



**T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ**

**KALICI ST SEGMENT YÜKSELMESİ OLMAYAN AKUT
KORONER SENDROMLU HASTALARDA PLAZMA TOTAL
TİYOL DÜZEYLERİNİN BAŞVURU ANINDAKİ SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi
Dr. Fatih TANRIVERDİ

ANKARA 2012



T. C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
ATATÜRK EĞİTİM ve ARAŞTIRMA HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

**KALICI ST SEGMENT YÜKSELMESİ OLMAYAN AKUT
KORONER SENDROMLU HASTALARDA PLAZMA TOTAL
TİYOL DÜZEYLERİNİN BAŞVURU ANINDAKİ SEVİYELERİNİN
DEĞERLENDİRİLMESİ**

Uzmanlık Tezi

Dr. Fatih TANRIVERDİ

Tez Danışmanı

Uzm. Dr. Havva ŞAHİN KAVAKLI

ANKARA 2012

ÖNSÖZ

Acil serviste kalıcı ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastalarda antioksidan bir parametre olan total tiyol seviyelerinin başvuru anındaki değerlerini incelediğimiz bu çalışmada; değerli yardım ve katkılarını hiçbir zaman benden esirgemeyen tez danışmanım Uzm. Dr. Havva ŞAHİN KAVAKLI'ya teşekkür ederim.

Değerli fikir ve tecrübelerinden yararlandığım Uzm. Dr. Gülhan KURTOĞLU ÇELİK, Op. Dr. Fatma Güllü ERCAN HAYDAR, Uzm. Dr. Ferhat İÇME, Uzm. Dr. Alp ŞENER, Uzm. Dr. Yücel YÜZBAŞIOĞLU, Op. Dr. Mehmet ÖZER, Op. Dr. Ahmet KUŞDEMİR'e şükranlarımı sunarım. Acil serviste beraber çalıştığım tüm arkadaşlarıma ve acil tıp çalışanlarına teşekkür ederim. Çalışmanın istatistiksel analizine yardımcı olan Ufuk Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi İstatistik bölümünden Yrd. Doç. Dr. Aslıhan ALHAN'a teşekkür ederim.

Sevgisini ve desteğini her zaman arkamda hissettiğim, tezimin hazırlanmasında da büyük emeği geçen eşim Dr. Esra KÜÇÜKER TANRIVERDİ'ye ve aileme şükranlarımı sunarım.

Dr. Fatih TANRIVERDİ

ANKARA 2012

İÇİNDEKİLER

ÖNSÖZ	i
İÇİNDEKİLER	ii
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TABLolar DİZİNİ	vii
ŞEKİLLER DİZİNİ	viii
SİMGELER VE KISALTMALAR	ix
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Fizyopatoloji.....	4
2.1.1. Ateroskleroz.....	4
2.1.2. Aterogenezde Rol Alan Hücreler.....	7
2.1.2.a. Endotel hücreleri.....	7
2.1.2.b. Monosit ve Makrofajlar.....	7
2.1.2.c. Düz Kas Hücreleri.....	7
2.1.2.d. Trombositler.....	8
2.1.3. Aterom Plağının Gelişim Evreleri.....	8
2.1.4. Aterosklerotik Plak Başlangıcı ve Dekompanzasyonu.....	9
2.2. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	11
2.2.1. Klasik Risk Faktörleri.....	11
2.2.1.a. Yaş ve Cinsiyet.....	11
2.2.1.b. Sigara Kullanımı.....	11
2.2.1.c. Aile Hikayesi.....	12
2.2.1.d. Obezite ve Fiziksel İnaktivite.....	12
2.2.1.e. Diabetes Mellitus (DM) ve İnsülin Direnci.....	12
2.2.1.f. Hipertansiyon (HT).....	12
2.2.1.g. Dislipidemi.....	13
2.2.1.h. Metabolik Sendrom.....	13
2.2.2. Yeni Risk Faktörleri.....	14
2.2.2.a. Hiperhomosisteinemi (Hcy).....	14

2.2.2.b.Lipoprotein(a) [Lp(a)] Yüksekliği.....	14
2.2.2.c. BNP ve NT-proBNP.....	15
2.2.2.d. Yüksek Duyarlılıklı CRP (hsCRP).....	15
2.2.2.e. Enfeksiyon.....	15
2.2.2.f. Protrombotik Faktörler.....	16
2.2.2.g. Çözünebilir CD40 Ligand (sCD40L, CD134).....	16
2.3. Akut Koroner Sendrom Tipleri.....	17
2.3.1. Kalıcı ST Segment Yükselmesi Olan Akut Koroner Sendrom.....	17
2.3.2. Kalıcı ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendrom.....	17
2.4. Kilinik.....	18
2.4.1. Hikaye.....	18
2.4.2. Fizik Muayene.....	21
2.4.3. Elektrokardiyografi.....	21
2.4.4. Kardiyak Belirteçler ve AKS Tanısındaki Rollerini.....	23
2.4.4.a. Kreatin Kinaz.....	24
2.4.4.b. Miyoglobini.....	26
2.4.4.c. Troponini.....	26
2.4.5. Ekokardiyografi Ve Noninvazif Miyokard Görüntülemesi.....	29
2.5. Tedavi.....	29
2.6. Serbest Radikaller.....	29
2.7. Antioksidanlar.....	33
2.7.1. Antioksidan Enzimleri.....	34
2.7.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar.....	35
2.7.2.a. Glutasyon (GSH).....	35
2.7.2.b. Tiyol.....	35
3. GEREÇ VE YÖNTEM.....	37
3.1. Hastaların Dahil Edilme Kriterleri:.....	37
3.2. Hastaların Dışlanma Kriterleri.....	37
3.3. Çalışma formu.....	37
3.4. Örneklerin Alınması.....	37
3.5. Laboratuvar Ölçümleri.....	38
3.5.1. Tam Kan Sayımı ve Rutin Biyokimya Ölçümleri.....	38

3.5.2. Total Tiyol Ölçümü.....	39
3.6. İstatistiksel Analizler.....	39
4. BULGULAR.....	40
5. TARTIŞMA.....	46
6. SONUÇLAR.....	53
7. KISITLILIKLAR.....	54
8. KAYNAKLAR.....	55
9. EKLER.....	72
10. ÖZGEÇMİŞ.....	73



ÖZET

Amaç: Hastanemiz acil servisinde yaptığımız bu çalışmada kalıcı ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu hastalarda serum total tiyol seviyelerinin düzeyleri ve bu parametre ile CK-MB ve troponin I arasındaki korelasyonu araştırıldı.

Gereç ve yöntem: Bu çalışma Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi (AAEAH) Acil Tıp Kliniğinin'ne başvurarak kalıcı ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu tanısı alan 55 hasta ve yine aynı hastane acil servisinde çalışan 50 gönüllü üzerinde yapıldı. Çalışma grubundan geliş anında total tiyol düzeyi ölçüldü. Hastalardan rutinde istenen tetkiklerden kardiyak belirteçler, elektrokardiyografi (EKG) istendi. Gönüllü grubunda total tiyol düzeyi ölçüldü. Veriler SPSS 15.0 paket programı ile analiz edildi. Demografik özellikler, semptomların dağılımları ve laboratuvar sonuçları incelendi.

Bulgular: Total tiyol ortalama değerleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0.01$). Hasta grubu içinde NSTEMI'larda (Non-ST yükselmeli miyokard enfarktüsü) USAP'lara (Unstabil Anjina Pektoris) oranla anlamlı derecede tiyol değerleri düşük bulunmuştur ($p<0.01$). Hasta grubunda tiyol değerleri ile troponin değerleri ve CK-MB değerleri arasında anlamlı bir negatif korelasyon vardır.

Sonuç: Kalıcı ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromun patofizyolojisinde oksidatif stres rol oynamaktadır. Bu hastalarda antioksidan düzeylerinin azaldığı gözlemlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Kalıcı ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendrom, oksidatif stres, antioksidan, total tiyol.

ABSTRACT

Aim: The aim of this study that we have done at ANKARA ATATÜRK TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL's emergency department was to investigate the levels of thiol and the correlation between this parameter and CKMB and troponin I in the patients who have acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation.

Materials and method: This study was performed with 55 patients who have acute coronary syndromes with persistent ST elevation and 50 volunteers who work at the emergency department of ANKARA ATATÜRK TRAINING AND RESEARCH HOSPITAL. Total thiol levels of patient group were measured at the time of arrival. Routine diagnostic tests for patients who required cardiac markers, electrocardiogram (EKG) was requested. The total thiol levels were measured in voluntary group. Data were analyzed with the SPSS 15.0 package program. Demographic characteristics, distribution of symptoms and laboratory results were inspected.

Results: The mean values of total thiol group of patients were significantly lower than the control group ($p < 0.01$). The thiol levels of the patients who have NSTEMI were significantly lower than the thiol levels of the patients who have USAP. There was a significantly negative correlation between the thiol, CKMB and troponin I levels of the patient group.

Conclusions: Oxidative stress plays a role in the pathophysiology of acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation. Decreased levels of antioxidants had been observed in these patients.

Key words: Acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation, oxidative stress, antioxidant and total thiol.

TABLolar DİZİNİ

Tablo 2.1: AHA Tarafından Aterogenez Oluşum Basamaklarının Sınıflandırılması.....	9
Tablo 2.2: USAP'da Ağrı Kategorisi.....	19
Tablo 2.3: Kanada Kardiyovasküler Derneği sınıflandırma sistemi tarafından tanımlanan Anjina Pektoris derecelendirmesi (101).....	19
Tablo 2.4: Braunwald USAP Klasifikasyonu (102).....	20
Tablo 2.5: İdeal Bir Kardiyak Belirteçte Bulunması Gereken Özellikler.....	24
Tablo 2.6: Kreatin Kinaz Alt Tipleri.....	25
Tablo 2.7: Troponin Alt Tipleri.....	27
Tablo 2.8: Miyokard Hasarında Kullanılan Enzimlerin Özellikleri.....	28
Tablo 3.1: Kullanılan Laboratuvar Parametreleri, Ölçüm Yöntemleri ve Cihazlar.....	38
Tablo 4.1: Hastaların Demografik Özellikleri.....	40
Tablo 4.2: Hastaların Semptomları ve Yüzde Dağılımları.....	41
Tablo 4.3: Hastaların Risk Faktörlerinin Yüzdesi.....	41
Tablo 4.4: Hasta Ve Kontrol Gruplarına Göre Tiyol Değerleri.....	42
Tablo 4.5: USAP ve NSTEMI Hastalarında Tiyol Değerleri.....	43
Tablo 4.6: Hastaların Geliş Şekilleri İle Tiyol Değerleri Arasındaki İlişki.....	44
Tablo 4.7: Hastalardan Ölçülen Parametrelerin Birbirleri Arasındaki Korelasyonları.	45

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 2.1: Akut Koroner Sendrom Tipleri.....	3
Şekil 2.2: Akut Koroner Sendrom EKG Sınıflaması.....	17
Şekil 2.3: Elektron Transport Zinciri ve Sitokrom C Oksidaz.....	30
Şekil 2.4: Hidrojen Peroksidden Hidroksil İyonu Oluşumunu Katalizleyen Reaksiyonlar.....	31
Şekil 2.5: Serbest Radikallerin Hücre İçi Yapılara Etkileri (140,141).....	32
Şekil 4.1: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Tiyol Değerleri.....	42
Şekil 4.2: USAP ve NSTEMI Hastalarında Tiyol Değerleri.....	43



SİMGELER VE KISALTMALAR

AAEAH	: Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi
ABD	: Amerika Birleşik Devletleri
ACC	: Amerika Kardiyoloji Koleji
AHA	: Amerikan Kalp Derneği
AKS	: Akut koroner sendrom
ALT	: Alanin aminotransferaz
AST	: Aspartat aminotransferaz
AOPP	: İleri oksidasyon protein ürünleri
ATP	: Adenozin trifosfat
BE	: Baz eksisi
BNP	: B tipi natriüretik peptid
Ca	: Kalsiyum
Camp	: Siklik adenozin monofosfat
CCS	: Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Sınıflaması
CK	: Kreatin kinaz
CK-MB	: Kreatin kinaz-MB
CPK	: Kreatin fosfokinaz
Cu-Zn SOD	: Bakır –Çinko Süperoksit Dismutaz
DTNB	: 5,5'-dithiobis 2 nitrobenzoik asit
DNA	: Deokrisibo nükleik asit
DM	: Diabetes Mellitus
ESC	: Avrupa kalp cemiyeti

EGF	: Epidermal büyüme faktörü
EKG	: Elektrokardiyografi
FAD	: Flavin adenin dinükleotid
Fe	: Demir
FDGF	: Fibroblast türetilmiş büyüme faktörü
GSH	: Glutasyon (redükte)
GSH-Px	: Glutasyon peroksidaz
GSSH	: Glutasyon (yükseltgenmiş)
GST	: Glutasyon S-transferaz
HBO	: Hiperbarik oksijen
Hcy	: Homosistein
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
HO-1	: Hem oksijenaz-1
H₂O₂	: Hidrojen peroksit
HOCl	: Hipoklorik asit
HPLC	: Yüksek Performans Sıvı Kromatografisi
hsCRP	: Yüksek duyarlılık C reaktif protein
HT	: Hipertansiyon
ICAM	: Hücreler arası adezyon kuvvet molekülü
IF-γ	: İnterferon-gama
IL-1	: İnterlökin-1
K	: Potasyum
KAH	: Koroner arter hastalığı
KYBU	: Koroner yoğun bakım ünitesi

KKY	: Konjestif kalp yetmezliği
LDH	: Laktat dehidrogenaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
Lp(a)	: Lipoprotein a
MCP	: Monosit kemotaktik protein
M-CSF	: Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör
MDA	: Malondialdehid
MI	: Miyokard enfarktüsü
MMP	: Matriks metalloproteinaz
Mn-SOD	: Mangan –Süperoksit Dismutaz
MPO	: Miyeloperoksidaz
Na	: Sodyum
NAD	: Nikotinamid adenin dinükleotid
NADPH	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat
NADPH-oksidad	: Nikotinamid adenin dinükleotid fosfat-oksidad
NCPP	: Kardiak olmayan göğüs ağrılı hastalar
NMDA	: N-metil-D-aspartat
NO	: Nitrik oksit
NSTE-AKS	: Non-ST Yükselmeli akut koroner sendrom
NSTEMI	: Non-ST yükselmeli miyokard enfarktüsü
NTproBNP	: N terminali öncü b tipi natriüretik peptid
OH⁻	: Hidroksil iyonu
OSİ	: Oksidatis stres indeksi
PDGF	: Trombosit kökenli büyüme faktörü

Ppm	: Milyonda bir parçacık (Parts Per Million)
PTCA	: Percutan transluminal koroner anjioplasti
SOD	: Süperoksit Dismutaz
STE-AKS	: ST yükselmeli akut koroner sendrom
STEMİ	: ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü
TAS	: Total antioksidan status
TEKHARF	: Türk erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri
TGF-α	: Dönüştürme büyüme faktörü- α
TNF-α	: Tümör nekroz edici faktör-alfa
TOS	: Total oksidan status
USAP	: Unstabil Anjina Pektoris
VCAM	: Vasküler hücresel adezyon kuvvet molekülü
VKİ	: Vücut kitle indeksi
WPW	: Wolf parkinson white

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önemli sebebidir. Kardiyovasküler hadiseler dünyada yaygınlaşması nedeniyle bu hastalıkların tanı ve tedavisine ilgi ile yaklaşılmış ve önemli ilerlemeler sağlanmıştır. Kardiyovasküler hastalıkların tedavisinde gelişmelere rağmen, bu hastalıklar ölüm sebebi olarak birinci sırada yer alır ve hayat kalitesini önemli derecede kısıtlar. Dünya Sağlık Örgütü'nün hazırladığı ölüm nedenleri listesinde; 2020 yılında koroner arter hastalığı (KAH) birinci, inme dördüncü sırayı alacaktır (1). Günümüzde halen ABD'de kardiyak ölümlerin % 50-75'i KAH'dan ileri gelmektedir. Bu olguların % 99'unda etiyolojik neden aterosklerozdur (2).

Ateroskleroza yatkınlığa neden olan mekanizmalar oldukça karmaşıktır. Birçok faktör ve karmaşık yollar ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmaktadır. Oksidatif stres, lipid metabolizması bozukluğu, koagülasyon oluşumunda artış, inflamasyon ve endotel işlevlerinin bozukluğunu da içeren çok sayıda faktörün ateroskleroz gelişimine katkısı olduğu gösterilmiştir (3).

Oksidatif stres, oksidanlar ve antioksidanlar arasında oksidanlar lehine bir dengesizlik olmasıdır. Bu durum zararlı biyokimyasal reaksiyonlara sebep olur ve insanlarda ateroskleroz ve buna bağlı vasküler hastalıklar, mutagenesis ve kanser, nörodejenerasyon, immünolojik bozukluklar ve hatta yaşlanma sürecinin hızlanmasını da içeren çok çeşitli kronik hastalıkların görülmesine önemli düzeyde katkıda bulunur. Oksidatif stres durumunda ortaya çıkan serbest oksijen radikallerinin neden olduğu oksijen toksisitesi ilk olarak 1954 yılında Rebecca Gerschman, Daniel Gilbert ve arkadaşları tarafından akciğer dokusunda gösterilmiştir (4).

Koroner ateroskleroz ve komplikasyonları patogenezinde, antioksidan savunma ve reaktif oksijen türleri üretimi arasındaki dengenin bozulması sebebi ile oluşan oksidatif stresin hayati bir rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır (5). Antioksidan savunma azalma olan hastalarda koroner ateroskleroz kanıtlanmıştır (6,7).

Ateroskleroz patogenezi ile ilgili en yaygın olan hipotez oksidatif stres hipotezi yer alır (8,9). Birçok araştırma grubu insanlarda (10,11) ve deney hayvanlarında (12,13)

yaptıkları çalışmalarda plazma ve eritrositlerde, karaciğer, kalp ve aorta gibi dokularda ve aterom plaklarında prooksidan-antioksidan dengeni inceleyerek ateroskleroz ve oksidatif stres arasındaki ilişkiyi belirlemişlerdir (14).

Antioksidanlar artan serbest oksijen radikallerinin etkilerini önlemeye çalışırlar. Enzimler, proteinler, mineraller, vitaminler, glutatyon ve tiyol gibi birçok antioksidan tariflenmiştir (15).

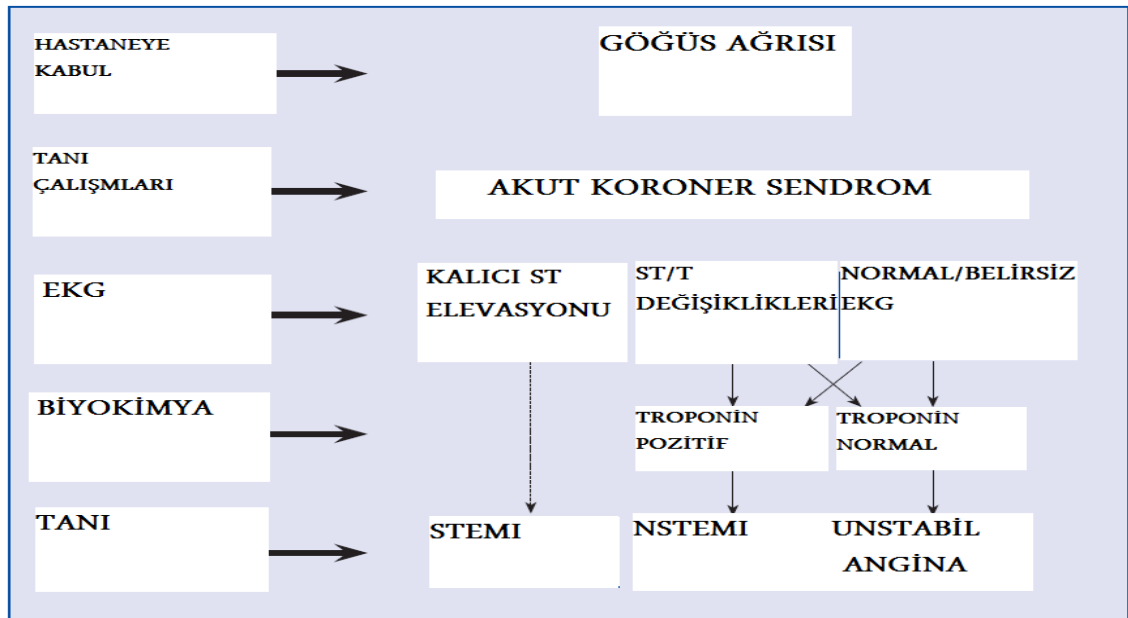
Tiyoller, karbon atomları ile birleşmiş sülfidril grupların bir bileşenidir (16). Endojen molekül olan tiyoller, oksitleyici çevreye rağmen indirgeyici bir durumda aerobik hücreleri korumaya yardımcı olur. Olağanüstü antioksidan etkiye sahip tiyoller, serbest radikallerin indüklediği hücrelerdeki hasara karşı koruyucu bir etki sağlar (17).

Bu çalışmamızda; Acil serviste kalıcı ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlu hastalarda serum total tiyol seviyelerinin durumu ve bunların CK-MB, troponin I ile olan korelasyonu araştırıldı.

2. GENEL BİLGİLER

Koroner arter hastalığı (KAH) özellikle gelişmiş ülkeleri etkileyen bir hastalık olup erişkinlerde mortalitenin başlıca sebebidir (10). ABD’de akut koroner sendrom (AKS) nedeni ile her yıl 500 000 insan hayatını kaybetmektedir (18).

AKS’ların başlıca semptomu olan göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar, tüm acil servis başvurularının %5’ini oluşturur. ABD’de yapılan çalışmalarda yılda yaklaşık 5 milyon kişinin göğüs ağrısı sebebi ile acil servislere geldiği saptanmıştır (19). Acil servislere başvuran hastaların %25-30’u USAP tanısı alırken, %15’i ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMİ) tanısı almaktadır. . KAH’ı klinik olarak sessiz iskemi, stabil anjina pektoris, USAP, miyokard enfarktüsü (MI), kalp yetmezliği ve ani ölümü içerir. AKS sınıflaması EKG dayanmaktadır (20). 1. Akut göğüs ağrısı ve kalıcı (>20dk) ST segment yükselmeli olan hastalar. Bu ST yükselmeli akut koroner sendrom (STE-AKS) olarak adlandırılır. 2. Akut göğüs ağrısı ile kalıcı ST segment yükselmesi olmayan hastalar. Bu non ST yükselmeli akut koroner sendrom (NSTE-AKS) olarak adlandırılır. NSTE-AKS de kendi arasında troponin pozitif olanlar NSTEMI, troponin normal olanlar USAP olarak tanımlanmaktadır. Şekil 2.1’de AKS tipleri gösterilmiştir (20).



Şekil 2.1: Akut Koroner Sendrom Tipleri

2.1. Fizyopatoloji

Anjiyografik ve anjiyoskopik çalışmalardaki AKS'de yaygın patofizyoloji hassas aterosklerotik plağın yırtılması ve üzerinde trombüs gelişmesidir (21). Ateroskleroz, risk faktörlerinin de nedeni ile çocukluk yıllarından itibaren gelişir. Yıllarca semptom vermeden ilerler. Semptomlar ateroskleroz plağının genişleyip lümeninde kan akımını engellemesi veya plağın yırtılıp trombüs gelişimiyle akımın azalması ile ortaya çıkar. Plak rüptürü veya erozyonu sonucu farklı derecelerde trombüs gelişmesi ile AKS gelişir. Yırtılan plağın içeriği, yırtık miktarı, lokal hemodinamik ve koagülasyon durumu ve uygulanan tedavi, damarın trombüs tarafından tam veya kısmen tıkanmasında etkili olabilirler (22,23,24,25). Böylece USAP, ST segment yükselmesi olan veya olmayan MI gelişebilir.

