saatler sonra etkinleşmeye başlar. Erken iskemik

ön koşullanmadan farklı olarak, yeni kardiyoprotektif proteinlerin sentezi ve salınımı ile karakterizedir ve günler boyunca etkisi devam eder.

İskemik ön koşullanma I/R hasarını önleyen önemli bir mekanizma olarak ortaya çıksa da günlük hayatta ne zaman miyokard enfarktüsünün oluşacağını bilememek, pratik hayatta uygulanabilirliğinin sorgulanmasına sebep olmuştur. Ancak yapılan çalışmalar ile iskemik ard koşullanma ve uzak iskemik ön koşullanma kavramları ortaya çıkarılmıştır. Her iki durum da iskemik ön koşullanma ile neredeyse aynı fizyopatolojik mekanizmaları izlemekte ve iskemik ön koşullanma kavramının günlük hayatta pratik kazanımlar sağlamasının kapısını açmaktadır.

### **2.3.1. İskemik Ard Koşullanma**

İskemik ön koşullanma için yapılan kısa süreli iskemi reperfüzyon tekrarlarının, iskemik süreç öncesinde değil de tam reperfüzyon sırasında uygulanmasının, iskemik ön koşullanma ile benzer şekilde miyokard hasarını azalttığı gösterilmesi ile iskemik ard koşullanma kavramı ortaya çıkmıştır. Zhao ve ark. yaptığı çalışmada sorumlu iskemik olay sırasında, kısa süreli iskemi ve reperfüzyon uygulanmış ve bunun iskemik ön koşullanmadaki ile benzer şekilde miyokard enfarkt alanını azalttığı ve endotel fonksiyonlarını koruduğu kanıtlanmıştır (34).

### **2.3.2. Uzak İskemik Ön Koşullanma**

Przyklenk ve ark. sirkumfleks(Cx) artere uyguladıkları iskemi reperfüzyon peryotları ardından sol ön inen arter(LAD) alanında uzun süreli iskemi oluşturmuşlar ve Cx alanına uygulanan iskemik ön koşullanmanın LAD alanı için koruyucu olduğunu göstermişlerdir(35). Bir başka çalışmada ise akut MI geçiren hastalar ambulans ile hastaneye taşınırken tansiyon aleti ile üst ekstremiteye beşer dakikalık dört defa iskemi uygulanmıştır. Bu randomize çalışmada, uzak iskemik ön koşullanma uygulanan hastalarda miyokard hasarının daha az olduğu saptanmıştır(36).

### **2.4. Sfingozin 1 Fosfat ve İskemik Ön Koşullanmadaki Yeri**

Sfingolipid metabolizmasının aktif bir metaboliti olan sfingozin 1 fosfat(S1P), vücutta intraselüler  $Ca^{++}$  mobilizasyonu, sitoskeletal organizasyon, anjiogenez, hücre diferansiasyonu ve yaşam gibi farklı biyolojik olaylarda görev almaktadır. Dolaşımdaki S1P'nin kaynağı plateletler, eritrositler, lökositler ve endotel hücreleridir(37, 38). Plazmada proteinlere bağlı olarak bulunan bu molekül en çok HDL molekülüne, daha sonra ise LDL, VLDL ve albümine bağlanarak taşınır(39). İnsan plazmasında S1P değerinin 0,2-0,9 mikromolar

arasında değiştiğini bildiren yayınlar vardır(40). Hem intraselüler hem de ekstrasellüler haberci olarak görev yapar. Çeşitli enzimatik reaksiyonlar sonucunda oluşan seramid, sfingozi, S1P gibi aktif metabolitler sfingolipidler olarak adlandırılmakta ve bu moleküller hücrelerde farklı metabolik yollar aracılığı ile biyolojik etkiler oluşturmaktadır(Figür 1). Örneğin sfingozi molekülü protein kinaz C (PKC)'yi inhibe eder ve seramid ile birlikte hücre büyümesi ve hücrenin yaşamı üzerine olumsuz etkiler oluşturur. S1P ise bunların etkisini nötrale edecek fonksiyonlara sahiptir. Sfingozi ve S1P arasındaki dönüşümü, sfingozi kinaz(SK) enzimi katalizler. Bu enzimin 2 izoformu bulunmaktadır. SK1 hücre büyümesi ve yaşamı ile ilgili bulunmuştur. SK2'nin ise mitokondrilerden sitokrom c salınımını artırarak apoptozu uyardığı ileri sürülmektedir. S1P, hücre üzerindeki etkilerini S1PR adı verilen ve 5 alt grubu bulunan G protein bağımlı transmembran reseptörler üzerinden göstermektedir ve bu reseptörler dokularda yaygın olarak bulunmaktadır (41).



olduğunu göstermiştir. Bir başka çalışmada ise  $\epsilon$ PKC defektli fare ve kontrol grubunda S1P'nin iskemik ön koşullanmaya olan etkileri incelenmiş (44). Burada S1P'nin  $\epsilon$ PKC'den bağımsız olarak iskemik ön koşullanmaya aracılık ettiği saptanmıştır.

SK, sfingozinden S1P oluşumunu katalizleyen enzimdir. SK 1 izoformu, S1P oluşumundan sorumludur . SK sitozolde yerleşimli bir enzimdir ve substratı olan sfingozin ise hücre membranında bulunmaktadır. Yani enzimin hücre membranına doğru geç etmesi, S1P sentezi için önemlidir. İskemik ön koşullanmada etkili olduğu gösterilen PKC aktivasyonunun, SK1 enziminin membrana yürütmesini ve S1P üretimini aktive ettiği gösterilmiştir (45). Ayrıca ERK1/2 ve TNF- $\alpha$ 'nın da SK1 aktivasyonu yaparak kardiyoprotektif etki oluşturabileceği gösterilmiştir (46, 47).

İskemik ön koşullanma konusunda yapılan klinik çalışmalara rağmen günlük hayatta akut koroner sendromun hangi hastalarda gerçekleşebileceğini öngörebilmek neredeyse imkansızdır. Bununla birlikte, hastalardan alınan öyküde enfarktüs öncesinde anginanın varlığı, kısa süreli iskemik epizotların olduğunun kanıtıdır. Yapılan bir çalışmada enfarkt öncesi anginası olan ST yükselmeli MI hastalarında enfarkt öncesi anginası olmayanlara göre tromboliz sonrasında miyokard fonksiyonlarının daha iyi olduğu, kardiyak enzimlerdeki yüksekliğin daha az olduğu gösterilmiştir (48). Yani preenfarkt angina iskemik ön koşullanmanın klinik bir göstergesi olarak kullanılabilir(49, 50, 51).

Bütün bu bilgiler ışığında iskemik ön koşullanmanın akut koroner sendromlu hastalarda miyokard hücre hasarını azaltarak sol ventrikül sistolik fonksiyonlarını koruduğu ve bunun da hastaların morbidite ve mortalitelerine olumlu katkı sağladığı aşikardır. Sfingozin-1- fosfat molekülünün iskemik ön koşullanmadaki muhtemel katkıları da yapılan hayvan deneylerinde gösterilmiştir. Günlük hayatta ise iskemik ön koşullanmanın tek göstergesi, enfarkt öncesi angina gibi görünmektedir. Mevcut literatür bilgileri tarandığında, insanlarda preenfarkt angina ile serum sfingozin-1- fosfat düzeyleri arasında bir ilişki olduğunu gösteren bir çalışma bulunmamaktadır. İnsanlar üzerinde iskemik ön koşullanma fizyopatolojisinin yeterli düzeyde anlaşılması, muhtemel moleküler hedeflere yönelik yeni ilaç tedavilerinin geliştirilmesine, hastalardaki mortalite ve morbiditenin azaltılmasına katkı sağlayabilir. Bu düşünce doğrultusunda çalışmamızın amacı; akut koroner sendrom ile takip edilen hastalardaki enfarkt öncesi angina ile serum sfingozin-1- fosfat düzeyleri arasında bir ilişki olup olmadığını ortaya koymaktır.

