



T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

**HEPSİDİN ST ELEVASYONSUZ MİYOKARD
ENFARKTÜSLÜ HASTALARDA YENİ BİR KARDİYAK
MARKIR OLABİLİR Mİ?**

MEHZAT ALTUN

**YÜKSEK LİSANS TEZİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

KAHRAMANMARAŞ – 2012

T.C.
KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

HEPSİDİN ST ELEVASYONSUZ MİYOKARD
ENFARKTÜSLÜ HASTALARDA YENİ BİR KARDİYAK
MARKIR OLABİLİR Mİ?

MEHZAT ALTUN

Bu tez,
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında
YÜKSEK LİSANS
derecesi için hazırlanmıştır.

KAHRAMANMARAŞ – 2012

Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi **Mehzat Altun** tarafından hazırlanan “**HEPSİDİN ST ELEVASYONSUZ MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ HASTALARDA YENİ BİR KARDİYAK MARKIR OLABİLİR Mİ?**” adlı bu tez, jürimiz tarafından 06/03/2012 tarihinde **oy birliği** / **oy çokluğu** ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

Ünvan, Ad ve Soyad (DANIŞMAN)
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı/
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Doç. Dr. Metin Kılınç

Ünvan, Ad ve Soyad (ÜYE)
Biyokimya Anabilim Dalı/
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi

Doç. Dr. Fatma İnanç Tolun

Ünvan, Ad ve Soyad (ÜYE)
Kardiyoloji Ana Bilim Dalı/
Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi
Tıp Fakültesi

Doç. Dr. Gürkan Acar

Yukarıdaki imzaların adı geçen öğretim üyelerine ait olduğunu onaylarım.

Prof. Dr. Mehmet Akif KILIÇ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

TEZ BİLDİRİMİ

Tez içindeki bütün bilgilerin etik davranış ve akademik kurallar çerçevesinde elde edilerek sunulduğunu, ayrıca tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu çalışmada orijinal olmayan her türlü kaynağa eksiksiz atıf yapıldığını bildiririm.

Mehzat ALTUN

Bu çalışma Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Bilimsel Araştırma Proje Yönetim Birimi tarafından desteklenmiştir.

Proje No: 2011/3-24 YLS

ÖZET

HEPSİDİN ST ELEVASYONSUZ MİYOKARD ENFARKTÜSLÜ HASTALARDA YENİ BİR KARDİYAK MARKIR OLABİLİR Mİ?

BİYOLOG, MEHZAT ALTUN

YÜKSEK LİSANS TEZİ, TIBBİ BİYOKİMYA ANA BİLİM DALI

TEZ YÖNETİCİSİ: DOÇ. DR. METİN KILINÇ

Bu çalışmada hepsidinin ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsli hastalarda yeni bir kardiyak belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık. Çalışmaya acil servise akut koroner sendromu destekleyici göğüs ağrısı, çarpıntı ve nefes darlığı gibi bulgularla başvuran hastalar alındı, hastalardan başvuru anında ve 6.saatte hepsidin ve troponin düzeyi bakıldı, troponin düzeyinde Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Amerikan Kardiyoloji Derneği (ACC) 'ne göre yükselme olan hastalar NSTEMİ olarak kabul edildi ve 70 hasta çalışmaya dahil edildi. Başvuru anında ve 6. saatte bakılan troponin düzeyinde istatistiksel olarak anlamlı artış saptanırken, hepsidin düzeyinde anlamlı artış sağlanmadı. Bu çalışma olgu sayısına göre hepsidinin NSTEMİ' da kardiyak belirteç olarak kullanılmasının uygun olmayacağı düşünüldü.

Anahtar sözcükler: hepsidin, NSTEMİ, troponin

ABSTRACT

CAN HEPCIDIN BE A NEW CARDIAC MARKER IN NON ST ELEVATION MYOCARDIAL INFARCTION?

BIOLOGIST, MEHZAT ALTUN

ASSERTATION THESIS, DEPARTMENT OF BIOCHEMISTRY

THESIS CONSULTANT: DOÇ. DR. METİN KILINÇ

In this study our aim was to evaluate usefulness of hepcidin as a cardiac marker in non ST elevation myocardial infarction. This study included patients who presented to emergency department with symptoms suggesting acute coronary syndrome such as chest pain, palpitations, and dyspnea. Levels of hepcidin and troponin were measured at admission and at 6th hour. Elevation of troponin level according to European Society of Cardiology (ESC) and American College of Cardiology (ACC) criteria were accepted as non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI) and 70 patients were included in this study. Troponin levels measured at time of admission and at 6th hour were statistically significant, but hepcidin levels measured at time of admission and at 6th hour were not. Our study, in the number of cases, hepcidin will not be appropriate to use it as a cardiac marker in NSTEMI.

Keywords: hepcidin, NSTEMI, troponin

TEŞEKKÜR

Lisansüstü eğitimim süresince bilgi ve deneyimleriyle, eğitime olan katkıları ile tez çalışmamdaki yardım ve desteklerinden dolayı değerli hocam Doç. Dr. Metin Kılınç'a, bu süre içinde bana bilgilerini aktaran değerli hocam Doç. Dr. Fatma İnanç Tolun' a teşekkürlerimi sunarım.

Tez konusunda bana yardımcı olan değerli kardiyoloji hocası Doç. Dr. Gürkan Acar' a teşekkürlerimi sunarım. Çalışmada yardımcı araştırmacı olan ve hastalarla ilgilenen eşim uzman Doktor Burak Altun'a ve biricik kızımız Bade' ye teşekkür eder, sevgilerimi sunarım.

Mehzat ALTUN

İÇİNDEKİLER:

ÖZET.....	I
ABSTRACT.....	II
TEŞEKKÜR.....	III
İÇİNDEKİLER.....	IV
TABLO LİSTESİ.....	VII
ŞEKİL LİSTESİ.....	VIII
KISALTMALAR.....	IX
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	2
2.1. Hepsidin.....	2
2.1.1. Yapısı.....	2
2.1.2. Üretim.....	3
2.2. Etki Mekanizması.....	3-4
2.3. Hepsidin ve Anemi.....	5-6
2.4. Hepsidin ve İnflamasyon.....	6-7
2.5. Kronik hastalık/İnflamasyon Anemisi Hepsidin.....	8-10
2.6. Koroner arter hastalığı ve hepsidin.....	10
3.1. Koroner Arter Hastalığı.....	11
3.1.1. Tanım.....	11
2.1.2. Epidemiyoloji.....	12
3.1.3. Arter Duvarının Anatomisi.....	12

3.1.4. Ateroskleroz Gelişiminin Patofizyolojisi.....	13
3.1.4.1. Endotel disfonksiyonu.....	13-14
3.1.4.2. İnfiltrasyon.....	14
3.1.4.3. İnflamasyon.....	15
3.1.4.4. Proliferasyon.....	15
3.1.4.5. Plak progresyonu.....	15
3.1.4.6. Plak rüptürü.....	15
3.2. Ateroskleroz Lezyonların Sınıflaması.....	16-17
3.2.1. Amerikan Kalp Birliği Sınıflaması.....	16-19
3.3. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri.....	20
3.4. Akut Koroner Sendromlar	21
3.4.1. Kararsız Anjina Pektoris.....	22-24
3.4.2. ST Elevasyonu Olmayan Myokard İnfarktüsü.....	25-26
3.4.3. Biyokimyasal belirteçler.....	26-27
3.4.2.1. NSTEMİ’da prognozu etkileyen faktörler	27-28
3.4.2.2. NSTEMİ’da kullanılan risk skorlama sistemleri	29
3.4.2.2.1. PURSUIT risk skoru.....	29
3.4.2.2.2. GRACE risk skoru.....	30
3.4.2.2.3. TIMI risk skoru.....	31
3.4.3. AKS’de Tedavi Yaklaşımı.....	32
3.4.3.1. Medikal tedavi	32
3.4.3.1.1. Anti iskemik ajanlar.....	32-33

3.4.3.1.2. Anti koagulan ajanlar	33-34
3.4.3.1.3. Anti trombosit ajanlar	34-35
3.4.3.1.4. ACE inhibitörleri.....	36
3.4.3.1.5. Anjiyotensin-II reseptör blokerleri.....	36
3.4.3.1.6. Aldosteron reseptör antagositleri.....	36
3.4.3.1.7. Lipid profili ile ilgili girişimler	37
3.4.3.2. Konservatif strateji.....	37
3.4.3.3. Acil invazif strateji.....	38
3.4.3.4. Erken invazifstrateji.....	38
4. İmmünolojik Teknikler.....	39-42
4.1. Elisa.....	42-44
5. MATERYAL VE METOD.....	44-50
6. BULGULAR.....	51-52
7. TARTIŞMA.....	52-53
8. SONUÇ.....	54
9. KAYNAKLAR.....	55-63
9. ÖZGEÇMİŞ.....	64

TABLO LİSTESİ

Tablo 1: Koroner arter hastalığı risk faktörleri Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

Tablo 2: USAP Braunwald sınıflaması

Tablo 3: Kararsız anjina pektoriste kısa dönem MACE riskini gösteren klinik risk skorlaması

Tablo 4: USAP/NSTEMI de Yüksek riski gösteren klinik biyokimyasal ve KAG sonucunu içeren parametreler

Tablo 5: PURSUIT Risk Skoru PURSUIT risk skoru hesaplamasında kullanılan parametreler

Tablo 6: GRACE Risk skoru parametreleri

Tablo 7: TIMI risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0–7 puan)

Tablo 8: NSTEMI hastalarının ad-soyad, yaş, cinsiyet veri durumları ile TNI ve HEPSİDİN sonuçları

Tablo 9: Hastaların 0. ve 6. Saatte hepsidin ve troponin seviyeleri

Tablo 10: Kadın hastaların 0.saatte ve 6.saatte hepsidin ve troponin seviyeleri

Tablo 11: Erkek hastaların 0.saatte ve 6.saatte hepsidin ve troponin seviyeleri

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1: Hepsidinin feedback mekanizması

Şekil 2: Hepsidinin başlıca fonksiyonu

Şekil 3: Kronik hastalık anemisinin mekanizması ve hepsidinin rolü

Şekil 4: TEKHARF verilerine göre ülkemizde koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner ölümleri gösteren şema.

Şekil 5: 5A: Tip I Aterosklerotik Lezyonların Progresyonu (A-Endotel Geçirgenliği, B-Lökosit Göçü, C-Lökosit Adhezyonu)

5B: Tip VI Aterosklerotik Lezyonların Progresyonu (A-Plak Ruptürü, B-Fibröz Plak Kalınlaşması, C-Plak Kanaması)

Şekil 6: Aterosklerotik plak evreleri

Şekil 7: Koroner Arter hastalığında klinik tablo ve koroner lezyon ilişkisi

Şekil 8: Antijen-antikor birleşmesinde rol oynayan bağlar

Şekil 9: Antijen-antikor birleşmesinin dönüşümünü gösteren şema

Şekil 10: Antijen ve antikorların değişik oranlarda birleşimini gösteren şema

Şekil 11: Konsantrasyon-O.D. standart eğrisi

KISALTMALAR

USAP	Kararsız angina pektoris
NSTEMI	ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü
IL	İnterlökin
LEAP	Karaciğerden eksprese edilen antimikrobiyal peptid
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
KHA	Kronik Hastalık Anemisi
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
TDBK	Toplam demir bağlama kapasitesi
KAH	Koroner Arter Hastalığı
NO	Nitrik Oksit
ADMA	Asimetrik Dimetil Arjinin
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
EKG	Elektrokardiyografi
AFH	Anfraksiyone heparin
DMAH	Düşük molekül ağırlıklı heparin
ACE	Anjiotensin dönüştürücü enzim
ARB	Anjiotensin reseptör blokleri
SV	Sol ventrikül
EF	Ejeksiyon fraksiyonu

CRP	C reaktif protein
AKS	Akut koroner sendrom
MI	Miyokard infarktüsü
DMT	Divalent metal taşıyıcı
TGF	Transforming büyüme faktörü
LPS	Lipopolisakkarit
DM	Şeker hastalığı
STEMI	ST elevasyonlu miyokard infarktüsü
TNI	Troponin I
TNT	Troponin T
KKB	Kalsiyum kanal blokerleri
HIT	Trombositopeni
PKG	Perkütan koroner girişim
ASA	Asetil salisilik asit
GP	Glikoprotein
TG	Trigliserid
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
ACC	Amerikan Kardiyoloji Derneği
O.D.	Optik densitometre
ELİSA	Enzim bağlantılı immünosorbent analiz

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Hepsidin, başlıca karaciğerde sentezlenen dolaşımda bulunan bir antimikrobiyal peptiddir. Hepsidin, demirin karaciğerdeki depolardan ve makrofajlardan mobilizasyonunu önler ve diyetle alınan demirin düzenlenmesinde katkıda bulunan önemli bir peptiddir. Demirin, demir aşırı alımına bağlı kardiyomyopati, aterosklerozis ve miyokardiyal iskemi – reperfüzyon hasarı gibi kardiyak hastalıkların patogenezinde var olduğu bilinmektedir. İnflamasyon, hepsidin yapımının artmasına neden olmaktadır. Hepsidin bir akut faz proteini olup, inflamasyon sürecinde demir metabolizmasında görülen değişikliklerde aracı olabilir. İnterlok 6 (IL-6) artışı ile anemi arasındaki bağlantı bilinmektedir. IL-6, hem insanlardaki hem de hayvanlardaki inflamasyon sürecinde hepsidin yapımını arttırarak serum demirinin azalmasına neden olmaktadır. Diyaliz hastalarında fonksiyonel demir eksikliği, düşük derecede inflamasyon ve anemi hepsidin düzeyinin artmasına neden olabilmektedir. Hepsidin, karaciğerde daha çok olmakla birlikte insan kalbinde de bulunmaktadır. Hepsidin fare kalbinde de bulunmuştur ve hipoksi ve inflamasyonla regüle olduğu saptanmıştır. Kararsız Angina Pektoris (USAP) ve ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) damarın trombüs tarafından tam olarak tıkanmadığı fakat plak erozyonu, distal embolizasyon ve tromboz eklenmesi gibi durumlarda meydana gelir. ST elevasyonlu miyokard enfarktüsünden çekilen elektrokardiyografide ST elevasyonu olmaması ile ayrılır. NSTEMİ ve USAP ise kardiyak belirteçlerin (özellikle troponin) pozitifliğine bağlı olarak birbirinden ayrılır. Biz bu çalışmada NSTEMİ' lı hastalarda hepsidinin kardiyak belirteç olarak kullanılabilirliğini araştırmayı amaçladık.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Hepsidin

2.1.1. Yapısı:

Hepsidin, son zamanlarda keşfedilen küçük, sisteinden zengin katyonik bir peptid olup birbirinden bağımsız iki araştırmacı grup tarafından yeni bir antimikrobiyal peptid olarak izole edilmiştir. Antimikrobiyal özellikteki bu peptidin karaciğerden sentez edildiği bulununca karaciğerden eksprese edilen antimikrobiyal peptid-1 (LEAP-1) ismi verilmiştir. Oysaki Park ve arkadaşları (1) bu peptidi insan idrarından izole edince 'hepsidin' olarak isimlendirmişlerdir (hep atic bacteri cid al prote in). Demir metabolizmasıyla hepsidinin bağlantısını Nicolas ve arkadaşları (2) ve Pigeon ve arkadaşları (3), omurgalılarda göstermişlerdir. Nicolas ve arkadaşları (2) tamamen şans eseri farelerde hepsidin geninin demir metabolizmasında rol oynadığını bulmuşlardır. Onlar glikoz metabolizmasına bağlı transkripsiyon faktör USF2 (upstream stimulatory factor 2)'yi nakavt fareler üzerinde çalışırken beklenmedik bir şekilde demirin aşırı yüklenmesi olmuştur. Bu farelerde UFS2 geni yerine hepsidin geninin bozulduğunu bulmuşlardır. Pigeon ve arkadaşları (3) ise demir upregulasyon genini araştırırken farelerde demir eksikliğinde azalan ve demir yüklenmesinde artan hepsidin mRNA'yı farelerden exprese etmişlerdir. Hepsidinin dolaşımdaki biyoaktif olan formu sadece karboksi terminal kısımdan oluşur (25, 22 ve 20 amino acid içeren peptidler) (3,4). Son prohormon işleminin kesin yeri bilinmez. Olgunlaşmış hepsidinin normal serum düzeylerine ait güvenilir bilgi hala mevcut değildir (20, 22 ve 25 aminoasit). Ancak 60 aminoasitten oluşan prohepsidin serumda kolaylıkla tespit edilebilir (5). Hepsidin-25, matür hepsidinin başlıca formu olup konvertazlar tarafından prohepsidine bölünür. Hepsidin-20 ve hepsidin-22 konvertazlar tarafından prohepsidinden direkt üretilebilir veya indirekt olarak hepsidin-25'in indirgenmesiyle üretilebilir. Hepsidin-25 hem demir metabolizmasının düzenleyiciliğine hem de antimikrobiyal özelliklere sahiptir. Hepsidin-22'nin in vitro ortamda güçlü antimikrobiyal aktivitesi vardır. Fakat hepsidin-20'nin hiçbir demir düzenleyici fonksiyonu tanımlanmamıştır. Hepsidin-25 ve hepsidin-20 idrarda hepsidinin major formuyken hepsidin-22 minör olarak bulunur (1).

2.1.2. Üretim:

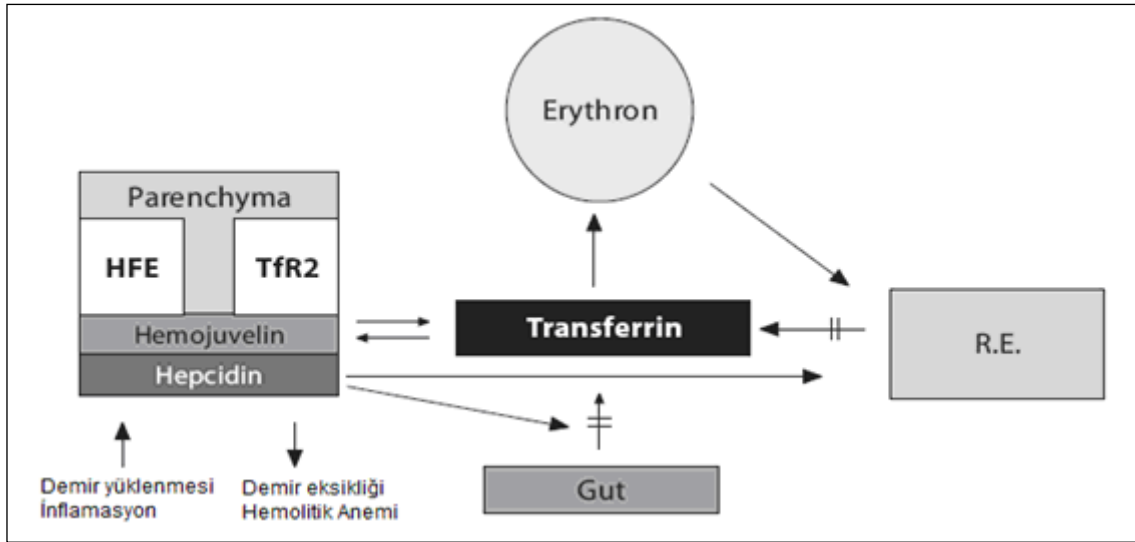
Hepsidin çoğunlukla karaciğerden sentez edilir, fakat azda olsa böbreklerden, kalpten, iskelet kasından ve beyinden de sentez edildiği gösterilmiştir. Kulaksız ve arkadaşları (5), karaciğerde yüksek hepsidin konsantrasyonunun sinüzoidlere ve merkezi venlere doğru azaldığını, hepatositlerin periportal bölgesinde yoğunlaştığını göstermişlerdir. Bu durum hormonal tip düzenlemeyle tutarlı durumdadır. Böbreklerin sadece hepsidin sentezinde rol oynamadığı ayrıca bu peptidin atılmasında da rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. Kulaksız ve arkadaşları (6) yaptıkları başka bir çalışmada memelilerin böbreğinde toplayıcı kanal ve tübüllerin epitelyal hücrelerinde intrensek peptid olarak hepsidin üretildiğini ve idrara luminal olarak salınabildiğini rapor etmişlerdir. Böbrekte hepsidin (demir düzenleyici rolü olan bu peptid hormonun) renal tübüler sistem içinde demir taşıyıcısı olan divalent metal taşıyıcısı (DMT-1) ile ilişkili olduğu bulunmuştur. DMT1 ekspresyonunun distal tübül ve toplayıcı kanal epitelyal hücrelerin apikal kutbunda en yüksek olduğu ve bu bölgelerde hepsidin de bulunduğu gösterilmiştir. Kulaksız ve arkadaşları (6), hepsidin böbrekte demir transportunun düzenlenmesinde karmaşık bir rol oynadığını ortaya koymuşlar ve onlar Revers Transkriptase-Polimerase Chain Reaction (RT-PCR) deneysel çalışmalarında hepsidin böbrekte intrensek olarak üretildiğini göstermişlerdir.