Kalıcı ST segment yükselmesi genellikle, koroner arterdeki akut tam tıkanmayı yansıtmaktadır. Etkilenen miyokard sahasında nekroz gelişir. Bu durum transmural veya STEMI olarak adlandırılır. Bu tür vakaların tedavisinde fibrinolitik tedavi veya primer anjiyoplasti ile hızlı, tam ve kalıcı rekanalizasyon amaçlanır (26). Trombüsün koroner arteri tam tıkanmadığı ve trombüs içindeki fibrin yapısının daha az ner aldığı durumlarda, klinik olarak USAP veya NSTEMI gelişir (26).

2.1.1. Ateroskleroz

Lipidler, fibroblastlar, makrofajlar, düz kas hücreleri ve hücre dışı maddeleri farklı oranlarda içeren intimal plaklara bağlı olarak meydana gelen; ilerleyici arteriyel darlık ve tıkanmalara neden olan, arterlerin esneklik ve antitrombotik özelliklerinin bozulmasına yol açan sürece ateroskleroz denir (27). Dejeneratif, ilerleyici ve multifaktöryel bir hastalık olan ateroskleroz, farklı organlarda kan akımının bozulmasına yol açan, fetal yaşamda başlayan kompleks bir hastalıktır (28). Ateroskleroz; nedenleri tespit edilip tedavi edilebildiği takdirde durdurulabilen veya geriletilebilen; multifaktöryel, morbid, mortal, sadece koroner damarları değil tüm arteriyel yapıları etkileyen sistemik bir hastalıktır.

Bu hastalık süreci, primer olarak arter duvarının intima tabakasına sınırlıdır. Lipitler ve inflamatuvar hücreler, bu tabakaya pemetre olur ve değişik derecelerde fibrozis gelişir. Plazmada LDL (Düşük yoğunluklu lipoprotein) düzeyleri yükseldiği zaman, çok miktarda LDL endotelyumdan intimaya geçer. Transendotelyal

geçirgenliğin arttığı, arteriyel sistemin dallanma bölgelerinde bu süreç daha da hızlanır (29).

Endotel disfonksiyonu ateroskleroza başlatan en baş olaylardan biridir. Bilinen risk faktörleri olduğunda , işlevi hızlıca bozulan endotelden ateroskleroza karşı koruyucu olarak salgılanan maddelerin üretimi azalırken, ateroskleroza tetikleyen ve pıhtılaşmaya neden olan maddelerin üretimi artar. Bozulan bu denge aterosklerozun iki ana ögesi olan LDL ve monositlerin, endotel altına sızmasına neden olur.

LDL'nin intimadan temizlenmesi sınırlıdır, çünkü bu alanda mikrodamarlar yapılanması sınırlıdır. Bu sebeple LDL, hücre dışı matriks içinde tutulur. Matriks proteoglikanlarının, LDL'ye affinitesi vardır. Böylece LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur (30). Biyokimyasal ve immünohistokimyasal çalışmalarda LDL'nin aterosklerotik lezyonlarda okside olduğu görülmüştür. LDL'nin okside olması, monositlerin bunları fagosite edecek makrofajlara dönüşmesi ve sonunda yağ parçacıkları ile dolu köpük hücrelerinin oluşması ile aterosklerozun erken lezyonları olan yağlı çizgilenmeler ortaya çıkar. LDL'nin endotel hücre kültürlerinde oksidatif modifikasyonundan dolayı sitotoksik olduğu ve bunun kesinlikle aterojenik olduğu gösterilmiştir (31,32,33,34).

Yine okside LDL'nin makrofajlar tarafından fagosite edilmesi, bu parçalarının antijen spesifik T hücrelerine sunulmasına neden olur. Bu nedenle proinflamatuvar sitokinlerin üretimine sebep olan bir immün reaksiyonu başlatır. Bu sitokinler; İnterferon-gama (IF- γ), Tümör Nekroz Edici Faktör-alfa (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1)'dir. Bunlar endotel hücreleri yüzeyine etki ederek adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve prokoagulan aktiviteyi uyarır. Makrofajlar üzerine etki ederek; proteazları, endositozu, nitrik oksidi (NO) ve sitokinleri agreve ederler. Sonuç olarak düz kas hücreleri üzerine etki ederek NO üretimini uyarır, büyümeyi ve kollajen aktin ekspresyonunu baskılar. LDL, oksidasyonla otoantijene dönüşen bir endojen partikül olarak adlandırılır (35). İnsanda T lenfositlerin plaktan çoğaltılması sonucunda, T lenfositlerin önemli bir bölümünün okside LDL'yi tanıdığı bulunmuştur (36). Okside LDL' ye karşı oluşan antikolar, ateroskleroza olan hastalarda ve hastalığın deneysel modellerinde yüksek miktarda bulunur. Ancak antikor oranları ile hastalığın ilerleyişi arasındaki ilişki henüz bulunamıştır.

Lipid dışında diğer uyarıların, endoteli ağırlaştırması ve intima lükositlerin toplanmasını başlattığı bulunmuştur. Özellikle hücre hasarı sırasında görülen ısı şok proteinlerinin endoteli aktive ettiği, monositlerin ve T hücrelerinin girişini başlattığı görülmüştür (37).

Klasik risk faktörlerinin varlığının olması, lezyonda yer alan hücrelerin etkinlik seviyesi, ortamdaki enzim, sitokin, diğer mediyatörlerin yapım ve yıkımı arasındaki denge, bu erken lezyonların aterosklerozun ileri evrelerine ilerlemesine neden olur. Sonuç olarak çeşitli lezyon tiplerinin oluşmasına sebep olur. Yağlı çizgilenmenin klinik önemi yoktur. Fakat bazı yağlı çizgilenmeler, fibrin ve lipid içeren plaklara sebep olabilir. Bu durum karakteristik olarak hemodinamik yüklenme bölgelerinde ön plandadır. Düz kas hücreleri subendotelyal aralığa göç ederler, bölünürler ve hücre dışı matriksi sentezlerler. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini endotelyal yüzeyden ayıran fibröz başlık oluşur. Böylece fibröz başlık; çevresinde kendi matriksinin kalın tabakaları bulunan, fibrosite benzer uzun düz kas hücrelerinden oluşur. Fibröz başlık oluşumunu başlatan uyarılar, muhtemelen düz kas hücre aktivasyonunu uyararak etki ederler. Bu sebeple yağlı çizgilenmeden fibröz plağa dönüşüm ile ilgili muhtemel mekanizma; hemodinamik stresin ve inflamatuvar aktivasyonun oluşturduğu, trombosit ve makrofajlardan PDGF (Platelet Derived Growth Factor) salınımıdır. Bu durum düz kas hücrelerinin göç etmesini, bölünmesini ve fibröz başlığı oluşturmasını uyarır. Lipid çekirdek fiziksel olarak endotelyal yüzeyden ayrılmıştır ve plak stabilize olmuştur. Bunun sonunda arter lümeni daralır.

Lipoproteinlerin plazma seviyeleri ve metabolik hızları, yüzeylerinde bulunan apolipoproteinler tarafından kontrol edilir. Apolipoproteinlerdeki genetik değişimlerin, KAH'nın gelişiminde, kişiler arasındaki farklılıkları belirleyen en önemli faktörlerden biri olduğu bilinmektedir (38,39). Aterosklerotik süreç belirgin olarak intimada sınırlandırılmış olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan etkilenir. Plakların arkasındaki media tabakasında, çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi görülür. Medial atrofının sonucu olarak arter dilate olur. Ancak son evreye kadar media tabakasında remodeling oluşur ve plakla uyum içinde damar genişler. Böylece lümenin boyutları korunmuş olur. Son olarak arter, ciddi ateroskleroz gelişmiş olmasına nedeniyle anjiyografik değerlendirmelerde oldukça olağan görünebilir. Aterosklerotik hastalığın klinik bulguları ortaya çıktığında, tutulum genellikle ileri

safhadadır ve bu noktadan sonra yapılan girişimler sıklıkla palyatif veya ikincil korumaya yöneliktir. Bu nedenle, aterosklozu organ tutulumu olmadan teşhis edebilmek ve aterosklerotik hastalığın yaygınlığını saptayabilmek için birçok araç geliştirilmiştir. Ancak günümüzde halen yeni tanı yöntemlerine ihtiyaç bulunmaktadır.

2.1.2. Aterogeneizde Rol Alan Hücreler

2.1.2.a. Endotel hücreleri

Endotelin; normal fizyolojinin sürdürülmesi için vasküler vazomotor regülasyonun idamesi, lökosit adhezyonunun ve enflamasyonun kontrolü, hemostazın sağlanması olmak üzere üç temel rolü vardır (40). Endotel hücreleri; dolaşımda bulunan nörotransmitterler, hormonlar, ilaçlar, toksinler gibi endojen veya ekzojen kaynaklı maddeler veya bazı fiziksel kuvvetler ile ilk temas sağlayan hücrelerdir. Bu sebeble, fizyolojik koşulların değişiminde, ilk olarak endotel etkilenir (41).

2.1.2.b. Monosit ve Makrofajlar

Köpük hücrelerinin intimada yer alması ateroskleroz için karakteristiktir. Köpüksü hücreler dolaşımdaki monosit ve makrofajlardan kaynaklanmaktadır (42). Monosit veya makrofajlar aterosklerozun hem başlaması, hem de ilerlemesinde önemli rol oynar. Aterosklerozun erken döneminde arter duvarında monositler toplanmaya başlar. İntimada modifiye LDL'yi hücre içine alan monositler, enflamasyonun önemli mediyatörleri olan makrofajlara dönüşür. Makrofajlar, lokal inflamatuvar yanıtı sitokinler, serbest oksijen radikalleri, proteazlar ve kompleman faktörlerini sentezleyerek katkıda bulunur. Makrofajların modifiye LDL'yi hücre içine almasıyla birlikte ateroskleroz için karakteristik olan köpük hücreleri meydana gelir. Ayrıca makrofajlar, metalloproteinazlar (MMP)'leri sentezleyerek plak yırtılmasına yol açabilirler (43).

2.1.2.c. Düz Kas Hücreleri

Aterogeneiz ve hipertansiyonda, düz kas hücreleri aktive olur. Aktive düz kas hücreleri çeşitli kemotaktik ajanlar ve büyüme faktörleri salgılar. Prolifere olan düz kas hücreleri kollajen ve elastin gibi matris proteinlerini üretilmeye başlar, böylece fibröz plak meydana gelir ve aterom plağının stabilitesi sağlanır (44).

2.1.2.d. Trombositler

Ateroskleroz gelişiminde trombositlerin makrofajlara göre, daha az etkin olmasına karşın, pıhtı oluşumunda major rolleri vardır (45). Trombositler; adhezyon, agregasyon ve degranülasyonu indükleyen maddeler varlığında; PDGF, FDGF (Fibroblast Derived Growth Factor), EGF (Epidermal Growth Factor) ve TGF- α (Transforming Growth Factor- α) gibi büyüme faktörlerini salgılar. PDGF, düz kas hücrelerine yüksek affinite ile bağlanarak deoksisibo nükleik asit (DNA) sentezini indükler ve bu hücrelerin proliferasyonunu stimüle eder (46). Hiperlipidemi durumunda, trombositlerin dolaşımda aktif formda bulunduğu gösterilmiştir (47). Hiperlipidemisi bulunan hastaların trombositlerinde; lipid peroksidasyonu, apoptozis ve trombosit lökosit agregatları oluşumunun arttığı bildirilmiştir (48).

2.1.3. Aterom Plağının Gelişim Evreleri

1995 yılında, Amerikan Kalp Derneği (AHA) vasküler lezyonlar çalışma grubu; plak gelişimini yağlı çizgilenmeden, komplike lezyona kadar beş ayrı faza ayırmıştır (49). Tablo 2.1'de AHA tarafından aterogenez oluşum basamaklarının sınıflandırılması gösterilmiştir.

Tablo 2.1: AHA Tarafından Aterogenez Oluşum Basamaklarının Sınıflandırılması

Plak Tipi	Plak Karakteristiği	İlişkili Klinik Sendrom
I İntimal kalınlaşma	Köpük hücrelerinin infiltrasyonu	Asemptomatik
II Yağlı çizgilenme	İnfiltrate makrofaj ve düz kas hücrelerinin içinde lipid birikimi	
III	Ekstraselüler lipid birikimi ve	
IV Aterom	Geniş ekstraselüler intimal lipid çekirdeği; makrofaj, köpük hücresi ve T hücrelerini içeren inflamatuvar hücre infiltrasyonu	Genellikle Asemptomatik, Stabil Anjina ile birlikte olabilir
Va Fibroaterom	Fibröz tabakalı aterom	Stabil Anjina Pektoris veya Asemptomatik
Vb	Lipid çekirdeğinde yaygın kalsifikasyon bulunan aterom	
Vc	Fibröz aterom veya organize mural pıhtı	
Komplike Lezyon	İntramural hemoraji ve/veya pıhtı olan yırtılmış, tip IV veya V lezyon	Akut Koroner Sendromlar veya Asemptomatik Lezyon Gelişimi

2.1.4. Aterosklerotik Plak Başlangıcı ve Dekompanzasyonu

Son yayınlara göre ateroskleroz, endotel hasarına inflamatuvar cevap nedeniyle gelişir. Damar duvarına etki eden mekanik kuvvetler dengesinin bozulmasıyla, damar duvarında zayıflama neden olur. Damar homeostazının bozulması veya enfeksiyonlar gibi immünolojik veya diğer toksik (okside LDL, homosistein (Hcy) gibi) bileşenlerin etkisiyle, inflamasyon oluşur (46,49). Kandaki makrofaj ve lenfositler lezyona olduğu tarafa göç eder. Bu hücrelerin aktivasyonu ile, enzimler, kemokinler ve büyüme faktörleri salınır. Bu inflamatuvar maddelerin, düz kas hücrelerini aktive etmesiyle, hücre dışı matriksin sentezi artar. Ateroskleroz gelişiminde klinik olarak anlamlı olan kritik basamak, çoğu LDL veya LDL orijinli lipidlerin subendotelyal alana girişi ve

birikmesidir (44,49,50). LDL, endotel disfonksiyonu olan veya hasarlı damar duvarından girer ve endotel hücresinde lipooksijenaz gibi enzimlerle okside edilir (51). LDL, aterosklerotik lezyonda makrofajlar tarafından alındıktan sonra, lipid peroksitlerine dönüştürülür.

Endotelde LDL oksidasyonu ile, endotel adhezyon molekülleri ve monosit kemotaktik protein (MCP-1) gen ekspresyonu artar. Sonuçta monositlerin endotele adhezyonunu ve intimaya göçü indükler. Subendotelyal alanda monositler, okside LDL partiküllerini LDL reseptörleri aracılığıyla gerçekleşen endositozla değil, çöpçü reseptörler aracılığıyla kontrolsüz olarak, köpük hücrelerine evrilir (49,52). Böylece ester kolesterol birikimi kolaylaşır (53). Lipidlerle doygunluktan sonra ve makrofaj ölümü öncesinde, bu makrofajlar veya köpük hücreleri çok sayıda ürünü (ester veya okside kolesterol gibi) salıverebilir. Salınan bu maddeler, endotel hasarını ilerletebilir ve aterosklerotik lezyon gelişimine katkıda bulunabilirler. Bu moleküller arasında, endotel adezyon molekülleri (VCAM-1, ICAM-1 gibi), MCP-1, Monosit Koloni Stimüle Edici Faktör (M-CSF) ve İnterlökin-2 (IL-2) sayılabilir. Makrofajlar, olası lipid birikimini engel olamk için plak içerisinde birleşerek, apoptotik ölüme uğrayabilir. Bu sırada MMP salınıp salınmadığı henüz net değildir. Makrofajın ölümüyle, hücre yüzeyinde bulunan fosfotidilserin gibi membran mikropartikülleri salınır ve güçlü prokoagülan aktivite oluşur. Plak bozunmasının ardından salıverilen partiküllerin çoğu, doku faktör aktivitesine sahiptir, trombogenez oluşumuna katkıda bulunabilir. Köpük hücresi ve aktive endotel; TNF- α , IL-1, IL-6, IF- γ gibi proinflamatuvar sitokinler ve makrofajlarla düz kas hücrelerinin proliferasyonunu arttıran büyüme faktörlerini salgılar. Özellikle IF- γ , proaterojenik ve proinflamatuvar etkin bir sitokindir (54,55). MCP-1 etkisiyle, T lenfositlerin lezyona göç etmeleri ve proinflamatuvar sitokinler salgılamaları da, aterosklerozun kronik inflamatuvar komponentine katkı sağlar (42,54). Prolifere olan düz kas hücreleri, kollajen gibi matriks proteinlerini sentezler ve fibröz plak oluşur (44).

2.2. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Aterogenezin başında ortaya çıkan endotel disfonksiyonu, tedaviyle normale gelebilir. Sıklıkla, klinik olarak ateroskleroz tanısı alındığında, birincil tedavi yerine, ikincil tedavi uygulanarak ancak hastalığın ilerlemesi önlenemez. Bu sebeple hastalığın risk faktörlerinin ve bunların KAH oluşumuna katkılarının doğru belirlenmesi, toplum

sağlığı açısından faydalı olacaktır (49). Risk faktörlerinden bazıları değiştirilebilir (sigara, fiziksel aktivite, obezite gibi) veya kontrol altına alınabilir (Diabetes Mellitus (DM), hipertansiyon(HT), enfeksiyon gibi). Bazıları da değiştirilemez faktörlerdir (aile hikayesi, yaş, genetik ve ırksal faktörler gibi) (56).

2.2.1. Klasik Risk Faktörleri

2.2.1.a. Yaş ve Cinsiyet

Erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşın üstünde olmak, KAH bakımından risk oluşturur. Kontraseptif ilaç alan veya erken menopozlu kadınlarda risk artar. Premenopoz dönemde kadında KAH riski, erkeğe göre 1/7 iken, yaş ilerledikçe bu oran birbirine gittikçe yaklaşır ve 70 yaş itibariyle eşit hale gelir (56).

2.2.1.b. Sigara Kullanımı

KAH riski, günde 20 adetten fazla sigara içenlerde içmeyenlere göre 4 kat daha fazladır. Öte yandan akut miyokard enfarktüs (AMI) riskinin, 3–6 kat daha fazla olduğu bildirilmektedir (57). Hafif içicilerde (günde <5 adet) bu risk, içmeyenlere oranla 2 kat artar. Sigaranın bırakılması; sağlıklı veya AMI geçirmiş hastalarda, yaşam süresini uzatmakta ve yaklaşık 3–5 yıl içinde KAH riskini %50–80 oranında azaltmaktadır (58). Çeşitli çalışmalarda sigara içmenin; plazma fibrinojen düzeyini, trombosit aktivasyonunu, kan viskozitesini arttırarak ve NO düzeyini azaltarak aterosklerotik riski yükselttiği gösterilmiştir. Ayrıca, tütünde bulunan kimyasal tahriş ediciler, endotel hasarı meydana getirirler. Sigara içme, HDL düzeyini azaltır ve LDL'nin oksidasyonuna ortam hazırlar. Sigara kullanıcısında, lipid profilin de değişikliklerin oluşum mekanizması, lipoproteinlerin serbest radikallere maruz kalmasıyla açıklanabilir (57).

2.2.1.c. Aile Hikayesi

Ailede birinci derece erkek akrabasının 55, kadın akrabasının 65 yaşından önce AMI veya ani ölümlerle kaybedilmesi, bireyde KAH için bağımsız risk meydana getirir (59).

2.2.1.d. Obezite ve Fiziksel İnaktivite

Obezite, özellikle gençlerde KAH için önemli bir risk faktörüdür. Vücut kitle indeksi (VKİ), 18,5–24,9 kg/m² üzerine çıktıkça, KAH riski artar. Obezite nedeniyle,

DM, hipertansiyon da ortaya çıkabilir. Ayrıca insülin direnci, dislipidemi ve abdominal obeziteyle karakterize metabolik sendrom tablosu da, KAH için yaygın risk oluşturur (59). Fiziksel aktivite, yağ dokusunu ve kan basıncını azaltırken; glukoz toleransını, kardiyovasküler ve pulmoner kapasiteyi de arttırmaktadır (60).

2.2.1.e. Diabetes Mellitus (DM) ve İnsülin Direnci

İnsülin direnci ve hiperinsülinemi, ateroskleroza sebep olan vasküler yapı değişikliklerini artırır, endotel disfonksiyonuna katkı sağlar, böylece KAH için zemin hazırlar (61,62). Artan plazma insülin düzeyi, KAH riskinde artış meydana getirir (63).

Kadınlarda DM, KAH riskini üç kat artırır. Bu risk, genç DM'lilerde daha yüksektir. Metabolik regülasyonu kötü olan tip 1 ve tip 2 DM'li hastalarda, "insulin growth factor-1" gibi büyüme faktörlerinin düzeyi artar. Bu büyüme faktörleri, hiperglisemi varlığında gelişmekte olan aterosklerotik lezyonların, fibromusküler bileşenlerinin proliferasyonunu hızlandırır. Yine de, LDL-kolesterol düzeyleri normal kalabilir. DM'lilerde tipik lipid profili; artmış total trigliserit ve azalmış HDL kolesterol ile karakterizedir. Bu profilin görülme nedeni, sıklıkla trigliseridden zengin lipoprotein metabolizmasında anormallik ve LDL yapısının bozulmasıdır. Böylece, küçük yoğun LDL ("small dense LDL", sdLDL) partikülleri meydana gelir. Ayrıca, metabolik kontrolü kötü olan DM'lilerde, serum lipoprotein (a) düzeyleri de yükselir (63).

2.2.1.f. Hipertansiyon (HT)

Artmış sistemik kan basıncı, endotel disfonksiyonuna sebep olarak aterosklerotik kalp hastalığı ve inme için risk oluşturur. Yüksek kan basıncı, endotelden salınan vazodilatörler, LDL gibi makromoleküllere karşı vasküler geçirgenliği arttıracak şekilde damarı zayıflatır. Bu arada endotelde, yine aterojenik bir madde olan "endotelin" üretimi artar (64). Yüksek kan basıncı, lökositlerin endotele yapışmasını da indükler. Sonuçta hipertansiyon, düz kas hücre proliferasyonu ve büyüme faktörlerinin salınımıyla ilişkilidir (59).

2.2.1.g. Dislipidemi

Fizyolojik koşullarda lipoproteinler, normal büyüme ve gelişmeye yardım, enerji temini ve depolanması için hücrelere lipid taşırlar. Aterogenezde özellikle önemli bir rol oynadığı bilinen LDL, damar duvarında iki yönlü lipid transportunda etkilidir (65). Yine

LDL, akut koroner sendrom vakalarında, son basamak olan pıhtı oluşumuna da katkıda bulunur. Antiaterojenik özellikteki HDL ise, aterosklerotik lezyonlardan kolesterolün uzaklaştırılmasında rol alır. Öte yandan HDL, LDL oksidasyonunu ve birikimini de inhibe eder (66).