### **3. GEREÇ VE YÖNTEM**

#### **3.1. Hasta Seçimi ve Veri Toplanması**

Çalışmaya Mayıs 2011 ile Ocak 2012 tarihleri arasında Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde, ST yükselmeli Miyokard Enfarktüsü ve ST yükselmesiz Miyokard Enfarktüsü tanıları ile takip edilen toplam 86 hasta dahil edilmiştir. Acil servise iskemik semptomlar ile başvuran ve çekilen EKG'sinde birbirine komşu olan en az iki derivasyonda  $\geq 1$ mm ST yükselmesi olan hastalar ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü olarak kabul edilmiştir. Acil servise iskemik semptomlar ile başvuran, çekilen EKG'sinde ST elevasyonu saptanmayan ve kardiyak enzim takiplerinde CKMB ve troponin değerleri yükselen hastalar ise ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü olarak kabul edilmiştir. Hastaların tedavileri (primer perkütan koroner girişim, fibrinolitik tedavi ve medikal tedavi) güncel bilimsel bilgi birikimi doğrultusunda uygulanmıştır. Hastalar, koroner yoğun bakıma kabul edildiklerinden sonra çalışma hakkında araştırmacı hekim tarafından sözel olarak bilgilendirilmiş, ardından da yazılı olarak hazırlanan hasta onam formu hastalara incelemeleri için verilmiştir. Çalışmaya katılmayı kabul eden hastalardan yazılı onam alınmıştır. Hastaların koroner yoğun bakıma kabulleri sırasında hemogram, biyokimya, serum lipid profili, açlık kan şekeri, HbA1c (diyabetik hastalar için) ölçümleri için kan alınmış, 30 dakika pıhtılaşması için beklendikten sonra 15 dakika boyunca 4000 rpm hızında santrifüj edilmiştir. Laboratuvar testleri sonrasında serumlar atılmamış ve  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanarak hastaların, hastaneye başvuruları sırasındaki serum sfingozin 1 fosfat ölçümleri yapılmak üzere dondurulmuştur. Hastaların hastaneden çıkış öncesinde de rutin olarak bakılan böbrek fonksiyon testleri için alınan serumlar, yine  $-80^{\circ}\text{C}$ 'de saklanarak hastaneden çıkış sırasındaki serum

sfingozin 1 fosfat ölçümleri için dondurularak saklanmıştır. Hastalar ayrıntılı olarak preenfarkt angina açısından sorgulanmışlardır. Sorgulama sırasında

- ✓ *acil servise geliş şikayetiniz nedir ?*
- ✓ *göğüs ağrınız kaç dakika/kaç saat önce başladı ?*
- ✓ *daha önceden hiç bu ağrıya benzer bir şekilde göğüs ağrınız oldu mu?*
- ✓ *son 1 ay içerisinde bu ağrınızın benzeri göğüs ağrılarınız oldu mu?*
- ✓ *bugüne kadar yaşadığınız ilk ağrı bu muydu ?*
- ✓ *eğer daha önceden göğüs ağrınız olduysa toplam kaç defa oldu ?*
- ✓ *eğer daha önceden göğüs ağrınız olduysa kaç gündür beri var ?*
- ✓ *eğer daha önceden göğüs ağrınız olduysa ağrıların en uzun ve en kısa süreleri kaç dakika sürmüştür ?*

gibi sorular sorulmuştur. Böylece, hastalar preenfarkt anginanın var olup olmadığı konusunda ayrıntılı olarak sorgulanmış, var ise kaç gündür olduğu, kaç defa olduğu, ağrıların maksimum ve minimum süreleri kaydedilmiştir. Ayrıca hastaların, ağrıların kaçınıcı dakika/saatinde acil servise başvurduğu, ağrı başlangıcından incelemede kullanılan kanın alınması esnasında kaç dakika geçtiği kaydedilmiştir. Hastaların yatışları sırasında yapılan rutin kan tahlilleri ve görüntüleme yöntemlerinden açlık kan şekeri, BUN, kreatinin, total kolesterol, LDL, HDL, TG, HbA1c, en yüksek CKMB , en yüksek troponin değerleri ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, sol ventrikül diyastol sonu çapı, sol ventrikül sistol sonu çapı kaydedilmiştir. Yapılan koroner anjiyografi raporlarından, tıkalı damar sayısı, damar tıkanıklığının lokalizasyonu ve tıkanıklık derecesi, enfarktüstten sorumlu arteri kanlandıran koroner kollateral dolaşım varlığı kaydedilmiştir.

Koroner kollateral dolaşımı olan bu hastaların S1P değerleri istatistiksel analizde kullanılmamıştır. Çünkü koroner kollateral mevcudiyeti, iskemik ön koşullanmadan farklı bir mekanizma ile koruyucu etki sağlamaktadır. Bütün bu bilgilerin toplanması için daha önceden Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurul Başkanlığına sunulan çalışma formu kullanılmıştır.

Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 18 yaşının üstündeki hastalar
- ST yükselmeli veya ST yükselmez miyokard enfarktüsü tanısı konulmuş hastalar
- Çalışmaya katılmayı kabul eden ve enfarkt öncesinde şikayetlerini doğru ve tam bir şekilde anlatabilecek hastalar

Çalışmadan dışlanma kriterleri:

- Daha önceden bilinen %50 ve daha fazla oranda darlığa sebep olan koroner arter hastalığı tanısı olanlar
- Daha önceden cerrahi yolla veya perkütan yolla revaskülarizasyon uygulanmış hastalar
- Kanseri hastaları
- Geçirilmiş miyokard enfarktüsü öyküsü olan hastalar

- Takiplerinde kardiyak enzimleri yükselmeyen kararsız angina pectoris hastaları
- Çalışmaya dahil olmayı reddeden hastalar

### **3.2. Sfingozin 1 Fosfat Ölçümü**

Serum sfingozin 1 fosfat ölçümleri için *Echelon Biosciences Utah, ABD* şirketinin ürettiği K 1900 kodlu sfingozin 1 fosfat elisa kitleri kullanılmıştır. Ölçümler Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalı Merkez Laboratuvarında yapılmıştır.

### **3.3. İstatistiksel Analiz**

İstatistiksel analiz için SPSS (Statistical Package for the Social Sciences Program) for Windows version 17.0 programı kullanıldı. Sonuçlar ortalama±standart sapma ve yüzdelik değerler olarak verildi. İki değişken arasındaki oranların anlamlılık testi için ki kare testi ve bağımsız örnekler T testi yapıldı. Ayrıca bağımsız değişkenler arasındaki ilişkinin yönünün ortaya konulması için korelasyon analizleri yapıldı. İkidenden fazla bağımsız değişken

arasındaki anlamlılık ilişkisinin değerlendirilmesi için de one way anova analizi yapıldı.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya Mayıs 2011 ile Ocak 2012 tarihleri arasında NSTEMI ve STEMI tanıları ile takip edilmiş toplam 86 hasta dahil edilmiştir. Tablo 1 ve 2 hastaların demografik özelliklerini ve bazal karakteristiklerini göstermektedir. Ortalama yaş  $55,3 \pm 10$  idi. Hastaların toplam %83,7'si erkekti. Hastaların %48,8 hipertansif, % 38,4 hasta diyabetik, % 31,4 hasta ise hiperlipidemikti. Hastalardaki en sık gözlenen risk faktörü % 68, 6 oranı ile sigara içiydi ve hastaların % 20,9'unda aile öyküsü mevcuttu.

<b>Yaş(ort±SS)</b>	55,3±10
<b>Cinsiyet(Erkek)(n/%)</b>	72(%83,7)
<b>Hipertansiyon(n/%)</b>	42(%48,8)
<b>Diyabet(n/%)</b>	33(%38,4)
<b>Hiperlipidemi(n/%)</b>	27(%31,4)
<b>Sigara(n/%)</b>	59(%68,6)
<b>Aile öyküsü(n/%)</b>	18(%20,9)

Tablo 1: Hastaların demografik özellikleri

Toplam 40 hastanın preenfarkt anginası vardı. Hastaların 57'si STEMI tanısı ile 29'u NSTEMI tanısı ile takip edildi. Hastaların ağrıları başladıktan sonra kan alınma süresi ortalama 323 dakikaydı. Preenfarkt anginası olan hastaların ağrı süreleri ortalama 12,8 gün idi, ağrı sayıları ise ortalama 5,3 idi. Bütün hastaların ortalama açlık kan şekeri 142 mg/dl idi. Diyabetik olan hastaların ortalama açlık kan şekeri 190 mg/dl iken, diyabetik olmayan hastaların ortalama açlık kan şekeri 112 mg/dl saptandı. Diyabetik olan hastaların ortalama HbA1c değerleri %7,4 idi. LDL düzeyi ortalama 124,8 mg/dl, HDL düzeyi ise ortalama 38,3 mg/dl idi. Yapılan koroner anjiyografi sonucunda enfarktüs ile ilişkili damarlar şu sıklıkta bulundu. LAD 29(%33,7), RCA 24(%27,9), CX Gövde 14(%16,3), OM1 1(%1,2), OM2 3(%3,5),D1 5(%5,8). Hastaların 10 tanesinde ciddi darlık oluşturan lezyon yoktu. Hastaların 40 tanesinde tek damar hastalığı, 30 tanesinde iki damar hastalığı, 16 tanesinde ise çok damar hastalığı tespit edildi. Toplam 7 hastada koroner kollateral dolaşım mevcuttu.

STEMI hastalarının 38'i primer perkütan koroner girişim amacıyla laboratuara alındı, 19 hastaya da trombolitik tedavi verildi. NSTEMI hastasına ise medikal tedavisi düzenlendikten sonra 24 saat içinde kalp kateterizasyon yapılarak, uygun tedavi seçeneği uygulandı. Toplam 26 hasta iskemik semptomlar başladıktan sonra ilk 3 saat içerisinde revaskülerize edildi. Taburculuk esnasında toplam 58 hasta perkütan koroner girişimle revaskülerize edilirken, 15 hastaya koroner arter bypass cerrahisi uygulanmıştı. Toplam 13 hastaya ise medikal izlem kararı verildi(10 hastanın ciddi darlık oluşturan koroner arter hastalığı yoktu ve 3

hastanın ise damarları cerrahi ya da perkütan yolla revaskularizasyon için uygun değildi).