2.2. Etki Mekanizması:

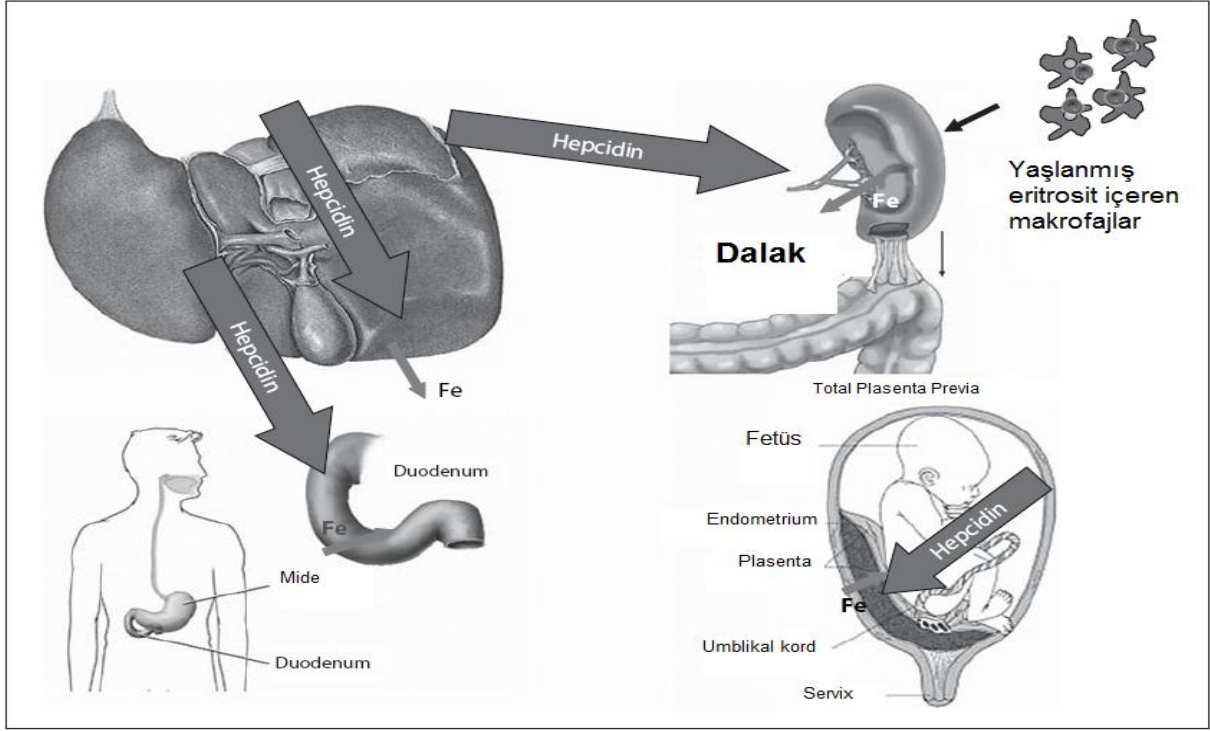
Hepsidin etki mekanizması ile ilgili önemli gelişmeler sağlanmıştır. Şimdilik bilinenler hepsidin başlıca fonksiyonunun demir metabolizmasının homeostatik düzenlemesini yaptığı, enflamasyon ve konak savunmasında da aracı olduğudur.

Hepsidin ve demir metabolizması arasındaki ilişkiyi gösteren ilk çalışma, Pigeon ve arkadaşları (3), Nicolas ve arkadaşları (2) tarafından yapılmıştır. Hepsidin genini deneysel olarak demir yüklenmiş farelerin karaciğerinde aşırı yapıldığını göstermişlerdir. Yapılan çalışmalarda hepsidin nakavtlı farelerde demir aşırı yüklenmesinin olduğunu görmüşlerdir (2). Hepsidin injekte edilmesi barsaktan demir emilimini inhibe etmiştir (7). İnsanlarda demir alımının olması idrardan hepsidin sekresyonunu arttırmıştır (8). Bütün bu gözlemler makrofajlardan demir salınımında ve barsaklardan demir emiliminde hepsidin negatif düzenleyici rol oynadığını

göstermiştir (Şekil 1). Transjenik fare modellerinden elde edilen kanıtlar hepsidinin etkin negatif düzenleyici olduğuna işaret etmektedir. İnce barsaktan demir Emilimi, plasentaya demir transferi ve makrofajlardan demir salınımı gibi (9). Hepsidinin net etkisi; diyetle alınan demir Emilimini azaltmak, makrofajlardan ve karaciğerdeki depolardan demirin salınımını azaltmaktır. Doğal olarak hepsidin ortamda olmadığında enterositler ve makrofajlardan demir salınımı üzerindeki negatif etkinin kaybolmasına bağlı demir kaybı olacaktır ve bunu takiben dolaşımda demir aşırı yüklenmesi olur (Şekil 2).



Şekil 1: Hepsidinin feedback mekanizması



Şekil 2: Hepsidin başlıca fonksiyonu

2.3. Hepsidin ve Anemi:

Diyetle alınan veya hemoglobinden tekrar dolaşıma katılan demirin çoğu kırmızı kan hücrelerinin yapımı için yönlendirilmektedir. Nicolas ve arkadaşları (10), hepsidini kodlayan genin anemi, hipoksi ve inflamasyon tarafından düzenlendiğini bulmuşlardır.

Yine bu çalışma göstermiştir ki, hepsidin sentezinin downregülasyonunu hipoksi tek başına tetikleyebilir ve 5500m yüksekliği taklit eden hipobarik hipoksi odalarında barındırılan farelerde hepsidin hızlı bir şekilde azalış göstermiştir. Oksijen kullanım yollarındaki enzimlerin çoğu demir bağımlıdır. Bundan dolayı hipoksi benzeri olaylarda organizmaların demir içeriğinin düşük olduğu bulunmuştur. Deneysel olarak oluşturulan inflamasyonun, dramatik olarak hepsidin sentezini arttırdığı ve serum demirini düşürdüğü gözlenmektedir (31). Hipoksi, yetişkin böbreği ve fetus karaciğeri tarafından yapılan eritropoietin üretimi için birincil düzenleyici sinyaldir. Eritropoietinin karaciğer hepsidin gen sentezini downregüle ettiği rapor edilmiştir (11).

Hepsidindeki azalma daha fazla demirin barsaktan emilmesine, hepatosit ve makrofajlardaki depolardan salınmasına yol açmaktadır. Sonuç olarak; hepsidin karaciğerde yapılan bir akut faz proteini olup, doğrudan demir metabolizması ile ilişkili görünmektedir. Hepsidinin demir metabolizmasındaki rolünü onaylayan birçok çalışma deney hayvanlarında gerçekleştirilmiştir. Demirden fakir diyetle beslenenler, anemi ve hipoksi durumu hepsidin yapımının azalmasıyla ilişkiliyken; hepsidin yapımının akut inflamasyonla artışı bilinen bir durumdur (9,10). Hepsidin bir akut faz proteini olup, vücut demir depolarını sınırlamak, mikroorganizmaların istilasına talep ettiği demiri engellemek için sentezlenir. Ancak bu onun vücudun demir ihtiyacına nasıl cevap verdiğini tam olarak açıklamaz.

2.4. Hepsidin ve İnflamasyon:

Daha önce de bahsedildiği gibi hepsidini kodlayan gen aynı zamanda inflamasyon tarafından düzenlenmektedir. Karaciğer tarafından yapılan hepsidin, konak savunması ve inflamasyon arasındaki demir metabolizmasında önemli bağlantıyı oluşturmaktadır. İnsanlarda karaciğer, doğal immün cevabın merkezidir ve konak savunmasıyla ilgili akut faz proteinleri olarak adlandırılan çok sayıda proteinin sentez artışından sorumludur. Akut faz proteinlerinden inflamasyon sürecinde en azından %25 oranında plazma konsantrasyonları artanlar ‘pozitif akut faz proteinleri’ veya azalanlar ‘negatif akut faz proteinleri’ olarak tanımlanmaktadır (12). Akut faz cevabı inflamasyona eşlik eden ana patofizyolojik fenomendir. Akut faz cevabı hem akut, hem de kronik inflamatuvar durumlara eşlik eder. Bunlar enfeksiyon, travma, infarkt, inflamatuvar artritler ve neoplazmlar gibi durumlardır. Hepsidin sentezi inflamasyon ve enfeksiyon süresince belirgin olarak artmakta ve serum demiri azalmaktadır (10).

İnflamasyon sürecini takiben sitokinler, başlıca makrofajlar ve monositler tarafından yapılır. Bunlar interlökin (IL)-6, IL-1, tümör nekrozis faktör (TNF), interferon ve transforming growth faktördür (TGF). IL-6’nın varlığı akut faz reaktanlarının başlıca indükleyicisi olup akut faz protein yapımını stimule etmektedir (13). Bu sitokin ailesi ayrıca karaciğerde albümin sentezini de inhibe etmektedir. Nemeth ve arkadaşları (8) IL-6’nın inflamasyon sürecinde hepsidin sentezinin anahtar tetikleyicisi olduğunu rapor etmişlerdir. Wrighting ve Andrews (14)’in yakın zamanda

yayınladıkları raporda inflamasyonda IL-6 sitokinin direkt olarak hepsidini indüklediği ve transkripsiyon 3'ün aktivasyonunu düzenlediğini göstermişlerdir.

Hepsidin, bir tip 2 akut faz proteindir. İnsanlarda LPS injeksiyonu ile IL-6'nın 3-4 saat içinde pik yaptığı dramatik bir artış görülmüştür (14). Bununla bağlantılı olarak en yüksek hepsidin atılımı 6 saat içinde gözlenmiştir ve ilk olarak demirde azalma olmuştur. Üstelik insanlarda IL-6 infüzyonu hepsidin artışıyla birlikte demir azalması ile sonuçlanmış ve Transferin Satürasyon İndeksi (TSAT) %30'dan daha fazla düşmüştür (8). İnflamatuar uyarıyla saatler içinde demir düzeyinde azalma gelişmiştir. Çoğu mikroorganizmanın metabolizması ve büyümesi için demir duyarlılığı zarif bir şekilde düzenlenmektedir.

Bakteriler, konak oksijen radikallerine karşı süperoksit dismutaz yapımı için demir gereksinimine ihtiyaç duyarlar (15,16). Ancak çevredeki demir konsantrasyonunun azalması, konağın mikroorganizma saldırısına karşı kendini savunması ve ideal şartlarda yaşamını sürdürmesi için oldukça önemlidir. Bu durum hem bakterinin hem de konağın üstesinden gelmesi gereken bir problemdir. Bakteri geliştirdiği siderophor'lar (yüksek affiniteli demir bağlayıcı moleküller) sayesinde konaktaki laktoferrin veya transferindeki demiri tekrar ele geçirir. Konağın geliştirdiği savunma mekanizmaları demir bağlayıcı protein yapımını arttırmak (örneğin: transferrin), diyetle alınan demir absorpsiyonunu düşürmek, mikroorganizma saldırısına karşı demir sekestre eden nötrofillerden apolaktoferrin salınımı yapmaktır. Hepsidin makrofajlardan apolaktoferrin sekestrasyonunu indükler, bu element bakteriden demiri çalar. Kanda ve hücre içindeki bakteri zayıf düşebilir ve biyofilmler gelişmeyebilir (17).

Hepsidin diğer savunma amaçlı olan antimikrobiyal peptidlere benzer. Bakterilerle karşılaştığında öldürücü bir antimikrobiyal peptiddir. Ancak diğer savunuculardan bazı yapısal farklılıkları vardır. Örneğin, karaciğer tarafından yapılır ve kemotaktik özellikleri bulunmaz (4). Hepsidin enfeksiyonların etkisini azaltır, kısmen antimikrobiyal etkisi olan, bir akut faz proteini olup demirin azalmasına neden olur (18). Farelerde hepsidin geninin bir NFκβ bağlayıcı bölgesi tanımlanmıştır. Sonuç olarak inflamasyon süreci, enfeksiyon ve muhtemelen kanser gibi olaylar hepsidini yükseltir ve enterositler, hepatositler ve makrofajlardan demir salınımını azaltır. Serum

demirindeki düşüş bakteri ve tümör hücreleri için kullanılabilir demirin azalmasına yol açmaktadır.

Hepsidin reseptörlerinin artması tümör hücrelerinin demir açlığından ölmelerini indükleyen tek mekanizma olabilir. Ancak uzun dönemde hepsidin tarafından indüklenen bu demirin azalması kronik hastalık anemisiyle sonuçlanmaktadır (8,19).

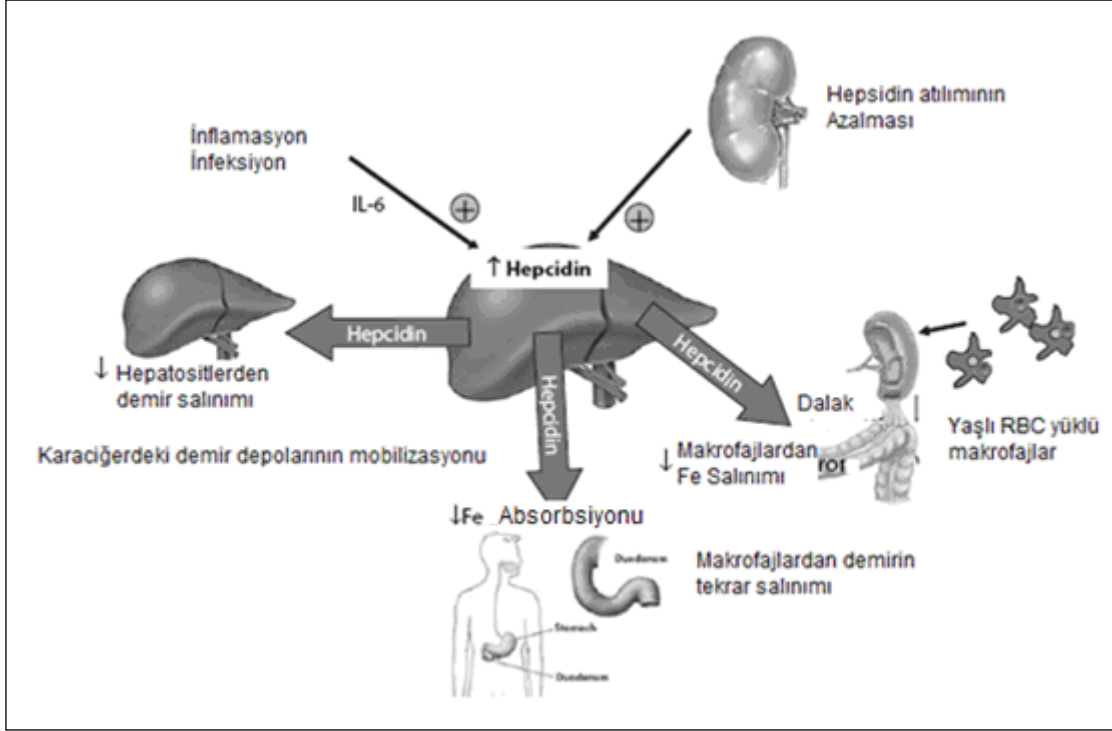
2.5. Kronik hastalık/İnflamasyon Anemisi Hepsidin:

Kronik hastalık anemisi (KHA) için kronik inflamasyon anemisi terminolojisi de kullanılır. Bu anemiye yol açan nedenlerin başlıcaları; enfeksiyonlar, inflamatuvar veya neoplastik hastalıklardır. Diğer gözlenen nedenler; ciddi travma, kalp hastalığı ve diyabeti olan hastalardır (20). Anemi tipik olarak normokromik, normositer ve hipoproliferatif bir anemidir. KHA'nin patogeneğinde; kırmızı hücre ömrünün azalması, anemiye eritropoietik cevabın körleşmesi ve demir metabolizmasının karışıklığı (örneğin; makrofaj demir yeniden kazanımının azalması, demir emilimini azalmasının yol açtığı eritroid öncüllerine demir sevkiyatının bozulması) yol açmaktadır. Serum demiri düşer, Toplam Demir Bağlama Kapasitesi (TDBK) normal veya düşük olabilir, inflamasyonlu hastalarda ferritinin normalden yüksek olması kafa karıştırıcı bir durumdur. KHA'nin moleküler temeli tam olarak anlaşılamamıştır. KHA'deki demir homeostazisinin düzenlenmesini sitokinler ve akut faz proteinleri etkilemektedir. Nicolas ve arkadaşlarının (10) 2002 yılında keşfettikleri hepsidin geninin anemiye, hipoksiye ve inflamasyona cevabı düzenlemekte olduğunu bulmuşlardır. Hepsidin ve KHA arasındaki bağlantı Fleming ve Sly (21) tarafından gösterilmiştir. Hepsidin bir akut faz proteini olup, inflamasyon sürecinde demir metabolizmasında görülen değişikliklerde aracı olduğunu göstermişlerdir.