Plazma Lp(a) düzeyleri artışı, özellikle artmış LDL düzeyleriyle birlikte ise, önemli bir risk artışına sebep olur. Fakat henüz bu riskin derecesi dökümanite edilememiştir. Serum total kolesterol düzeyi arttıkça, KAH riski arttığı kabul edilmektedir. LDL düzeyinde %1 oranında azalmanın, KAH riskini %2 azalttığı bildirilmektedir. KAH'lılarda LDL düzeyinin 100 mg/dl altında olması hedeflenir (59). Ancak son klinik çalışmalarda, LDL düzeyi istenilen sınırlarda olduğu halde, tek başına HDL düşüklüğünün de, KAH için risk oluşturduğu belirtilmektedir (67,68,69). Hipertrigliserideminin, bağımsız bir risk faktörü olduğu tartışılabilir. Ancak serum trigliserid düzeyindeki 250–500 mg/dl seviyelerinde (bazı metabolik sendrom vakalarında olduğu gibi), aterojenik dislipidemiden söz edilmektedir (59). Metabolik sendromlu bireylerde, total kolesterol referans düzeylerde olsa dahi, hipertrigliseridemi olması nedeniyle aterojenik risk vardır.

2.2.1.h. Metabolik Sendrom

Metabolik sendrom terimi, patofizyolojik olarak insülin direnci zemininde gelişen spesifik bir grup kardiyovasküler risk faktörünün bir arada toplanmasıyla ortaya çıkan klinik durumu tanımlar. Bu risk faktörlerinin her biri KAH riskini artırırken, birçok çalışmada bunların sinerjik etki oluşturdukları gözlenmiştir (70).

2.2.2. Yeni Risk Faktörleri

KAH prevalansını ve bazı hastalarda ortaya çıkan prematüre KAH nedenini açıklamak için, klasik major risk faktörleri yeterli olmamaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda bazı yeni risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak bunların bazıları geniş epidemiyolojik çalışmalarda tam kanıtlanamamış veya bazılarının modifikasyonu ile koroner hastalığında regresyon sağlanıp sağlanamayacağı tam anlaşılamamıştır.

2.2.2.a. Hiperhomosisteinemi (Hcy)

Hcy, metiyonin metabolizmasının son ürünüdür. Remetilasyon ve transsülfürasyon olmak üzere iki yolla metabolize edilir. Remetilasyon döngüsünde,

kofaktörü vitamin B12 ve kosubstratı metiltetrahidrofolat olan metiyoninsentaz enzimiyle yine metiyonin; transsülfürasyonda ise, kofaktörü vitamin B6 olan sistatyon sentaz ile sistein meydana gelir. Plazma folatıyla Hcy düzeyi arasında kuvvetli bir ters orantı bulunduğu halde; vitamin B12 ve vitamin B6 ile zayıf ilişkisi vardır (71).

Metiyonin yükleme testi, hangi yolda problem olduğunu ayırtetmekte yararlı olabilir (72). Hcy, vücutta, serbest radikal davranışı göstererek, endotel hasarı, LDL oksidasyonu ve biyolojik membran hasarı, NO düzeyinde azalma, trombosit aktivasyonu, pıhtılaşma faktörlerinin modifikasyonuna ve tromboza meyil oluşturmaktadır (73). Son yıllarda yapılan çalışmalarla, plazma homosistein düzeyinin 15- 50 µmol/L olmasıyla karakterize ılımlı hiperhomosisteineminin, artmış periferik damar hastalıkları, venöz tromboz, kardiyovasküler hastalıklar ve inme ile ilişkili olduğu anlaşılmıştır (64). Hatta Hcy seviyesi referans aralığı olan 5–15 µmol/L'nin üst sınırına yakın çeyreğinde olan bireylerde AMI geçirme riskinin yaklaşık 2–3 kat arttığı kaydedilmektedir (64,74).

2.2.2.b. Lipoprotein(a) [Lp(a)] Yüksekliği

Lp (a), Apo B–100'e disülfid bağıyla bağlanmış bir Apo(a) molekülü içeren lipoprotein olup; hem plazminojene, hem de LDL'ye benzerlik gösterir. LDL gibi köpük hücre oluşumuna katkısına ek olarak, plazminojen aktivitesini engelleyerek fibrinolizi inhibe etmesi de aterojenik aktivitesini arttırmaktadır (75). Lp(a)'nın protrombotik etkisini araştıran çalışmalar, plazminojen reseptörleriyle etkileşmesinin fibrin üzerinde plazmin oluşumunu azaltarak fibrinolizi engellediği ve hipertrombotik bir tablo yaratarak pıhtı oluşumunu kolaylaştırdığını göstermiştir (76,77). Plazma Lp(a) düzeyi >30 mg/dL ise, özellikle genç yaşta ortaya çıkan KAH ve inme için önemli bir risk faktörüdür. Lp(a), LDL metabolizmasından bağımsız olarak karaciğerden salınır LDL ile beraber artması durumunda, risk daha da artar (78).

2.2.2.c. BNP ve NT-proBNP

Natriüretik peptidler, kan basıncı, sıvı ve elektrolit dengesinin regülasyonunda yer alan hormon benzeri moleküllerdir. Natriüretik peptidlerden biri olan BNP ve bunun N-terminali, ventrikül duvarının gerilmesiyle (NTproBNP) kardiyak miyozitlerden prepro-BNP olarak salınmaktadır. Henüz nekrozun yokluğunda iskemi varlığında, ventrikül relaksasyonunun bozulması ve ventrikül içi basıncının artması sonucu BNP ve

NT-proBNP artmaktadır. Bu salınım iskeminin erken döneminde olmaktadır (79). Özellikle USAP'da, BNP ve NT-proBNP yükselir (80).

2.2.2.d. Yüksek Duyarlılıklı CRP (hsCRP)

CRP, sistemik ve lokal enflamasyonun belirteci olan bir akut faz reaktanıdır. Aterosklerozun başlangıç ve ilerlemesinde enflamasyonun önemi birçok çalışmada gösterilmiştir. İmmünolojik reaksiyonlar sırasında proinflamatuvar sitokinlerin stimülasyonuna cevap olarak, karaciğerden CRP salınımı artar. Özellikle arteriyel duvardaki makrofajlar tarafından aktive edilen IL-6, CRP düzeylerini önemli ölçüde etkiler. Erken dönem plak formasyonunda bile, damar duvarında CRP'nin varlığı, CRP'nin çeşitli vasküler, endotelial etkileri olduğunu düşündürmektedir. CRP'nin monositler üzerine kemotaktik etki yaptığı, nötrofillere hızla bağlandığı, makrofajlar tarafından modifiye LDL'nin tutulumunu arttırdığı bildirilmiştir (81). Artmış plazma CRP konsantrasyonu ve bozulmuş endotelial fonksiyon arasında güçlü ilişki ortaya konmuştur (59,69). CRP ölçümü için kullanılan geleneksel yöntemlerin saptama sınırı 3-5 mg/L'dir. Yeni geliştirilen yüksek duyarlılıklı CRP ölçüm yöntemleri 0,007 mg/L'ye kadar hassastır (82). 10 mg/L'nin üzerindeki değerlerin aktif koroner arter hastalığıyla ilişkisi bilinmekle birlikte 0,01-10 mg/L CRP konsantrasyonları da koroner arter hastalığı riskini değerlendirme açısından anlamlı bulunmuştur (83).

2.2.2.e. Enfeksiyon

Ateroskleroz ve bunun trombotik komplikasyonlarıyla ilişkisi olduğu düşünülen; "*Chlamydia pneumonia*", "*Helicobacter pylori*", "*Cytomegalovirus*", "*Herpes virus*" gibi bazı enfeksiyon etkenleri de vardır. Bu enfeksiyon ajanları şu mekanizmalarla aterosklerotik olayın gelişimine katkıda bulunabilir: Doğrudan endotel hasarı, inflamatuvar yanıt oluşturarak sitokinlerin salınımını tetiklemesi, serbest radikal oluşumunda artış, NO salınımının azalması, trombosit ve monosit aktivasyonu, fibrinojen artışı. Bu olayların sonucu vazokonstriksiyon, pıhtı oluşumu ve LDL oksidasyonudur (64,84).

2.2.2.f. Protrombotik Faktörler

Son yıllarda elde edilen klinik ve deneysel kanıtlar, trombojenik sistemik faktörlerin fokal tromboz gelişiminde anlamlı bir role sahip olduğunu göstermektedir (85).

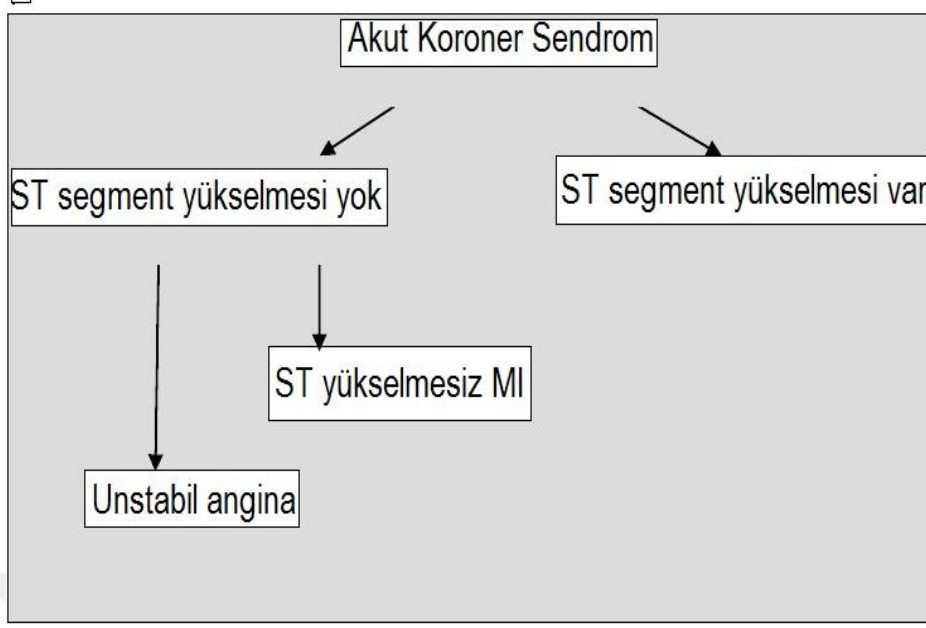
2.2.2.g. Çözünebilir CD40 Ligand (sCD40L, CD134)

CD40 ligand, trimerik yapılı, tümör nekrozis faktör ailesinden bir transmembran proteindir. Ateroskleroz ve trombozla sonuçlanan inflamatuvar işlemlere önemli katkıları vardır (85,86). Hem CD40 hem de CD40L, pek çok immünolojik ve vasküler hücre (86) ve aterom plakta gösterilmiştir (87). Trombositlerde, stimülasyon sonrasında trombosit yüzeyine hızla transloke olan CD40L, taze pıhtının artmasına yol açar. Dolaşımdaki sCD40L'nin %95 kadarı trombositlerden, geri kalanı ise daha çok lenfositlerden kaynaklanır. Ayrıca B hücresi, makrofaj, endotel hücresi, düz kas hücresinde de eksprese edilir (88). Aterosklerozda, çoğu inflamatuvar hücrelerde CD40L eksprese olup, CD40 reseptörüyle bağlanması söz konusudur. Proinflamatuvar sitokinler, inflamatuvar hücrelerde CD40 ekspresyonunu artırır (89). CD40 bağlanmasını, lökosit adhezyon molekül ekspresyonu (88) ve kemotaktik maddelerin salınımı indükler.

CD40L bağlanması da, doku faktörünün ekspresyonunu indükler (86). CD40L'nin erken aterogenezden, geç trombotik komplikasyonlara uzanan süreçte yeri vardı. sCD40L'nin, trombosit aktivasyonu, stabil olmayan plak, kardiyak nekroz belirteci olarak kullanılabilmesi düşünülmektedir (87). Hem enflamasyon, hem de trombosit aktivasyon belirteci olan sCD40L, yeni bir kardiyak belirteç olma yolundadır. Ayrıca akut koroner sendrom tedavisini takipte, tanısız bir belirteç olmasının yanında, prognoz belirteci olabileceği de umut edilmektedir (90).

2.3. Akut Koroner Sendrom Tipleri

Başvuru EKG' sindeki ST segment de değişikliklerine göre, AKS iki gruba ayrılır; ST segment yükselmesi olan veya olmayan AKS (20). Şekil 2.2 de Akut Koroner Sendrom EKG sınıflaması gösterilmiştir.



Şekil 2.2: Akut Koroner Sendrom EKG Sınıflaması

2.3.1. Kalıcı ST Segment Yükselmesi Olan Akut Koroner Sendrom

ST-segment yükselmesi olan Mİ'de tıkaçıcı ve sürekli tromboz hakimdir. Kalıcı ST segment yükselmesi genellikle koroner arterde akut total tıkanıklığıdır. Koroner arterin tam tıkanmasından 15–30 dakika sonra miyokard nekrozu gelişir. Miyokard nekrozu, subendokardiyumdan subepikarda doğru yayılır (91). Koroner trombozise, başlangıçta oklüzyon trombosit kümelenmesine bağlıdır. Sonra, fibrin erken dönemde trombosit tıkaçın sağlamlaşması için büyük rol oynar (92). Fibrinolitik tedavi veya primer anjiyoplasti ile hızlı, tam ve kalıcı rekanalizasyon sağlanması hedeflenir.

2.3.2. Kalıcı ST Segment Yükselmesi Olmayan Akut Koroner Sendrom

AKS kliniği olup, kalıcı ST segment yükselmesi olmayan hastalar, UASP ve NSTEMI hastaları olarak iki gruba ayrılırlar. Patofizyolojileri, klinik tabloları ve tedavi yaklaşımları aynı olduğu için birlikte değerlendirilirler.

STE-AKS'den sorumlu lezyon, sıklıkla yırtılmış veya erozyona uğramış plak içinde tam tıkanıklığa yol açmayan trombosit zengin, beyaz trombüstür (93). EKG'de ST segment çökmesi, geçici ST segment yükselmesi (<20 dk) veya T dalga değişiklikleri görülebilir. USAP veya NSTEMİ'li hastalarda ölüm veya reinfarktüs riski

ilk 30 gün içinde yaklaşık %10'dur. NSTEMI-AKS'li hastaların yaklaşık % 35- 50'sinde medikal tedaviye rağmen tekrarlayan iskemik olaylar görülebilir (93,94).

USAP, kararlı anjina ve Mİ arasında bulunan bir sendromu tanımlar. Göğüs ağrısı, EKG ve kalp enzimleri ile Mİ tanısının dışlanması temeline dayalı olarak konulan klinik bir tanıdır. USAP, 20 dakikadan uzun süren istirahat anjinası, son iki ay içerisinde başlayan ciddi egzersiz anjinası veya var olan stabil anjinanın son zamanlarda şiddetinin artması şeklinde ortaya çıkabilir (26,95). STE-AKS hastalarında, troponin ve veya kreatinin kinaz (CK)-MB gibi kardiyak enzim seviyelerine bakılarak USAP ya da NSTEMI tanısı konur. NSTEMI'de USAP'nın aksine oklüzyon süresi daha uzun ve kardiyak enzimler anlamlı olarak yüksektir. Hastaların büyük kısmında Q dalgası gelişmez. Ancak vakaların %2 ile %15'inde Q dalgası gelişebilir (90,94). Kardiyak troponin T veya troponin I daha duyarlı ve spesifik miyokardiyal nekroz göstergeleridir. AKS düşünülen hastalarda az miktarda nekroz normal veya normalin üst sınırlarında saptanan CK veya CK-MB değerleri ile saptanamamaktadır. CK-MB artışı olmaksızın kardiyak troponinlerde artış gözlenmesi “minimal miyokardiyal hasar” olarak adlandırılmıştır. Bu kavram klinik olarak önemlidir, çünkü klinik sonuç ve tedavi seçiminde pratik öneme sahiptir (26,95).

2.4. Klinik

AKS düşünülen hastanın başvurusu esnasında detaylı ve hedefe yönelik bir hikâye, fizik muayene ve EKG sonrası tanısal testlere başvurularak (kardiyak belirteçler, görüntüleme yöntemleri) nihai tanının bir an önce konulması acil servis doktorunun en ana görevlerinden birisidir (97).

2.4.1. Hikaye

AKS'nin tüm klinik çeşitlerinde en ana ve ortak semptom göğüs ağrısıdır. Tipik stabil anjina; retrosternal veya sol prekordiyal yerleşimli, yanma-sıkıştırma-baskı tarzında, sol kola-çeneye-sırtta yayılım gösterebilen, bazen nefes darlığı, terleme, basdönmesi, çarpıntı, bulantı ve kusma yakınmalarının eşlik ettiği ve 5-10 dakika süren ve nitrate cevap verebilen bir ağrı tipindedir (98,99). AKS'ların bir alt grubu olan “USAP tanımlamasında” 4 farklı ağrı kategorisi tanımlanmaktadır. Tablo 2.2'de USAP'da ağrı kategorisi gösterilmiştir (100).

Tablo 2.2: USAP'da Ağrı Kategorisi

1- İstirahat anjinası: Anjina istirahat halinde başlar ve genellikle 20 dk'dan uzun sürelidir.
2- Yeni başlayan anjina: Son 2 ay içinde gelişmiş ve Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti Sınıflaması (CCS)' na göre en az sınıf 3 şiddetinde anjina .
3-Artan (Kresendo) anjina: Daha önce stabil anjina pektoris olarak tanımlanan olgularda, anjinanın daha sık, daha uzun süreli ve daha az eforla oluşması (2 ay)
4 -Enfarktüs sonrası anjina: AMI sonrası ilk 15 gün içinde anjina olması

USAP tanısı için kriterler göğüs ağrısının süre ve şiddetinin değerlendirildiği Kanada Kardiyovasküler Derneği Sınıflandırılması ve Braunwald USAP klasifikasyonu göre yapılmıştır. Tablo 2.3 ile 2.4'de gösterilmiştir.

Tablo 2.3: Kanada Kardiyovasküler Derneği sınıflandırma sistemi tarafından tanımlanan Anjina Pektoris derecelendirmesi (101).

Sınıf I: Yürümek veya merdiven çıkmak gibi günlük aktiviteler anjinaya neden olmaz. Uzun, hızlı ve yorucu işlerden sonra anjina gelir.
Sınıf II: Günlük aktivitede hafif kısıtlanma. Hızlı yürüyüş veya hızlı merdivenden tırmanırken, yokuş veya merdiven çıkarken, yemek sonrası yürürken veya merdiven çıkarken, soğuk havada, rüzgârda, duygusal stres altında, ya da uyandıktan sonraki ilk birkaç saat içinde anjina oluşur. Normal şartlar altında 100 metre yürüyüşten veya 1 kat merdiven çıktıktan sonra anjina oluşur.
Sınıf III: Günlük fiziksel aktivitede belirgin kısıtlanma. Normal şartlar altında 50–100 metre yürümekle ve 1 kat merdiven çıkmakla anjina oluşur.
Sınıf IV: Rahatsızlık hissetmeden hiçbir fiziksel aktivitenin yapılamaması. İstirahat anjinası görülebilir.

Tablo 2.4: Braunwald USAP Klasifikasyonu (102)

	Klasifikasyon	A. Sekonder USAP	B. Primer USAP	C. MI sonrası USAP (<2 hafta)
I	Şiddetli veya artan şiddette anjina	IA	IB	IC
II	Subakut istirahat anjinası (>48 saat sonra)	IIA	IIB	IIC
III	Akut istirahat anjinası (48 saat içinde)	IIIA	IIIB	IIIC

USAP'ta göğüs ağrısı 15–30 dakika sürer. Dilaltı nitratlara 1–3 dakika içinde cevap verir. STEMI ve NSTEMI ise yanıt vermez. STEMI ve NSTEMI'de başlangıç çoğu zaman anidir ve akut olarak başlayan göğüs ağrısı veya rahatsızlık hissi, ilk semptom olabilir. Göğüs ağrısı, 30 dakikadan uzun, genellikle 1–2 saat sürer (98,99).

AMI'lı hastaların yaklaşık yarısında anksiyete, bulantı, kusma, terleme, halsizlik, ölüm korkusu, baş dönmesi, bayılma gibi şikayetler, göğüs ağrısına eşlik eder. Kadınlar, yaşlılar ve diyabetik hastalar AKS açısından değerlendirilirken semptomlar daha gizli ve silik olabileceğinden daha dikkatli olunmalıdır (100, 103). Semptomlar çok değişik şiddet ve karakterde olabilirler. Hastalar tipik göğüs ağrısı dışında AKS semptomu olarak pek çok değişik şikâyetle başvurabilirler. Anjina eşdeğeri olarak tanımlanan bu semptomlar arasında sırt ağrısı, karın ağrısı, nefes darlığı, bulantı kusma, diaforez, senkop, huzursuzluk ve baş dönmesi gibi non spesifik şikayetler vardır. AKS şüphesi bulunanlarda özgeçmişte altta yatan hastalıklar, ilaç kullanım öyküsü, ailede KAH öyküsü mutlaka sorgulanmalıdır. HT, hiperlipidemi, sigara içimi gibi klasik risk faktörleri, akut iskemi lehine zayıf tahmini değere sahip olup, DM ve kalp dışı vasküler hastalıklar, prognostik öneme sahip majör risk faktörleridir. DM ve HT öyküsünün olması kötü klinik seyir ile ilişkilidir (26,98, 99).

2.4.2. Fizik Muayene

AKS'de tanı koydurucu spesifik bir muayene bulgusu yoktur. Ancak komplikasyonların tanınmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde yararlı fizik muayene bulguları mevcuttur. Fizik muayenenin esas amacı kontrolsüz hipertansiyon, hipertiroidi gibi iskemiye arttıran nedenleri, akciğer hastalıkları gibi eşlik eden hastalıkları ve hemodinamik dengesizlikler sol ventrikül disfonksiyonuna ait bulguları saptanmaktır. AKS şüphesi olan her hastanın vital bulgularına bakılmalıdır. Hipotansiyon ve organ hipoperfüzyonuna ait bulgular, acil durum olarak kabul edilen kardiyojenik şoku düşündürmelidir. Literatürde kardiyojenik şokun daha çok STEMI'nda görüldüğü bildirilmektedir (104).

Fizik muayenede sol ventrikül disfonksiyonunu gösteren bulguların olması (raller, S3, gallop ritmi) kötü prognostik bir göstergedir. Periferik arterlerde nabız defisiti veya üfürüm olması da ekstra kardiyak vasküler bir hastalığa işaret eder ve koroner arter hastalığının daha ciddi olduğunu gösterir. Kardiyojenik şok NSTEMI hastalarının %5'inde görülür ve mortalite oranı %60 civarındadır (104,105,106).

2.4.3. Elektrokardiyografi

AKS kliniği ile başvuran olgularda başvuru EKG'si gerek tanı koyduruculuk ve gerekse risk belirlenmesi yönünden önemli bir yöntemdir. EKG, hasta acil odasına geldikten sonra, ilk tıbbi temastan sonraki 10 dakika içinde çekilmeli ve yetkin bir hekim tarafından yorumlanmalıdır (107,108).

Eğer varsa, daha önceki EKG'ler ile karşılaştırma yapılması sol ventrikül hipertrofisi bulunan veya daha önce Mİ geçirmiş, eş zamanlı kalp hastalıkları bulunan kişilerde özellikle değerlidir. EKG kayıtları en az 6 ve 24 saatte ve göğüs ağrısının semptomların yeniden ortaya çıkması durumunda yinelenmelidir. Taburcu olmadan önce EKG çekilmesi önerilir. AMI'lı hastaların ancak %50'sinin ilk EKG'leri tanı koydurucudur (7). Acil servise başvuruda AKS olan hastalarda çekilen ilk EKG'nin %20 olasılıkla normal olabileceği unutulmamalıdır. Hastalar seri EKG takipleri ile izlenmelidir (109,110).