Preenfarkt anginası olan(n=40) ve olmayan(n=46) hastalar arasında bazal karakteristikler ve demografik özellikler açısından homojen dağılım mevcuttu(Tablo 3).

<b>Preenfarkt angina(var) (n/%)</b>	<b>40(%46,5)</b>
<b>MI tipi(STEMI) (n/%)</b>	57(%66,3)
<b>Acile geliş süresi(dk) (ort±SS)</b>	323±399
<b>Ağrı süresi(gün) (ort±SS)</b>	12,8±12,6
<b>Ağrı sayısı (ort±SS)</b>	5,3±5,8
<b>Açlık kan şekeri(mg/dl) (ort±SS)</b>	142±72
<b>BUN(mg/dl) (ort±SS)</b>	19,1±10,6
<b>Kreatinin(mg/dl) (ort±SS)</b>	0,8±0,21
<b>HbA1c(%)(ort±SS)</b>	7,4±1,8
<b>Total kolesterol(mg/dl )( ort±SS)</b>	192,7±41,5
<b>HDL(mg/dl) (ort±SS)</b>	38,3±8,7
<b>LDL(mg/dl) (ort±SS)</b>	124,8±33,5
<b>TG(mg/dl) (ort±SS)</b>	149,4±94,3
<b>EKG değişikliği olan derivasyonlar(n)</b>	Anterior 38(%44,2) İnferior 28(%32,6) Lateral 6(%7) İnferolateral 5(%5,8) İnferoposterior 3(%3,5) Posterior 1(%1,2) EKG değişikliği yok 5(%5,8)
<b>Revaskülarizasyon zamanı(ilk 3 saat)(n/%)</b>	26(%30,2)
<b>Kollateral (var) (n/%)</b>	7(%8,1)
<b>Kabul tedavi(n/%)</b>	Medikal izlem 43(%50) Primer perkütan koroner girişim 28(%32,6) Trombolitik tedavi 15(%17,4)
<b>Son tedavi(n/%)</b>	Perkütan koroner girişim 58(%67,4) Koroner bypass cerrahisi 15(%17,4) Medikal izlem 13(%15,1)
<b>Enfarkt ilişkili Arter</b>	LAD 29(%33,7) RCA 24(%27,9) CX Gövde 14(%16,3) OM1 1(%1,2) OM2 3(%3,5) D1 5(%5,8)

Tablo 2: Hastaların bazal karakteristikleri

	Preenfarkt angina var (n=40)		Preenfarkt angina yok (n=46)		P
Yaş	56,4±10,9		54,5±9,2		0,549
Cinsiyet(Erkek)	33		39		0,775
Hipertansiyon	22		20		0,286
Diyabet	16		17		0,772
Hiperlipidemi	11		16		0,468
Sigara	29		30		0,468
Aile öyküsü	8		10		0,843
MI tipi(STEMI) (n/%)	25		32		0,489
Acile geliş süresi(dk) ( ort±SS)	325±387		321±414		0,957
Açlık kan şeker(mg/dl) (ort±SS)	148±74		136±71		0,453
BUN(mg/dl) (ort±SS)	19±10		19±10		0,973
Kreatinin(mg/dl) ( ort±SS)	0,84±0,27		0,79±0,14		0,307
HbA1c(%) ( ort±SS)	7,1±1,6		7,7±1,8		0,346
Total kolesterol (mg/dl) ( ort±SS)	195±43		190±40		0,557
HDL(mg/dl) (ort±SS)	39±9		38±9		0,676
LDL(mg/dl) (ort±SS)	126±36		124±32		0,748
TG(mg/dl) (ort±SS)	147±84		151±103		0,814
EKG değişikliği olan derivasyonlar (n)	Anterior 18 İnferior 11 Lateral 3 İnferolateral 4 İnferoposterior 1 Posterior 0 EKG değişikliği yok 3		Anterior 20 İnferior 17 Lateral 3 İnferolateral 1 İnferoposterior 2 Posterior 1 EKG değişikliği yok 2		0,633
Kabul tedavi (n)	Medikal izlem 21 <b>Primer perkütan koroner girişim 13</b> Trombolitik tedavi 6		Medikal izlem 22 <b>Primer perkütan koroner girişim 15</b> Trombolitik tedavi 9		0,840
Son tedavi (n)	Perkütan koroner girişim 25 <b>Koroner bypass cerrahisi 9</b> Medikal izlem 6		Perkütan koroner girişim 33 <b>Koroner bypass cerrahisi 6</b> Medikal izlem 7		0,504
Enfarkt ilişkili arter (n)	LAD 14 <b>RCA 10</b> CX Gövde 9 <b>OM1 0</b>		LAD 15 <b>RCA 14</b> CX Gövde 5 <b>OM1 1</b>		0,443

	OM2 D1	2 1	OM2 D1	1 4	
<b>Hastalık yaygınlığı (n)</b>	Tek damar	17	Tek damar	23	0,363
	İki damar	13	İki damar	17	
	Çok damar	10	Çok damar	6	

Tablo 3: Preenfarkt anginası olan ve olmayan hastaların değişkenler açısından homojen olarak dağıldığı görülmektedir.

Preenfarkt anginası olan ve olmayan 79 hastadan, hastaneye kabulleri ve çıkışları sırasında elde edilen serumlar ile sfingozin 1 fosfat düzeyine bakıldı. 7 hastada koroner kollateral dolaşım olması nedeniyle incelemeden çıkarıldı (çünkü koroner kollateral mevcudiyeti, iskemik ön koşullanmadan farklı bir mekanizma ile kalp koruyucu etkiye sahiptir). Preenfarkt anginası olan hastaların hastaneye geliş serum sfingozin 1 fosfat düzeyi  $0,78 \pm 0,73 \mu\text{M}$  iken preenfarkt anginası olmayan hastalarda bu değer  $0,45 \pm 0,42 \mu\text{M}$  olarak saptandı. %95 güven aralığında iki grup arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlıydı ( $p=0,014$ ). Yine iki hasta grubu arasında hastaneden çıkış serum sfingozin 1 fosfat değerlerine bakıldığında preenfarkt anginası olanlarda  $0,91 \pm 0,84 \mu\text{M}$  iken preenfarkt anginası olmayanlarda  $0,49 \pm 0,51 \mu\text{M}$  idi. Burada da iki grup arasında fark istatistiksel olarak anlamlı bulundu ( $p=0,010$ ). İki grup arasında enfarkt genişliğini karşılaştırmak için zirve serum yüksek duyarlıklı troponin ve CKMB değerlerine bakıldı. Preenfarkt anginası olan hastalarda en yüksek troponin değeri ortalama  $2,23 \pm 3,0 \text{ ng/dl}$  iken preenfarkt anginası olmayanlarda en yüksek serum troponin düzeyi ortalama  $4,37 \pm 4,33 \text{ ng/dl}$  idi. Yine iki grup arasındaki fark istatistiksel