İnterlökin (IL-6), hem insanlardaki hem de hayvanlardaki inflamasyon sürecinde hepsidin yapımını uyararak demir azalmasına neden olmak için gereklidir. Bu nedenle Nemeth ve arkadaşları (22) hepsidinin KHA'de anahtar aracı rol oynadığını ileri sürmüşlerdir. İnflamasyon süresince hepsidin yükselir, hematokrit düşer. Hematokritin bazale göre 3- 5 puan aşağı düşmesiyle oluşan yeni durum sonucundaki anemi nedeniyle hepsidin mRNA reseptör sayısı artmaktadır. Eritrositlerin sentezi büyük oranda demirin varlığına bağlıdır. Demirin yarısından fazlası hemoglobine bağlı

olarak bulunmaktadır. Plazma transferrin kompartmanı yaklaşık 3mg demir taşır. Transferine bağlı demir eritroid öncüllerinde hemoglobin sentezi için primer kaynaktır. Transferrin hergün yaklaşık 20 mg demir için geçiş kompartmanı olarak görev yapar. Bu demirin büyük bir kısmı yaşlanmış kırmızı kan hücrelerinden yeniden kazanımla olmakta ve eritropoez için yönlendirilmektedir. Demirin yeniden kazanılmasında en önemli yol; kemik iliğinde, karaciğerin kuppfer hücrelerinde ve dalakta lokalize retiküloendotelyal makrofajlar tarafından alınan yaşlanmış eritrositlerin yıkılmasıdır. Makrofajlardan demir çıkışı hepsidin düzenlediği ferroportin tarafından kontrol edilmektedir. Eritrositler lizise uğradığında hem-demiri hücre içine alınır. Demirin geri kazanımı sonuç olarak dolaşımdaki makrofajlardan ihraç yoluyla ve transferine yeniden bağlanma ile olur. Normal şartlarda her 3–4 saate bir serum demiri döngüsü olur.

İnflamasyon durumunda hepsidin tarafından yeniden kazanılan demir bloke edilir ve saatler içinde serum demirinin %25 oranında düştüğü gözlemlenebilir. Bu akut cevap muhtemel mikroorganizmaların istilasını ortadan kaldırır. Barsaktan emilen demirin 10- 20 kattan daha fazlası makrofajlardan kazanılır. İnflamasyon durumunda makrofaj ve enterositlerden demir salınımını hepsidin inhibe eder (Şekil 3).



Şekil 3: Kronik hastalık anemisinin mekanizması ve hepsidin rolü

İnflamasyonda gelişen anemi, inflamasyon/enfeksiyona karşı cevap olarak oluşan demirdeki azalmanın yan etkisidir. Üstelik son zamanlardaki çalışmada Dallalio ve arkadaşları (23) hepsidin sadece demir metabolizması üzerine etkisi olmayıp, inflamasyondaki aneminin gelişmesine de katkıda bulunduğunu rapor etmişlerdir. Bundan başka eritroid öncül hücre proliferasyonu ve yaşamını da inhibe etmektedir. Kronik inflamatuvar hastalıklar, örneğin; aterosklerozis demir metabolizmasını karıştırır. Böbrek yetersizliğinin tek başına aterosklerozis ve kardiyovasküler hastalık için bir risk faktörü olduğu rapor edilmiştir.

Bu duruma aynı zamanda inflamasyon da yol açabilmektedir. Demir eksikliği veya fonksiyonel demir eksikliği tanısı özellikle akut veya kronik inflamatuvar durumu olan hastalarda zordur. Çünkü demir metabolizmasındaki biyokimyasal belirteçlerin çoğu akut faz proteindir. Allen ve arkadaşlarının (24) ileri sürdüğü hipotez bu

hastalarda artmış inflamatuvar aktivite ve sitokin düzeyi nedeniyle daha yüksek dozlarda eritropoietine ihtiyaçları olduğudur. Bu nedenle proinflamatuvar sitokinlerle hepsidinin etkileşimi bu hastalarda fonksiyonel demir eksikliğine aracılık eder. Bu hastalardaki yükselmiş ferritin, kötü demir emilimi ve makrofajlardan demir salınımı bozukluğunu açıklamaktadır. Hepsidin (prohepsidin) yüksek düzeylerde KBY'deki anemide ve KHA'si olan hastalarda bulunmuştur (22).

2.6. Koroner Arter Hastalığı ve Hepsidin:

Hepsidin daha çok karaciğerde sentez edilmekle birlikte demir, hipoksi ve inflamasyonla regüle olmaktadır (10). Demirin, demir aşırı alımına bağlı kardiyomyopati, aterosklerozis ve miyokardiyal iskemi-reperfüzyon hasarı gibi kardiyak hastalıkların patogenezinde var olduğu bilinmektedir. Hepsidinin salınımı ve kalpteki rolü çok az bilinmektedir. Hepsidin, fare kalbinde de bulunmuştur ve inflamasyon ve hipoksi ile regüle olmaktadır (25). Akut miyokard enfarktüsülü hastalarda yapılan bir çalışmada hepsidin düzeylerinin ilk 4 saatte arttığı ve 7.gün normal seviyeye indiği izlenmiştir (26). Ayrıca kalp yetersizliği olan hastalarda hepsidin düzeylerinin azaldığı fakat anlamlılık düzeyine ulaşmadığı gözlenmiştir (27).

3.1. Koroner Arter Hastalığı

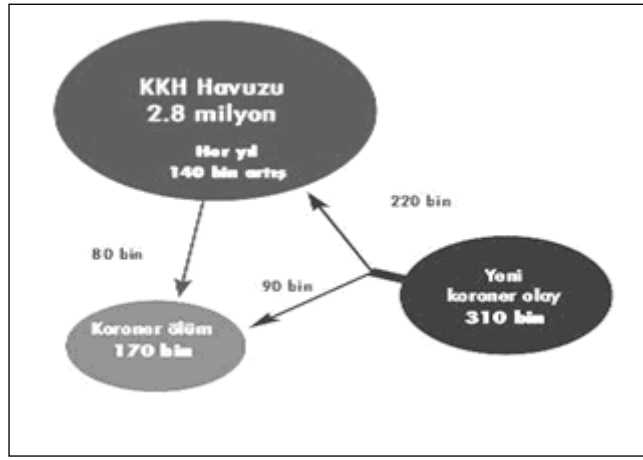
3.1.1. Tanımı:

Koroner kalp hastalığı, koroner ateroskleroza bağlı miyokarda gelen kan akımının azalması ile ortaya çıkan klinik durumdur (28). Koroner arter hastalarında ilk bakışta görülebilecek tek bir belirti ve bulgu sendromu yoktur. Göğüs rahatsızlığı kronik stabil angina, stabil olmayan angina, varyant angina, mikrovasküler angina ve akut miyokard enfarktüsü baskın semptomlardır. Öte yandan, KAH sendromları asemptomatik (sessiz) iskemi, konjestif kalp yetersizliği, kardiyak aritmiler ve ani ölüm gibi durumlardaki şekilde göğüs ağrısının hiç ya da belirgin olmadığı biçimde de ortaya çıkabilmektedir. Ayrıca tıkaçıcı koroner arter hastalığının aterosklerotik olmayan nedenleri de vardır; bunlar arasında koroner arterlerin konjenital anomalileri,

myokardial bridging, sistemik vaskülitlerle ilişkili koroner arterit, radyasyon kaynaklı koroner arterit yer alır (29).

3.1.2. Epidemiyoloji:

İskemik kalp hastalığı artık dünya çapında en önde gelen ölüm sebebidir ve gelecek on yılda, toplumun giderek yaşlanması, diyabet ve obezite gibi hastalıklardaki hızlı artışa bağlı olarak, KAH sıklığının da giderek artması beklenmektedir. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışması verilerine göre ülkemizde en sık görülen ölüm nedenleri arasında koroner arter hastalığı ilk sırayı almaktadır (şekil 4) (30).



Şekil 4: TEKHARF verilerine göre ülkemizde koroner kalp hastası sayısı, yıllık koroner olay ve koroner ölümleri gösteren şema

Framingham Kalp Çalışması verilerine göre 40 yaşından sonra hayat boyu semptomatik koroner arter hastalığı gelişim riski erkeklerde %49, bayanlarda %32'dir. Yetmiş yaşına ulaşanlarda, erkeklerde bu oran %35, bayanlarda %24'dür. 2001 yılında KAH tüm kardiyovasküler hastalıktan ölümlerin %54' ünü oluşturmuştur ve cinsiyet farkı olmaksızın ABD'de en sık ölüm nedeni olarak 5 ölümden 1'ine neden olmuştur (31). TEKHARF çalışması 2005–2006 yılı verilerine göre ülkemizdeki koroner arter hastalığı prevalansı, 2.75 milyon erkek ve kadını kapsadığı tahminine varılmıştır (32).

3.1.3. Arter Duvarının Anatomisi:

Sağlıklı arter; tunika intima, tunika media ve tunika adventisya adı verilen histolojik olarak farklı, üç ayrı katmandan oluşur. Lümeni çevreleyen en iç tabaka olan

tunika intima, endotel adı verilen tek sıralı hücre tabakası, subendotel bağ doku tabakası ve internal bazal membrandan oluşur. Arter endotel hücresi, vasküler hemostazda çok iyi derecede düzenlenen çok önemli mekanizmalara sahip olup arter hastalıklarının patogeneğinde sıklıkla hatalı çalışmaktadır (33).

Endotel hücresi ortadaki tabaka olan tunika media, internal elastik membrani çevreler ve bileşimi arterin tipine bağlı olarak değişir. Tunika mediada bulunan düz kas hücreleri esas olarak damar tonus ve kontraktilesini ayarlayan yapılardır. Arterin en dış tabakası olan tunika adventisya ise çevresinde bulunan bağ dokusu stroması ile devamlılık gösteren fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler, sempatik sinir uçları, kan damarları ve lenfatikleri içeren bir bağ dokusu tabakasıdır.

3.1.4. Ateroskleroz Gelişiminin Patofizyolojisi:

Ateroskleroz, aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte sistemik arterlerin etkilendiği kronik bir hastalıktır. Ateroskleroz primer olarak tunika intimadan başlar. İntima tabakasının endotel ve subendotelial bölgelerinde lipit birikimi, inflamatuvar hücre infiltrasyonu ve değişik derecelerde fibrozis izlenir. Epikardiyal koroner arterler vücutta ateroskleroza en yatkın damarlar olmasına karşın intramiyokardiyal arterler ateroskleroza oldukça dirençlidirler.

Aterosklerotik süreci başlatan olayların en fazla kabul göreni hasara tepki hipotezidir. Buna göre endotel disfonksiyonuna neden olan metabolik, toksik, mekanik, immünolojik mekanizmalar, yüksek homosistein düzeyleri ve enfeksiyonlar gibi nedenlerin bu süreci başlatabileceği söylenmektedir (34). Kan akımlarının ayrıldığı dallanma veya çatallanma noktalarından sonra arterlerin proksimal bölümlerinde lezyonların oluşma eğilimi erken lezyon gelişmesinin hidrodinamik bir tabanı olduğunu düşündürmektedir. Çok dallı olmayan arterler (örneğin internal meme arterleri veya radyal arterler) ateroskleroz geliştirme eğilimi göstermemektedir. Yapılan çalışmalarda ateroskleroz gelişiminin karmaşık bir yol izlediği görülmektedir (şekil 2) (28,35).

3.1.4.1. Endotel Disfonksiyonu:

Endotel, kan ve diğer dokular arasında aktif bir biyolojik ara birimdir. Endotel hücresi doğal veya yapay olarak uzun süreli temas sırasında kanı sıvı halde tutabilen az

sayıda yüzeyden biridir. Kanla bu hatırı sayılır geçimlilik kısmen endotel yüzeylerinde heparan sülfat salınmasına bağlıdır. Endotel hücrelerinin yüzeyi trombin moleküllerine bağlanan, S ve C proteinlerini aktive ederek anti-trombotik özellikler gösterebilir. Bir trombüs oluştuğu sırada normal endotel hücrelerinin yüzeylerinde güçlü fibrinolitik mekanizmalar harekete geçmektedir (33).

Arter ve venleri kaplayan tek tabakalı endotel dokusu, kan ile potansiyel olarak trombojenik subendotelyal dokular arasında damar içi pıhtılaşmaya karşı bir tabaka oluşturur. Endotel disfonksiyonu; damar duvarında kasılma ile gevşeme, protrombojenite ile antitrombojenite, proliferasyon ile antiproliferasyon arasındaki dengenin ve endotelin kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğinin (seçici geçirgenliğinin) bozulmasıdır (36).

Aterogenezin temel basamağı olan endotel disfonksiyonu, nitrik oksit (NO) üretimi veya sunumundaki azalma ile birlikte başlar. Aterojenik bir diyetle başlamakla özellikle kolesterol, doymuş yağ, küçük lipoprotein partikülleri intima içinde birikmektedir (37).

Lipoprotein partikülleri, arter intimasının proteoglikanlarına bağlanmakta ve topaklar halinde birikme eğilimi göstermektedir (38). İntima içinde biriken bu lipoprotein partikülleri, nitrik oksit sentaz enziminin inhibitörü olan asimetrik dimetil arjinin (ADMA)'nin endotel hücrelerine girişini artırarak NO seviyesinin azalmasına yol açar. Artmış serbest oksijen radikallerinin de NO moleküllerine bağlanması, NO'un inaktivasyonunu artırır.

Sonuç olarak; normal endotel hücresi genellikle lökositlerle adezyona direnç gösterirken endotel hücrelerinde hasar olduğunda damar duvarında lökositler endotele tutunmaya başlar, inflamasyon tetiklenir ve koroner kan akımını bozarak istenmeyen sonuçlara yol açan aterosklerotik lezyon gelişimi başlar.

3.1.4.2. İnfiltrasyon:

İltihabi durumlarda dahi lökositlerin endoteli geçmesi ancak postkapiller venüller yoluyla olabilmekteyken endotel yüzeyindeki integrin ve selektin moleküllerinin artması ile lökosit ve monosit infiltrasyonu kolaylaşmış olur. Böylece

lipit ve makrofajların arterin intima tabakasında birikmesi ile birlikte bu hücrelerin infiltrasyonu gerçekleşmiş olur.

3.1.4.3. İnflamasyon:

Daha önce arter intimasında toplanan monositler, burada lipit yüklü bir köpük hücresine dönüşebilmektedir. Bu hücrelerin çoğu LDL'ye ilişkin klasik hücre yüzeyi reseptörünü eksprese edebilmektedir. Ancak bu reseptör köpük hücre birikimini düzenlememektedir. Bu köpüksü hücrelerin birikmesi sonucu arteriyel lümeneye doğru çıkıntı oluşturan yağlı çizgilenmeler meydana gelir. Bu evrede hastalık eğer kan düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol seviyeleri düşürülür, yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) arttırılırsa halen geriye dönebilir ve endotel fonksiyonları tekrar kazandırılabilir.

3.1.4.4. Proliferasyon:

Ateromu başlatan erken dönem olayları, birincil olarak endotel disfonksiyonu ve lökositlerin bir araya toplanması ve birikimi, daha sonra ateromun daha karmaşık plaklara gelişmesi, düz kas hücrelerini ilgilendirmektedir. Düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve medya tabakasına göçü yağlı lezyonun üzerinde fibröz bir şapka oluşturur. Bu, tamamen geriye dönebilir olmayan karmaşık bir lezyondur. Vazovazorumun proliferasyonu lezyona kendi kan desteğini sağlar.

3.1.4.5. Plak progresyonu:

Devam eden plak ilerlemesi, lipit çekirdeğinin büyümesi ve nihayetinde plak içinde kalsifikasyon, kanama ve obstrüktif olmayan pıhtı formasyonu ile karakterizedir. Düz kas hücresi çoğalmasına ilaveten, bu hücrelerin ölümü de aterosklerotik plak komplikasyonlarına katkıda bulunmaktadır. Eksternal elastik lamina gerilerek, bu plak büyümesini iskemi görülmeden sınırlayabilir ama sonuçta arteriyel lümen fiziksel veya psikolojik stres dönemleri sırasında iskemi gelişmesine neden olacak kadar daralır. Bu iskemi sessiz olabilir veya anjinaya sebep olabilir.

3.1.4.6. Plak Rüptürü:

Plağın fibröz kapsülünün yırtılması; olasılıkla, plağın kabuğunun maruz kaldığı güç ile fibröz kapsülün direnci arasındaki orantısızlıktan kaynaklanmaktadır (39).

Rüptür olma ihtimali yüksek plakların; fibröz kapsülü ince, kollajen sentezi azalmış, lipit çekirdeği büyük ve düz kas hücresi azdır (40). Makrofajlardan salınan matriks metallo proteinazların etkisi ile incelen veya zayıflayan fibröz şapkaya plağın luminal yüzeyinden geçen kan akımının yaptığı gerilim eklendiğinde akut plak rüptürü görülebilir.

3.2. Ateroskleroz Lezyonlarının Sınıflaması

3.2.1 Amerikan Kalp Birliği Sınıflaması: Amerikan Kalp Birliği ateroskleroz lezyonlarını, ilerleme sürecini klinik sonuçlarla eşleştirerek 6 tipe ve 5 evreye ayırmıştır (şekil 5A-B).

EVRE 1:

Evre 1: Klinik bulgu vermezler. Tip I, II ve III lezyonlar bu evreye girerler.

Tip I: En erken lezyondur. Yeni doğanlarda saptanır. Az miktarda lipit birikimi ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir (şekil 5A).

Tip II: Makrofaj sayısı artmıştır, ek olarak az sayıda T lenfositleri, mast hücreleri ve lipit yüklü düz kas hücreleri bulunur.

Tip III: Klasik patolojide aterom diye nitelenen ilk lezyon tipidir ve ileride oluşacak klinik hastalığın bir göstergesi olarak kabul edilir. Küçük ekstrasellüler lipit depozitlerinin varlığı söz konusudur. Tip II lezyondan ayıran en önemli özelliği hücre dışı lipit birikintilerinin olmasıdır. Tip I-III lezyonlar daha sonraki lezyonların öncüleri olmasına karşılık klinik semptomaya yol açmazlar. Erken lezyon olarak ifade edilen bu lezyon tipi 12–14 yaş grubundaki çocukların % 65 inde bulunmaktadır (41).

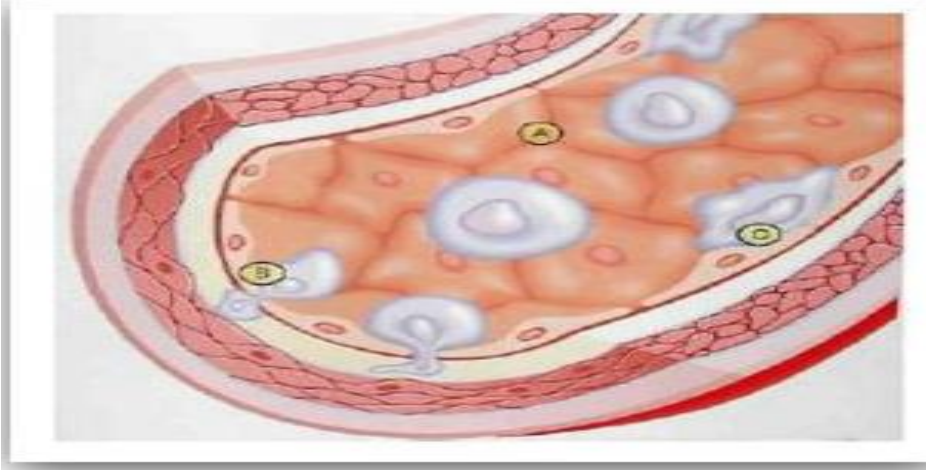
EVRE 2:

Semptom olmamasına karşın, artık bir aterom plağı oluşmuştur. Tip IV ve Tip Va lezyonları içerir. Bu lezyonlar komplike olmaya açıktır.

