

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

**KORONER ARTER HASTALIĞI VE SERUM SERGLİSİN  
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Emine Buket KIRDAĞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**KIRIKKALE**

**2018**

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

**KORONER ARTER HASTALIĞI VE SERUM SERGLİSİN  
DÜZEYİ ARASINDAKİ İLİŞKİ**

**Dr. Emine Buket KIRDAĞ**

**UZMANLIK TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI**

**Yard. Doç. Dr. Muhammed KARADENİZ**

**KIRIKKALE**

**2018**

**KIRIKKALE ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Kardiyoloji Anabilim Dalı uzmanlık programı çerçevesinde yürütülmüş olan bu çalışma, aşağıdaki jüri tarafından **UZMANLIK TEZİ** olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: / /2018

İmza  
Ünvan, Adı ve Soyadı  
..... Üniversitesi, ..... Fakültesi  
..... AD  
Jüri Başkanı

İmza Ünvan, Adı ve Soyadı ..... Üniversitesi, ..... Fakültesi ..... AD Üye	İmza Ünvan, Adı ve Soyadı ..... Üniversitesi, ..... Fakültesi ..... AD Üye
--	--

## TEŞEKKÜR

Öncelikle beni bugünlere getiren, yaşadığım her zorluğu bir kolaylıkla ödüllendiren, hayatımın her aşamasında yardımını esirgemeyen yüce Allah'a sonsuz şükürlerimi sunarım.

Tezimin hazırlık aşamasında her konuda bana yardımcı olan, desteğini esirgemeyen, bilgi ve tecrübelerinden yararlandığım değerli hocam, tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Muhammed KARADENİZ'e

Uzmanlık eğitimimde büyük emekleri bulunan, tecrübe ve bilgilerinden yararlandığım, başta Kardiyoloji Anabilim Başkanı Prof. Dr. Haksun EBİNÇ'e ve değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet Tolga DOĞRU, Prof. Dr. Nesligül YILDIRIM, Doç. Dr. Vedat ŞİMŞEK, Yrd. Doç. Dr. Taner SARAK, Yrd. Doç. Dr. Çağlar ALP'e, uzmanlık eğitimim süresince bana destek olan tüm kardiyoloji bölümü hemşireleri, personeli ve sekreterlerine,

Hayatımın her aşamasında hep yanımda olan bana kazandırdıkları özgüven, ahlak, aile terbiyesi ve tıp eğitimime kesintisiz destekleri nedeniyle sevgili annem Güllü YANIK, babam Asım YANIK ve değerli kardeşlerime,

Tezimin yazım aşamasında bana teknik açıdan destek olan yeğenim bilgisayar mühendisi Muhammed NEBİOĞLU'na

Bu zorlu süreçte birlikte aynı sıkıntılara göğüs gerdiğimiz, hekimliğin bir yaşam biçimi olduğunu öğreten, sevgisini, emeğini, sabrını hiç esirgemeyen çok değerli eşim ve aynı zamanda hekimlik becerisiyle gurur duyduğum meslektaşım Op. Dr. Mustafa Koray KIRDAĞ'a sonsuz teşekkürler.

## ÖZET

**KIRDAĞ, E.B. Koroner Arter Hastalığı ve Serum Serqlisin Düzeyi Arasındaki İlişki, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı, Uzmanlık Tezi, Kırıkkale, 2018.**

İnflamasyon aterosklerotik süreçte endotelial disfonksiyondan plak oluşumuna kadar tüm aşamalarda önemli bir rol oynar. Birçok inflamatuvar hücrenin ve bunlardan salınan mediatörlerin aterosklerozun gelişimine katkısı vardır. Koroner arter hastalığı inflamasyon aracılı bir aterosklerotik hastalıktır. Serqlisin, başlıca nötrofil, lenfosit, monosit, makrofaj, platelet, megakaryosit ve mast hücreleri gibi hematopoetik hücrelerden salınan bir hücre içi proteoglikandır. Bu proteoglikanın sekresyon öncesi bileşiklerin hücre içinde depolanmasında, sekretuar granüllerin homeostazisinde, apoptozisde, enfeksiyona yanıtta ve koagülasyonda önemli rolü vardır. Çalışmalar ayrıca serqlisinin endotel hücrelerinde de bulunduğunu göstermiştir. Bu çalışmada inflamatuvar bir süreç olan ateroskleroza bağlı gelişen koroner arter hastalığını gösterebilecek bir parametre olduğunu düşündüğümüz serum serqlisin düzeyi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkinin araştırılmasını amaçladık.