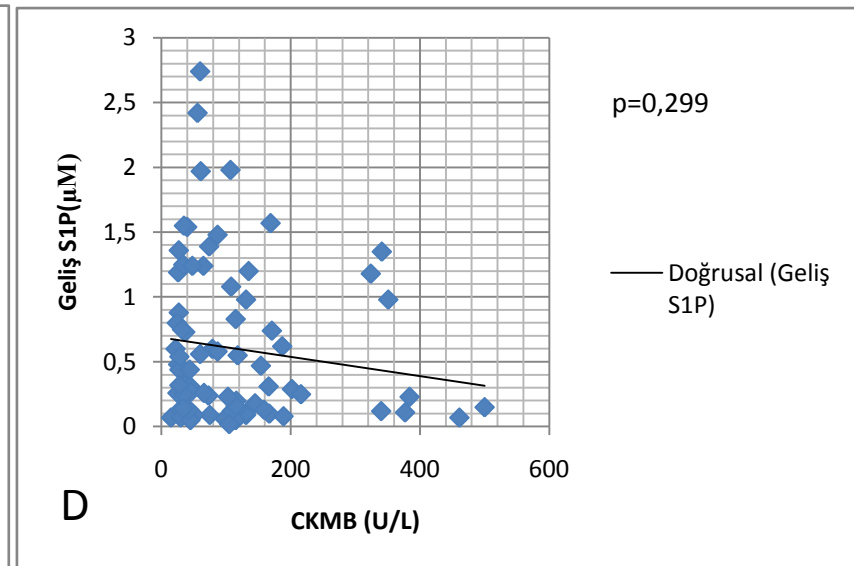
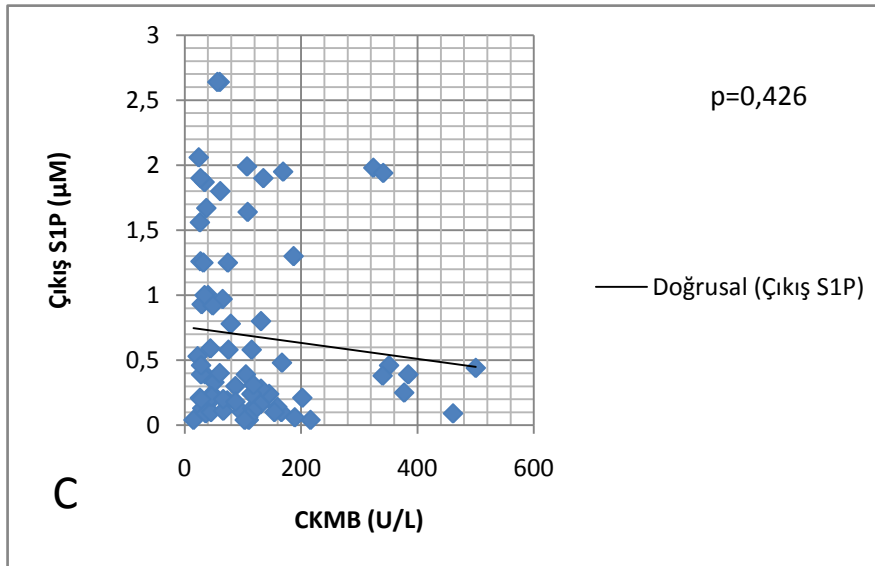
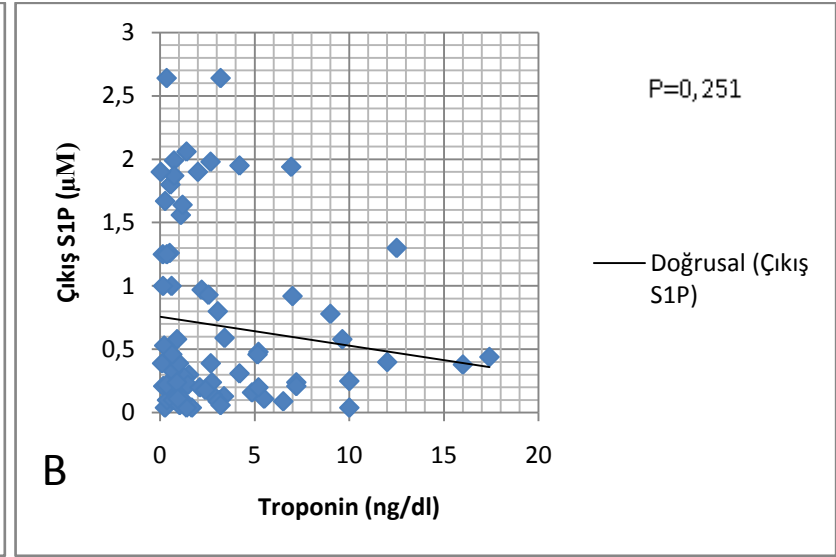
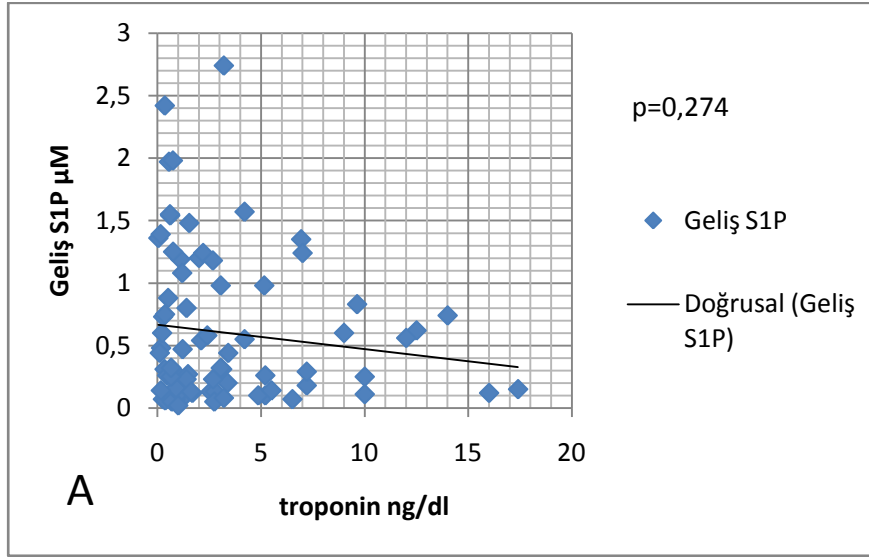
olarak anlamlı saptandı(p= 0,034). Maksimum CKMB değerlerine bakıldığında preenfarkt anginası olan hastalarda ortalama 106,4±101,4 U/L değeri saptanırken preenfarkt anginası olmayanlarda ortalama 117,9±111,1 U/L saptandı. CKMB değeri açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı(p= 0,635). Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonlarına bakıldığında da iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık saptanmadı(p= 0,956)(Tablo 4).

	<b>Preenfarkt angina var(n=36)</b>	<b>Preenfarkt angina yok(n=43)</b>	<b>P</b>
<b>Geliş S1P <math>\mu</math>M (ort±SS)</b>	0,78±0,73	0,45±0,42	0,014
<b>Çıkış S1P <math>\mu</math>M (ort±SS)</b>	0,91±0,84	0,49±0,51	0,010
<b>CKMB U/L(ort±SS)</b>	106,44±101,45	117,93±111,10	0,635
<b>Troponin ng/dl(ort±SS)</b>	2,23±3,00	4,37±4,33	0,034
<b>EF % (ort±SS)</b>	46±8	46±6	0,956

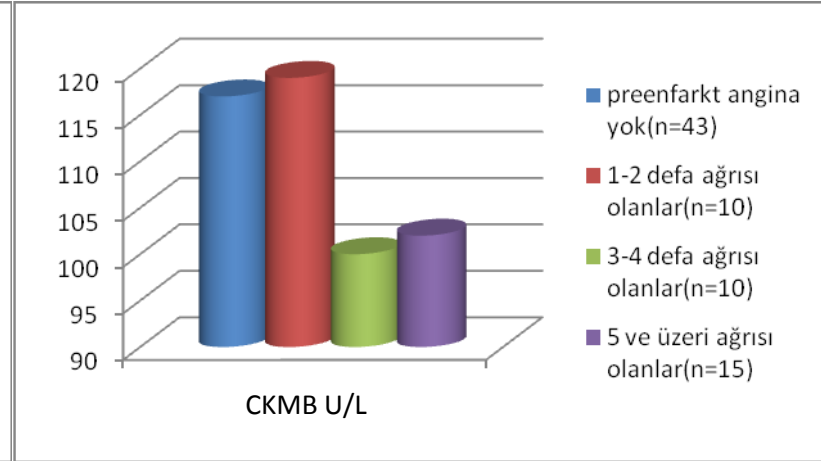
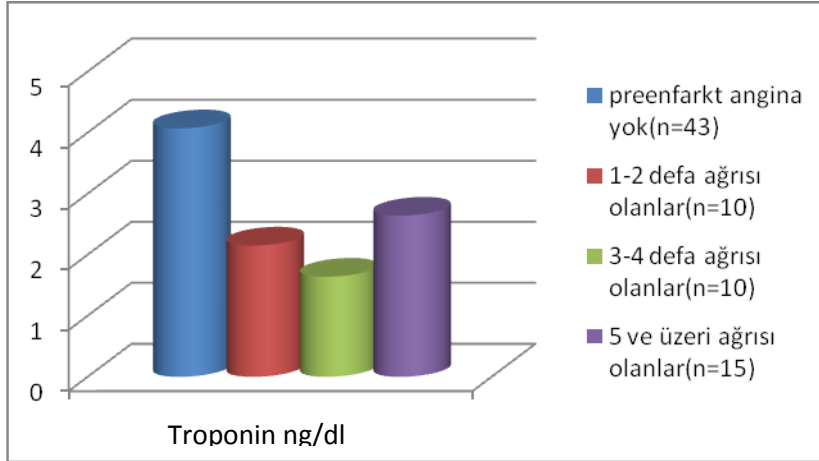
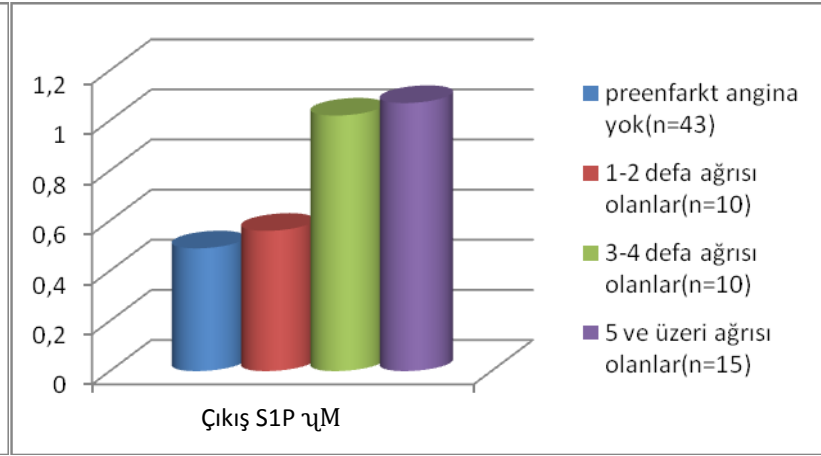
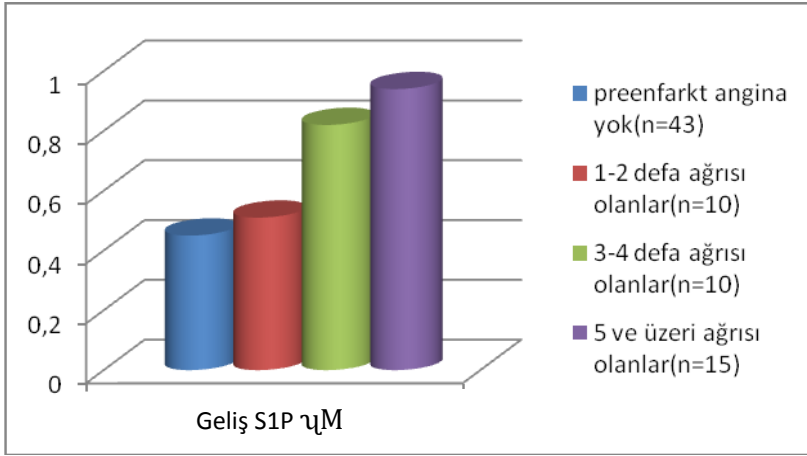
Tablo 4: Preenfarkt anginası olan ve olmayan hastalarda hastaneye geliş ve çıkış sırasında bakılan serum sfingzin 1 fosfat değerleri preenfarkt anginası olan hastalarda istatistiksel olarak anlamlı şekilde yüksek çıkmıştır. Troponin değeri ise enfarkt alanın küçük olduğu destekler şekilde preenfarkt anginası olan hastalarda düşük bulunmuştur. CKMB ve ef açısından bakıldığında iki grup arasında anlamlı fark bulunamamıştır.

