



TÜRKİYE CUMHURİYETİ
UFUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

AKUT KORONER SENDROM
SERUM S100 PROTEİN DÜZEYİ İLİŞKİSİ

Dr. Ramazan Oğuz ŞAHİN

ACİL TIP ANABİLİM DALI
TIPTA UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Prof. Dr. Atila KORKMAZ

ANKARA 2014

TEŞEKKÜR

Türkiye’de modern tıbbın kurulması ve gelişmesinde büyük emeği olan, hastanemizin kurucusu, sayın Prof. Dr. Rıdvan EGE hocamıza bize sağlamış olduğu tüm fırsatlar için teşekkür ediyorum.

Acil tıp uzmanlığı eğitimim boyunca deneyim ve desteğini esirgemeyen, etik ve bilimselliği ile örnek teşkil eden, kendisiyle çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum saygı değer hocam Sayın Prof. Dr. Atila KORKMAZ’a,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmalarım boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen Sayın Prof. Dr. Fatma Şule KORKMAZ’a,

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi ve desteğini esirgemeyen Uzm. Dr. Berkay EKİCİ’ye, acil servis ana bilim dalı araştırma görevlisi arkadaşlarıma,

Tez çalışmalarında yardımını esirgemeyen tüm acil servis personeline, biyokimya laboratuvar çalışanlarına,

Hastane hemşireleri ve personeline,

Her zaman desteğini arkamda hissettiren canım annem ve babam Ferzan ŞAHİN, Bilal ŞAHİN’e,

Biricik kardeşim Dr. Hacer ŞAHİN’e,

Her zaman olduğu gibi tez çalışmamda da yanımda olan sevgili eşim Dr. Sevinç Şahin’e,

Sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

	Sayfa No
TEŞEKKÜR.....	i
İÇİNDEKİLER	ii
KISALTMALAR	iv
RESİMLER DİZİNİ.....	v
TABLolar DİZİNİ	vi
FİGÜRLER DİZİNİ.....	vii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	2
2.1. ATEROSKLEROZ.....	2
2.1.1. Ateroskleroz Patogenezi	2
2.1.1.1. Erken Dönem Aterogenez	2
2.1.1.2. İleri Dönem Aterotromboz.....	5
2.2. AKUT KORONER SENDROM	8
2.2.1. Akut Koroner Sendrom Görülme Sıklığı.....	9
2.2.2. Akut Koroner Sendrom Risk Faktörleri.....	9
2.2.3. Akut Koroner Sendrom Patofizyolojisi	9
2.2.4. Akut Koroner Sendrom Sınıflaması	12
2.2.4.1. Unstabil Angina Pektoris (USAP)	12
2.2.4.2. ST Segment Yükselmesi Olmayan AKS	12
2.2.4.3. ST Segment Yükselmesi Olan AKS	13
2.2.5. Akut Koroner Sendromda Tanı.....	14
2.2.5.1. Anamnez ve Fizik Muayene.....	14
2.2.5.2. Elektrokardiyogram (EKG).....	15
2.2.5.3. Laboratuvar	17
2.2.5.3.1. Laktat dehidrogenaz (LDH)	17
2.2.5.3.2. Kreatin kinaz ve Kreatin kinaz-MB (CK VE CK-MB).....	18
2.2.5.3.3. Miyogloblin	18
2.2.5.3.4. Troponin	19
2.2.6. Akut Koroner Sendrom Tanısı.....	20

2.2.7 Koroner Arter Hastalığı Tedavisi	21
2.3. S100 PROTEİN AİLESİ	22
2.3.1. S-100 Proteinlerinin İntrasellüler Aktiviteleri	26
2.3.2. S-100 Proteinlerinin Ekstrasellüler Aktiviteleri	27
2.3.3. S100B.....	27
2.3.4. S100A	29
2.3.5. S100 Kalp Krizi	34
3. GEREÇLER VE YÖNTEM.....	36
3.1. HASTALAR.....	36
3.1.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	36
3.1.2. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri	36
3.2. YÖNTEM.....	37
3.2.1. Hasta Grubu	37
3.2.2. Biyokimyasal Ölçümler	37
3.2.3. EKG Anamnez.....	37
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ	38
4. BULGULAR.....	39
5. TARTIŞMA	46
6. SONUÇ	51
7. ÖZET.....	52
8. SUMMARY	54
9. KAYNAKLAR	56
10. ÖZGEÇMİŞ	71

KISALTMALAR

ACC/AHA	: Amerikan Kalp Koleji / Amerikan Kalp Derneği
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü
β-AR	: β- Adrenerjik
Ca⁺⁺	: Kalsiyum
CK	: Kreatin Kinaz
CK-MB	: Kreatin Kinaz – Kalp Tipi
CRP	: C Reaktif Protein
EKG	: Elektrokardiyografi
EKO	: Ekokardiyografi
ESC	: Avrupa Kalp Derneği
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
LDH	: Laktat dehidrojenaz
LDL	: Düşük Yođunluklu Lipoprotein
NGA	: Nonspesifik göğüz ağrısı
NSTEMI	: ST Elevasyonu Olmayan Akut Miyokard İnfarktüsü
PKC	: Protein kinaz C
PTCA	: Perkutantranstorasik koroner anjiyografi
STEMI	: ST Elevasyonlu Akut Miyokard İnfarktüsü
USAP	: Unstabil Anjina Pektoris

RESİMLER DİZİNİ

	Sayfa No
Resim 1. Ateroskleroz ve LDL.....	4
Resim 2. Kalsiyum bağlayıcı proteinlerin mekanizması.....	23
Resim 3. S100 proteinlerin yapısı	24
Resim 4. S100 protein yapısı.....	25

TABLULAR DİZİNİ

	Sayfa No
Tablo 1. Hassas plakların histopatolojik özellikleri	6
Tablo 2. Temel Karakteristik Özellikler	40
Tablo 3. Gruplar Arasında İkili Karşılaştırmalar	42

FIGÜRLER DİZİNİ

	Sayfa No
Figür 1. Hasta dağılımları	39
Figür 2. Demografik bilgiler	40
Figür 3. S100 Düzeyleri.....	41
Figür 4. CRP ve ekokardiyografik olarak tespit edilen EF korelasyonu	43
Figür 5. MPV ve ekokardiyografik olarak tespit edilen EF korelasyonu	45

1. GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar özellikle gelişmiş ülkelerde, mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerindedir. Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol alır. Koroner ateroskleroz iskemik kalp hastalığına yol açabilir ve arteriyel lezyonlara trombus eklendiğinde, iskemik kalp hastalığının en ağır formu olan miyokard infarktüsü (MI) gelişir. Akut koroner sendrom (AKS), iskemik koroner arter hastalığının miyokardiyal hücre hasarı ile veya hasarsız sonuçlanan kritik fazının açığa çıkması ile oluşan klinik tablonun genel adıdır. AKS, genellikle koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması ile oluşan trombusun koroner arteri total ya da subtotal tıkanması sonucunda oluşan acil klinik tablodur ve ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMİ), ST Yükselmeli Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMİ), Stabil Olmayan Anjina Pektoris (USAP) olmak üzere 3 klinik tabloya ayrılır.

Bu çalışmada protein fosforilasyonu, immün cevap, intraselüler hücrelerin gelişimi, farklılaşması, şekillenmesi, enerji metabolizması, hücre iskeleti hareketi, enzim aktivitesi, Ca^{++} homeostazisi gibi pek çok fonksiyonu olan ve kalsiyum bağlayıcı proteinler EF-el alt tipi ailesinden küçük asidik proteoinler olan S100 proteinlerin, tıpkı nöronal hasarda olduğu gibi kardiyak nekroz sonrası serum düzeylerinin tanısal olup olamayacakları araştırılmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. ATEROSKLEROZ

Ateroskleroz koroner, karotis ve periferik arter hastalığının en sık nedenidir. Aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını, sekonder olarak medya ve adventisya tabakalarını fokal olarak tutan fibroproliferatif karakterde kronik inflamatuvar bir hastalıktır (1). Ateroskleroz hayatın erken dönemlerinde başlayıp, tüm yaşam boyunca ilerleme göstermektedir. En önemli komplikasyonları olan miyokard infarktüsü ve ani kardiyak ölüm ise dakikalar içinde gerçekleşmektedir. Her insanın sahip olduğu yaşam tarzı, maruz olduğu etkenler, genetik faktörler mevcut olan ateroskleroz gelişimini etkilemektedir.

2.1.1. Ateroskleroz Patogenezi

2.1.1.1. Erken Dönem Aterogenez

Normal endotel, damar iç yüzeyinde bir bariyer oluşturmasının yanında otokrin ve parakrin salgılar yapan, kan akışkanlığı, vazomotor tonus düzenlenmesi, anti-inflamatuvar ve antitrombotik görevleri olan dinamik bir organdır.

Hasar-yanıt hipotezine göre ateroskleroz patogenezinde ilk olay endotel hasarıdır. Bunun sonucunda endotel disfonksiyonu veya aktivasyonu gelişir. Endotel disfonksiyonu ile aterosklerotik süreç başlamış olarak kabul edilir. Fokal olarak inflamasyonun tetiklenmesi ile aterosklerozun ilk lezyonları olarak karşımıza çıkan asimetrik intimal kalınlaşma oluşur. Asimetrik intimal kalınlaşma, mevcut olan intimal düz kas hücreleri tarafından salgılanan proteoglikanlar (asıl olarak kondroitin sulfat proteoglikan) ve diğer ekstraselüler matriks bileşenleri tarafından oluşmaktadır.

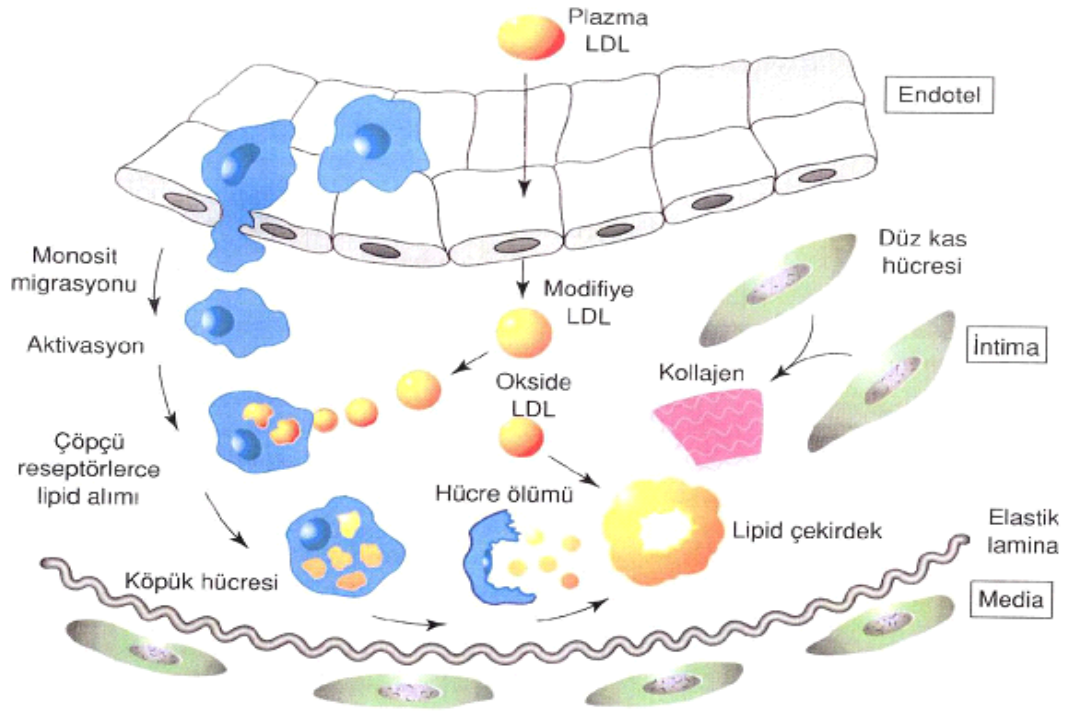
Aktive endotelde nitrik oksit/NO ve prostasiklin/PGI₂ salınımı azalır ve sonuçta vazodilatatör rezerv bozulur. Normal bariyer fonksiyonları kaybolur ve endotelin aterojenik partiküllere karşı geçirgenliği artar. Ayrıca endotelin/ET-1 ve

anjiotensin II ekspresyonu artar, vazokonstriktör cevapta artısın yanı sıra bu medyatörler büyüme faktörlerini aktive ederler.

Aktive endotelden nükleer faktör kapa β /NF- β 'nin aşırı salgılanması adhezyon moleküllerinin (İSAM-1, VSAM-1, Selektinler), büyüme faktörlerinin (TNF- α , PKBF) ve kemoatraktanların (MKP-1, M-KSF, IL- β , IL-8, IL-6, IL-18, IF- γ) artmış salınımına neden olur.

Disfonksiyone endotel antikoagülan özelliklerini kaybeder, prokoagülan aktivite gösterir. Platelet aktive edici faktör/PAF, plazminojen aktivatör inhibitör-1/PAI-1, Von Willebrand faktör/VWF, doku faktörü/TF ve trombomodulin disfonksiyone endotelden aşırı salınarak prokoagülan bir durum oluşturur.

Disfonksiyone endotelde düşük dansiteli lipoprotein/LDL transportu ateroskleroz patogenezinde en önemli mekanizmalardan biridir. LDL transportu, apo B'nin proteoglikanlar, kollajen ve fibronektin gibi matriks proteinleriyle iyonik etkileşmesi sonucu oluşmaktadır. Bu etkileşim, aterosklerotik süreçte intimada LDL toplanması dışında inflamatuvar reaksiyonları arttırması ve köpük hücrelerinin oluşması açısından da çok önemlidir. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve degradasyonu içeren bir seri modifikasyona ve enzimatik olmayan glikasyona maruz kalır. LDL'nin oksidasyonu lizofosfotidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları sinyal molekülü gibi davranıp endotel hücrelerini aktive eder ve vasküler selüler adezyon molekülü-1/VSAM-1 ekspresyonuna neden olur (Resim 1).



Resim 1. Ateroskleroz ve LDL

Aterogeneze en erken yanıtlardan biri de kemik iliği kaynaklı monositlerin ve daha az oranda T lenfositlerin toplanmasıdır. Bu hücrelerin kalıcı ve tekrarlayıcı yanıtı ateroskleroz patogeneğinde oldukça önemli bir role sahiptir (2-3).

Monositlerin ve T lenfositlerin adezyonu endotel inflamasyonu sonucunda salgılanan adezyon molekülleri ile oluşmaktadır. VSAM-1 ve P selektin en önemli adezyon molekülleridir. Monositlerin subendotelyal bölgeye geçmesinde (kemotaksis) en önemli uyarı monosit kemoatraktan protein 1/MKP-1 ve diğer IL-8 ve fraktalkin gibi kemokinlerin endotel ve düz kas hücreleri tarafından salınımıdır. Bu yol *NF-κB* tarafından yönetilir. *NF-κB*, MKP-1, makrofaj koloni stimulan faktör/M-KSF ekspresyonuna neden olur.

Monositler intimaya geçtiklerinde M-KSF etkisiyle çöpçü yüzey reseptör oluşumu artar. Bu reseptörler vasıtası ile okside LDL'yi alan makrofajlar görünüşleri nedeniyle köpüksü hücre olarak adlandırılırlar. Böylece makroskopik olarak gözlenebilen intimal yağlı çizgilenmeler oluşur. Makrofajlar sitokin, hipokloröz asid, superoksid anyon ve matriks metalloproteinaz salgılayarak aynı zamanda LDL'nin oksidasyonunda da görev alırlar.

T hücreleri aterosklerozun başlangıcından itibaren vardır ancak makrofajlara göre sayıları daha azdır. T hücreleri, makrofajlardan salınan IL-12 ve IL-18'e cevap olarak interferon gamma/IF γ , tümör nekrotizan faktör/TNF- α , IL-2-4-6-8-10 ve trombosit kökenli büyüme faktörü/PKBF salgılar. Bu inflamatuvar sitokinler aterosklerotik plağın progresyonunda görev alırlar. İleri aterosklerotik plaklarda adventisya tabakasında B hücreleri de bulunur.

Vasküler düz kas hücreleri normalde aterom plağından internal elastik lamina ile ayrılmıştır. Hastalığın erken dönemlerinde düz kas hücreleri özellikle PKBF'ye yanıt olarak plak bölgesine göç eder ve proliferasyon olmaya baslar. Düz kas hücreleri fibröz doku (ekstraselüler matriks) üretimini artırarak plağın fibröz başlığını oluşturur. Böylece plak stabilizasyonunda ve plak progresyonunda görev alır. Ayrıca rüptüre plaklarda aterom plağının iyileşmesi düz kas hücreleri tarafından sağlanmaktadır. Rüptür atakları sonrası düz kas hücreleri tarafından oluşturulan ekstraselüler matriks ile iyileşme plak stabilizasyonu sağlarken bir yandan da plağın hızlı büyümesine neden olur.

2.1.1.2. İleri Dönem Aterotromboz

Eksantrik vasküler remodeling, neovaskülarizasyon, lipid plağın büyümesi, matriks metalloproteinaz/MMP salınımı, programlı hücre ölümü (apoptoz) ve trombojeniz ileri aterotromboz evresinde gözlenmektedir.

Aterom plağının olduğu bölgede damar duvarının lümenini tıkamaksızın dışarı doğru genişlemesi ekspansif (pozitif) remodeling olarak bilinirken, lümeni daraltacak şekilde içeri doğru büyümesi ise konstriktif (negatif) remodeling olarak tarif edilir. Pozitif (ekspansif) remodeling gösteren plaklarda daha çok lipid çekirdek ve makrofaj, daha az düz kas hücresi ve fibröz doku izlenmiştir. Ayrıca pozitif remodeling paterni gösteren plaklar negatif remodelinge uğrayan plaklara göre daha yüksek serum MMP-2 ve MMP-9 seviyeleriyle ilişkili bulunmuştur (4-5).

Yapılan birçok çalışma matriks metalloproteinazların hem aterosklerotik olayın gelişimi ve devamında hem de hassas plakların rüptüründe rol oynadığını göstermiştir. Ekspansif remodelinge uğrayan vasküler bölgelerde internal elastik laminada dışa doğru çekilme ve bütünlük kaybı izlenmiştir. Özellikle medyal düz kas

tabakasında atrofi, fibrozis ve adventisya tabakasıyla beraber inflamatuvar hücre infiltrasyonu izlenmiştir. Bu özellikler itibariyle pozitif remodeling gösteren plaklar, plak yırtılması ve akut koroner olay gelişmesi açısından yüksek riskli olarak kabul edilmektedir (2-4). Pozitif remodelinge uğrayan plaklarda rüptür ve akut olaylar daha sık izlenirken negatif remodeling daha çok kararlı anjina pectoris ile ilişkilidir.

Normal bir damarda tunika adventisya ve medyanın eksternal elastik laminaya komşu bölümü vasa vasorumlar aracılığıyla beslenirken, endotel ve tunika medyanın internal elastik laminaya komşu kısmı damar lümeninden difüzyonla beslenir. Aterosklerotik damar duvarındaki kalınlaşmalar difüzyon mesafesini arttırır. Difüzyonun bozulması nedeniyle oluşan hipoksiye sekonder büyüme faktörleri salınarak yeni damar gelişimi tetiklenir. Oluşan bu yeni damarlar iyi gelişmemiş, kanamaya ve sızdırmaya müsait damarlardır. Bu olaya plak neovaskülarizasyonu adı verilir. Neovaskülarizasyon, aterom plağının hızlı büyümesine ve plak yırtılmasına zemin hazırlar.

Aterosklerozun ilerlemesi esnasında makrofajlar, düz kas hücreleri ve endotelial hücrelerde apoptotik ölümler izlenmektedir. Apoptoz plağın stabil yapısını bozar ve plak yırtılmasına zemin hazırlar. Düz kas hücrelerinin ölümü ekstraselüler matriks üretiminin azalmasına dolayısıyla fibröz başlığın zayıflamasına, endotel hücrelerinin ölümü ise plak erozyonuna neden olur.

Stabil plaklara göre yırtılma ve akut koroner sendroma yol açma ihtimali yüksek plaklara hassas plak adı verilir. Hassas plakların histopatolojik özellikleri tablo 1’de belirtilmiştir (6-7).

Tablo 1. Hassas plakların histopatolojik özellikleri

-
1. Büyük ve fragil lipid çekirdek (plağın %40 dan büyük olması)
 2. Kollajenden fakir, ince fibröz başlık (65 µm den büyük olması)
 3. Makrofajlar basta olmak üzere inflamatuvar hücrelerin artışı
 4. Düz kas hücrelerinin az olması, azalmış kollajen sentezi
 5. Matriks yıkımının artmış olması (artmış MMP aktivitesi, düşük doku metalloproteinaz inhibitörü aktivitesi)
 6. Pozitif remodeling, neovaskülarizasyon, adventisyal inflamasyon
-

Uygun koşullar altında lipid çekirdeği saran fibröz kapsül rüptüre olur. Böylelikle yüksek trombojeniteye sahip lipid çekirdek pıhtılaşma faktörleri ve trombositler ile temasa geçerek tıkaçıcı olan veya olmayan lüminal trombüs oluşumuna neden olur.