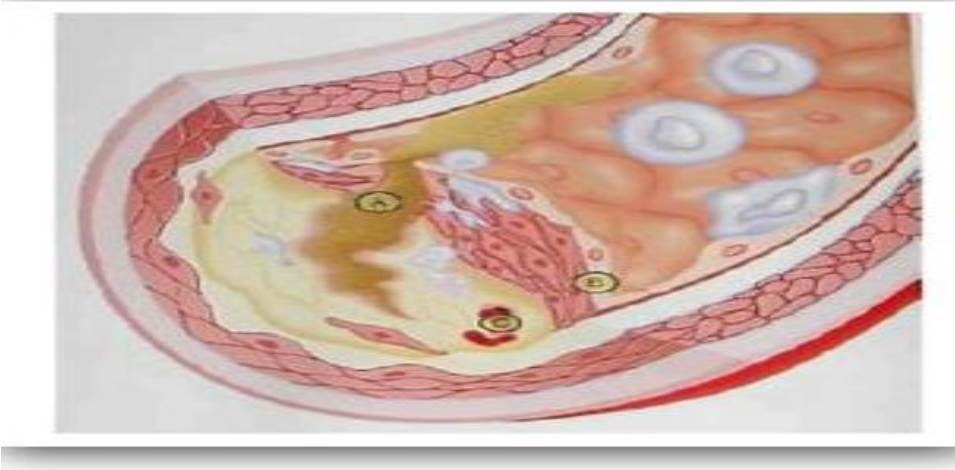
Tip IV: Hücre barındırmayan yağ havuzcuklarının görülmesidir. Bu havuzun etrafı düz kas hücreleri, inflamasyon hücreleri ve bağ dokusu ile sarılmıştır. Plak içinde

damarlaşma başlamıştır. Koroner arterin bir bölümünde tıkanıklık veya önemli stenoz geliştiği zaman yırtılmış tip IV lezyonlarda trombüs oluşumu söz konusudur. Tip IV lezyon genellikle yarım ay şeklinindedir ve damar duvarı kalınlığını artırır. Bu evrede orijinal lümen çapını korumak için arterde yeniden yapılanma oluşur (şekil 5B).

Tip Va: Temel zellik lipit çekirdek üzerinde ince bir fibröz başlık varlığıdır. Damarlanma bu evrede daha belirgindir.



Şekil 5A: Tip I Aterosklerotik Lezyonların Progresyonu(A-Endotel Geçirgenliği, B-Lökosit Göçü, C-Lökosit Adhezyonu)



Şekil 5B: Tip VI Aterosklerotik Lezyonların Progresyonu(A-Plak Ruptürü, B-Fibröz Plak Kalınlaşması, C-Plak Kanaması)

EVRE 3: Tip VI lezyonları içerir.

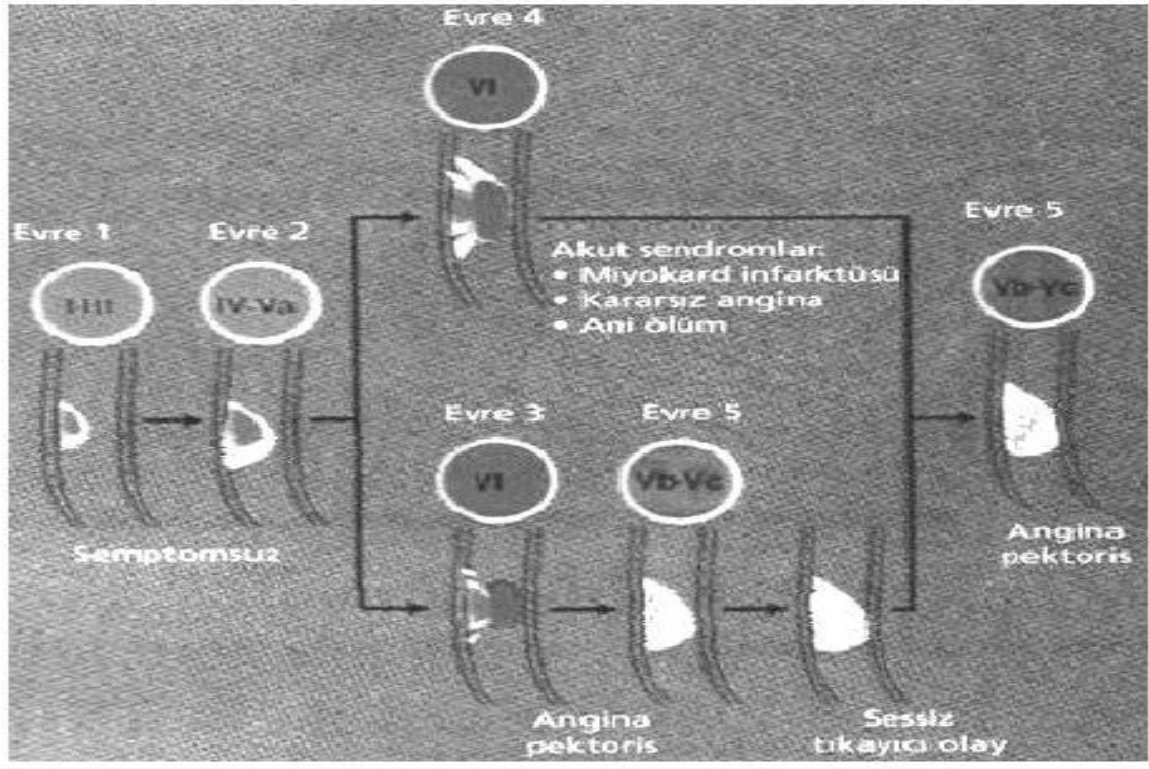
Tip VI: Evre 2 lezyonların rüptürü, fissürleşmesi, erozyonu, ülserasyonu ya da çok daha seyrek olarak yeni gelişen kapillerlerden kanama sonucu oluşur. Hasarlı plak üzerine trombüs oturur. Trombüs damarları tıkarsa evre 4 lezyon oluşur.

EVRE 4:

Bu evrede de akut komplike olmuş tip VI lezyonlar vardır. Tip VI lezyonun Evre 3'teki lezyondan farkı duvardaki trombüsün büyüklüğüdür. Bu lezyon trombüsü tıkaçıcıdır ve akut koroner sendroma neden olur (42).

EVRE 5: Tip Vb ve Vc lezyonlar bu evrede yer alırlar.

Tip Vb ve Tip Vc: Evre 3 ve 4'teki lezyonlarda hasarın onarımı ve duvarda oturan trombüsün organize olması sonucunda plağın boyutu büyür ve fibrotik tıkaçıcı lezyon türleri olan tip Vb ya da Vc lezyonlar olur (şekil 6).



Şekil 6: Aterosklerotik plak evreleri

3.3. Aterosklerotik Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri:

KAH'ın risk faktörleri ilk kez, 1948 yılında başlayan Framingham Kalp Araştırması'nda belirlenmiş ve daha sonra çok sayıda araştırmada doğrulanmıştır. Yukarıda tarif edilen koroner arter hastalığının patofizyolojisi her ne kadar primer olarak bir lipit bozukluğunu işaret etse de diğer risk faktörlerinin de önemli rolleri olduğu bulunmuştur (Tablo 1). Koroner arter hastalığı klasik risk faktörleri dışında CRP (43), homosistein (44), lipoprotein-a (45), fibrinojen, fibrin, D-Dimer yeni risk faktörleridir (28,46).

Tablo 1: Koroner arter hastalığı risk faktörleri (NCEP ATP III) (47):

1. **Lipit risk faktörleri** (LDL, Trigliseritler, Non-HDL Kolesterol, HDL düşüklüğü,

Aterojenik dislipidemi)

2. **Lipit dışı risk faktörleri**

A. Modifiye edilebilen risk faktörleri

a. Hipertansiyon

b. Sigara içiyor olmak

c. Diyabetes Mellitus

d. Fazla kiloluluk/Obezite

e. Fiziksel inaktivite

f. Aterojenik diyet

g. Trombojenik/ hemostatik durum

B. Modifiye edilemeyen risk faktörleri

a. Yaş

b. Erkek cinsiyeti

c. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

Koroner Arter Hastalığı İçin Bağımsız Risk Faktörleri (NCEP ATP III)

1. Yaş(erkeklerde ≥ 45 , kadınlarda ≥ 55)

2. Ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü

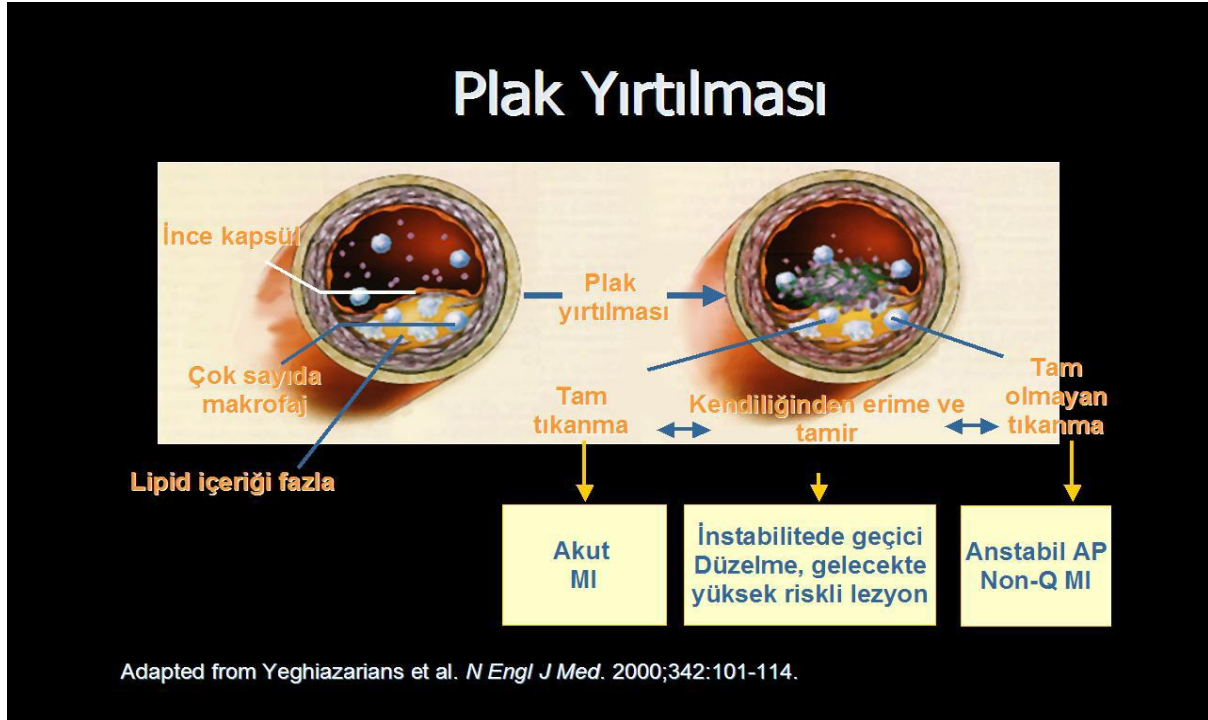
3. Sigara içiyor olmak

4. Hipertansiyon (Kan basıncı $\geq 140/90$ mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı)

5. Düşük HDL kolesterol (HDL < 40 mg/dl)

6. Yüksek LDL kolesterol (LDL ≥ 130 mg/dl)

HDL > 60 mg/dl ise risk hesaplamalarında bir risk faktörü çıkarılır (Çünkü HDL kolesterol yüksekliği koroner arter hastalığı riskini azaltır). DM varlığı, koroner arter hastalığı risk eşdeğeri olarak değerlendirilir.



Şekil 7: Koroner arter hastalığında klinik tablo ve koroner lezyon ilişkisi

3.4. Akut Koroner Sendromlar (AKS):

Akut koroner sendrom miyokard nekrozu ile beraber olsun ya da olmasın, koroner arter hastalığının kritik fazının açığa çıkması ile oluşan klinik tablonun genel adıdır. Altta yatan en yaygın patofizyolojik neden plak yırtılması ya da erozyonunu takiben gelişen trombus oluşumudur (şekil 5).

Plak erozyonu veya yırtılmasını embolizasyon ya da değişken derecelerde obstrüksiyon da izleyebilir. Klinik bulgular miyokard iskemisinin genişliği ve şiddetine göre değişir.

Akut koroner sendrom başlığı altında üç ayrı klinik tanımlama yapılmıştır:

1. Kararsız Anjina Pektoris (USAP) 2. ST Elevasyonu Olmayan Miyokard Enfarktüsü (NSTEMİ) 3. ST Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü (STEMİ)

3.4.1. Kararsız Anjina Pektoris (USAP):

Kararsız anjina pektoris tanımı genellikle hastanın başvuru anındaki klinik tablosuna dayanır. Stabil angina göğüs veya kolda derin, lokalize edilemeyen fiziksel egzersiz veya emosyonel stres ile başlayan, 5–15 dakika süren ve dinlenmekle veya dilaltı nitrogliserin ile hafifleyen sıkıntı hissi (nadiren ağrı olarak tariflenir) ile karakterizedir.

USAP ise üç özellikten en az birini içeren göğüs ağrısı olarak tanımlanır:

1- İstirahat halinde başlayan (veya minimal egzersiz ile) ve nitrogliserin verilmez ise sıklıkla 20 dakikadan uzun süren, 2- Yeni başlayan (son bir ay içinde) şiddetli, künt ağrı olarak tanımlanan, 3- Kreşendo tarzında (daha şiddetli, uzamış, öncekilerden daha sık) (48).

USAP/NSTEMİ heterojen bir hasta grubunu kapsadığı için klinik özelliklere dayanan sınıflama şekilleri daha kullanışlıdır. Hastalar akut iskemik atakta üç gruba ayrılır: Primer kararsız angina; anemi, enfeksiyon veya kardiyak aritmi gibi belirli tetikleyici faktörlere bağlı sekonder angina ve üçüncü grup post Mİ angina. Aynı zamanda iskeminin şiddetine göre de sınıflandırılmışlardır (akut istirahat ağrısı, subakut istirahat ağrısı veya yeni başlangıçlı şiddetli angina).

Bu sınıflama anjiografide görülen koroner trombus veya atektomi örneklerinin değerlendirilmesinde öngörü değerine sahiptir ve prognoz değerlendirmesinde kullanılır (tablo 2).

Tablo 2: USAP Braunwald sınıflaması

KLASİFİKASYON	A: Sekonder USAP	B: Primer USAP	C: Post MI (<2hf)
I. Yeni başlangıçlı ya da artan anjina	IA	IB	IC
II. Subakut rest anjina (>48 saat)	IIA	IIB	IIC
III. Akut istirahat anjinası(48 saat içinde)	IIIA	IIIB	IIIC

Tedavi yoğunluğuna göre:	
Kronik stabil anjina için tedavi almayan / minimal tedavi alanlar	1
Kronik stabil anjina için standart tedavi alırken oluşan anjina	2
Maksimal anti-iskemik tedaviye rağmen ağrısı olanlar	3

USAP/NSTEMİ tek bir nedene bağlı bir hastalık olmaktan çok klinik bir sendrom olduğu için etiyolojik bir yaklaşım önerilmiştir. Yine USAP/NSTEMİ gelişimine yol açan beş patofizyolojik yol vardır:

1. Plak rüptürü veya erozyonu üzerine oturan tam tıkaçıcı olmayan trombüs (bu en sık nedendir),
2. Dinamik obstürüksiyon (koroner spazm),
3. İlerleyici mekanik daralma,
4. İnflamasyon ve/veya enfeksiyon,
5. Sekonder anstabil angina (artmış miyokard oksijen kullanımı ya da azalmış sunumla ilişkilidir).

Tablo 3: Kararsız anjina pektoriste kısa dönem MACE riskini gösteren klinik risk skorlaması (49).

özellik	Yüksek risk Aşağıdaki özelliklerden en az biri var	İntermediate risk Yüksek risk özellikleri yok aşağıdaki özelliklerden biri var	Düşük risk Yüksek ve intermediate risk özellikleri yok Aşağıdaki özelliklerden biri var
Hikaye	İskemik semptomların 48 saat içinde hızlanması	Daha önce MI, periferik yada serebrovasküler hastalık, CABG hihayesi Aha önce aspirin kullanımı	
Ağrı özelliği	Devam eden istirahat ağrısı (>20 dk)	Düzelmiş >20 dk istirahat anginası Dil altı NTG ile veya istirahatle geçen >20 dk istirahat anginası Nokturnal angina Son iki haftada yeni başlayan ilerleyici klas III-IV angina	Angina sıklığı, şiddeti ve süresinde artış Düşük eforda başlayan angina 2 hafta ile 2 ay arasındaki süreden beri olan angina
Klinik bulgular	Kalp yetersizliği bulguları, hipotansiyon, bradikardi, taşikardi Yaş > 75	Yaş > 70	
EKG	İstirahat anginası ile birlikte > 0,5 mm ST segment değişikliği Yeni LBBB	T dalga değişiklikleri Patolojik Q dalgası Kalıcı < 1mm ST değişiklikleri (birçok lead grubunda)	Normal ya da değişmeyen EKG
Kardiyak belirteçler	Kardiyak TnT, TnI veya CK-MB artışı TnT yada TnI > 0,1 ng/ml	Hafif artmış kardiyak TnT, TnI yada CK-MB 0,01<TnT<0,1 ng/ml	normal

Bu özelliklerde göğüste iskemik tipte sıkıntı hissi, sıklıkla uzamış istirahat ağrısı olan hastaların serum kardiyak belirteçlerine bakılarak miyokard nekrozunun tespit edilmesi ile NSTEMİ tanısı konulur.

3.4.2. ST Elevasyonu Olmayan Miyokard Enfarktüsü (NSTEMİ):

USAP ve NSTEMİ aynı patofizyoloji ile oluşmaktadır. Sorumlu lezyon, sıklıkla yırtılmış veya erozyona uğramış plak içinde tam tıkanıklığa yol açmayan trombosit zengin, beyaz trombüstür (50). EKG'de ST-segment çökmesi, geçici ST segment yükselmesi (<20 dk) veya T dalga değişiklikleri görülebilir. Son birkaç yıldır akut miyokard enfarktüsü tanısı için Dünya Sağlık Örgütü'nün önerdiği kriterler kullanılmaktadır. Bu kriterler: 1- Tipik iskemik göğüs ağrısı, 2- (Yeni Q dalgasının gelişimini de içeren) Tipik EKG paterni, 3- Miyokardiyal hasar belirteçlerinin serumda tipik artış ve azalmasıdır.

Bununla beraber, serum troponin düzeylerinin miyonekrosis için CK-MB düzeylerinden daha duyarlı ve özgün oluşunun tespiti üzerine European Society of Cardiology ve American College of Cardiology/American Heart Association bir araya gelerek 2000 yılında ortak kriterler ortaya koymuştur (51). Miyokard nekrozunun göstergesi olan kardiyak Troponin T (cTnT) veya I'da tipik yükselme ve yavaş düşme, kreatin kinaz izoenzimi MB (CK-MB) 'de hızlı yükselme ve düşmeye aşağıdakilerden birinin eşlik etmesi:

1. İskemik semptomlar,
2. EKG'de patolojik Q dalgası,
3. EKG'de ST segmentinin yükselmesi veya çökmesi,
4. Koroner arterlere yönelik girişim uygulanmış olması.