Serum sfingozin 1 fosfat düzeyleri ile enfarktüsün yaygınlığını gösteren kardiyak belirteçler arasında ilişkinin olup olmadığına bakıldığında ise hem geliş S1P, hem de çıkış S1P değerleri ile serum troponin ve CKMB değerleri arasında negatif bir korelasyonun bulunduğu tespit edilmesine rağmen bunun istatistiksel olarak anlamlı olmadığı saptanmıştır(Grafik 1).

Hastalar, preenfarkt angina sıklıklarına göre hiç olmayan, bir veya iki defa olan, üç veya dört defa olan ve 5 ve daha fazla olan şeklinde gruplandırılarak, geliş ve çıkış S1P değerlerine ile CKMB ve troponin değerlerine bakılmıştır. Burada geliş S1P ve çıkış S1P değerlerinin angina sıklığı arttıkça daha da arttığı gözlenmiştir. Geliş S1P değeri preenfarkt anginası olmayanlarda ortalama 0,45  $\mu$ M, 1-2 defa ağrısı olanlarda 0,51  $\mu$ M, 3-4 defa ağrısı olanlarda 0,82  $\mu$ M, 5 ve daha fazla ağrısı olanlarda 0,94  $\mu$ M olarak saptanmıştır. Bu değerlerin her biri kendi arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlam ifade etmediği saptanmıştır. Çıkış S1P değerine bakıldığında ise preenfarkt anginası olmayanlarda 0,49  $\mu$ M, 1-2 defa ağrısı olanlarda 0,56  $\mu$ M, 3-4 defa ağrısı olanlarda 1,02  $\mu$ M, 5 ve daha fazla ağrısı olanlarda 1,07  $\mu$ M olarak saptanmıştır. Yine bu değerlerin de her biri kendi arasında değerlendirildiğinde istatistiksel olarak anlam ifade etmediği saptanmıştır (Grafik 2 ).



Grafik 1: Hastaların geliş ve çıkış S1P değerleri ile maksimum serum troponin ve CKMB değerleri arasındaki korelasyon. A ve B S1P değerleri ile troponin değeri arasındaki negatif korelasyonu göstermektedir. C ve D grafikleri ise S1P değerleri ile CKMB arasındaki negatif korelasyonu göstermektedir. Her 4 grafikte de gösterilen negatif korelasyon ise % 95 güven aralığında istatistiksel olarak anlamlı değildir.



Grafik 2: Hastalar preinfarkt angina sıklığına göre sınıflandırıldığında angina sıklığı arttıkça giriş ve çıkış S1P değerlerinin yükseldiği görülmektedir. Yine preinfarkt anginası 3 ve daha fazla olanlarda daha az olanlara göre CKMB değerleri belirgin olarak daha düşük saptamıştır. Ancak rakamsal olarak gözlenen farklılıklar %95 güven aralığında istatistiksel olarak anlamlı değildir.

## 5.TARTIŞMA

S1P molekülü, hem membrandaki G protein ilişkili reseptörleri ile hücre içi ikincil habercileri aktive ederek, hem de doğrudan hücre içi etki ile çeşitli yolları aktive ederek iskemik ön koşullanmayı sağlamaktadır. Pratik hayatta preenfarkt angina, hastalarda, iskemik ön koşullanmanın dolaylı bir göstergesi olarak kullanılabilir. Enfarktüs öncesinde olan kısa süreli göğüs ağrıları, deneysel modellerde yapılan letal iskemi öncesindeki kısa iskemi periyotları ile benzer şekilde, iskemi reperfüzyon döngüleri oluşturmaktadır. Bu bilgiler ışığında çalışmamızda preenfarkt angina ile iskemik ön koşullanmada rol aldığı bilinen S1P molekülü arasındaki ilişki, preenfarkt angina ile miyokard nekrozunun göstergesi olan kardiyak belirteçlerin ilişki ve S1P molekülü ile kardiyak belirteçler arasındaki ilişkinin yönü incelenmiştir. STEMI ve NSTEMI hastalarından oluşan toplulukta, preenfarkt anginası bulunan hastaların, preenfarkt anginası olmayanlara göre serum S1P düzeylerinin anlamlı şekilde yüksek olduğu bulunmuştur. Ayrıca preenfarkt anginası olan hastalarda serum troponin düzeylerinin daha düşük olduğu da saptanmıştır. Serum S1P düzeyi ile miyokard nekroz belirteçleri arasında negatif bir ilişkinin bulunduğu dair bulgular elde edilmiştir.

Preenfarkt angina varlığının, sol ventrikül için iskemik hasar karşısında koruyucu olduğu yapılan çalışmalar ile ortaya konulmuştur. Itoh ve ark. bildirdiğine göre preenfarkt angina varlığında, reperfüzyon aritmileri daha az

görülmektedir(52). Jesel ve ark. yaptığı bir çalışmada ise preenfarkt anginanın, no reflow fenomeninin sebebi olarak görülen mikrovasküler tıkanıklık için koruyucu, bağımsız bir parametre olduğu bildirilmektedir(53). Napoli ve ark. ST yükselmeli MI hastalarında, enfarkt öncesi anginası olanların, enfarkt öncesi anginası olmayanlara göre tromboliz sonrasında myokard fonksiyonlarının daha iyi olduğunu, kardiyak enzimlerindeki yüksekliğin daha az olduğu bildirmişlerdir (48). Bizim çalışmamızda da preenfarkt anginası olan hastaların yüksek duyarlıklı troponin değerleri istatistiksel açıdan anlamlı olacak şekilde preenfarkt anginası olmayanlara göre düşük saptanmıştır. İki grup arasında CKMB düzeylerine bakıldığında ise preenfarkt anginası olan grupta CKMB değerleri daha düşük bulunmuştur; ancak iki grup arasında istatistiksel fark mevcut değildir. Yüksek duyarlıklı troponin düzeylerinde saptanan istatistiksel olarak anlamlı farklılığın CKMB düzeylerinde saptanamaması, troponin düzeylerinin miyokard nekrozunu daha hassas bir şekilde göstermesine bağlı olabilir. Sonuç olarak, preenfarkt anginası olanlarda, miyokard hasarının az olduğu bizim verilerimizde de ortaya konulmuştur ve bu bulgular literatür verileri ile uyumludur.