Plak rüptürlerinin ancak %1-5'i akut koroner sendroma neden olmaktadır. Bunun nedeni tam olarak bilinmemekle beraber intrinsik fibrinolitik- antikoagülan sistem ile sistemik ve lokal trombojenik faktörler arasındaki denge sorumlu gösterilmektedir. AKS'a neden olan koroner trombüslerin %75'i plak rüptürüne bağlı gelişmektedir (8-9). Plak rüptürü izlenmeyen durumlarda en önemli mekanizma plak erozyonudur. Plak erozyonu özellikle premenapozal bayanlarda sık olarak izlenmiştir. Plak erozyonunda altta yatan bir plak rüptürü olmayıp, plak ile trombüs arasındaki endotel devamlılığı kaybolmuş olmasına rağmen plak yüzeyi intaktır. Plak erozyonları daha az darlık, daha az makrofaj ve inflamatuvar hücre ve neredeyse hiç kalsifikasyon olmayan darlıklarla ilişkili bulunmuştur. Erozyona uğramış plak üzerinde tromboz oluşma mekanizması tam olarak bilinmese de sistemik trombojenik faktörlerin rol oynadığı tahmin edilmektedir. Plak rüptürüne bağlı trombogenez mekanizmaları plak erozyonuna bağlı trombogenezden daha iyi bilinmektedir. Ateroskleroz zemininde disfonksiyone endotelden ve inflamatuvar hücrelerden salınan PAF, VWF ve TF gibi trombojenik faktörler serumda yüksek düzeyde bulunur. Rüptür sonrası yüksek trombojeniteye sahip lipid kor ve subendotelyal kollajen açığa çıkar. VWF, trombosit glikoprotein Ib/IX-V reseptörüyle subendotelyal kollajen arasında köprü görevi görerek trombositlerin rüptür bölgesine adhezyonunu sağlar. VWF ile etkileşim sonrası trombositler şekil değişikliğine uğrar ve aktive olur. Aktivasyonla birlikte trombositlerin degranülasyonu gelişir ve alfa ve dense granüllerden serotonin, adenosin difosfat/ADP, tromboksan A2/TXA2 gibi potent vazokonstriktör ve trombosit aktivatörü medyatörler salınır (7). Aktivasyondan sonra agregasyon gerçekleşir. Trombosit membran glikoprotein IIb/IIIa reseptörü fibrinojen ile etkileşime girerek trombositler arasında çapraz bağların oluşumu sağlanır. Bu mekanizmayla sağlanan trombosit-trombosit etkileşimi trombüsün büyümesini ve dolaşan trombositlerin trombüs formasyonuna katılmasını sağlar. Eş zamanlı koagülasyon kaskadı aktive olduğundan oluşan trombüs fibrin ile stabilize edilir.

Özellikle transmembran glikoproteini olan TF ile faktör VII'nin etkileşimi ekstrinsik koagülasyon kaskadının aktive olmasını sağlamaktadır. TF özellikle plağın hücresel elemanları içinde bulunur (makrofaj, düz kas hücreleri ve endotel) ve sitokinler, T hücreleri ve oksidan ajanlarla üretimi indüklenir. Yapılan birçok çalışmada, akut koroner sendromlarda özellikle kararsız anjina pektoris hastalarında TF yüksek düzeyde saptanmış olup kötü sonlanım ile ilişkisi gösterilmiştir (10-11).

2.2. AKUT KORONER SENDROM

AKS, iskemik koroner arter hastalığının (KAH) miyokardiyal hücre hasarı ile veya hasarsız sonuçlanan kritik fazının açığa çıkması ile oluşan klinik tablonun genel adıdır.

Altta yatan en yaygın patofizyolojik neden aterom plak yırtılması ya da erozyonunu takiben gelişen trombüs oluşumudur. Bunu embolizasyon ya da değişken derecelerde obstrüksiyon izler. Klinik bulgular miyokard iskemisinin genişliği ve şiddetine göre değişir.

AKS başlığı altında klinik bulgular, elektrokardiyografi ve biyokimyasal belirteçler kullanılarak üç ayrı klinik tanımlama yapılmıştır:

1. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)
2. ST Yükselmeli Olmayan Miyokard İnfarktüsü (STEMI)
3. Stabil Olmayan Anjina Pektoris (USAP)

Kollateral perfüzyonun olmadığı durumlarda tam koroner oklüzyonun varlığı, STEMI ya da NSTEMI ile sonuçlanır. Bununla beraber geçici ya da kısmi koroner oklüzyon, trombüsün veya plak parçalarının distal koroner dolaşıma embolize olmaları sonucunda miyosit nekrozuna yol açarak miyokard infarktüsüne neden olabilir. Özellikle NSTEMI tanısında miyokard nekrozuna duyarlı belirteçler (örneğin troponinler) kullanılır. Eğer kan biyokimyasal kardiyak enzimlerinde yükselme saptanamaz ise klinik durumun adı USAP olarak tanımlanır.

2.2.1. Akut Koroner Sendrom Görülme Sıklığı

Göğüs ağrısı nedeniyle acil servis başvuran hastaların %15 ile 25'i AKS tanısı ile taburcu edilmektedir (12-13). AKS olarak değerlendirilen hastaların, 1/3 oranında STEMI olduğu saptanmıştır (14). Genelde yıllık AKS görülme sıklığı 1/80-1/170 arasında değişmektedir. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir (15).

2.2.2. Akut Koroner Sendrom Risk Faktörleri

AKS gelişimi için çeşitli risk faktörlerinin predispozan olduğu yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Risk faktörleri, modifiye edilebilen ve modifiye edilemeyen olmak üzere esas olarak iki grupta toplanırlar.

Modifiye edilebilen risk faktörleri; hiperlipidemi, hipertansiyon, diabetes mellitus, sigara kullanımı, obezite, metabolik sendrom, beslenme alışkanlığı ve fiziksel aktivite eksikliğidir.

Modifiye edilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet ve ailede koroner arter hastalığı (genetik yatkınlık) öyküsünün olmasıdır.

Klasik risk faktörlerine ilaveten; endotel disfonksiyonu, lipoprotein (a), homosistein, fibrinojen ve C reaktif protein düzeyleri yüksekliği yeni risk faktörleri olarak kabul edilmektedirler.

2.2.3. Akut Koroner Sendrom Patofizyolojisi

Ateroskleroz, KAH'nın en önemli ve yaygın nedenidir (8-9). AKS aterosklerozun komplike olması ile meydana gelir.

Akut miyokard infarktüsünü (AMI) başlatan olay, koroner plak yırtılması ya da rüptürüdür. Ateromun fibröz şapkası rüptüre olunca, subendotelyal matriks kan ile temas eder ve trombositler aktive olur ve trombin sentezlenir. Meydana gelen trombin ve trombosit tıkaç trombüs oluşumuna yol açar. Sonuç damarın tamamen ya da kısmen tıkanmasıdır. Anlamlı kollateral damar yokluğunda tıkaç trombüs sıklıkla ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü ile sonuçlanır.

Miyokard infarktüslerinin büyük kısmı, hemodinamik olarak önemli olmayan (< %60)lezyonların aktivasyonu sonucu oluşur. Altta yatan neden genellikle rüptüre aterom plağının ya da daha az sıklıkla yüzeyi erozyona uğramış plağın akut trombozudur. Nadir de olsa AKS non-aterosklerotik bir nedene bağlı olarak da gelişebilir. Arterit, travma, diseksiyon, spazm, tromboemboli, konjenital anomaliler, hematolojik hastalıklara bağlı in situ tromboz, kokain kullanımı ya da kardiyak kateterizasyonu takiben gelişen bir komplikasyon sonucunda AKS oluşabilir.

Plak rüptürü nedeniyle gelişen AKS'larda önemli olan, lezyonun darlık derecesi değil, plağın biyolojik durumudur. Rüptüre olmaya eğilimli pek çok plak koroner anjiyografide (KAG) tespit edilememektedir.

Seri anjiyografik ve patoanatomik gözlemler KAH'ın temelde iki farklı zeminde yol aldığını gösterirler. Bunlardan birincisi fikse, geri dönüşümü zor olan, kademeli lümen daralmasına yol açan aterosklerozdur. İkinci yol ise potansiyel olarak geri dönüşümlü, dinamik yapıda, öngörülemez şekilde yavaş ilerleyen fazı kesintiye uğratıp, hızlı koroner tam tıkanıklığa yol açabilen tromboz ya da vazospazm yoludur.

Genel olarak aterosklerozun baskın olduğu lezyonlar kronik stabil anjina pektoris kliniğinden sorumlu iken; aterotromboz ise AKS'den sorumlu olan lezyonların ana komponentidir (8-10).

AKS koroner plağın, incelmış olan fibröz kapsülünün yırtılması ile başlar. Hassas plağın yırtılması için çoğu zaman tetikleyici bir faktöre ihtiyaç vardır. Emosyonel stres, fiziksel aktivite, ilaç alımı, akut enfeksiyon ve travma tetikleyici faktörler olarak rol oynayabilir fakat AKS oluşumu için tetikleyici faktör şart değildir. Plağın hassas ve büyük olması AKS oluşumu için en önemli rolü teşkil eder. Plak yırtılması sıklıkla plağın büyümesi esnasında görülür. Bunun sonucunda trombüs oluşumu gözlenir. Koroner plak yırtılması esnasında, fibrinoliz, trombosit ve koagülasyon aktivasyonu arasındaki ilişki oldukça önemlidir. Plak yırtılmasına karşı dinamik bir trombotik cevap süreci izlenmektedir. Tromboz ve tromboliz bu süreç içinde birlikte oluşur. Bu süreçte koroner akım tıkanması ve distal emboliler gözlenir (8). İşte bu distal emboliler nedeni ile koroner arter rekanalize edilse de

myokard reperfüzyonu tam olarak sağlanamaz. Meydana gelen bu durum hastalığın uzun dönem seyrinde oldukça önemlidir (16).

AKS'da anormal vazospazm sık görülür. Bu spazmlar genel olarak sorumlu lezyon bölgelerinde sınırlıdır. Bu duruma o bölgeden salınan mediyatörlerin neden olduğu düşünülmektedir (17). Bu süreç içinde plak ve beraberindeki yapılardan vazospazma neden olan vazoaaktif maddeler(endotelin, serotonin, tromboksan) salgılanmaktadır.

AKS'da erken dönemde vasküler inflamasyon oluşumunda makrofaj aktivasyonu ve serbest radikal salınımı ilk sırada yer almaktadır. Bunun sonucunda metallaproteinazlar aktive olur ve plak destabilize olur. Paradoks vazokonstriksiyon görülmektedir. Bu duruma endotel disfonksiyonu eşlik etmektedir. Doku faktörü ve endotel kaynaklı apoptotik mikropartiküllerin tetiklediği protrombotik uyarı artmaktadır. Bunun sonucunda nitrik oksit, prostasiklin, protein C/S, doku plazminojen aktivatörü oluşumu ve aktivitesinde denge bozukluğu meydana gelir (18). Endotel disfonksiyonu sonucu nitrik oksit salınımı ve biyoyararlılığı azalırken, endotelin-1, anjiyotensin ve oksidan vazoaaktif maddelerin salınımı artış göstermektedir. Bütün bu bilgiler ışığında endotel disfonksiyonu, KAH'nın tüm safhalarında ve komplikasyonlarında en önemli patogenezi oluşturmaktadır (19).

Plak rüptürü veya erozyonu sonucu gelişen AKS'da inflamasyon sadece sorumlu plak bölgesinde artış göstermez. Aynı zamanda tüm sistemik dolaşım ve diğer plaklarda da inflamasyon artışı mevcuttur (20). Stabil anjinada aynı oranda koroner arter tutulumu olsa da, sistemik inflamasyonda artış gözlenmez. Vasküler duvarlardan kaynaklanan sistemik inflamasyonun tespiti, bizlere AKS için risk altındaki kişilerin saptanmasında ve tedavinin yönlendirilmesinde yardımcı olur. Sistemik inflamasyon, periferik kan damarlarındaki inflamasyon belirteçleri (selektin, interselüler ve vasküler adezyon molekülleri) ve akut faz reaktanlarının (C-reaktif protein, amiloid A ve fibrinojen) bulunması ile belirlenir.

Miyokard infarktüsü (dönüşümsüz hasar) koroner arterin tamamen tıkanması ve şiddetli iskemi sonucu 15-20 dakika sonra gelişir. Tıkalı koroner arterin beslediği alanda şiddetli iskemi ilk olarak subendokardiyal alanda gözlenir ve epikardiyal alana doğru ilerler (21). Ayrıca iskemik nekroza yatkınlık kişisel farklılıklar gösterir.

Miyokardın iskemisi öncesi durumu (prekondisyon), oksijen sunumu ve ihtiyacı bu farklılığı belirleyen unsurlardır.

Koroner oklüzyon esnasında mevcut kollateral damarlarca miyokardiyal akımın sağlanması miyokard hasarını tamamen veya büyük ölçüde engellemektedir. NSTEMI'li hastaların %10'unda sorunlu lezyon koroner arteri tamamen tıkanmıştır. Kollateral damarlar sayesinde bu hastalarda miyokard hasarı gözlenmez (8). Yine Q dalgasız MI' de sorumlu koroner arter tam olarak tıkanmıştır. Kollateraller aracılığı ile miyokard hücrelerinin büyük bölümü korunmuştur (8). İyi gelişmiş kollateral damarları olmayan hastalar ise erken dönemde revaskülerize edilmediği durumlarda yaygın miyokard hasarı ve bunun sonucunda STEMI'na maruz kalmaktadırlar.

2.2.4. Akut Koroner Sendrom Sınıflaması

2.2.4.1. Unstabil Angina Pektoris (USAP)

Yirmi dakikadan uzun süren istirahat anginası, son iki ay içerisinde başlayan ciddi egzersiz anginası veya son zamanlarda şiddeti artan egzersiz anginası olarak tanımlanır. Klinik seyir özellikleri bakımından eskiden “infarktüs öncesi (preinfarction) angina”, “akut koroner yetersizliği”, “gittikçe şiddetlenen (kresendo) angina” olarak tarif edilen tabloların tümü günümüzde USAP tanımlaması içinde yer almaktadır (22).

2.2.4.2. ST Segment Yükselmesi Olmayan AKS

AKS kliniği olan fakat dirençli ST segment yükselmesi bulunmayan hastalar USAP veya NSTEMI'dir. EKG'de ST segment çökmesi, kendiliğinden veya nitrogliserinle geçebilen ST segment yükselmesi, T dalga inversiyonu, geçirilmiş MI bulgusu ve sol dal bloğu olabilir. Yeni gelişen sol dal bloğu STEMI eşdeğeridir. EKG tamamen normal de olabilir. USAP veya NSTEMI'li hastalarda ölüm veya reinfarktüs riski ilk 30 gün boyunca yaklaşık %10'dur. ST segment yükselmesi olmayan AKS'lilerin yaklaşık %35-50'si medikal tedaviye rağmen tekrarlayan iskemisiyle karşılaşabilir (22,23,24,25).

AMI'nın klinik belirtilerinin olduğu ve buna miyokard nekrozuna işaret eden enzim yüksekliklerinin eşlik ettiği, ancak EKG'de dirençli ST yükselmesi/ patolojik Q dalgalarının bulunmadığı AMI tipini tanımlamak için kullanılır. Nekrozun subendokardiyal bölgede yer alması yani transmural olmaması, EKG'de daha çok ST segment ve T dalga değişikliklerine sebep olur. Bu klinik durum için daha önceleri kullanılmakta olan nontransmural veya subendokardiyal AMI gibi tanımlar yerine bugün NSTEMI deyimini tercih edilmektedir (22-23). NSTEMI tablosu trombüsün koroner arteri tamamına yakın tıkadığı, ancak kısa sürede kendiliğinden veya tedavi ile çözüldüğü durumlarda oluşmaktadır. Otopside subendokardiyal nekroz bulunmasına rağmen, koroner arterlerde tam tıkanma nadiren görülür. NSTEMI'li olguların %13'ünde tam tıkanmaya neden olan trombüs saptanmıştır. NSTEMI vakaları tüm infarktüs olgularının yaklaşık %30- 50'sini meydana getirmektedir (25).

2.2.4.3. ST Segment Yükselmesi Olan AKS

Tüm dünyada ve özellikle gelişmiş ülkelerdeki önde gelen ölüm nedenidir. Ortalama mortalitesi yaklaşık olarak %45'dir. Koroner yoğun bakım ünitelerinin modernizasyonu, trombolitik tedavide kullanılabilen ilaçların geliştirilmesi ve kateter laboratuvarında acil olarak uygulanan mekanik reperfüzyon girişimlerinin kullanıma girmesiyle ölümlerde belirgin bir azalma görülsede hastalık multifaktoriyel patogenezi nedeniyle halen önemli bir mortalite ve morbidite sebebidir.

Hastalık kliniği ile gelip, EKG'de ST segment yükselmesi ve Q dalgasının gelişmesi ile tanımlanır. STEMI ve NSTEMI klinik, tedavi, prognoz, morbidite ve mortalite yönünden belirgin farklılıklar göstermektedir (24).

STEMI'da lezyon daha proksimalde, miyokardiyal doku kaybı daha fazla ve prognoz daha kötüdür. Sıklıkla koroner arterde, kollateral dolaşım ile telafi edilmesi mümkün olmayan tam bir tıkanma sonucu görülmekte ve seyrinde tıkadığı damarın beslediği alanda nekroz gelişmektedir. Hastaların en az %30-35'i akut atak esnasında kaybedilmektedir (24). Koroner arterlerde total oklüzyon olup, akut kollateral gelişimi de olmadığından infarktüs alanı geniş ve genellikle transmuraldır. Ancak %15-30 olguda total oklüzyon saptanmamasına rağmen, distal kan akımını azaltacak kadar ciddi darlık vardır. AMI'dan sonra hayatta kalan hastaların yeni bir infarktüs

geçirme riski, normal kişilerden sekiz kat daha fazladır ve %50'den fazlası reinfarktüs ile kaybedilmektedir (24).

Ani iskemik ölüm; AKS'lerde hastane dışı ölümün en sık görülen sebebidir. Ani oluşan koroner total oklüzyona bağlı gelişen ileti bozuklukları, ventriküler taşikardi-ventriküler fibrilasyon gibi mortal ritm bozuklukları oluşturmaktadır. Eskiden geçirilmiş infarktüsler de aritmojenik skar dokusu ile birlikte substrat oluşturarak ani iskemik ölüm meydana getirebilmektedir (26).

2.2.5. Akut Koroner Sendromda Tanı

2.2.5.1. Anamnez ve Fizik Muayene

Genellikle asemptomatik kişilerde ani ve akut ortaya çıkan bir olaydır. Efordan ziyade istirahatte daha sık gelişir. Bazen cerrahi girişim, travma, hemoraji ve hipotansiyon neticesinde de semptomlar tetiklenebilir. Özellikle sabah saat 06-12 arasında zirve yaptığı saptanmıştır. Sabahın erken saatlerinde plazma katekolamin ve kortizol seviyesinin yüksek olması ve trombosit agregasyonunun yine bu saatlerde artmış olarak bulunması olayın izahı olarak değerlendirilmiştir,

AMI'da ağrı değişken olabilmekle birlikte çoğu zaman şiddetlidir ve saatlerce devam eder (en az 30 dk.). Genelde baskı tarzında ezici, boğucu bir ağrıdır. Sıklıkla sol kol ve sırtta yayılan karakterdedir. Tipik olarak retrosternal ve prekordial yerleşimlidir. Göğüs ağrısı ile birlikte soğuk terleme, korku hissi, dispne, bulantı, kusma, baş dönmesi, presenkop ve nadiren de senkop ortaya çıkabilir (27-28). Yapılan çalışmalar, toplumda insanların %30 oranında sessiz MI geçirdiğini göstermiştir (30).

Gastrointestinal sistem ile ilişkili semptomlar özellikle inferior infarktüslerde sık gözlenir.

Ayrıca MI karsımıza atipik semptomlar ile çıkabilmektedir. Bu durum genel olarak genç (25-40 yas) veya yaşlı (75 yas üzeri), diyabetik ve bayan hastalarda görülebilir (31). Hasta genellikle huzursuz, terli ve ajitedir. Şok bulguları izlenebilir. Tabloya sol kalp yetersizliği kliniği hakim ise dispne, takipne ve oskültasyon ile akciğer alanlarında krepitan raller duyulabilir.

AMI geçirmekte olan hastalarda kalp hızı derin bradikardiden taşikardiye kadar değişen aralıkta olabilir. Ventriküler prematür atımlar tüm MI'larda siktir, (ilk 4 saatte hastaların %95'inde gözlenir) (32). İnfarktüstün kısa bir süre sonra, S4 işitilebilir ve bu ses kompliyansı azalmış sol ventrikül'e atriyal kontraksiyonun etkisini gösterir. S3, infarktüs geçiren her hastada işitilebilir ve sol ventrikül yetersizliğini gösterir. S3 galop gibi geçici sol ventrikül disfonksiyonu bulguları eşlik edebilir. İnflamasyon perikardiyuma doğru yayılmışsa frotman alınabilir. Mekanik komplikasyon varlığında (papiller kas rüptürü ya da disfonksiyonu, ventriküler septal rüptür mitral kapak yetersizliği ve serbest duvar rüptürü gibi)üfürüm ve tril saptanabilir.

