

165028



T. C.
ERCİYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENROMLARDA CD14⁺ MONOSİT ve İNFLAMASYON BELİRTEÇ DÜZEYLERİNİN DÜŞÜK veya YÜKSEK DOZ STATİN TEDAVİSİ ALTINDA DEĞİŞİMİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. MEHMET TUĞRUL İNANÇ

Danışman
Doç. Dr. NAMIK KEMAL ERYOL

KAYSERİ-2005

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

KISALTMALAR	ii
TABLO LİSTESİ	iii
ŞEKİL LİSTESİ	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vii
GİRİŞ VE AMAÇ	1
GENEL BİLGİLER.....	3
HASTALAR VE YÖNTEM	20
BULGULAR	23
TARTIŞMA.....	30
SONUÇLAR	39
KAYNAKLAR.....	41
TEZ ONAY SAYFASI	52

KISALTMALAR

AD	: Anlamlı değil (istatistikte)
AKS	: Akut Koroner Sendrom
CD	: İng. Cell Differentiation
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz MB izoformu
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diyabetes Mellitus
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
mg	: miligram
ns	: İng. not significant (istatistikte)
NSTEMI	: İng. Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
NSTSYMI	: ST Segment Yükselmesi Olmayan Miyokart İnfarktüsü
STEMI	: İng. ST-Elevation Myocardial Infarction
STSYMI	: ST Segment Yükselmesi Olan Miyokart İnfarktüsü
UAP	: İng. Unstable Angina Pectoris
USAP	: Anstabil Anjina Pectoris, Karasız Anjina

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1 : Hastaların demografik özellikleri	24
Tablo 2 : Kardiyak enzim ve troponinin gruplara göre dağılımı	25
Tablo 3 : Beyaz küre, CRP ve CD14' ün gruplara göre dağılımı	26
Tablo 4 : Düşük doz statin verilenlerde CD14 değerleri	26
Tablo 5 : Yüksek doz statin verilenlerde CD14 değerleri	27
Tablo 6 : Yüksek ve düşük doz verilenlerin CD14 karşılaştırması	27
Tablo 7: Diyabet olan ve olmayanların CD14 karşılaştırması	28

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1: Aterosklerotik plağın gelişim evreleri	6
Şekil 2: Ruptüre plağın histopatolojik incelenmesi	8
Şekil 3: CD14 reseptörünün üç boyutlu yapısı	16
Şekil 4: CD14 / TLR4 / MD-2 reseptör bileşkesi.....	17



BK Segin
Meni Odan

ÖZET

Amaç: CD14 immün sistemin temelinde rol alan bir monosit yüzey reseptörüdür. CD14⁺ monositler aterosklerozun komplikasyonlarıyla ilişkili bulunmuştur. ✓ Çalışmamızda akut koroner sendromun klinik tipleri arasında CD14⁺ monosit ve inflamasyon belirteç düzeyleri açısından farklılık olup olmadığının ve bunların farklı statin tedavileri altında nasıl değiştiklerinin saptanması amaçlanmıştır.

Materyal ve metot: Çalışmaya 24 kararsız anjina, 29 ST yüksekliği olmayan enfarktüs, 62 ST yüksekliği olan enfarktüs olmak üzere toplam 115 akut koroner sendrom hastası alındı. Hastaların ilk kabullerinde kardiyak enzim (CK, CK-MB, Troponin I), lipit (total, LDL ve HDL kolesterol), beyaz küre (WBC), C-reaktif protein ve CD14 monosit düzeyi çalışıldı. CD14⁺ monositler flowsitometrik yöntemle incelendi. Hastalara rutin tedavi yanında düşük (10–20 mg) veya yüksek dozda (40–80 mg) statin verildi. Taburculuk öncesi hastaların tetkikleri tekrarlandı.

Bulgular: Tablolarda gruplar arasındaki CD14⁺ monosit düzey farkları gösterilmiştir.

Tablo 1. CD14⁺ monositlerin AKS gruplarına göre dağılımı

CD14 (%MFI)	USAP	NSTSYMI	STSYMI	P
1. gün	81,24±10,04	89,40±5,84	87,22±11,75	<0,05
7. gün	86,85±7,93	86,49±12,84	86,37±10,15	AD

Tablo 2. Düşük ve yüksek doz statin verilenlerde CD14⁺ monositlerin 1. ve 7. gün karşılaştırılması

Doz	Grup	CD14 ₁	CD14 ₇	P
Düşük Doz Statin	USAP	83,50±12,55	90,64±5,32	<0,05
	NSTSYMI	89,19±5,79	85,00±11,20	AD
	STSYMI	83,52±15,43	85,46±11,16	AD
Yüksek Doz Statin	USAP	79,10±8,67	84,22±8,53	AD
	NSTSYMI	91,14±6,68	78,03±14,97	<0,05
	STSYMI	90,88±6,91	87,24±9,19	AD

Ayrıca hastaların ilk CK ve CK-MB değerleriyle CD14' ün doğru ilişkili olduğu belirlenmiştir.

Sonuç: Akut koroner sendromların alt klinik tipleri arasında ilk yatıştaki CD14⁺ monosit düzeyi yönünden farklılık olduğu saptanmıştır. Birinci hafta kontrolünde ise gruplar arasında fark görülmemiştir. C-reaktif protein de benzer şekilde gruplar arasında farklılık göstermiştir. Düşük doz statin verilenlerde CD14 monositler anlamlı şekilde değişmemiş, hatta karasız anjinalılarda yükselmiştir. Yüksek doz verilen ST yüksekliği olamayan enfarktöslülerde ise düşmüştür. Özetle statinlerin monositler üzerindeki immün modülatör etkisi yüksek dozda ortaya çıkmıştır.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, CD14 monosit, C-reaktif protein, statin dozu, immün modülasyon

THE CHANGES OF CD14⁺ MONOCYTE and INFLAMMATION MARKERS WITH LOW or HIGH DOSE STATIN THERAPY in ACUTE CORONARY SYNDROMES

ABSTRACT

Aim: CD14 is a monocyte surface receptor which roles in the innate immune system. CD14⁺ monocytes are associated with complications of atherosclerosis. In our study, we aimed to investigate whether is there any difference at levels of inflammation markers and counts of CD14⁺ monocytes between subtypes of acute coronary syndromes and we investigated the changes of these parameters with statin dose therapy at different doses.

Patients and methods: We enrolled totally 115 patients with acute coronary syndrome; 24 unstable angina (UAP); 29 non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI); 62 ST elevation myocardial infarction (STEMI). The cardiac markers (CK, CK-MB, Troponin I), lipid levels (total, LDL, and HDL cholesterol), white blood cell counts, C-reactive protein levels, and CD14 monocyte counts were measured on admission. CD14 measurements were performed with flowcytometric method. The patients are received low dose (10-20 mg) or high dose (40-80 mg) statins additionally to routine treatments. The measurements were repeated on discharge.

Results: The comparisons of CD14⁺ monocytes difference between groups are listed in tables.

Table 1. Distribution of CD14⁺ monocytes in acute coronary syndrome subgroups

CD14 (%MFI)	UAP	NSTEMI	STEMI	<i>p</i>
1 st day	81,24±10,04	89,40±5,84	87,22±11,75	<0,05
7 th day	86,85±7,93	86,49±12,84	86,37±10,15	ns

Table 2. Comparison of 1st and 7th day's CD14⁺ monocyte count in low and high dose statin treatment

Dose	Group	CD14 ₁	CD14 ₇	<i>p</i>
Low Dose Statin	UAP	83,50±12,55	90,64±5,32	<0,05
	NSTEMI	89,19±5,79	85,00±11,20	ns
	STEMI	83,52±15,43	85,46±11,16	ns
High Dose Statin	UAP	79,10±8,67	84,22±8,53	ns
	NSTEMI	91,14±6,68	78,03±14,97	<0,05
	STEMI	90,88±6,91	87,24±9,19	ns

Moreover, a positive correlation between the CK and CK-MB levels and CD14 counts on admission was found .

Conclusion: A significant difference at CD14 counts between subtypes of acute coronary syndromes was determined, but this difference was disappeared at first week. Similarly, C-reactive protein levels were also different between subtypes of acute coronary syndromes. The CD14 count was not reduced in patients received low dose statins, even elevated in patients with unstable angina. However, a significant reduction was occurred at CD14 counts in patients with non-ST elevation myocardial infarction who received high dose statins. Finally, we concluded that statins have immune-modulator effects on monocytes, but only with high doses.

Key words: Acute coronary syndrome, CD14 monocyte, C-reactive protein, statin dose, immune-modulation

GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığının (KAH) en sık nedeninin ateroskleroz (AS) olduğu bilinmektedir (1). Aterosklerozun patogeneziyle ilgili birçok çalışma yapılmasına rağmen AS tam olarak aydınlatılamamıştır (2). Aterosklerozla ilgili yapılan çalışmalarda iltihabi hücrelerin ve sitokinlerin AS'nin tüm basamaklarında etkin olduğu gösterilmiştir. Ateroskleroz çeşitli uyarılarla başlayan iltihabi bir süreçtir. Bu süreçte öncelikle endotel hasarı oluşur ve hasarlı bölgeden salınan çeşitli mediatörlerin etkisiyle bölgeye iltihabi hücreler göç ederler. Monositler uyarılar sonrasında iltihabi yanıtın başlamasında sorumlu olan ilk hücredir. Monositlerden salınan mediatörlerin etkisiyle damar media tabakasındaki düz kas hücreleri iltihabı sınırlamak amacıyla çoğalır ve hasarlı intima bölgesine doğru göç ederler. İntimanın kalınlaşması damar lümenini daraltarak AS' nin klinik tiplerinin ortaya çıkmasına neden olur. Dolayısıyla monositler AS' nin başlaması ve gelişmesinde önemli role sahip savunma hücreleridir.

Çalışmalarda akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda CD14 pozitifliği gösteren monositlerin kandaki düzeylerinin arttığı ve hastalığın şiddetiyle ilişkili olduğu gösterilmiştir.

Monosit Sayısı ?

Çalışmamızda akut koroner sendromun klinik tipleri arasında kandaki CD14 pozitif özellikteki monosit düzeyi açısından farklılık olup olmadığı ve akut koroner sendromlarda CD14 pozitif monositlerle inflamasyon belirteçlerinin farklı doz statin tedavileri altında değişimleri incelenmiştir. Ayrıca CD14 pozitif monositlerin kreatin kinaz, troponin, kan lipit seviyesi, C-reaktif protein, beyaz küre düzeyleriyle koroner arter hastalığının klasik risk faktörleri arasındaki ilişkisi araştırılmıştır.



GENEL BİLGİLER

Dünya Sağlık Örgütü'nün 2020 yılı için hazırladığı raporda ölüm nedenleri arasında koroner arter hastalığı ilk sırayı almıştır (3). Türkiye genelinde koroner arter hastalığının yaygınlığı %3,8' dir. Ülkemizde Koroner Kalp Hastalığının çeşitli yaş gruplarına göre dağılımına bakıldığında 40 yaşından önce %2' nin altında, 40–49 yaş grubunda % 3, 50–59 yaş grubunda %12, 60 yaş üzerindekielerde ise %15 olarak saptanmıştır (4,5). Koroner arter hastalığında altta yatan en önemli mekanizma aterosklerozdur (AS). Aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgiler erken çocuklukta aortada başlamaktadır. Fetal gelişme döneminde ise, hiperkolesterolemik annelerin fetuslarında rastlanabilmektedir (1). Ateroskleroz arter intimasında kandan giren aterojenik lipoproteinlerin birikmesiyle oluşan karmaşık, inflamatuvar ve fibroproliferatif bir yanıttır (6).

ATEROSKLEROZUN PATOGENEZİ

AS' nin oluşumunda endotel hücreleri, düz kas hücreleri, monosit / makrofaj hücreleri ve trombositler rol almaktadır. Aterosklerotik risk faktörlerinin etkisiyle oluşan endotel disfonksiyonu AS' yi tetikleyen ilk basamaktır.

Endotel Disfonksiyonu

Aterojenik uyarılar endotelin yapısında ve fonksiyonlarında önemli değişikliklere yol açmaktadır. Endotel disfonksiyonuyla plazma lipoproteinlerine geçirgenlik artar. Eş zamanlı olarak lökositlerin adezyon molekül ve reseptörlerinde artış olur. Ayrıca endotel fonksiyon bozukluğunda antitrombotik faktörler, büyüme uyarıcıları, inhibitörleri ve vazodilatör maddelerin düzeylerinde değişiklikler olur. Endotel tabakası AS' nin başlama, ilerleme ve komplikasyonlarının ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır (7). Endotel disfonksiyonuyla nitrik oksit aracılığıyla ve genellikle geri dönüşümlü olan endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmalar oluşur. İskemik kalp hastalığı için bilinen risk faktörleri endotel disfonksiyonuna yol açmaktadır (8).

Düz Kas Hücrelerinin Çoğalması ve İntimaya Göçü

Aterogeneizde yer alan temel mekanizmalardan biri de düz kas hücrelerinin çoğalmasıdır. Bu hücreler AS süreci içinde genellikle medya tabakasından intimaya göç etmişlerdir. Düz kas hücreleri damar duvarında iki farklı formda bulunur. Kontraktil durumdaki hücreler çok sayıda miyofibril içerir, anjiyotensin ve epinefrin gibi birçok vazodilatör maddeye yanıt verebilir. Bu formda damarın tonus değişikliklerini ayarlar. Sentez durumunda ise hücrenin organelleri belirginleşir, LDL reseptör sayıları artar, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) için reseptörleri artar. Sentez durumunda düz kas hücrelerinden ekstraselüler bağ dokusu için kollajen yapımı artmıştır. Sentez formu AS' nin ilerlemesinde ve plağın kararlı durumda olmasında rol oynar.

Trombositlerin Kollajene Yapışması

Trombositler bütün aterosklerotik lezyonlarda görülmezler ancak damar tıkanması, tromboembolizm ve fibröz plak gelişimi gibi klinik komplikasyonların çoğunda yer alırlar. Protein sentez yetenekleri olmasa da içeriklerinde çeşitli mitojen ve kemotaktik ajanlar bulunmaktadır. Subendotelyal kollajene tutunarak diğer trombositleri çeken (adezyon) ve fibrin yapımını uyaran maddeler salgırlar. Granüllerinin içerisinde bulunan ADP ve epinefrin damardaki makaslama geriliminin (shear stress) artmasına, dolayısıyla endotel hasarına neden olur.

Monosit ve Makrofajların Subendotelyal Alana Geçişi

Monosit ve makrofajlar vücudu temizleyici hücreleridir. İltihabi yanıtta ilk basamakta rol oynarlar. Bazı monositler dolaşımdan ayrıldıktan sonra sabit doku makrofajı haline dönerler. Dolaşımda kalan monositler ihtiyaç halinde interlökin 1 (IL-1) dahil bir çok mediatörle makrofaja dönüşmek için uyarılır. Makrofajlar uyarıldığında düz kas hücrelerinin çoğalmasına ve intimaya göçüne neden olan kemotaktik ve mitojenik faktörlerin salgılanmasına yol açarlar. Makrofajlar LDL reseptörleri yardımıyla alabildikleri kadar lipoproteinleri içerilerine alıp, sindirmeye başlarlar. İçerileri lipoprotein artıklarıyla dolan makrofajlar sonunda köpük hücresi haline dönüşürler. Monositler ayrıca çevre bağ dokusunu eriten bir takım süperoksit, hidrolaz ve metalloproteinazları salgılayarak plağı kararsız hale getirir.