S1P molekülü iskemik ön koşullanma konusunda ayrıntılı olarak araştırılmaya devam edilen canlı bir moleküldür. Vessey ve ark. yaptığı çalışmada, S1P molekülünün, miyokard hücrelerinden salınarak hem iskemik ön koşullanmada hem de iskemik ard koşullanmada rol oynadığı gösterilmiştir(54). Çalışmamızda, preenfarkt angina ile hem hastaneye geliş sırasında elde edilen serum S1P düzeyi arasında, hem de hastaneden çıkış sırasında elde edilen serum

S1P düzeyi arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmuştur. Yaptığımız literatür taramasına göre serum S1P düzeyi ile preenfarkt angina arasındaki ilişkinin ortaya çıkarıldığı bir çalışma bulunmamaktadır. Bizim çalışmamız preenfarkt angina ile serum S1P düzeyleri arasındaki pozitif korelasyonu ortaya koyan ilk çalışmadır ve bu ilişki istatistiksel olarak anlamlıdır. Hastaneye giriş ve çıkış sırasında, serum S1P düzeyine bakma amacımız bu molekülün erken ve geç iskemik ön koşullanmada yükselip yükselmediğini tesbit edebilmektir. Hastalardan toplanan ilk örnekler, iskemik semptomların başlangıcından ortalama 323 dakika sonra elde edilmiştir. Bu, ilk bakışta, erken iskemik ön koşullanmanın değerlendirilmesi için makul bir süre olarak görünse de aslında bu yorum için doğru bir bilgi vermez. Zira bizim elde ettiğimiz serum örnekleri, hastaların preenfarkt angina sonucu kanda yükselmeye başlayan S1P düzeylerinde saatler, günler sonra alınmış olabilir. Ancak, S1P molekülünün, geç iskemik ön koşullanmada görev aldığı spekülasyonu, rahatlıkla yapılabilir. Zira hem hastaneye başvuru sırasında elde edilen örneklerde hem de taburculuk öncesi(başvurudan ortalama 3 gün sonra) elde edilen örneklerde serum S1P düzeyleri yüksek bulunmuştur. Egom ve ark. tarafından yapılan çalışmada, elektif perkütan koroner girişim uygulanan 31 hastada, işlem sırasında yapılan ön koşullanmanın, plazma sfingolipid düzeylerine olan etkileri araştırılmıştır. Anjioplasti balonu ile 28-40 saniye arasında iskemi oluşturulmuş, iskemi öncesinde, iskeminin 1. dakikasında, iskeminin 5. dakikasında ve iskeminin 12. saatinde kan örnekleri alınarak plazmadaki uzun zincir sfingoid baz düzeylerine bakılmıştır. İskemik olaydan sonra alınan kan örneklerinde, birinci dakikadan

başlayarak, belirgin olarak uzun zincir sfingoid baz düzeylerinde artış saptanmıştır(55). Bu çalışma ile ön koşullanma oluşturulduktan hemen sonra yükselmeye başlayan sfingolipidler, 12. saatte halen daha yüksek olarak saptanmıştır. Bu, sfingolipidlerin hem erken iskemik ön koşullanmada, hem de geç iskemik ön koşullanmada fonksiyon görebileceğini desteklemektedir.

Bulgularımızda, preenfarkt anginası olan ve olmayanlarda, giriş ve çıkış S1P düzeyleri arasında anlamlı bir değişiklik saptanmamıştır. Bu da, S1P molekülünün, diğer kardiyak hasar belirteçleri gibi hücre hasarı nedeniyle salınan bir molekül olmadığını göstermektedir.

Literatüre baktığımızda, insanlar üzerinde serum S1P düzeyleri açısından yapılan çalışmalar kısıtlıdır. Deutschman ve ark. yaptığı bir çalışmada, koroner anjiyografi yapılan 308 hastanın serum S1P değerlerine bakılmıştır. Kontrol bireylere göre S1P düzeyi, koroner arter hastalarında anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bunun yanında, S1P düzeyinin, hastalık yaygınlığını göstermek için de anlamlı olarak kullanabileceği gösterilmiştir(56). Knapp ve ark. akut MI geçiren hastalar ile normal bireyler arasındaki serum S1P düzeylerine bakmışlardır(57). Normal bireylere göre akut MI geçiren hastalarda, serum S1P değerini belirgin olarak düşük bulmuşlardır. Ayrıca enfarktüsten 5 gün sonraki serum S1P değerinin ise ilk güne göre daha fazla düştüğü görülmüştür. Bizim çalışmamızda, normal bireyler ile hasta bireyler arasında serum S1P değerleri karşılaştırılmadığından, bu çalışmacıların ilk bulguları ile karşılaştırma yapamamaktayız, ancak yukarıda sözü geçen çalışmada dikkati çeken konu sağlıklı bireylerin HDL düzeylerinin hasta bireylerin HDL düzeylerine göre belirgin

olarak yüksek olduğudur. Bilindiği üzere S1P molekülü en çok HDL'nin yapısında bulunur ve HDL düzeyinin düşüklüğü serum S1P düzeyindeki düşüklüğü açıklayabilir. Bizim çalışmamız ile bu çalışma arasında farklı bir nokta vardır; bu hastaneden çıkış sırasında bakılan S1P düzeyinde azalma değil artma izlenmesidir; ancak bu artış istatistiksel olarak anlamlı değildir. Baranowski ve ark. yaptığı bir başka çalışmada, egzersiz sonrasında serum S1P değerlerinde artma olduğu saptanmıştır(58). Çalışmacılar egzersizin kardiyovasküler sistem üzerine olan faydalarına, S1P değerindeki artışın da katkıda bulunabileceği spekülasyonunda bulunmuşlardır. Bu hipotezi destekleyen çalışmalar literatürde bulunmaktadır(59, 60).

Çalışmamızda, S1P'nin kardiyoprotektif etkisini değerlendirmek için enfarktüs belirteçleri olan CKMB ve troponin düzeyleri ile hem geliş S1P değeri hem de çıkış S1P değerleri arasındaki ilişkinin yönünü de değerlendirdik. Yaptığımız korelasyon analizlerinde S1P değeri arttıkça CKMB ve troponin değerlerinin azaldığını saptadık. Ancak bu negatif korelasyonun, % 95 güven aralığında istatistiksel olarak anlamlı olmadığını tespit ettik. Daha önce yapılan hayvan deneylerinde, S1P tedavisinin enfarkt genişliğini azalttığı gösterilmiştir(44). Bizim bulgularımız da S1P düzeyi arttıkça kardiyak belirteçlerin azaldığını göstermektedir. Bunun istatistiksel olarak anlamlı olmamasının sebebi ise hasta sayısının az olması gibi görünmektedir.

Çalışmamızda preenfarkt angina epizodu sayısı arttıkça S1P düzeylerinin artıp artmayacağına da baktık. Hiç preenfarkt anginası olmayan hastalara göre 5 ve daha fazla preenfarkt anginası olan hastaların serum S1P değerleri yaklaşık

olarak iki kat fazla bulundu. Ayrıca 1-2 defa preenfarkt anginası olanlara göre 3-4 defa preenfarkt anginası olanlarda da S1P değeri daha yüksek bulundu. Bu bulgular tekrarlayan, ölümcül olmayan, iskemi reperfüzyon siklusu sayısı arttıkça S1P değerlerindeki artışı göstermektedir. İskemi reperfüzyon döngüleri arttıkça iskemik ön koşullanma daha çok etkin duruma gelebilmektedir. Ancak bizim S1P değerlerinde saptadığımız artış istatistiksel olarak anlamlı değildir ve bu sonuç da yine hasta sayısının az olmasına bağlı görünmektedir.

## 5.1 Çalışmanın Kısıtlılıkları

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı, preenfarkt angina kavramının öznel bir kavram olmasıdır. Daha nesnel bir iskemik ön koşullanma belirteci ile değerlendirme yapılabilseydi, daha kesin sonuçlar elde edilebilirdi. Ancak günlük hayatta, akut MI kliniği ile gelen hastalarda preenfarkt angina dışında iskemik ön koşullanma göstergesi olarak kullanılabilen farklı bir parametrenin olmadığı da bir gerçektir. Bir diğer önemli kısıtlılık da hasta sayısının az olmasıdır. Preenfarkt angina ile CKMB arasında ilişkinin anlamsız olması ve S1P ile troponin ve CKMB arasındaki negatif korelasyonun anlamsız olması hasta sayısının az olmasına bağlanabilir. Çalışmamızda ekokardiyografik olarak duvar hareket skorunun hesaplanmaması da diğer bir kısıtlılık olarak sayılabilir. Duvar hareket skoru, sol ventrikül sistolik fonksiyonunu değerlendirmede EF'ye göre daha hassas bir değer verebilirdi. Bir diğer kısıtlılığımız ise, sessiz iskemi

değerlendirememiş olmamızdır. Preenfarkt anginası olmayan hastalarda, gayet tabi ki sessiz iskemi olabilir ve bu iskemik ön koşullanma mekanizmalarını aktive edebilir.

## 6. SONUÇ

Bu çalışmada, ilk defa akut koroner sendrom (NSTEMI, STEMI) kliniği ile hastaneye kabul edilen olgularda, hastaneye giriş ve çıkış serum S1P düzeylerinin preenfarkt angina ile olan ilişkisi gösterildi. Serum S1P düzeyi, preenfarkt anginası olan hastalarda, olmayanlara göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgu, serum S1P düzeylerinin, iskemik ön koşullanma göstergesi olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu bulgu, daha fazla hastanın olduğu çalışmalarla ve preenfarkt anginadan daha objektif iskemik ön koşullanma göstergeleri kullanılarak irdelenmelidir.