Sağ ventrikül infarktüsü durumlarında hepatomegali, abdominojuguler reflü gibi konjestif bulgular gözlenebilir. Ekstremitte muayenesinde azalan veya kaybolan periferik nabızlar bulunabileceği gibi sağ ventrikül MI'larında pretibial ödem ve bazen de siyanoz görülebilir (28-32).

2.2.5.2. Elektrokardiyogram (EKG)

Bugün için hala AMI tanısına ulaşmada, iskemik tipteki göğüs ağrısı ile birlikte EKG'deki değişiklikler en hızlı sonuç veren yöntemdir. İskemik tipte göğüs ağrısı ile başvuran kişide ilk yapılacak işlem 12 derivasyonlu EKG kaydının alınmasıdır (24). Normal bir EKG'de herbiri sol ventrikülün belirli bir kısmını temsil eden 12 derivasyon bulunur. Elektrokardiyografik değişikliğin anlamlı olabilmesi için komşu en az iki derivasyonda meydana gelmesi gerekir. Genellikle iskemi subendokardiyal ise ST segment çökmesi, transmural ise ST segment yükselmesi ile karşılaşılır. AMI'nın ilk saatlerinde görülen ST ve T yükselmeleri hiperakut fazı düşündürmekte olup, özellikle ST açıklığının yukarıya bakar tarzda olması ve sivri T dalgaları görülmesi önemlidir.

Sıklıkla ST yükselmesinin karşı bölge derivasyonlarında resiprokal ST çökmeleri izlenir. Göğüs ağrısı ya da iskemi ile ilişkili olabilecek semptomları olan bir hastada yeni gelişen sol dal bloğu/LBBB, ST elevasyonu eş değeri kabul edilir ve kontrendikasyonu yoksa hastalar fibrinolitik tedavi ya da kateter ile reperfüzyon tedavisi için değerlendirilmeye alınır.

NSTEMI ve USAP klinik tablolarında ise ST segment depresyonu veya T dalga negatifliği gibi elektrokardiyografik değişiklikler görülebilir. İlk EKG olguların yaklaşık %50'sinde tanı koydurucudur. AMI'lı olguların yaklaşık %5-10'unda EKG normal olabilir. Eski bir EKG'nin varlığı tanıda her zaman yardımcı ve sensitiviteyi arttırıcıdır. Bir koroner arterin infarktüs oluşturacak kadar daralması ya da tıkanması durumunda iskemi, lezyon ve nekroz birbirini izleyerek gelişir. İskemi, çok kısa sürdüğünden, EKG'ye yansımaları olan T dalgası değişikliklerini saptamak genellikle olanaklı olmaz. Bu nedenle en sık rastlanılan ilk bulgu miyokard lezyonunu yansıtan ST segmenti değişiklikleridir. Ağrı ile birlikte bulunduğu zaman %91 özgüllük ve %45 duyarlılık ile akut miyokard infarktüsü tanısını koydurucu değişiklik ST segmenti yükselmesidir (33).

Yine, ACC/AHA (Amerikan Kalp Koleji / Amerikan Kalp Derneği) ve ESC'nin (Avrupa Kalp Derneği) en son ortak tanımına göre EKG'de AMI'yı düşündüren bulgular aşağıda sıralanmıştır:

1. ST yükselmesi olan hastalar

En az iki ardışık derivasyonda olmak üzere, J noktasına göre V1, V2 veya V3'te 0.2 mV, diğer derivasyonlarda 0.1 mV yeni ya da yeni varsayılan ST yükselmesinin görülmesi (frontal düzlemde ardışıklık aVL, I, ters aVR, II, aVF, III şeklindedir).

2. ST yükselmesi olmayan hastalar

a) ST segment çökmesi

b) T dalgası değişiklikler;

En az 2 ardışık derivasyonda 0,05 mV'dan büyük, yeni horizontal veya aşağı yönelimli ST depresyonu ve/veya belirgin R dalgasının bulunduğu veya R/S oranının 1'den büyük olduğu 2 ardışık derivasyonda 0,1 mV'dan büyük T inversiyonu olması fakat daha önce de sözü edildiği gibi senaryonun her zaman bu şekilde gelişmeyebileceği akılda tutulmalıdır. Yine de tüm değişik olasılıklara karşın, akut miyokard infarktüsüne güncel yaklaşımda seçilecek tedaviyi belirleyen temel unsur halen başvuru EKG'sindeki değişikliklerdir (22,23,24).

2.2.5.3. Laboratuvar

Miyokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküller kardiyak intertisyuma diffüze olur. İnfarktüs bölgesinden de mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler. Bunlara ‘serum kardiak belirteçleri’ denir. Optimal bir özgünlük için biyokimyasal belirteçlerin miyokardda yüksek oranda bulunması buna karşılık başka dokuda ve serumda hiç bulunmaması gerekir. Optimal duyarlılık için ise miyokard hasarını takiben süratle seruma çıkması ve serumdaki miktarı ile hasarın derecesi arasında uyum olması gerekir. Ayrıca ölçüm metodunun kolay ve ucuz olması ve tanıya olanak sağlayacak kadar yeterli sürede serumda yüksek düzeyde kalması gerekmektedir (34).

Son çalışmalarda miyokardiyal nekrozun biyokimyasal belirteçleri olan troponin I ve T’ye kıyasla, inflamatuvar sitokinler, hücrel adezyon molekülleri, akut faz reaktanları, plak destabilizasyonu ve rüptürüne ait belirteçler, miyokardiyal gerilmeye ait belirteçlerdeki artışların daha hızlı olduğu gösterilmiş ve bu belirteçlerin hastanın total riskinin daha erken saptanmasını sağlayarak yüksek riskli hastaların belirlenmesine yardımcı olabileceği ileri sürülmüştür (35).

Günümüzde akut miyokard infarktüsü tanısında laktat dehidrogenaz/LDH, kreatin kinaz/CK ve aktivite kreatin kinaz-MB/CK-MB gibi geleneksel ölçümlerin yerine, daha duyarlı ve özgül olan troponin T/TnT, troponin I/TnI, kütle CK-MB gibi enzimler kullanılmaktadır.

2.2.5.3.1. Laktat dehidrogenaz (LDH)

Bu enzim sitoplazmada lokalizedir ve en yüksek aktiviteye iskelet kası, karaciğer, kalp, böbrek ve kırmızı kan hücrelerinde sahiptir. Laktat dehidrogenaz enziminin 5 izoformu bulunur.

LDH- 1 izoformu kalpte baskın olan formdur. LDH-1 miyokard infarktüsü başlangıcı sonrası 8.saatte yükselmeye baslar, 3.-6.günler arasında pik yapar, 1-2 hafta yüksek düzeylerde kalır. LDH-1/ LDH-2 > 1 olması miyokard infarktüsü için duyarlı ve özgüldür.

2.2.5.3.2. Kreatin kinaz ve Kreatin kinaz-MB (CK VE CK-MB)

CK'nın üç izoenzimi ve bir mitokondriyal formu vardır. Üç izoenzim M ve B zincirlerinden oluşur. Birçok dokuda MM izoenzimi ön plandadır. BB izoenzimi daha çok beyinde ve gastrointestinal sistemde bulunur. MB izoenzimi kalp için oldukça spesifiktir. CK-MB'nin artışı İnfarktüstün 6 saat sonra başlar Erken reperfüzyon “wash-out” fenomenine neden olarak erken (12.saatten önce) ve yüksek konsantrasyonda pike neden olur (40-41). CK-MB 36-72 saatte normale döner.

Uygun klinik ortamla birlikte yükselen ve düşen değerler oldukça diagnostiktir (36) CK-MB kardiyak kontüzyon, elektriksel hasar, miyokard tutulumu ile birlikte ciddi perikardit ve miyokardit olan hastalarda artabilir. CK-MB'de artışın iskelet kası hasarına bağlı olabileceği olasılığı düşünülmelidir. Bu durumda oran kriterinin kullanılabilmesi öne sürülmüştür. Bu yaklaşımın temeli, kalp, çok yüksek CK-MB oranı olan tek organ olduğu için, kandaki total CK miktarına göre daha yüksek CK-MB oranının, iskelet kasından ziyade kalp kasından salınımının olmasıdır. Yine CK-MB değerinin kronik böbrek yetmezliği tanısı olan hastalarda yüksek tespit edilmesi tartışma yaratmıştır. Bu artışlar kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormonunun, protein kas turnover'ı üzerindeki etkilerine bağlı olabilir. Yalancı pozitif artışların bir diğer nedeni de CK-MB klirensinin bozuk olduğu hipotiroidizmdir (37).

2.2.5.3.3. Miyogloblin

Miyogloblin, kalp ve iskelet kasında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (17.8kDalton). Miyogloblin, miyokard infarktüsünün duyarlı bir belirteçidir ancak özgüllüğü yoktur.

Miyokarddan hızla salınır ve böbrekten hızla atılır. Nekroz başlangıcından sonraki ilk 1-4 saat içinde nekrotik miyokarttan salınan ve seviyeleri 24 saat serumda yüksek kalan düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir.

Hızlı kinetiği nedeniyle, akut bir olayın başlangıcından sonra erken yükselir ve bu nedenle, kardiyak hasarın erken saptanması ve/veya ekarte edilmesi açısından güvenilirdir. Ancak özgüllüğü olmadığı için, güvenilir olan pozitif prediktif

değerinden ziyade, negatif prediktif değeridir. 4-6 saatlik süre içinde miyoglobinde artış olmaması veya 6 saat geçtikten sonra artış olmaması, kardiyak hasarı ekarte etmek için doğru bir kriterdir (38). Serum miyoglobin düzeyleri böbrek yetmezliği, iskelet kasının kronik hastalıklarında veya travma hastalarında yüksek ölçülebilir. Ancak miyoglobinle ilgili yapılan çalışmaların çoğunda bu hastalar dışlandığı için özgüllüğü sanılandan düşük olabilir (39).

2.2.5.3.4. Troponin

Kardiyak troponinler, aktin ve miyozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini düzenlerler. Üç tip kardiyak troponin vardır: troponin-I(cTnI), troponin-T(cTnT), troponin C(cTnC). Troponin C düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğundan kardiyak özgüllüğü yoktur. Kalp kasında bulunan troponin-I ve T iskelet kasında bulunanlardan genetik olarak farklıdır ve kardiyak özgüllükleri yüksektir. Kardiyak özgüllük en çok troponin- I'da belirgindir.

Troponin salınımı proteinin kas hücreesindeki yerleşimi ile ilişkilidir. Normalde az miktarda troponin sitoplazmada serbest olarak bulunurken, çoğunluğu kas fiberlerine yapısal olarak bağlıdır. Bu nedenle bifazik salınım söz konusudur. Spesifitelerinin çok yüksek olması, kalbe spesifik olan TnT ve TnI izoformlarından kaynaklanmaktadır. Bu nedenle iskelet kası hasarı nedeniyle CK ve CK-MB'de görülen yüksek değerlere bağlı olarak gelişen sorunlar kardiyak troponinler için söz konusu olmamaktadır

Klinik sensitiviteilerinin yüksek oluşu, kalp dokusunda diğer belirteçlere göre daha yüksek düzeylerde bulunmalarına ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük konsantrasyonlarda olmasına bağlıdır (42-43).

Miyokardiyal iskemi sonrası sitoplazmadaki serbest formların erken dönemde salınımı sonrası doku nekrozu ve dejenerasyonu ile yavaş fakat büyük miktarlarda salınım olur. CK-MB ile yaklaşık aynı zamanda serumda ölçülebilir konsantrasyona ulaşır fakat daha uzun süre yüksek kalır. Bu nedenle AMI'nın geç dönem tanısında iyi bir belirteçdir.

Akut kardiyak bir olay sonrası serumda yavaş yükselmesi, acil serviste AMI tanısını dışlamadaki faydasını ciddi şekilde kısıtlamaktadır. cTnI 21.000 Dalton büyüklüğünde kalsiyum yokluğunda aktine bağlanarak miyositlerin kontraksiyonunu engelleyen bir inhibitör proteindir. Hastaların kronik kas hastalığı olmasından etkilenmez (37). Troponin-I miyokardiyal hasar sonrası 4-6 saatte yükselir, 12-18 saatte tepe değerini yapar ve 6 gün kadar yüksek kalır. Semptomların başlamasından itibaren ilk dört saatte duyarlılığı oldukça düşük olmakla beraber 6 saatten sonra hastaların %96'sından fazlasında saptanır. AMI tanısında duyarlılığı yaklaşık %100'dür. AMI için cTnT'den daha özgül bir belirteçdir. Erken dönemde bakılan kardiyak belirteçler normal bulunabileceği için, kan örnekleri hem hastaneye başvuruda ve hem de izlemin 6-9. saatlerinde alınmalıdır. AMI olan hastaların %98'i semptom başlangıcından 6 saat sonra Troponin-I kullanılarak doğru teşhis edilebilmektedir.

2.2.6. Akut Koroner Sendrom Tanısı

AKS'nin gelişen reperfüzyon stratejileri nedeni ile tanısının erken ve kolayca konması önemlidir. İyi bir klinik anamnez, ağrının sorgulanması ve bugün her yerde kolaylıkla sağlanabilen EKG, tanı için çoğu zaman yeterlidir. Özellikle KAH riski yüksek olgularda alınacak iyi bir anamnez ve ağrı sorgulaması AKS tanısını kolaylıkla koydurur. Fakat AKS'li hastaların 2/3'sinin NSTEMI/USAP olduğu göz önünde bulundurulduğunda diğer tanı yöntemlerinin de yerinde ve doğru kullanımının önemi anlaşılmaktadır (32).

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) kılavuzlarına göre aşağıda belirtilen üç kriterden en az ikisinin varlığı AKS tanısı için yeterlidir (44).

1. İskemik tipte göğüs ağrısı ve/veya göğüste rahatsızlık hissi
2. Seri olarak çekilen EKG'lerde değişiklikler
3. Serum kardiyak belirteçlerinde karakteristik yükselme

AKS düşünülen hastanın başvurusu esnasında detaylı ve hedefe yönelik bir hikâye, fizik muayene ve elektrokardiyografi (EKG) sonrası tanısal testlere

başvurularak (kardiyak belirteçler, görüntüleme yöntemleri) kesin tanının hızlı bir şekilde konulması acil servis hekiminin en önemli görevlerinden biridir (44).

2.2.7. Koroner Arter Hastalığı Tedavisi

AMI nedeniyle meydana gelen ölümlerin yarısı, hastaneye ulaşmadan olmaktadır. Hastane öncesi acil tedavi ilkeleri; ağrının azaltılması ve hayatı tehdit eden aritmilerin önlenmesidir. AMI'da ilk saatlerde başlıca ölüm nedeni ventriküler fibrilasyondur. Bu nedenle ilk saatlerde monitorizasyon ve defibrilatörün hazır tutulması önemlidir.

Acil servise başvuran hastalara süratle hikaye, fizik muayene, EKG yardımı ile tanının konması gerekir. Kardiyak belirteçlere bakılmalı ve 4-6 saat aralıklarla EKG ve kardiyak nekroz belirteci takibi yapılmalıdır. Hastalar ilk tıbbi karşılaşmanın ardından 10 dakika içinde elde edilebilecek bulgulara dayanarak hastalar 3 majör teşhis grubundan birinin içine dahil edilirler ve hızlıca koroner yoğun bakım ünitesine yatırışı planlanmalıdır (22,23,24).

Hastalardan USAP ve NSTEMI AKS grubuna dahil edilenler de önce medikal tedaviye başlanır. Buna göre hastaya oksijen, nitratlar, aspirin, klopidogrel, antikoagülasyon ve oral beta-blokör tedavisine başlanır. Ayrıca hastaların risk skorlarına göre acil, erken (ilk 72 saat içinde) veya elektif Perkütan Transkoroner Anjiyografi PTCA önerilir (22,23,24).

Göğüs ağrısının ilk 12 saat içinde acil servise başvuran hastaların EKG'lerinde ST- segment yükselmesi veya yeni gelişmiş sol dal bloğu olan her hastalarda medikal tedaviye ek olarak acil primer PTCA önerilir. Primer PTCA tıbbi karşılamayı takiben 90 dakika içinde yapılamıyorsa en kısa zamanda farmakolojik reperfüzyon tedavisi fibrinolitik tedavi başlanmalıdır. Fibrinolitik tedavinin başarısız olduğu durumlarda kurtarıcı PTCA önerilir.

Miyokard infarktüsü sonrası kritik olan ilk birkaç saatte uygulanan reperfüzyon tedavisi, iskemik tehlike altındaki miyokardiyumun oksijen ihtiyacını temin etmekte izlenen en iyi yoldur.

Fibrinolitik tedavi ile reperfüzyonun başarısı ve kurtarılan miyokardiyal dokunun büyüklüğü tedaviye başlama zamanı ile yakından ilişkilidir (45). Perkutan girişim ile yapılan reperfüzyon tedavisinde ise başarı oranı zamana daha az bağımlıdır (46). Semptomun başlaması ile primer perkutan koroner anjiyoplastinin uygulanması arasındaki geçen zamanın uzaması mortalite artışında önemli bir risk faktörüdür (47). Semptom sonrası perkutan girişim için gecikilen her yarım saatte bir yıllık mortalitede %8 oranında rölatif olarak artmaktadır (48).

2.3. S100 PROTEİN AİLESİ

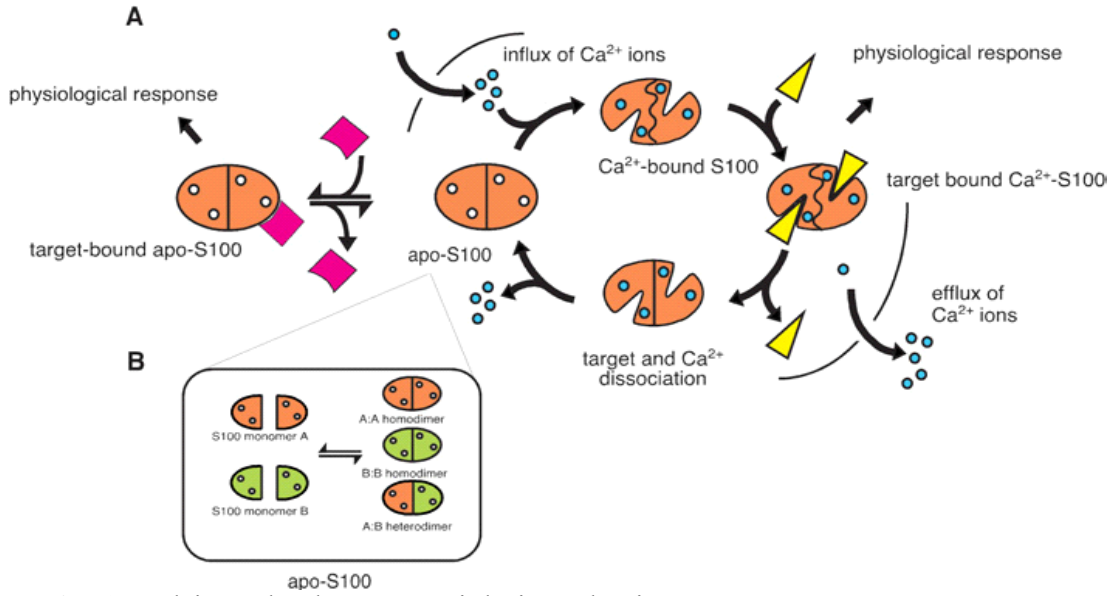
S-100 protein ailesi son 30 yıldır birçok araştırmaya konu edilmiştir. Bu ailenin bulunan ilk üyesi S-100B ve S-100A1 karışımı şeklinde tanımlanmıştır. Bu protein ailesi, amonyum sülfatta %100 çözümleri sebebiyle S-100 olarak adlandırılmıştır. İlk olarak sığır beyninden saflaştırılmıştır ve beyine spesifik olarak açıklanmıştır (49).

S100 protein ailesi ortak kalsiyum bağlayıcı EF-el motifine sahip en az yirmi bir farklı proteinden oluşur ve küçük molekül ağırlıklı asidik proteinlerden oluşur. Omurgalılarda kalsiyum bağlayıcı proteinler ailesinin en geniş alt grubunu oluşturur (50,51,52).

Kalsiyumun kemik yapımı dışında, kas hareketleri, sinir sisteminin düzenli çalışması, pıhtılaşma mekanizması ve hormonların salgılanmasında da rolü vardır. Kalsiyum iyonu (Ca^{++}) üremeden apopitozise kadar birçok hücre fonksiyonunun kontrolünden sorumlu ikincil haberci moleküldür (53).