Ateroskleroza Yatkın Bölgeler

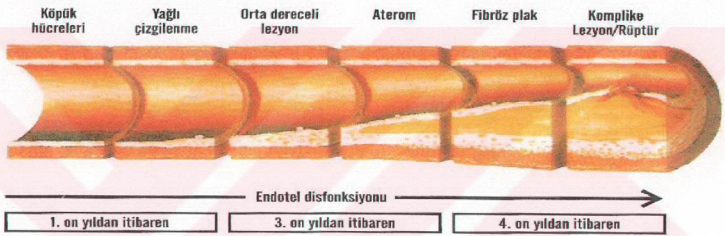
Aterojenik uyarandan bağımsız olarak, özellikle dallanma ve açılanma noktalarında doğumdan itibaren tıkalı olmayan ekzantrik intimal kalınlaşmalar oluşmaktadır. Adaptasyona bağlı bu kalınlaşmalar basınç, çevresel gerilim ve kesme gerilimi gibi mekanik güçlere yanıt olarak gelişir (9). İnsanlarda ekzantrik intimal kalınlaşma noktalarıyla aterosklerotik lezyonların bölgesel dağılımı benzerlik göstermektedir. Aterosklerotik lezyonlar genellikle koroner arterler, aorta, karotis arterler ve periferik arterlerde yerleşir (10).

Yağlı Çizgiler

Aterosklerozun erken lezyonları görünüşte sağlam, fakat fonksiyonu bozulmuş endotelde, özellikle intimal kalınlaşmanın arttığı bölgelerde meydana gelmektedir. İnflamasyon ve immün yanıtlar aterogenezin hemen başında önemli rol oynarlar. Lipoproteinler endoteli geçerek intimada birikip, endotel aktivasyonuna yol açarlar. Ayrıca monosit ve T lenfositlerin toplanmasına yol açan VCAM-1' in bölgesel salgılanmasıyla da savunma hücrelerinin endotele adezyonu sağlanır. İntimada monosit kökenli makrofajlar kandan gelen düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL kolesterol) oksidatif değişimden sonra çöpçü reseptörleri aracılığıyla hücre içine alır ve bazı işlemlerden geçirdikten sonra köpük hücresine dönüşür. Bu iltihabi hücreler erken yağlı çizgileşmenin esasını oluştururlar. Aktif makrofaj ve T hücrelerinin aterosklerotik plakta bulunması immünolojik bir reaksiyonun varlığını gösterir (11).

Yağlı çizgilerde B lenfositlerle polimorf lökositler yer almaz. Yağlı çizgiler lümen içine ulaşmaz ve dolayısıyla herhangi bir olumsuz tabloya neden olmazlar.

Yağlı çizgilerle ilerlemiş aterosklerotik lezyonlar genellikle aynı anatomik bölgelerde bulundukları için bunların daha ileri lezyonlara ilerleyebileceği kabul edilmektedir. Erkeklerde yaşlanmayla birlikte yağlı çizgilerin daha komplike lezyonlara ilerlemesi görülebilmektedir. Yağlı çizgiler hayatın erken evrelerinde torasik aortada, ileri evrelerinde ise abdominal aortada daha fazla görülmektedir (12). Aterosklerotik plağın gelişim evreleri şekil 1’ de gösterilmiştir.



Şekil 1. Aterosklerotik plağın gelişim evreleri

İlerlemiş Plaklar

İlerlemiş plaklar lümen daralmasına ve klinik belirtilere neden olabilirler. Lipitler hücre dışında da birikmeye başladığında aterogenez yağlı çizgi dönemini geçmiş sayılır. Oksidasyona uğrayan LDL kolesterol aterosklerotik plaklarda bulunmakla beraber normalde intimada yoktur. Lipitlerin hücre dışı birikiminden iki mekanizma sorumludur. Birincisi kandan köken alan aterojenik lipoprotein parçacıkları doğrudan proteoglikandan zengin ekstrasellüler matriks tarafından tutulmasıyla, ikincisi ise köpük hücrelerinin ölümünden sonra lipitlerin açığa çıkmasıyla gerçekleşir (11).

Lipitlerin birikimi yanında düz kas hücreleri ve bunların ürettiği bağ dokusu da plakta birikerek oldukça heterojen aterosklerotik lezyonların oluşmasına yol açarlar. Endotel, aterogenezin erken evrelerinde sağlamken, ileri evrelerde yüzeysel köpük hücrelerinin infiltre etmesiyle endotel üzerinde sıyrık ve çatlak meydana gelir. Daha sonra bu sıyrıkların ve çatlakların üzerine trombüs yerleşerek yapışan trombositlerden büyüme faktörleri salınır. Endotelin geçirgenliğinin bozulmasıyla lipoproteinlerin yanında albümin ve fibrinojen gibi birçok plazma proteini de plağa geçer. VCAM-1 ve ICAM-1 gibi lökosit adezyon molekülleri lökositlerin plak altına girmesine ve olayın immünolojik boyutunun ilerlemesine katkıda bulunurlar (13).

Hassas Plak

Hassas plaklar yırtılıp üzerine trombüs eklenmesiyle kararsız anjina, miyokart enfarktüsü (MI) ve ani ölüm gibi akut koroner sendromların oluşumuna yol açarlar (14).

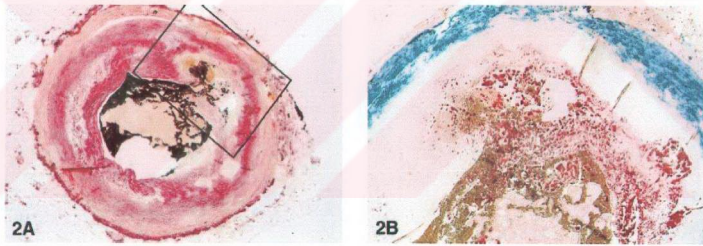
Plağın yırtılma ihtimali plağın büyüklüğünden ziyade içeriğine bağlıdır. Lipitten zengin ve yumuşak plaklar kollejenden zengin ve sert plaklara göre daha hassas ve daha kolay yırtılırlar (15). Yumuşak plakların aynı zamanda doku faktör içeriğinin de yüksek olması plağın yırtıldıktan sonra daha trombojenik olmasına neden olur (16). Plağın yırtılmasında lipit çekirdeğin büyüklüğü, plaktaki inflamasyon ve düz kas hücrelerinin eksikliği rol oynamaktadır. Düz kas hücrelerinin aracılık ettiği iyileşme ve tamir işlevi plağı kararlı hale getirerek yırtılmaya karşı korur (17). Hassas plakların anjiyografide tanınması kolay olmamaktadır.

Komplike Plaklar

Lümen trombozu ve plak içine kanama söz konusu olunca komplike plaktan söz edilir. Plakta bu tür olayların meydana gelmesi lezyonun hızlı ilerlemesine neden olur. Seri anjiyografik incelemelerde yeni lezyon oluşumuyla veya mevcut lezyonun ilerlemesiyle karşılaştırılır (18).

Plak Yırılması

Hassas plaklar daha kolay yırtılırlar. Otopsi çalışmalarında ölen sağlıklı bireylerin %9' unda, diyabet ve hipertansiyonu olan bireylerin ise %22' sinde plağın yırtıldığı saptanmıştır (19). Plak yüzeyi sıklıkla başlığın en ince olduğu, makrofajların ve köpük hücrelerinin yoğunlaştığı yani en zayıf bölgesi olan omuz bölgesinden yırtılır. Yırtılma bölgelerindeki makrofaj hücreleri inflamatuvar olayın devam ettiğini göstermektedir (Şekil 2). Bu bölgeler aynı zamanda biyomekanik ve hemodinamik güçlerin yoğunlaştığı yerlerdir. Dolayısıyla plağın yırtılmasında hem plağın iç yapısı hem de dış fiziksel güçler etkilidir. Okside LDL ve makrofajlar apoptozis sürecini hızlandırarak plağı kararlı hale getiren düz kas hücrelerinin sayısının azalmasına neden olurlar. Lezyon bölgesindeki makrofajlar çeşitli metalloproteinazlar (kollajenaz, jelatinaz, stromeoliziner), sistein proteinazlar (plazminojen ve aktivatörleri, t-PA) ve proteolitik enzimler salgılayarak lezyonu ve inflamasyonu sınırlandıran, fibröz başlığın mekanik dayanıklılığından sorumlu olan kollajeni eritirler (20). Sonuçta özelliği bozulan başlık kolayca yırtılabilir hale gelir.



Şekil 2. (A) Hafif derecede darlık gösteren eksantrik bir plağın fibrotik başlığının tamamen yırtıldığı (kutudaki alan), mural trombüsün oluştuğu ve lipid çekirdek içine kanama olduğu görülmektedir. (B) Kutudaki alanın detaylı incelenmesinde makrofajların (kırmızı hücreler) yırtık noktasında yoğunlaştığı görülmektedir. Medya tabakasındaki düz kas hücreleri mavi renkle boyanmıştır.

Lümen Trombozu

Plak yırtılmasının en korkulan komplikasyonu koroner arterin trombüsle tıkanmasıdır. Trombüslerin yaklaşık % 75' i plak yırtılması sonrasında oluşurken, %25' i ise genellikle belirgin bir parçalanma olmadan yüzeysel plak erozyonuyla gerçekleşmektedir (21). Trombüs gelişiminde bölgesel trombojenik içeriğin lümene çıkması, bölgesel kan akımının yavaşlaması ve tromboza eğilim rol oynamaktadır.

Bölgesel plak makrofajları ve sistemik kan monositlerinden salınan doku faktörleri trombojenik cevapta önemli rol oynarlar (16). Akımın tıkanması başlangıçta trombosit kümelenmesine sebep olur. Sonrasında fibrin ağları trombüsü sağlamlaştırır (21).

ATEROSKLEROZUN KLASİK RİSK FAKTÖRLERİ

Dislipidemiler

Total ve LDL kolesterolün yüksek olması, HDL kolesterolün düşük olması KAH için bağımsız risk faktörüdür. Total kolesterol ve LDL kolesterol düzeyi ne kadar yüksekse KAH riski o kadar fazla, ne kadar düşüğe KAH görülme riski o kadar azdır. HDL kolesterol düzeyleri ile KAH görülme riski arasında ters bir ilişki vardır. HDL kolesterolün 65 mg/dl' nin üzerinde olması KAH gelişimi için negatif bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir (22).

Sigara

Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda AS ile ilgili klinik durumlarda major risk faktörüdür. Sigaranın tek başına aterojen etkisi yoktur, aterojenik etkisini kolesterol bağımlı olarak gösterir (23). Sigara içen sağlıklı gençlerde endotel bağımlı vazodilatasyonda bozulmalar saptanmıştır. Sigara koroner arter spazmına da neden olur (24).

Hipertansiyon

Sistemik hipertansiyon kolesterole bağımlı olarak AS' yi hızlandırmakla beraber KAH için bağımsız major risk faktörüdür. Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda KAH' a bağlı ölümleri 1,5–2 kat artırabilir (25). AS gelişimine doğrudan ve renin anjiyotensin aldesteron sistemi üzerinden katkıda bulunur (11). Hiperkolesterolemiyle birlikte koroner AS gelişimini artırır (22).

Diyabet Mellitus (DM)

KAH için bağımsız bir risk faktörü olmakla beraber eş zamanlı hiperkolesterolemi varlığı koroner AS gelişimini artırır (22). KAH riskini kadınlarda yedi, erkeklerde üç kat artırır (26). Diyabetik hastalarda endotel disfonksiyonu sıklıkla gözlenir ve

koroner trombüs nedeni olarak plak yırtılmasından çok endotel erozyonu sorumlu tutulur (27).

Yaş

Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaşın üstü KAH için major bir risk faktörü sayılmıştır. Yaşlanmayla birlikte KAH' ın mortalitesi de giderek artmaktadır. Diğer risk faktörlerinde olduğu gibi yaşın da KAH riskine katkısı kolesterol düzeylerine bağlıdır (28).

ATEROSKLEROTİK KALP HASTALIĞININ KLİNİK TİPLERİ

Kararlı Anjina

Son 60 gün içinde tipik göğüs ağrısının sıklığı, süresi ya da başlatan nedenlerinde hiçbir değişiklik olmaması biçiminde tanımlanır. Anjina ağrısı tipik olarak başlangıçta yokuş yukarı ya da rüzgâra karşı hızlı yürüme gibi özel bir eforun başlattığı retrosternal bir rahatsızlık hissidir. Ağrının süresi on dakikanın altındadır. Ağrıyı başlatıcı efor yada duygusal etkinlik sonlandırıldıktan sonra veya dil altı nitroglicerinele bir-iki dakika içinde hızla kaybolur. Kararlı anjinası olan hastaların yarısında istirahat elektrokardiyografisi normaldir. Sol ventrikül hipertrofisi ya da miyokardiyal iske miyle uyumlu ST-T dalga değişikliklerinin olması kararlı anjina tanısını destekler. Yine Q dalgasının varlığı KAH' ı destekler. Kararlı anjinalarda miyokardiyal enzimlerde bir değişiklik olmadığı gibi troponin düzeyleri de artmaz. Kararlı anjinada aterom plağı çoğunlukla tek noktada yerleşiktir ve genellikle koroner arterin proksimalindedir. Olguların az bir kısmında özellikle diyabetliklerde koroner arter ağacının distalinde de yaygın hastalık vardır.

Akut Koroner Sendromlar

Bu başlık altında kararsız anjina, ST segment yükselmesi olan miyokart enfarktüsü (STSYMI), ST yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü (NSTSYMI) ve ani kardiyak ölüm anlaşılmaktadır. Patofizyolojisinde aterosklerotik plağın erezyonu, yırtılması ve lezyon üzerinde trombüs gelişimi yer alır.

Kararsız Anjina (USAP)

Kararlı anjinanın şiddetinde ani artma, istirahat anjinası veya enfarktüs sonrası anjina şeklinde karşımıza çıkmaktadır. Tam olmayan ve geçici bir şekilde koroner arterin tıkanması semptomlara yol açar. Genellikle ülser ya da lipitten zengin aterosklerotik plağın fibröz başlığının yırtılması tablonun ortaya çıkışında etkilidir (29). Kararsız anjinanın en önemli nedeni kararsız plağın üzerine trombüs yerleşmesidir. Trombüs, ne tamamen tıkanmaya yol açar, ne de plaktaki hasarın kapanıp iyileşmesine olanak tanır. Kararsız anjinanın MI' den farkı arterin tam kapanmayıp ileriye doğru akımın kısmen devam etmesidir (30).

ST Segment Yükselmesi Olan MI (STSYMI)

ST segment yükselmesi olan MI' ın nedeni genellikle bir epikardiyal koroner arterin trombüs tarafından tam tıkanmasıdır. Tanısı 30 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı, elektrokardiyografide ardışık iki ya da daha fazla derivasyonda ST segment yüksekliği olması ve kardiyak enzim düzeylerinin artması ile konur. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal ve prekordiyal bölgede baskı, yanma, ağırlık, ezilme veya sıkıştırma hissi şeklindedir. Ağrı sıklıkla ön göğüs duvarından her iki kol, çene, sırt ve boyuna yayılır. Enfarktüs ağrısı uzamış bir ağrıdır ve genelde sabit kalsa da azalma ve artma gösterebilir. Ağrının ani kesilmesi reperfüzyon ile ilişkili olabilir. Bazen hastalar tipik olmayan ağrı, nefes darlığı, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı şikayetiyle gelebilir. Yaşlı, diyabetli ve kalp nakli yapılmış hastalarda MI sıklıkla sessiz seyreder. Çünkü bunlarda ağrıya neden olan sinirlerin denervasyonu vardır. Ağrısız MI geçirenlerde konjestif kalp yetmezliği bazen ilk semptom olabilir (31).