Kalıcı (>20 dakika) ST yükselmesi farklı tedavi gerektiren STEMI varlığını düşündürür. STEMI'nde akut dönemde ST segmentinde yükselme ve T dalga sivriliği,

kontralateral derivasyonlarda resiprokal değişiklikler diyagnostikdir. Tipik göğüs ağrısı varlığında ST segment yüksekliği, AMI tanısında yüksek özğüllüğe ve duyarlılığa sahiptir. EKG'de arka arkaya en az iki derivasyonda ve 1mm'den fazla ST segment yüksekliği akut transmural miyokard enfarktüsünün tipik bulgusudur. ST segment elevasyonu birinci saatinde en yüksek düzeye ulaşır ve 10–20. saatte izoelektrik hatta döner (111) .

Ancak ST segment yüksekliğinin sol ventrikül anevrizması, perikardit, erken repolarizasyon, Wolf Parkinson White (WPW) sendromu ve miyokarditlerde de görülebileceği ayırıcı tanıda göz önünde bulundurulmalıdır (112).

Hiperakut dönemi takiben akut dönemde, R dalgası amplitidünde azalma görülür ve patolojik Q dalgası belirir. ST segmenti izoelektrik hatta dönmeye ve T dalgası negatifleşmeye başlar. Subakut dönemde T dalgası negatiftir ve QS paterni gelişir. Patolojik Q dalgası amplitidü 1 mm'den yüksek ve genişliği 40 ms veya daha fazladır. Semptomların başlangıcından 10–20 saat sonra ortaya çıkabilir (114). ST elevasyonu olmayan MI'lı hastaların %30'unda ST segment depresyonu görülür. ST segment depresyonu ve T dalga negatifliği, subendokardiyal iskemiye işaret eder. İstirahat sırasında semptomlara eşlik eden geçici ST segment değişiklikliğinin olması ve semptomların kaybolması ile bu değişikliklerin de ortadan kalkması, akut iskeminin güçlü bulgusudur. Hastalarda belirti verdiğinde ek EKG çekilmeli ve belirti vermediği durumlardaki EKG ile karşılaştırma yapılmalıdır.

Endokardiyal iskemide, ST segmentinde depresyon, epikardiyal iskemide ST segmentinde yükselme görülür. Yüksek, sivri T dalgası da transmural iskemi işaretidir (112). Angina sırasında EKG'de iki veya daha fazla komşu derivasyonda ESC'ye göre 1 mm'den fazla ST segment çökmesi ACC/AHA'ya göre 0.5 mm'den fazla çökmesi USAP için tipiktir.

Daha az özgül olmakla birlikte dominant R dalgası olan derivasyonlarda ESC'ye göre 1 mm'den fazla ACC/AHA' ya göre 2 mm'den fazla T dalga negatifliği de USAP için tipiktir. Göğüs derivasyonlarında derin, simetrik negatif T dalgaları çoğunlukla proksimal sol ön inen arter lezyonunu gösterir. Geçici dal blogu örneği gelişmesi de USAP rastlanan bir bulgu olabilir.

Sol dal bloğunun mevcudiyeti EKG de ön duvar MI bulgularını maskeler. Göğüs ağrısı ile birlikte yeni gelişmiş sol dal bloğu AKS lehinedir. EKG’de akut STE veya yeni gelişmiş sol dal bloğu olan hastalar reperfüzyon tedavisinden fayda görecekları için EKG’nin hastanın gelişinden itibaren ilk 10 dk içinde çekilmesi ve değerlendirilmesi önerilmiştir (111).

EKG’deki anormal bulgulara göre kardiyak iskemik olay ve ölüm riskinin değiştiğini öne süren çalışmalar mevcuttur (113,114). Bir çalışmaya göre ilk EKG’de T dalgası negatifliği görülen hastaların %5,5’inde mortalite veya reenfarkt gelişirken ST segmentinde çökme ve yükselme olan hastalarda bu oran %12.4 olarak saptanmıştır (115).

2.4.4. Kardiyak Belirteçler ve AKS Tanısındaki Rollerı

Miyosıt hasarı oluştuğu zaman, sarkolemmal zarın bütünlüğü bozulmakta ve hücre içindeki makromoleküller önce interstisyuma daha sonra da mikrosirkülasyon ve lenfatikler yolu ile dolaşıma karışmaktadır (116). Bu belirleyicilerin dolaşımda görülme hızı ve zamanları, hücre içi lokalizasyonları, molekül ağırlıkları, lokal mikro dolaşım, kandan eliminasyon hızları gibi farklı faktörlerden etkilenir. Proteinin hücre içindeki yeri miyokardiyal hasar sonrası dolaşıma katılım hızını etkiler. Bu sebeple hücre içerisinde serbest halde bulunan sitozolik proteinler, miyositlerdeki hasarı takiben dolaşımda daha erken belirir ve daha erken pik değerine ulaşır (117, 118). Miyokardiyal proteinin kardiyomiyosıt, kardiyak interstisyum ve kandaki konsantrasyon farkı ne kadar fazlaysa hasar sonrası geçirgenliği artmış plazma membranından dolaşıma geçmesi de o kadar hızlı olmaktadır. Buna karşılık bağılı olarak bulunan proteinlerin dolaşıma geçmeleri için önce hücre içinde proteoliz ile serbestleşmeleri gerekir. Bu nedenle sitozolik proteinlere göre kana geçme hızları daha yavaştır ve pik değerine daha geç ulaşırlar. İdeal bir kardiyak belirteçte bulunması gereken özellikler Tablo 2.5’de gösterilmiştir (116, 117, 118).

Tablo 2.5: İdeal Bir Kardiyak Belirteçte Bulunması Gereken Özellikler

1)Optimal bir özgünlük için; biyokimyasal belirteçlerin miyokardda yüksek oranda bulunması buna karşılık miyokard dışı ve serumda hiç bulunmaması gerekir.
2) Optimal duyarlılık içinse miyokard hasarını takiben süratle seruma çıkması ve serumdaki miktarı ile hasarın derecesi arasında uyum olması gereklidir.
3) Ayrıca ölçüm metodunun kolay ve ucuz olması ve serumda tanıya olanak sağlayacak kadar yeterli sürede kalması şarttır.
4) Uzun süre saklama koşullarında stabil olmalı. Miyokard hasarı olmayan hastalarda saptanmamalıdır.

Uzun yıllar boyu miyokard nekrozu tanısında CK, AST veya LDH gibi stoplazmik enzim seviyeleri aracılığıyla katabolik aktivite ölçümü kullanılmıştır. Daha sonra kardiyak spesifiteyi arttırmak için miyokard dokusunda yoğun olarak bulunan CK-MB, LDH-1 gibi izoenzimler kullanılmaya başlanmıştır. Son yıllarda ise CK-MB aktivite ölçümleri yerine CK-MB kütle ölçümleri tercih edilmiştir (119). Günümüzde AKS tanısında kullanılan başlıca enzimler, CK-MB, miyogloblin, troponin T-I'dır (119). Ayrıca immünassay testlerindeki gelişmelere bağlı olarak non enzimatik yapısal proteinler kullanılmaktadır. Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinler, miyozin hafifi zincirleri, miyozin ağır zincirleri ve glikojen fosforilaz izoenzim BB henüz araştırma aşamasındadır.

2.4.4.a. Kreatin Kinaz

Kreatin kinaz, herbiri 43.000 dalton ağırlığında iki monomerden oluşan bir enzimdir. Elektrooretik yöntemle 3 izoenzimi tanımlanmıştır. Kreatin kinaz alt tipleri Tablo 2.6'da gösterilmiştir.

Tablo 2.6: Kreatin Kinaz Alt Tipleri

1- MM izoenzimi: İskelet kası ve miyokarda.
2- MB izoenzimi: Çogunluğu miyokardda, %1–3 iskelet kasında.
3- BB izoenzimi: Beyin ve böbreklerde bulunur.

Normal miyokardın CK-MB aktivitesi ise iskelet kasıyla aynıdır. Bu nedenle tanısız duyarlılığı düşüktür. CK-MB ölçümleri miyokard hasarı için spesifik olmakla birlikte iskelet kasında yaklaşık %3 oranında CK-MB izoenzimi de bulunabilmektedir. Bu nedenle kardiyak spesifiteyi artırmak amacıyla bir CK-MB rölatif indeksi kullanılması önerilmiştir (120). CK-MB indeksi = $(\text{CK-MB} / \text{Total CK}) \times 100$.

Bazı araştırmacılar CK-MB indeksinin %2,5'in üzerinde olmasının miyokard hasarı lehine bir bulgu olduğunu belirtmişlerdir (120). Ancak yakın zamanda yapılmış bazı çalışmalarda miyokard hasarına bağlı CK-MB yükselmesinin %2 kadar düşük oranlarda bile olabileceği gösterilmiştir (121).

CK-MB aktivitesi kardiyak hasarda CK-MB kütle ölçümüne göre daha özgün ve daha duyarlı bulunmuştur (122). AMI'da göğüs ağrısı başlangıcından itibaren 4–10 saat içinde yükselmesi ve miyokard hasarına daha özgün olması geçmişte AMI'da CK-MB'nin altın standard olmasını sağlamıştır (123). CK-MB pik serum değerlerine 24 saatte yükselir ve 2–3 gün içinde normale döner. Bu nedenle 4–6 saatte bir kardiyak enzim takibi yapılması uygun yaklaşımdır. CK ve CK-MB'nin seri ölçümleri ile enfarktüs büyüklüğü ve yaygınlığının tahmin edilebileceği gösterilmiştir (98). Sonuç olarak başka birçok durumda da serum CK-MB değerleri yükselmektedir (kas hastalıkları, travma, renal klerensin düşük olduğu durumlar, peripartum evre, bazı akciğer, tiroid ve prostat tümörleri, vb.). CK-MB kalbe özgün olmayıp, ideal bir belirteç değildir.

2.4.4.b. Miyogloblin

AMI tanısında kullanılan eski belirteçlerindendir. Miyogloblin miyokarda özgü olmamakla birlikte en erken dönemde yükselen hassas bir biyokimyasal belirteçtir. Miyogloblin kalp ve iskelet kasında bulunur ve yaklaşık 17000 dalton ağırlığındadır. Miyokard enfarktüsünde göğüs ağrısı başlangıcından itibaren 2–4 saat içinde yükselir ve 6–10 saat içinde tüm AMI hastalarında yüksek saptanır, 12 saatte pik serum seviyelerine ulaşır.

Hızla böbreklerden atılır ve 24 saat sonra normal seviyelerine döner. Enfarkt büyüklüğünü ve reperfüzyonu değerlendirmede yararlıdır (124,125). Miyogloblinin miyokard hasarını belirlemede sensitivitesi oldukça yüksek olmasına rağmen kardiyak spesifitesinin düşük olması nedeniyle tek başına ölçümü, diagnostik olmayan EKG ile başvuran iskemik göğüs ağrılı hastalarda AMI tanısı koymada yeterli olmayıp, seri CK-MB, cTnT veya cTnI ölçümleriyle desteklenmelidir (107). Son çalışmalarda miyokardiyal nekrozun biyokimyasal belirteçleri olan troponin I ve T'ye kıyasla, enflamatuvar sitokinler, hücrel adhezyon molekülleri, akut faz reaktanları, plak destabilizasyonu ve rüptürüne ait belirteçler ve miyokardiyal gerilmeye ait belirteçlerdeki artışların daha hızlı olduğu gösterilmiştir. Bu belirteçlerin hastanın toplam riskinin daha erken saptanmasını sağlayarak yüksek riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (126).

2.4.4.c. Troponin

Troponinler sadece çizgili kaslarda bulunur ve çizgili kasın kalsiyuma bağlı kasılma sürecinin regülasyonunda rol oynar. Kas hücresinin ince flameni aktin, tropomiyozin ve troponinden meydana gelir. Aktin, G aktin monomerlerinin helikal formasyonu ile oluşur. Tropomiyozin uzun ince yapıdadır ve aktinin uzunluğu boyunca onun etrafını sarmal şeklinde sarar. Troponin kompleksi tropomiyozin boyunca 40 nm aralıklarla lokalizedir. Bu kompleks aktin ve miyozin ilişkisini düzenleyerek kas kontraksiyonunun hızını ve gücünü regüle eder (127,128). Üç çeşit kardiyak troponin mevcuttur: kardiyak troponin I (cTnI), kardiyak troponin T (cTnT) ve kardiyak troponin C (cTnC). Tablo 2.7'de gösterilmiştir.

Tablo 2.7: Troponin Alt Tipleri

1) Troponin C, Ca ⁺⁺ 'u bağlayan komponent
2) Troponin I aktine bağlanan, aktomyozin ATP'azı inhibe ederek aktin miyozin etkileşimini engelleyen komponent
3) Troponin T ise tropomyozine bağlanarak troponin kompleksini ince flamene bağlayan komponent

Ca⁺⁺, troponin C'deki reseptöre bağlanır ve troponin subünitinin konfigürasyonunda spesifik değişiklik yaparak tropomyozini aktindeki tropomyozin bağlanan bölgeden uzaklaştırır ve böylece aktin ile miyozin ilişkisi kalkar, kasılma meydana gelir (127,128).

Troponin T, 37000 dalton ağırlığında asimetrik bir moleküldür. Troponin I, 24000 dalton ağırlığındadır. Dolaşımdaki seviyeleri çok düşüktür. Troponin T'nin büyük kısmı troponin kompleksine bağlı ise de %6'sı sitozolde erimiş halde bulunur. Troponin I'nın %3'ü sitozoldedir. Büyük bir bölümü de kontraktıl yapı içindedir. AMI sonrasında günlerce serumda yüksek tespit edilmesi, kontraktıl apparatusun uzun sürede çözünmesinden kaynaklanmaktadır (121,127,128). Troponin yüksekliği 7-14 gün olmak üzere devam edebilir. Bu da hücre nekrozunun göstergesidir. Troponin yüksekliği süresi ve enfarkt büyüklüğü, enfaktın tipi ve terapinin tipi arasında bir ilişki bulunmamaktadır (129).

Ağırlığı fazla olmasına rağmen birçok çalışmada AMI'nın da troponin T'nin I'dan daha erken yükseldiği gösterilmiştir. Bu durum belki de sitozolik havuz oranının fazla olmasındandır. Miyozitteki konsantrasyonu daha fazla olduğu için troponin T'nin yükselme konsantrasyonu troponin I'dan rölatif olarak daha yüksektir (130). cTnT, AMI sırasında bifazik salınım kinetiği gösterir. İlk pik, semptomların başlangıcından itibaren ilk 24 saatte, ikinci pik ise yaklaşık 4. günde görülür. cTnI ise genellikle monofazik bir salınım kinetiğine sahiptir. Ancak bazı hastalarda ikinci serum piki de görülebilmektedir. cTnT daha komplekstir. Bu kardiyak form, iskelet kasında neonatal gelişim sırasında ve doku hasarı varlığında ortaya çıkmaktadır (128). cTnT ve cTnI

AMI'nın 3–12. saatlerinde kanda yükselmeye başlar, 4–8 saatte sensitivite ve spesifiteleri %93-100'e ulaşır. 12–24. saatlerde pik yaparlar. cTnI 7–10 günde, cTnT ise 10–14 günde normale döner. Birçok çalışmada muhtemelen sitozolik komponentine bağlı olarak cTnT'nin cTnI'ya göre biraz daha erken yükselmeye başladığı gösterilmiştir (131,132). Miyokard hasarında kullanılan enzimlerin özellikleri Tablo 2.8'de gösterilmiştir.

Kronik böbrek yetmezliği (KBY) olan hastalarda miyokard hasarı olmaksızın cTnT yükselebilir ve yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir. Bu nedenle AMI şüphesi olan böbrek yetmezlikli hastalarda cTnI daha güvenilir bir belirteçtir.

Ayrıca kardiyak troponinler, KKY, siroz, ciddi hipertansiyon, ağır egzersiz, kardiyoversiyon, kardiyak ablasyon, ICD elektriksel uyarı, ağır perikardit, miyokardit, kemoterapotik bazı ilaçların (Adriamisin gibi) toksik etkileri, kardiyak kontüzyon ve kardiyak cerrahi sonrası da yükselebilir. Troponin yüksekliği, kardiyak olay riskinde ve mortalitede kötü prognoz işareti olarak kabul edilir (114,133).

Tablo 2.8: Miyokard Hasarında Kullanılan Enzimlerin Özellikleri

GÖSTERGE	Moleküler ağırlık (Da)	İlk değerlendirme zamanı (saat)	Pik değere ulaşma zamanı(saat)	Normale dönüş zamanı
Miyogloblin	17800	1–4	6	12–24 saat
cTnI	23500	3–12	24	7–10 gün
cTnT	37000	3–12	12–48	10–14 gün
CK-MB	86000	3–12	24	48–72 saat
CK-MM (doku)	86000	1–6	12	38 saat
CK-MB (doku)	86000 2–6	2–6	18	bilinmiyor

2.4.5. Ekokardiyografi Ve Noninvazif Miyokard Görüntülemesi

Sol ventrikül sistolik fonksiyonu iskemik kalp hastalığı olan hastalarda önemli prognostik değişkenlerden biridir ve ekokardiyografi ile hızlı ve doğru bir şekilde değerlendirilebilir. Deneyimli ellerde, iskeminin gerilemesi ile kaybolan sol ventrikül duvarındaki geçici hipokinetik ve akinetik alanlar saptanabilir. Bununla birlikte ayırıcı tanıda önemli olan aort diseksiyonu, pulmoner emboli, aort stenozu ve hipertrofik kardiyomyopati gibi durumlar saptanabilir (134).

Göğüs ağrısı ile başvuran fakat EKG değişikliği veya MI bulgusu olmayan hastaların ilk değerlendirmesinde, istirahat miyokard sintigrafisinin faydalı olduğu gösterilmiştir (135).

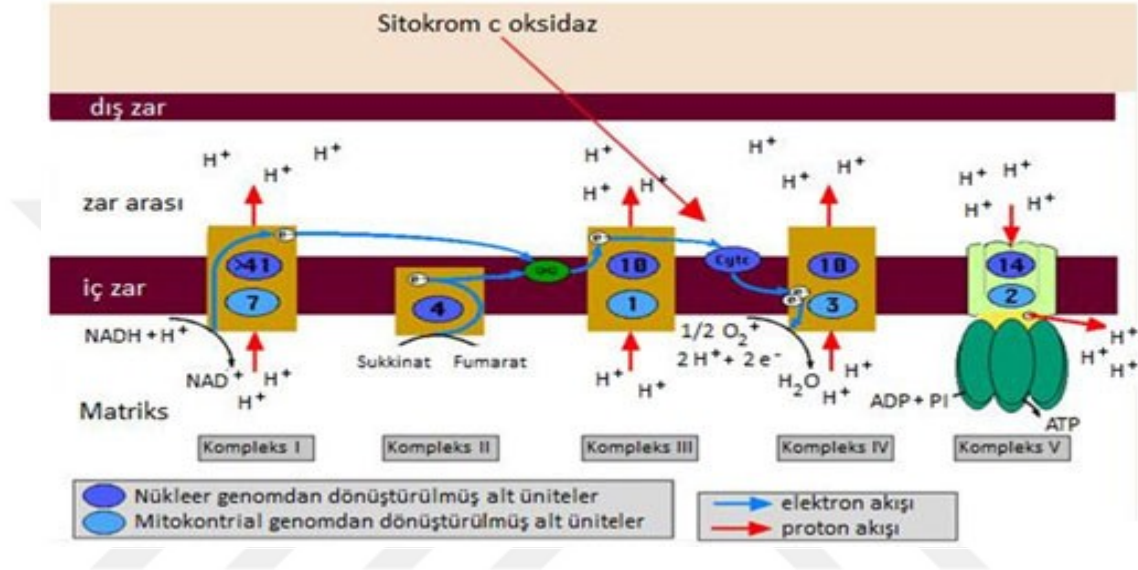
2.5. Tedavi

AMI nedeniyle meydana gelen ölümlerin yarısı, hastaneye ulaşmadan olur Hastane öncesi acil tedavi ilkeleri; ağrının azaltılması ve hayatı tehdit eden aritmilerin önlenmesidir. AMI'da ilk saatlerde başlıca ölüm nedeni ventriküler fibrilasyondur. Bu nedenle ilk saatlerde monitorizasyon ve defibrilatörün hazır tutulması önemlidir. Acil servise başvuran hastalara süratle hikaye, fizik muayene, EKG yardımı ile tanının konması gerekir. Yüksek riskli hastalar KYBU yatırılmalıdır. Kardiyak belirteçlere bakılmalı ve 4–6 saat aralıklarla EKG kardiyak belirleyici takibi yapılmalıdır. İlk 4–6 saat içinde başvuran EKG'de STEMI olan hastalara trombolitik tedavi verilmelidir. Trombolitik tedavinin başarısız olduğu durumlarda primer PTCA yapılmalıdır. USAP'ta total koroner oklüzyon olmadığı için trombolitik tedavi verilmez. Plak içi kanamayı arttırarak klinik tablonun ağırlaşmasına neden olabilir (20).

2.6. Serbest Radikaller

Serbest radikaller dış yörüngelerinde bir veya daha fazla eşleşmemiş elektron bulunduran moleküllerdir. Son yıllarda birçok hastalığın patofizyolojisinden sorumlu tutulmaktadır. Oldukça aktif olan bu moleküller, özellikle demir gibi geçiş metallerinin varlığında ortaya çıktıkları gibi birçok ağır metallere maruz kalınımında ayrıca metilmalonik asid ve aminolevulinik asid gibi toksik maddelerin artış durumlarında da miktarları yükselebilmektedir (136).

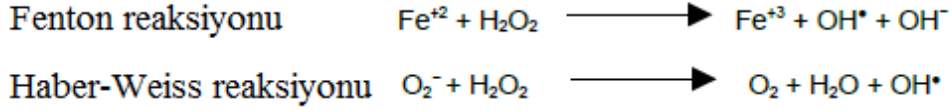
Oksijen yaşam için gereklidir. Oksidasyonunun çoğunluğu hücre içimoleküllerin iki elektronun NAD (Nikotinamid adenin dinukleotid) veya FAD (Flavin adenin dinukleotid) gibi uygun alıcılara transfer edilmesiyle oluşur. Oksijenin suya redüksiyonu, oksijene güçlü bir şekilde bağlanan sitokrom c oksidaz tarafından katalizlenir ve bu son reaksiyondur. Şekil 2.3’de elektron transport zinciri ve sitokrom c oksidaz gösterilmiştir.



Şekil 2.3: Elektron Transport Zinciri ve Sitokrom C Oksidaz

Bu işlem sırasında herhangi bir ara ürün oluşmaz. Ancak oksijenin elektronik yapısı her defasında bir elektron eklenmesi ile redüksiyon oluşturmaya yatkın olduğu için ortaya oksijen radikalleri denilen hüresel hasara neden olabilen ürünler çıkar (137). Radikal; oldukça etkin, eşleşmemiş elektronu dış yörüngesinde bulunduran bir molekül olarak tanımlanır. Bu yörüngeyi tamamlamak için başka bir molekülden bir elektronun koparıldığı zincirleme reaksiyonlara yol açar. Oksijene her defasında elektron transfer edilmesi süperoksit anyonu, hidrojen peroksit (H_2O_2) ve hidroksil iyonu (OH^-) gibi serbest radikalleri oluşumuna neden olur. Bunlar içerisinde hidroksil radikali; lipid peroksidasyonu ve diğer toksik radikalleri oluşturduğu için şüphesiz en tehlikeli serbest radikaldir (138). Hidrojen peroksit tek başına bir serbest radikal olmamasına karşın, Fenton veya Haber Weiss reaksiyonları yoluyla demir (Fe) veya

bakır (Cu²⁺) varlığında hidroksil radikal oluşumuna yol açar (137,138). Şekil 2.4 gösterilmiştir.