NSTEMİ tanısının konulması STEMI tanısından daha güçtür ve bu nedenle yaygınlığının hesaplanması da zordur. Bu bağlamda NSTEMİ yaygınlığı çoğul tarama kayıtlarında yıllık görülme sıklığının STEMI'dan daha yüksek olduğunu düşündürmektedir. NSTEMİ ve STEMI arasındaki oran zaman içinde değişmiştir, çünkü STEMI'ye nazaran NSTEMİ oranı artmıştır; ancak, bu değişimin ardındaki nedenlere ilişkin net bir açıklama yoktur. Genelde, bu kayıt ve taramalara dayanarak NSTEMİ için yıllık hastaneye başvuru sıklığının 1000 kişi başına üç civarında olduğu gösterilmiştir. Ancak, hastalığın görülme sıklığı Avrupa ülkeleri arasında büyük oranda

değişiklik göstermekte, batıdan doğuya gittikçe farklılaşarak, Orta ve Doğu Avrupa ülkelerinde daha yüksek görülme sıklığı ve ölüm oranı ortaya çıkmaktadır (52).

Genelde, dünya çapında 100.000'den fazla hastayı içeren taramalarda hastanedeki mortalite STEMI hastalarında NSTEMI hastalarına göre daha yüksektir (sırasıyla, %7'ye karşı %5); fakat 6 ay sonunda her iki durumda da mortalite oranı çok benzerdir (sırasıyla, %12 ve %13) (52). Hastaneye ulaşacak kadar yaşayan kişilerin uzun süreli izleminde ölüm oranlarının NSTEMI bulunanlarda STEMI bulunanlara göre daha yüksek olduğu ve 4 yılsonunda iki kat fark bulunduğu gözlenmiştir (53). Orta ve uzun süreli dönemdeki bu fark hasta profillerinin farklı olmasına bağlı olabilir; çünkü NSTEMI hastaları daha yaşlı olma eğilimi gösterir ve bu hastalarda diyabet ve böbrek yetersizliği gibi komorbiditeler daha siktir. Bu fark ayrıca koroner arter ve damar hastalıkları yaygınlığının daha fazla olmasına veya enflamasyon gibi kalıcı tetikleyici faktörlere bağlı olabilir (54).

3.4.3. Biyokimyasal Belirteçler:

cTnT veya cTnI miyokard hasarı için tercih edilmektedir, çünkü kreatinin kinaz (CK) veya izoenzimi MB (CK-MB) gibi geleneksel kardiyak enzimlere göre daha özgül ve duyarlıdır. Bu ortamda, miyoglobin miyokard hücre hasarının saptanmasına olanak sağlayacak özgüllükte ve duyarlılıkta değildir (55).

MI hastalarında, troponinlerde ilk artış periferik kanda 3–4 saat sonra ortaya çıkar. Troponin düzeyleri kontraktıl aparatın proteolizi nedeniyle 2 haftaya kadar yüksek düzeyde seyreder.

NSTE-AKS'de, troponinlerde hafif artış yalnızca 48–72 saat arasında görülebilir (56).

Hastanın hastaneye gelişinde negatif olan tek bir troponin testi NSTEMI'ı dışlamak için yeterli değildir, çünkü pek çok hastada troponinlerdeki artış ancak daha sonraki saatlerde saptanabilir. Miyokard hasarını kanıtlamak ya da dışlamak için hastanın kabulünden 6–12 saat sonra veya daha başka göğüs ağrısı atağı ortaya çıktığında tekrar kan örneği alınması ve ölçüm yapılması gerekmektedir (57).

Geçen on yıl içinde araştırılan sayısız enflamatuar belirteç içinde, yüksek duyarlılıklı analizlerle ölçülen C-reaktif protein (hsCRP) en yaygın biçimde araştırılmış olanıdır ve yüksek istenmeyen olay oranlar ile bağlantılıdır. NSTEMİ hastalarında hsCRP artışının kesin kaynağı açık değildir.

3.4.2.1. NSTEMİ' da prognozu etkileyen faktörler:

USAP/NSTEMİ hastaları heterojen bir gruptur, prognoz aralığında koroner yoğun bakım ihtiyacı olan ölüm ve Mİ riski yüksek hastalar yanında uygun tedavi rejimlerine yanıt veren iyi prognozlu hastalar vardır. Bu nedenle risk sınıflaması bu hastaların değerlendirilmesinde ve yönetiminde merkezi bir rol oynar. Klinik özellikler, EKG bulguları ve kardiyak (veya vasküler) belirteçler ile özel alt gruplara bölünen hastalarda yüksek riskli olanlar belirlenir (Tablo 4). Bu gruptaki hastalar daha yoğun antitrombotik tedavi uygulamasından ve girişimsel müdahalelerden daha fazla fayda görürler (52).

Klinik prediktörler koroner yoğun bakıma veya monitörize yataklara alınacak hastaların ayırımında da kullanılabilir. Yüksek riskli hastalar koroner yoğun bakıma alınabilir, orta ve düşük riskli hastalar monitörize yataklara veya ara yoğun bakıma kabul edilebilir. Düşük olasılıklı olarak başvuran hastalar acil servisler gözlem odalarına veya göğüs ağrısı merkezlerine kabul edilebilirler.

Tablo 4: USAP/NSTEMİ' da yüksek riski gösteren klinik biyokimyasal ve KAG sonucunu içeren parametreler (58).

Öykü
İleri yaş(>70 yaş) DM Post MI angina Geçirilmiş periferik arter hastalığı Geçirilmiş SVO
Klinik başvuru
Braunwald sınıf 2 yada 3 (akut ya da subakut göğüs ağrısı) Braunwald sınıf B (ikincil olmayan USAP) Kalp yetersizliği, hipotansiyon ya da ventriküler aritmiler (VT-VF)
EKG
0,05 mV ve üstü ST segment deviasyonu 0,3 mV ve üstü T inversiyonu Sol dal bloğu
Kardiyak belirteçler
Artmış Troponin T ya da I veya CK-MB fraksiyonu Artmış CRP veya WBC Artmış BNP Artmış CD40 ligandı Artmış Glukoz ya da HbA1C Artmış Kreatinin
Anjiyografi
Trombüs 3 damar hastalığı Düşük EF

3.4.2.2. NSTEMİ 'da Kullanılan Risk Skorlama Sistemleri:

Yukarıda tanımlanmış klinik risk faktörleri kullanılarak kapsamlı risk skorlama tabloları geliştirilmiştir (Tablo 4). AKS ile yapılan çok sayıda klinik çalışmaların verileri ışığında başvuru anındaki klinik hikâye, EKG ve laboratuvar testleri değerlendirilerek GRACE (59,60), TIMI (61) ve PURSUIT (63) gibi çeşitli risk skorlama sistemleri geliştirilmiştir.

3.4.2.2.1. PURSUIT Risk Skoru:

PURSUIT çalışmasında Boersman ve arkadaşları artmış mortalite ve Mİ ile bağlantılı bağımsız faktörler belirlediler. Yüksek mortalite ile ilişkili en önemli temel faktörler artmış yaş, artmış kalp hızı, düşük sistolik kan basıncı, ST segment depresyonu, kalp yetmezliği bulguları ve artmış kardiyak serum belirteçleriydi (62).

Tablo 5: PURSUIT Risk Skoru PURSUIT risk skoru hesaplamasında kullanılan parametreler (63):

1. Yaş*
2. Cinsiyet
3. Son 6 hafta içindeki ağrı sınıfı
4. Kalp hızı*
5. Sistolik kan basıncı
6. Kalp yetmezliği bulguları (ral)
7. ST depresyonu

*Bu parametreler USAP ve NSTEMİ için ayrı puan değeri taşımaktadır.

3.4.2.2.2. GRACE Risk Skoru:

GRACE, AKS'nin bütün spektrumlarını içeren ve uluslararası kayıtların temel alındığı bir skorlama sistemidir. Hastane içinde ve taburculuk sonrası 6 ayda olan ölümler açısından bağımsız prediktif güce sahip olma özelliği ile risk faktörleri türetilmiştir (59). Yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin seviyesi, başvuru sırasındaki Killip sınıfı, ST depresyonu varlığı, kardiyak belirteçler ve kardiyak arrest hesaplamaya dâhil edilmiştir.

Tablo 6: GRACE Risk skoru parametreleri

1. Killip sınıfı
2. Yaş
3. Kreatinin
4. Kalp hızı
5. Sistolik kan basıncı
6. ST deviasyonu
7. Başvuru anında kardiyak arrest
8. Artmış kardiyak enzim

3.4.2.2.3. TIMI risk skoru:

TIMI risk skoru TIMI 11B ve ESSENCE çalışmaları ile elde edilen veriler neticesinde geliştirilmiştir (tablo 7). TIMI risk skorlamasında 7 bağımsız risk faktörü belirlenmiştir (61,64).

Tablo 7: TIMI risk skoru faktörleri ve puan düzeyleri (0–7 puan)

Faktörler	puan
Yaş \geq 65	1
KAH açısından \geq 3 risk faktörü varlığı	1
Son 7 günde ASA kullanımı	1
Bilinen KAH (\geq %50 darlık)	1
Son 24 saatte >1 istirahat anginası	1
ST segment sapması	1
Kardiyak belirteçlerde artma	1

Düşük Risk	Orta risk		Yüksek Risk
Toplam Puan	0–2	3–4	5–7

3.4.3. AKS'de Tedavi Yaklaşımı

3.4.3.1 Medikal tedavi

3.4.3.1.1 Anti iskemik ajanlar:

Beta blokerler: AKS hastalarında temel etkilerini miyokardiyal oksijen tüketiminde azalmaya neden olan beta 1 reseptörler üzerinden gösterirler. USAP'lı hastalarda beta blokerler plasebo ile iki randomize çalışmada karşılaştırılmıştır. Bir meta analizde Beta bloker tedavi ile STEMİ riskinde % 13 azalma sağlanmıştır. Kontrendikasyon yokluğunda AKS' nin tüm şekillerinde beta blokerler önerilmektedir (65).

İyi tedavi etkisi için hedef kan atım hızı 50 ile 60 vuru/dakika arasında olmalıdır. Atriyoventriküler iletimi önemli derecede bozulmuş veya astım veya akut sol ventrikül yetersizliği bulunan hastalara beta bloker başlanmamalıdır (52).

Nitratlar: Tedavideki ana faydaları miyokardiyal ön yükü ve diyastol sonu hacmini azaltarak miyokardiyal oksijen tüketiminde azalmaya neden olan venodilatatör etkisine bağlıdır. Ayrıca nitratlar normal damarlarda olduğu gibi aterosklerotik damarlarda da dilatasyona ve koroner kollateral akımda artmaya da neden olur. Hastaneye yatan AKS hastalarına kontrendike değilse IV nitrat verilebilir. Doz yan etki oluşmadığı sürece semptomlar yatışana kadar titre edilerek artırılmalıdır. Fosfodiesteraz-5 inhibitörlerini (sildenafil, tadalafil, vardenafil) alan hastalarda nitratlar kontrendikedir. ESC kılavuzu nitrat kullanımını angina ataklarının akut tedavisinde semptom gidermede intravenöz veya oral olarak sınıf I-C kanıt düzeyi ile önermektedir.

Kalsiyum kanal blokerleri: Kalsiyum kanal blokerleri (KKB) dihidropiridinler (nifedipin, vb.) benzotiazepinler (diltiazem, vb.) ve fenilalkilaminler (verapamil, vb.) gibi çeşitli kimyasal yapılarda olabilirler. Bu farklı kimyasal yapılardaki kalsiyum kanal blokerleri farklı etkilere yol açabilirler. Nondihidropiridin grubu atrioventriküler iletide gecikmeye, nifedipin ve amlodipin gibi KKB'ler ise daha çok periferik arteriyel dilatasyona yol açarken diltiazem ise daha az vazodilatasyona yol açar.

Kalsiyum kanal blokerlerinin kararsız anginada ölüm ve ölümcül olmayan Mİ üzerindeki etkilerine ilişkin bir meta-analizde, bu ilaç sınıfının akut Mİ gelişmesini

önlemede veya mortaliteyi azaltmada etkili olmadığını düşündürecek bulgular elde edilmiştir. KKB, dihidropiridinler vazospastik angina tedavisi için seçeneği olmalıdır (I-B) (52).

Yeni anti iskemik ilaçlar: Primer pacemaker hücrelerini seçici olarak ivabradin stabil anginanın semptomatik tedavisinde etkin bulunmuştur (66). Trimetazidin hemodinamik değişiklik yapmadan metabolik etkilerle anti iskemik etkinlik gösterirken, Ranolazin geç sodyum kanallarını inhibe ederek etki göstermektedir. Nicorandil nitrat benzeri özelliklere sahiptir.

3.4.3.1.2. Anti Koagulan Ajanlar:

Anfraksiyone Heparin (AFH): Molekül ağırlığı 2.000–30.000 (çoğunlukla 15–18.000) Da arasında değişen bir polisakkarid molekülleri karışımıdır. Kısa dönem AFH'nin plasebo ile karşılaştırıldığı 6 çalışmanın meta analizinde AFH ile ölüm ve Mİ oranında %33'lük oranda azalma sağlandığı tespit edilmiştir. Hastalar revaskularize edilmeden AFH kesildiğinde faydalı etkilerin azaldığı, tekrarlayan olaylarda artış olduğu izlenmiştir. AFH cilt altı yoluyla iyi emilmez; bu nedenle intravenöz infüzyon tercih edilen uygulama yoludur.

Terapötik pencere dardır; aktive parsiyel tromboplastin zamanının (aPTT) sık kontrolü gereklidir ve en uygun hedef değer, normalin üst sınırının 1,5–2,5 katına karşılık gelen 50–75 saniyedir.

Acil invaziv girişimlerde seçilecek ajan AFH ise erkenden başlatılmalıdır (I-C). Acil olmayan girişimlerde hasta AFH alıyorsa tedaviye işlem sırasında da devam edilmelidir (I-C). Heparinin indüklediği trombositopeni (HİT) en önemli komplikasyondur (67). HİT riski nedeniyle uzun süre kullanımı önerilmemektedir (52).

Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH): DMAH, molekül ağırlığı 2.000–10.000 Da arasındaki heparinden türetilen bileşik sınıflarını temsil eder. DMAH'ların AFH'ye göre farmakolojik avantajları vardır. DMAH'ın daha güçlü anti-Xa aktivitesi mevcut iken, anti-IIa aktivitesi AFH'den daha düşüktür (68).

DMAH'ın avantajları cilt altı uygulamadan sonra neredeyse tamamen emilmesi, proteine daha az bağlanması, daha az trombosit aktivasyonu göstermesi ve böylece doz-etki ilişkisinin daha öngörülebilir olmasıdır. Yetersiz anti Xa aktivitesi ihtimali nedeniyle günde 2 kez uygulanmalıdır. Yüksek riskli hastalarda IV bolus kullanımı önerilmektedir. Böbrek fonksiyon bozukluğu ve obezite gibi durumlar dışında rutin anti Xa aktivitesinin takibi önerilmemektedir.

Acil invaziv stratejide enoxaparin mümkün olan en erken zamanda başlanmalıdır (IIa-B). Acil olmayan girişimlerde kanama riski düşükse enoxaparin anti koagülan tedavi seçeneği olabilir. Konservatif stratejide enoxaparine hastaneden taburcu edilene kadar devam edilebilir. Girişim yapılmışsa DMAH 24 saat sonra kesilebilir (IIa-C) (52).

Faktör Xa İnhibitörleri: Klinik kullanımda olan tek selektif faktör Xa inhibitörü fondaparinuxtur. Selektif antitrombin- aracılıklı faktör Xa inhibisyonu yapar. Doz bağımlı olarak trombin oluşumunu inhibe eder. Subkütan enjeksiyon sonrası biyoyararlanımı %100'dür ve yarı ömrü 17 saat kadardır. Günde tek doz verilebilir. Kreatinin klirensi 30 ml/dk'nin altında ise kontrendikedir. Bu ajana bağlı HİT geliştiği görülmemiştir. Fondaparinux kullanımı sırasında trombosit sayısının ve anti Xa aktivitesinin takibine gerek duyulmaz. Kanama riski enoxaparin kullanımı ile kıyaslandığında daha düşük bulunmuştur (69).

Acil invaziv strateji benimsenecekse perkütan koroner girişim (PKG) öncesi diğer anti koagülan ajanlar başlanmalıdır. Acil olmayan girişimlerde ise fondaparinux kullanılıyorsa ek doz AFH yapılmalıdır. Konservatif stratejide fondaparinux hastaneden taburcu edilene kadar devam edilebilir (I-B) (52).

3.4.3.1.3. Anti Trombosit Ajanlar:

Asetil Salisilik Asit (ASA): Aspirin trombositlerdeki COX-1'i geri dönüşümsüz olarak inhibe etmekte ve böylece tromboksan A2 oluşumunu önlemektedir. Antitrombotik Çalışmacıları İşbirliğinin meta-analizinde, damar olayları oranında %46 azalma olduğu görülmüştür. Bu meta-analizde, 75–150 mg aspirinin yüksek dozlar kadar etkin olduğu izlenimi edinilmiştir. 160–325 mg enterik olmayan aspirin

kontrendikasyonu olmayan tüm NSTEMİ hastalarında ilk doz olarak verildikten sonra 75–150 mg idame dozlarla devam edilmelidir (IA) (52) .

Tienopiridinler: Ticlodipin ve clopidogrel ADP reseptör antagonistidirler. Ticlodipin ile yapılan bir çalışmada NSTEMİ hastalarında 6 ayda Mİ ve ölüm riskinde %46 azalma tespit edilmiştir. Ancak, özellikle gastrointestinal, ciddi yan etkileri ve nötropeni veya trombositopeni riski ve yavaş etki başlangıcı nedeniyle tiklopidin kullanımı azalmıştır. Sonuç olarak, zaman içinde klopidogrel tiklopidinin yerini almıştır. CURE çalışmasında ise clopidogrel ASA'ya eklenmiş, klopidogrel kolunda kardiyovasküler ölüm, non fatal MI ve strokta anlamlı azalma izlenmiştir (70). NSTEMİ'li hastalarda erken dönemde clopidogrel başlanması önerilmektedir (71).

Bütün hastalara oral 300 mg'lik yükleme dozunun ardından günlük 75 mg clopidogrel tedavisi önerilmelidir (I-A). Klopidogrel aşırı kanama riski olmadığı sürece 12 ay devam edilmelidir (I-A). Aspirine kontrendike hastalarda tedaviye klopidogrelle devam edilmelidir (I-B). PKG planlanan hastalara yeni başlanacaksa 600 mg oral yükleme dozu önerilebilir (IIa-B). CABG planlanan hastalarda mümkünse operasyon klopidogrelin kesilmesinden 5 gün sonra ertelenmelidir (IIa-C) (52).