ST Yükselmesi Olmayan MI (NSTSYMI)

ST Yükselmesi Olmayan MI, elektrokardiyografide ST segment yüksekliği olmaksızın kardiyak enzimlerin artmasıyla karakterize, miyokardiyal hücre nekrozudur. Tanı klasik göğüs ağrısının 30 dakikadan daha uzun sürmesi, kardiyak enzimlerin artması ve 24 saat süren T dalga negatifleşmesi veya ST segment çökmesiyle konur (29). Hastaların %75' inde enfarktüsle ilişkili arterde daralmaya kompleks, bozulmuş bir plak ve üzerindeki tam tıkaçıcı olmayan trombüs neden olur. Hastaların %25' inde ise tam tıkanma olmaktadır. Hastalarda miyokardiyal hasarın sınırlı olmasının nedeni, tıkalı koroner arterde kendiliğinden trombolizis olması, koroner spazmin çözülmesi veya distal kollateral akımın artmasıyla açıklanabilir.

AKUT KORONER SENDROMLARIN TANISINDA BELİRTEÇLER

Kreatin Kinaz (CK) ve Kreatin Kinaz MB (CK-MB)

Serum CK ve onun miyokardiyal izoformu (CK-MB) plazma aktivesi, AMİ' ın başlangıcından sonra 4-8 saat içinde normal sınırlarını aşarak 20-24 saat içinde zirveye ulaşır ve iki üç gün içinde normal düzeyine iner. Serum enzim tayini ile kesin akut enfarktüs tanısı için semptomun başlangıcından 6-12 saat geçmesi gereklidir. Kas hastalıkları, alkol intoksikasyonu, diyabetes mellitus, iskelet kası travması, kuvvetli egzersiz, konvülsiyonlar, intramusküler enjeksiyonlar, Torasik Outlet Sendromu da CK yüksekliğine neden olur. MB izoformu daha çok kardiyak miyositlerden salınır ve total CK düzeyinin %20' sini oluşturur. Gastrointestinal ve genitoüriner sistemin düz kaslarında düşük konsantrasyonlarında bulunabilir. 1-2 gram miyokard nekrozu bile bu belirteçlerin seviyesini yükseltebilir. Miyokart infarktüsünün tanısı için MB fraksiyonun özgüllüğü göğüs ağrısının ilk 3 saatinde düşüktür ve saatler ilerledikçe MB fraksiyonunun özgüllüğü artar (32).

Miyogloblin

Nekroz başlangıcından 1-3 saat sonrasında nekrotik miyokart yıkımı ile oluşan ve en az 7-12 saat yüksek kalan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir. Ancak miyokart için özgül değildir (32).

Kardiyak Troponin T ve Troponin I

Kalbe özgül kontraktıl proteinlerdir. Nekrotik miyokartta kardiyak Troponin T' nin salınımı enfarktüsün ilk 4-8 saatinde başlar, 24-48 saatte pik yapar. Enfarktüstten sonra iki hafta yüksek kalır ve bu nedenle reinfarktüs için faydalı bir belirteç değildir. Troponin T enfarktüsün yaygınlığı hakkında bilgi verir.

Troponin I ise akut MI tanısı için daha iyi bir belirteçtir. Akut MI başlangıcından 3-6 saat sonra nekrotik miyokarttan salınımı başlar ve 24-48 saatte zirve yapar, iki hafta kadar serumda yüksek kalır. Troponin I seviyesinin negatif olması enfarktüsü dışlar. Troponin T gibi ilk enfarktüsü reinfarktüsden ayırt etmede kullanılamaz. Troponin I enfarktüsün yaygınlığı hakkında bilgi vermez. Ancak Troponin T gibi de akut iskelet kas hasarı ve böbrek yetersizliğinde artmaz. Bu nedenle akut MI' ı iskelet kası

hasarından ayırmada kullanışlıdır. Troponin I' nın duyarlılığı enfarktüsün ilk 9–12 saatinde %100' dür. Ancak erken duyarlılığı üç saat altında %30' dur. Saatler ilerledikçe duyarlılığı gittikçe artar. Troponin I' nın moleküler ağırlığının büyük olması nedeniyle hücre membranından plazmaya geçişi nispeten yavaştır.

Kardiyak troponinlerin belirlenmesi miyokart hasarı için özgüdür ve yeni altın standarttır. CK-MB yüksek olmayan kararsız anjinalıların 1/3' ünde miyokart hasarının tespiti troponinlerin yüksekliği ile konulmaktadır (32).

Laktik Dehidrogenaz (LDH)

İnfarktüs sonrası 24–48 saat içinde geç dönemde yükselen bir enzimdir. 3–6 günde pik yapar, 8–14 günde normale döner. 5 izoenzimi vardır. Kalpte esas olarak LDH-1 bulunur. Troponinler gecikmiş Mİ tanısında LDH' nın yerini almıştır (32).

C-Reaktif Protein (CRP)

İnflamasyon aterotromboz gelişiminin tüm aşamalarında vardır ve plak oluşumu, yırtılmasında ve sonuçta Mİ gelişiminde kritik role sahiptir (33). Plağın yırtılmasıyla IL-6 gibi bazı mediatörler sistemik dolaşıma katılıp karaciğerden akut faz proteinlerinin oluşumunu artırır. Bir akut faz proteini olan ve basitçe iltihabi alandan salınan CRP artık major bir kardiyovasküler risk faktörü kabul edilmektedir (34).

23 kDa ağırlığındaki beş alt üniteden oluşan CRP, pentraksin karakterindeki moleküler yapısı nedeniyle immün yanıtın başlangıcında anahtar rol oynar. Öncelikle karaciğerden salınmasına rağmen son yayınlarda aterosklerozlu koronerlerden de salgılandığı ispatlanmıştır (34). C-reaktif protein aterosklerotik lezyonda, serumdan daha çok birikir ve damar hassasiyetinden direk etkilenir (35). Bölgesel adezyon moleküllerinin artışı, endotel PAI-1 artışı, NO aktivite azalışı CRP' yi artırmaktadır (36,37). Monositer sistemin çöpçü reseptörü olarak bilinen CD32 reseptörü CRP' yi de bağlamaktadır (38). CD32⁺ monositler özellikle kompleman sistemiyle birlikte kümelenmektedir, yani CRP kompleman sistemini de uyarmaktadır (39).

Sağlıklı bireylerde yapılan geniş kapsamlı, prospektif ve epidemiyolojik çalışmalarda yüksek duyarlılıklı CRP (hsCRP) Mİ, inme, ani kardiyak ölüm ve periferik arteriyel

hastalık riskini güçlü ve bağımsız bir şekilde tahmin etmiştir. Framingham Risk Skorlamasında tüm LDL düzeylerinde ve tüm risk gruplarında hsCRP çok önemli prognostik bilgi vermektedir (40,41). Yüksek duyarlılık CRP sonradan gelişebilecek riskleri öngörmede LDL’ den üstündür. Bu yüzden global risk değerlendirilmesinde hsCRP ve LDL birlikte kullanılmalıdır. Yüksek duyarlılık CRP seviyesi anlık değişmeyip uzun süre kanda sabit düzeyde kaldığından ve gıda alımıyla kandaki düzeyi etkilenmediğinden poliklinik şarlarında kolesterol düzeyleriyle birlikte aynı anda değerlendirilmelidir.

Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA) ve Hastalık Kontrol Merkezi’ nin (CDC) 2003 yılında hsCRP’ nin klinik kullanımıyla ilgili yayınladıkları kılavuza göre hsCRP düzeyi 1mg/Lt altı, 1–3 mg/Lt arası ve 3 mg/Lt üzerindeki hastalarını sırasıyla düşük, orta ve yüksek kardiyovasküler risk grubu olarak tanımlanmıştır. Yüksek duyarlılık CRP ile kardiyovasküler hastalık arasındaki ilişki doğrusal seyrettiğinden sürekli yüksek giden hsCRP düzeyleri gelecekteki kardiyovasküler hastalık gelişme riskinin yüksek olacağını gösterir. 3 mg/Lt üzerindeki hsCRP düzeyleri tekrarlayan koroner olayların artacağını, anjiyoplasti sonrası trombotik komplikasyonların gelişebileceğini, kararsız anjının ilerleyebileceğini gösterir (42–46). Bunun yanında troponin negatif olan ancak hsCRP yüksek olan hastalarda hsCRP’ nin plak yırtılmasını daha doğru bir şekilde tahmin ettiği görülmüştür (47). Yüksek duyarlılık CRP’ si artmış hastalar yoğun girişimsel tedaviden daha çok fayda görürler.

Statinler LDL kolesterolü azaltmalarından bağımsız olarak hsCRP’ yi de düşürürler (48,49). AFCAPS/TexCAPS çalışmalarında lovastatin LDL seviyesi ortalamanın altında olan fakat hsCRP’ si yüksek olan hastalarda lovastatin LDL’ yi azaltmasından bağımsız olarak kardiyovasküler olayları azaltmıştır (50). Fibratlar, niacin ve PPAR- γ agonistleri de hsCRP’ yi azaltmaktadırlar.

MONOSİTLERİN KORONER ARTER HASTALIĞINDAKİ YERİ

Lipopolisakkaritlerin (LPS) Rolü

Lipopolisakkaritler gram negatif bakterilerin dış duvarını oluşturan endotoksinin kimyasal içeriğidir. Lipopolisakkaritler hidrofobik lipit A, hidrofilik polisakkarit ve O antijeninden oluşan bir bileşkedir. Lipit A kısmı LPS aracılı biyolojik yanıttan yani

proinflamasyondan sorumludur (51). Deneysel çalışmalarda gram negatif bakterilerle oluşturulan kronik enfeksiyonların damar duvarında aterosklerozu başlatılabileceği gösterilmiştir. Lipopolisakkaritler LDL oksidasyonunu hızlandırarak, köpük hücre oluşumunu ve trombogenezisi artırır.

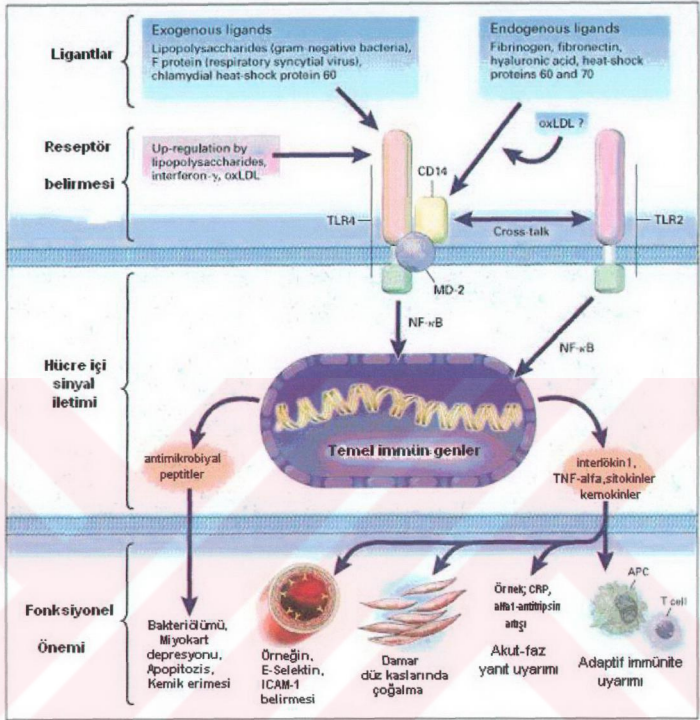
Lipopolisakkaritler dolaşımdaki savunma hücreleriyle karşılaşmadan önce akciğer ve karaciğerde sentezlenen lipopolisakkarit bağlayıcı proteinle (LBP) bağlanır. Lipopolisakkarit bağlayıcı protein LPS' nin CD14 pozitif özelliği olan monositlere bağlanmasını bin kat artırır (52). Küçük miktardaki LPS veya Gram negatif bakterilere karşı hızlı bir inflamatuvar yanıtın oluşması için LBP gereklidir (53).

Lipopolisakkaritler eriyik haldeki CD14 (sCD14) reseptörü üzerinden endotel hücrelerinin ölümünü hızlandırır, dış membranında CD14 (mCD14) pozitifliği gösteren monositlerin ise ömrünü uzatır. Ortamdaki LPS' nin kalkmasıyla monositlerin apoptozisi hızlanır (54). Lipopolisakkaritler inflamatuvar hadiselerde temel rol oynayan Nükleer Faktör- κ B' yi (NF- κ B) artırarak monositlerin ömrünü uzatmaktadır (55,56).

CD14 Reseptörünün Moleküler Yapısı ve Biyolojik Fonksiyonları

İmmüntenin merkezinde rol alan CD14 gram pozitif ve negatif bakteri bileşkeleriyle mantarlara karşı savunma yanıtı veren bir monosit reseptördür. CD14 molekülü 55kDa ağırlığında, 356 amino asitten oluşan bir membran glikoproteinidir (57). RNA' daki translasyonundan sonra karboksi ucu glikozilfosfatidilinozitol (GPI) ile yer değiştirmiştir. CD14 monosit membranına GPI vasıtasıyla tutunur. Membranöz CD14 (mCD14) olgun miyeloit ve monositlerden doku makrofajına dönüşen hücrelerde bulunur (58) ve bu dönüşüm esnasında mCD14 sayısında değişimler olur (59,60).

Lökositlerden salınan elastaz mCD14' ün membrandan ayrılarak dolaşımda serbest hale yani eriyik forma (sCD14) geçişine neden olur. 48kDa ağırlığındaki sCD14; kendisinde CD14 reseptörü olmayan epitel ve düz kas hücrelerinde LPS aracılı immün yanıtın sorumludur. CD14 birçok mikroorganizmayı farklı ceplerde esnek bir şekilde bağlayabilir. Yeni yayınlanan bir makalede CD14' ün üç boyutlu kimyasal yapısı ve cep özelliği şematize edilmiştir (Şekil 3) (51).



Şekil 4. CD14 / TLR-4 / MD-2 reseptör bileşkesi görülmektedir. CD14 NF- κ B yolunu direk veya TLR-4 / MD-2 yardımıyla uyarabilir. LPS uyarımı neticesinde bir çok sitokin (TNF- α , IL-1, IL-2, IL-6, granülosit-monosit koloni uyarıcı faktörler), adezyon molekülü (E-Selektin, ICAM-1, VCAM-1), kemokin (IL-8, makrofaj kemotaktik protein 1), reseptör (doku faktörü, IL-2R α) ve inflammatuar enzimler (uyarılabilir nitrik oksit sentetaz ve siklooksijenaz 2) salgılanmaktadır.

İnsan ısı şok proteini 60 ve 70 (hu-HSP60 ve 70) hücrel strese ve enfeksiyona karşı koruyucu etki gösterirler. Halbuki *Chlamydia Pneumoniae* enfeksiyonunda gelişen ısı şok proteini (Cp-HSP60) CD14 / TLR-4 / MD-2 reseptör bileşkesini uyararak makrofaj hücrelerini aktif hale getirmektedir (65-67). Cp-HSP ve hu-HSP antijenik yapıları benzerdir ve bu benzerlikten dolayı Chlamydia enfeksiyonu olmaksızın AKS' lerde Cp-HSP saptanabilir. Cp-HSP60 seropozitifliğinin Chlamydia IgG ve CRP düzeyinden bağımsız olarak AKS için daha duyarlı ve özgül bir belirteç olduğu bulunmuştur (68).

Chlamydia Pneumoniae ile oluşan kronik enfeksiyonlar AKS' lerin gelişimi ile ilişkili bulunmuştur (69). Chlamydia enfeksiyonlarında LPS antijeni ve Cp-HSP60 hasarlı dokudan (damardan) salınarak CD14 aracılı iltihabi yanıtın başlamasına neden olur. Bir çalışmada kararsız anjinalı hastalara Chlamydia LPS verilmesiyle monositlerde ve inflamasyonda abartılı bir artış olduğu görülmüştür (70).