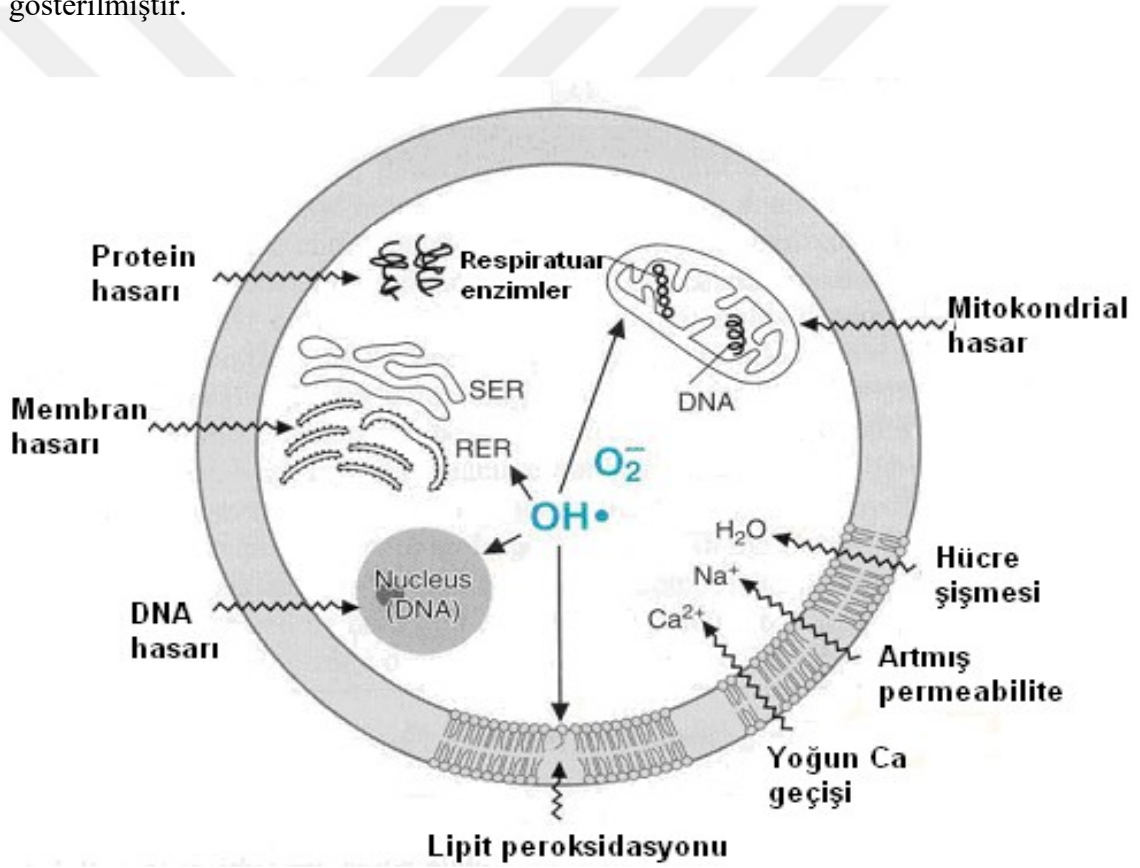
Şekil 2.4: Hidrojen Peroksitten Hidroksil İyonu Oluşumunu Katalizleyen Reaksiyonlar

Hücredeki oksidatif işlemler genellikle elektronların oksijene su oluşturmak amaçlı bir ara ürün salınmaksızın transferi ile sonuçlanmasına karşın, az miktarda oksijen radikali elektron transfer reaksiyonlarından kaçarak oluşur. Metal katalizi reaksiyonlara OH radikali veya demir-oksijen türleri membrandaki çoklu doymamış yağ asitlerine saldırarak lipid peroksidasyonuna neden olabilir. Ayrıca malondialdehid (MDA) gibi reaktif aldehydler ortaya çıkar (137).

Sitokrom P450 sistemi de endoplazmik retikulumda oksijen radikalleri üretebilir. Oksijen radikalleri aynı zamanda bakteriyel infeksiyon gibi inflamasyon olayları sırasında hücrelerde üretilir. Bakteriyel infeksiyonlarla mücadele için oksijen radikalleri fagositler tarafından üretilip salınarak, işgalci bakteriler solunum patlaması olarak bilinen işlemlerle öldürülürler. Akut infeksiyonda oksijen radikallerinin üretilmesi ve bakterinin öldürülmesi etkin bir işlem iken, uzamış infeksiyonlarda fagositlerin ölmeye başlamasına bağlı salınan toksik oksijen radikalleri çevre hücreleri de etkiler. Ayrıca kozmik radyasyon, kimyasal madde, ilaçların alınması ve sigara kullanımı reaktif oksijen türlerinin oluşmasına öncülük eder (139).

Reaktif oksijen türleri hücrelerde bulunan her sınıftan temel makromoleküllerle etkileşip hasar yapabilirler. Plazma ve membranda bulunan fosfolipidler; hidroksilradikali ile çoklu doymamış yağ asidinden bir hidrojenin koparılması ile başlayan lipid peroksidasyonuna çok hassastırlar. Oluşan lipid radikalleri, oksijen ile etkileşip lipid peroksit radikallerini ve MDA'yı oluştururlar. MDA suda çözünür bir molekül olup kandaki düzeyleri ölçülebilir. Lipid peroksidasyonunun en önemli etkisi, membran geçirgenliğini arttırmak yoluyla, kalsiyum ve diğer iyonların hücre içine geçmesi sonucu hücrede şişme meydana getirmesidir. Benzer bir geçirgenlik artışı da hücre organel membranlarında oluşarak, iyon dağılım bozukluğu ve hücre içi harabiyet

meydana getirir. Örnek olarak mitokondriyal kalsiyum birikimi apoptozisi tetikleyebilir (138). Oksijen radikallerinin en önemli etkisi, hem mitokondriyal, hem de çekirdekdeki DNA'nın hasarlanması sonucu oluşan mutasyonlardır. Ferroz iyonlarının nonspesifik olarak DNA'ya bağlanması hidroksil radikallerinin saldıracağı bölgeyi belirleyebilir ve sonuçta sarmal kopabilir. Elektron transport zinciri toksik oksijen radikallerinin en büyük kaynağı olduğundan, mitokondriyal DNA oksijen radikal hasarından daha fazla etkilenir. Nükleer DNA tamir mekanizması kadar aktif ve etkili olan koruyucu histon tabakası yoluyla hasardan korunurlar. Mitokondriyal DNA hasarı enerji metabolizmasını etkileyen mutasyonlarla sonuçlanır. Dolayısıyla kas kontraksiyonları gibi yoğun enerji gerektiren fonksiyonları etkileyen bulgular oluşur (138). Şekil 2,5'de gösterilmiştir.



Şekil 2.5: Serbest Radikallerin Hücre İçi Yapılara Etkileri (140,141).

Reaktif oksijen türevlerinin en önemli intrasellüler kaynağı mitokondridir. Oluşan bu reaktif oksijen türevleri mitokondriyal DNA'ya zarar verir. Mitokondride elektron transport sisteminde süperoksid üreten iki bölgenin bulunduğu gösterilmiştir. Elektron transport sisteminde kullanılan oksijenin %1-2'si bu şekilde süperoksid

oluşumu ile sonuçlanır. Glikozun aerobik solunum ile yıkılması sırasında, tüm anabolik ve katabolik süreçlerde moleküler düzeyde elektron kaçışları olur. Bu sırada bir miktar oksidan moleküller ortaya çıkar (142).

Zehirlenmeler (örneğin karbonmonoksit zehirlenmesi) radyoaktivite, alerjik durumlar, travma, iskemi ve hemoraji gibi durumlarda da elektron transport sisteminden kaçaklar olur ve oksidan moleküller oluşur. Yine değişik mekanizmalarla hücre içi kalsiyum düzeylerinin arttığı durumlarda oksidan enzimler aktive olur ve çok sayıda mediatör ve oksidan madde oluşmaya başlar (143).

Sigara dumanı, kirli hava, ozon, nitrojen dioksit, benzen, kükürt dioksit, karbon monoksit ve insektisidler de serbest radikal oluşturarak oksidatif strese neden olurlar. (144) Ayrıca alkol, uyuşturucu madde, nitrofurantoin, bleomisin, doksorubisin ve adriamisin gibi sitotoksik ilaçlar, enfeksiyon ajanları, hiperoksi, yaşlanma ve stres gibi pek çok faktör oksijen radikallerinin oluşumuna neden olmaktadır. Hiperbarik oksijen (HBO), H₂O₂ üzerinden serbest radikal oluşturarak lipid peroksidasyonu yapmaktadır. (145) Nötrofiller de hücre zarlarında bulunan NADPH-oksidaz (Nikotinamid adenin dinukleotid fosfat-oksidaz) enzimi aracılığıyla moleküler oksijeni redükte ederek süperoksid radikali (O₂) oluşturabilirler. Aktive olmuş nötrofiller aynı zamanda MPO enzimi salgılayarak, hidrojen peroksid ve klorür iyonlarından hipoklorik asit (HOCl) oluşmasını katalize ederler. HOCl, güçlü bir oksidandır ve sülfidril grubu ya da nitrojen içeren bileşikler ve DNA gibi birçok maddeyle kolayca reaksiyona girebilir (146).

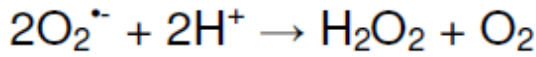
2.7. Antioksidanlar

Hücrelerde ve ekstrasellüler sıvıda sitotoksik oksijen radikallerini zararsız duruma getirmeye çalışan antioksidan savunma mekanizmaları vardır. Bu mekanizmalar normal biyokimyasal olaylar sırasında az miktarda oluşan radikalleri nötralize edebilir. Ancak hiperoksi, iskemi reperfüzyon olayı sonrası ya da tütün dumanı, asbest gibi ksenobiyotiklere maruz kalma ve bu radikalleri bol miktarda oluşturan aktive nötrofiller ile diğer fagositlerin dokuda toplanması gibi durumlarda oksidan/antioksidan denge bozulursa antioksidan mekanizmalar azalır. Sonuç olarak hücre zedelenmesi ve hücre ölümüne yol açar (147). Antioksidan savunma ise total antioksidan savunmayı ya da antioksidan savunmada etkili olan bileşenlerin ölçümü yoluyla tespit edilebilir.

2.7.1. Antioksidan Enzimler

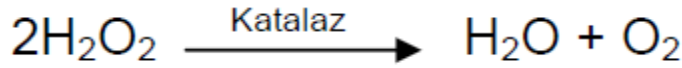
Antioksidan savunma enzimleri sağlıklı aerobik yaşam için elzemdir. Başlıca antioksidan savunma enzimleri Süperoksit dismutaz (SOD), Katalaz, Glutasyon peroksidaz, Glutasyon redüktaz, Glukoz 6 fosfat dehidrogenazdır. Bu enzimler serbest oksijen radikallerini daha az toksik maddelere dönüştürürler (148).

Süperoksit Dismutaz (SOD): Süperoksit radikalinin hidrojen peroksit ve moleküler oksijene dönüşümünü katalizleyen antioksidan enzimdir.

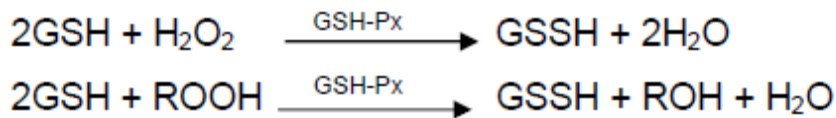


Sitozolde bulunan Cu-Zn SOD ve mitokondride bulunan Mn- SOD olmak üzere iki tür izoenzimi vardır. (144) Süperoksit radikali ve SOD arasındaki dengenin, pek çok hastalıkta özellikle inflamatuvar hastalıklar, iskemi ve perfüzyon hasarı, nörodejeneratif hastalıklar ve kanser gibi hastalıklarda rolü görülmüştür (149).

Katalaz: Yapısında Fe³⁺ bulunduran dört hem grubundan oluşmuş bir hemoproteindir. Hidrojen peroksiti suya ve oksijene parçalar. Ana olarak peroksizomlarda, daha az olarak sitozolde ve mikrozomal fraksiyonda bulunur (150).



Glutasyon Peroksidaz (GSH-Px): Sitozolde yerleşmiş bir enzim olan GSH-Px yapısında dört selenyum atomu içerir. GSH-Px'ın katalizlediği reaksiyonların substratı H₂O₂ veya bir organik peroksittir. Reaksiyonda glutasyon oksitlenirken peroksitler suya veya alkole indirgenir (150).



Oksidlenmiş glutasyonun (GSSG), indirgenmiş (aktif) glutatona (GSH) çevrilmesi glutasyon redüktaz enzimi tarafından yapılır (151).



Glutasyon S-Transferaz (GST): Toksik metabolitlerle GSH'ın konjugasyonunu katalizleyen GST enzimi de toksik metabolitlerin detoksifikasyonuna yol açan başka bir antioksidan enzimdir. Sitozolda bulunmaktadır (150).



2.7.2. Enzimatik Olmayan Antioksidanlar

Enzimatik olmayan antioksidanlar; serbest radikalleri, radikal olmayan ve toksik olmayan moleküllere dönüştüren serbest radikal toplayıcılarıdır. Çoğu serbest radikal toplayıcısı, serbest radikallere bir hidrojen atomu vererek serbest radikali nötralize eden antioksidan bileşikleridir. Dolayısıyla antioksidanlar, serbest radikalleri indirgerler ve kendileri de deokside olurlar. Besinlerdeki serbest radikal toplayıcılarının (E vitamini, askorbik asit, karotenoidler ve flavonoidler) yanı sıra endojen olarak üretilen serbest radikal toplayıcıları (glutasyon, tiyol, ürik asit, melatonin, koenzim Q) da bulunmaktadır (152).

2.7.2.a. Glutasyon (GSH)

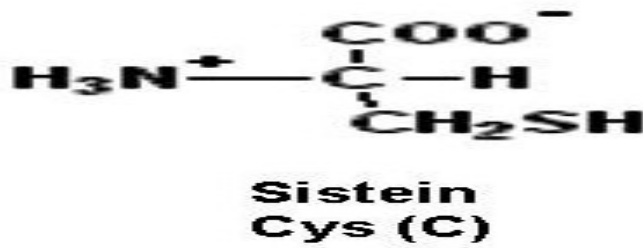
Antioksidan ve indirgeyici bir ajan olan glutasyon, organizmada peroksidaz aracılı peroksitlerin katabolize edilmesi, hücresel tiyol ve redoks potansiyelinin düzenlenmesi, bir nörotransmitter veya immüno-farmakolojik tiyol görevi üstlenerek endokrin ve immün sistem arasındaki etkileşimin sağlanması, transkripsiyon faktörlerinin ekspresyonunu artırarak strese cevabın aktivasyonu gibi görevler üstlenir (153).

2.7.2.b. Tiyol

Tiyoller karbon atomları ile birleşmiş sülfidril grupların bir bileşenidir. Endojen moleküller olan tiyoller, oksitleyici çevreye rağmen indirgeyici bir rol oynayarak aerobik hücreleri serbest radikallerin indüklediği hücre hasarına karşı korurlar (154,155,156). Tiyol grupları antioksidan etkilerini iki mekanizma ile gösterir. Bunlardan ilki enzimatik reaksiyonlar yoluyla oluşan antioksidan etkidir. Tiyol grubu

taşıyan bir tripeptid olan glutatyon, serbest radikallerin yıkıcı etkilerini önleyen veya azaltan transferazlar, peroksidazlar gibi birçok enzimin substratı olarak görev yapmaktadır. Suda çözünebilen bir tiyol olan ve birçok hücrede çok yüksek konsantrasyonlarda bulunan glutatyon, biyolojik membranları lipid peroksidasyonuna karşı korumaktadır. Bu koruma, enzimatik olarak gerçekleşmektedir. Tiyol gruplarının ikinci antioksidan etki mekanizması ise serbest radikalleri yakalayarak oluşturduğu antioksidan etkidir (157).

Sistein, homosistein, metiyonin ve GSH aminoasitleri plazma tiyollerinin ana kaynaklarını oluştururlar. Tiyol bileşikleri ile indüklenen prooksidan etkiler, böbrek iskemisi, karaciğer yetmezliği ile kalp, damar ve serebrovasküler dokuların hastalıklarında bildirilmiştir (158,159). Plazmada bulunan antioksidanlar içerisinde, tiyol gruplarının en yüksek konsantrasyona sahip olması, erişkinlerde plazma protein seviyelerinin yüksek olmasıyla açıklanmaktadır (160).



Tiyol grupları tüm vücut hücrelerinde bulunur ve onsuz yaşam olmaz (155). İnsan serum tiyollerinin ölçümü için standart ölçüm metodu Ellman tarafından tanımlanmış ve arkadaşı Hu tarafından modifiye edilmiştir. Ancak bu örnekte disülfidler ve tiyollerin ölçümünün zor olduğu belirtilmiştir (161,162). Tiyollerin çoğu düşük konsantrasyonlardadır (0,1–10 µmol/l) ve izole serumda unstabildir. Birkaç çalışmada tiyol ölçümünde yeni metod tanımlanmıştır (163). HPLC (yüksek performans liquid kromatografisi) izole tiyol konsantrasyonlarını ölçmek için en popüler metoddur. Ancak bu metodun zaman alıcı, türevlendirmelerinin karışık olması gibi dezavantajları vardır (164). Ayrıca HPLC tabanlı bir yöntem fazla reaktif tüketir ve bu sebeple pahalıdır.

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi (AAEAH) Etik Kurul Komisyonu tarafından alınan etik kurul onayı doğrultusunda (Onay Tarihi: 15.09.2010, Karar No:(2010/09/24) AAEAH Acil Tıp Kliniğinde gerçekleştirilen prospektif kontrollü bir çalışmadır.

Çalışma 01.10.2010 ile 31.01.2011 tarihleri arasında acil kliniğimizde gerçekleştirildi. Acil kliniğine başvuran, kalıcı ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendrom tanısı konulan toplam 55 hastadan oluşturuldu. Kontrol grubuna AAEAH Acil Tıp Kliniğinde görev yapan sağlık, temizlik, hasta yönlendirme ve güvenlik personelinin oluştuğu 50 sağlıklı kişi seçildi.

3.1. Hastaların Dahil Edilme Kriterleri:

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran 18 yaş üstü, hikaye ve klinik olarak AKS düşünülen hastalardan, onam formunu okuyarak çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar çalışmaya alınmıştır.

3.2. Hastaların Dışlanma Kriterleri

Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Servise başvuran 18 yaş altı hastalar, kreatinin değeri >2 olan hastalar, daha önce bilinen koroner arter hastalığı olanlar, son 3 ay içinde geçirilmiş stroke öyküsü olanlar, DM öyküsü olanlar, aort diseksiyonu bulgusu olanlar, aktif malignitesi olan hastalar, sepsis, septik şok tablosunda olan hastalar, kardiyak travması olanlar, 2-3 gün içinde enjeksiyon öyküsü ve crush yaralanması olan hastalar, amiloidoz, sarkoidoz gibi otoimmün hastalıkları olanlar, kardiyak transplantasyon rejeksiyonu düşünülen hastalar, son 3 ay içerisinde geçirilmiş pulmoner tromboemboli öyküsü olan hastalar, perikardit/miyokardit düşünülen hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

3.3. Çalışma formu

Hastaların bilgilerinin toplanması için hazırlanan çalışma formu Ek-1'dedir.

3.4. Örneklerin Alınması

Hastalardan ilk gelişte antekübital bölgeden venöz kan alındı. Her hasta için ilk alınan kandan tam kan sayımı, glikoz, üre, kreatinin, alanin aminotransferaz (ALT), aspartat aminotransferaz (AST), serum elektrolitlerinden sodyum (Na), potasyum (K) ve

kalsiyum (Ca), kardiyak etkilenme açısından; kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz-MB (CK-MB) ve troponin I rutin olarak çalışıldı.

Total tiyol ölçümü için değerlendirilecek kanlar 30 dakika oda ısısında bekletildikten sonra 3500 devirde 5 dakika santrifüj edildi. Santrifüj sonrası eppendorf tüplerine alınan kanlar çalışmanın yapılacağı tarihe kadar -80°C'lik ısıda muhafaza edildi.

3.5. Laboratuvar Ölçümleri

3.5.1. Tam Kan Sayımı ve Rutin Biyokimya Ölçümleri

Tam kan sayımı, rutin biyokimya, CK-MB, Troponin I hastaların başvuru sırasında alınan kanlarından çalışıldı. Tablo 3.1 kullanılan laboratuvar parametreleri, ölçüm yöntemleri ve cihazlar gösterilmiştir.

Tablo 3.1: Kullanılan Laboratuvar Parametreleri, Ölçüm Yöntemleri ve Cihazlar

Parametre	Ölçüm yöntemi	Cihaz / Üretim Yeri
Tam kan sayımı	Empedans	Beckmann Coulter / USA
Glukoz	Hexokinase	ADVIA 2400 / Japan
Üre	Glutamat dehidrogenaz ile üreaz metodu	ADVIA 2400 / Japan
Kreatinin	Jaffle metodu	ADVIA 2400 / Japan
ALT / AST	Modifiye IFCC	ADVIA 2400 / Japan
CK	NAC aktiviteli IFCC	ADVIA 2400 / Japan
Na, K	İyon selektif elektrot	ADVIA 2400 / Japan
Ca	Arsenazo III	ADVIA 2400 / Japan
CK-MB, Troponin I	Chemiluminescent İmmünassay	ADVIA Centaur XP Siemens USA

3.5.2. Total Tiyol Ölçümü

Total serum tiyol konsantrasyonu veya sülfidril grubu, Elman tarafından açıklanan ve Hu tarafından modifiye edilen yöntemle ölçüldü. Tiyol ile etkileşime giren

5,5'-dithiobis (2 nitrobenzoik asit) (DTNB) 412 Km'de maksimum pik ile son derece renkli bir anyon oluşturur. Bu yöntem hastanemiz biyokimya laboratuvarında biyokimya analizörüne (SIEMENS, ADVIA 2400, Japonya) uyarlanarak total serum tiyol değerleri elde edilmiştir.

3.6. İstatistiksel Analizler

Çalışma gruplarından elde edilen ölçüm değerlerinin normal dağılıma uygunlukları Shapiro-Wilk testi ile incelendi.