## 7. KAYNAKÇA:

- 1.Sen K, Bonita R. Global health status: two steps forward, one step back. *Lancet* 2000; 356: 577-582.
- 2.World Health Organization: Reducing risks, promoting healthy life, Geneva, 2002.
- 3.Kumar, Cotran, Robbins. *Temel Patoloji*. Ankara. Nobel: 2003; 328-337.
- 4.Tuzcu EM, Kapadia SR, Tutar E, Ziada KM, Hobbs RE, McCarthy PM et al. High prevalence of coronary atherosclerosis in asymptomatic teenagers and young adults: evidence from intravascular ultrasound. *Circulation* 2001; 103: 2705-2710.
- 5.Gimbrone MA, Jr. Vascular endothelium, hemodynamic forces, and atherogenesis. *Am J Pathol* 1999; 155: 1-5.
- 6.Dzau VJ, Braun-Dullaeus RC, Sedding DG. Vascular proliferation and atherosclerosis: new perspectives and therapeutic strategies. *Nat Med* 2002; 8: 1249-1256.
- 7.Faruqi RM, DiCorleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J* 1993; 69: S19-29.
- 8.Zingg JM, Ricciarelli R, Azzi A. Scavenger receptor regulation and atherosclerosis. *Biofactors* 2000; 11: 189-200.
- 9.Jawien J. New insights into immunological aspects of atherosclerosis. *Pol Arch Med Wewn* 2008; 118: 127-131.
- 10.Raines EW, Ross R. Smooth muscle cells and the pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993; 69: S30-37.

11. Dhaliwal BS, Steinbrecher UP. Scavenger receptors and oxidized low density lipoproteins. *Clin Chim Acta* 1999; 286: 191-205.
12. Witztum JL. The oxidation hypothesis of atherosclerosis. *Lancet* 1994; 344: 793-795.
13. Guyton JR, Klemp KF, Black BL, Bocan TM. Extracellular lipid deposition in atherosclerosis. *Eur Heart J* 1990; 11 Suppl E: 20-28.
14. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-1275.
15. Shimizu K, Mitchell RN, Libby P. Inflammation and cellular immune responses in abdominal aortic aneurysms. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006; 26: 987-994.
16. Braunwald E, Kloner RA. The stunned myocardium: prolonged, postischemic ventricular dysfunction. *Circulation* 1982; 66: 1146-1149.
17. Braunwald E, Maroko PR. Protection of the Ischemic Myocardium. *Cardiovasc Dis* 1975; 2: 129-147.
18. The Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. TIMI Study Group. *N Engl J Med* 1985; 312: 932-936.
19. Eagle KA, Nallamothu BK, Mehta RH, Granger CB, Steg PG, Van de Werf F et al. Trends in acute reperfusion therapy for ST-segment elevation myocardial infarction from 1999 to 2006: we are getting better but we have got a long way to go. *Eur Heart J* 2008; 29: 609-617.

- 20.Kloner RA. Does reperfusion injury exist in humans? *J Am Coll Cardiol* 1993; 21: 537-545.
- 21.Kloner RA. No-reflow phenomenon: maintaining vascular integrity. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2011; 16: 244-250.
- 22.Rezkalla SH, Kloner RA. Coronary no-reflow phenomenon: from the experimental laboratory to the cardiac catheterization laboratory. *Catheter Cardiovasc Interv* 2008; 72: 950-957.
- 23.Murry CE, Jennings RB, Reimer KA. Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium. *Circulation* 1986; 74: 1124-1136.
- 24.Thornton JD, Liu GS, Olsson RA, Downey JM. Intravenous pretreatment with A1-selective adenosine analogues protects the heart against infarction. *Circulation* 1992; 85: 659-665.
- 25.Toombs CF, McGee S, Johnston WE, Vinten-Johansen J. Myocardial protective effects of adenosine. Infarct size reduction with pretreatment and continued receptor stimulation during ischemia. *Circulation* 1992; 86: 986-994.
- 26.Wall TM, Sheehy R, Hartman JC. Role of bradykinin in myocardial preconditioning. *J Pharmacol Exp Ther* 1994; 270: 681-689.
- 27.Schultz JE, Gross GJ. Opioids and cardioprotection. *Pharmacol Ther* 2001; 89: 123-137.
- 28.Schultz JE, Hsu AK, Gross GJ. Morphine mimics the cardioprotective effect of ischemic preconditioning via a glibenclamide-sensitive mechanism in the rat heart. *Circ Res* 1996; 78: 1100-1104.

29. Costa AD, Jakob R, Costa CL, Andrukhiv K, West IC, Garlid KD. The mechanism by which the mitochondrial ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel opening and H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> inhibit the mitochondrial permeability transition. *J Biol Chem* 2006; 281: 20801-20808.
30. Auchampach JA, Gross GJ. Reduction in myocardial infarct size by the new potassium channel opener bimakalim. *J Cardiovasc Pharmacol* 1994; 23: 554-561.
31. Inoue I, Nagase H, Kishi K, Higuti T. ATP-sensitive K<sup>+</sup> channel in the mitochondrial inner membrane. *Nature* 1991; 352: 244-247.
32. Di Lisa F, Carpi A, Giorgio V, Bernardi P. The mitochondrial permeability transition pore and cyclophilin D in cardioprotection. *Biochim Biophys Acta* 2011; 1813: 1316-1322.
33. Yang X, Cohen MV, Downey JM. Mechanism of cardioprotection by early ischemic preconditioning. *Cardiovasc Drugs Ther* 2010; 24: 225-234.
34. Zhao ZQ, Corvera JS, Halkos ME, Kerendi F, Wang NP, Guyton RA et al. Inhibition of myocardial injury by ischemic postconditioning during reperfusion: comparison with ischemic preconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2003; 285: H579-588.
35. Przyklenk K, Bauer B, Ovize M, Kloner RA, Whittaker P. Regional ischemic 'preconditioning' protects remote virgin myocardium from subsequent sustained coronary occlusion. *Circulation* 1993; 87: 893-899.
36. Botker HE, Kharbanda R, Schmidt MR, Bottcher M, Kaltoft AK, Terkelsen CJ et al. Remote ischaemic conditioning before hospital admission, as a complement to

angioplasty, and effect on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction: a randomised trial. *Lancet* 2010; 375: 727-734.

37.Pappu R, Schwab SR, Cornelissen I, Pereira JP, Regard JB, Xu Y et al. Promotion of lymphocyte egress into blood and lymph by distinct sources of sphingosine-1-phosphate. *Science* 2007; 316: 295-298.

38.Venkataraman K, Lee YM, Michaud J, Thangada S, Ai Y, Bonkovsky HL et al. Vascular endothelium as a contributor of plasma sphingosine 1-phosphate. *Circ Res* 2008; 102: 669-676.

39.Murata N, Sato K, Kon J, Tomura H, Yanagita M, Kuwabara A et al. Interaction of sphingosine 1-phosphate with plasma components, including lipoproteins, regulates the lipid receptor-mediated actions. *Biochem J* 2000; 352 Pt 3: 809-815.

40.Okajima F. Plasma lipoproteins behave as carriers of extracellular sphingosine 1-phosphate: is this an atherogenic mediator or an anti-atherogenic mediator? *Biochim Biophys Acta* 2002; 1582: 132-137.

41.Watterson K, Sankala H, Milstien S, Spiegel S. Pleiotropic actions of sphingosine-1-phosphate. *Prog Lipid Res* 2003; 42: 344-357.

42.Spiegel S, Milstien S. Sphingosine-1-phosphate: an enigmatic signalling lipid. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2003; 4: 397-407.

43.Karliner JS, Honbo N, Summers K, Gray MO, Goetzl EJ. The lysophospholipids sphingosine-1-phosphate and lysophosphatidic acid enhance survival during hypoxia in neonatal rat cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 2001; 33: 1713-1717.

44. Jin ZQ, Zhou HZ, Zhu P, Honbo N, Mochly-Rosen D, Messing RO et al. Cardioprotection mediated by sphingosine-1-phosphate and ganglioside GM-1 in wild-type and PKC epsilon knockout mouse hearts. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 282: H1970-1977.
45. Johnson KR, Becker KP, Facchinetti MM, Hannun YA, Obeid LM. PKC-dependent activation of sphingosine kinase 1 and translocation to the plasma membrane. Extracellular release of sphingosine-1-phosphate induced by phorbol 12-myristate 13-acetate (PMA). *J Biol Chem* 2002; 277: 35257-35262.
46. Pitson SM, Moretti PA, Zebol JR, Lynn HE, Xia P, Vadas MA et al. Activation of sphingosine kinase 1 by ERK1/2-mediated phosphorylation. *Embo J* 2003; 22: 5491-5500.
47. Xia P, Wang L, Moretti PA, Albanese N, Chai F, Pitson SM et al. Sphingosine kinase interacts with TRAF2 and dissects tumor necrosis factor-alpha signaling. *J Biol Chem* 2002; 277: 7996-8003.
48. Napoli C, Liguori A, Chiariello M, Di Ieso N, Condorelli M, Ambrosio G. New-onset angina preceding acute myocardial infarction is associated with improved contractile recovery after thrombolysis. *Eur Heart J* 1998; 19: 411-419.
49. Anzai T, Yoshikawa T, Asakura Y, Abe S, Meguro T, Akaishi M et al. Effect on short-term prognosis and left ventricular function of angina pectoris prior to first Q-wave anterior wall acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1994; 74: 755-759.