CD14 reseptörü ateroskleroz gelişimi ve ateroskleroz komplikasyonlarıyla ilişkilidir. Aterosklerozda CD14 reseptörü, monosit aktivasyonunu artırır (71), lökosit- endotel hücre bağlantısını kuvvetlendirir (72), apoptozisi ayarlar. CD14 pozitif monositlerin uyarımıyla monositler arası bağlantı molekülü β_2 integrin (CD11/CD18), hücreler arası adezyon molekülü (ICAM-1), damar hücre adezyon molekülü (VCAM-1) artar (73-75). ICAM-1 ve VCAM-1 monositlerin endotele yapışmasını sağlayarak aterosklerotik lezyon gelişiminde önemli rol oynarlar. CD14 ayrıca programlı hücre ölümünü ayarlayarak endoteli ve gerektiğinde kendini ortadan kaldırır. CD14 monosit ömrünün inflamatuvar süreç boyunca devamlılığını sağlarken, süreç bittiğinde monositlerin apoptozisini tetiklemektedir.

Birçok çalışmada akut koroner sendromlarda mCD14 ve sCD14' ün arttığı bulunmuştur. (76). Lipopolisakkarit ile uyarılan AKS' li hastalarda ise TNF- α salgılanması 2,4 kat artmıştır (77). Başka bir çalışmada CD14 ve CRP' nin endoteldeki ICAM-1 aktivasyonunda doz ilişkili olarak sinerjik etki gösterdikleri saptanmıştır (78). Özetle aterosklerozun bir inflamatuvar süreç olduğu ve bunun başlamasında ve komplike olmasında LPS, Cp-HSP60 gibi proteinlere karşı CD14 monosit artışının sorumlu olduğu anlaşılmıştır.

CD14 Promoter Polimorfizmi ve Aterosklerotik Plakın Kararsızlığı

Son on yılda kardiyovasküler hastalıkların genetik temelini araştıran çalışmalar özellikle AS' nin etiyolojisi ve patogenezi üzerinde yoğunlaşmıştır. —260 pozisyonundaki sitozin ve timin nükleotidlerinin polimorfizm nedeniyle yer değiştirmesi [C(-260)→T] DNA ve RNA seviyesinde transkripsiyonel aktivasyona yol açarak, mCD14 ve sCD14 üretiminde artışa neden olurlar. Bu artış MI risk artımı ile ilişkili bulunmuştur (79–88). Bir çalışmada T/T homozigot olanların sistemik

dolaşımlarındaki TNF- α düzeyinin fazla olduğu, kritik olmayan darlığa bağlı MI geçirmenin daha sık olduğu gösterilmiştir (84).

Unkelbach ve arkadaşları T aleli taşıyıcılarında aterosklerotik risk profillerinin düşük olmasına rağmen enfarktüs risklerinin arttığını saptamışlardır (85). Takip eden Çek ve Japon çalışmalarında da T aleli ve T/T homozigotu olanlarda MI riskinin arttığı bulunmuştur (81,82). İngiltere’ den Dr. Arroyo-Espliguero kendi toplumunda benzer sonuç elde etmiştir (83). Dolayısıyla CD14 promotor polimorfizmi akut koroner sendromlarda genetik bir risk faktörü olarak kabul edilmiştir.

Polimorfizm hakkındaki bilgiler değerlendirildiğinde T/T genotipi taşıyan bireylerin koroner aterom yükü az olsa da CD14 pozitifliği gösteren monosit ve makrofajların aktivasyonu ile plağın yırtılma ihtimali daha fazla olduğu görülmektedir. Bir çalışmada CD14 polimorfizmiyle plak hassasiyetinin ilişkili olduğu bulunmuştur (84). Ancak polimorfizm ile akut miyokart infarktüsü arasındaki ilişki coğrafi ve etnik farklılıklar göstermektedir. Bu yüzden polimorfizmle miyokart infarktüsünün ilişkisi bazı Avrupa çalışmalarında bulunamamıştır.

HASTALAR VE YÖNTEM

Hastalar ve Kan Örnekleri

Bu çalışmaya Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı'na 2004 Şubat ve 2004 Kasım tarihleri arasında göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuran ve koroner arter hastalığı tanısı konan 115 hasta çalışmaya alındı. Hastaların koroner arter hastalığı tanısı koroner anjiyografi ile teyit edildi. Hastaneye yatışta hastaların sistemik semptom sorgulaması, fizik muayeneleri yapıldı ve ayrıntılı hikayeleri alındı. Tüm hastalardan yatışlarının ilk 24 saatinde CK, CK-MB, Troponin I, C-reaktif protein, total kolesterol, HDL kolesterol, LDL kolesterol, beyaz küre ve CD14⁺ monosit düzeyi çalışılmak üzere kan örnekleri alındı. Hastalara rutin tedavinin yanında düşük veya yüksek dozda statin verildi. Hastaneden taburcu olmadan önce, ilk hafta içerisinde (6-8. gün) kolesterol değerleri dışındaki kan ölçümleri tekrarlandı.

Aort ve mitral kapak hastaları, hipertrofik ve dilate kardiyomiyopati hastalar, akut perikardit veya miyokardit geçirenler, iskelet kası hastalığı olanlar, akut veya kronik böbrek yetmezlikliler, sistemik enfeksiyonu olan hastalar ve kanser hastaları çalışma dışı bırakıldı. Çalışmanın Helsinki Deklerasyonuna ve etik kurallara uygunluğu Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylandı.

Akut Koroner Sendromların ve Akut Miyokart Enfarktüsünün Tanısı

Kararsız Anjina tanısı; 20 dakikadan daha uzun süren tipik istirahat ağrısı, son iki ay içinde yeni başlayan tipik göğüs ağrısı veya daha önceki tipik göğüs ağrısının şiddetinde artmasıyla birlikte miyokardiyal enzimlerde yükselme olmamasına rağmen troponin değerlerinde yükselme olmasıyla konuldu. ST segment yükselmesi olan miyokart enfarktüs tanısı; 30 dakikadan fazla süren tipik göğüs ağrısı, elektrokardiyografide komşu iki derivasyonda ya da daha fazla derivasyonda ST segment yüksekliği (göğüs derivasyonlarında 2mm, ekstremitte derivasyonlarında 1mm) ile birlikte miyokardiyal enzimlerde ve troponinde yükselme olmasıyla konuldu. ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüs tanısı; 30 dakikadan daha fazla süren tipik göğüs ağrısı, ST segment depresyonu ve T dalga negatifliğine kardiyak enzim yüksekliğinin ve troponin pozitifliğinin eşlik etmesiyle tanı konuldu.

Koroner Anjiyografik İnceleme

Tüm hastalara standart pozlarda PHILIPS® marka INTEGRIS H 5000 monoplan model kardiyak anjiyografi cihazıyla hastaneden çıkmadan önce koroner anjiyografi yapıldı.

Biyokimyasal Parametreler

Miyokardiyal enzimler ve kan lipitleri CK, CK-MB, Total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterole özgü Thermo kitleriyle Konelab 601® cihazıyla (Thermo Clinical Labsystem®) çalışıldı. CK için referans aralığı 40–226 U/I, CK-MB için 2–20 U/I, Total kolesterol için 70–220 mg/dl, HDL kolesterol için 30–70 mg/dl, LDL kolesterol için 60–170 mg/dl olarak alındı. Troponin I ise Biomérieux® Vidas® cihazında monoklonal antikorların kullanıldığı one-step immunoassay sandwich metoduyla (ELFA) çalışıldı. 0,1 µg/lt 0,8 µg/lt arasındaki değerler miyokardiyal hasar, 0,8 µg/lt üzerindeki değerler miyokardiyal nekroz kabul edildi.

Yüksek Duyarlılık C-Reaktif Protein (hsCRP)

Yüksek duyarlılık C-reaktif protein (hsCRP) Hs-CRP BN2 model nefelometreyle (Dade-Behring®) ölçüldü. 0–6 mg/lt arasındaki değerler normal referans aralığı olarak kabul edildi.

Beyaz Kürelerin Sayılması

Beyaz küreler CBC ölçümü esnasında Beckham-Coulter® GEN-S® cihazında, flow sitometrik yöntemle sayıldı. Referans aralığı 4 bin–10 bin hücre/mm³ alındı.

Flow Sitometrik İnceleme

CD14 pozitifliği gösteren monositlerin sayımında flow sitometrik yöntem kullanıldı. Hastalardan alınan kan örnekleri EDTA' lı tüplere konularak karıştırıldı ve her örnekten 100' er mikrolitre kan 13x75' lik polipropilen tüplere aplatte edildi. Tüplerin üzerlerine CD14 reseptörlerini bağlayacak olan floresan izotiyosiyanatla (FITC) işaretli monoklonal antikolar (fare IgG2a izotipi) ilave edildi. Tüpler oda sıcaklığında ve karanlık ortamda yarım saat bekletildikten sonra Q-prep çalışma istasyonundan geçirildi. Bu işlemde A solüsyonu kullanılarak tüplerdeki eritrositlerin parçalanması, B solüsyonuyla lökositlerin sabitlenmesi ve C solüsyonuyla da hücre zarlarının fiksasyonu sağlandı. CD14 monositlerin sayılması için tüpler COULTER® EPICS® XL™ marka flow sitometri cihazına yerleştirildi. Sayılma işlemi 10 bin monosit üzerinden XL SYSTEM II™ isimli bilgisayar programında yapıldı. Değerlendirilmesi istenen CD14 monositler bilgisayar ekranındaki histogramlardan seçildi ve sonuçlar ortalama floresans yoğunluk yüzdesi (%MFI) olarak elde edildi.

İstatistiksel analiz

İstatistiksel analiz SPSS 11.5 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Bütün parametrelerin normal dağılıma uygunluğuna Kolmogorov-Smirnov testiyle bakıldı. Normal dağılıma uyan değişkenler ortalama $\pm$ standart sapma (Ort. $\pm$ SS) şeklinde ifade edildi. Normal dağılıma uymayan değişkenlere ise 'e' tabanında logaritmik (ln_e) dönüşüm uygulanarak tekrar Kolmogorov-Smirnov testi yapıldı. Üç grup arasındaki normal dağılıma uyan verilerin istatistiksel karşılaştırması için ANOVA testi, normal dağılıma uymayanlar için Kruskal Wallis testi yapıldı. İki grup arasında normal dağılıma uymayan verilerin karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi uygulandı. Normal dağılıma uymayan verilerin sonuçları medyan (minimum-maksimum) şeklinde ifade edildi. Yüzdelik verileri karşılaştırılmasında Ki-Kare testi, bağımlı değişkenlerin zamansal değişimini değerlendirmede paired T testi kullanıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi uygulandı. P değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Çalışmaya kararsız anjina tanısıyla 24 hasta (17 erkek, 7 kadın), ST yükselmesi olmayan miyokart enfarktüs tanısıyla 29 hasta (17 erkek, 12 kadın), ST yükselmesi olan miyokart enfarktüs tanısıyla 62 hasta (50 erkek, 12 kadın) alındı. Gruplar arasında cinsiyet açısından fark bulunmadı ($p>0.05$). Yine gruplar arasında yaş farkı da gözlenmedi ($p>0.05$). Tüm hasta gruplarının kan lipid profilleri (total kolesterol, HDL kolesterol ve LDL kolesterol) benzerdi, aralarında anlamlı fark ölçülmedi ($p>0.05$). Tüm hasta gruplarının yaklaşık üçte ikisi (%60,9) hayatının bir döneminde sigara içmişti. Sigara içme alışkanlığı açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi ($p>0.05$). Hastaların yaklaşık yarısı (%49,6) hipertansiyona sahipti, ancak gruplar arasında fark görülmedi ($p>0.05$). Diyabetes mellitus hastaların dörtte birinde (%26,1) vardı. ST yükselmesi olan grupta daha fazla diyabetik hasta olmasına rağmen gruplar arasında istatistiksel fark yoktu ($p>0.05$). Daha önce serebro vasküler olay geçirme insidansı hastaların %6,1' inde, koroner arter hastalığı hikayesi ise üçte birinde (%27,8) vardı. Kararsız anjina grubunda daha önce koroner arter hastalık geçirme hikayesi anlamlı olarak daha fazlaydı ($p<0.05$). Koroner arter hastalığı için aile öyküsü %40 hastada vardı. Kararsız anjinalı ve ST yükselmesi olmayan üçer hasta daha önce koroner bay pas ameliyatı olmuştu. Hastaların neredeyse tamamı (%99,1) aspirin, %83,5' i beta blokör, %96,5' i ACE inhibitörü, %87,8' i nitrat kullanıyordu. Elli sekiz hastaya düşük (10–20 mg), 57 hastaya yüksek doz (40–80 mg) HMG-CoA redüktaz inhibitörü (statin) verildi. Tablo 1'de hastaların demografik özellikleri verilmiştir.

Tablo 1. Hastaların demografik özellikleri

	USAP (n:24) Ort. ± SS	NSTSYMI (n:29) Ort. ± SS	STSYMI (n:62) Ort. ± SS	p
Yaş (yıl)	59,33±11,81	59,51±11,05	57,70±11,83	AD
Cinsiyet (erkek/kadın)	17/7	17/12	50/12	AD
Total Kol. (mg/dl)	198,50±44,19	194,10±49,36	200,54±67,64	AD
HDL Kol. (mg/dl)	45,25±12,49	48,31±12,92	48,37±12,99	AD
LDL Kol. (mg/dl)	126,85±48,26	117,35±37,11	126,13±48,94	AD
Sigara (içiyor/ bırakmış/ içmiyor)	6/ 7/ 11	11/ 8/ 10	27/ 11/ 24	AD
Hipertansiyon (n)	14 (%12,2)	16 (%13,9)	27 (%23,5)	AD
Diabetes Mellitus (n)	5 (%4,3)	10 (%8,7)	15 (%13)	AD
Serebrovasküler Hastalık (n)	2 (%1,7)	3 (%2,6)	2 (%1,7)	AD
Aile öyküsü (n)	9 (%7,8)	14 (%12,2)	23 (%20,0)	AD
KAH hikayesi (n)	14 (%12,2)	9 (%7,8)	32 (%7,8)	<0,05
Bay Pas ameliyatı (n)	3 (%2,6)	3 (%2,6)	0 (%0)	<0,05
İlaç tedavisi				
Aspirin (n)	24	29	61	AD
β-blokör (n)	18	25	53	AD
ACE-inhibitörü (n)	22	27	62	AD
Nitrat (n)	18	24	59	<0,05
Düşük /Yüksek doz statin	10 /14	19 /10	29 /33	AD

AD: anlamlı değil Kol: Kolesterol USAP: kararsız anjina NSTSYMI: ST yüksekliği olmayan enfarktüs STSYMI: ST yüksekliği olan enfarktüs

Hastaların hastaneye yatış ve birinci hafta kardiyak enzim, troponin düzeyleri tablo 2’de gösterilmiştir. Kreatin Kinaz (CK) ve Kreatin Kinaz -MB (CK-MB) düzeyleri normal dağılıma uymadığından logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. Troponin I için medyan (minimum-maksimum) değerler verilmiştir. Hastaların yatışlarındaki CK, CK-MB ve Troponin I düzeylerinin gruplar arasında farklı olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Kararsız anjinada kardiyak enzim ve troponin düzeyleri en düşük seviyede, ST yükselmesi olan enfarktüslerde en yüksek seviyede izlenmiştir. Birinci hafta kardiyak enzim kontrollerinde ilk değerlerine göre azalma olduğu ve gruplar arasında belirgin bir fark olmadığı bulunmuştur ($p>0,05$). Troponin düzeylerinde ise gruplar arasında fark olduğu görülmüştür ($p<0,05$).