Çalışma grubunun demografik özellikleri, klinik semptomların sıklığı, fizik muayene bulguları ve laboratuvar sonuçları ve ortalamaları incelendi. Çalışma gruplarına göre kategorik değişkenlerdeki değişimler ki-kare ya da ki-kare Fisher's exact test ile araştırıldı. Çalışma ve kontrol gruplarının seçilmiş parametreler açısından karşılaştırılmasında normal dağılıma uyduğu için independent samples t testi (bağımsız gruplar t – testi) kullanıldı. . Değişkenler arasındaki ilişkileri gözlemleyebilmek için Spearman sıra korelasyon katsayıları (Rho - ρ) belirlendi. Tüm istatistiksel analiz ve hesaplamalar için SPSS for Win. Ver. 15.0 (SPSS Inc. Chicago, IL. USA) paket programları kullanıldı. Tüm karşılaştırma ve korelasyon analizlerinde $p < 0.05$ seviyesi istatistiksel anlamlılığın göstergesi olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Çalışma; 40'ı erkek (%72.7) ve 15'i kadın (%27.3) toplam 55 kişiden oluşan hasta grubu ile 28'si erkek (%56) 22'si kadın (%44) toplam 50 kişiden oluşan kontrol grubu üzerinde yürütülmüştür. Hastaların demografik özellikleri Tablo 4.1'de gösterilmiştir.

Çalışma gruplarına göre cinsiyet dağılımı istatistiksel olarak farksızdır ($\chi^2=0.073$; $p>0.05$). Hasta grubunun yaşları 23 ile 95 yıl arasında değişirken yaş ortalaması 60.42 ± 41.82 yıl olarak hesaplanmıştır. Kontrol grubunda yaşlar 24.0 ile 78.0 yıl aralığında değişirken yaş ortalaması $55,42 \pm 12,75$ yıldır. Hasta ve kontrol grubunun yaş ortalaması istatistiksel olarak benzerdir ($t=1.798$; $p=0.075$).

Hastaların semptomları ve yüzde dağılımları Tablo 4.2 gösterilmiştir. Hastaların risk faktörlerinin yüzdesi Tablo 4.3'de gösterilmiştir.

Tablo 4.1: Hastaların Demografik Özellikleri

Yaş (yıl) ortalama± S.D	60,42± 41.82
Cinsiyet	
<i>Erkek</i>	40 (%72.7)
<i>Kadın</i>	15 (%27.3)
Hastaneye başvuru şekli	
<i>112 ambulansı</i>	25 (%45.5)
<i>Kendi imkanlarıyla</i>	30 (%54.5)
Vital bulgular	
<i>Sistolik kan basıncı (mmHg)</i>	123.70±21.85
<i>Diyastolik kan basıncı (mmHg)</i>	71.87±12.85
<i>Nabız</i>	77.87±19.71
<i>Solunum</i>	12.9±1
Son durum	
<i>Medikal Tedavi</i>	21 (%38.2)
<i>Stent Takılananlar</i>	25 (%45.5)
<i>Bypass Kararı Alınanlar</i>	3 (%5.5)
<i>Anjio Olmayanlar</i>	6 (%10.9)

Tablo 4.2: Hastaların Semptomları ve Yüzde Dağılımları

Semptom	%
<i>Göğüs Ağrısı</i>	96.4
<i>Terleme</i>	27.3
<i>Nefes Darlığı</i>	9.1
<i>Bulantı-Kusma</i>	5.5
<i>Çarpıntı</i>	4
<i>Senkop</i>	3.6

Tablo 4.3: Hastaların Risk Faktörlerinin Yüzdesi

Risk Faktörü	%	Hasta sayısı
<i>Yaş Riski</i>	78.2	43
<i>Cinsiyet</i>	72.7	40
<i>Düşük Hdl</i>	67.3	37
<i>Sigara</i>	65.5	36
<i>Hipertansiyon</i>	54.5	30
<i>Hiperlipidemi</i>	40	22
<i>Aile Öyküsü</i>	16.4	9
<i>Obezite</i>	7.3	4
<i>*Diabet</i>	0	0

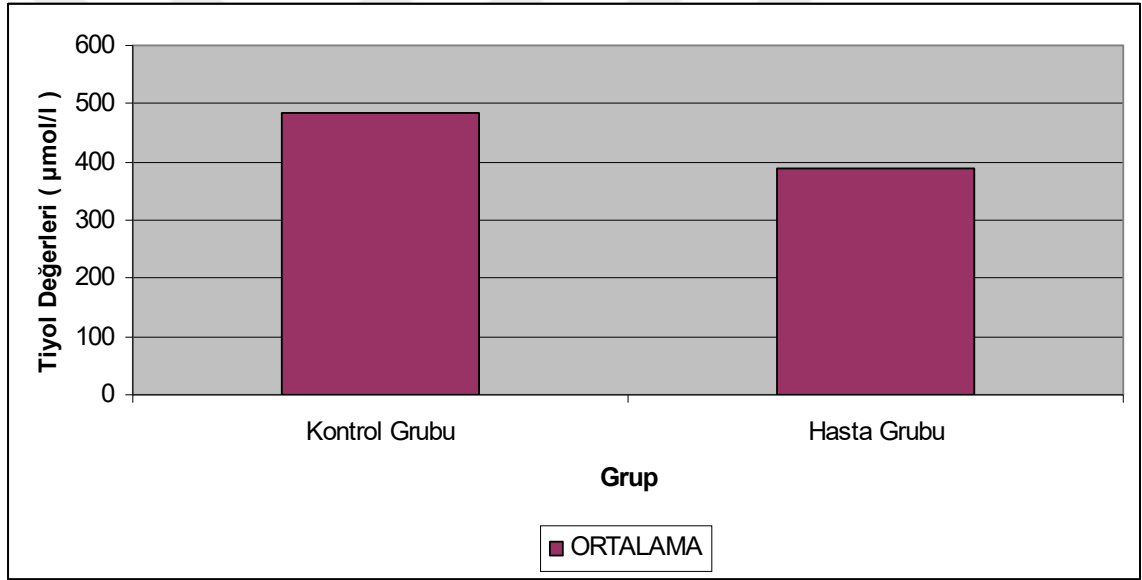
**Diabetli hastalar dışlama kriterine girdiği için çalışmaya alınmadı.*

Hasta grubunun tiyol değerlerinin ortalaması 388.41 ± 115 ($\mu\text{mol/l}$) iken kontrol grubunun tiyol değerlerinin ortalaması 482.94 ± 92.18 ($\mu\text{mol/l}$) olarak hesaplanmıştır. Hasta grubunun tiyol ortalaması ile kontrol grubunun ortalaması arasında independent samples t testi kullanılarak yapılan analizde istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur ($p < 0.01$). Hasta ve kontrol gruplarına göre tiyol değerleri Tablo 4.4 ile Şekil 4.1'de

gösterilmiştir. Hasta grubunda tiyol ortalaması değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Tablo 4.4: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Tiyol Değerleri

Grup	TİYOL DEĞERLERİ (µmol/l)				
	N	ORTALAMA	SD	MİN	MAX
Hasta Grubu	55	388.41	115	90	619
Kontrol Grubu	50	482.94	92.18	320	757

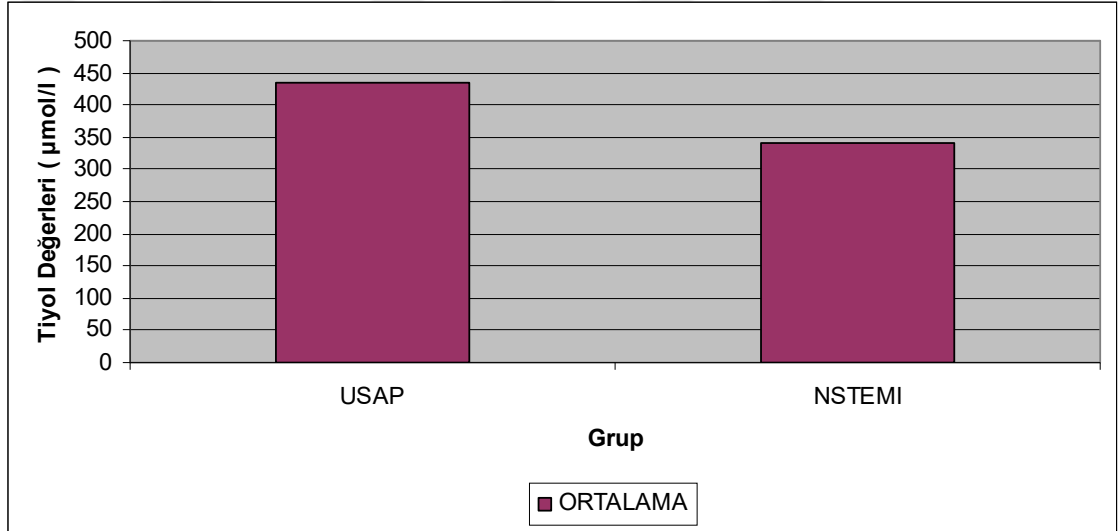


Şekil 4.1: Hasta ve Kontrol Gruplarına Göre Tiyol Değerleri

Hasta grubunda troponin pozitif olanlar NSTEMI ve troponin negatif olanlar USAP olarak değerlendirilmiş. Hasta grubu içindeki NSTEMI ile USAP arasında tiyol değerlerinin karşılaştırıldı. NSTEMI hastaların tiyol değerleri ortalaması 339.66 ± 115.20 (µmol/l) olarak ölçülmüş, USAP hastaların tiyol değerlerin ortalaması 435.42 ± 94.87 (µmol/l) olarak ölçülmüştür. NSTEMI hastalar ile USAP'lı hastalar arasında, tiyol değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık bulunmuştur ($p < 0.01$). USAP ve NSTEMI hastalarında tiyol değerleri Tablo 4.5 ile Şekil 4.2'de gösterilmiştir. NSTEMI tiyol değeri ortalaması USAP'lı hastalara göre anlamlı şekilde düşüktür.

Tablo 4.5: USAP ve NSTEMI Hastalarında Tiyol Değerleri

Grup	TİYOL DEĞERLERİ (µmol/l)				
	N	ORTALAMA	SD	MİN	MAX
USAP	28	435.42	94.87	239	614
NSTEMI	27	339.66	115.20	90	619



Şekil 4.2: USAP ve NSTEMI Hastalarında Tiyol Değerleri

Hasta grubunda geliş şekilleri ile tiyol değerleri arasında ilişki olup olmadığına değerlendirildi. 112 ambulansı ile gelen hastalardaki tiyol değerleri ortalaması 360.40 ± 124.67 iken, kendisi gelen hastalarda tiyol değeri ortalaması 411.76 ± 102.57 idi. 112 ambulansı ile gelen hastalarda tiyol değerleri kendisi gelen hastalara göre düşüktü. Hastaların geliş şekilleri ile tiyol değerleri arasındaki ilişki Tablo 4.6'da gösterilmiştir. Ancak istatistiki olarak anlamlı fark saptanamadı. İstatistiki olarak anlamlı olmasada 112 ambulansı ile gelen hastaların daha ciddi olduğu düşünülebilir.

Tablo 4.6: Hastaların Geliş Şekilleri İle Tiyol Değerleri Arasındaki İlişki

Geliş Şekli	TİYOL DEĞERLERİ (µmol/l)				
	N	ORTALAMA	SD	MİN	MAX
Kendisi	30	411.76	102.57	375	614
112 İle	25	360.40	124.67	90	619

Hastaların semptomları ile tiyol değerleri arasında ilişki olup olmadığına değerlendirildi. Göğüs ağrısının; sırtta yayıldığı, omuza yayıldığı, sol kola yayıldığı, sağ kola yayıldığı, baskı tarzında olduğu, batıcı vasıfta olduğu hastalarla, nefes darlığı olan ve çarpıntısı olan hastalarda tiyol değerleri olmayanlara oranla daha düşük saptanmıştır. Ancak istatistiki olarak anlamlı bir fark bulunamadı. İstatistiki olarak anlamlı bir fark olmamasına rağmen bu semptomu olan hastalarda daha ciddi koroner arter hastalığı olabileceği düşünülmelidir.

Çalışma grubundaki hastaların tiyol değerleri ile troponin I değerleri arasında negatif yönde orta ilişki saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$, $r=0.592$). Tiyol değerleri ile CKMB değerleri arasında negatif yönde zayıf ilişki saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.001$, $r=0.487$). Hastanın sistolik kan basıncı ve diastolik kan basıncı ile tiyol değerleri arasında anlamlı bir korelasyona rastlanmadı. Diğer laboratuvar parametreleri arasında anlamlı bir korelasyon gösterilememiştir. Hastalardan ölçülen parameterelerin birbirleri arasındaki korelasyonları Tablo 4.7 ile gösterilmiştir. Normal dağılımlı olmayan değişkenler olduğundan korelasyon katsayısı olarak sperman ρ korelasyon değeri kullanılmıştır.

Tablo 4.7: Hastalardan Ölçülen Parametrelerin Birbirleri Arasındaki Korelasyonları

	Beyaz Küre	Plt	AST	ALT	TIYOL	CKMB	TROPO NIN I
Beyaz Küre		p<0.173 r=0.186	p<0.291 r=0.145	p<0.834 r=0.029	p<0.07 r=0.346	p<0.052 r=0.264	p<0.055 r=0.260
Plt	p<0.173 r=0.186		p<0.471 r=0.099	p<0.592 r=0.074	p<0.182 r=0.183	p<0.44 r=0.106	p<0.803 r=0.34
AST	p<0.291 r=0.145	p<0.471 r=0.099		p<0.092 r=0.646	p<0.702 r=0.412	p<0.075 r=0.467	p<0.06 r=0.588
ALT	p<0.834 r=0.029	p<0.592 r=0.074	p<0.092 r=0.646		p<0.889 r=0.19	p<0.755 r=0.043	p<0.263 r=0.154
TIYOL	p<0.07 r=0.346	p<0.182 r=0.183	p<0.702 r=0.412	p<0.889 r=0.19		p<0.001 r=0.487	p<0.001 r=0.592
CKMB	p<0.052 r=0.264	p<0.44 r=0.106	p<0.075 r=0.467	p<0.755 r=0.043	p<0.001 r=0.487		p<0.000 r=0.641
TROPONIN	p<0.055 r=0.260	p<0.803 r=0.34	p<0.06 r=0.588	p<0.263 r=0.154	p<0.001 r=0.592	p<0.000 r=0.641	

5. TARTIŞMA

KAH; bir veya birden fazla koroner arterde, aterosklerotik tıkaçıcı lezyon sebebi ile koroner kan akımının, miyokardın artan oksijen ihtiyacını karşılayamaması ve bu lezyona bağlı olabilecek (iskemi, nekroz, vs.) komplikasyonların tümüdür (165,166).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının verilerine dayanılarak yayınlanan Türkiye Kalp Raporu 2000'e göre ülkemizde yaklaşık 1,6 milyon kalp hastası olduğu ve yılda tahmini 130.000 kişinin KAH nedeniyle öldüğü iletilmiştir (167). Bu raporda 2010 yılına gelindiğinde koroner ve serebrovasküler damar hastalığının morbidite ve mortalitesinin yaklaşık iki kat artacağı ve yalnızca koroner nedenli ölümlerin yılda 250.000'i aşacağı öngörülmüştür.

KAH'ın görülme sıklığı cinsiyete göre değişiklik göstermektedir. KAH, erkekleri daha fazla etkiler. Cinsiyetin erkek olması bir risk faktörüdür. Kırk yaştan önce KAH'ın erkek/kadın oranı 8/1'dir. 40–60 yaş arası bu oran 4/1'dir. Yetmiş yaştan sonra ise kadın ve erkeklerde görülme sıklığı eşitlenir (168,169).

KAH etyopatogenezinde aterosklerozun yeri yaklaşık olarak %99 oranındadır. Ateroskleroz kronik, multifaktöriyel ve genel olarak tüm arteriyel sistemi etkileyen bir hastalıktır. Aterosklerozun başlangıç basamağında; damar duvarında hasar, bunun sonucunda oluşan endotel disfonksiyon vardır. Devamında vasküler yataktaki inflamatuvar yanıtlar, hücre çoğalması, aterosklerotik plak oluşumu ve yeniden damarsal yapılanma önemli aşamaları oluşturur.

Endotel disfonksiyonu ya da aktivasyonu, okside LDL, sigara ve çevresel nedenlere bağlı oluşan serbest radikaller, hipertansiyon, diyabet, genetik değişiklikler, plazma homosistein konsantrasyonunun artması ve enfeksiyöz mikroorganizmalar gibi farklı uyaranlara verilen yanıtla oluşabilir. Endotel dengesinin bozulmasıyla, endotel geçirgenliği, vazokonstriksiyon, koagülasyon etkilenir; inflamatuvar ve immünolojik reaksiyonlar tetiklenir. Endotel bağımlı vazodilatasyon büyük arterlerde olduğu kadar, küçük arterlerin dilatasyonunu kontrol eden önemli bir mekanizmadır. Küçük arterler, vasküler direncin en önemli bileşenleridir. Özellikle küçük arterlerde oluşan endotelial disfonksiyon, metabolik stresin arttığı (örneğin oksidatif stres artışı) durumlarda koroner kan akımının artmasını engelleyen önemli bir faktördür. Endotel bağımlı

dilatasyonun kaybı aterosklerozun erken evrelerinde oluşmaktadır ve ateroskleroza yol açan risk faktörleriyle ilişkilidir (170).

Nitrik oksid (NO) aktivitesinin azalması, endotel disfonksiyonunun en erken ve ana belirteçlerinden birisidir (171). Ayrıca NO, endotel bağımlı dilatasyonun da önemli mediyatörlerindendir. Tıpkı NO gibi endotel disfonksiyonun belirteçlerinden bir tanesi de koroner kan akımında yavaşlamadır. İlk kez 1972 yılında Tambe ve ark. tarafından anjiyografik bir bulgu olarak; koroner arterlerinde stenoz olmayan normal koroner arterlere sahip bir hastada tanımlanmıştır. Etyolojisinde ise ön plana çıkan faktör ise endotel disfonksiyonuna bağlı mikrovasküler hastalıktır (172).

Koroner ateroskleroz ve başlangıç basamağındaki endotel disfonksiyonu patogeneğinde, antioksidan savunma ve reaktif oksijen türleri üretimi arasındaki dengenin bozulmasından dolayı ortaya çıkan oksidatif stresin hayati bir rol oynadığını gösteren kanıtlar vardır (4). Oksidatif strese yol açan serbest radikaller; hücre metabolizması sırasında ortaya çıkan veya eksojen kaynaklı eşleşmemiş elektrona sahip moleküllerdir (173,174). Pek çok hastalık sürecinde önemli rol oynarlar. Ateroskleroza bağlı gelişen miyokardiyal infarktüs, diyabet, kanser, katarakt, romatoid artrit, infertilite, solunum, santral sinir sistemi ve genitoüriner sistem hastalıkları ile yaşlanma sürecindeki etkileri birçok araştırmacı tarafından bildirilmiştir (175). Serbest radikaller hücrelerin lipid, protein, DNA, karbohidratlar gibi tüm önemli bileşiklerine etki ederler ve yapılarının bozulmasına neden olurlar. Oksidatif stres ve ateroskleroz arasındaki ilişki gerek insanlarda ve gerekse deney hayvanlarında çeşitli araştırma gruplarınca incelenmiştir. Kolesterol verilerek ateroskleroz oluşturulan deney hayvanlarında prooksidan antioksidan dengenin etkilendiği, ateroskleroz plaklarının derecesi ile bu değişiklikler arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (176).

Oksidatif stres; herhangi bir nedenle oksidan üretiminde artış ve antioksidan savunma mekanizmasında yetersizlik nedeniyle bu ikisi arasındaki dengenin antioksidan aktivite aleyhine bozulması sonucunda oluşan doku hasarı olarak tanımlanmaktadır (144). Organizmada birçok lokal ve sistemik hastalığın meydana gelmesinde, ilerlemesinde ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasında etkisinin olduğu gösterilmiştir.

Oksidatif stres; serbest radikallerin üretim hızlarına, aktivitelerine ve savunma sistemine bağlı olarak oluşur. Ayrıca serbest radikallerin fazla üretilmesi, oksidazlar,

hem içeren proteinazlar, metaloproteinazlar gibi enzimlerin hücre dışına çıkması, serbest radikallerle kompleks demir-bakır bileşikleri ve savunma sistemindeki bozukluklar oksidatif stresin artmasına sebep olmaktadır (147).

Vücudumuzda birçok antioksidan vardır. Antioksidanlar arasında; enzimatik olanlar (süperoksid dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz, glukoz 6 fosfat dehidrogenaz) ve enzimatik olmayan besinlerdeki serbest radikal toplayıcıları olarak görev yapan (E vitamini, askorbik asit, karotenoidler ve flavonoidler) ayrıca endojen olarak üretilen serbest radikal toplayıcıları (glutatyon, tiyol, ürik asit, melatonin, koenzim Q) bulunmaktadır (152).

Antioksidanlar içerisinde ise tiyol grupları en yüksek konsantrasyona sahiptir. Başlıca tiyol kaynakları sistein, homosistein, metiyonin ve GSH aminoasitleridir. Plazmada total tiyol seviyesinin ölçülmesiyle antioksidan kapasiteyle ilgili bir kanıya varabiliriz (159,160).

Ancak literatürde yaptığımız araştırmada akut koroner sendromlu olgularda total tiyol seviyelerinin ölçümü ile ilgili çok az çalışma vardı. Bu yüzden akut koroner sendromlu hastalarda diğer antioksidan parametrelerle yapılan çalışmalarla çalışmamızı karşılaştırdık. Bunlardan ilki GSH VE GSH-Px;

GSH ve GSH-Px iyi bilinen doğal bir antioksidandır. Morrison JA ve arkadaşları kontrol grubu (n=78) ve KAH'ı olan (n=81) katılımcılarda serum total GSH düzeylerini karşılaştırmışlar ve KAH'ı olan grupta (3.20±2.2) serum total GSH düzeylerini kontrol grubuna oranla (4.35±2.1) belirgin olarak düşük bulmuşlardır ($p<0.001$) (177).

Weinbrenner T ve arkadaşları, toplam 64 erkek katılımcıyı dahil ettikleri bir vaka kontrol çalışmasında; 32 KAH olan hasta grubu ile 32 sağlıklı kontrol grubu arasında tam kan GSH-Px aktivitelerini karşılaştırdıklarında, hasta grubunda GSH-Px aktivitelerini kontrol grubuna göre belirgin olarak düşük bulmuşlardır ($p<0.001$) (178).

Bridges AB ve arkadaşları, sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubu (n=50) ve koroner anjiyografi yapılarak 6 gruba ayrılan hasta grubu (n=58)'da plazma MDA düzeylerini ve plazma GSH düzeylerini karşılaştırmışlardır. Koroner anjiyografi sonuçlarına göre hasta grubu tutulan koroner arter sayısı ve tutulan koroner arterlerdeki

stenoz derecesine göre altı gruba ayrılmış. Grup1'den Grup6'ya gidildikçe koroner arter tutulumu artmıştır. Plazma GSH düzeylerinde; tüm grupların plazma GSH düzeyleri kontrol grubundan daha düşük olmasına rağmen yalnızca grup3-6 arasındaki gruplarla kontrol grubu arasında istatistiksel olarak belirgin bir fark gözlenmiştir. Plazma MDA düzeylerinde; tüm grupların MDA düzeyleri kontrol grubundan belirgin olarak yüksek ve istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmuştur (179).

Bizim yaptığımız çalışmada ise antioksidan olarak total plazma tiyoli kullanıldı. Kalıcı ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu hastalarda kontrol grubuna göre anlamlı derecede tiyol değeri düşük bulunmuştur. Çalışmamızda hasta grubu NSTEMI, USAP olarak ikiye bölünmüştür. Yukarıdaki çalışmada plazma GSH düzeylerinde hasta grubu ile kontrol grubu arasında anlamlı fark olduğu gibi bizim çalışmamızda da iki grup arasında NSTEMI olan hastalarda tiyol değeri USAP'lılara oranla anlamlı derecede düşük bulunmuştur.