Hücre içi depolardan ya da hücre dışından Ca^{++} salınımıyla sitozolik serbest Ca^{++} konsantrasyonundaki değişim kalsiyum bağlayıcı proteinlerin (CaBP) aktivasyonuna ve buna bağlı olarak spesifik protein kinazların fosforilasyonuna neden olur (54). (Resim-2) Ca^{++} bağımlı sinyal iletim sistemi, kas kasılması, sekresyon yada enzim aktivasyonu gibi fonksiyonlar için önemli bir mekanizmadır. (55) Bu sinyalin birçok büyüme faktörü ve mitojeni DNA transkripsiyonu düzeyinde aktive etmesiyle hücre farklılaşması sağlanır.(54) Kalsiyum bağlayıcı proteinler hücre içi Ca^{++} konsantrasyonundaki değişime bağlı olarak, kanal ve yapısal proteinlerin aktivitelerini de düzenler (56). Kalmodulin, kalretisulin, kalsekstrin,

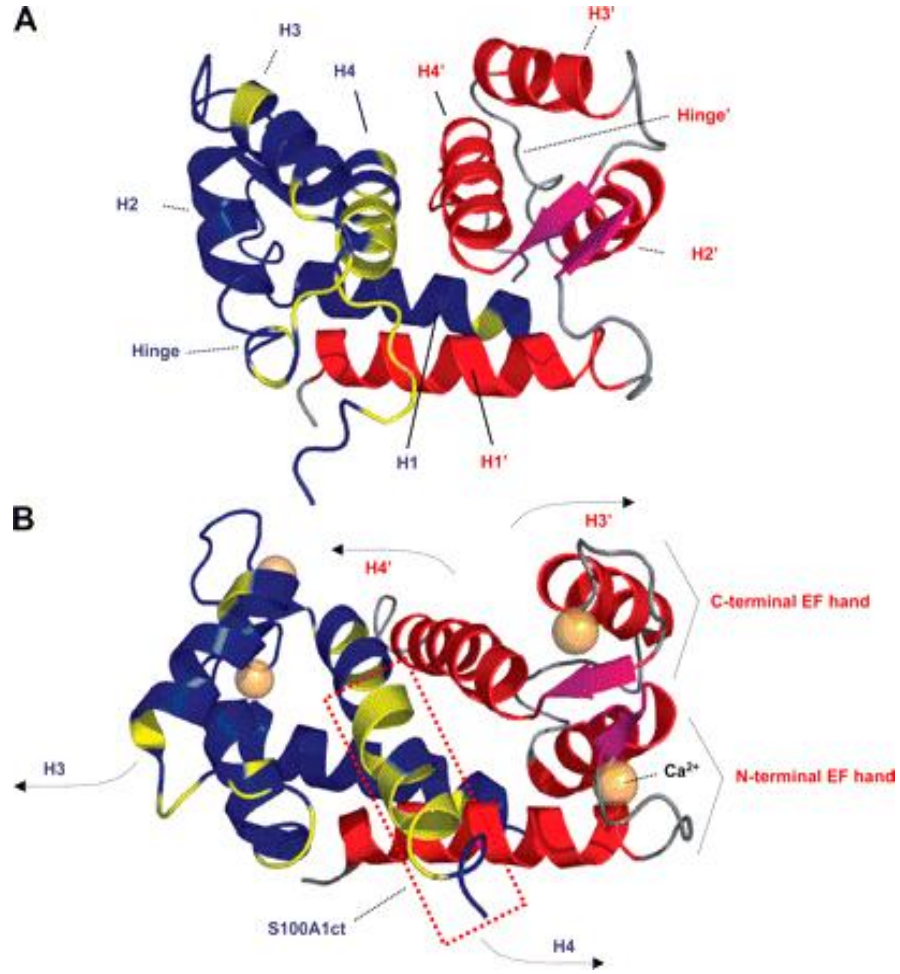
kalmirin, aralar 1, citrin, kalneksin, sentrin bazı çok bilinen kalsiyum bağlayıcı proteinlerdir.



Resim 2. Kalsiyum bağlayıcı proteinlerin mekanizması

S100 ailesinin en az 25 üyesi vardır. Bunlar S100A1-A18, profilagrin, trikohiyalin, repetin, S100P, Z, B ve G'dir. Aminoasit dizileri %25-65 oranında benzerlik gösterir. S-100 proteini insanlarda 13 Gen üzerinden kodlanır. Bu kodlanan diziler 1. kromozom üzerinde yer alır. S-100B proteini ise 21. kromozomun 22,3 lokusu üzerinden kodlanır. Bu yüzden Down sendromunda S-100B protein ekspresyonu artar (51).

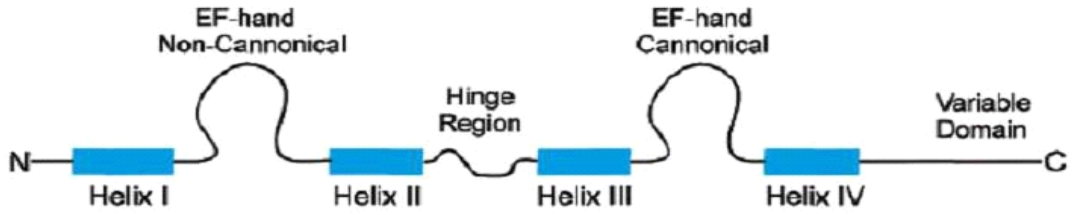
Yapılarında iki adet kalsiyum ile etkileşimi sağlayan EF eli motifi (bazik heliks-ilme-heliks, bHLH) bulunur. Bu yapıda olan diğer çok bilinen proteinler Troponin C, Kalmodulin ve Parvalbumin'dir (57). Motiflerden biri proteinin karboksil ucundaki bölgede diğeri ise amino ucundaki bölgede yerleşmiştir ve bir menteşe bölgesi ile bağlanırlar (Resim-4). Karboksil ucundaki bölgenin kalsiyuma afinitesi diğerdinden 100 kat daha yüksektir. Kalsiyum bağlayan alanların kalsiyum afinitesi posttranslasyonel mekanizmalarca (sistein rezidülerinin redoks bağımlı s-glutatyonizasyonu gibi) düzenlenmektedir (58,59).



Resim 3. S100 proteinlerin yapısı

Karboksil ucu ve menteşe bölgesi S100 proteinlerinin birbirleriyle ve hedef proteinlerle etkileşiminde rol oynar. Ca^{++} bağlandığı zaman S100 proteinleri konformasyonel değişikliklere uğrar ve her iki monomerde, menteşe alanının kalıntılarında ve COOH terminal uzantılarında hidrofobik alanlar oluşur. Açığıtaki hidrofobik alan, hedef proteinlerin kalsiyum bağımlı bağlantıları için S100 proteinlerinin etkileşim alanını oluşturur (58) (Resim-3).

Bazı hedef proteinler çok sayıda S100 alt tipi tarafından aktive edilebilirken, bazıları tek bir alt tipe özgüdür. Özgüllük amino asit dizilerinde daha fazla diverjans sergileyen S100 alt tiplerinde daha fazla olur. Genelde menteşe alanı ve COOH terminal uzantıları en fazla sekans çeşitliliğini sergiler, bu yüzden S100 protein özgüllüğüne katkıda bulunurlar (60).



Resim 4. S100 protein yapısı

S100 proteini, alfa (S100 α) ve beta (S100 β) olmak üzere iki alt ünitenin birleşmesi ile oluşmaktadır. Bu iki alt ünitenin farklı kombinasyonları ile çeşitli hücre tipleri tarafından seçici olarak eksprese edilen dimerik yapıda S100b ($\beta\beta$ homodimeri), S100ao ($\alpha\alpha$ homodimeri) ve S100a ($\alpha\beta$ heterodimeri) izotipleri meydana gelir (61,62). Memelilerde, S100 β 'nin glia hücrelerinde, Schwann hücrelerinde, melanositlerde, Langerhans hücrelerinde, kondrositlerde, dendritik hücrelerde ve adipositlerde, S100 α 'nın ise iskelet ve kalp kası hücreleri ile böbrek hücrelerinde bol olarak bulunduğu çeşitli araştırmalarla ortaya konulmuştur. (63,64,65).

S-100 proteinleri hücrelerde dimerler şeklinde bulunurlar ve dimerizasyon biyolojik aktiviteleri için önemlidir. S100 proteinlerinin çoğu antiparalel olarak paketlenmiş homodimer yapıdadır (bazıları heterodimer olabilir), fonksiyonel olarak kalsiyuma bağlı (bazen kalsiyum bağımsız) iki homolog ya da heterolog hedef protein ile çapraz bağlanır

S100 proteini böbrekte metabolize olup idrarla atılmaktadır. Yarılanma ömrü 25 dakika olan S100 proteininin eliminasyonu orta derecede renal yetmezlikten etkilenmemektedir.

Biyokimyasal analizinde, ölçüm tekniğine bağlı olarak, alt sınır 0.02 ile 0.2 $\mu\text{g.L}^{-1}$ arasında değişmektedir. Biyokimyasal analiz sonucunda 0.5 $\mu\text{g.L}^{-1}$ 'yi geçen değerler ise patolojik kabul edilmektedir. Normalde serumda tespit edilmeyen S100 proteini, birçok medikal durumda artış göstermektedir. Paralizi, subaraknoid kanama, toksik hasar, kafa travması, kardiyopulmoner baypas, kardiyak arrest sonrası koma, Alzheimer hastalığı, AIDS, Down sendromuna bağlı demans gibi.

2.3.1. S-100 Proteinlerinin İntrasellüler Aktiviteleri

Matür dokuda, S-100 proteinleri her zaman yoktur. Az miktarda hücrede spesifik olarak herhangi bir S-100 ailesinden protein bulunabilir. Bu ailenin üyeleri birbiriyle ilişkili değildir. Spesifik bir hücre tipi spesifik bir S-100 tipine ihtiyaç duyar. Genelde S-100 proteinleri, protein fosforilasyonunu, kinaz substratlarına etki ederek inhibe ederler. Protein fosforilasyonunda S-100 proteinlerinin inhibitör etkileri tam olarak açıklanamamıştır. S-100B bir tümör süpresör protein olan P53 fosforilasyonunu inhibe eder. S-100 proteinleri ayrıca bazı enzim aktivitelerini düzenleyerek (fosfoglukomutaz, fruktoz 1,6 bifosfataz) enerji metabolizmasında rol alırlar. Neonatal glial hücrelerde, potasyum klorür ve kafeine cevap olarak, S-100B üzerinden hücre içinde kısa süren kalsiyum artışı görülür. Bu da S-100B'nin, sitozolik kalsiyum tamponlanmasında önemini gösterir. Ayrıca S-100B yokluğunda kalsiyum düzenlenmesinde problemler vardır. S-100 proteinleri mikrotübüler, intraselüler flamanlar, tropomiyozin ve miyozin gibi hücre iskeleti elemanlarını düzenler. S-100 proteinleri, tümör süpresör gen olan P53 ile etkileşime girerek hücre büyümesini önler ve apoptozis üzerine etkilerde bulunur. Ayrıca hücre büyümesi ve farklılaşması, immün cevap, hücre döngüsü, transkripsiyon, sinyal iletiminde rol oynarlar

Kromozomal anomalilerin bir kısmının meydana geldiği insan 1q21 kromozomunda bir gen kümesi olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar bazı S100 proteinlerinin düzensiz salınımı ile neoplaziler arasında ilişki doğurmuştur. Son zamanlarda romatoid artrit, akut inflamatuvar lezyonlar, kardiyomyopati, Alzheimer hastalığı, kanser ve nörodejeneratif hastalıkları içeren bazı hastalıklarla ilişkili olduğundan dikkatleri üzerine çekmiştir. Hastaların sağ kalımı, sonuçları ve gelişmiş klinik tedavinin tahmini belirteci olarak, bu hastalıkların tanısında önemli oldukları ispatlanmıştır S100 proteinleri ve/veya özel antikorlarının; gastrik kanser (S100A4), laringeal kanser (S100A2), akciğer kanseri, özofageal skuamöz hücreli karsinomu (s100A4) için hastalığın seyri ile ilgili delil olarak ve hipoksik beyin hasarı (S100B), yeni ortaya çıkan melanom metastazı (S100B), kardiyak arrest sonuç takibi (S100B), akut miyokard infarktüsü (S100A1), amiyotrofik lateral skleroz (S100A6), astrositom-glioblastomun sınıflandırılmasında güvenilir tanısal belirteçler olduğu bulunmuştur (66).

2.3.2. S-100 Proteinlerinin Ekstrasellüler Aktiviteleri

Ekstrasellüler S100 proteinleri inflamatuvar hücrelerde, nöronlarda, astrositlerde, mikroglia, endotelial ve inflamasyon hücrelerinde epitelyal hücrelerde düzenleyici etkilidir ve bir hücre yüzey reseptörü olan Receptor for Advanced Glycation End Products (RAGE), S100B ve S100A12 proteinlerinin inflamatuvar hücrelerde ve nöronlardaki etkisini arttırıcı potansiyel bir reseptör olarak tanımlanmıştır. S100 proteinleri ile etkileşebilen başka hücre yüzey molekülleri de bulunmuştur. Bu da RAGE'in S100 proteinlerinin universal bir reseptörü olmadığını ve tek bir S100 proteininin birden fazla reseptör ile etkileşebileceğini düşündürmüştür. Sonuç olarak S100 proteini ailesi üyeleri çeşitli hücre aktivitenin düzenlenmesinde rolü olan çok işlevli proteinlerdir S100 proteinlerinin etkilerinin çoğu kalsiyum bağımlıdır, bunun için hücre içi yüksek kalsiyum konsantrasyonları (1 μ M) gereklidir.

2.3.3. S100B

S100B, S100 ailesinin bir üyesidir. S100B, 20 kDA moleküler ağırlığa sahip, 2 beta ünitesinden oluşan homodimer bir asidik proteindir. S100B 4 tane Ca^{++} bağlama bölgesi bulunan EF-el tipi (helix-loop-helix), Ca^{++} bağlayıcı bir proteindir. Aynı zamanda 4 bölgesinde bakır, 6 ya da 8 bölgesinde de çinko bağlayarak Ca^{++} bağlama kapasitesi değişebilmektedir (67,68).

İnsanlarda S100B'yi kodlayan gen, 21q22.3 gen noktasında yerleşmiştir (50). S-100B proteinleri beyin hasarında BOS ve daha sonra kana rahatlıkla geçebilmektedir. SSS lezyonları için oldukça yüksek özgüllüğe sahip olduğu düşünülen, araştırma altında olan ve umut verici güncel bir biyokimyasal belirteçtir (69). Astrosit kaynaklı olan S100B, BOS ve serum düzeyi serebral hasarda kullanılan bir belirteç iken, iskemik kalp de bir S100B kaynağıdır (70).

S100B primer olarak astrositler tarafından üretilir ve glia (noroepitelyal destek hücreleri), nöronlar, mikroglia üzerinde otokrin ve parakrin etkilere sahiptir (70). Sentezlendiği astroglial hücrelerdeki toplam solubl protein miktarının yaklaşık %0,2'sini oluşturmaktadır (71). S100B, nöronal olmayan dokulardan; beyaz ve kahverengi yağ dokusu, cilt, kas, melanosit, langerhans hücreleri, kondrosit,

adenohipofiz, adrenal bez satellit hücreleri ve Leydig hücrelerinde bulunur (72-73). Salınımı 5 hidroksi triptamin 1a (5HT1a) reseptör agonistleri, glutamat, adenozin ve lizofosfotidik asit tarafından artırılmaktadır (74-75).

S100B içeren diğer hücrelerin salınım mekanizması bilinmemektedir. Glial hücrelerden silier nörotropik faktör, İnterlokın 1 alfa (IL1 α) ve 1s, İnsan Endotelial Büyüme Faktörü gibi faktörlerin sekresyonuna benzer bir mekanizmayla salındığı düşünülmektedir (76). S100B'nin aksiyon mekanizması ve birçok hedef proteinler, hücre kültürlerinde ve invitro deneylerde keşfedilmiştir.

S100B'nin intraselüler hücrelerin gelişimi, farklılaşması, şekillenmesi ve enerji metabolizması üzerinde düzenleyici etkisi vardır; ekstraselüler olarak ise, nöronların yaşaması, farklılaşmasını sağlar. Astrosit proliferasyonu, apopitozis ile nöron ölümü, inflamatuvar hücrelerin aktivitesinde inhibisyon veya stimülasyon rolü vardır (77). Beynin birçok immunolojik fonksiyonunda yer alır.

S100B hücrede fizyolojik seviyelerdeyken koruyucu bir etki yaratır. Fakat hücreden salındıktan sonraki lokal konsantrasyonu faydalı veya zararlı etki bırakacağını belirler. Nanomolar konsantrasyonları sinir koruyucu, mikromolar konsantrasyonları apopitotik ya da sinir dejenerasyonuna sebep olan etkiler bırakmaktadır (50).

S-100B, öğrenme ve hafızanın modülasyonunda da görev alır. Bütün bu bulgular S-100B'nin nörotrofik bir faktör gibi salgılandığını göstermektedir. Bu da gelişim ve sinir yenilenmesi esnasında önemli olabilir. Ekstraselüler S-100B'nin bu aktivitesi NF-kB (Nükleer Faktör-kB)'nin nükleer translokasyonuna ve antiapopitotik faktör olan Bcl-2'nin salınımının, up regülasyonuna bağlıdır. Bu da S-100B'nin RAGE (ileri reseptör glikasyon ürünleri)'yle ilişkisine bağlıdır. RAGE, immunglobulin ailesinin bir multiligant reseptörüdür. Bu veriler, S-100 protein ailesinin, beyin gelişim ve rejenerasyonunda önemli bir rol oynayabileceği fikrini desteklemektedir

2.3.4. S100A

S100A1 proteini daha çok kalpte olmakla beraber iskelet kası, beyin ve böbrekte de bulunmaktadır. S100A1 kalbin baskın S100 proteini ve esas olarak ventrikül karyomiyositlerinde bulunmaktadır (78,79,80).

Subselüler düzeyde, ventrikül kardiyomiyositinde, S100A1 longitudinal ve kavşaksal sarkoplazmik retikulumda, sarkomerde ve mitokondride bulunur (78,79,81). İskelet kasında da aynı dağılımı gösterir (80,82). İnsan kalbinde S100A1 proteininin, hücresel düzeyde, z line'da 3 kat, sarkoplazmik retikulumda 5 kat fazla olduğu gösterilmiştir.

Moleküler düzeyde, S100A1'in kalsiyum bağımlı durumda etkileştiğinin gösterildiği, kardiyak ryanodin reseptör (RyR2), SR Ca²⁺-ATPase 2a (SERCA2a)-phospholamban (PLB) kompleksi, kardiyak titin ve mitokondriyal F₁-ATPase vardır (83,84,85).

Kardiyak miyositlerde S100A1 genelde nonkovalent bağlarla bağlı antiparalel homodimer şeklindedir. Ama S100A4 ve S100B heterodimerleride gösterilmiştir (60). Ama kardiyak hücrelerde S100A1/S100A4 ve S100A1/S100b heterodimerlerinin dağılımı ve hedef proteinleri açıklanamamıştır.

Baskın kardiyak ekspresyon erken embriyonik dönemde başlar ve postnatal plato evresine kadar artar (86). Yetişkinde tek ekspresyon yeri olmamakla beraber en yüksek S100A1 mRNA düzeyleri sol ventriküldedir, daha sonra sağ ventrikül ve atriumlardadır (87,88).

Fare, rat ve domuzlarda yapılan çalışmalarda da S100A1'in kardiyak baskın ekspresyonu gösterilmiştir (80,87,89).

Kemircilerdeki S100A1 promotör analizinde transkripsiyon faktör konsensüs sekansı (homeobox protein NK-2 homolog E, myocyte enhancer factor-2, GATA4) ortaya çıkarılmıştır. Bu alan kalsekuestrin ve kardiyak troponinin kardiyak spesifik gen ekspresyonu için ünlü bir alandır ve S100A1'in kardiyak baskın ekspresyonu için potansiyel bir açıklamadır (86,90).

Kalsiyum bağlanınca S100A1 konformasyonel değişikliğe gider ve yüzeyinde, ana olarak menteşe bölgesi rezidüleri ve COOH terminal uzantılarında

tanımlanmış, hidrofobik epitoplara belirir (94). Hidrofobik COOH terminalindeki tek sistein rezidüsünün NO bağımlı S glutasyonizasyonu, S100A1 kalsiyum afinitesini micromolarlardan nanomolar aralığa kadar artırır. Bu diastolde nanomolar kalsiyum düzeyinde bile kalsiyum duyarlılığı olmasına moleküler düzeyde bir ipucu gösterir. Buna rağmen, bu bulgular S100A1 kalsiyum afinitesinin redoks duyarlı regülasyonunu öngörse de, azalmış redoks durumlarının, S100A1'in miyokarddaki eylemlerine tesiri araştırılmamıştır.

S100A1 kardiyak eksitasyon kontraksiyon çiftleşmesinde anahtar faktördür. Kardiyak inotropik rezerv için kritiktir. Kardiyak miyositlerdeki S100A1 protein düzeylerindeki kronik veya akut artışların öncelikle hücrel kalsiyum kullanımı ve miyofilaman fonksiyonu modülasyonu ile, in vivo ve ex vivo, sistolik ve diastolik performansı artırdığı gösterilmiştir (84,91,92).