Tablo 2. Kardiyak enzim ve troponin değerlerinin AKS gruplarına göre dağılımı

	USAP (n:24) Ort ± SS	NSTSYMI (n:29) Ort ± SS	STSYMI (n:62) Ort ± SS	p
ln(CK ₁) (U/l)	4,75±0,63	6,48±1,03	7,35±1,35	<0,05
ln(CK ₇) (U/l)	4,20±0,79	4,59±0,99	4,61±0,71	AD
ln(CK-MB ₁) (U/l)	3,02±0,29	4,56±0,66	5,29±0,81	<0,05
ln(CK-MB ₇) (U/l)	2,76±0,62	3,12±0,69	3,09±0,52	AD
Trop I ₁ (µg/l) medyan (min-max)	0,10 (0,1-2,40)	1,11 (0,27-50)	25,29 (0,29-50)	<0,05
Trop I ₇ (µg/l) medyan (min-max)	0,10 (0,1-10,5)	0,32 (0,1-39,03)	1,34 (1,34-35,98)	<0,05

CK: Kreatin Kinaz **CK-MB:** Kreatin Kinaz MB alt grubu **Trop I:** Troponin
ln: e tabanında logaritmik düzeyi

Hastaların hastaneye yatış ve birinci hafta beyaz küre (WBC), C-reaktif protein (CRP) ve CD14 pozitifliği gösteren monosit düzeyleri tablo 3’de verilmiştir. Hastaların ilk kabullerindeki beyaz küre düzeylerinin farklı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Özellikle bu fark USAP ve STSYMI grubu arasında görülmüştür ($p<0,05$). Karasız anjina ile NSTSYMI ve STSYMI ile NSTSYMI arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Birinci hafta kontrollerinde ise beyaz küre düzeyi yönünden gruplar arasında belirgin bir fark görülmemiştir. Bir kardiyovasküler risk faktörü kabul edilen CRP düzeyleri normal dağılıma uymadığı için değerlere logaritmik dönüşüm uygulanmıştır. İlk gün sonuçlarına bakıldığında karasız anjina grubunda CRP değerlerinin hem NSTSYMI hem de STSYMI grubuna göre anlamlı oranda düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$). ST segment yüksekliği olmayan enfarktüs grubuyla STSYMI grubu arasında ise fark görülmemiştir. Birinci hafta kontrolünde ise USAP grubuyla STSYMI grubu arasında belirgin fark olduğu ($p<0,05$); ancak USAP ile NSTSYMI arasında ve STSYMI ile NSTSYMI arasında farklılık olmadığı bulunmuştur. Ateroskleroz gelişimi ve komplikasyonlarıyla ilişkili olan CD14⁺ monositlerin ilk ölçümlerinde anlamlı farklılıklar saptanmıştır. Karasız anjina ile NSTSYMI arasında belirgin istatistiksel fark tespit edilmişken ($p<0,05$), STSYMI arasında sınırda fark görülmüştür ($p=0,05$). ST segment yüksekliği olmayan

enfarktüs grubuyla STSYMI arasında fark bulunmamıştır. Birinci hafta kontrolünde ise CD14⁺ monosit düzeyi açısından gruplar arası fark görülmemiştir.

Tablo 3. Beyaz küre, C-Reaktif Protein ve CD14⁺ monositlerin AKS gruplarına göre dağılımı

	USAP (n:24)	NSTSYMI (n:29)	STSYMI (n:62)	p
	Ort ± SS	Ort ± SS	Ort ± SS	
WBC ₁ (10 ³ hcr/mm ³)	9,72±3,26	11,41±3,43	12,96±3,21	<0,05
WBC ₇ (10 ³ hcr/mm ³)	9,18±3,01	8,94±2,60	9,13±2,98	AD
ln(CRP ₁) (mg/lt)	1,92±0,95	2,99±1,25	2,83±1,06	<0,05
ln(CRP ₇) (mg/lt)	2,23±0,77	2,66±1,17	3,06±1,15	<0,05
CD14 ₁ (%MFI)	81,24±10,04	89,40±5,84	87,22±11,75	<0,05
CD14 ₇ (%MFI)	86,85±7,93	86,49±12,84	86,37±10,15	AD

WBC: Beyaz küre CRP: C-Reaktif Protein %MFI: ortalama floresans yoğunluk yüzdesi

Akut koroner sendromların tedavisinde kullanılan statinlerle CD14⁺ monositlerin ilişkisi tablo 4 ve 5’de gösterilmiştir. Düşük dozun kullanıldığı karasız anjina grubunda bir hafta sonraki değerlerin anlamlı şekilde yükseldiği ($p<0,05$), ancak ST segment yükselmesi olan ve olmayan gruplarda ise değişmediği görülmüştür. Düşük doz grubunda C-reaktif proteinin ilk ve birinci hafta değerlerinin anlamlı şekilde değişmediği saptanmıştır ($p>0,05$). Yine düşük doz grubunda beyaz küre değerlerinin ST yüksekliği olan ve olmayan enfarktüs gruplarında bir hafta içinde anlamlı şekilde azaldığı ($p<0,05$), karasız anjina grubunda ise değişmediği görülmüştür.

Tablo 4. Düşük doz statin grubunda CD14⁺ monositlerin 1. ve 7. gün değerleri

Düşük doz grubu			
	CD14 ₁ (%MFI)	CD14 ₇ (%MFI)	p
USAP (n:9)	83,50±12,55	90,64±5,32	<0,05
NSTSYMI (n:16)	89,19±5,79	85,00±11,20	AD
STSYMI (n:27)	83,52±15,43	85,46±11,16	AD

Yüksek dozun kullanıldığı ST segment yüksekliği olmayan miyokart enfarktüsü grubunda CD14⁺ monositlerin anlamlı şekilde azaldığı gözlenmiştir ($p<0,05$). ST yüksekliği olan miyokart enfarktüsü ve kararsız anjina grubunda ise CD14⁺ monositlerin anlamlı şekilde değişmediği görülmüştür ($p>0,05$). Yüksek doz verilen kararsız anjina grubunda CRP değerlerinin bir hafta sonra arttığı ($p<0,05$), ST segment yüksekliği olan ve olmayan miyokart enfarktüs grubunda ise değerlerin farklı olmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). Düşük doz grubuna benzer şekilde beyaz küre değerleri ST yüksekliği olan ve olmayan enfarktüs gruplarında bir hafta içinde anlamlı şekilde azalmış ($p<0,05$), kararsız anjina grubunda ise değişmemiştir.

Tablo 5. Yüksek doz statin grubunda CD14⁺ monositlerin 1. ve 7. gün değerleri

Yüksek doz grubu			
	CD14 ₁	CD14 ₇	p
USAP (n:13)	79,10±8,67	84,22±8,53	AD
NSTSYMI (n:9)	91,14±6,68	78,03±14,97	<0,05
STSYMI (n:28)	90,88±6,91	87,24±9,19	AD

Akut koroner sendromların grupları arasında düşük veya yüksek doz statin verilen hastalarda birinci hafta CD14⁺ monositlerin (CD14₇) karşılaştırılması tablo 6'da verilmiştir. Kararsız anjina ve ST segment yüksekliği olmayan miyokart enfarktüsü grubu yüksek doz statin verilenlerde CD14₇' ün daha düşük olduğu ancak anlam kazanmadığı görülmüştür ($p>0,05$).

Tablo 6. Gruplar arası farklı dozda statin verilenlerde CD14₇ monositlerin karşılaştırılması

	Düşük doz CD14 ₇	Yüksek doz CD14 ₇	P
USAP (n:22)	90,64±5,32 (n:9)	84,22±8,53 (n:13)	AD
NSTSYMI (n:25)	85,00±11,20 (n:16)	78,03±14,97 (n:9)	AD
STSYMI (n:55)	85,46±11,16 (n:27)	87,24±9,19 (n:28)	AD

Risk faktörleri değerlendirildiğinde hastaların cinsiyetleri arasında CD14 ve CRP farkı olmadığı belirlenmiştir. Diyabetik hastalar incelendiğinde CD14₁ düzeylerinin diyabetik olmayanlara göre farklı olmadığı ($p>0,05$); CD14₇ düzeylerinin ise diyabetik olmayanlara göre anlamlı derecede düşük olduğu görülmüştür ($p<0,05$) (tablo7). Diyabetiklerde CD14 düzeyi bir hafta içerisinde azalmıştır ($p>0,05$). Ancak bu azalmanın hem düşük doz hem de yüksek doz statin verilenlerde anlamlı farklılık oluşturmadığı tespit edilmiştir ($p>0,05$). C-reaktif protein düzeylerinin ise (CRP₁ ve CRP₇) diyabetik olan ve olmayanlar arasında farklılık göstermediği belirlenmiştir.

Tablo 7. Diyabetik olan ve olmayanların CD14₁ ve CD14₇ karşılaştırılması

	DM	Ort ± SS	P
CD14 ₁	Yok	87,06±10,27	AD
	Var	85,00±11,26	
CD14 ₇	Yok	87,64±7,84	<0,05
	Var	79,31±14,41	

Hipertansiyonu olan hastalara bakıldığında hem CD14 hem de CRP yönünden hipertansiyonu olmayanlara göre farklı olmadığı saptanmıştır. Benzer şekilde sigara içme alışkanlığı yönünden hastalar arasında CD14 ve CRP düzeylerinde farklılık bulunmamıştır. Koroner arter hastalığı geçirmiş olanlarla olmayanlar incelendiğinde hastalar arasında CD14 yönünden farklılık izlenmemiştir. Daha önce KAH geçirenlerin hem CRP₁ hem de CRP₇ düzeylerinin geçirmeyenlere göre daha düşük olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Koroner bay pas geçirmiş hastaların ise birinci hafta CD14₇ ve CRP₇ değerlerinin geçirmeyenlere göre anlamlı derecede düşük olduğu bulunmuştur ($p<0,05$).

İlk yatış değerlerinin korelasyon analizine bakıldığında CD14₁' ün tüm akut koroner sendrom gruplarında ilk CK₁, CK-MB₁ değerleriyle anlamlı şekilde ilişkili olduğu görülmüştür ($p<0,05$). CD14₁' ün beyaz küre ve CRP ile doğru orantılı olduğu ancak anlamlı ilişkiye kavuşmadığı saptanmıştır ($p>0,05$). CD14₁' ün lipit profiliyle anlamlı ilişkisi bulunamamıştır. Kardiyak enzim yüksekliğinin olmadığı, sadece

elektrokardiyografik değişikliğin olduğu karasız anjina alt grubunda ise CD14₁ ile Troponin I₁’nin ters orantılı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

Bir hafta sonraki incelemede CD14₇’in özellikle NSTSYMI grubunda kardiyak enzimlerle ve troponinle (CK-MB₇, Trop. I₇) ters ilişkili olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Beyaz küre, CRP ve lipit profiliyle anlamlı ilişki saptanmamıştır.

Beyaz kürenin ilk incelemesinde (WBC₁) CK₁, CK-MB₁, Troponin I₁ ve CRP₁ ile doğru ilişkili olduğu bulunmuştur ($p<0,05$). Birinci hafta kontrol değerlerinin ise herhangi bir parametreyle bağlantılı olmadığı görülmüştür.

C-Reaktif proteinin birinci değerlendirilmesinde CK-MB₁ ve WBC₁ ile doğru orantılı olduğu, ST segment yükselmesi olmayan enfarktüs alt grubunda ise HDL ile ters orantılı olduğu saptanmıştır ($p<0,05$). Hafta başı kontrolünde ise CRP₇’nin tüm akut koroner sendrom gruplarında CK-MB₇ ve Troponin I₇ ile; ST segment yükselmesi olan grupta WBC₇ ile ve karasız anjina grubunda ise total ve LDL kolesterol ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

CRP ile CD14 ilişkisine bakıldığında ilk gün değerlerinin doğru orantılı olduğu, yedinci gün değerlerinin ise ters orantılı olduğu bulunmuştur ($p>0,05$). İlk gün değerleriyle birinci hafta kontrol değerleri karşılaştırıldığında tüm akut koroner sendrom gruplarında CRP₁ ile CD14₇’nin ters ilişkili olduğu görülmüştür ($p<0,05$). Yine bütün gruplardaki ilk beyaz küre değerleri son kontrolleriyle doğru ilişkili bulunmuştur ($p<0,05$). Benzer şekilde CRP₁’in CRP₇ ile bağlantılı olduğu tespit edilmiştir ($p<0,05$).

TARTIŞMA

Monosit aterosklerozun gelişimi, ilerlemesi, komplike hale gelmesi ve akut koroner sendroma dönüşmesinde rolü olan bir iltihabi hücredir. Böylesi önemli bir hücrenin akut koroner sendromların hem tanısında hem de tedavisinde rolü olacağı kesindir. Birçok çalışmada akut koroner sendromlarda monositlerin hem kanda hem de aterosklerotik plakta arttığı görülmüştür. Kararsız plakların medikal tedaviyle kararlı hale değişirken bölgeye göç eden ve makrofaj hale dönüşen monositlerin azaldığı bilinmektedir. Gram negatif bakterilerle oluşan enfeksiyonlarda bir lipopolisakkarit reseptörü olan CD14 molekülü monosit yüzeyinde belirlemektedir. Akut koroner sendromlarda da CD14 molekülünde artışlar tespit edilmektedir. Ancak bunun mikrobiyal enfeksiyonlarla ilişkisi henüz bilinmemektedir. Diğer yandan akut koroner sendromlarda Chlamydia Pneumoniae enfeksiyonunda gelişen ısı şok proteinleri (Cp-HSP), Chlamydia enfeksiyonu olmaksızın CD14 reseptörünü uyardığı bilinmektedir. Dolayısıyla akut koroner sendromlarda CD14⁺ monositlerin artışı enfeksiyona bağlamak tam olarak doğru değildir.

CD14⁺ monositlerin kalpteki etkisi önemlidir. Eskiden miyokardiyal depresan faktör olarak bilinen maddenin günümüzde Tümör nekrozis faktör alfa, CD14 reseptörü, İnterlökin 1 gibi monositer ürünler olduğu anlaşılmıştır (89–95). Bir çalışmada gram negatif bakteri lipopolisakkariti verilen farelerde CD14 aracılı septik şokun geliştiği, kalbin kasılma ve kılalma fonksiyonlarının azaldığı, kan basıncının düştüğü ve kalp hızının arttığı saptanmıştır. Aynı çalışmada CD14' ü çıkarılmış farelerde ise bu

etkilerin görülmediği anlaşılmıştır (96). Başka bir çalışmada da anti-CD14 antikoruna verilen farelerin septik şoka dirençli oldukları saptanmıştır (97).

CD14⁺ monositlerin koronerlerdeki etkisini araştıran birkaç çalışmada stabil karakterdeki koroner arter hastalığıyla akut koroner sendromlar karşılaştırılmış ve CD14⁺ monositlerin akut koroner sendromlarda daha çok yükseldiği saptanmıştır. Choi ve ark. kararlı anjinayı AKS' den ayırmada CD14' ün kullanılabileceğini belirtmişlerdir (98). Çalışmamızda ise akut koroner sendromun alt klinik tipleri karşılaştırılmış ve CD14₁ (ilk yatıştaki değer) yüzdelisinin AKS grupları arasında farklı olduğu bulunmuştur (Tablo 3). Kararsız anjinalı hastalarda CD14 oranı STSYMI ve NSTSYMI' lı hastalara göre düşük bulunmuştur. Sonuçta akut koroner sendrom alt klinik tiplerinin birbirinden ayrılmasında CD14 molekülünün kullanılmasının faydalı olduğu belirlenmiştir. T-lenfositler de akut koroner sendromlarda yükselmektedir, ancak alt klinik tipleri ayırmada CD14 monositler kadar duyarlı olmadığı bilinmektedir (77).