Diğer bir antioksidan parametre olan TAS'la ilgili literatürde yaptığımız araştırmada;

Nojiri ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KAH'lı olan hastaların Total antioksidan status (TAS) seviyeleri kontrol grubuyla karşılaştırılmış, anlamlı derecede düşük bulunmuştur ve TAS seviyelerinin tutulan koroner arter damar sayısı ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur (180).

Gür ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada TAS seviyelerinin kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu saptanmıştır (181).

Surekha ve arkadaşlarının yaptığı başka bir çalışmada miyokard infarktüsülü hasta grubuyla kontrol grubunun TAS seviyeleri karşılaştırılmış ve hasta grubunda TAS seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulunmuştur (5).

Demirbağ ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada KAH'lı hastalarda TAS ve DNA hasarı ilişkisi araştırılmış KAH'lı hastalarda TAS düzeyleri anlamlı olarak KAH'lı olmayanlara göre düşük bulunmuş ve azalmış TAS seviyesinin DNA hasarı ile ilişkili olduğunu ileri sürmüşlerdir (182). Bizim yaptığımız çalışmada da kalıcı ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu hastalarda plazma total tiyol değerleri anlamlı şekilde kontrol grubuna göre düşük tesbit edildi.

Diğer antioksidan olan antioksidan vitaminlerle, arilesteraz ve paroksonaz akut koroner sendrom arasında ilişkiyi araştıran literatür çalışmalarında;

Uludağ üniversitesinden 2007 yılında Serdar ve arkadaşların yaptığı çalışmada akut koroner sendromun ciddiyeti ile oksidan ve antioksidanlar arasındaki ilişkiyi ortaya koymaya çalışmışlardır. Çalışma 102 AKS hastası ve 45 kontrol grubundan oluşmuş. AKS'li hastalar ve kontrol grubunda rutin tetkiklerin yanı sıra oksidatif stres göstergesi olarak total sialik asid, MDA ve protein karbonil, antioksidan duyarlılığı göstermek için ise karotenoidler, C vitamini, E vitamini düzeyleri ve paroksonaz ve arilesteraz ölçülerek bakılmıştır. USAP, STEMI ve NSTEMI hastalarında kontrol grubuna kıyasla daha yüksek total kolesterol, LDL kolesterol, trigliseriti, Lp(a)'ya ve daha düşük saptanan HDL kolesterol değerleri saptanmış. Bu değerler istatistiki olarak anlamlı kabul edilmiş. MDA, sialik asid ve protein karbonil değerleri kontrol grubundan STEMI doğru artığı saptanmıştır ve tüm gruplar arasında anlamlı farklılık olduğu saptanmış. Antioksidan vitaminler, paroksonaz ve arilesteraz değerleri kontrol grubundan STEMI hastalara doğru gitikçe azalmaktadır, ancak istatistiki olarak anlamlı bir farklılık gruplar arasında saptanmamıştır. AKS hastalarında oksidan ve antioksidan parametreleri arasında negatif yönde anlamlı bir korelasyon olduğu saptanmış (183). Bizim çalışmamızda antioksidan olan plazma total tiyol değerleri kontrol grubuna göre hasta grubunda anlamlı şekilde düşük olarak saptanmıştır. Serdar ve arkadaşlarının yaptığı çalışmadan farklı olarak antioksidan tiyol değerleri arasında da NSTEMI grubunda USAP göre istatistiki olarak anlamlı bir düşüklük olduğu saptanmıştır.

Antioksidan enzimlerden olan ksantin oksidaz, superoksit dismutaz, katalaz ile akut koroner sendrom arasında ilişkiyi araştıran literatür çalışmalarında;

Pandey ve arkadaşları ile beraber yaptığı çalışmada USAP ve miyokard enfaktüslü hastalarda trombositlerdeki enzimatik oksidan ve antioksidan durumu inlelemiştir. Oksidan durum incelemek için MDA'yı, antioksidan durumu incelemek için ksantin oksidaz, superoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktazı değerlerini çalışmışlardır. Çalışmaya alınan hastaların 15'i USAP'lı, 15'i miyokard enfarktüsü geçirip reperfüze edilen hastalardan oluşmuştur. 15'de sağlıklı gönüllü varmış. USAP'lı ve miyokard enfarktüsü sonrası reperfüze olan hastalarda trombositlerdeki süperoksit dismutaz, katalaz, glutatyon peroksidaz, glutatyon redüktaz

değerleri sağlıklı gönüllülere göre istatistiki olarak anlamlı düşüş göstermiştir. USAP'lı ve miyokard enfarktüsü sonrası reperfüze olan hastalarda trombositlerdeki MDA değerleri istatistiki olarak anlamlı bir biçimde artmıştır (184). Bu bulgular bizim çalışmamızla paralellik göstermektedir.

Gururajan ve arkadaşlarının 2009 yılında Güney Hindistanda yaptığı akut koroner sendromlu hastalarda lipid profili ve non-enzimatik antioksidanlar arasındaki ilişki incelenmiştir. Bu çalışma 297 AKS hastası, 89 kardiyak olmayan göğüs ağrısı (NCCP: Non cardiac chest pain patients) hastası ve 99 kişilik kontrol grubundan oluşmuştur. Tüm gruplarda kanda total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, non enzimatik antioksidanlardan; C vitamini, E vitamini, redukte glutatyan, protein tiyol değerleri bakılarak analiz edilmiş. Total kolesterol düzeyleri ve LDL Düzeyleri STEMI VE NSTEMI hastalarında kontrol grubuna ve NCCP, göre istatistik olarak anlamlı yüksekti. HDL düzeyleri kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı şekilde hasta gruplarında düşük bulunmuştur ($p=0,001$). Trigliserit düzeylerinde anlamlı olmasada kontrol grubu ve NCCP gruba göre hasta grubunda yüksek bulunmuştur. Lipid peroksidasyon ürünlerinde olan malondialdehit (MDA) seviyeleri kontrol grubuna ve NCCP grubuna göre hasta grubunda anlamlı bir düzeyde yüksek bulunmuş. Çalışmada antioksidan düzeylerinden: C vitamin E vitamini, redukte glutatyan ve protein tiyol değerleri kontrol ve NCCP grubuna göre hasta grubunda anlamlı düzeyde düşük bulunmuştur (185).

Barsotti ve arkadaşlarının 2011 yılında yayımlanan çalışmasında AKS'lu hastalarda proteinlerin ileri oksidasyon ürünleri (Advanced Oxidation Protein Product=AOPP) ve tiyol seviyelerin rolü incelenmiş. Bu çalışmaya 34 AKS'lu hasta kabul edilmiş. Aynı dönemde bir veya daha fazla major değiştirilebilir kardiyak risk faktörü olan sağlıklı 16 gönüllüden kontrol grubu oluşturulmuş. AMI ve USAP hastalarda prooksidanların değişiminin değerlendirilmesi için 1. ve 6. ayda ölçümler tekrarlanmış. AOPP düzeyleri ilk anda yapılan ölçümde AMI ve USAP'lı hastalarda kontrol grubuna göre istatistiki olarak anlamlı düzeyde yüksek tesbit edilmiş. AMI de 4 hafta sonra normal değerlere yaklaştırmaya başlamış ve 6. ay ölçümlerinde önemli bir değişiklik olmamış. USAP'lı hastalarda ise bu gidişat izlenmemiş ve anlamlı değişiklik olmamış. Tiyolde ilk anda yapılan ölçümde AMI ve USAP'larda kontrol grubuna göre

anlamli düşüş saptanmış. Tiyol seviyeleri AMI hastalarında çalışma boyunca kontrol grubuna göre anlamli şekilde düşük kalmaya devam etmiş. USAP'lı hastalarda tiyol seviyeleri 4. haftada kontrol grubuna göre pek farklı değilmiş ama 6. ay seviyelerinde anlamli bir düşüş varmış (186). Bizim çalışmamızda tiyol seviyeleri hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamli dercede düşük bulunmuştur. Ancak çalışmamızda tiyol değeri sadece tanı anında bakıldığı için tedaviyle tiyol seviyelerindeki değişim değerlendirilememiştir.

Hastanemiz acil servisinde yaptığımız çalışma ise kalıcı ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu 55 hasta ve acil servisimizde çalışan, yaş grupları ve cinsiyetleri hasta grubu ile uyumlu olan, herhangi bilinen kronik hastalığı olmayan 50 kişiden kontrol grubu oluşturuldu. Kontrol ve hasta grubunun plazma total tiyol değerlerini ölçüldü.

Çalışmamızın istatistiksel değerlendirilmesi sonucu total tiyol değerleri ortalamaları hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamli dercede düşük saptandı ($p<0.01$). Yukarıda bahsettiğimiz literatürlerle bizim çalışmamızın sonuçları paralellik göstermekteydi. Çalışmamızda hasta grubunda, NSTEMI'larda USAP'lara oranla tiyol değerlerinin ortalaması arasında istatistiki olarak anlamli dercede düşüklük saptanmıştır ($p<0.01$). Daha önce yapılan literatürdeki çalışmalarda kontrol grubu ile hasta arasında, tiyol değerleri arasında değerlendirme yapılmıştır. Ancak akut koroner sendromların alt tipleri ile tiyol değerlerinin karşılaştırıldığı bir çalışmaya literatürde rastlanmamıştır.

Çalışmamızda çalışılan bir diğer parametrede hasta grubunda tiyol değerleri ile CK-MB arasında negatif yönde zayıf ilişkili ve istatistiki olarak anlamli saptanmıştır ($p<0.001, r=0.487$). Tiyol değerleri ile troponin I arasında negatif yönde orta ilişki ve istatistiki olarak anlamli saptanmıştır ($p<0.001, r=0.592$). Tiyol değerleri azaldıkça troponin ve CK-MB değerleri artmaktadır, tiyol değerleri artıkça troponin ve CK-MB değerleri azalmaktadır. Tiyol değerleri ile troponin I ve CK-MB değerleri arasında korelasyon ilgili literatürde yapılmış çalışmaya rastlanmamıştır.

6. SONUÇLAR

1. Kalıcı ST segment elevasyonu olmayan hastalarda oksidatif stresin artarak ve antioksidanların azalarak patofizyolojisinde rol aldıkları izlenmektedir.
2. Acil serviste kalıcı ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu hastalar üzerinde yaptığımız çalışmada antioksidan olan total tiyol değerlerinin azaldığı saptandı.
3. NSTEMI tiyol değerleri ortalaması USAP tiyol değerleri ortalamasından anlamlı derecede düşüktür. Burdan yola çıkarak KAH derecesinin belirlenmesinde tiyolün bir biyokimyasal belirteç olarak kullanılabilceğini düşünmekteyiz.



7. KISITLILIKLAR

Acil servisinde yaptığımız çalışmada kalıcı ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendromlu hastalarda serum total tiyol değerlerinin sadece başlangıçta bakılmış olması verilen tedavilere yanıtın nasıl olduğu, tedavi ile tiyol değerlerinin değişimi saptanamamıştır. Tiyol değerleri ile KAH hastalığının derecesi arasındaki korelasyon değerlendirelememiştir.



8. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability, and the contribution of riskfactors: Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 1997; 349: 1436–42.
2. Sokolow M, Mc Lilroy M, Cheitlin MD. Coronary Heart Disease. In: *ClinicalCardiology, A Lange Medical Book*. 15th ed. 1990; 145–224.
3. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*. 2007; 58: 513–522.
4. Castro L and Freeman BA. Reactive Oxygen Species in Human Health and Disease. *Science*. 1954; 119: 623–26.
5. Surekha RH, Srikanth BBMV, Jharna P, Ramachandra RV, Dayasagar RV, Jyothy. Oxidative Stress and Total Anti Oxidant Status in Myocardial Infarction. *Singapore Med J*. 2007; 48 (2) : 137–142.
6. Tamer L, Sucu N, Polat G, Ercan B, Aytacoglu B, Yücebilgiç G, et al. Decreased serumtotal antioxidant status and erythrocyte-reduced glutathione levels are associatedmith increased serum malondialdehyde in atherosclerotic patients. *Arch Med Res*. 2002; 33: 257–60.
7. Dogru-Abbasoglu S, Kanbagli O, Bulur H, Babalik E, Öztürk S, Aykaç-Toker G, et al. Lipid peroxides and antioxidant status in serum of patients with angiographically defined coronary atherosclerosis. *Clin Biochem*. 1999; 32: 671–2.
8. Westhuyzen J. The oxidation hypothesis of atherosclerosis: *Ann Clin Lab Sci*. 1997; 27: 1–9.
9. Uysal M. Ateroskleroz, kalp-damar hastalıkları ve serbest radikaller. *Aktüel Tıp Dergisi* 2000; 5: 15–21.
10. Glavind J, Hartmann S, Clemmesen J, Jessen KE, Dam H. Studies on the role of lipid peroxides in human pathology. II. The presence of peroxidized lipids in then atherosclerotic aorta. *Acta Pathol*. 1925; 30: 1–6.
11. Dogru-Abbasoglu S, Kanbagli O, Bulur H, Babalik E, Öztürk S, Aykaç-Toker G,et al. Lipid peroxides and antioxidant status in serum of patients with angiographically defined coronary atherosclerosis. *Clin Biochem*. 1999; 32: 671–672.

12. Uysal M, Kutalp G, Seçkin S. The effect of cholesterol feeding on lipid peroxide, glutathione, glutathione peroxidase and glutathione transferase in the liver of rats. *Intern J Vit Nutr Res.* 1988; 58: 339–342.
13. Balkan J, Kanbaglı O, Hatipoglu A, Küçük M, Cevikbas U, Aykaç-Toker G, et al. Improving effect of dietary taurine supplementation on the oxidative stress and lipid levels in the plasma, liver and aorta of rabbits fed on a high-cholesterol diet. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2002; 66: 1755–1758.
14. Nakazawa H, Genka C, Fujishima M. Pathological aspects of active oxygens/free radicals. *Japan J Physiol.* 1996; 46: 15–32.
15. Brent, J.A., Rumack, H.H., Role of free radicals in toxic hepatic injury 1. free radical biochemistry. *Clinical Toxicology.* 1991; 31: 139–171.
16. Chung, K. et al. Generation of free radical by interaction of iron with thiols in human plasma and its possible significance. *Thromb Res,* v. 2005; 116: 157–164.
17. Pogockı D. , Schöneich C. . Thiyl radicals abstract hydrogen atoms from carbohydrates: reactivity and selectivity. *Free Radic Biol Med,* v. 2001; 31: 98–107.
18. Green GB, Hill PM. Cardiovascular disease: Approach to chest pain and possible myocardial ischemia. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (editors). *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 5 th ed. USA: McGraw-Hill; 1999: 341–51.
19. World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, World Health Organization 2002.
20. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST segment elevation 2011.
21. Boger RH, Bode-Boger SM, Theile W. Biochemical evidence of impaired nitric oxide synthesis in patients with peripheral arterial occlusive disease. *Circulation.* 1997; 95: 2068–74.
22. Davies MJ. Stability and instability: two faces of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 1996; 94: 2013–20.

23. Saigo M, Abe S, Ogawa M, et al: Imbalance of plasminogen activator inhibitor-I/tissue plasminogen activator and tissue factor/tissue factor pathway inhibitor in young Japanese men with myocardial infarction. *Thromb Haemost.* 2001; 86: 1197–203.
24. Caistro-Beiras A, Gensini GF. Targeting the novel mechanisms of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 2001; 3 S1: 110–30.
25. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. *Circulation.* 1998; 97: 1195–206.
26. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, Wallentin LC, Hamm CW, McFadden E, et al. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *EurHeart J.* 2002; 23: 1809–40.
27. Grobbee DE, Bots ML. Carotid artery intima-media thickness as an indicator of generalized atherosclerosis. *J Intern Med.* 1994; 236: 567–573.
28. Ross R. The Pathogenesis of atherosclerosis. In: Braunwald E, editor. *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine.* 5th ed. WB Saunders Company. 1997; 1105–1125.
29. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999; 340: 115
30. Camejo G, Hurt-Camejo E, Olsson U, Bondjers G. Proteoglycans and lipoproteins in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1993; 4: 385–91.
31. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Turkiye Klinikleri J Int Med Sci.* 2006; 2: 1–9.
32. Quinn MT, Parthasarathy S, Fong LG, Steinberg D. Oxidatively modified low density lipoproteins: a potential role in recruitment and retention of monocyte/macrophages during atherogenesis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1987; 84: 2995–8.
33. Raitakari OT, Pitkänen OP, Lehtimäki T, Lahdenperä S, Iida H, Yla-Herttuala S, Luoma J, Mattila K, Nikkari T, Taskinen MR, Viikari JS, Knuuti J. In vivo low density lipoprotein oxidation relates to coronary reactivity in young men. *J Am Col Cardiol.* 1997; 30: 97–102.

34. Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoprotein in the pathogenesis atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1998; 137: 33–8.
35. Gimbrone MA, Nagel Topper JN. Biomechanical activation: an emerging paradigm in endothelial adhesion biology. *J Clin Invest*. 1997; 100: 61–5
36. Stemme S, Faber B, Holm J, Wiklund O, Witztum JL, Hansson GK. T lymphocytes from human atherosclerotic plaques recognize oxidized LDL. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1995; 92: 3893–97.
37. Xu Q, Wick G. The role of heat shock proteins in protection and pathophysiology of arterial wall. *Molec Med Today*. 1996; 2: 372–9.
38. Azad K, Court S, Parkin JM, Laker MF, Alberti KG. Lipid levels in schoolchildren in North East England: effects of feeding and age. *Ann Clin Biochem*. 1994; 31: 233–9.
39. Heide S, Manfred K, Gläser C, Schulz S. Apolipoprotein E (apoE) polymorphism: a risk factor for fatal coronary sclerosis? *Forensic Sci Int*. 2009; 192: 62–6.
40. Sacks FM, Campos H. Cardiovascular endocrinology: Low density lipoprotein size and cardiovascular disease: a reappraisal. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003; 88 (10): 4525–32.
41. Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi (proceeding book). Ulutin O editor. İstanbul: 2002.
42. Hansson GK. *Medical Biology: Inflammation and Coronary Disease*. *New Engl J Med*. 2005; 352: 1685.
43. Linton MF, Fazio S. Macrophages, inflammation and atherosclerosis. *International Journal of Obesity*. 2003; 27: S35-S40.
44. Osiecki H. The role of chronic inflammation in cardiovascular disease and its regulation by nutrients. *Alternative Medicine Review*. 2004; 9(1): 32–53.
45. Tetik S, Yardımcı T, Özşavcı D, Uras F, Eksioğlu Demiralp E. HDL binding to human platelets and purified GpIIb/IIIa. proceedings of the XIIth meeting of the International Society of Haematology. Linkesch W, editor. 2003; 209–213.
46. Naito HK. Coronary Artery Disease and Disorders of Lipid Metabolism. In: Kaplan L, Pesce AJ, Kazmierczak SC, editors. *Clinical Chemistry*. 4th ed. Mosby. 2003; 603–638.

47. Özsavcı D. Platelets and lipoproteins: how much do we know about their interactions? *Adv Mol Med.* 2006; 2(1): 7–11.
48. Sener A, Özsavcı D, Oba R, Yanıkkaya Demirel G, Uras F, Yardımcı KT. Do platelet apoptosis, activation, aggregation, lipid peroxidation and platelet leukocyte aggregate formation occur simultaneously in hyperlipidemia? *Clin Biochem.* 2005; 38: 1081–1087.
49. *Handbook of Lipoprotein Testing.* Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, editors. Washington: AACC Press: 2000.
50. Brooks-Wilson A, Marcil M, Clee SM, Zhang LH, Roomp K, van Dam M, et al. Mutations in ABC1 in Tangier disease and familial high density lipoprotein deficiency. *Nat Genet.* 1999; 22: 336–345.
51. Badimon JJ, Zaman A, Helft G, Fayad Z, Fuster V. Acute coronary syndroms: Pathophysiology and preventive priorities. *Thromb Haemost.* 1999; 82(2): 997 - 1004.
52. Ulutin ON. Haemostasis and atherosclerosis. In: Poller L editor. *Recent Advances in Blood Coagulation.* New York: Churchill Livingstone. 1991; 53–78.
53. Rothblat GH, Liera-Moya M, Atger V, Kellner-Weibel G, Williams DL, Phillips MC. Cell cholesterol efflux: integration of old and new observations provides new insights. *J Lipid Res.* 1999; 40: 781–796.
54. Binder CJ, Chang M, Shaw PX, Miller YI, Hartvigsen K, Dewan A & Witztum JL. Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nature Medicine.* 2002; 8(11): 1218–1226.
55. Getz GS. Thematic Review Series: The Immune System and Atherogenesis. *Journal of Lipid Research.* 2005; 46: 1–10.
56. Pyörälä K, De Backer G, Graham I, Poole-Wilson P, Wood D. Prevention of coronary heart disease in clinical practice: recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology, European Atherosclerosis Society and European Society of Hypertension. *Eur Heart J* 1994; 15: 1300–31.
57. Parish S, Collins R. Peroral cigarette smoking tar yields and nonfatal MI 10,000 Cases And 32,600 Controls in UK. *Br Med J.* 1995; 311: 471- 7.
58. Roserberg L, Palmer JR, Shapiro S. Decline in the risk of MI among women who stop smoking. *N Eng J Med.* 1990; 322: 213–217.

59. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). JAMA. 2001; 285: 2486–2497.
60. Lee IM, Rexrode KM, Cook NR, Manson JE, Buring JE. Physical activity and coronary heart disease in women: is “no pain, no gain” passe? JAMA. 2001; 285: 1447–54.
61. Hergenc G, Schulte H, Assmann G, von Eckardstein A. Associations of Obesity Markers, Insulin, and Sex Hormones with HDL-Cholesterol Levels in Turkish and German Individuals. Are differences in HDL-cholesterol among Turks and Germans determined by obesity, insulin, or sex hormones. *Atherosclerosis*. 1999; 145: 147–156.
62. İçli A, Gök H, Altunkeser BB, Özdemir K, Gürbilek M, Gederet TY, et al. Diyabetik olmayan akut koroner sendromlarda erken dönem yeni bir risk önbilirleyicisi olarak " Geliş İnsülin Rezistans İndeksi (GİRİ)'nin değerlendirilmesi. *Anadolu Kardiyol Derg*. 2002; 3: 194–201.
63. Onat A, Uyarel H, Hergenç G, Yazıcı M, Uzunlar B, Türkmen S, et al. Yüksek riskli bir örneklemimizde lipoprotein(a): Dağılımı ve bağıntıları zemininde Türk erkeklerinde insülinemi ile ters ilişkisi gözlemi. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2004; 32: 82–90.
64. Emerk K. Endotel fonksiyonları ve hiperhomosisteinemi: ADMA'nın etkisi. In: Ulutin O, editor. *Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi (proceeding book)*, İstanbul: 2004; 45- 49.
65. Bagdade JD, Ritter MC, Subbiah PV. Accelerated cholesteryl ester transfer in patients with insulin-dependent diabetes mellitus. *Eur J Clin Invest*. 1991; 21: 161–7.
66. Hirano K, Yamashita S, Kuga Y, Sakai N, Nozaki S, Kihara S, et al. Atherosclerotic disease in marked hypertriglyceridemia: combined reduction of cholesteryl ester transfer protein and hepatic triglyceride lipase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1995; 15: 1849–1856.
67. Barter P, Kastelein J, Nunn A, Hobbs R. High density lipoproteins (HDLs) and atherosclerosis; the unanswered questions. *Atherosclerosis*. 2003; 168: 195–211.