Glikoprotein (GP) 2b/3a İnhibitörleri: Üç GP 2b/3a inhibitörü klinik kullanım için onaylanmıştır: Absiksimab, eptifibatid ve tirofiban. Bu ilaçlar trombosit aktivasyonunun nihai ortak yolunu, fibrinojene ve kan akımının damarlara uyguladığı mekanik kuvvetin (“shear”) yüksek olduğu koşullarda von Willebrand faktörüne bağlanarak ve böylece aktifleşmiş trombositler arasındaki köprüleşmeyi inhibe ederek engellerler. Eptifibatid ve tirofiban ile NSTEMİ hastalarında iskemik olaylarda belirgin azalma saptanmıştır. Bu etki özellikle troponin pozitif, diyabetik ve PKG yapılan hastalarda daha belirgindir. Rutin pratikte hastalar kateterizasyon laboratuvarına GP 2b/3a inhibitörleri başlanmadan alınmışsa, PKG gereksinimi durumunda ISAR-REACT–2 çalışması temelinde bu ajanlar (abciximab) hemen başlanabilir. Orta ve yüksek risk hastalara ya tirofiban ya da eptifibatid oral anti platelet tedaviye destek olmak amacıyla başlanabilir (IIa-A). Hastalara bu ajanlar başlanmışsa PKG sırasında da bu ilaçlara devam edilmelidir (IIa-B). GP 2b/3a inhibitörü almayan hastalarda PKG yapılacaksa abciximab başlanabilir (I-C) (52).

3.4.3.1.4. Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri:

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ACE) inhibitörleri Mİ sonrası sol ventrikül (SV) sistolik işlevi azalmış (klinik kalp yetersizliği ile birlikte veya değil) olan hastalarda yeniden biçimlenmeyi azaltma ve sağ kalımı iyileştirmede yararlıdır. ACE inhibitörlerinin anti-aterojenik etkilerini göstermek ana amacıyla yapılan büyük çalışmaların meta analizinde, 4 yılsonunda ölüm riskinde %14 oranında azalma gösterilmiştir. ACE inhibitörlerinin kullanımı ile ilgili öneriler: 1. ACE inhibitörleri, SVEF \leq %40 olan hastalarda ve diyabetik, hipertansif ve KBY varsa, kontrendikasyon bulunmadığı sürece, uzun dönemde kullanılmalıdır (I-A). 2. ACE inhibitörlerinin iskemik olayların yinelenmesinin önlenmesi için tüm diğer hastalarda uygulanması düşünülmelidir (IIa-B). 3. Etkinliği kanıtlanmış ilaçlar ve dozlar önerilmektedir (IIa-C).

3.4.3.1.5. Anjiyotensin-II Reseptör Blokerleri:

OPTIMAAL çalışmasında, anjiyotensin-II reseptör blokerlerinin (ARB'ler), SV sistolik işlevi azalmış akut Mİ hastalarında kullanılabileceği gösterilmiştir (72). SV sistolik işlevi azalmış hastalarda, kontrendikasyon bulunmadığı durumlarda, hasta kabulden sonraki ilk gün içinde kullanılmaya başlanmalıdır. ARB'ler, ACE inhibitörlerini tolere edemeyen ve/veya kalp yetersizliği veya SVEF $<$ %40 olan Mİ hastalarında kullanılmalıdır (I-B).

3.4.3.1.6. Aldosteron Reseptör Antagonistleri:

Spirolaktonun kronik kalp yetersizliği (NYHA Sınıf III ve IV) olan hastaların tedavisinde yararlı kanıtlanmıştır (73). Eplerenon Mİ sonrası (ST yükselmesi ile birlikte veya değil) hastalarda ve semptomatik kalp yetersizliği veya diyabeti bulunan, SV sistolik işlev bozukluğu olan hastalarda, plasebo kontrollü bir çalışmada değerlendirilmiştir. Optimum tıbbi ve girişimsel tedaviye ek olarak oral eplerenonun akut kullanımı sonlanımdaki MACE oranlarında düzelme ile ilişkili bulunmuştur (49). Mİ sonrası ACE inhibitörleri ve beta blokerler ile tedavi almakta olan, SVEF $<$ %40 olan ve diyabeti veya kalp yetersizliği bulunan ve yanı sıra önemli böbrek hastalığı veya hiperkalemisi bulunmayan hastalarda aldosteron blokajı düşünülmelidir (I-B).

3.4.3.1.7. Lipid profili ile ilgili girişimler:

NSTEMİ'nin uzun dönem tedavisinde önemli bileşenler, düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL), yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL) ve trigliseritler ile ilgili tedavi girişimleridir.

Kanıtların çoğu LDL düşüşü alanında elde edilmiştir ve düşüşü en iyi sağlayan ilaçlar, statinler veya statinlerin diğer lipid düşürücü ilaçlarla kombinasyonudur. Düşük HDL ya da yüksek trigliserit (TG) düzeylerini düzeltici diğer girişimler bazı hastalarda gerekli olabilir; ancak, uzun dönemli sonlanım üzerinde bu önlemlerin etkisi kesinlik kazanmamıştır. Lipid düşürücü tedaviye ilişkin öneriler 1. Statinler, kolesterol düzeyinden bağımsız olarak NSTEMİ hastalarında (kontrendikasyon yokluğunda) önerilmektedir ve LDL <100 mg/dL (<2,6 mmol/L) düzeylerinin sağlanması amacıyla hasta kabulden sonra erken dönemde (1–4 gün içinde) başlanır (I-B). 2. Hedef LDL düzeylerinin <70 mg/dL (1.81 mmol/L) olduğu yoğun lipid düşürücü tedaviye hasta kabulden sonraki 10 gün içinde başlanması önerilmektedir (IIa-B) (52).

3.4.3.2. Konservatif Strateji :

Aşağıdaki kriterlere uyan hastalarda erken invaziv değerlendirme yapılmamalıdır Bu hastalarda konservatif strateji benimsenmeli ve hastalarda ileri inceleme stabil KAH gibi olmalıdır (50).

- Göğüs ağrısının tekrarlamaması,
- Kalp yetersizliği bulgularının olmaması,
- Başlangıç ve kontrol EKG'de anormallik olmaması (6–12 saatlik aralıklarda) ,
- Troponin düzeyinde artış olmaması (6–12 saatlik aralıklarda) .

Yukarıdaki özellikleri taşıyan hastalarda taburculuk öncesi non-invaziv stres testi ile değerlendirilmesi önerilmektedir.

3.4.3.3. Acil İnvaziv Strateji:

Aşağıdaki kriterlerin olduğu hastalarda acil invaziv strateji uygulanmalıdır:

- Refrakter angina (ST anormalliği olmaksızın MI in gelişme döneminde),
- Yoğun anti anginal tedaviye rağmen tekrarlayan angina >2mm ST depresyonu veya derin simetrik T negatifliği eşlik etmesi,
- Hemodinamik instabilite (örn. şok) ya da kalp yetersizliği bulguları,
- Hayatı tehdit eden aritmi (VF ya da VT) Tüm tedavi seçeneklerine kateterizasyona köprü amacıyla GP 2b/3a inhibitörleri (tirofiban, epdifibatid) eklenmelidir (52).

3.4.3.4. Erken İnvaziv Strateji:

Çoğu hasta medikal tedaviden fayda görür ancak hala risk altında olduklarından erken anjiyografi planlanmalıdır. Zamanlama lokal durumlara bağlı olmakla beraber girişim ilk 72 saatte yapılmalıdır (52). Aşağıdaki kriterlere uyan hastalarda rutin erken anjiyografi planlanmalıdır:

- Troponin artışı,
- Dinamik ST-T değişiklikleri ($\geq 0,5\text{mm}$)
- Diabetes mellitus,
- Bozulmuş böbrek fonksiyonları ($\text{GFH} < 60 \text{ mL/dk/1.73 m}^2$),
- $\text{EF} < \%40$,
- Erken post Mİ angina,
- Son 6 ayda PKG öyküsü,
- Daha önce geçirilmiş Mİ öyküsü,
- Risk skorlarına göre orta ve yüksek risk skoru olan hastalar.

4. İMMÜNOLOJİK TEKNİKLER

İmmünolojik teknikler, antijen-antikor etkileşmesine dayanan analiz yöntemleridir. Bu yöntemlerde bilinen bir antijen olduğunda örnek materyal içerisinde özgül antikor veya bilinen bir antikor olduğunda örnek materyal içerisinde özgül antijen saptanabilir. Ayrıca örnek materyal içerisindeki özgül antijen veya antikor miktarları niceliksel testlerle saptanabilir.

Antijen-antikor birleşmesinin özellikleri:

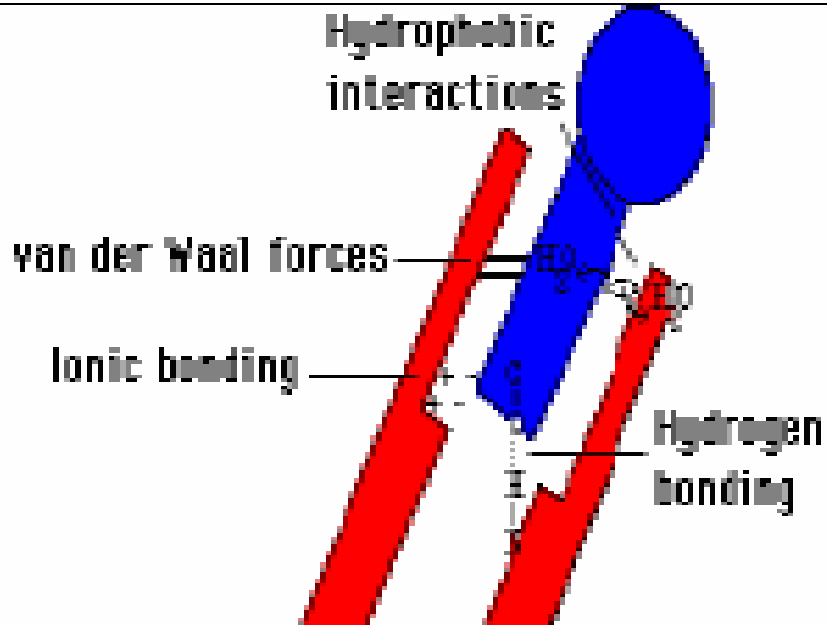
—Antijen-antikor birleşmesi spesifik bir olaydır. Fakat birbirine benzeyen gruplar arasında da birleşme olabilir. Buna çapraz reaksiyon adı verilir.

—Antijen-antikor birleşmesi kimyasal bir olaydır. Bu birleşmede kovalent olmayan bağlar rol oynar.

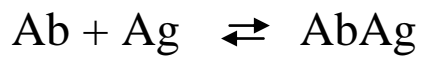
—Antijen ve antikor molekülü tam olarak reaksiyona girer ve birleşen moleküller parçalanmazlar.

—Antijen-antikor birleşmesi reversiblbir olaydır.

—Antijen ve antikor multivalan olduklarından ve reaksiyon için bütün valansların doyması şart olmadığından değişik oranlarda birleşir.

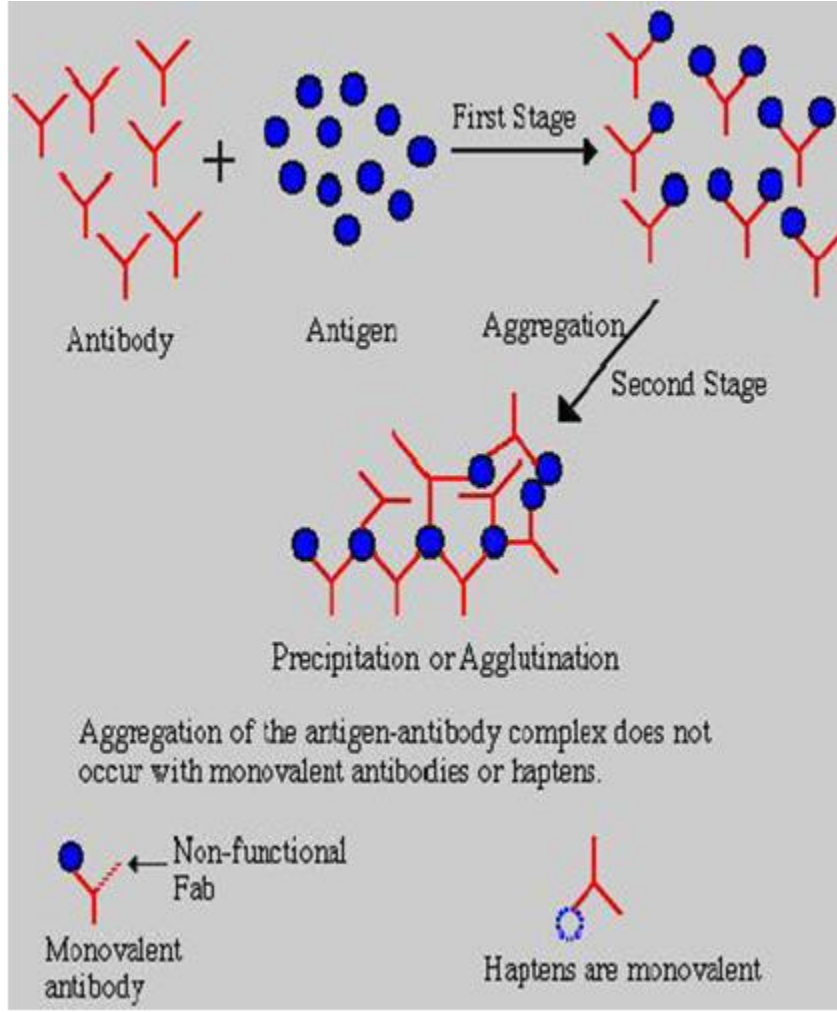


Şekil 8: Antijen-Antikor birleşmesinde rol oynayan bağlar



$$K = \frac{[AbAg]}{[Ab][Ag]}$$

Şekil 9:Antijen-Antikorbirleşmesinin dönüşümünü gösteren şema



Şekil 10: Antijen ve antikorların değişik oranlarda birleşmesini gösteren şema

—Antijen-antikor birleşmesinde pH, tuz konsantrasyonu ve ısının da etkisi vardır (74).

İMMÜNOLOJİK TEKNİKLER:

1) Kalitatif yöntemler:

- Presipitasyon
- Ring testi (halka deneyi)
- Tüpte sulandırma yöntemi
- Jelde presipitasyon (immünodifüzyon)

- Radyal immünodifüzyon
- Çift yönlüimmünodifüzyon
- İmmünoelektroforez
- Flokülasyon
- Aglütinasyon
- Kompleman fiksasyon testi

2) **Kantitatif yöntemler:**

- Türbidimetrik ve nefelometrik ölçümler
- İşaretlenmiş immünokimyasal ölçümler
- Radioimmunoassay(RIA)
- Enzyme immunoassay (EIA)

4.1. **ELİSA (ENZYME LINKED IMMUN SORBANT ASSAY)**

Antikorların antijen spesifikliği klinik laboratuvarlarda çok düşük miktardaki maddelerin ölçülebilmesine olanak sağlayan kullanışlı bir özelliğidir. Saptanan maddenin nicelik ölçümü için iyi bilinen enzim-substrat reaksiyonlarının antikorların spesifikliğiyle birleştirilmesi sonucu ELISA yöntemleri doğmuştur. İmmünokimyasal yöntemler genel olarak homojen ve heterojen olmak üzere iki türdür:

Homojen immün ölçüm: Serbest ve işaretli antikor veya antijenin birbirinden ayrılmasına gerek yoktur. Bu tip ölçümlerde antijene bağlı işaretleyicinin aktivitesi direkt olarak bağlanan antikor miktarı ile değişiklik gösterir. Bu değişikliğin düzeyi, ölçülmek istenen antijen veya antikorun düzeyi ile orantılıdır.

Heterojen immün ölçüm: Serbest ve işaretli antikor veya antijenin birbirinden ayrılmasına gerek vardır. Bu ayırım absorpsiyon, çöktürme veya katı faz kullanılarak yapılabilir. Katı faz ayırımında; çözünmeyen bir matrikse kovalent olarak bağlanmış veya adsorbe edilmiş antikor veya bağlayıcı proteinler kullanılır. ELISA’da katı faz

ayrımı gerçekte olduğu için heterojen immün ölçümlere bir örnektir. Katı faza bağlanan antikorlar daha sonra yarışmalı veya yarışmasız yöntemlerle ölçülebilir.

ELISA, klinik analizlerde kullanılan heterojen enzim immün ölçüm tekniğidir. Bu tip ölçümlerde reaksiyon komponentlerinden biri katı faz yüzeyine bağlıdır. Bu katı faz mikro kuyucukların yüzeyidir. Tipik bir ELISA' da numune içindeki analitin katı fazdaki antijen veya antikora bağlanabilmesi için bir süre inkübe edilir. Bir sonraki basamak analitin enzim işaretli konjugat ile bağlanmasıdır. ELISA yöntemlerinin genel olarak iki türü vardır.

Yarışmalı: Sabit faza bağlanan antikor veya antijenin miktarı bu yöntemde standarttır. Örnek ve işaretli konjugat aynı anda ortama koyulur ve sabit faza bağlanabilmek için yarışır. Bu düzenekte, substrattan oluşan ürün miktarı, dolayısıyla elde edilen absorbans değeri ortamdaki serbest olarak bulunan analit ile ters orantılıdır.

Yarışmasız: Numune içindeki analit sabit faza bağlanması için bir süre inkübe edilir ve bağlanmayan maddeler yıkama işlemiyle ortamdan uzaklaştırılır. Konjugat bir sonraki basamakta eklenir. Bu aşamada kullanılan konjugatlar genellikle antikordur ve analitin genellikle ikinci bir epitopuna özgüdürler.

Non-kompetitif ölçüm(sandwich yöntemi): Polistren ölçüm tüplerinin iç duvarına antijen için spesifik antikorlar fazla miktarda adsorbe edilmiştir.(immobilize antikorlar)

—ölçüm tüpüne örnek pipetlenir.

—İnkübasyon süresince örnekteki antijenlerin hepsi immobilize antikorlar tarafından bağlanırlar, antijen-antikor kompleksleri oluşur.

—Yıkama ile antijen-antikor kompleksleri dışındaki maddeler ortamdan uzaklaştırılır.

—Ölçüm tüpüne reaktif(enzim işaretli antikor* içerir) pipetlenir.

—İkinci inkübasyon süresince primer antikor-antijen-enzim işaretli antikor* kompleksi oluşur.

—Yıkama ile antikor-antijen-enzim işaretli antikor* kompleksi dışındaki maddeler ortamdan uzaklaştırılır.

—Enzimin substratı ortama eklenir.

—Renkli ürün oluşumu end-point okuma veya kinetik ölçümle izlenerek ölçülür.

—Renkli ürün oluşumu, işaretli ligandın (serumdaki antijen veya antikor) konsantrasyonu ile doğru orantılıdır.

—Standart grafikten konsantrasyon belirlenir (74).

5. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma 2010 ve 2011 tarihleri arasında Adıyaman Devlet Hastanesi ve KSÜ Tıp Fakültesi Araştırma laboratuvarında yapılmıştır. Çalışmaya yaşları 41 ile 84 arasında olan 70 hasta alınmıştır.

ÇALIŞMA PROTOKOLÜ:

Çalışmamıza Adıyaman Devlet Hastanesi acil servisine göğüs ağrısı, çarpıntı ve nefes darlığı gibi akut koroner sendromu destekleyici bulgularla başvuran hastalardan Avrupa kardioloji derneği (ESC) ve Amerikan Kardioloji Derneği (ACC) kriterlerine göre ST elevasyonsuz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) tanısı konan 70 hasta alındı. Hastaların başvuru anında ve 6 saat sonra elektrokardiyografileri çekildi, kan örnekleri başvuru anında ve 6. saatte alındı, troponin düzeyleri kılavuzda belirtildiği üzere başlangıçtaki cut off değerinin % 10 altında ve ilk 24 saatte içinde alınan ardışık kanda yükselmesi olarak belirlendi. Kan hepsidin düzeyleri başlangıçta ve 6. saatte alındı. Tüm hastalara antiiskemik, antikoagulan ve antiaggregan tedavi uygulandı, ağrısı geçmeyen ve erken invaziv strateji uygulama gerektiren hasta olmadı.