Lee ve arkadaşları ise çalışmalarında akut MI ile kararsız anjinayı ayırmada CD14⁺ monosit ve HLA DR(+) T-lenfosit farkını bulamamışlardır. Aynı çalışmada altı haftalık medikal tedavi sonrası bu hücrelerin anlamlı olarak azaldıklarını tespit etmişlerdir. Kararsız plakların medikal tedaviyle kararlı hale dönerken yüksek CD14 seviyelerinin normal değerlerine indiğini belirlemişlerdir (77). Çalışmamızda ise hastalardan taburcu olmadan, yaklaşık bir hafta içerisinde tekrar CD14 monosit düzeyi çalışılmış ve kararsız anjina grubu haricinde ST segment yüksekliği olan ve olmayan miyokart enfarktüs gruplarında belirli derecelerde azalmalar izlenmiştir. Kararsız anjina grubunda ise bir hafta sonrasında CD14' ün yükseldiği tespit edilmiştir. Bunun sebebinin kararsız anjinadaki oluşum mekanizmasının ST segment yüksekliği olan ve olmayan enfarktüslerden farklı olmasından kaynaklandığı düşünülmektedir. Kararsız anjinalarda kronik inflamatuvar süreç devamlı aktiftir. Dolayısıyla ek uyarılar, inflamatuvar şiddeti daha fazla artırmaktadır. Zalai ve ark. 2001 yılında yayınlanan makalesinde kararsız anjinalı hastalarda monosit hücre göçünün akut MI ve kararlı anjinaya göre daha fazla olduğunu belirtmiştir (76).

Kararsız anjinaların üçte birinde hiçbir inflamatuvar belirteç yükselemeyebilir (99). Ancak bu belirteçler bazen akut MI' a göre bile yüksek olabilir. Kararsız anjinalarda

monositlerden salgılanan ve pıhtılaşmaya yol açan doku faktörün (tissue factor) kararlı anjina ve akut MI' a göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (100). Luizzo ve ark. C-reaktif protein ve serum amiloid a (SAA) protein düzeyinin (101); Manten ve ark. IL-6 seviyesinin kararsız anjinada daha yüksek olduğunu saptamışlardır (102). Buradan hareketle CD14 düzeyinin akut koroner sendromlarda farklı olduğu, aterosklerotik plak kararsızlığıyla ve hastanın klinik derecesiyle ilişkili olduğu söylenebilir (77).

Çalışmamızda bir hafta sonrasında hastaların CD14, C-reaktif protein ve beyaz küre kontrolleri yapılmış, düşük doz statin kullananlarla yüksek doz statin kullananların CD14⁺ monositleri karşılaştırılmıştır. Düşük doz statin verilen AKS' lerde CD14⁺ monositlerin oranı değişmemiş, hatta kararsız anjina grubunda yükselme olmuştur. Bu yükselme kısmen kararsız anjinanın patofizyolojisinin farklılığına kısmen de kullanılan statin dozunun düşüklüğüne bağlanmıştır. Yüksek doz verilenlerde ise CD14 düzeyi özellikle ST segment yüksekliği olmayan miyokart enfarktüs grubunda belirgin olmak üzere azalmıştır. Hiperlipidemik kararlı anjinaların incelendiği bir çalışmada hastalara 8–10 hafta süreyle 20–40 mg dozunda simvastatin verilmiş, çalışma sonucunda hastaların CD14⁺ monosit ve CD11⁺ lökosit düzeylerinde anlamlı derecede azaldığı izlenmiştir (103). Aynı çalışmanın ikinci basamağında hastalara 250mgr saf LDL verilmiş ve sonuçta hastalarda CD14 ve CD11' in tekrar arttığı tespit edilmiştir. Elli miligram saf LDL verilenlerde veya statin kullanmaya devam edenlerde ise artış gözlenmemiştir. Çalışmamızdaki düşük doz statin verilen akut koroner sendromlarda belirgin CD14 değişikliğinin olmaması hatta kararsız anjinada yükselmesi, statin dozunun yeterli anti-inflamatuar etki gösterememesine bağlanmıştır. Araştırmadaki akut koroner sendromların CD14₇ (birinci hafta) düzeyleri incelendiğinde yüksek doz verilen grubun CD14₇ değerlerinin düşük doz verilenlere göre daha düşük olduğu saptanmıştır (tablo 6). Özet olarak yüksek dozda verilen statinlerin koronerdeki inflammatuar hadiseyi düşük doz statinlere göre daha iyi yatıştırdığı görülmüştür.

Statinlerin anti-inflamatuar ve monosit fonksiyonlarını baskılayıcı etkisini araştıran nitelikte bir çalışma da Rothe ve ark. tarafından yapılmıştır (104). Çalışmalarında 79 hiperkolesterolemisi ve kararlı anjinası olan hastalara bir yıl boyunca 80 mg fluvastatin, kontrol grubuna ise plasebo verilmiştir. Sonuçta daha az diferansiye olan

CD14^{parlak} CD16⁻ monositlerde (MNP1) azalma olurken, daha iyi diferansiye olan CD14^{soluk} CD16⁺ monositlerde (MNP3) ise artış olmuştur. Çalışma öncesi MNP3, total ve LDL kolesterol doğru orantılı iken; bir yıllık tedavi sonrası ters orantılı hale gelmiştir. Çalışmada kullanılan fluvastatin serum total ve LDL kolesterolü düşürmüş, daha olgun fenotipteki MNP3' ü artırmıştır. Bu sonuç statinlerin immün modülatör özelliklerinin lipit düşürücü etkilerinden kısmen bağımsız olduğunu göstermiştir.

Monosit plazma zarında diğer hücrelerde olduğu gibi kolesterol vardır. Kolesterol sentezinin statinlerle baskılanması zardaki kolesterol miktarını azaltır, dolayısıyla yüzeyde beliren reseptörleri de azaltır. Monositlerde yoğunluk olarak en çok immün sistemin merkezindeki CD14 reseptörü belirir (105–108). Çalışmamızda CD14 reseptörlerinin azaltılması sadece yüksek doz statinlerle başarılabilmektedir. Ayrıca kolesterol biyosentezi sırasında hız kısıtlayıcı basamağın statinlerle baskıya uğratılması; sinyal iletiminde, hücre çoğalmasında ve pleotropide etkisi olan mevalonatin birikmesine de yol açar (109,110). Statinler aynı zamanda endotel fonksiyonlarını da düzelterek, monositlerin damar dışına çıkışını (ekstravazasyonu) kontrol eder (104).

Aspirinin de koroner arter hastalığındaki anti-inflamatuvar rolü bilinmektedir. Koroner arter hastalığı için ikiden fazla risk faktörü olanlarda aspirinin trombosit adezyon moleküllerini azalttığı, bunun yanında monositlerdeki CD14 reseptörünü de düşürdüğü Malinin ve ark. tarafından gösterilmiştir (111). 2002 yılında yayınlanan bir makalede düzenli aspirin kullanan kararlı anjinalılarda, düzenli aspirin kullanmayanlara göre daha düşük düzeyde sCD14 olduğu belirlenmiştir (112). Araştırmamızda hemen hemen tüm hastalar aspirin kullandığı için sonuçlarımızın etkilenmeyeceği düşünülmüştür.

C-reaktif protein araştırmamızda değerlendirilen diğer bir parametredir. Hastaların ilk kabullerindeki CRP değerlerinin akut koroner sendromun alt klinik tipleri arasında farklı olduğu saptanmıştır (Tablo 3). Karasız anjinada CRP düzeyleri en düşükken, ST segment yüksekliği olan miyokart enfarktüs grubunda ise en yüksek bulunmuştur. Bu farklılık grupların klinik özelliklerinden kaynaklanmıştır. Hastalar tek tek incelendiğinde, karasız anjinalı hastaların bazılarında ilk CRP düzeylerinin normal sınırlarda olduğu görülmüştür. Bilindiği gibi CRP inflamasyona yol açan

uyarımdan altı saat sonra salgılanmakta, uyarımın ortadan kalkmasıyla kısa süre içerisinde kandaki düzeyi azalmaktadır (CRP' nin yarı ömrü 19 saattir). Kararsız anjinalarda inflamasyon şiddeti enfarktüse göre düşük olduğundan, ilk CRP düzeyi de düşük bulunmuştur.

Statin dozlarına göre sonuçlarımız değerlendirildiğinde yüksek doz verilen kararsız anjinalı hastalarda bir hafta içerisinde CRP değerinin yükseldiği, ancak düşük doz verilenlerde ise anlamlı olarak değişmediği görülmüştür. Bunun açıklaması iki şekilde yapılabilir. Birincisi hastaların randomizasyonu ile ilgilidir. Çünkü yüksek doz statin verilenlerin ilk CRP₁ değerleri, düşük doz verilenlere göre oldukça düşük bulunmuştur (yüksek doz CRP₁:1,76±0,8; düşük doz CRP₁:2,15±1,14). Halbuki bir hafta sonraki değerleri ise birbirine yakın izlenmiştir (yüksek doz CRP₇:2,28±0,92; düşük doz CRP₇:2,15±0,52). Yüksek doz grubunda anlamlı CRP yükselmesinin nedeni 1 ila 7. gün farkının fazla olmasındandır. İkinci muhtemel neden ise kararsız anjina içindeki farklı alt grupların varlığıdır. Ülkemizden Gökçe ve arkadaşları araştırmalarında Braunwald sınıflamasına göre sınıf III kararsız anjinalılarda sınıf II ve sınıf I' e göre daha yüksek düzeyde CRP ve CD14⁺ monosit bulunduğunu saptamışlardır (113). Aynı çalışmada inflamasyonun yüksek olduğu C tipi aterosklerotik lezyonlarda CRP ve CD14⁺ monosit düzeyinin A ve B tipine göre daha yüksek bulunduğunu belirlemişlerdir. Araştırmamızda böyle bir ayrıma gidilmediği için CRP' si yükselen hastaların daha ileri bir sınıfta olabileceği akla getirilmelidir. Kararsız anjinalarda iskemi ve reperfüzyon atakları sık şekilde tekrarlıyorsa, CRP düzeylerinin de artış göstermesi muhtemeldir (114,115).

ST segment yükselmesi olan ve olmayan miyokart enfarktüslerinde ise CRP düzeyleri kararsız anjinala göre daha yüksek seyretmiş, ancak bir hafta içerisinde anlamlı değişiklikler göstermemiştir. Statin dozlarına göre değerlendirildiğinde hem ST segment yüksekliği olan, hem de olmayan enfarktüs gruplarında CRP farkı tespit edilmemiştir. C-reaktif protein hakkında tüm sayılanlar değerlendirildiğinde ister düşük doz olsun, ister yüksek doz olsun statin tedavisinin bir hafta içerisinde CRP düzeylerine anlamlı şekilde etkili olmadığı belirlenmiştir. Çalışma protokolünün daha uzun süre tutulması statinlerin CRP üzerindeki net etkileri açısından daha belirleyici olacağı düşünülmektedir.

Araştırmamızda akut sendrom gruplarında yüksek olan beyaz küre düzeylerinin bir hafta içerisinde anlamlı şekilde azaldığı görülmüştür. Azalma her iki grupta da olmuştur. Düşüşün sebebi beyaz küre düzeylerinin hastalığın doğal seyriyle paralel gitmesiyle ilgilidir. Yani hastalık medikal tedaviyle düzelirken beyaz küre düzeyleri de azalmaktadır. CD14 molekülü ise yüksek doz statin verilen grupta azalmıştır. Serrano ve ark. koroner anjiyoplastiden 15 dakika sonra koroner sinüs venöz kan örneklerinde CD11⁺ ve CD18⁺ lökosit adezyon moleküllerinin ve CD14⁺ monositlerin arttığını bulmuşlardır. Aynı çalışmada total beyaz küre sayısının ise işlem öncesine göre artış göstermediğini saptamışlardır (116). Kısacası beyaz küre ölçümünün koronerdeki hasarı ve inflamasyonu göstermede CD14 molekülü kadar duyarlı olmadığı anlaşılmıştır.

Patino ve ark. diyabetik stabil koroner arter hastalarında, koroner arter hastalığı olmayan diyabet hastalarında ve sağlıklı insanlarda, olgun CD14^{soluk}CD16⁺ monositlere (MNP3) eşit oranlarda rastlamışlardır. Olgun olmayan CD14^{parlak}CD16⁻ monositlere (MNP1) ise diyabetik stabil koroner arter hastalarında en yüksek, sadece diyabeti olanlarda orta, kontrol grubunda en düşük oranda karşılaşmışlardır. Özetle olgunlaşmış monositlere (MNP3) her üç grupta eşit oranda, daha az olgunlaşmış monositlere (MNP1) ise farklı oranlarda karşılaşmışlardır (117). Çalışmamızda da CD14₁ düzeyi diyabetik olan ve olmayan gruplarda benzer bulunmuştur. C-reaktif protein düzeyleri de diyabeti olan ve olmayan gruplarda yakın bulunmuştur. Bu sonuçlarla diyabetin koroner arter hastalığına ek bir inflamasyon getirmediği düşünülmüştür.

Araştırmamızda bir hafta sonraki değerlere bakıldığında diyabetik koroner arter hastalarının, diyabetik olmayanlara göre daha düşük CD14₇ düzeyleri içerdiği bulunmuştur. Ayrıca CD14 düzeyinin de diyabetik hastalarda bir hafta içerisinde ciddi bir şekilde azaldığı anlaşılmıştır (CD14₁:85,00±11,26 ; CD14₇:79,31±14,41). Diyabeti olmayanlarda ise azalmanın olmadığı görülmüştür (Tablo 7). Diyabetiklerdeki bu azalma hem düşük doz hem de yüksek doz statin grubunda olmuştur. Yani statin dozları arasında CD14 azalması açısından fark gözlenmemiştir. Sonuçta diyabetik koroner arter hastalarının ilaç dozundan bağımsız olarak statin tedavisinden daha çok fayda gördüğü anlaşılmıştır.

Çalışmamızda önceden koroner arter hastalığı geçirmiş bulunanların CRP₇ düzeyleri düşük saptanmıştır. Benzer olarak koroner bay-paslı hastaların da CD14₇ ve CRP₇ düzeylerinin daha önce ameliyat olmayanlara göre düşük olduğu tespit edilmiştir. Yine bu hastalarda kardiyak enzimler düşük bulunmuştur. Daha önce iskemik ataklarla karşılaşmış koroner arter hastalarının neden daha düşük inflamasyon belirteçlerine sahip olduklarını açıklamada nekroz miktarını azalttığı, ventrikül fonksiyonlarını koruduğu ve mortaliteyi düşürdüğü bilinen iskemik ön koşullanmanın burada rol oynayabileceği akla getirilmiştir.

Diğer dikkat çekici sonuçlarımızdan birisi de CD14⁺ ün kardiyak nekroz belirteçleriyle olan ilişkisidir. Tüm akut koroner sendrom grupları ele alındığında CD14₁' ün ilk CK₁ ve CK-MB₁ değerleriyle anlamlı oranda ilişkili olduğu saptanmıştır. Başka bir ifadeyle inflamasyon şiddetiyle nekroz büyüklüğünün doğru orantılı olduğu belirlenmiştir. Diğer yandan kardiyak enzimlerin ve Troponin I' nın henüz yükselmediği, sadece elektrokardiyografik değişikliğin olduğu kararsız anjina grubunda ise CD14 ile Troponin I ters bağıntılı olduğu görülmüştür. Bilindiği gibi kardiyak troponinler kardiyak hasardan ancak 4–6 saat sonra yükselmektedir. Ancak CD14⁺ monositler, CD11/CD18⁺ lökositler ve GP IIb/IIIa (trombositler) koroner hasarın 15. dakikasından itibaren kanda yükselmeye başlamaktadır (116). Yani kardiyak hasarda önce inflamatuvar hücreler ve adezyon molekülleri kanda belirlemekte, daha sonrada nekroz belirteçleri yükselmektedir.

Tavşanlar üzerinde yapılan deneysel bir çalışmada aortada balonla yapılan hasar sonrası bölgesel endotel ve lökositler inflamatuvar aktivitenin 30 güne kadar uzayabileceği gösterilmiştir (118). Yani troponinin negatif olduğu ikinci haftadan sonra bile akut koroner sendromlarda inflamatuvar süreç devam edebilmektedir. Çalışmamız bir haftayla sınırlı olmasına rağmen troponini azalan veya negatifleşen, ancak hala CD14 yüksekliği olan hastalara da rastlanmıştır.