Transjenik farelerde kardiyak spesifik S100A1 over ekspresyonunun, kardiyak performansı kronik olarak arttırdığı, kardiyak hipertrofi, kalp yetmezliği veya diğer zararlı etkiler oluşturmadığı tespit edilmiş (93). Transjenik farelerde, bazal kardiyak fonksiyonun in vivo artışı kalp hızına bağlıdır ve sempatik stimülasyonla korunmuştur. Ex vivo araştırmalarda, izole transjenik fare ventrikül miyositlerinde artmış kalsiyum geçişi ve kontraktıl performans ortaya konmuştur. Bu bulgular kardiyomiyositlerde, in vivo hiperkontraktıl durumun artmış kalsiyum akımı nedeniyle olduğunu düşündürmüştür.

Ekspresyon analizleri göstermiştir ki, kalpte bu etkiler majör sarkoplazmik ve sarkolemmal kalsiyum regülatörlerinin artmış durumuna ve fosforilasyon durumuna dayanmamaktadır (93). Biyokimyasal çalışmalar göstermiştir ki, S100A1 inotropik etkileri, β -adrenerjik reseptör (β -AR) sinyal sistemi elemanlarını ne içerir nede onlara dayanır, artmış kalsiyum döngüsü kaynaklıdır ve β -adrenerjik reseptör (β -AR) sinyalizasyonuna katkıda bulunan ama bağımsız yapıdadır (92,95).

Kardiyomiyositlerde artmış S100A1 protein düzeylerinden dolayı, artmış kalsiyum döngüsünden kaynaklanan sürekli inotropik durum oluşur. Bu da kalp yetmezliğine ilerleyen kardiyak hipertrofiye neden olabilir, sistolik kalsiyum akımlarının değişikliği, mesela L-tipi kalsiyum kanalı yoluyla artmış sarkolemmal kalsiyum akımları aracılığıyla, protein kinaz C (PKC), calmodulin bağımlı kinaz II

(CaMKII), veya kalsinörin (PP2B) içeren, kalsiyum bağımlı hipertrofik sinyalleri, uyandırabilir diye düşünülmüştür (96).

S100A1 aracılı inotropi β -AR sinyalizasyonundan bağımsızdır ve S100A1 ile uyarılmış sistolik kalsiyum akımı, kalsiyum bağımlı hipertrofik yolları bypass etmiş görünmektedir. Bu S100A1 ve β -AR sinyalizasyonu aracılı inotropinin, kardiyomiyosit kalsiyum döngüsünde farklı içerikleri olduğunu ve muhtemelen kalsiyum efektörlerinin farklı alt kümelerini hedeflediğini gösteriyor olabilir.

S100A1, sitoplazmik retikulum kalsiyum döngüsünü spesifik hedefler, ve kardiyak performansı artırır. S100A1'le düzenlenen kalsiyum döngüsünün kardiyak hipertrofiyi tetiklemez, çünkü S100A1 kalsiyum, kalsiyum bağımlı hipertrofik kardiyak büyümede pay sahibi olan subsarkolammel kalsiyum akım artışına neden olmaz (83).

S100A1'in inotropik hadiseleri sarkoplazmik etkileri ile sınırlı değildir. Miyoflaman kalsiyum sensitivitesi ve kompliyansı da etkiler (92,59). S100A1 ve kardiyak titin PEVK alt bölgesi kalsiyum bağımlı etkileşimi, artmış sarkomerik kompliyansla sonuçlanır (85). S100A1 kardiyak titin-aktin etkileşimini inhibe eder. Aktif kasılma öncesi ince filamanın titinden serbestleşmesini sağlar. Böylece titin kaynaklı pasif gerilimi azaltır. Artı olarak miyofilaman kalsiyum duyarlılığını, maksimum güç gelişimini etkilemeden ve troponin I fosforilasyon durumunu etkilemeden azaltır (85,89,93). SR fonksiyon düzenlenmesinde olduğu gibi, miyoflaman fonksiyonun S100A1 modülasyonu da PKA bağımsızdır. Sarkomerik kalsiyum duyarlılığının S100A1 aracılı azalımı, miyofilamanlardan diastolde kalsiyum ayrılmasına yardımcı olur ve kardiyak relaksasyonu destekler. S100A1 aracılı sistolik titin sabit gerilimi azalması ve miyofilaman kalsiyum cevabı düzenlenmesi, miyokardiyal inotropi ve miyokardiyal lusitropiyi artırır. Net etkisi artmış kasılma kuvveti ve hızlanmış gevşemedir.

S100A1 kardiyak mitokondride de bulunur (78,97). S100A1 mitokondriyal F_1 -ATPase'nin α ve β zincirleri ile kalsiyum ve pH bağımlı durumda direk etkileşir. ATP üreten enzimin aktivitesini fizyolojik pH'da artırır (97). Hem bazal durumda hem β -AR agonistlerine cevap anında, artmış S100A1 konsantrasyonlarında artmış ATP düzeyleri, azalmış S100A1 konsantrasyonlarında azalmış ATP düzeyleri tespit

edilmiştir (97). S100A1 kardiyak kalsiyum döngüsü ile kalsiyum bağımlı mitokondriyal enerji üretimi arasında bağlantı kurar. Çünkü hem SR Ca⁺⁺-ATPase hem de mitokondriyal F₁-ATPase'ı regüle eder.

Kalpte efektif β -AR sinyalizasyonu, hedef proteinlerin PKA bağımlı fosforilasyonun ötesinde S100A1 bağımlı moleküler bir anahtara ihtiyaç duyar; S100A1 eksikliği β -AR düzeyini değiştirmemekle beraber etkinliğini köreltir.

Kardiyak S100A1 ekspresyonu son dönem kalp yetmezliğinde anlamlı downregüle olur, bu Gq/11 protein ve protein kinase C (PKC) sinyalleri aracılığıyla gelişir (98,99). İlk olarak 1996 yılında domuz miyokardında, S100A1 ekspresyonun sol ventrikülde kalbin diğer bölgelerinden daha fazla olduğunu ve kalp yetmezliğinde belirgin olarak azaldığını saptanmıştır. Azalmış s100A1 ekspresyonunun, insan kardiyomiyopatilerinde de kontraktilite azalmasına katkıda bulunabileceği savını ortaya sürülmüştür.

Kalp yetmezliği hastalarında S100A1 downregülasyonu, fetal gen ekspresyonu indüksiyonuna açık hale getirir ve kontraktil disfonksiyon, hipertrofi ve apoptoza katkıda bulunur, kalp krizi sonrası kalp yetmezliğinde artmış mortaliteye neden olur (99,100). AkutMI sonrası kronik kalp yetmezliğinde, S100A1 protein ekspresyonun restorasyonunun, potansiyel tedavi edici özelliği ve global kardiyak fonksiyonları kurtarıcı özelliği gösterilmiştir (100,101).

Kalp yetmezliğinde, fetal gen reekspresyonu bağlamında prohipertrofik sinyallerin üzerine, S100B ekspresyonu indüklenir (98,102). Uyarılmış S100B, kalp krizi sonrası sol ventrikülde remodellingi modüle eder, azalmış hipertrofi, artmış apoptoz, kardiyak fonksiyonlarda ilerleyici bozulma ve MI sonrası artmış mortaliteye neden olur (103).

Diğer S100 proteinlerinin hastalıklı kalpte upregüle olduğu gösterilmiştir (98). Artmış kardiyak S100A6 ekspresyonun anti-hipertrofik özellikler sergilediği gösterilmiştir (104). Ancak fonksiyonel sonuçları hem de kardiyak remodelling üzerindeki uzun dönem etkileri geniş ölçüde bilinmez kalmıştır.

Aort bantlaması ve kalp krizini takiben hipertrofik kalp homojenatlarında artmış S100A4 ekspresyonu gösterilmiştir (105). Kolon kanseri serilerinde S100A4, β -catenin'in hedefi olarak gösterilmiştir ve bu mekanizmanın hipertrofik kalpte

S100A4 ekspresyonu düzenlenmesiyle ilişkili olabileceği düşünülmüştür (106). İmmunfloresan çalışmalar ortaya koymuştur ki, hasarlı kalpte artmış S100A4 proteini ana sebep olarak nötrofil ve makrofaj invazyonuna hem de artmış sayıdaki fibroblast benzeri, endotel ve düz kas hücreleri nedeniyledir. Öyle ki S100A4 protein, MI sonrası kardiyomiyositlerde sadece infarkt sınır alanında bulunmuştur (105).

S100A4 mRNA'sını hedefleyen insitu hibridizasyon analizleri, S100A4 proteinin kardiyak miyositlerce alındığını iddia etmiştir (105). Bu yüzden S100A4 kardiyak remodelling esnasında farklı hücre tipleri arasındaki karşılıklı etkileşme ile ilgili olabilir, bunla beraber infarkt hattında S100A4 reuptake mekanizması kolay bulunamaz kalmıştır. Neonatal kardiyomiyositlerde S100A1 protein endositozunun kalsiyum bağımlı klatrin aracılı bir işlemle olduğu gösterilmiştir (107). Daha önceki çalışmalarda MI sonrası hasarlı kalpte S100A4 proteinin güçlü upregülasyonun Gq/11-protein, protein kinaz c ve bunun yanında resöptör tirozin kinaz ve serin-treonin kinaz yolları aktivasyonu nedeniyle olduğu gösterilmiştir (98). Güncel çalışmalar S100A4 proteinin sınır hattında kesin olarak boyandığını göstermiştir buda MI sonrası remodellingde rolü olacağını düşündürmüştür (105). Bu bulguların fonksiyonel etkisini araştırmak için ileri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Güncel çalışmalarda enterasan olan bir şeyde S100A4 diğer S100 proteinleri gibi kardiyomiyosit hipertrofi ve apoptozunu regüle etmesidir (105). Ekstraselüler S100A4'ün neonatal kardiyomiyositlerce alındığı ve prohipertrofik hem de anti-apoptotik olaylar sergilediği in vitro olarak gösterilmiştir. S100A4 aracılı PTEN (fosfataz ve tensin homolog) down regülasyonu ve bu nedenle artmış PI3K (fosfatidil inositol 3-kinaz) aktivitesi, S100A4'ün prohipertrofik etkilerine muhtemel bir açıklamadır (108).

Her ne kadar S100 protein ailesinin farklı üyelerinin kardiyomiyositler üzerinde farklı etkileri gösterilmişse de hem S100A4 hem de S100A1'in anti-apoptotik etkileri ekstraselüler sinyal-regüle kinaz'ın özel uyarımlarını gerektirmektedir (105-107). Hasarlı kalpte S100 proteinlerinin farklı regülasyonu, telafi edici veya maladaptif işlemin parçasıdır. Kalp yetmezliğinde S100 proteinlerin

değişmiş ekspresyonları, hipertrofi, apoptoz ve intraselüler Ca^{++} döngüsü gibi anahtar süreçlerin düzenlenmesi yoluyla remodelling ve fonksiyonları etkiler (109).

Ratlar üzerinde yapılan çalışmalar S100A1 gen tedavisinin sol ventrikül fonksiyonlarını global olarak koruduğunu göstermiştir. Tedavi, beta adrenerjik inotropik rezervin kalp yetmezliğinde görülen GRK2 up-regülasyonunun görece azalması ile ilişkilendirilerek- korunmasını sağlamıştır. S100A1 protein düzeylerinin ATP sentetaz aktivitesini ve ATP düzeyini artırdığı gösterilmiştir (95-110).

AAV6-S100A1 gen tedavisi β_1 -AR antagonist metoprolol'e göre daha üstün tedavi edici etkiler sergilemiştir. Metoprolol kardiyak performansdaki ilerleyici düşüşü engellemiş ve remodellingi tersine çevirmiştir ama kardiyak kontraktiletiyi restore edememiştir. AAV6-S100A1 kardiyak gen terapisi, zıt etki göstermeden, kardiyak performansı restore etmiş, remodellingi tersine çevirmiştir (111).

2.3.5. S100 Kalp Krizi

Yapılan bir çalışmada kalp krizinin erken fazında S100a0 serum düzeyinin artışının, serum CK-MB artışından daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca S100a0 artışı daha kısa sürede gerçekleşmiş ve daha uzun süre yüksek kalmıştır. CK-MB'nin artışı tüm hastalarda 6. saati bulurken S100a0 4.saatte patolojik düzeye ulaşmıştır. CK-MB 4.günde tüm hastalarda normal sınıra gerilerken, hastaların 3/4' ünde S100a0 hala yüksek kalmıştır. Ve bazı angina pektorisli hastalarda CK-MB düzeyi yüksek olmasına rağmen S100a0 düzeyi normal bulunmuştur (112).

Serum S100a0 (21000 Da) düzeyinin erken faz MI'da hızlı cevap oluşturması, bir parçada CK-MB'ye (80000 Da) göre görece düşük moleküler kütlesi nedeniyle (61-62). Nöron spesifik protein olarak düşünülen S100 proteinin, S100a0($\alpha\alpha$) formunun kalp kasında ve iskelet kasında yüksek konsantrasyonda olduğu (64,65,79), MI ve muskuler distrofi sonrası serum S100a0 düzeyinin arttığı tespit edilmiştir (113).

CK-MB sitoplazmik bir enzim iken, S100a0 kas hücresinde çeşitli yapısal elementlerle ilgilidir (78,82). İmmünohistokimyasal çalışmalar S100a0'ın interkale

disklerde yoğun olarak boyandığını göstermiştir (78). S100a0'ın karakteristik yerleşimi, hipoksi nedeniyle kalp kasında oluşan geri çevrilemez değişiklikler esnasında, hızlıca kana salınmasıyla sonuçlanabilir.

CK-MB kandan retiküloendotelial sistemle temizlenirken (mı16), S100a0 renal ekskresyona uğrar (114). S100a0 serumda yarılanma ömrü CK-MB yarılanma ömründen daha kısadır. S100a0 düzeyi CK-MB düzeyi normale döndüğü zaman dahi pozitif kalır. Bu tutarsızlık kalp kası üzerinde gevşek bağlı S100a0'ın, kardiyak hasar sonrası sürekli salınımından kaynaklanıyor olabilir.

Angina pektorisli hastalarda S100a0 yükselmez ama CK-MB bazı hastalarda hafifçe yükselir. Angina pektorisli hastalarda da, kana, CK-MB gibi az miktarda S100a0 salınımı oluyor olabilir, hızlı S100a0 klirensi serum düzeylerini normal referans düzeyleri arasında tutuyor olabilir. Serum S100a0 hem MI tanısında hem MI angina pektoris ayırıcı tanısında kullanılabilir (112).

İnsanlarda yapılan bir başka çalışmada,S100A1'in iskemik olay sonrası plazmada, klasik belirteçlerden (CK CK-MB troponin I) farklı olarak, erken yükseliş ve hızlı düşüş göstermiş ve iskemik koroner hastalığında, erken tanısal belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (115).

Yine yapılan bir çalışmada ratlarda S100B, S100A6 ve S100P düzeyleri AKS'de anlamlı yüksek bulunmuştur (119).

Kalp krizi sonrası miyosit apoptozunda, RAGE (ileri glikasyon son ürünleri resöptörü) ve ligandı S100B etkileşiminin, ERK1/2 ve p53 aktivasyonu yoluyla rol oynadığı düşünülmektedir (116).

Yapılan bir immünohistokimyasal patolojik incelemede, ratlarda, miyokard infarktı sonrası, kardiyak miyositlerde, S100A1 boyanmasının hızlıca azaldığı, aynı anda serum düzeyinin arttığı; yine aynı şekilde, insanlarda da kesin ani kardiyak ölüm tespit edilen hastalarda, otopsi incelemelerinde, infarkt alanında S100A1 boyanmasının olmadığı tespit edilmiştir. Serum S100B, S100A6 ve S100P düzeyleri, akut koroner sendromla, miyokardiyal ekspresyonları infarkt boyutu ile uyumlu bulunmuştur. S100A8/A9 kompleksi aktive nötrofil ve makrofajlarda ekspresyon olur ve akut miyokard enfarktüsünü takiben serum düzeyi belirgin artar. Akut miyokard enfarktüsünü takiben lokal inflamatuvar cevapta ek bir belirteç olarak kullanılabilir (117,118,119).

3. GEREÇLER VE YÖNTEM

3.1. HASTALAR

Bu çalışma 27.12.2012- 08.09. 2013 tarihleri arasında arasında Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi acil servisine başvuran kalp dışı nedenler ekarte edilmiş, göğüs ağrılı, akut koroner sendrom ön tanısıyla takip edilen 42'si (%48,8) erkek, 44'ü(%51,2) kadın, 86 hastayı içermektedir. Hastalar klinik şikayet, EKG, CK-MB, troponin I değerlerine göre

- 1) Nonspesifik göğüs ağrısı olanlar
- 2) ST yükselmesi olmayan MI
- 3) ST yükselmesi olan MI

olmak üzere 3 gruba ayrıldı. Hastaların yaş, serum S100, total kolesterol (TK), HDL, LDL, trigliserit (TG), ürik asit (ÜA), CRP, hemoglobin (Hb), trombosit, MPV (ortalama trombosit hacmi), CK-MB, troponin I düzeyleri ve transtorasik ekokardiyografik ejeksiyon fraksiyonu (EF) değerleri karşılaştırıldı. CK-MB ve troponin I'nın yüksek duyarlılıkta olduğu 6.saat seçilerek yine 6. saat S100 değerleri ile karşılaştırıldı.

3.1.1. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilme Kriterleri

27.12.2012- 08.09. 2013 tarihleri arasında arasında Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi acil servisine başvuran, kalp dışı göğüs ağrısı nedenleri ekarte edilmiş, akut koroner sendrom ön tanısıyla takip edilen hastalar.

3.1.2. Gönüllülerin Araştırmaya Dahil Edilmeme Kriterleri

1. 18 yaşından küçük hastalar,
2. Kronik kas hastalığı olanlar,
3. Gebelik
4. Konjenital kalp hastalığı
5. Kronik böbrek yetmezliği

3.2. YÖNTEM

3.2.1. Hasta Grubu

Hastanemiz acil servisine başvuran, diğer göğüs ağrısı nedenleri ekarte edilmiş, akut koroner sendrom ön tanısıyla takip edilen 86 hasta, takipleri sonunda ACC/AHA'nın kılavuzlarına göre nonspesifik göğüs ağrısı (NGA), ST elevasyonu olmayan MI (NSTEMI), ST elevasyonlu MI (STEMI) olarak 3 gruba ayrıldı

3.2.2. Biyokimyasal Ölçümler

Hastalardan alınan kan örneklerinde tam kan sayımı, rutin biyokimyasal testler ve kardiyak belirteçlerden CKMB ile Troponin I tetkikleri Ufuk Üniversitesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Laboratuvarında çalışıldı.

Çalışma için her hastadan 6.saatte alınan kanlardan 1 tüp santrifüje edilip 3 tüp Eppendorf tüpünde -80 derecede korumaya alındı. S100 kiti (S100A1B ve S100BB) Roche firması tarafından sağlandı. Elektrokemilüminesans immünolojik test (ECLIA) yöntemi ile çalışıldı

3.2.3. EKG Anamnez

Ani ve akut ortaya çıkan sol kol ve sırta yayılan karakterde retrosternal ve prekordial yerleşimli baskı tarzında göğüs ağrısı, birlikte soğuk terleme, korku hissi, dispne, bulantı, kusma, baş dönmesi, presenkop, senkop

EKG

1.ST yükselmesi olan hastalar

En az iki ardışık derivasyonda olmak üzere, J noktasına göre V1, V2 veya V3'te 0.2 mV, diğer derivasyonlarda 0.1 mV yeni ya da yeni varsayılan ST yükselmesinin görülmesi (frontal düzlemde ardışıklık aVL, I, ters aVR, II, aVF, III şeklindedir).

2.ST yükselmesi olmayan hastalar

a) ST segment çökmesi

b) T dalgası değişiklikleri

En az 2 ardışık derivasyonda 0,05 mV'dan büyük, yeni horizontal veya aşağı yönelimli ST depresyonu ve/veya belirgin R dalgasının bulunduğu veya R/S oranının 1'den büyük olduğu 2 ardışık derivasyonda 0,1 mV'dan büyük T inversiyonu olması.

3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Ölçümler PASW Statistics version 18 software package aracılığı ile Kruskal Wallis Varyans Analizi, Bonferroni düzeltmesi ve Spearman korelasyon analizi yöntemleriyle yapıldı.

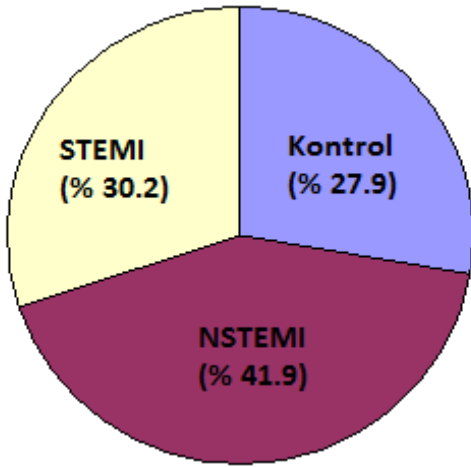
4. BULGULAR

Çalışmaya toplam 86 hasta alındı. Hastaların tamamı acil servise göğüs ağrısı ile gelen ve akut koroner sendrom ön tanısıyla takip edilen hastalardı.