50. Kloner RA, Shook T, Przyklenk K, Davis VG, Junio L, Matthews RV et al. Previous angina alters in-hospital outcome in TIMI 4. A clinical correlate to preconditioning? *Circulation* 1995; 91: 37-45.
51. Nakagawa Y, Ito H, Kitakaze M, Kusuoka H, Hori M, Kuzuya T et al. Effect of angina pectoris on myocardial protection in patients with reperfused anterior wall myocardial infarction: retrospective clinical evidence of "preconditioning". *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1076-1083.
52. Itoh T, Fukami K, Suzuki T, Aoki H, Ohira K, Satoh N et al. Effect of pre-myocardial infarction angina pectoris on post-myocardial infarction arrhythmias after reperfusion therapy. *Am J Cardiol* 2006; 97: 1157-1161.
53. Jesel L, Morel O, Ohlmann P, Germain P, Faure A, Jahn C et al. Role of pre-infarction angina and inflammatory status in the extent of microvascular obstruction detected by MRI in myocardial infarction patients treated by PCI. *Int J Cardiol* 2007; 121: 139-147.
54. Vessey DA, Li L, Honbo N, Karliner JS. Sphingosine 1-phosphate is an important endogenous cardioprotectant released by ischemic pre- and postconditioning. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 297: H1429-1435.
55. Egom EE, Mohamed TM, Mamas MA, Shi Y, Liu W, Chirico D et al. Activation of Pak1/Akt/eNOS signaling following sphingosine-1-phosphate release as part of a mechanism protecting cardiomyocytes against ischemic cell injury. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2011; 301: H1487-1495.

56. Deutschman DH, Carstens JS, Klepper RL, Smith WS, Page MT, Young TR et al. Predicting obstructive coronary artery disease with serum sphingosine-1-phosphate. *Am Heart J* 2003; 146: 62-68.
57. Knapp M, Baranowski M, Czarnowski D, Lisowska A, Zabielski P, Gorski J et al. Plasma sphingosine-1-phosphate concentration is reduced in patients with myocardial infarction. *Med Sci Monit* 2009; 15: CR490-493.
58. Baranowski M, Charnas M, Dlugolecka B, Gorski J. Exercise increases plasma levels of sphingoid base-1 phosphates in humans. *Acta Physiol (Oxf)* 2011; 203: 373-380.
59. Abete P, Calabrese C, Ferrara N, Cioppa A, Pisanelli P, Cacciatore F et al. Exercise training restores ischemic preconditioning in the aging heart. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 643-650.
60. Abete P, Ferrara N, Cacciatore F, Sagnelli E, Manzi M, Carnovale V et al. High level of physical activity preserves the cardioprotective effect of preinfarction angina in elderly patients. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 1357-1365.

## 8. ÖZET

### **Preenfarkt Angina ile Serum Sfingozin 1 Fosfat Düzeyleri Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi**

**Amaç:** Sfingozin 1 Fosfat molekülünün iskemik ön koşullanmadan sorumlu bir molekül olabileceği birçok hayvan deneyinde ileri sürülmüştür. Günlük hayatta iskemik ön koşullanmanın en canlı örneği preenfarkt anginadır. Çalışmanın amacı preenfarkt angina ile serum S1P değerleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesidir.

**Yöntem:** Mayıs 2011 ile Ocak 2012 arasında GÜTF Koroner Yoğun Bakımda takip edilen 86 NSTEMI ve STEMI hastası çalışmaya alındı. Hastaların hepsi preenfarkt angina açısından sorgulanarak, preenfarkt anginası olan ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Hastaların hastaneye geliş ve hastaneden çıkış S1P değerleri, CKMB, troponin düzeyleri ölçüldü. Kollateral koroner dolaşımı olanlar inceleme dışına çıkarıldı.

**Bulgular:** 40 hastanın preenfarkt anginası varken 46 hastanın preenfarkt anginası yoktu. Gruplar bazal karakteristikler ve demografik özellikler açısından benzer dağılmışlardı. Preenfarkt anginası olan hastalarda geliş S1P değeri 0,78  $\mu$ M, çıkış S1P değeri 0,91  $\mu$ M, troponin değeri ise 2,23 ng/dl idi. Preenfarkt

anginası olmayanlarda bu değerler sırası ile 0,45/0,49  $\mu$ M ve 4,37 ng/dl idi(sırası ile p=0,014-0,010-0,034). Preenfarkt anginası olan ve olmayanlar arasında CKMB düzeyi ve sol ventrikül EF arasında ise anlamlı bir ilişki yoktu.

**Sonuç:** Preenfarkt anginası olan hastalarda serum S1P değeri preenfarkt anginası olmayanlara göre anlamlı Şekilde yüksektir. Ayrıca preenfarkt anginası olan hastalarda miyokard nekrozunun göstergesi olan troponin düzeyleri preenfarkt anginası olmayanlara göre belirgin olarak düŐüktür.

## 9. SUMMARY

### **The Relationship of Preinfarct Angina and Serum Sphingosine 1 Phosphate Levels**

It has been suggested that sphingosine 1 phosphate may be responsible for ischemic preconditioning according to numerous animal studies. And in dialy life it seem like preinfarct angina is the most viable example of ischemic preconditioning. Our aim is to evaluate the relationship between preinfarct angina and serum S1P levels.

**Method:** Between May 2011 and January 2012, 86 STEMI and NSTEMI patients enrolled the study who were followed in Gazi University Faculty of Medicine Coronary Care Unit. All the patients questioned for preinfarct angina and they divided into two groups of preinfarct angina positive and preinfarct angina negative. The serum levels of S1P at the admittance and at discharge are measured and maximum CKMB and troponin levels are recorded.

**Findings:** 40 patients had preinfarct angina and 46 had no preinfarct angina. The groups were similar according to the bazal characteristics. The admittance serum

level of S1p was 0,78  $\mu$ M, discharge serum level S1P was 0,91  $\mu$ M and maximum troponin level was 2,23 ng/dl in preinfarct angina positive group. The admittance serum level of S1p was 0,45  $\mu$ M, discharge serum level S1P was 0,49  $\mu$ M and maximum troponin level was 4,37 ng/dl in preinfarct angina negative group(p values respectively 0,014, 0,010, 0,034). There were no statistical significance for CKMB levels and left ventricular ejection fraction between the two groups.

**Conclusion:** Patients with preinfarct angina have higher serum S1P levels than patients without preinfarct angina, significantly. In addition, troponin levels ‘as an indicator of infarct size’ are significantly lower in patients with preinfarct angina.

## 10. ÖZGEÇMİŞ

*Doğum tarihi:*20.01.1983

*Adres:* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı

Beşevler, Ankara

*Telefon:* 312 2025629

*Elektronik Posta:* e.kiziltunc@gmail.com

*Eğitim:*

*İlkokul:* Ömer Duygun İlkokulu

*Ortaokul:* Erzurum Anadolu Lisesi

*Lise:* Erzurum İbrahim Hakkı Fen Lisesi

*Üniversite:* Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi

*Uzmanlık:* Gazi Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji

A.B.D (Ekim 2007 –Nisan 2012)

*Yabancı Dil:* İngilizce

*Mesleki Üyelikler:*Ankara Tabip Odası

*Katıldığı Bilimsel Toplantılar:*

26. Ulusal Kardiyoloji Kongresi

*Yayın Bilgileri:*

1. Kiziltunc E, Abaci A, Açikgöz E. Right atrial compressing mass appearance: a rare aetiological cause. Eur. J. Echocardiogr. 2011 Oct; 12(10):766

2. Akyel A, Sahinarslan A, Kiziltunc E, Yıldız U, Alsancak Y, Akboga MK, Yayla C, Topal S, Bukan N, Ozdemir M. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin levels in isolated coronary artery ectasia. Can J Cardiol. 2011 Nov-Dec;27(6):773-8.
  3. Sahinarslan A, Kocaman SA, Olgun H, Kunak T, Kiziltunç E, Ozdemir M, Timurkaynak T. The reliability of fractional flow reserve measurement in patients with diabetes mellitus. Coron Artery Dis. 2009 Aug;20(5):317-21.
  4. Cemri M, Kiziltunc E, Kaya U, Alsancak Y. ST yükselmeli MI hastalarında primer PKG ve trombolitik tedavinin uzun dönem mortalite üzerine etkisi. Türk Girişimsel Kard. Der. 2011 Mayıs;15:62-66.
- Çeviriler*
- Feigenbaum Ekokardiyografi. 7. Baskı, Bölüm 8. Sol ve Sağ atriyum; ve Sağ ventrikül: Güneş Kitabevi. Ankara; 2011