C-reaktif protein ve CD14⁺ monosit tek başlarına inflamasyonun sonucu değildir. İkisi birlikte çalışarak endotelin aktivasyonuna yol açarlar ve akut koroner sendromların ortaya çıkmasına neden olurlar (78). Patino ve ark. kararlı anjinalı diyabet hastalarında mCD14' ün CRP ile pozitif yönde ilişkili olduğunu bulmuşlardır (117). Başka bir çalışmada ise kararlı anjinalılarda CRP ile sCD14 ilişkisine,

sCD14 dağılımının sadece üst çeyreğindeki hastalarda rastlanmıştır (112). Çalışmamızda da literatüre benzer şekilde CD14⁺ monositlerle CRP' nin bağlantılı olduğu ancak anlam kazanmadığı tespit edilmiştir. Araştırmamızda flowsitometri yöntemiyle monosit yüzeyindeki CD14 reseptör düzeyinin yüzdesi ölçülmüştür. Bununla birlikte bazı çalışmalarda eriyik haldeki sCD14 ölçümünün mCD14 (membrana bağlı form) ölçümüne göre daha sağlıklı olduğu savunulmaktadır (119). Dolayısıyla sCD14 düzeyinin bakılması ve sonrasında CRP ile ilişkisinin değerlendirilmesi sonuçlarımız açısından daha anlamlı olması beklenmektedir. Diğer yandan çalışılan örnekler arasında CRP değerleri normal bulunan, ancak semptom yönünden kararsız anjinası olan hastaların sayısının az olmadığı da vurgulanmalıdır. Bu hastaların hem bulgularımızı hem de istatistiksel sonuçlarımızı etkilediği düşünülmüştür.

Birinci hafta sonuçlarına bakıldığında CRP₇ ve CD14₇ değerlerimizin ters orantılı olduğu saptanmıştır. İlk yatış değerlerine göre böylesi bir ters ilişkinin ortaya çıkması şaşırtıcıdır. Bununla birlikte C-reaktif proteinin akut koroner sendroma yol açan hasarlı plaktaki makrofaj hücreleri tarafından tutulduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada plaktaki bölgesel CRP düzeyinin sistemik dolaşımdaki CRP düzeyine göre düşük olduğu bulunmuştur. Distal korumalı balon anjiyoplasti esnasında aspirasyon kateteriyle çıkarılan trombüs örneklemelerinde beyaz kürelerin CRP' yi fagosite ettikleri saptanmıştır (120). Doktor Thomas hücreler arası ortama konulan CRP' nin makrofajlarca alınıp, hücre içi veziküllerde depolandığını göstermiştir (35). Çalışmamızda da başlangıçta CD14⁺ monositlerle birlikte artan CRP' nin bir hafta içerisinde azaldığı tespit edilmiştir. Bu azalma CRP' nin CD14 pozitifliği gösteren makrofajlarca fagositozunu çağrıştırmıştır.

Araştırmamızda CD14 genin polimorfizmi ilgili parametrelerin çalışılmaması büyük bir eksiklik olarak değerlendirilmiştir. Bilindiği üzere bireylerin genetik yapılanmalarındaki farklılık çeşitli aterosklerotik uyarılara karşı duyarlılığı değiştirmektedir. Klasik risk faktörleri dışında ateroskleroza neden olduğu ileri sürülen ilk genetik polimorfizm CD14 ile ilgilidir (121). Düşük aterosklerotik risk profiline sahip, sigara içmeyen ve normal kan basıncı olan bireylerde CD14 reseptör polimorfizmiyle miyokart enfarktüsü arasındaki ilişki ilk defa Unkelbach ve ark. tarafından gösterilmiştir. Bu çalışmada hastaların T aleli veya T/T homozigot olması

miyokart enfarktüsü için bağımsız risk faktörü sayılmıştır. Aynı araştırmada ileri yaş hastalar ele alındığında polimorfizmle enfarktüs ilişkisinin daha da kuvvetli olduğu anlaşılmıştır (85). Japonların çalışmasında miyokart enfarktüsü geçirip de T aleli olan veya T/T homozigot bireylerin sayısı, kararlı anjinalılara ve sağlıklı insanlara göre yüksek bulunmuştur (81). Aynı araştırmacıların başka bir çalışmasında ise T/T genotipi stent daralması (restenoz) için bağımsız risk faktörü sayılmıştır (119). Diğer bir Japon çalışmasında kritik olmayan darlıklardan miyokart enfarktüsü geçirilmesinin T/T genotipinde daha fazla olduğu gösterilmiştir (84). Çek toplumunda yapılan benzer bir araştırmada da T/T genotipiyle akut miyokart enfarktüsünün ilişkili olduğu bulunmuştur (80). Diğerlerinden farklı olarak Alman toplumunda yapılan iki ayrı çalışmada CD14 gen polimorfizmi ile koroner arter hastalığı ve miyokart enfarktüsü ilişkisi tespit edilememiştir (85,87). Çalışmaların sonuçlardan anlaşıldığı gibi CD14 reseptör gen polimorfizmiyle koroner arter hastalığı arasındaki ilişki toplumsal farklılık göstermiştir. Ülkemiz için de böylesi bir ilişkinin olup olmadığı kanaatimizce araştırmaya değerdir.

Gelecekte koroner arter hastalıklarının ilerlemesine bağlı komplikasyonların önlenmesinde tedavinin hedefi CD14 reseptör sistemi olarak gösterilmektedir. Arter sisteminin travmatik hasar sonrası inflamatuvar yanıt gösterdiği bilinmektedir. Ancak yanıtın ciddiyeti de damarı daraltabilmektedir. Hayvan deneylerinde daralmış iliyak arterin balonla genişletilmesi sonrası, sistemik verilen inflamatuvar maddelerin (lipopolisakkaritlerin) monositler üzerindeki etkisiyle tekrar daralabildiği (restenoz) gösterilmiştir. Bu farelere sistemik yolla CD14 reseptörlerini bağlayıcı anti-CD14 antikoru verildiğinde tekrar daralmanın gerçekleşmediği tespit edilmiştir (121). Başka bir çalışmada da CD14⁺ monositleri çıkarılmış farelerin septik şoka bağlı sol ventrikül disfonksiyonundan korundukları belirlenmiştir (96).

SONUÇLAR

Bu çalışma neticesinde akut koroner sendromların alt klinik tipleri arasında CD14⁺ monosit yüzey belirteci yönünden farklılık olduğu saptanmıştır. İlk yatıştaki en yüksek CD14₁ yoğunluğuyla ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüs grubunda; en düşük CD14₁ yoğunluğuyla ise kararsız anjina grubunda karşılaşılmıştır. Bu sonuca daha önceki literatür bilgisinde hiç rastlanılmamıştır. Birinci hafta CD14₇ kontrolünde ise gruplar arasında farklılık görülmemiştir.

C-reaktif proteinin ilk değerleri de akut koroner sendromun alt klinik tipleri arasında farklılık göstermiştir. En yüksek CRP₁' ye ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüs grubunda, en düşük seviyeye ise kararsız anjina grubunda rastlanmıştır. Birinci hafta CRP₇ kontrolünde ise kararsız anjina ile ST segment yükselmeli miyokart enfarktüsü arasındaki fark hariç diğer gruplar arasında anlamlı farklılık görülmemiştir.

Beyaz küre (WBC₁) düzeyleri diğer iki parametre de olduğu gibi alt klinik tipler arasında farklılık göstermiştir. CD14 ve CRP' den farklı olarak en yüksek WBC₁' ye ST segment yükselmesi olan miyokart enfarktüsü grubunda rastlanmış; birinci hafta WBC₇ kontrolünde ise gruplar arasında farklılık saptanmamıştır.

Tıbbi tedavide verilen statin grubu ilaçların dozlarına göre CD14 belirtecinin karşılaştırması yapıldığında; düşük doz (10–20 mg) verilen akut koroner sendrom

hastalarında CD14⁺ monositlerin bir hafta içerisinde değişmediği, hatta kararsız anjinal hastalarda arttığı tespit edilmiştir. Yüksek doz (40–80 mg) verilenlerde ise ST segment yükselmesi olmayan miyokart enfarktüsü grubunda belirgin olmak üzere CD14⁺ monositlerin bir hafta içerisinde azaldığı saptanmıştır. Yüksek doz statin verilenlerde, düşük doz statin verilenlere göre daha düşük CD14₇ yoğunluğunun bulunduğu görülmüştür. Bu sonuca da daha önceki kaynaklarda rastlanılmamıştır. Hem düşük hem de yüksek doz statin tedavisi altında, bir hafta içerisinde CRP değerlerinin anlamlı şekilde değişmediği bulunmuştur. Beyaz küre düzeylerinin ise statin dozlarından etkilenmeyecek şekilde her iki grupta da eşit derecede düştüğü görülmüştür.

Koroner risk faktörlerine göre bakıldığında diyabetik hastaların CD14₁ düzeylerinin diyabet olmayanlara göre farklı olmadığı, ancak CD14₇ düzeylerinin ise diyabet olmayanlara göre düşük olduğu saptanmıştır. Diyabetik koroner arter hastalarının dozdan bağımsız olarak statin tedavisinden daha çok fayda gördüğü saptanmıştır. Daha önceden koroner arter hastalığı geçirenlerde daha düşük CRP₁ ve CRP₇ bulunduğu, eskiden koroner bay pas ameliyatı olanlarda ise daha düşük CRP₇ ve CD14₇ olduğu tespit edilmiştir.

Korelasyon incelemelerinde CD14 yoğunluğuyla kardiyak nekroz belirteçleri (CK₁, CK-MB₁) ilişkili bulunmuştur. Kararsız anjinal hastalarda CD14 ile Troponin I' nın ters ilişkili olduğu saptanmıştır. Yine CD14 ile CRP' nin ilk yatış değerlerinde doğru ilişkili olduğu, ancak bir hafta sonraki değerlerde ters ilişkili olduğu tespit edilmiştir.

KAYNAKLAR

1. Napoli C, Glass CK, Witztum JL, et al. Influence of maternal hypercholesterolemia during pregnancy on progression of early atherosclerotic lesions in childhood: Fate of Early Lesions in Children (FELIC) study. *Lancet* 1999; 354:1234-1241.
2. Solberg LA, Strong JP. Risk factors and atherosclerotic lesions: A review of autopsy studies. *Arteriosclerosis* 1983; 3:187-198
3. Murray CJ, Lopez AD. Mortality by cause for eight regions of the world: Global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349:1269-1276.
4. Onat A, Şurdum-Avcı G, Şenocak M, ve ark. Türkiye’de erişkinlerde kalp hastalığı ve risk faktörleri sıklığı taraması: 3. kalp hastalıkları prevelansı. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1991;19:26-33.
5. Onat A, Yazıcı M, Eryonucu B ve ark. TEKHARF 2002 yılı taramasının ölüm ve koroner olaylara ilişkin sonuçları. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2002;30:694-8.
6. Williams KJ, Tabas I. The response to retention hypothesis of atherogenesis reinforced. *Curr Opin Lipidol* 1998;9:471-474
7. DiCorleto PE, Gimbrone MA. Vascular Endothelium. In: Fuster V, Ross R, Topol EJ, eds. *Atherosclerosis and Coronary Artery Disease*, vol1. Philadelphia. Lippincott-Raven;1996:387.
8. Biegelsen ES, Loscalzo J. Endothelial function and atherosclerosis. *Cor Artery Dis* 1999;10:241-256.
9. Stary HC, Candler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis: A report from the committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994;89:2462-2478.
10. Ikari Y, McManus BM, Kenyon J, Schwartz SM. Neonatal intima formation in the human coronary artery. *Arterioscler Tromb Vasc Biol* 1999;19:2036-2040.

11. Ross R. Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999;340:115-126.
12. McGill HC Jr. George Lyman Duff memorial lecture: Persistent problems in the pathogenesis of atherosclerosis. *Arteriosclerosis* 1984;4:443-451.
13. Burring KF. The endothelium of advanced arteriosclerotic plaques in humans. *Arterioscler Tromb* 1991;11:1678-1689.
14. Fuster V, Badimon L, Badimon J, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-50 & 310-318.
15. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995;92:657-671.
16. Toschi V, Gallo R, Lettino M, et al. Tissue factor modulates the thrombogenicity of human atherosclerotic plaque. *Circulation* 1997; 95:594-599.
17. Libby P. Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation* 1995; 91:2844-2850.
18. Mann J, Davies MJ. Mechanisms of progression in native coronary artery disease: Role of healed plaque disruption. *Heart* 1999;82:265-268.
19. Davies MJ, Bland JM, Hangartner JRV, et al. Factors influencing the presence or absence of acute coronary artery thrombi in sudden cardiac ischaemic death. *Eur Heart J* 1989;10:203-208.
20. Gallis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix-metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994;94:2493-2503.
21. Falk E. Plaque rupture with severe pre-existing stenosis precipitating coronary thrombosis. *Br Heart J* 1983; 50:127-134.
22. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the AHA and ACC. *Circulation* 1999;100:1481-1492.
23. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease, and stroke. *Circulation* 1997;96:3243-3247.
24. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, et al. Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 1993;88:2149-2155.

25. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571–1576.
26. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. *Circulation* 1999;99:2480–2484.
27. Davies MJ. The composition of coronary artery plaques (letter). *N Engl J Med*. 1997;336:1312–1314.
28. Berenson GS, Srinivasan SR, Bao W, et al. Association between multiple cardiovascular risk factors and atherosclerosis in children and young adults: The Bogalusa Heart Study. *N Engl J Med* 1998; 338:1650–1656.
29. Schwartz RS, Kullo IJ, Edwards WD. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Murphy JG (eds), *Mayo Clinic Cardiology Review* (2nd ed). Lippincott Williams&Wilkins press, Philadelphia 2000, pp. 113–132.
30. Ambrose JA, Winters SL, Arora RR. Angiographic evolution of coronary artery morphology in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7:472–478.
31. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovas Dis* 1992; 35:1.
32. Gök H. Akut Koroner Sendromların tanısında yeni biyokimyasal markırlar. *Türk Kardioloji Seminerleri*: 2001:1- 3; 20–32.
33. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation* 2002;105:1135.
34. Ridker PM. Clinical application of C-reactive protein for cardiovascular disease detection and prevention. *Circulation* 2003;107:363.
35. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages Implications for atherosclerosis. *Circulation* 2001;103:1194–1197.
36. Calabro P, Willerson JT, Yeh ET. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation* 2003;108:1930.
37. Jabs JW, Theissing E, Nitschke M, et al. Local generation of C-reactive protein in diseased coronary artery venous bypass grafts and normal vascular tissue. *Circulation* 2003;108:1428.
38. Bharadwaj D, Stein MP, Volzer M, et al. The major receptor for C-reactive protein on leukocytes is fcgamma receptor II. *J Exp Med* 1999;190:585–590.

39. Torzewski J, Torzewski M, Bowyer DE, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998;18:1386–1392.
40. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Eng J Med* 2002;347:1557.
41. Albert MA, Glynn RJ, Ridker M. Plasma concentration of C-reactive protein and the calculated Framingham Coronary Heart Disease Score. *Circulation* 2003;108:161.
42. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Inflammation, pravastatin, and the risk coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1998;98:839.
43. Luizzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. The prognostic value of C-reactive protein and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Eng J Med* 1994;331:417.
44. Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, et al. Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation* 2002;15:1412.
45. Milazzo D, Biasucci LM, Luciani N, et al. Elevated levels of C-reactive protein before coronary artery bypass grafting predict recurrence of ischemic events. *Am J Cardiol* 1999;84:459 A9.
46. Chew DP, Bhatt DL, Robbins MA, et al. Incremental prognostic value of elevated baseline C-reactive protein among established markers of risk in percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2001;104:992.
47. Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, et al. Markers of myocardial damage and inflammation in relation to on-term mortality in unstable coronary artery disease FRISC Study Group Frangmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Eng J Med* 2000;343:1133.
48. Albert MA, Danielson E, Rifai N, Ridker PM. Effect of statin therapy on C-reactive protein levels: The pravastatin inflammation/CRP evaluation (PRINCE): A randomized trial and cohort study. *JAMA* 2001;286:64.