0. saatte ve 6. saatte alınan tam kandan Triage Meter Pro cihazında troponin I çalışıldı. 0. saatte ve 6. saatte sarı kapaklı jelli biyokimya tüpüne 3cc kan alındı. 2500*g devirde 20 dakika santrifüj edilip serumları ayrıldı. Her ikili numune örnekleri -80C°de 3 ay saklanmıştır. Adıyaman Devlet Hastanesi'nden soğuk zincirde KSÜ Tıp Fakültesi'

ne getirilmiştir. Biyokimyasal aktivitesini kaybetmemesi için bu saklama işlemi çok önemlidir. Serumun pıhtılı, hemolizli olmaması gerekir. Hemoliz olan serumlar çalışmaya alınmamıştır. Bu çalışmada İmmünolojik tekniklerden olan (antijen-antikor etkileşmesine dayanan analiz yöntemleridir.) ELİSA=Enzyme Linked İmmunosorbent Assay yöntemi kullanılmıştır.

MATERYAL:

—ELİSA kiti Usen Life Science Inc. E91979Hu 96 testlik (2 adet),

—Mikroplak okuyucu (450±10nm filtreli Multi-Scan F.C Termo Scientific)

—Tekli ve çoklu pipetler, pipet uçları,

—Eppendorf tüpler(örnek dilüsyonunda kullanılmak üzere),

—Deiyonize veya distile su,

—Kurutma kağıdı,

—Etüv (37C°'ye ayarlanmış).

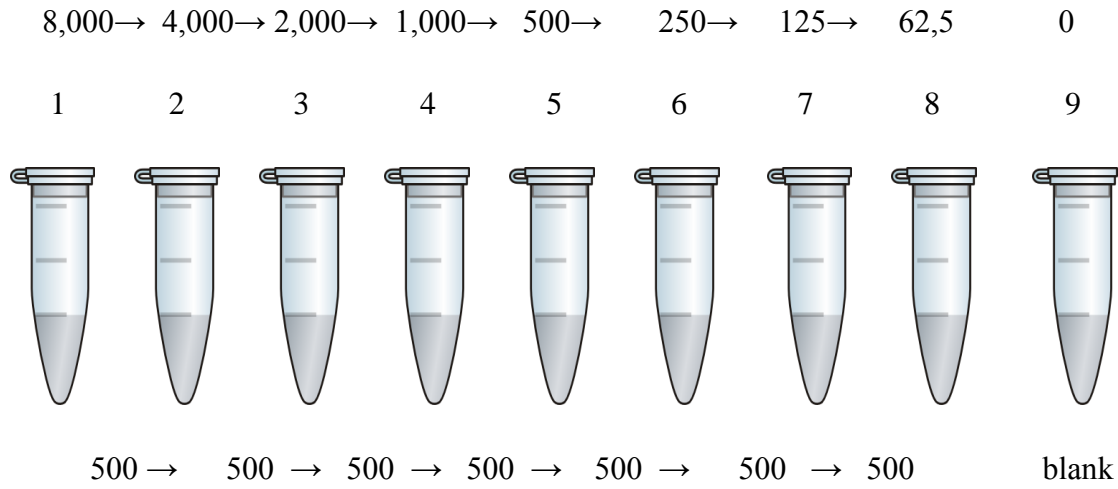
TEST PRENSİBİ:

Bu kitte sağlanan mikrotiter plate hepsidin için spesifik bir monoklonal antikor ile kaplanmıştır. Daha sonra standartlar ve numune hepsidin için hazırlanmış biotin konjuge poliklonal antikorlarla kaplı mikrotiter plate kuyularına eklenir. Yanında HRP (horse radish peroxidase) konjuge avidin her mikroplağa eklenir ve inkübe edilir. Sonra TMB substrat solüsyonu hepsidine eklenir. Hepsidin, biotin konjuge antikor ve enzim konjuge avidin içeren bu kuyulardan sadece renk değişikliği sergileyecek. 450 ± 10nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak enzim-substrat reaksiyonu ölçülür. Sülfürik asit çözeltisi ile renk değişikliği sonlandırılır. Örneklerdeki hepsidin konsantrasyonu sonra optik densitometre (O.D) standart eğri örnekleri ile karşılaştırılarak ölçülür.

REAGENT HAZIRLAMA:

1- Önce bütün kitler ve örnekler oda ısısına getirilir (18-25C°).

2- Standart: Standart, 1,0 ml standart dilüent ile sulandırılır. Oda ısısında nazikçe karıştırılır. Bu, standartlar için stok solüsyonu olur (8,000pg/ml).



Standart dilüent ile dilüe edilir. Tüpler iyice karıştırıldıktan sonra dilüsyona devam edilir.

Blank = standart dilüent

3-Dilüsyon A ve Dilüsyon B: Her iki tüpe de 6ml distile su veya deiyonize su ilave edilir. Böylece 12 ml Dilüsyon A ve 12 ml Dilüsyon B çalışma solüsyonu hazırlanmış olur (Working solution). Dondurulmamalıdır!

4-Reagent A ve Reagent B Hazırlama: Kullanmadan önce stok A ve stok B kısa spin veya santrifüj yapılır.

Reagent A → 1:100 Dilüsyon A ile dilüe edilir.

Reagent B → 1:100 Dilüsyon B ile dilüe edilir. (100:9.900µl)

5-Yıkama Solüsyonu: 20ml konsantre yıkama solüsyonuna(×30) 580ml distile su eklenir. Böylece 600ml yıkama solüsyonu hazırlanmış olur.(×1)

6- TMB substrat: Kiti hazır olup, çok çabuk kontamine olur. Işıktan korumak gerekir.

ÖRNEK HAZIRLAMA: Önce PBS hazırlanır. (PBS: NaCl→8.5gr, Na₂H₂PO₄→0.22gr, KH₂PO₄→1.20gr 1000ml ye tamamlanır.) ph: 7.0–7.2 'ye ayarlanır.

10µl serum + 990µl PBS ile örnekler hazırlanır.

METOD: Çalışmamızda 96 'lık 2 adet plate kullanılır.

1- Reagentlar, örnekler ve standartlar hazırlanır.(5 standart, 1 kör)

2- Her kuyucuğa 100µl standart veya numune konur. 2 saat 37C°'de inkübasyona konur. Plate koruyucu ile kapanır.

3- İnkübasyon sonrası; bunun üzerine 100µl Reagent A çalışma solüsyonu her kuyucuğa eklenir. 1 saat 37C° inkübasyona konur. Plate'in yüzeyi koruyucu ile kapatılır.

4- Aspirasyon solüsyonu ve 350µl (1x) yıkama solüsyonu ile kuyucuklar 3 kez yıkanır (çoklu pipetler kullanılabilir). Emici kâğıda plaka ters çevrilerek plak içeriği kurutulur.

5- 100µl Reagent B çalışma solüsyonu her kuyucuğa konur. 30 dakika 37C°'de inkübasyona verilir.

6- Aspirasyon işlemi ve kuyucuklar 5 kez yıkanır (yıkama solüsyonu ile).

7- Her kuyucuğa 90µl substrat solüsyonu konur. Plate koruyucu ile üzeri kapanır. 15–25 dakika 37C°'de inkübasyona verilir (ışıktan korunur). Substrat solüsyonu eklenince sıvı mavi renge doğru döner.

8- Süre sonunda; her kuyuya 50µl stop solüsyonu eklenir. İçerik sıvısı stop solüsyonu eklenmesi ile sarı renge döner.

Plak, Multi-scan F.C Thermo Scientific adlı mikropate okuyucuda okunur. Ölçümler 450nm 'de spektrofotometrik yöntemle yapılır.

DATA ANALİZİ:

Bilinen konsantrasyonlara göre, bunların O.D. (Absorbans) 'lerinin ölçülmesi ile standart grafiği çizilmiştir.

Konsantrasyon(pg/ml) → Bağımlı değişken

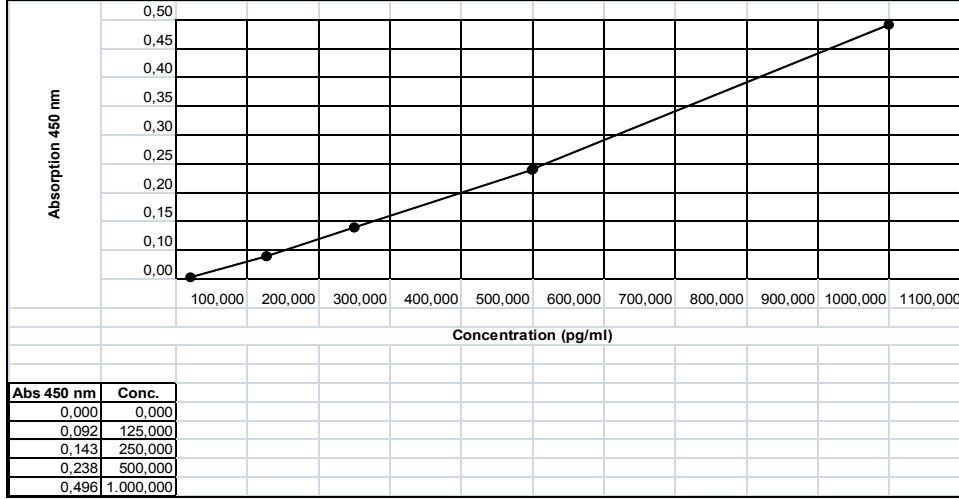
O.D →Bağımsız değişken

O.D standart eğrisi tahlil performans koşullarına göre değişiklik gösterebilir (kullanıcı, pipetleme, yıkama tekniği, ısı).

Tablo 8: NSTEMI hastalarının ad-soyad, yaş, cinsiyet veri durumları ile TNI ve HEPSİDİN sonuçları

NO	ADI-SOYADI	YAŞ	CİNSİYET	TNI 0.SAAT	TNI 6.SAAT	HEPSİDİN 0.SAAT	HEPSİDİN 6.SAAT
1	E.Ö	84	1	0,35	0,4	21,2	15,7
2	A.P	61	2	0,05	1,86	65,9	47,6
3	M.D	49	2	5,6	23	53,1	58,1
4	A.D	52	2	1,1	3,21	26,4	12,6
5	İ.T	52	2	13,5	19	8,2	48,6
6	E.Ç	61	1	0,05	3,38	8,4	8,1
7	S.K	78	2	0,6	1,76	108	135,9
8	E.K	73	1	10,9	14,5	61,4	60,9
9	Z.T	64	1	0,16	0,73	13,1	11,8
10	Y.Ü	70	2	0,14	0,19	10,4	48,4
11	K.D	51	1	1,12	9,15	22,4	27,6
12	M.P	45	1	0,28	0,43	38,6	44,9
13	Y.Y	64	2	0,16	0,18	27,6	30,3
14	H.Y	71	1	0,05	0,6	11,4	53,1
15	M.D	56	2	5,35	19,3	10,9	10,9
16	H.K	48	2	0,05	0,26	33,3	29,7
17	H.Y	67	1	0,46	1,31	46,5	44,6
18	M.U	60	2	3,99	9,84	29,8	30,9
19	İ.A	61	2	14,3	16,8	7,5	7,6
20	R.Ç	48	2	0,11	1,3	30,6	24
21	O.A	74	2	0,32	0,68	8,7	6,9
22	A.Z	83	1	1,07	5,76	11,8	13,4
23	V.E	64	2	2,03	3,51	19,1	8,6
24	E.D	72	1	0,05	0,47	13,2	15
25	A.K	55	2	0,6	1,67	26,5	31,6
26	R.Y	84	2	0,52	3,59	23,2	26,5
27	A.T	69	1	2,85	23,8	10,2	8,4
28	M.G	73	1	0,21	0,67	16,8	29,8
29	N.Ö	70	1	0,88	1,84	16,1	31,4
30	S.A	72	2	2,22	4,36	9,9	7,5
31	M.Ö	65	2	0,99	12,8	6,7	6,3
32	A.A	50	2	0,31	12,9	17,5	11,4
33	Z.T	65	1	0,46	0,73	32	22,5
34	M.E	66	2	13	13,8	68,2	57,1
35	L.K	73	1	0,57	29,2	27,6	32,3
36	Z.P	57	1	0,14	1,2	33	30,1
37	H.G	63	1	0,05	5,36	14,9	11,4
38	M.E	79	2	0,37	0,68	28,2	34,2
39	M.İ	80	2	0,71	0,97	15,8	14,9
40	V.Ç	63	2	0,05	5,64	20,9	20,6
41	H.G	76	1	1,76	18,5	15,4	19
42	M.A	77	2	8,77	19	14,2	16,4
43	F.Y	52	1	10	18,3	25,9	22,9
44	N.Y	76	1	0,07	0,13	147,6	120,6
45	H.P	49	2	5,5	2,64	27,2	49,4
46	M.D	41	2	0,05	1,06	17,2	12,5
47	Z.Ç	56	2	0,05	3,84	11,1	10,7
48	H.Ç	74	2	0,05	6,06	19,8	20,2
49	M.Ç	63	2	2,71	8,85	82,1	83,5
50	A.İ	77	2	0,05	5,61	5,4	5,3
51	İ.B	70	2	0,05	1,58	5,5	6,2
52	E.T	41	2	0,05	2,51	49	60,4
53	M.K	60	2	0,05	0,15	33,9	31,4
54	N.K	61	1	0,05	1,74	107,8	107,6
55	H.Ç	64	2	3,11	8,14	59,9	59,8
56	T.A	67	2	0,05	1,06	5,4	6
57	S.Ö	73	1	0,05	4,56	106,6	60,4
58	H.K	68	1	0,05	3,3	115,9	131,8
59	K.A	60	2	0,05	9,16	46,3	50,6
60	M.A	70	2	0,05	0,16	39,4	36,4
61	F.K	80	1	11	23,9	7,6	5,6
62	G.G	61	1	0,05	3,6	19,4	18,1
63	M.A	72	2	0,16	2,56	75,5	89,4
64	E.D	73	1	0,05	7,16	12,9	16,5
65	M.D	49	2	0,05	1,56	135,2	127,2
66	A.K	55	2	0,6	1,67	40,1	32,2
67	S.A	79	1	0,05	1,71	23	23,3
68	O.D	68	2	0,15	4,41	49,1	50,5
69	F.D	59	1	0,16	0,71	40,5	41,3
70	A.D	84	1	0,71	1,92	54,4	57,8

Kadın:1 Erkek:2 (Birim:pg/ml)



Şekil 11: Konsantrasyon- O.D standart eğrisi

Coefficient of determination: 1.0000

Algılama Aralığı: 62.5–4.000pg/ml

Sensitivite: İnsan hepsidin düzeyinin minimum ölçülebilir düzeyi < 15.8 pg/ml

Spesifite: Bu testte, yüksek duyarlılık ve insan hepsidin tespiti için mükemmel özgüllük. Analogları arasında çapraz reaksiyon ve interference gözlenmemiştir.

Ölçüm: Standart eğrisinden numune konsantrasyonları, dilüsyon faktörü 100 ile çarpılarak hesaplanmıştır.

Çalışmaya Alınmama Kriterleri: Ciddi böbrek yetersizliği olan ve elektrokardiyografide ST elevasyonu olan hastalar çalışmaya alınmadı.

İstatiksel Analiz: SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 17.0 kullanılarak gerekli istatiksel analizler yapıldı. Tanımlayıcı istatiksel metodların (ortalama, standart sapma) yanısıra parametreler arası ilişkiler Wilcoxon testi kullanılarak değerlendirildi. Bu çalışma istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$). Wilcoxon testi: Grupları birbirleri ile karşılaştırmak/sürekli/iki ölçüm arasındaki fark bağımlı/karşılaştırılacak grup sayısı 2/normal dağılıma uygun değil.

6. BULGULAR

Çalışmamıza 41 erkek, 29 bayan hasta alındı, 26 hasta çalışmaya katılmayı kabul etmedi, çalışmamızda troponinin 0. saat düzeyi 0.29, 6. saat ise 2.92 idi ($p=0.000$). Hepsidin 0.saat 24.55, 6. saat 29.75 olarak hesaplandı ($p=0.628$). Troponin düzeyleri arasında istatikselsel olarak anlamlılık ($p<0.05$) saptanırken, hepsidinin 0.saat ile 6.saat arasında istatikselsel anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). Cinsiyete göre bakıldığında da sonuç aynı çıkmıştır. Kadınlarda TNI $p=0.00$ ($p<0.05$), hepsidin $p=0.642$ ($p>0.05$) ; Erkeklerde TNI $p=0.00$ ($p<0.05$) , hepsidin $p=0.757$ ($p>0.05$) bulunmuştur.

Tablo 9: Hastaların 0. ve 6. saatte hepsidin ve troponin seviyeleri

	ORTALAMA	MIN	MAX	STANDART SAPMA (SD)
TNI 1	0.29	0.05	14.30	3.56
TNI 6	2.92	0.13	29.20	7.20
HEP. 1	24.55	5.40	147.60	32.13
HEP. 6	29.75	5.30	135.90	31.48

(Birim: pg/ml)

Tablo 10: Kadın hastaların 0. ve 6. saatte hepsidin ve troponin seviyeleri

KADIN	ORTALAMA	MIN	MAX	STANDART SAPMA (SD)
TNI 1	1.50	0.05	11.0	3.21
TNI 6	6.38	0.13	29.20	8.38
HEP. 1	37.08	7.6	147.6	36.71
HEP. 6	37.44	5.60	131.8	32.87

(Birim: pg/ml)

Tablo 11: Erkek hastaların 0. ve 6. saatte hepsidin ve troponin seviyeleri

ERKEK	ORTALAMA	MIN	MAX	STANDART SAPMA (SD)
TNI 1	2.13	0.05	14.3	3.81
TNI 6	5.78	0.15	23.0	6.34
HEP. 1	33.48	5.40	135.2	28.84
HEP. 6	35.56	5.30	135.9	30.84

(Birim: pg/ml)

7.TARTIŞMA

Kardiyovasküler hastalıklar tüm dünyada ve ülkemizde sık görülen bir hastalık grubudur. Bu hastalık grubunda tanının en kısa sürede, doğru ve kesin olarak konulması önemli bir noktadır. Acil servislere akut koroner sendromlu hastaların erken dönemde uygun girişimsel işlemler, trombolitik tedavi ve akut perkutan transluminal koroner anjioplasti gibi ileri tedavilerin zamanında yapılabilmesi oldukça önemlidir. Biyokimyasal belirteçler bu açıdan oldukça önemlidir ve günümüzde tanısal testlerin geliştirilmesi için oldukça yoğun bir çalışma sürdürülmektedir. Hepsidin m RNA'nın karaciğer ve kalpten salındığı bildirilmiştir (9).