Diğer göğüs ağrısı nedenleri dışlanmış, kardiyak parametreler açısından takibi olan hastalarda, 6. saat serum S100 protein düzeyleri, klinik, EKG, CK-MB, troponin I düzeyleri değerlendirildi.

Semptom, EKG, kardiyak troponin I, CK-MB, sonuçlarına göre hastalar non-spesifik göğüs ağrısı (NGA), ST elevasyonu olmayan MI (NSTEMI), ST elevasyonlu MI (STEMI) olarak 3'e ayrıldı.

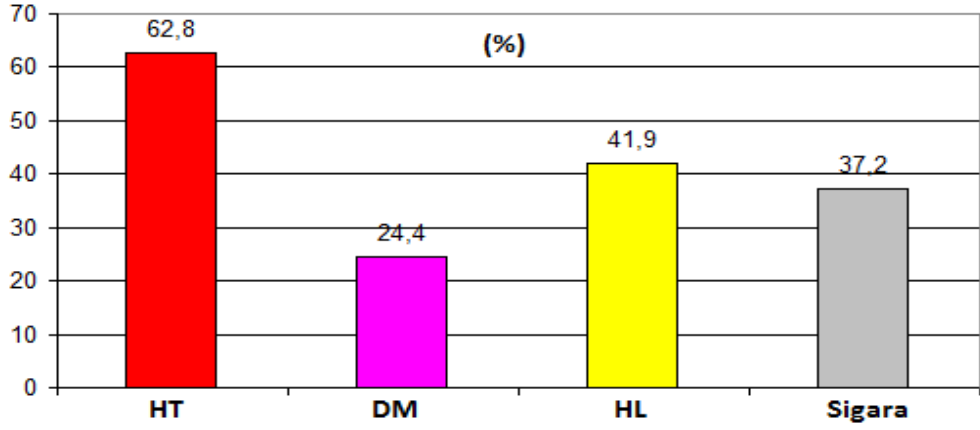
Hastaların 24'ü (%27.9) NGA, 36'sı (%41.9) NSTEMI, 26'sı (%30.2) STEMI olarak değerlendirildi (Figür-1).



Figür 1. Hasta dağılımları

Çalışmaya dahil edilen 86 hastanın 42'si (%48.8) erkek, 44'ü (%51.2) kadın hasta idi.

Predispozan faktörler açısından değerlendirildiler. Hastaların 54'ü (%62.8) hipertansif, 36'sı hiperlipidemik (%41.9), 21'i (%24.4) diabetes mellituslu hasta, 32'si(%37.2) sigara içicisi hasta idi (Figür-2).



Figür 2. Demografik bilgiler

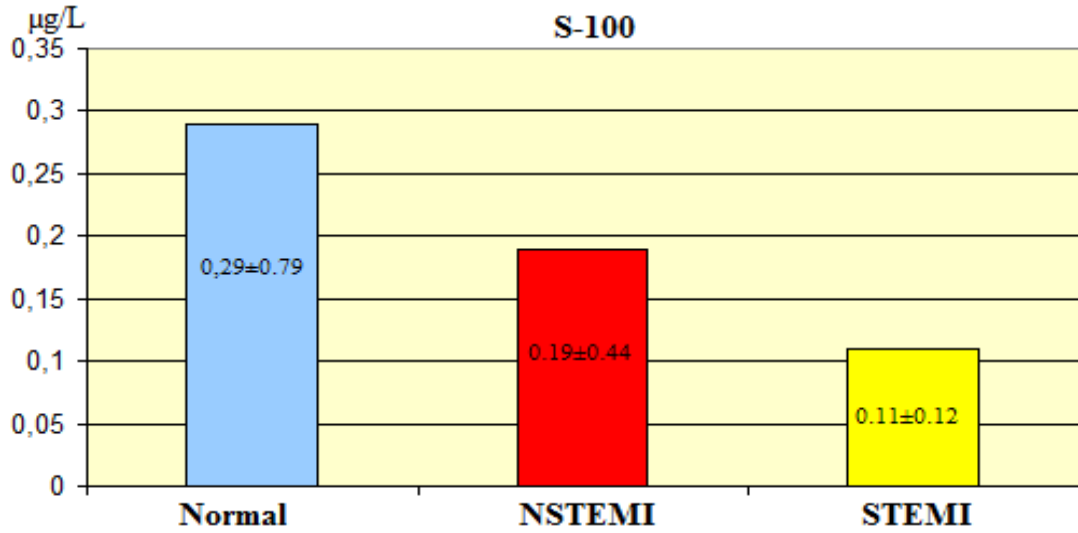
Hasta grupları yaş, serum S100, total kolesterol (TK), HDL, LDL, trigliserit (TG), ürik asit (ÜA), CRP, hemoglobün (Hb), trombosit, MPV (ortalama trombosit hacmi), CK-MB, troponin I düzeyleri ve transtorasik ejeksiyon fraksiyonu (EF) düzeyleri ile değerlendirildi.

Tablo 2. Temel Karakteristik Özellikler

	NGA (n:24)	NSTEMI (n:36)	STEMI (n:26)	p değeri
Yaş	52.3±13.9	65.7±12.8	64.6±11.7	0.001
TK (mg/dL)	185.6±50.1	181.4±58.2	194.9±44.8	0.522
HDL (mg/dL)	45.9±16.3	34.8±12.5	44.5±17.2	0.011
LDL (mg/dL)	108.7±36.8	130.8±118.8	11.8±40.9	0.625
Tg(mg/dL)	146.3±120.3	185.6±128.3	170.1±88.8	0.244
Ürik asid(mg/dL)	5.3±1.9	6.4±1.8	6.6±2.1	0.107
CRP (mg/L)	8.3±16.1	36.8±43.1	83.5±100.4	0.001
Hb (gr/dL)	12.8±1.8	13.2±1.8	13.2±1.9	0.832
Trombosit (x10 ³)	264.6±77.0	234.5±89.7	254.4±89.5	0.021
MPV (fL)	8.7±1.3	9,1±1.4	10.1±1.4	0.003
CK-MB (ng/mL)	1.8±1.1	30.5±60.1	36.2±42.5	<0.001
Troponin-I (ng/mL)	0.01±0.01	5.9±19.4	9.0±17.6	<0.001
S-100 protein (µg/L)	0.29±0.79	0.19±0.44	0.11±0.12	0.230
EF (%)	60.7±8.9	51.5±12.4	51.8±6.9	<0.001

Kruskal Wallis Varyans Analizi yöntemi ile yapılan analiz sonuçları tablo 2'de gösterilmiştir.

3 grup arasında serum 6. saat S100 proteinleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p=0.230$) (Figür-3).



Figür 3. S100 Düzeyleri

3 grup arasında yaş ($p=0.001$), HDL ($p=0,011$), CRP ($p=0.001$), trombosit ($p=0.021$), MPV ($p=0.003$), CK-MB ($p<0.001$), troponin I ($p<0.001$), EF ($p<0.001$) düzeyleri arasında anlamlı fark bulunmuştur.

Hasta grupları arasında, total kolesterol (TK) ($p=0,522$), LDL($p=0,625$), trigliserit (TG) ($p=0,244$), ürik asit (ÜA) ($p=0,107$), hemoglobin (Hb) ($p=0,832$) düzeyleri arasında anlamlı fark bulunamadı.

Tablo 3. Gruplar Arasında İkili Karşılaştırmalar

	NGA-NSTEMI (p)	NGA-STEMI (p)	NSTEMI-STEMI (p)
Yaş	0.001	0.003	0.764
TK	0.548	0.666	0.257
HDL	0.010	0.419	0.020
LDL	0.948	0.406	0.396
Tg	0.194	0.094	0.868
Ürik asid	0.070	0.090	0.821
CRP	0.001	0.005	0.489
Hb	0.579	0.613	0.981
Trombosit	0.008	0.464	0.063
MPV	0.318	0.001	0.012
CK-MB	<0.001	<0.001	0.098
Troponin-I	<0.001	<0.001	0.166
S100 protein	0.129	0.135	0.870
EF	<0.001	<0.001	0.558

Bonferroni düzeltmesine göre, ikili karşılaştırmada $p < 0.017$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi (Tablo-3).

Bonferroni düzeltmeli Kruskal Wallis Varyans Analizi sonuçlarında, 3 grubun kendi aralarında 2'şerli karşılaştırmalarında S100'de anlamlı değişiklik saptanamamıştır ($p < 0.017$).

NGA (0.29 ± 0.79) – NSTEMI (0.19 ± 0.44) $p = 0.129$

NGA(0.29 ± 0.79) - STEMI (0.11 ± 0.12) $p = 0.135$

NSTEMI (0.19 ± 0.44) - STEMI (0.11 ± 0.12) $p = 0.870$

Yaş NGA (52.3 ± 13.9) hastalara göre hem STEMI'de (64.6 ± 11.7) ($p = 0.003$) hem de NSTEMI'de (65.7 ± 12.8) ($p = 0.001$) daha yüksek çıkmıştır.

HDL düzeyi NSTEMI'li (34.8 ± 12.5) hastalarda NGA'lı (45.9 ± 16.3) hastalara ($p = 0.010$) göre anlamlı düşük bulunmuştur.

CRP düzeyleri STEMI (83.5 ± 100.4) ($p=0.005$) ve NSTEMI (36.8 ± 43.1) ($p=0.001$) hastalarında NGA (8.3 ± 16.1) hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

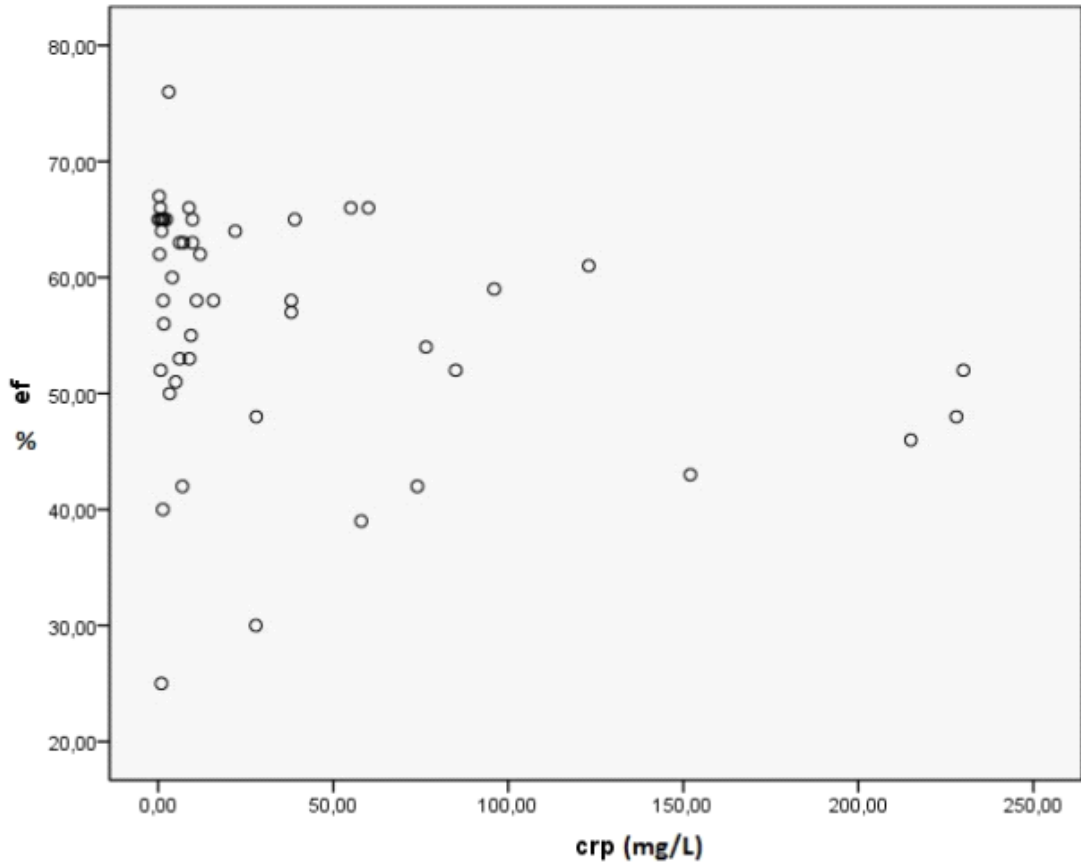
Trombosit sayısı NSTEMI (234.5 ± 89.7) hastalarda NGA (264.6 ± 77.0) ($p=0.008$) hastalara göre anlamlı düşük bulunmuştur

MPV hem NSTEMI ($9,1 \pm 1.4$) ($p=0.012$) hem de NGA (8.7 ± 1.3) ($p=0.001$) hastalarında STEMI (10.1 ± 1.4) hastalara göre anlamlı düşük bulunmuştur

CK-MB düzeyleri STEMI (36.2 ± 42.5) ($p < 0.001$) ve NSTEMI (30.5 ± 60.1) ($p < 0.001$) hastalarında NGA (1.8 ± 1.1) hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Troponin I düzeyleri STEMI (9.0 ± 17.6) ($p < 0.001$) ve NSTEMI (5.9 ± 19.4) ($p < 0.001$) hastalarında NGA (0.01 ± 0.01) hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

EF düzeyleri STEMI (51.8 ± 6.9) ($p < 0.001$) ve NSTEMI (51.5 ± 12.4) ($p < 0.001$) hastalarında NGA (60.7 ± 8.9) hastalara göre anlamlı düşük bulunmuştur



Figür 4. CRP ve ekokardiyografik olarak tespit edilen EF korelasyonu

Spearman sıra korelasyon katsayısına göre yapılan korelasyon analizinde Troponin-I ve serum S-100 protein değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.212$, $p=0.05$).

Serum S-100 proteini ile C-reaktif protein arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.392$, $p=0.005$).

Tropoin-I ve C-reaktif protein değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.517$, $p<0.001$).

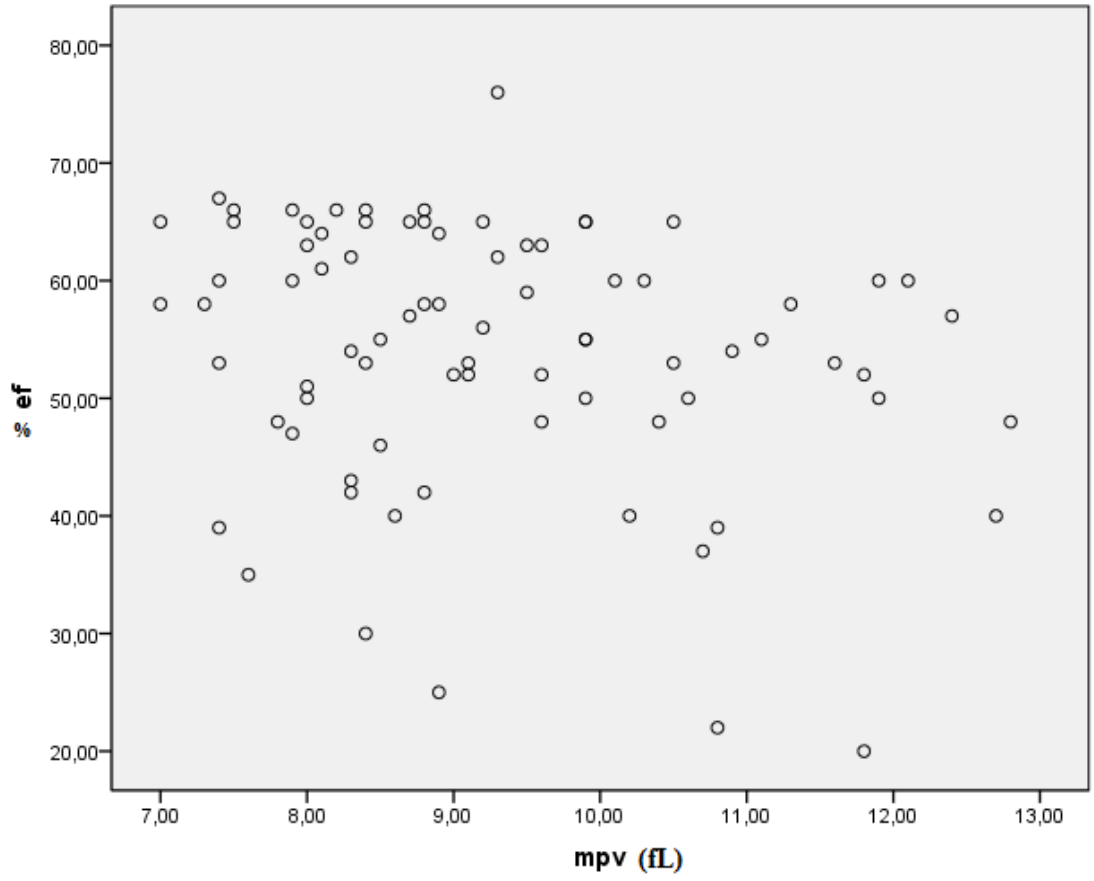
CK-MB ve C-reaktif protein değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.318$, $p=0.026$).

MPV ve ekokardiyografide modifiye Simpson yöntemi belirlenen ejeksiyon fraksiyonu arasında da, istatistiksel olarak negatif korelasyon bulundu ($r=-0.236$, 0.035) (Figür-5).

Serum C-reaktif protein ve ekokardiyografide modifiye Simpson yöntemi belirlenen ejeksiyon fraksiyonu arasında da, istatistiksel olarak negatif korelasyon bulundu ($r=-0.344$, 0.016) (Figür-4).

MPV ve CK-MB değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.359$, $p=0.001$).

MPV ve troponin-I değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.307$, $p=0.006$).



Figür 5. MPV ve ekokardiyografik olarak tespit edilen EF korelasyonu

5. TARTIŞMA

Akut koroner sendrom, iskemik koroner arter hastalığının miyokardiyal hücre hasarı ile veya hasarsız sonuçlanan kritik fazının açığa çıkması ile oluşan klinik tablonun genel adıdır.

AKS, genellikle koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması ile oluşan trombusun koroner arteri total ya da subtotal tıkanması sonucunda oluşan acil klinik tablodur. Temel olarak 3'e ayrılır

- 1- ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMI)
- 2- ST Yükselmeli Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)
- 3- Stabil Olmayan Anjina Pektoris (USAP)

S100 protein ailesi ortak kalsiyum bağlayıcı EF-el motifine sahip en az yirmi bir farklı proteinden oluşan küçük asidik proteinlerdir.

S100 proteinleri, protein fosforilasyonu, immün cevap, intraselüler hücrelerin gelişimi, farklılaşması, şekillenmesi, enerji metabolizması, hücre iskeleti hareketi, enzim aktivitesi, Ca^{++} homeostazisi; hücre dışında yer alan S100 proteinleri inflamatuvar hücrelerin aktivitesini uyararak nöronal farklılaşma, astrosit proliferasyonunda öğrenme ve hafızanın modülasyonunda rol alır.

Yapılan bir çalışmada kalp krizinin erken fazında S100a0 serum düzeyinin artışının, serum CK-MB artışından daha yüksek oranda olduğu tespit edilmiştir (112). Ayrıca S100a0 artışı daha kısa sürede gerçekleşmiş ve daha uzun süre yüksek kalmıştır. CK-MB'nin artışı tüm hastalarda 6. Saati bulurken S100a0 4.saatte patolojik düzeye ulaşmıştır. CK-MB 4.günde tüm hastalarda normal sınıra gerilerken, hastaların 3/4' ünde S100a0 hala yüksek kalmış. Ve bazı angina pektorisli hastalarda CK-MB düzeyi yüksek olmasına rağmen S100a0 düzeyi normal kalmıştır. Serum S100a0 (21000 Da) düzeyinin erken faz MI'da hızlı cevap oluşturması, bir parçada CK-MB'ye (80000 Da) göre görece düşük moleküler kütlesi nedeniyledir.

CK-MB sitoplazmik bir enzim iken, S100a0 kas hücresinde çeşitli yapısal elementlerle ilgilidir. İmmünohistokimyasal çalışmalar S100a0'm interkale disklerde

yoğun olarak boyandığını göstermiştir.S100a0'ın karakteristik yerleşimi, hipoksi nedeniyle kalp kasında oluşan geri çevrilemez değişiklikler esnasında, hızlıca kana salınmasıyla sonuçlanabilir.

CK-MB kandan retiküloendotelial sistemle temizlenirken, S100a0 renal ekskresyona uğrar. S100a0 serumda yarılanma ömrü CK-MB yarılanma ömründen daha kısadır. S100a0 düzeyi CK-MB düzeyi normale döndüğü zaman dahi pozitif kalmış. Bu tutarsızlık kalp kası üzerinde gevşek bağlı S100a0'ın, kardiyak hasar sonrası sürekli salınımından kaynaklanıyor olabilir.