68. Bersot TP, Palaoglu E, Mahley WM. Managing dyslipidemia in Turkey: Suggested guidelines for population characterized by low levels of high density lipoprotein cholesterol. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002; 4: 315–22.
69. Ridker PM, Rifai N, Rose L, Buring JE, Cook NR. Comparison of C-reactive protein and low-density protein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.* 2002; 347: 1557–65.
70. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J; IDF Epidemiology Task Force Consensus Group. The Metabolic Syndrome- a new worldwide definition. *Lancet* 2005; 366:1059
71. Dinavahi R, Falkner B. Relationship of homocysteine with cardiovascular disease and blood pressure. *J Clin Hypertens.* 2004; 6(9): 494–500.
72. Ueland PM. Homocysteine species as components of plasma redox thiol status. *Clin Chem.* 1995; 41: 340–42.
73. Boushey CJ, Beresford SA, Omenn GS. A quantitative assessment of plasma homocysteine as a risk factor for vascular disease. Probable benefits of increasing folic acid intakes. *JAMA.* 1995; 274: 1049–57.
74. Tromboz, Hemostaz ve Anjiyoloji Kongresi (proceeding book). Ulutin O editor. İstanbul: 2002.
75. Onat A, Yazıcı M, Hergenç G, Doğan Y, Karabulut A, Sarı İ, et al. Popülasyona dayalı bir çalışmada lipoprotein (a): Klinik önemi kadınlarımızda daha mı fazla? *Anadolu Kardiyol Derg.* 2005; 5: 271–277.
76. Handbook of Lipoprotein Testing. Rifai N, Warnick GR, Dominiczak MH, editors. Washington: AACC Press, 2000.
77. Angles-Cano E. High antifibrinolytic activity of Lipoprotein(a) containing small apolipoprotein(a) isoforms. *Circulation.* 2000; 102: E184–185.
78. Rifai N, Ma J, Sacks FM, Ridker PM, Hernandez WJL, Stampfer MJ, et al. Apolipoprotein(a) size and lipoprotein(a) concentration and future risk of angina pectoris with evidence of severe coronary atherosclerosis in men: The Physicians Health Study. *Clin Chem.* 2004; 50: 1364–1371.
79. Blake GJ, Dada N, Fox JC, Manson JE, Ridker PM. A prospective evaluation of lipoprotein associated phospholipase A2 levels and the risk of future cardiovascular events in women. *J Am Coll Cardiol.* 2001; 38: 1302–1306.

80. Omland T, de losmos JA, Morrow DA, Antman EM, Cannon CP, Hall C, et al. Value of N-Terminal Pro-Atrial and Pro-Brain Natriuretic Peptide in Patient with Acute Coronary Syndromes: A TIMI 11B substudy. *Am J Cardiol.* 2002; 89: 463 - 5.
81. Ridker P, Cook N. Clinical Usefulness of Very High and Very Low CRP across the Range of Full Framingham Scores. *Circulation* 2004; 109: 1955–1959.
82. Adam B, Talu C, Bedir A, Alvir M, Sagkan O. The levels of lipids, lipoproteins and apolipoproteins, in healthy people in the central region of the Black Sea. *Jpn Heart J.* 1999; 40: 427–434.
83. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N. Novel risk factors for systemic atherosclerosis: a comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein(a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 2001; 285: 2481–5.
84. Ulutin ON. Haemostasis and atherosclerosis. In: Poller L editor. *Recent Advances in Blood Coagulation.* New York: Churchill Livingstone, 1991; 53–78.
85. Özsavcı D. Platelets and lipoproteins: how much do we know about their interactions? *Adv Mol Med.* 2006; 2(1): 7–11.
86. Schonbeck U, Varo N, Libby P, Buring J, Ridker PM. Soluble CD40L and cardiovascular risk in women. *Circulation.* 2001;104: 2266–2268.
87. Freedman EJ. CD40 Ligand-Assessing Risk Instead of Damage? *NEJM.* 2003; 348: 1163–65.
88. Ueland T, Aukrust P, Yndestad A, Otterdal K, Froland SS, Dickstein K, et al. Soluble CD40 ligand in acute and chronic heart failure. *European Heart J.* 2005; 26: 1101–7.
89. Blake GJ, Robert J, Ostfeld E, Yucel EK, Nerea V, Schönbeck U, et al. Soluble CD40 ligand levels indicate lipid accumulation in carotid atheroma. An in vivo study with high-resolution MRI. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2003; 23: 11–14.
90. Randomised placebo-controlled trial of abciximab before and during coronary intervention in refractory unstable angina: the CAPTURE Study. *Lancet.* 1997; 349: 1429–1435.

91. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, et al. Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2003; 24: 28–66.
92. Falk E. Unstable angina with fatal outcome: dynamic coronary thrombosis leading to infarction and/or sudden death. Autopsy evidence of recurrent mural thrombosis with peripheral embolization culminating in total vascular occlusion. *Circulation.* 1985; 71: 699–708.
93. Brooks N, Hackett D, Dargie H et al. Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. *Heart.* 2001; 85: 133–42.
94. TIMI IIIB Investigators. 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: 1545–56.
95. Fowler NO. Preinfarctional angina. A need for an objective and for a controlled clinical trial of its management. *Circulation* 1971;44: 755–8.
96. Harwey D. White. Non-ST –elevation acute coronary syndromes: Unstable angina and Non-ST-elevation myocardial infarction. In: Topol EJ,(editors). *Textbook of Cardiovascular Medicine* 2nd ed. USA: Philadelphia, Lippincot Williams& Wilkins Inc, 2002: 351–84.
97. Thygesen K, Alpert JS, Garson A, et al. Myocardial infarction redefined- a consensus document of the joint European Society of Cardiol / American College of Cardiology Committee for the redefinition of MI. *J Am Coll Cardiol.* 2000; 36: 959–969.
98. Braunwald E, Mark DB, Jones RH, et al. Unstable angina: Diagnosis and management. Clinical practice guideline No. 10 (amended). AHCPR Publication No. 94–0602. Rockville, MD: Agency for Health Care Policy and Research and the National Health, Lung and Blood Institute, Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services 1994.

99. Gibbons RJ, Antman EM. ACC/AHA 2002 Guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction-Summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366–1374.
100. McSweeney JC, Cody M, O’Sullivan P, et al. Women’s early warning symptoms of acute myocardial infarction. *Circulation*. 2003; 108: 2619–23.
101. Campeau L. Grading of angina pectoris (letter). *Circulation*. 1976; 54: 522–523.
102. Fox KAA. Acute coronary syndromes: presentation, clinical spectrum and management. *Heart*. 2000; 84–93.
103. Hasdai D, Porter A, Rosengren A, et al. Effect of gender on outcomes of acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 2003; 91: 1466–9.
104. Hochman JS, Sleeper LA, Godfrey E, For the SHOCK Trial Study Group. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock: an international randomized trial of emergency PTCA/CABG-trial design. *Am Heart J*. 1999; 137: 313–321.
105. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation*. 2000; 101: 2557–2567.
106. Holmes DR Jr, Berger BP, Hochman JS, et al. Cardiogenic shock in patients with acute ischemic syndromes with and without ST-segment elevation. *Circulation*. 1999; 100: 2067–2073.
107. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *Lancet* 2001; 358: 1533–8.
108. Hollander JE. Cardiovascular disease: Acute coronary syndromes: Unstable angina, myocardial ischemia, and infarction. In; Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). *Emergency Medicine; A Comprehensive Study Guide*; 5th ed. North Carolina: McGraw-Hill; 1999: 356–366.

109. Selker HP, Zalenski RJ, Antman EM, et al. An evaluation of technologies for identifying acute cardiac ischemia in the emergency department: a report from a National Heart Attack Alert Program Working Group [erratum appears in *Ann Emerg Med* 1997; 29: 310]. *Ann Emerg Med*. 1997; 29: 13–87.
110. Kudenchuk PJ, Maynard C, Cobb LA, et al. Utility of the prehospital electrocardiogram in diagnosing acute coronary syndromes: the Myocardial Infarction Triage and Intervention (MITI) Project. *J Am Coll Cardiol*. 1998; 32: 17–27.
111. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: executive summary: a report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines on the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004; 110: 588–636.
112. Menown IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial. *Eur Heart J*. 2000; 21: 275–283.
113. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis In Myocardial Ischemia*. *J Am Coll Cardiol*. 1997; 30: 133–140.
114. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T levels for risk stratification in acute myocardial ischemia. GUSTO IIA investigators. *N Engl J Med*. 1996; 335: 1333–41.
115. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999; 281: 707–713.
116. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 1107–1109.
117. Remppis A, Scheffold T, Greten J, et al. Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart. *J Mol Cell Cardiol*. 1995; 27: 793–803.

118. Mair J, Thome-Kromer B, Wagner I, et al. Concentration time courses of troponin and myosin subunits after acute myocardial infarction. *Coronary Artery Dis.* 1994; 5: 865–872.
119. El Allaf M, Chapelle J, El Allaf D, et al. Differentiating muscle damage from myocardial injury by means of the serum creatine kinase isoenzyme MB mass measure/total CK activityratio. *Clin Chem.* 1986; 32: 291.
120. Keffer JH. Myocardial markers of injury evolution and insights. *Am J Clin Pathol.* 1996; 105: 305–320.
121. Adams J, Abendschein D, Jaffe A, et al. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990. *Circulation.* 1993; 88: 750–763.
122. Chan KM, Ladenson JH, Pierce GF, et al. Increased creatine kinase-MB in the absence of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1986; 32: 2044–2051.
123. Lee TH, Goldmann L. Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. *Ann Intern Med.* 1986; 105: 221–233
124. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechneitner P, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J.* 1992; 68: 462–468.
125. Klocke FJ, Copley DP, Krawczyk JA, et al. Rapid renal clearance of immunoreactive canine plasma myoglobin. *Circulation.* 1982; 65: 1522–1528.
126. Apple F.S, Wu A, Mair J, et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem.* 2005; 51(5): 810–824
127. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial infarction, in: Eugene Braunwald (fifth eds). *Heart Disease A textbook of Cardiovascular Medicine.* WB Saunders, Philadelphia 1997; 1186–1288.
128. Chapelle JP. Cardiac Troponin I and Troponin T: Recent players in the field of myocardial markers. *Clin Chem Lab Med.* 1999; 37(1): 11–20
129. Wu AHB, Lane PL. Metaanalysis in clinical chemistry: validation of cardiac troponin T as a marker of ischemic heart diseases. *Clin Chem.* 1995; 41: 1228–1233.

130. Wu A.H.B. Frenk YJ. Biochemical differences between Troponin T and Troponin I and their significance for diagnosis of acute coronary syndromes. *Eur Heart J.* 1998; 19 (Suppl N): 25–29.
131. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, et al. Cardiac troponin T in diagnosis of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1991; 845–852.
132. Galvani M: prognostic influence of elevated values of cardiac troponin in patients with unstable angina. *Circulation.* 1997; 95: 2053–2059.
133. Lauer B et al: Cardiac troponin T in patients with clinically suspected myocarditis. *J Am Coll Cardiol.* 1997; 30: 1354.
134. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL. 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: 1146–62.
135. Udelson JE, Beshansky JR, Ballin DS, Feldman JA, Griffith JL, Handler J, Heller GV, et al. Myocardial perfusion imaging for evaluation and triage of patients with suspected acute cardiac ischemia: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2002; 288: 2693–700.
136. Aisen P, Enns C, Wessling-Resnick M: Review Chemistry and Biology of Eucaryotic Iron Metabolism, *The Int. J. Biochem. & Cell Bio.* 2001; 33: 940–959
137. Devlin MT. *Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations.* ROS. Wiley-Liss Inc. Publication: New York, 2002; 590–593.
138. Halliwell B. Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human diseases. *The American Journal of Medicine.* 1991; 91(3C): 14–22.
139. Demir S, Ozkurt S, Koseoğlu M, Enli Y, Aslan D, Gumuşsu N. Sigara içenlerde plazma lipid peroksidasyonu. *Solunum.* 2001; 3: 57–59.
140. Bonnefoy M, Drai J, Kostka T. Antioxidants to slow aging, facts and perspectives. *Presse Med.* 2002; 31(25): 1174–1184.
141. Iuliano L, Colavita AR, Leo R, Pratico D, Violi F. Oxygen free radicals and platelet activation. *Free Radic Biol Med.* 1997; 22(6): 999–1006.

142. Richter C. Reactive oxygen and DNA damage in mitochondria. *Mutat. Res.* 1992; 275: 249–255.
143. Yagi K. Lipid peroxides and related radicals in clinical medicine. In: *Free Radicals in Diagnostic Medicine*, (Ed) Armstrong, D., New York, 1st edition. Plenum Press, New York; 1994: 1–15.
144. Roehm JN, Hadley JG, Menzel DB, Wash R. Oxidation of unsaturated fatty acids by ozone and nitrogen dioxide. *Arch. Environ. Health.* 1971; 23: 142–148.
145. Badwey JA, Karnowsky ML. Active oxygen species and the functions of phagocytic leukocytes. *Ann. Rev. Biochem.* 1980; 49: 695–726.
146. Omar RA, Chyan YJ. Increased expression but reduced activity of antioxidant enzymes in Alzheimer's disease. *J Alzheimer's Dis.* 1999; 1: 139–145.
147. Kayaalp Oguz. Rasyonel Tedavi Yönünden Tıbbi Farmakoloji Birinci Cilt. *Dokuzuncu Baskı.* Ankara: Hacettepe TAS; 2000; 718–719.
148. Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007; 39 (1): 44–84.
149. McCord JM, Edeas MA. SOD, oxidative stress and human pathologies: a brief history and a future vision. *Biomed Pharmacother.* 2005; 59(4): 139–142.
150. Memişoğulları R. Diyabette serbest radikallerin rolü ve antioksidanların etkisi. *Düzce Tıp Fakültesi Dergisi* 2005; 3: 30–39
151. Novo E, Parola M. Redox mechanisms in hepatic chronic wound healing and Fibrogenesis *Fibrogenesis & Tissue Repair.* 2008; 1–5.
152. Smith C, Marks Allan D, Lieberman M. *Basic Medical Biochemistry.* Second Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005; 441–442.
153. Haddad JJ, Olver RE, Land SC. Antioxidant/Pro-oxidant Equilibrium Regulates HIF-1 α and NF- κ B Redox Sensitivity Evidence For Inhibition By Glutathione Oxidation In Alveolar Epithelial Cells. *The Journal Of Biological Chemistry.* 2000; 275(28): 2130–2139.
154. Chung, K. et al. Generation of free radical by interaction of iron with thiols in human plasma and its possible significance. *Thromb Res.* 2005; 116: 157–164.
155. Atmaca, G. Antioxidant effects of sulfur-containing amino acids. *Yonsei Med J*, v. 2004; 45: 776–788.

156. Sen, C. K. Redox signaling and the emerging therapeutic potential of thiol antioxidants. *Biochem Pharmacol*, v. 1998; 55: 1747–1758.
157. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. *Am J Clin Nutr*. 1991 Jan; 53(1 Suppl): 194–200.
158. Fang YZ, Yang S, Wu G. Free radicals, antioxidants, and nutrition. *Nutrition* 2002; 18(10): 872–879.
159. Yardim-Akaydin S, Ozkan Y, Ozkan E, Torun M, Simsek B. The role of plasma thiol compounds and antioxidant vitamins in patients with cardiovascular diseases. *Clin Chim Acta*. 2003; 338(1–2): 99–105.
160. Cao, G.; Alessio, H. M.; Cutler, R. G. Oxygen-radical absorbance capacity assay for antioxidants. *Free Rad BiolMed*, v. 1993; 9(14) : 303–311.
161. Ellman, G. L. Tissue sulfhydryl groups. *Arch Biochem Biophys*, 1959; 82: 70–77.
162. Hu, M. L. Measurement of protein thiol groups and glutathione in plasma. *Methods Enzymol*, 1994; 233: 380–385.
163. Ercal, N.; Yang, P.; Aykın, N. Determination of biological thiols by high-performance liquid chromatography following derivatization by ThioGlo maleimide reagents. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*, v. 2001: 753: 287–292.
164. Bald, E. et al. Analysis of plasma thiols by high-performance liquid chromatography with ultraviolet detection. *J Chromatogr A*, 2004; 1032: 109–115.
165. Stry HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation*. 1995; 92(5): 1355–74.
166. Stry HC. Changes in components and structure of atherosclerotic lesions developing from childhood to middle age in coronary arteries. *Basic Res Cardiol*. 1994; 89: 17–32.
167. Türk Kardiyoloji Derneği. Türkiye Kalp Raporu 2000 (TEKHARF):13–15.
168. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group: Multiple Risk Factor Intervention Trial. Risk factor changes and mortality results. *JAMA* 1982; 248: 1465–1477.

169. Braunwald E, Zipes D, Libby P. Heart disease: a textbook of cardiovascular medicine, 6th ed: W.B. Saunders, 2006: 1105–140.
170. Kern MJ. (2005), Coronary Blood Flow and Myocardial Ischemia; Braunwald's Heart Disease 7th Ed. (Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E), Elsevier Saunders, Pennsylvania: 1103–1127.
171. Kaperonis EA, Liapis CD, Kakisis JD, Dimitroulis D, Papavassiliou VG. Inflammation and Atherosclerosis. *Eur J Vasc Endovasc Surg.* 2006; 31: 386–393.
172. Vrints C, Herman AG: Role of the endothelium in the regulation of coronary artery tone. *Acta Cardiol.* 1991; 46: 399–418.
173. Freeman BA, Crapo ID. Biology of disease-free radicals and tissue injury. *Lab Invest.* 1982; 47: 412.
174. Lunec J, Blake D. Oxygen free radicals: Their relevance to disease processes. London: 1990; 189- 212.
175. Ak H, Nevbahar T, Habif N, Dingiloglu TN, Kültürsay H, Bayındır O. Plasma lipid peroxidation, Vit. E, superoxide dismutase and glutathione peroxidase alterations in coronary atherosclerosis. *Tr J Med Sci.* 1994; 26: 11–15.
176. De La Cruz JP, Quintero L, Villalobos MA, De La Cuesta FS. Lipid peroxidation and glutathione system in hyperlipemic rabbits: influence of olive oil administration. *Biochem Biophys Acta.* 2000; 1485: 36–44.
177. Morrison JA, Jacobsen DW, Sprecher DL, Robinson K, Khoury P and Daniels SR. Serum Glutathione in Adolescent Males Predicts Parental Coronary Heart Disease. *Circulation.* 1999; 100: 2244–2247.
178. Weinbrenner T, Cladellas M, Covas MI, Fito M, Tomas M, Senti M, et al. High Oxidative Stress in Patients With Stable Coronary Heart Disease. *Atherosclerosis* 2003; 168: 99–106.
179. Bridge AB, Scott NA, Pringle TH, McNeill GP, Belch JJF. Relationship Between the Extent of Coronary Artery Disease and Indicators of Free Radical Activity. *Clin Cardiol.* 1992; 15: 169–174.
180. Nojiri S, Diada H, Mukono H, Iwana Y, Mae K, Ushio F, et al, Association of serum antioxidant capacity with coronary artery disease in middle-aged men, *Jpn Heart J.* 2001; 42: 677–690.

181. Gür M, Aslan M, Yıldız A, Paraoxonase and arylesterase activities in coronary artery disease. *Eur J Clin Invest*. 2006; (11): 779–787.
182. Demirbağ R, Yılmaz, Koçyiğit A. Relationship between DNA damage, total antioxidant capacity and coronary artery disease. *Mutat Res*. 2005; 570: 197–203.
183. Serdar Z, Serdar A, Altın A, Eryılmaz U, Albayrak S. The relation between oxidant and antioxidant parameters and severity of acute coronary syndromes. [Acta Cardiol](#). 2007 Aug; 62(4): 373–80.
184. Pandey NR, Kaur G, Chandra M, Sanwal GG, Misra MK. Enzymatic oxidant and antioxidants of human blood platelets in unstable angina and myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2000 Oct; 76(1): 33–8.
185. [Gururajan P](#), [Gurumurthy P](#), [Nayar P](#), [Chockalingam M](#), [Bhuvaneshwari S](#), [Babu S](#), [Sarasabharati A](#), [Victor D](#), [Cherian KM](#), Lipid Profile and Non-enzymic Antioxidant Status in Patients with Acute Coronary Syndrome in South India. [Heart Lung Circ](#). 2010 Feb; 19(2): 75–80.
186. Barsotti A, Fabbi P, Fedele M, Garibaldi S, Balbi M, Bezante GP, Risso D, Indiveri F, Ghigliotti G, Brunelli C. Role of advanced oxidation protein products Thiol ratio patients with acute coronary syndromes. 2011 Jun; 44 (8–9): 605–11.

9. EKLER

UNSTABİL ANJİNA PEKTORİSLİ VE NON ST MI HASTALARDA TİYOL DÜZEYLERİNİN BAŞVURU ANINDAKİ TANI DEĞERİNİN ARAŞTIRILMASI:

Adı Soyadı: **Yaş:** **Tarih-Saat:** **Cinsiyet:** **Telefon:**

Not: Daha önce koroner arter hastalığı olmayacak, son ağrısından 24 saatten fazla geçmeyecek, ek hastalığı olmayacak.

Geliş Şekli: Kendi: 112 İle:

Geliş Semptomları:

Göğüs ağrısı: Nefes darlığı: Kusma:

Kaç dakikadır var: Çarpıntı: Bulantı:
Bulantı:

Yayılm yerleri Ne kadar süredir şikayeti artmış:

Karakteri: Diğer semptomlar:

Risk Faktörleri: DM: Hiperlipidemi: Yaş: Cinsiyet: Sigara:

Düşük HDL: Menapoz:

Vital Bulgular: TA:...../.....mmHg,NB.:...../dk, Sol. Say:...../dk:

Ekg:

Geldiğindeki Pozitif Fizik Muayene Bulguları:

Kvs: Solunum: Nörolojik muayene: Batın:

Yapıldıysa EKO: EF:.....Sistolik ve diyastolik fonksiyonlar:.....

Geldiğindeki lab değerleri:

Hemogram:WBC:.....HGB:HTC:.....PLT:

Biyokimya:GLUKOZ:.....NA:.....K: Ca: ÜRE: KREATİN: AST:

ALT: T.BÜLLİRİBİN: D.BÜLLİRİBİN: LDH: CK: CK-MB:

TROPONİN:.....MYOGLOBİN:

Tiyol: Biyokimya tüpüne kan alıp hasta ad ve soyad ve dr. Fatih yazıp biyokimyaya gönderilip santrifuj edilpi -80 derecede saklanması söylenecek.

Hastanın acilde aldığı tedavi:

Hastanın acil serviste kalış süresi:

Son durumu:

10. ÖZGEÇMİŞ

Fatih TANRIVERDİ 1984 yılında Konya’da doğdu. İlk ve orta öğrenimi Erzincan ve Afyonda, lise öğrenimini Denizli ve Konya’da tamamladı. 2001 yılında Selçuk Üniversitesi Meram tıp fakültesine başladı ve 2007 yılında mezun oldu. 2007 yılından beri Ankara Atatürk Eğitim ve Araştırma hastanesi acil kliniğinde asistan olarak görev yapmaktadır. Evlidir ve yabancı dili İngilizcedir.