Hepsidin daha çok karaciğerde yapılmakla birlikte, inflamasyon ve demirin aşırı alımı ile artmaktadır (10). Hepsidin kronik hastalıklara bağlı anemide bir mediatör olarak rol oynadığı (22) ve salınımının anemi, hipoksi ve inflamasyon ile düzenlendiği belirtilmiştir (10). IL6 sitokini direkt olarak hepsidini indüklediği (14) ve Castleman hastalığında anti IL 6 reseptör antikorunun ilave edilmesi ile serum hepsidin düzeylerinde azalma olduğu gösterilmiştir (75). Akut koroner sendromlu hastalarda serumda tespit edilen hepsidin kaynağı bilinmemektedir. Hepsidin kalpte bulunmakta ve hipoksi ve inflamasyonla salınmaktadır (25). Sistemik hipoksinin karaciğerdeki hepsidin üretimini azalttığı, bunun tersine kardiyak iskemi hepsidin mRNA ve dolayısıyla hepsidin seviyelerinde artma ile sonuçlandığı belirtilmiştir (25). Eğer böyle ise NSTEMI'da serum hepsidin seviyesinin artması iskemik olayla ilgilidir. Daha önce yapılan

çalışmalarda akut koroner sendromlu hastalarda troponin düzeylerinin 3–12. Saatte yükseldiği ve 7 ila 14 gün arasında yüksek seyrettiği bildirilmiştir (76). Bu hastalık grubunda, tanının en kısa sürede, doğru ve kesin olarak konulması önemli bir noktadır. Reichlin ve arkadaşlarının 2009 yılında yapmış oldukları çalışmalarında 4 sensitive Troponin başvuru, 6. ve 9. saatte bakılmıştır. Stabil ve unstabil anjinası olan hastalarda prognoz değerlendirmesi için ölçüm yapılmıştır. Prospektif gözlemsel bir çalışma yapılmıştır. 786 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Son tanısı akut Mİ olan hastaların troponin seviyesi, troponini pozitif olup son tanısı farklı olan hastalardan daha yüksek saptanmıştır. Bu çalışmada, 4 sensitive troponinin tanısız performansını NSTEMİ ve STEMİ hastalarında benzer bulunmuştur. USAP hastalarında tanısız olarak sınırlı kaldığı sonucuna ulaşılmıştır (77).

Simonis ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, farelerde sol ön inen arter ligasyonu ile iskemi oluşturulmuş ve biyopsi alınmış mRNA ve hepsidin seviyeleri PCR ve immünblot kullanılarak bakılmıştır. Yine prohepsidin ELİSA yöntemi ile çalışılmış, 6 saat sonra hepsidin seviyelerinde artma gözlenirken, diğer demir ile ilişkili genlerde (homojuvelin, (IREG 1) değişiklik gözlenmemiştir. Yapılan çalışmanın sonucunda, hepsidin artışının demir toksisitesi ve infarkt alanının ekspansiyonunu azalttığı düşünülmüştür (78).

Çalışmamızda NSTEMİ'li hastalarda hepsidin seviyelerinde başlangıca göre bir yükselme saptanmış, fakat troponindeki yükselme gibi istatistiksel anlamlılığa ulaşılmamıştır ($p>0.05$). Daha önce Hiroshi ve arkadaşlarının (26) yapmış olduğu STEMİ'li hastalarda bakılan serum hepsidin düzeyi bizim çalışmamıza göre daha yüksek çıkmıştır. Bunun muhtemel nedeni, bu çalışmalardaki hastaların STEMİ olup infarkt alanlarının daha geniş olmasıyla açıklanabilir. Bunu destekler nitelikteki Simonis ve arkadaşlarının yapmış olduğu fare çalışmasında sol ön inen arter ligasyonu yapılarak ST elevasyonlu Mİ oluşturulmuştur. İnfarkt alanı ve serum hepsidin seviyeleri yüksek bulunmuştur. Bizim çalışmamızda infarkt alanı daha az olduğu için hepsidin seviyesinde yeterince artış gözlenmemiş olabilir.

8. SONUÇ

Bizim çalışmamızda hepsidin düzeylerinde bir artış gözlenmekle beraber troponinle kıyaslandığında istatistiksel bir anlamlılık saptanmamıştır. Serum hepsidin düzeyi NSTEMİ'li hastalarda 6.saatte 0.saate göre artmıştır, fakat bu artış istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0.05$). Troponin düzeylerinde ise 6.saat ile 0. Saat arasındaki fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ($p<0.05$). Çalışmamızda hepsidinin NSTEMİ'li hastalarda yükselmesiyle beraber troponin kadar duyarlı olmadığı belirlenmiş olup, NSTEMİ'li hastalarda hepsidinin bir kardiyak belirteç olarak kullanılmasının değerinin sınırlı olduğu belirlenmiştir. İnfarkt alanı geniş olan hasta grubunda hepsidinin kardiyak belirteç olarak kullanılmasıyla ilgili çalışmaya literatürde rastlanmamıştır. Konuyla ilgili daha geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğu sonucuna varılmıştır.

9. KAYNAKLAR

1. Park CH, Valore EV, Waring AJ, Ganz T. Heparidin, a urinary antimicrobial peptide synthesized in the liver. *J Biol Chem.* 2001;276:7806–7810.
2. Nicolas G, Bennoun M, Devaux I, Beaumont C, Grandchamp B. Lack of hepcidin gene expression and severe tissue iron overload in upstream stimulatory factor 2 knockout mice. *Proc Natl Acad Sci.* 2001;98: 8780–8785.
3. Pigeon C, Ilyin G, Courselaud B, Leroyer P, Turlin B. A new Mouse liverspecific gene, encoding a protein homologous to human antimicrobial peptide hepcidin, is overexpressed during iron overload. *J Biol Chem.* 2001;276:7811– 7819
4. Hunter HN, Fulton DB, Ganz T, Vogel HJ. The solution structure of human hepcidin, a peptide-hormone with antimicrobial activity that is involved in iron uptake and hereditary hemochromatosis. *J Biol Chem.* 2002;277: 37597–37603.
5. Kulaksiz H, Gehrke SG, Janetzko A, Rost D. Pro-hepcidin: expression and cell specific localisation in the liver and its regulation in hereditary haemochromatosis, chronic renal insufficiency, and renal anaemia. *Gut.* 2004;53: 735–743.
6. Kulaksiz H, Theilig F, Bachmann S, Gehrke SG. The iron-regulatory peptide hormone hepcidin: expression and cellular localization in the mammalian kidney. *J Endocrinol.* 2005;184:361–370.
7. Laftah AH, Ramesh B, Simpson RJ, Solanky N, Bahram S. Effect of hepcidin on intestinal iron absorption in mice. *Blood.* 2004;103:3940–3944.
8. Nemeth E, Rivera S, Gabayan V, Keller C, Taudorf S. IL-6 mediates hypoferrremia of inflammation by inducing the synthesis of the iron regulatory hormone hepcidin. *J Clin Invest.* 2004;113:1271–1276.
9. Ganz T. Heparidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation. *Blood.* 2003;102:783–788.

10. Nicolas G, Chauvet C, Viatte L, Danan JL, Bigard X, Devaux I. The gene encoding the iron regulatory peptide hepcidin is regulated by anemia, hypoxia, and inflammation. *J Clin Invest.* 2002;110:1037–1044.
11. Nicolas G, Viatte L, Bennoun M, Beaumont C. Hepcidin a new iron regulatory peptide. *Blood Cells Mol Dis.* 2002;29: 327–335.
12. Morley JJ, Kushner I. Serum C-reactive protein levels in disease. *Ann NY Acad Sci.* 1982;389:406–418.
13. Gauldie J, Richards C, Harnish D, Lansdorp P. Interferon- β 2 /B-cell stimulatory factor type 2 shares identity with monocyte-derived hepatocyte-stimulating factor and regulates the major acute phase protein response in liver cells. *Proc Natl Acad Sci.* 1987;84: 7251–7255.
14. Wrighting DM, Andrews NC. Interleukin-6 induces hepcidin expression through STAT3. *Blood.* 2006;108:3204–3209.
15. Dey R, Datta SC. Leishmanial glycosomes contain superoxide dismutase. *Biochem J.* 1994;301:317–319.
16. Zhang Y, Lathigra R, Garbe T, Catty D. Genetic analysis of superoxide dismutase, the 23 kilodalton antigen of mycobacterium tuberculosis. *Mol Microbiol.* 1991;5: 381–391.
17. Singh PK, Parsek MR, Greenberg EP, Welsh MJ. A component of innate immunity prevents bacterial biofilm development. *Nature.* 2002;417:552–555.
18. Yang D, Biragyn A, Hoover DM, Lubkowski J, Oppenheim JJ. Multiple roles of antimicrobial defensins, cathelicidins, and eosinophilderived neurotoxin in host defense. *Annu Rev Immunol.* 2004;22: 181–215.
19. Andrews NC. Anemia of inflammation: the cytokine-hepcidin link. *J Clin Invest.* 2004;113:1251–1253.
20. Weiss G, Goodnough LT. Anemia of chronic disease. *N Engl J Med.* 2005;352:1011–1023.

21. Fleming RE, Sly WS. Heparin: a putative iron-regulatory hormone relevant to hereditary hemochromatosis and the anemia of chronic disease. *Proc Natl Acad. Sci.* 2001;98: 8160–8162.
22. Nemeth E, Valore EV, Territo M, Schiller G. Heparin, a putative mediator of anemia of inflammation, is a type II acute-phase protein. *Blood.* 2003;101:2461–2463.
23. Dallaglio G, Law E, Means T. Heparin inhibits in vitro erythroid colony formation at reduced erythropoietin. *Blood.* 2006;107:2702–2704.
24. Allen DA, Breen C, Yaqoob MM, Macdougall IC. Inhibition of CFU-E colony formation in uremic patients with inflammatory disease. Role of IFN- γ and TNF- α . *J Investig Med.* 1999;47: 204–211.
25. Merle U, Fein E, Gehrke S.G, Stremmel W & Kulaksız H. The iron regulatory peptide heparin is expressed in the heart and regulated by hypoxia and inflammation *endocrinology* 2007;148: 2663-2668.
26. Hiroshi S, Ken T, Kiminori K, Takuya O, et al. Serum heparin 20 is elevated during the acute phase of myocardial infarction *tohoku J Exp Med* 2009; 218:93-98.
27. Matsumoto M, Tsujino T, Lee-Kawabata M, Naito Y, Akahori H, Sakado T, Ohyanagi M, Tomosugi N, Masuyama T Iron regulatory hormone heparin decreases in chronic heart failure patients with anemia *Circ J.* 2010 Feb;74(2):301-306. Epub 2009 Dec 18.
28. Allison TG. Coronary Heart Disease Epidemiology. In: Murphy JG, Lloyd MA. editors. *Mayo Clinical Cardiology.* 2007;687–693.
29. Marrow DA, Gersh BJ, Braunwald E. Chronic Coronary Artery Disease. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Braunwald E editors. *Braunwald's Heart Diseases.* Philadelphia 2005; 1281.
30. Onat A. Erişkinlerimizde Kalp Hastalıkları Prevalansı, Yeni Koroner Olaylar ve Kalpten Ölüm Sıklığı. In: Onat A. editor. *TEKHARF İstanbul* 2005;19–27.

31. Nichols GA, Erbey JR et al: Conjestive heart failure in type 2 Diabetes: Prevalence incidence and risk factors Diabetes Care2001; 24:1614.
32. Onat A, Albayrak S, Karabulut A, Ayhan E, Kaya Z, Küçükdemir Z et al. TEKHARF 2006 Taramasında Ölüm ve Koroner Olaylar: Kadınlarda Mortalitede Azalma Koroner Kalp Hastalığı Genel Prevelansında Artma. Türk Kardiyoloji Dern. ArG. 2007;35: 149–153.
33. Libby P. The Vaskuler Biology of Atherosclerosis. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Braunwald E editors. Braunwald's Heart Diseases. Philadelphia 2005; 921–930.
34. Mallika V, Goswami B, and Rajappa M, Perspective Atherosclerosis Pathophysiology and the Role of Novel Risk Factors: A Clinicobiochemical Angiology 2007; 58: 513.
35. Blackshear JL, Kantor B. Pathogenesis of Atherosclerosis. In: Murphy JG, Lloyd MA. editors. Mayo Clinical Cardiology 2007; 699–714.
36. Shah PK, Falk E, Fuster V. Atherotrombosis: Role of Inflammation. In: Fuster V, Walsh RA, O'Rourke RA, Wilson PP editors. Hurst's The Heart Disease. 2008;1235–1244.
37. Kruth HS: the fate of lipoprotein cholesterol entering the arterial wall. Curr Opin Lipidol 1997; 8:246.
38. Camejo G, Hurt-Camejo E, Wiklund O, et association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: Pathological significance and molecular basis . Atherosclerosis 1997;139:205.
39. Lee R, Libby P: The Unstabil Atheroma. Atheroscler Thromb Vasc.biol. 1997;17: 1859.
40. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. Nature 2002;420:868–874.

41. Worthley SG, Osende JJ, Helft G, . Badimon JJ, et al Coronary Artery Disease: Pathogenesis And Acute Coronary Syndromes. *The Mount Sinai Journal Of Medicine* may 2001; Vol. 68 No 3.
42. Corti R, Hutter R, Badimon JJ, Fuster V, Evolving Concepts in the Triad of Atherosclerosis, Inflammation and Thrombosis. *Journal of Thrombosis and Thrombolysis* 2004;17(1): 35–44.
43. Koenig W, Khuseyinova N Biomarkers of Atherosclerotic Plaque Instability and Rupture *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2007;27: 15–26.
44. Zhou J, Austin RC Contributions of hyperhomocysteinemia to atherosclerosis: Causal relationship and potential mechanisms. *Biofactors.* 2009 Mar-Apr;35(2):120–129.
45. Sawabe M, Tanaka N, Nakahara KI, et al. A high lipoprotein(a) level confers approximately equal positive effects on coronary atherosclerosis and myocardial infarction: a path analysis using a large number of autopsy cases. *Heart.* 2009 Aug 25
46. Sadanandan S, Cannon CP, Chekuri K, Murphy SA, DiBattiste PM, Morrow CP et al. Association of Elevated B-Type Natriuretic Peptide Levels With Angiographic Findings Among Patients With Unstable Angina and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol.* 2004;44: 564–568.
47. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, September 2002 NIH Publication No. 02–5215.
48. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al: ACC/AHA guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-2002: Summary article: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *Circulation* 2002;106:1893.

49. O'Rourke RA. Unstable Angina and Non-ST Segment Elevation Myocardial Infarction: Clinical Presentation, Diagnostic Evaluation, and Medical Management. In: Fuster 50 V, Walsh RA, O'Rourke RA, Wilson PP editors. Hurst's The Heart Disease. 2004;1251–1258.
50. Brooks N, Hackett D, Dargie H et al. Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. *Heart* 2001; 85: 133–142.
51. Anon. Myocardial infarction redefined: a consensus document of the joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 2000;36: 959–969.
52. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2007;28: 1598–1660.
53. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005;26: 18–26.
54. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002;143:205–216.
55. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004;148:574–581.
56. Lindahl B, Diderholm E, Lagerqvist B, Venge P, Wallentin L. Mechanisms behind the prognostic value of troponin T in unstable coronary artery disease: a FRISC II substudy. *J Am Coll Cardiol* 2001;38: 979–986.

57. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, Kreymann G, Berger J, Meinertz T. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997;337: 1648–1653.
58. Cannon CP, Braunwald E. Unstable Angina and Non-ST-Elevation Acute Myocardial Infarction. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Mann DL, Braunwald E editors. *Braunwald's Heart Diseases*. Philadelphia 2005; 1243–1249.
59. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA* 2004;291:2727–2733.
60. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003;163:2345–2353.
61. Antman EM, Cohen M, Bernink PJLM, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: a method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000;284:835–842.
62. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent STsegment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. The PURSUIT Investigators. *Circulation* 2000;101:2557–2567.
63. Brilakis ES, Wright RS, Kopecky SL, et al. Association of the PURSUIT risk score with pre-discharge ejection fraction, angiographic severity of coronary artery disease, and mortality in a nonselected, community-based population with non-ST-elevation acute myocardial infarction. *Am Heart J* 2003;146:811–818.
64. Morrow DA, Antman EM, Snapinn SM, et al: An integrated clinical approach to predicting the benefit of tirofiban in non-ST elevation acute coronary syndromes: Application of TIMI risk score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS *Eur Heart J* 2002;22:223.

65. Herman M, Donovan J, Tran M, et al. Use of beta-blockers and effects on heart rate and blood pressure post-acute coronary syndromes: are we on target? *Am Heart J.* 2009 Sep;158(3):378–385.
66. Köster R, Kaehler J, Meinertz T; REDUCTION Study Group. Treatment of stable angina pectoris by ivabradine in every day practice: the REDUCTION study. *Am Heart J.* 2009 Oct;158(4):e51–57.
67. Cruz-González I, Sánchez-Ledesma M, Sánchez PL, Jang IK. Heparin-induced thrombocytopenia *Rev Esp Cardiol.* 2007 Oct;60(10):1071–1082.
68. Kou V, Nassisi D. Unstable angina and non-ST-segment myocardial infarction: an evidence-based approach to management *Mt Sinai J Med.* 2006 Jan;73(1):449–468.
69. Latour-Perez J, de-Miguel-Balsa E. Pharmacoeconomics. Cost effectiveness of fondaparinux in non-ST elevation acute coronary syndrome 2009;27(7):585–595.
70. Budaj A, Yusuf S, Mehta SR, Fox. et al. Benefit of clopidogrel in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation in various risk groups. *Circulation* 2002;106:1622–1626.
71. Dasgupta A, Mukherjee D. Use of clopidogrel in the reduction of myocardial damage during percutaneous coronary intervention *Vasc. Health Risk Manag.* 2009;5(1):275–286.
72. Dickstein K, Kjekshtus J. Effects of losartan and captopril on mortality and morbidity in high-risk patients after acute myocardial infarction: the OPTIMAAL randomised trial. Optimal Trial in Myocardial Infarction with Angiotensin II Antagonist Losartan. *Lancet* 2002;360:752–760.
73. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 1999;341:709–717.
74. www.mustafaaltinisik.org.uk/45-uzm-03.pdf

75. Kawabata H, Tomusigi N, Kanda J, Tanaka Y, Yoshizaki K & Uchiyama T. Anti-interleukin 6 receptor antibody tocilizumab reduces the level of serum hepcidin in patients with multicentric Castleman's disease. *Haematologica* 2007; 92 :857-858.

76. Newby LK, Gibler B, Christenson RH. Serum markers for diagnosis and risk stratification in acute coronary syndromes, ed; Cannon CP, Humana Press, NJ:1999;147- 71.

77. Reichlin T, Hochholzer W, Basetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac Troponin assays. *N Engl J Med*. 2009;361:858–67.

78. Simonis G, Mueller K, Schwarz P, Wiedemann S, Adler G, Strasser RH, Kulaksız H. The iron regulatory peptide hepcidin is upregulated in the ischemic and in remote myocardium after myocardial infarction. *Peptides* 2010 sep; 31(9) :1786–90.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler

Adı-Soyadı : Mehzat ALTUN
Doğum Yeri ve Tarihi : TÜRKOĞLU/KAHRAMANMARAŞ / 25.08.1977

Eğitim Durumu

Lisans Öğrenimi : İstanbul Üniversitesi Fen Edebiyat Fakültesi Biyoloji Bölümü
Yüksek Lisans Öğrenimi : Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı
Doktora Öğrenimi :
Bildiği Yabancı Diller : İngilizce
Bilimsel Faaliyetleri :

İletişim

E-posta : mehzataltun@yahoo.com