Angina pectorisli hastalarda S100a0 yükselmemiş ama CK-MB bazı hastalarda hafifçe yükselmiş. Angina pectorisli hastalarda da, kana CK-MB gibi az miktarda S100a0 salınımı oluyor olabilir. Hızlı S100a0 klirensi serum düzeylerini normal referans düzeyleri arasında tutuyor olabilir. Serum S100a0 hem MI tanısında hem de MI angina pectoris ayırıcı tanısında kullanılabilir.

İnsanlarda yapılan bir başka çalışmada, S100A1'in iskemik olay sonrası plazmada, klasik belirteçlerden (CK CK-MB troponin I) farklı olarak, erken yükseliş ve hızlı düşüş göstermiş ve iskemik koroner hastalığında, erken tanısal belirteç olarak kullanılabileceği düşünülmüştür (115).

Yine yapılan bir çalışmada ratlarda, S100B, S100A6 ve S100P düzeyleri AKS'de anlamlı yüksek bulunmuştur (119).

Akut koroner sendromda nekroz sonrası miyokardiyal hücrelerin membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküler kardiyak intertisyuma diffüze olurlar. İnfarktüs bölgesinden de mikrovasküler yapı ve lenfatikler ile dolaşıma geçerler. Bunlara 'serum kardiyak belirteçleri' denir. Bu gün için en duyarlı ve en özgül testler CK-MB ve troponin I'dır. Ama yinede CK-MB ve troponin I düzeylerinde yüksekliğe neden olabilen kalp dışı hastalıklar ve ilaçlar vardır. Ayrıca serum pozitif düzeylerine ulaşmaları 3-12 saati bulabilmektedir.

Bu nedenle daha hızlı serum pozitif değeri alınabilecek ve diğer hastalıklarda seviyesi daha az değişen ek belirteçlere ihtiyaç vardır.

Biz bu çalışmada, S100 proteinlerin, tıpkı nöronal hasarda olduğu gibi, kardiyak nekroz sonrası serum düzeylerinin tanısal olup olamayacaklarını araştırdık.

Hastalar klinik, EKG ve kardiyak enzim sonuçlarına göre, nonspesifik göğüs ağrısı, NSTEMI, STEMI olmak üzere 3 grupta değerlendirildi.

Kruskal Wallis Varyans Analizi yöntemi ile yapılan analiz sonucunda 3 hasta grubu arasında serum 6. saat S100 proteinleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0.230).

Bonferroni düzeltmesi ile yapılan Kruskal Wallis Varyans Analizi sonuçlarında, 3 grubun kendi aralarında 2'şerli karşılaştırmalarında S100'de anlamlı değişiklik saptanamamıştır.

NGA (0.29±0.79) – NSTEMI (0.19±0.44) p=0.129

NGA(0.29±0.79) - STEMI (0.11±0.12) p=0.135

NSTEMI (0.19±0.44) - STEMI (0.11±0.12) p=0.870

Troponin-I ve serum S-100 protein değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon tespit edildi (r=0.212, p=0.050).

Bu sonuçlar ile S100 ile akut koroner sendrom arasında bir ilişki saptanamamıştır. Çalışmamızdaki bulguların aksine, bazı çalışmalarda akut koroner sendromlarla, serum S100 düzeyleri arasında ilişki olduğu öne sürülmüştür. Çalışmamızda akut koroner sendromlarla serum S100 düzeyleri ilişkili çıkmasa da, S100 serum kardiyak troponin I düzeyleri arasındaki zayıf pozitif korelasyon, daha büyük ölçekli, prospektif, randomize çalışmaların yapılması gerektiğini düşündürmektedir.

En güncel, duyarlılık ve özgüllükleri en yüksek olan CK-MB ve troponin I'nın 6. saat sensitiveleri sırasıyla %86 ve %96'dır. 6. saatte kardiyak nekroz belirteçlerinin yüksek duyarlılık oranı ile karşılaştırdığımız S100 düzeyi anlamlı çıkmadı. Ama her ne kadar bazı çalışmalarda S100 düzeyinin erken yükselip, kalp kası üzerinde gevşek bağlı S100'ün, kardiyak hasar sonrası sürekli salınımından kaynaklı geç döneme kadar pozitif seyrettiği belirtilmişse de, S100 düzeyinin kısa yarılanma ömrü nedeniyle, erken düştüğünü iddia eden yayınlarda vardır. S100'ün seruma hızlı geçtiği, gerek serebral olaylardaki incelemelerde gerekse kardiyak incelemelerde gösterilmiştir. Erken faz MI'da S100 ölçümleri, ya da seri takip ölçümleri ile yapılacak bir inceleme S100 hakkında daha çok bilgi verebilir.

S100'ün her ne kadar dokularda farklı alt tipleri gösterilmiş olsa da, doku spesifitesi vardır. Kardiyak predominant S100 alt tipine özgül çalışmalar daha aydınlatıcı olacaktır.

Serum S-100 proteini ile C-reaktif protein arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.392$, $p=0.005$). İmmunolojik reaksiyonlarda rol oynayan CRP ile S100 protein arasında ki pozitif korelasyon zayıf da olsa, S100'ün inflamatuvar süreçlerinde ki rolü hakkında ileri çalışmalar yapılması gerektiğini düşündürmektedir. Ayrıca bu iki parametrenin akut koroner sendromlarda beraber değerlendirilmesini düşündürmektedir.

Yaş NGA (52.3 ± 13.9) hastalara göre hem STEMI'de (64.6 ± 11.7) ($p=0.003$) hem de NSTEMI'de (65.7 ± 12.8) ($p=0.001$) daha yüksek çıkmıştır.

MI için bir risk faktörü olan ileri yaş, literatür ile uyumlu olarak çalışmamızda da AKS' li hastalarda yüksek bulunmuştur (120-121).

HDL düzeyi NSTEMI'li (34.8 ± 12.5) hastalarda NGA'lı (45.9 ± 16.3) ($p=0.010$) hastalara göre anlamlı düşük bulunmuştur.

Komorbit hastalıkların daha çok eşlik ettiği NSTEMI'de HDL düzeyi de daha düşük tespit edildi. Literatürde de HDL düşüklüğü AKS gelişmesi açısından bir risk faktörü olarak gösterilmiştir (122-31).

CRP düzeyleri STEMI (83.5 ± 100.4) ($p=0.005$) ve NSTEMI (36.8 ± 43.1) ($p=0.001$) hastalarında NGA (8.3 ± 16.1) hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur. Akut inflamatuvar bir gösterge olan CRP, AKS içinde bir yardımcı göstergedir, ve literatürle uyumlu çıkmıştır (123-124).

Trombosit sayısı NSTEMI (234.5 ± 89.7) hastalarda NGA (264.6 ± 77.0) ($p=0.008$) hastalara göre anlamlı düşük bulunmuştur.

Komorbit hastalıkların daha çok eşlik ettiği ve daha ileri yaşda görülen NSTEMI'lerde trombosit sayısı daha düşük bulunmuştur (31).

MPV hem NSTEMI ($9,1\pm 1.4$) ($p=0.012$) hem de NGA (8.7 ± 1.3) ($p=0.001$) hastalarında STEMI (10.1 ± 1.4) hastalara göre anlamlı düşük bulunmuştur.

Daha agresiv seyreden STEMI'da trombosit aktivasyonu artışı daha fazla olmuş ve bir göstergesi olarak MPV anlamlı artmıştır. Literatürde de AKS'lerde trombosit aktivasyonunun bir göstergesi olan MPV'nin daha yüksek değerlerde olduğu bildirilmiştir (125-126).

CK-MB düzeyleri STEMI (36.2 ± 42.5) ($p < 0.001$) ve NSTEMI (30.5 ± 60.1) ($p < 0.001$) hastalarında NGA (1.8 ± 1.1) hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Troponin I düzeyleri STEMI (9.0 ± 17.6) ($p < 0.001$) ve NSTEMI (5.9 ± 19.4) ($p < 0.001$) hastalarında NGA (0.01 ± 0.01) hastalara göre anlamlı yüksek bulunmuştur.

Literatürle uyumlu olarak beklenildiği gibi kardiyak nekroz belirteçleri çalışmamızda da artmıştır (127-128-129).

Transtorasik ekokardiyografide hesaplanan, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu düzeyleri (EF) düzeyleri STEMI (51.8 ± 6.9) ($p < 0.001$) ve NSTEMI (51.5 ± 12.4) ($p < 0.001$) hastalarında NGA (60.7 ± 8.9) hastalara göre anlamlı düşük bulunmuştur.

Kardiyak nekroz sonrası beklenildiği üzere, pompa fonksiyonu gerilemesi literatür ile uyumludur (130).

Çalışmamızda troponin I, CK-MB değerleri ve CRP düzeyleri arasında bulunan pozitif korelasyon literatürle uyumludur. İnflamatuvar bir süreç olan AKS'lerde CRP'nin yüksek olması ve kardiyak enzim yüksekliğinin CRP ile korele olması beklenen bir durumdur (123-124-127-128-129).

AKS'lerde CRP ve MPV yüksekliği literatürde bildirilmiştir. Çalışmamızda da AKS'lerde CRP ve MPV değerleri yüksek bulunmuş olup, kardiyak nekroz sonrası azalan sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu ile negatif korele bulunmuştur (123-124-125-126-130).

Trombosit aktivasyonunun göstergesi olan MPV düzeyleri, AKS'lerde artmış olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda da AKS'lerde yüksekliği tanısal olan CK-MB ve troponin -I düzeyleri ile beklenildiği gibi pozitif korele bulunmuştur (125-126-127-128-129).

6. SONUÇ

Birçok yeni belirteç ve yöntem AKS ön tanısında çalışılmakta ve denenmektedir. Serum S100 proteini de bu açıdan umut vericidir. Hasta grupları arasında S100 protein düzeyi açısından fark bulunamamışsa da çalışmamızda troponin-I düzeyleri ile serum S100 değerleri arasında bulunan pozitif korelasyon, bu konuda daha büyük çaplı çalışmaların gerekliliğini düşündürmektedir. Kardiyak alt tiplerine özgü çalışmalar daha iyi sonuçlar ortaya çıkarabilir. Ayrıca S100 biyokinetiği (seruma hızlı geçişi, kısa yarılanma ömrü) erken faz MI'da araştırılmasının daha faydalı olabileceğini düşündürmektedir. Sonuç olarak daha geniş hasta profilinde, kardiyak predominant alt tiplere özgü, MI'ın daha erken safhalarını hedefleyen S100 ölçümlenmeleri daha aydınlatıcı olacaktır. S100 düzeyleri, acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların AKS ekartasyonunda akılda tutulmalı ve bu konuda daha ileri boyutta çalışmalar yapılmalıdır

7. ÖZET

AMAÇ

Çoğunlukla ateroskleroz tabanlı iskemik koroner arter hastalığı çağımızın en büyük morbidite ve mortalite nedenlerindedir. Akut koroner sendrom, iskemik koroner arter hastalığının miyokardiyal hücre hasarı ile veya hasarsız sonuçlanan kritik fazının açığa çıkması ile oluşan klinik tablonun genel adıdır.

Protein fosforilasyonu, immün cevap, intraselüler hücrelerin gelişimi, farklılaşması, şekillenmesi, enerji metabolizması, hücre iskeleti hareketi, enzim aktivitesi, Ca⁺⁺ homeostazı gibi pek çok fonksiyonu olan; kalsiyum bağlayıcı proteinler EF-hand alt tipi ailesinden, küçük asidik proteinler olan, S100 proteinlerin, tıpkı nöronal hasarda olduğu gibi, kardiyak nekroz sonrasında serum düzeylerinin tanısız olup olamayacaklarını araştırdık

YÖNTEM

Bu çalışmada 27.12.2012- 08.09. 2013 tarihleri arasında arasında Ufuk Üniversitesi Dr. Rıdvan Ege Hastanesi acil servisine başvuran kardiyak dışı nedenler ekarte edilmiş, göğüs ağrılı, 86 hastanın; klinik şikayet, EKG, CK-MB troponin I değerlerine göre 3 gruba ayrılması (nonspesifik göğüs ağrısı, ST yükselmesi olmayan MI, ST yükselmesi olan MI) ve yaş, serum S100, total kolesterol (TK), HDL, LDL, trigliserit (TG), ürik asit (ÜA), CRP, hemoglobin (Hb), trombosit, MPV (ortalama trombosit hacmi), CK-MB, troponin I düzeyleri ve Ejeksiyon Fraksiyonu (EF) değerleri karşılaştırılarak yapıldı. Serum ölçümleri 6.saatte yapıldı. Ölçümler üretici firma tarafından sağlanan S100 (S100 A1B ve S100 BB) kitleriyle yapılmıştır. Ölçümler İstatistiksel analiz PASW Statistics version 18 software package yöntemleriyle yapıldı.

BULGULAR

Gruplar arasında serum 6. saat S100 proteinleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı (p= 0.230)

Üç grubun kendi aralarında 2'şerli karşılaştırmalarında S100'de anlamlı değişiklik saptanamamıştır.

Troponin-I ve serum S-100 protein değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.212$, $p=0.050$).

Serum S-100 proteini ile C-reaktif protein arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon tespit edildi ($r=0.392$, $p=0.005$).

TARTIŞMA

Gerek serebral olaylardaki incelemelerde gerekse kardiyak incelemelerde gösterilen S100'ün seruma hızlı geçişi, kısa yarılanma ömrü nedeniyle erken düşüşü, erken faz MI'da S100 ölçümleri, ya da seri takip ölçümleri ile yapılacak bir incelemenin S100 hakkında daha çok bilgi vereceğini düşündürmüştür. Kardiyak predominant S100 alt tipine özgül çalışmalar daha aydınlatıcı olacaktır. Sonuç olarak daha geniş hasta profilinde, kardiyak predominant alt tiplere özgü, MI'ın daha erken safhalarını hedefleyen S100 ölçümleri daha aydınlatıcı olacaktır.

8. SUMMARY

PURPOSE

Ischemic coronary artery disease mostly based on atherosclerosis is one of the major mortality and morbidity causes of our time. Acute coronary syndrome is the clinical manifestation of ischemic coronary artery disease's critical phase which results with or without myocardial cell injury.

We've researched if small acidic proteins from calcium binding proteins EF-hand sub-group family, which has many functions such as protein phosphorylation, immune response, intracellular cell growth, differentiation, formation, configuration, energy metabolism, cellular skeleton movement, enzyme activity, Ca^{++} homeostasis, S100 proteins' serum levels were diagnostic after cardiac necrosis as it is in neuronal damage.

METHOD

This study involved 86 patients with chest pain, extra-cardiac reasons excluded, who were examined in Ufuk University Dr Rıdvan Ege Hospital Emergency Room between 27/12/2012-08/09/2013. The patients were divided in three groups according to clinical symptoms, ECG, CK-MB, troponin-I (nonspecific chest pain, NonSTEMI, STEMI) and were compared according to age, serum S100, total cholesterol, HDL, LDL, triglyceride (TG), uric acid, CRP, haemoglobin, platelet, MPV, CK-MB, troponin-I levels and ejection fraction (EF) values. Serum measurements were taken at the 6th hour, with the S100 (S100 A1B and S100BB) kits provided by the producing company, and were analysed by the statistical analyse PASW Statistics version 18 software package method.

RESULTS

No significant difference between the 6th hour S100 proteins of the groups were recorded ($p=0.230$).

No significant difference in S100 levels were recorded when three groups were compared in couples.

A statistically positive correlation between troponin-I and serum S100 protein was recorded ($r=0.212$, $p=0.050$).

A statistically positive correlation between serum S100 protein and C-reactive protein was recorded ($r=0.392$, $p=0,005$).

DISCUSSION

S100's fast increase in serum levels, early decrease due to short half life both in studies with cerebrovascular diseases and in cardiac studies makes us believe a study with S100 in early phase MI or serial follow-up measures would provide more information on S100. Studies specific to cardiac predominant S100 subgroup would be more enlightening. As a result, S100 measurements specific to cardiac predominant subgroups that target the early stages of MI at a broader patient profile would be more enlightening.

9. KAYNAKLAR

1. Ross R., Glomset J.A.: The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts), *N Engl J Med* 1976 295;369–377.
2. Hansson G.K.: Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease, *N Engl J Med* 2005 352;1685–1695.
3. Naruko T., Ueda M., Haze K., et al: Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes, *Circulation* 2002 106;2894–2900.
4. Libby P.: Inflammation in atherosclerosis, *Nature* 420 (2002);868–874.
5. Burke A.P., Kolodgie F.D., et al.: Morphological predictors of arterial remodeling in coronary atherosclerosis, *Circulation* 2002 105;297–303.
6. Virmani R., Kolodgie F.D., Burke A.P., et al: Lessons from sudden coronary death a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions, *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000 20;1262–1275
7. Virmani R., Burke A.P., Kolodgie F.D., Farb A.: Vulnerable plaque the pathology of unstable coronary lesions, *J Interv Cardiol* 2002 15;439–446.
8. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. In: Fuster V, Alexander RW, O' Rourke RA, et al. eds. *Hurst's the Heart*, 2004. 1123-1139.
9. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-366.
10. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes, *Circulation* 104 (2001) (3);365–372.
11. Libby P., The molecular bases of the acute coronary syndromes, *Circulation* 1995 11;2844–2850.

12. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, et al: Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342:1163-1170.
13. Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, et al: Clinical features of emergency department patients presenting with symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: A multicenter study. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 6:63-74.
14. Fox KA, Goodman SG, Klein W et al: Management of outcome; findings from the Global Registry of Acute coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23:1177-1189.
15. Onat A, Keles I, Çetinkaya A et al; On yıllık TEKHARF Çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2001 29: 8-19
16. Falk E, Thuesen L. Pathology of coronary microembolisation and no reflow. *Heart* 2003; 89:983-985.
17. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A, Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 2000; 101: 841-843.
18. Mallat Z, Benamer H, Hugel B et al: Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 841-843.
19. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000;101; 1899-1906.
20. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A, Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002;347: 5-12.

21. Reimer KA, Jennings RB. The 'wavefront phenomenon' of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size(myocardium at risk)and collateral flow. Lab Invest 1979; 40: 633-644.
22. Theroux, Nanette K., Wenger and James Patrick Zidar Hanj Jneid, A. Michael Lincoff, Eric D. Peterson, George J. Philippides, Pierre Donald E. Casey, Jr, Steven M. Ettinger, Francis M. Fesmire, Theodore G. Ganiats, R. Scott Wright, Jeffrey L. Anderson, Cynthia D. Adams, Charles R. Bridges, Interventions, and Society of Thoracic SurgeonsEmergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Guidelines Developed in Collaboration With the American College ofCardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice (Updating the 2007 Guideline): A Report of the American College of Patients With Unstable Angina/NonST-Elevation Myocardial Infarction 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of J. Am. Coll. Cardiol. 2011; 57:1920-1959
23. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC)Authors/Task Force Members: Christian W. Hamm (Chairperson) (Germany)*, Jean-Pierre Bassand (Co-Chairperson)*, (France), Stefan Agewall (Norway), Jeroen Bax (The Netherlands), Eric Boersma (The Netherlands), Hector Bueno (Spain), Pio Caso (Italy), Dariusz Dudek (Poland), Stephan Gielen (Germany), Kurt Huber (Austria), Magnus Ohman (USA), Mark C. Petrie (UK), Frank Sonntag (Germany), Miguel Sousa Uva (Portugal), Robert F. Storey (UK), William Wijns (Belgium), Doron Zahger (Israel). European Heart Journal 2011; 32, 2999–3054
24. Antman EM, Hand M, Armstrong PW, et al. 2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction: A report of the American College of Cardiology/

American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 51: 210-247.

25. Lloyd-Jones D, Adams R, Carnethon M, et al. Heart disease and stroke statistics–2009 update: A report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation.* 2009; 119: 480–486.
26. Adabag AS, Therneau TM, Gersh BJ, et al. Sudden death after myocardial infarction. *JAMA.* 2008; 300: 2022-2029
27. Topol EJ, Van de Werf F. Acute myocardial infarction. Topol EJ (ed): *Textbook of Cardiovascular Medicine.* Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers 1997;422-425.
28. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. In Braunwald E, ed. *Heart disease: A textbook of cardiovascular medicine.* Philadelphia, WB Saunders Co Ltd. 1997;1184-1288.
30. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, Gitt A, Hasdai D, Hasin Y, Marrugat J, Van de Werf F, Wallentin L, Behar S. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J* 2006; 27:2285–2293.
31. Hamm CW, Möllmann H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute coronary syndrome. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW, eds. *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine.* 2nd ed. Oxford: Oxford University Press; 2009.
32. Kumar A and Cannon CP. Acute coronary syndromes: Diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc.* 2009; 84: 1021-1036
33. Menown IB, Mackenzie G, Adgey AA. Optimizing the initial 12-lead electrocardiographic diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 275–283.

34. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48: 1-11.
35. Apple F.S, Wu A, Mair J, et. al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2005; 51(5):810-24
36. Zimmerman J, Fromm R, Mayer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-1677
37. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial necrosis in risk stratification. In Topol E. *Acute Coronary Syndromes*. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-372
38. Martin G.S., Becker B.N., Schulman G.: Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998 Jul;13(7):1709-1712
39. Brogan GX Jr., Friedman S, McCuskey C, et al. Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1994;24:665-671
40. Apple FS, Voss E, Lund L, Preese L, Berger CR, Henry TD.: Cardiac troponin, CKMB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta*. 1995 Jun 15;237(1-2):59- 66.
41. Apple FS.: Biochemical markers of thrombolytic success. IFCC Committee on Standardization of Markers of Cardiac Damage. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1999;230:60-66.
42. Sheehan P, Vasikaran SD.: The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clin Biochem Rev* 2001;23:52-65.

43. Wu AH.: Increased troponin in patients with sepsis and septic shock: myocardial necrosis or reversible myocardial depression? *Intensive Care Med.* 2001;27(6):959-61.
44. Thygesen K, Alpert JS, Garson A, et al. Myocardial infarction redefineda consensus document of the joint European Society of Cardiol / American College of Cardiology Committee for the redefinition of MI. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36:959-969.
45. Katritsis D, Karvouni E et al.: Reperfusion in acute myocardial infarction: Current concepts.*Prog Cardiovasc Dis* 2003 45:481
46. Schomig A, Ndrepepa G et al.: Therapy-dependent influence of time-totreatment interval on myocardial salvage in patients with acute myocardial infarction treated with coronary artery stenting or thrombolysis. *Circulation* 2003 108: 1084
47. De Luca G et al.: Symptom-onset-to-balloon time and mortality in patients with acute myocardial infarction treated by primary angioplasty. *J Am Coll Cardiol* 2003 42: 991
48. De Luca G et al.: Time-delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute counts. *Circulation* 2004 109: 1223
49. Moore BW. A soluble protein characteristic of the nervous system. *Biochem Biophys Res Commun* 19: 739–744, 1965.[CrossRefMedlineWeb of Science](#)
50. Donato R. Intracellular and Extracellular Roles of s100 proteins *Microscopy Research and Technique* 2003; 60: 540-551
51. Marenholz I, Heizmann CW, Fritz G. S100 proteins in mouse and man: from evolution to function and pathology (including an update of the nomenclature). *Biochem Biophys Res Commun* 322: 1111–1122, 2004.

52. Zimmer DB, Wright SP, Weber DJ. Molecular mechanisms of S100-target protein interactions. *Microsc Res Tech* 60: 552–559, 2003.
53. Bouschet T, Henley JM (2005) Calcium as an extracellular signalling molecule: perspectives on the Calcium Sensing Receptor in the brain. *C R Biol.* 328 (8), 691–700.
54. Munaron L, Antoniotti S, Fiorio Pla A, Lovisolo D (2004) Blocking Ca²⁺ entry: a way to control cell proliferation. *Curr Med Chem.* 11 (12), 1533–43.
55. *Endocrinology An Integrated Approach* Stephen Nussey Saffron WhiteheadBIOS Scientific Publishers Ltd, 2001.
56. Haeseleer F, Palczewski K (2002) Calmodulin and Ca²⁺-binding proteins (CaBPs): variations on a theme. *Adv Exp Med Biol.* 514,303–17.
57. Gillis JM. relaxation of vertebrate skeletal muscle: a synthesis of the biochemical and physiological approaches *Biochim Biophys Acta* 1985;811:97-145
58. Zimmer DB, Wright SP, Weber DJ. Molecular mechanisms of S100-target protein interactions. *Microsc Res Tech* 60: 552–559, 2003.
59. Zhukova L, Zhukova I, Bal W, Wyslouch-Cieszynska A. Redox modifications of the C-terminal cysteine residue cause structural changes in S100A1 and S100B proteins. *Biochim Biophys Acta* 1742: 191–201, 2004
60. Santamaria-Kisiel L, Rintala-Dempsey AC, Shaw GS. Calcium-dependent and -independent interactions of the S100 protein family. *Biochem J* 396: 201–214, 2006.
61. Isobe T, Okuyama T. The amino acid sequence of 8-100 protein (PAP-Ib) and its relation to the calcium-binding proteins. *Eur J Biochem* 1978;89:379-88.

62. Isobe T, Isioka N, Masuda T, Takahashi Y, Ganno S, Okuyama T. A rapid separation of 8-100 subunits by high performance liquid chromatography: the subunit composition of 8-100 proteins. *Biochem J* 1983;6:758-64.
63. Simon J. I. Sandler, Anthony A. Figaji, P. David Adelson. Clinical applications of biomarkers in pediatric traumatic brain injury. *Childs Nerv Syst* 2010; 26:205–213
64. Suzuki F, Nakajima T, Kate K. Peripheral distribution of nervous system-specific S-100 protein in rat. *J Biochem* 1982;92:835-8.
65. Kate K, Kimura S, Haimoto H, Suzuki F. S100a0(*aa*) protein: distribution in muscle tissues of various animals and purification from human pectoral muscle. *J Neurochem* 1986;46:1555-60.
66. Heizmann CW, Fritz G, Schafer B. S100 Proteins: Structure, Functions And Pathology *Frontiers in Bioscience* 7, 2002;356-1368.
67. Heinzmann CW. Ca²⁺-binding S100 Proteins in the central nervous system *Neurochem Res* 1999; 24: 1097-110.
68. Zimmer DM, Cornwall EH, Landar A et al. The S100 protein family; history, function and expression. *Brain Res.* 1995; 37: 417-429
69. Raabe A, Grolms C, Keller M et al. Correlation of computed tomography findings and serum brain damage markers following severe head injury. *Acta Neurochir*, 1998; 140:787-792.
70. Adami C, Sorci G, Blasi E et al. S100B Expression in and effects on microglia. *Glia* 2001; 33: 131-142.
71. Ettinger A, Ayla BL, Rachel MO et al. A new optical immunoassay for detection of S-100B protein in whole blood. *Ann Thorac Surg*, 1999; 68:2196-2201.

72. Routsis C, Stamataki E, Nanas S et al. Increased Levels Of Serum S100b Protein In Critically Ill Patients Without Brain Injury. *Shock* 2006;26:20-24.
73. Michetti F, Gazzolo D. S100b Protein in Biological Fluids: A Tool For Perinatal Medicine *Clinical Chemistry* 2002;48:2097–2104.
74. Ciccarelli R, Di Torio P, Bruna U et al. Activation of A₁ Adenosine or mGlu₃ metabotropic glutamate receptors enhances the release of Nerve Growth Factor and S100B protein from cultured astrocytes *Glia*.1999; 27: 275-281.
75. Pinto SS, Gottfried C, Mendez A et al. Immuno content and secretion of S100B in astrocyte cultures from different brain regions in relation to morphology. *FEBS Lett* 2000; 486:203-207.
76. Berger SW, Van Eldik LJ. S100B Stimulated calcium fluxes in glial and neuronal cell. *J Biol Chem*. 1992; 267: 9689-9694.
77. Lim E.T., Petzold A, Leary SM et al. Serum S100B in primary progressive multiple sclerosis patients treated with interferon-beta-1a. *Journal of Negative Results in Biomedicine* 2004; 3:4.
78. Haimoto H, Kato K. S100a0 (alpha alpha) protein in cardiac muscle. Isolation from human cardiac muscle and ultrastructural localization. *Eur J Biochem* 171: 409–415, 1988.
79. Kato K, Kimura S. S100a0 (alpha alpha) protein is mainly located in the heart and striated muscles. *Biochim Biophys Acta* 842: 146–150, 1985
80. Kato K, Kimura S, Haimoto H, Suzuki F. S100a0 (alpha alpha) protein: distribution in muscle tissues of various animals and purification from human pectoral muscle. *J Neurochem* 46: 1555–1560, 1986.
81. Donato R, Giambanco I, Aisa MC, di Geronimo G, Ceccarelli P, Rambotti MG, Spreca A. Cardiac S-100a0 protein: purification by a simple procedure and related immunocytochemical and immunochemical studies. *Cell Calcium* 10: 81–92, 1989.

82. Haimoto H, Kato K. S100a0 (alpha alpha) protein, a calcium-binding protein, is localized in the slow-twitch muscle fiber. *J Neurochem* 48: 917–923, 1987.
83. Kettlewell S, Most P, Currie S, Koch H, Smith GL. S100A1 increases the gain of excitation-contraction coupling in isolated rabbit ventricular cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 39: 900–910, 2005.
84. Most P, Eicher C, Börries M, Schweda C, Völkers M, Wedel T, Söllner S, Katus H, Remppis A, Koch W, Schoenberger C. Distinct subcellular location of the Ca²⁺-binding protein S100A1 differentially modulates Ca²⁺-cycling in ventricular rat cardiomyocytes. *J Cell Sci* 118: 421–431, 2005.
85. Yamasaki R, Berri M, Wu Y, Trombitas K, McNabb M, Kellermayer MS, Witt C, Labeit D, Labeit S, Greaser M, Granzier H. Titin-actin interaction in mouse myocardium: passive tension modulation and its regulation by calcium/s100a1. *Biophys J* 81: 2297–2313, 2001.
86. Kiewitz R, Lyons GE, Schafer BW, Heizmann CW. Transcriptional regulation of S100A1 and expression during mouse heart development. *Biochim Biophys Acta* 1498: 207–219, 2000
87. Ehlermann P, Remppis A, Guddat O, Weimann J, Schnabel PA, Motsch J, Heizmann CW, Katus HA. Right ventricular upregulation of the Ca(2+) binding protein S100A1 in chronic pulmonary hypertension. *Biochim Biophys Acta* 1500: 249–255, 2000.
88. Remppis A, Greten T, Schafer BW, Hunziker P, Erne P, Katus HA, Heizmann CW. Altered expression of the Ca(2+)-binding protein S100A1 in human cardiomyopathy. *Biochim Biophys Acta* 1313: 253–257, 1996
89. Du XJ, Cole TJ, Tennis N, Gao XM, Kontgen F, Kemp BE, Heierhorst J. Impaired cardiac contractility response to hemodynamic stress in S100A1-deficient mice. *Mol Cell Biol* 22: 2821–2829, 2002.
90. Song W, Zimmer DB. Expression of the rat S100A1 gene in neurons, glia, and skeletal muscle. *Brain Res* 721: 204–216, 1996

91. Kettlewell S, Most P, Currie S, Koch H, Smith GL. S100A1 increases the gain of excitation-contraction coupling in isolated rabbit ventricular cardiomyocytes. *J Mol Cell Cardiol* 39: 900–910, 2005
92. Most P, Bernotat J, Ehlermann P, Pleger ST, Reppel M, Borries M, Niroomand F, Pieske B, Janssen PM, Eschenhagen T, Karczewski P, Smith GL, Koch WJ, Katus HA, Remppis A. S100A1: a regulator of myocardial contractility. *Proc Natl Acad Sci USA* 98: 13889–13894, 2001.
93. Most P, Remppis A, Pleger ST, Löffler E, Ehlermann P, Bernotat J, Kleuss C, Heierhorst J, Ruiz P, Witt H, Karczewski P, Mao L, Rockman HA, Duncan SJ, Katus HA, Koch WJ. Transgenic overexpression of the Ca²⁺ binding protein S100A1 in the heart leads to increased in vivo myocardial contractile performance. *J Biol Chem* 278: 33809–33817, 2003
94. Wright NT, Varney KM, Karen CE, Markowitz J, Rossitza KG, Zimmer DB, Weber DJ. The three-dimensional solution structure of Ca²⁺-bound S100A1 as determined by NMR Spectroscopy. *J Mol Biol* 353: 410–426, 2005.
95. Pleger ST, Remppis A, Heidt B, Völkers M, Chaprun JK, Kuhn M, Zhou RH, Gao E, Szabo G, Weichenhan D, Müller OJ, Eckhart AD, Katus HA, Koch WJ, Most P. S100A1 gene therapy preserves in vivo cardiac function after myocardial infarction. *Mol Ther* 12: 1120–1129, 2005.
96. Schaub MC, Hefti MA, Zaugg M. Integration of calcium with the signaling network in cardiac myocytes. *J Mol Cell Cardiol* 41: 183–214, 2006.
97. Börries M, Most P, Gledhill JR, Walker JE, Katus HA, Aebi U, Schoenenberger CA. Ca-dependent interaction of S100A1 with the F1-ATPase leads to increased ATP content in cardiomyocytes. *Mol Cell Biol* 27: 4365–4373, 2007.
98. Seifert H, Liu K, Herzog N, Voelkers M, Pleger ST, Most P. Differential regulation of inotropic and antihypertrophic cardiac S100 protein isoform expression in failing myocardium. *Clin Res Cardiol* 2007;96(Suppl 1):V1775.

99. Most P, Seifert H, Gao E, Funakoshi H, Volkers M, Heierhorst J, et al. Cardiac S100A1 protein levels determine contractile performance and propensity toward heart failure after myocardial infarction. *Circulation* 2006;114:1258-68
100. Most P, Remppis A, Pleger ST, Katus HA, Koch WJ. S100A1: a novel inotropic regulator of cardiac performance. Transition from molecular physiology to pathophysiological relevance. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;25
101. Pleger ST, Most P, Boucher M, Soltys S, Chuprun JK, Pleger W, et al. Stable myocardial-specific AAV6-S100A1 gene therapy results in chronic functional heart failure rescue. *Circulation* 2007;115 doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.671701.
102. Tsoporis JN, Marks A, Kahn HJ, Butany JW, Liu PP, O'Hanlon D, et al. Inhibition of norepinephrine-induced cardiac hypertrophy in s100beta transgenic mice. *J Clin Invest* 1998;15(102):1609–16.
103. Tsoporis JN, Marks A, Haddad A, Dawood F, Liu PP, Parker TG. S100B expression modulates left ventricular remodeling after myocardial infarction in mice. *Circulation* 2005;111:598–606.
104. Tsoporis JN, Marks A, Haddad A, O'Hanlon D, Jolly S, Parker TG. S100A6 is a negative regulator of the induction of cardiac genes by trophic stimuli in cultured rat myocytes. *Exp Cell Res* 2005;15(303):471–81.
105. Schneider M, Kostin S, Strom CC, Aplin M, Lyngbaeck S, Theilade J, et al. S100A4 is upregulated in injured myocardium and promotes growth and survival of cardiac myocytes. *Cardiovasc Res* 2007;75:40–50.
106. Stein U, Arlt F, Walther W, Smith J, Waldman T, Harris ED, et al. The metastasis-associated gene S100A4 is a novel target of beta-catenin/T-cell factor signaling in colon cancer. *Gastroenterology* 2006;131:1486–500
107. Most P, Boerries M, Eicher C, Schweda C, Ehlermann P, Pleger ST, et al. Extracellular S100A1 protein inhibits apoptosis in ventricular cardio- myocytes

via activation of the extracellular signal-regulated protein kinase 1/2 (ERK1/2).
J Biol Chem 2003;278:48404–12

108. Saleem M, Kweon MH, Johnson JJ, Adhami VM, Elcheva I, Khan N, et al. S100A4 accelerates tumorigenesis and invasion of human prostate cancer through the transcriptional regulation of matrix metalloproteinase 9. Proc Natl Acad Sci U S A 2006;3(103):14825–30
109. Cardiovasc Res. 2007 Jul 1;75(1):1-2. Epub 2007 May 10. S100 proteins: a missing piece in the puzzle of heart failure? Pleger ST, Most P, Katus HA.
110. J Clin Invest. 2004 Dec;114(11):1550-63. Cardiac adenoviral S100A1 gene delivery rescues failing myocardium. Most P, Pleger ST, Völkers M, Heidt B, Boerries M, Weichenhan D, Löffler E, Janssen PM, Eckhart AD, Martini J, Williams ML, Katus HA, Remppis A, Koch WJ.
111. Circulation. 2007 May 15;115(19):2506-15. Epub 2007 Apr 30. Stable myocardial-specific AAV6-S100A1 gene therapy results in chronic functional heart failure rescue. Pleger ST, Most P, Boucher M, Soltys S, Chuprun JK, Pleger W, Gao E, Dasgupta A, Rengo G, Remppis A, Katus HA, Eckhart AD, Rabinowitz JE, Koch WJ.
112. CLIN. CHEM. 36/4, 639-641 (1990) CLINICAL CHEMISTRY, Vol. 36, No. 4, 1990 639S-100a0 Protein in Serum during Acute Myocardial Infarction Akhlkhaul, 1 Kanefusa Kato, 2 Hiromi Sasa, 3 Kazue Mlnaguchi, 4 Teshle Abe, Mltuya Murase, Mlnoru Tanaka, and EIJI Takeuchi
113. Kate K, Shimizu A. Highly sensitive enzyme immunoassay for human creatine kinase MM and MB isozyme. Clin Chim Acta 1986;158:99-108.
114. Usui A, Kate K, Abe T, Murase M, Tanaka M, Takeuchi E. 5-100 protein in blood and urine during open heart surgery. Clin Chem 1989;35:1942-4.
115. S100A1, a New Marker for Acute Myocardial Ischemia Roland Kiewitza, Christian Acklina, Elisabeth Minderb, Peter R. Huberc, Beat W. Schäfer a,

Claus W. Heizmann, 2 Biochemical and Biophysical Research Communications Volume 274, Issue 3, 11 August 2000, Pages 865–871

116. Binding of S100 proteins to RAGE: An update Estelle Leclercq, Günter Fritz, Stefan W. Vetter, Claus W. Heizmann, *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research* Volume 1793, Issue 6, June 2009, Pages 993–1007
117. S100 PROTEINS: STRUCTURE, FUNCTIONS AND PATHOLOGY *Frontiers in Bioscience* 7, d1356-1368, May 1, 2002] Claus W. Heizmann, Günter Fritz and Beat W. Schäfer
118. Immunohistochemical detection of S100A1 in the postmortem diagnosis of acute myocardial infarction *Diagn Pathol.* 2013; 8: 84. Haitao Bi, Ying Yang, Jianya Huang, Yingmin Li Chunling Ma and Bin. Department of Forensic Medicine, Hebei Medical University, No. 361 Zhongshan Road, Shijiazhuang, Hebei 050017, China
119. Cai XY, Lu L, Wang YN et al (2011) Association of increased S100B, S100A6 and S100P in serum levels with acute coronary syndrome and also with the severity of myocardial infarction in cardiac tissue of rat models with ischemia-reperfusion injury. *Atherosclerosis* 217(2):536-542.
120. British Heart Foundation. Coronary Heart Disease Statistics, 2010 Edition Department of heart public health University Of Oxford: British Heart Foundation.
121. He J, Vupputuri S, Allen K, et al: Acute effects of passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta analysis of epidemiologic studies. *N Engl J Med* 340:920, 1999.
122. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, et al: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 2002 Dec 4;288(21):2709-2716.

123. Rizzo M, Corrado E, Coppola G, Muratori I, Novo G, Novo S. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis* 2009;20:15-20.
124. Ridker PM, Silvertown JD. Inflammation, C-reactive protein, and atherothrombosis. *J Periodontol* 2008;79(8 Suppl):1544-1551.
125. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, Horszczaruk GJ, Grabowski M, Piatkowski R, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and longterm mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary inter-vention. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:284-90.
126. Chu SG, Becker RC, Berger PB, Bhatt DL, Eikelboom JW, Konkle B, Mohler ER, Reilly MP, Berger JS. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Haemost.* 2010;8:148-56.
127. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute miyokardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clin Bichemist Rev* 2001;23: 52-65.
128. Morow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, Wybenga DR, Lemos JA, Antman EM. Clinical efficacy of three assays for cardiactroponin I for risk stratification in acute coronary syndroms: A trombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB substudy. *Clin Chem* 2000; 46(4): 453-60.
129. Brogan GX Jr., Friedman S, McCuskey C, et al. Evaluation of a new rapid quantitative immunoassey for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med.* 1994;24:665-671
130. *Heart* 2005;91:ii3-ii6 doi:10.1136/hrt.2005.062018 Heart failure post-myocardial infarction: a review of the issues H Dargie

10. ÖZGEÇMİŞ

Adı : Ramazan Oğuz
Soyadı : Şahin
Doğum Yeri : Çankırı
Doğum Tarihi : 12.07.1982
Görev Yeri : Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp AD
Yabancı Dil : İngilizce
e-posta : ros18@mynet.com

<u>Tarih</u>	<u>Eğitim durumu</u>
1988-1993	Mustafa Necati İlkokulu
1993-1997	Kırıkkale Anadolu Lisesi
1997-2000	Kırıkkale Fen Lisesi
2000-2006	Ankara Üniversitesi Tıp Doktorluğu Lisans Eğitimi
2008-2009	Düzce Üniversitesi Halk Sağlığı Uzmanlık Eğitimi
2009- ...	Ufuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Uzmanlık Eğitimi

<u>Tarih</u>	<u>Akademik Ünvanları</u>
2006	Tıp doktorluğu lisans
2008	Acil Tıp Araştırma Görevlisi

<u>Tarih</u>	<u>İş Tecrübesi</u>
2008-2009	Kırıkkale 112 Acil Servis Ambulans Doktorluğu
2009-2014	Ufuk Üniversitesi Dr.Rıdvan Ege Hastanesi Acil Servis