49. Ridker PM, Rifai N, Pfeffer MA, et al. Long-term effects pravastatin on plasma concentration of C-reactive protein. The Cholesterol and Recurrent Events (CARE) Investigators. *Circulation* 1999;100:230.
50. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Eng J Med* 2001;344:1959.
51. Kim JI, Lee CJ, Jin MS, et al. Crystal structure of CD14 and its implications for lipopolysaccharide signaling. *J Biol Chem*. 2005;280(12):11347-11351.
52. Hailman E, Lichenstein HS, Wurfel MM, et al. Lipopolysaccharide (LPS)-binding protein accelerates the binding of LPS to CD14. *J Exp Med* 1994;179:269-277.
53. Lamping N, Dettmer R, Schroder NW, et al. LPS-binding protein protects mice from septic shock caused by LPS of gram-negative bacteria. *J Clin Invest* 1998;101:2065-2071.
54. Frey EA, Finlay BB. Lipopolysaccharide induces apoptosis in a bovine endothelial cell line via a soluble CD14 dependent pathway. *Microb Pathog* 1998;24:101-109.
55. Liston P, Roy N, Tamai K, et al. Suppression of apoptosis in mammalian cells by NAIP and a related family of IAP genes. *Nature* 1996;379:349-353.
56. Hida A, Kawakami A, Nakashima T, et al. Nuclear factor-kappaB and caspases co-operatively regulate the activation and apoptosis of human macrophages. *Immunology* 2000;99:553-560.
57. Ferrero E, Goyert SM. Nucleotide sequence of the gene encoding the monocyte differentiation antigen, CD14. *Nucl Acids Res* 1988;16:4173.
58. Goyert SM, Ferrero EM, Seremetis SV, et al. Biochemistry and expression of myelomonocytic antigens. *J Immunol* 1986;137:3909-3014.
59. Ziegler-Heitbrock HW, Ulevitch RJ. CD14: cell surface receptor and differentiation marker. *Immunol Today* 1993;14:121-125.
60. Antal-Szalma's P. Evaluation of CD14 in host defense. *Eur J Clin Invest* 2000;30:167-179.
61. Guha M, Mackman N. LPS induction of gene expression in human monocytes. *Cell Signal* 2001;13:85-94.
62. Barnes PJ, Karin M. Nuclear factor-kB: a pivotal transcription factor in chronic inflammatory diseases. *N Engl J Med* 1997;336:1066-1071.

63. Yang H, Young DW, Gusovsky F, et al. Cellular events mediated by lipopolysaccharide-stimulated toll-like receptor 4. MD-2 is required for activation of mitogen-activated protein kinases and Elk-1. *J Biol Chem* 2000;275:20861–20866.
64. Akashi S, Ogata H, Kirikae T, et al. Regulatory roles for CD14 and phosphatidylinositol in the signaling via toll-like receptor 4-MD-2. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;268:172–177.
65. Kol A, Lichtman AH, Finberg RW, et al. Cutting edge: heat shock protein (HSP) 60 activates the innate immune response: CD14 is an essential receptor for HSP60 activation of mononuclear cells. *J Immunol* 2000;164:13–17.
66. Bulut Y, Faure E, Thomas L, et al. Chlamydial heat shock protein 60 activates macrophages and endothelial cells through toll-like receptor 4 and MD2 in a MyD88-dependent pathway. *J Immunol* 2002;168:1435–1440.
67. Dybdahl B, Wahba A, Lien E, et al. Inflammatory response after open heart surgery: release of heat-shock protein 70 and signalling through toll-like receptor-4. *Circulation* 2002;105:685–690.
68. Biasucci LM, Liuzzo G, Ciervo A, et al. Antibody response to chlamydia heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes. *Circulation* 2003;107:3015–3017.
69. Chandra HR, Choudhary N, O'Neill C, et al. Chlamydia pneumonia exposure and inflammatory markers in acute coronary syndromes (CIMACS). *Am J Cardiol* 2001;88:214–218.
70. Liuzzo G, Angiolillo DJ, Buffon A, et al. Enhanced response of blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide-challenge in patients with recurrent unstable angina. *Circulation* 2001;103:2236–2241.
71. Beekhuizen H, Blokland I, Corsel-van Tilburg A, et al. CD14 contributes to the adherence of human monocytes to cytokine-stimulated endothelial cells. *J Immunol* 1991;147:3761–3767.
72. Heidenreich S, Schmidt M, August C, et al. Regulation of human monocyte apoptosis by the CD14 molecule. *J Immunol* 1997;159:3178–3788.
73. Lauener RD, Geha RS, Vercelli D. Engagement of the monocyte surface antigen CD14 induces lymphocyte function-associated antigen-1/intercellular adhesion molecule-1-dependent homotypic adhesion. *J Immunol* 1990;145:1390–1394.

74. Wright SD, Ramos RA, Hermanowski-Vosatka S, et al. Activation of the adhesive capacity of CR3 on neutrophils by endotoxin: dependence on lipopolysaccharide binding protein and CD14. *J Exp Med* 1991;173:1281–1286.
75. Beekhuizen H, Blokland I, van Furth R. Cross-linking of CD14 molecules on monocytes results in a CD11/CD18- and ICAM-1-dependent adherence to cytokine-stimulated human endothelial cells. *J Immunol* 1993;150:950–959.
76. Zalai CV, Koloziejczyk MD, Pilarski L, et al. Increased circulating monocyte activation in patients with unstable coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2001;38:1340–1347.
77. Lee WH, Lee Y, Jeong JO, et al. Activation of CD14 on circulating monocytes in patients with acute coronary syndromes. *Int J Cardiol* 2001;80:135–142.
78. Palusinski RP, Vaisman D, Pasceri V, et al. Synergy between CD14 and C-reactive protein (CRP) in endothelial cell activation. *Circulation* 2002;106(suppl II):533–534.
79. Baldini M, Lohman IC, Halonen M, et al. A polymorphism in the 59 flanking region of the CD14 gene is associated with circulating soluble CD14 levels and with total serum immunoglobulin E. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999;20:976–983.
80. Hubacek JA, Pit'ha J, Skodova' Z, et al. C(-260)RT polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene as a risk factor for myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:3218–3220.
81. Shimada K, Watanabe Y, Mokuno H, et al. Common polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene is associated with acute myocardial infarction in Japanese men. *Am J Cardiol* 2000;86:682–684.
82. Hohda S, Kimura A, Sasaoka T, et al. Association study of CD14 polymorphism with myocardial infarction in a Japanese population. *Jpn Heart J* 2003;44:613–622.
83. Arroyo-Espiguero R, El-Sharnouby K, Va'zquez-Rey E, et al. CD14 C(-260)T polymorphism and prevalence of acute coronary syndromes. *Int J Cardiol*. 2005;98(2):307–312.
84. Kondo T, Ohno M, Shimokata K, et al. CD14 promoter polymorphism is associated with acute myocardial infarction resulting from insignificant coronary artery stenosis. *Heart* 2003;89:931–932.

85. Unkelbach K, Gardemann A, Kostrzewa M, Philip M, Tillmanns H, Haberboch W. A new promoter polymorphism in the gene of lipopolysaccharide receptor CD14 is associated with expired myocardial infarction in patients with low atherosclerotic risk profile. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999;19:932-938.
86. Zee RYL, Lindpaintner K, Struk B, et al. A prospective evaluation of the CD14 C(-260)T gene polymorphism and the risk of myocardial infarction. *Atherosclerosis* 2001;154:699-702.
87. Nauck M, Winkelmann BR, Hoffmann MM, et al. C(-260)T polymorphism in the promoter of the CD14 gene is not associated with coronary artery disease and myocardial infarction in the Ludwigshafen risk and cardiovascular health (LURIC) study. *Am J Cardiol* 2002;90:1249-1252.
88. Longobardo MT, Cefalu' AB, Pezzino F, et al. The C(-260)T gene polymorphism in the promoter of the CD14 monocyte receptor gene is not associated with acute myocardial infarction. *Clin Exp Med* 2003;3:161-165.
89. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med* 1984;100:483-490.
90. Parillo JE, Burch C, Shelhamer JH, et al. A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock: septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J Clin Invest* 1985;76:1539-1553.
91. Suffredini AF, Fromm RE, Parker MM, et al. The cardiovascular response normal humans to the administration of endotoxin. *N Eng J Med* 1989;321:280-287.
92. Jafri SM, Lavine S, Field BE, et al. Left ventricular diastolic function in sepsis. *Crit Care Med* 1990;18:709-714.
93. Kumar A, Thota V, Dee L, et al. Tumor necrosis factor α and interleukin 1β are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human shock serum. *J Exp Med* 1996;183:949-958.
94. Giroir BP, Johnson JH, Brown T, et al. The tissue distribution of tumor necrosis factor biosynthesis during endotoxemia. *J Clin Invest* 1992;90:693-698.
95. Kapadia S, Lee JR, Torre-Amione G, et al. Tumor necrosis factor gene and protein expression an adult feline myocardium after endotoxine administration. *J Clin Invest* 1995;96:1042-105.

96. Knuefermann P, Nemoto S, Misra A, et al. CD14-deficient mice are protected against lipopolysaccharide-induced cardiac inflammation and left ventricular dysfunction. *Circulation* 2002;106:2608–2615.
97. Dziarski, R. Recognition of bacterial peptidoglycan by the innate immune system. *Cell Mol Life Sci* 2003;60:1793–1804.
98. Choi YH, Lee WH, Lee Y, et al. Correlation between monocyte and T-lymphocyte activation markers in patients with acute coronary syndrome. *Jpn Heart J* 2000; 41: 605–615.
99. Liuzzo GAB, Biasucci LM et al. Enhanced inflammatory response to coronary angioplasty in patients with severe unstable angina. *Circulation* 1998;98:2370–2376.
100. Jude B, Agraou B, McFadden EP, et al. Evidence for time-dependent activation of monocytes in the circulation in unstable angina but not in acute myocardial infarction or in stable angina. *Circulation* 1994;90:1662–1668.
101. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, et al. Enhanced inflammatory response in patients with preinfarction unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1999;34:1696–1703.
102. Manten A, de Winter RJ, Minnema MC, et al. Procoagulant and proinflammatory activity in acute coronary syndromes. *Cardiovasc Res* 1998;40:389–395.
103. Serrano CV, Yoshida VM, Venturinelli ML, et al. Effect of simvastatin on monocyte adhesion molecule expression in patients with hypercholesterolemia. *Atherosclerosis* 2001;157:505–512.
104. Rothe G, Herr AS, Stöhr J, Abletshauser C, Weidinger G, Schmitz G. A more mature phenotype of blood mononuclear phagocytes is induced by fluvastatin treatment in hypercholesterolemic patients with coronary heart disease. *Atherosclerosis* 1999;144:251–261.
105. Hanada K, Nishijima M, Akamatsu Y, Pagano RE. Both sphingolipids and cholesterol participate in the detergent-insolubility of alkaline phosphatase, a glycosyl-phosphatidylinositol anchored protein in mammalian cell. *J Biol Chem* 1995;270:6254–6260.
106. Hannan LA, Lisanti M, Rodriguez-Boulan E, Edidin M. Correctly sorted molecules of a GPI-anchored protein are clustered and immobile when they arrive at the apical surface of MDCK cell. *J Cell Biol* 1993;120:353–358.

107. Cerneus DP, Ueffing E, Posthuma G, Strous GJ, van der Ende A. Detergent insolubility of alkaline phosphatase during biosynthetic transport and endocytosis. *J Biol Chem* 1993;268:3150–3155.
108. Taraboulos A, Scott M, Semenov A, Avraham D, Laszlo L, Prusiner SB. Cholesterol depletion and modification of COOHterminal targeting sequence of the prion protein inhibit formation of the scrapie isoform. *J Cell Biol* 1995;129:121–132.
109. Goldstein JL, Brown MS. Regulation of the mevalonate pathway. *Nature* 1990;343:425–430.
110. Grunler J, Ericsson J, Dallner G. Branch-point reactions in the biosynthesis of cholesterol, dolichol, ubiquinone and prenylated proteins. *Biochim Biophys Acta* 1994;1212:259–277.
111. Malinin AI, Callahan KP, McKenzie ME, Serebruany VL. Effect of a single dose aspirin on platelets in humans with multiple risk factors for coronary artery disease. *Eur J Phar* 2003;462:139–143.
112. Koenig W, Khuseyinova N, Hoffmann M, et al. CD14 C(-260)T polymorphism, Plasma levels of the soluble endotoxin receptor CD14, Their Association with chronic infections and risk of stable coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:34–42.
113. Gökçe M, Erdöl C, Örem C, Tekelioğlu Y, Durmuş İ, Kasap H. Inflammation and Immune System Response against Unstable Angina and Its Relationship with Coronary Angiographic Findings. *Jpn Heart J* 2002;43:593–605.
114. Pepys MB, Baltz ML. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and plasma amyloid A protein. *Adv Immunol* 1983;34:141–212.
115. Vigushin DM, Pepys MB, Hawkins PN. Metabolic and scintigraphic studies of radioiodinated human C-reactive protein in health and disease. *J Clin Invest* 1993;91:1351–1357.
116. Serrano CV, Ramires JAF, Venturinelli M, et al. Coronary angioplasty results in leukocyte and platelet activation with adhesion molecule expression. Evidence of inflammatory responses in coronary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 1997;29:1276–1283.

117. Patino R, Ibarra J, Rodriguez A, et al. Circulating monocytes in patients with diabetes mellitus, arterial disease, and increased CD14 expression. *Am J Cardiol* 2000;85:1288–1291.
118. Tanaka H, Sukhova GK, Swanson SJ, et al. Sustained activation of vascular cells and leukocytes in the rabbit aorta after balloon injury. *Circulation* 1993;88:1788–803.
119. Shimada K, Miyauchi K, Mokuno H, et al. Promoter polymorphism in the CD14 gene and concentration of soluble CD14 in patients with in-stent restenosis after elective coronary stenting. *Int J Cardiol* 2004;94:87–92.
120. Maier W, Altwegg LA, Corti R, et al. Inflammatory markers at the site of ruptured plaque in acute myocardial infarction locally increased interleukin-6 and serum amyloid a but decreased C-reactive protein. *Circulation* 2005;111:1355–1361.
121. Danenberg HD, Welt FGP, Walker M, Seifert P, Toegel GS, Edelman ER. Systemic inflammation induced by lipopolysaccharide increases neointimal formation after balloon and stent injury in rabbits. *Circulation* 2002;105:2917–2922.

TC.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI'NA

Dr. Mehmet Tuğrul İnanç' a ait " AKUT KORONER SENDROMLARDA CD14⁺ MONOSİT ve İNFLAMASYON BELİRTEÇ DÜZEYLERİNİN DÜŞÜK veya YÜKSEK DOZ STATİN TEDAVİSİ ALTINDA DEĞİŞİMİ " adlı çalışma, jürimiz tarafından Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda Tıpta Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Tarih:

İmza

Başkan.....Doç. Dr. Nermi Karal Fryal.....İmza

Üye.....Prof. Dr. Naci Emroglu.....İmza

Üye.....Prof. Dr. Ali İnce.....İmza

Üye.....Doç. Dr. Hilmi Kızılcı.....İmza

Üye.....Doç. Dr. Ramazan Topraklı.....İmza