Bu çalışma, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesinde Ocak-2017 ile aralık-2017 tarihleri arasında çalışmaya katılan 78 hasta üzerinde yapıldı. 30-80 yaş aralığında çeşitli koroner anjiyografi endikasyonlarıyla (akut koroner sendromla kliniğimize yatırılan, eforla ya da istirahatte anginal yakınması olan, efor stres testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi'nde iskemi saptanan veya ekokardiyografide sol ventrikül bölgesel duvar hareket kusuru saptanan hastalar) koroner anjiyografi yapılan hastalar çalışma kapsamına alındı. Hastalar koroner arterlerinde %50 ve üzerinde darlık saptanan grup (n=45) ve normal koroner arterleri saptanan kontrol grubu olarak (n=33) olarak ikiye ayrıldılar. Her iki grupta serum serqlisin düzeyleri ölçüldü. Her iki grup arasında demografik, klinik özellikler ve serum serqlisin düzeyleri karşılaştırıldı.

İki grup temel klinik özellikleri ve laboratuvar bulguları karşılaştırıldığında yaş, erkek cinsiyet, hipertansiyon, beyaz kan hücresi, kreatinin ve troponin düzeyleri hasta grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu ( $p<0,001$ ;

$p<0,001$ ;  $p=0,027$ ;  $p<0,001$ ;  $p=0,003$ ;  $p<0,001$ ). HDL kolesterol düzeyi kontrol grubunda daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

İki grup arasındaki serglisin düzeyleri karşılaştırıldığında, hasta grubunda serum serglisin düzeyi  $8,5\pm 1,0$  ng/mL, kontrol grubunda serum serglisin düzeyi  $6,9\pm 0,9$  ng/mL olarak ölçüldü. Hasta grubunda serum serglisin düzeyi kontrol gruba göre daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ). Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, cinsiyet ve serglisinin (odds ratio [OR]=4,727; %95 güven aralığı 2,276-9818,  $p=0,002$ ) bağımsız olarak koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu görüldü. ROC (receiver-operator characteristic) eğrisi analizinde, serglisin kesme değeri 7,7 ng/mL olarak alındığında %80 sensitivite ve %81 spesifite ile koroner arter hastalığını tahmin etmektedir (eğri altındaki alan: 0,871;  $p<0,001$ ). Serum serglisin düzeyi koroner arter hastalığı için öngörücü bir parametre olabilir.

**Anahtar Kelimeler:** Koroner Arter Hastalığı, Serglisin, İnflamasyon, Ateroskleroz

## ABSTRACT

**KIRDAĞ, E.B. The Relationship Between Coronary Artery Disease and Serum Serglycin Level, University of Kırıkkale, Faculty of Medicine, Department of Cardiology, Master Thesis, Kırıkkale, 2018.**

Inflammation plays an important role in atherosclerotic process in all stages, from endothelial dysfunction to plaque formation. Many inflammatory cells and mediators released from them contribute to the development of atherosclerosis. Coronary artery disease (CAD) is an atherosclerotic disease which is mediated by inflammation. Serglycin is an intracellular proteoglycan that is released from hematopoietic cells such as neutrophils, lymphocytes, monocytes, macrophages, platelets, megakaryocytes and mast cells. This proteoglycans have an important role in the storage of pre-secretion compounds in the cell, homeostasis of secretory granules, apoptosis, response to infection and coagulation. Studies have also shown that serglycin is also found in endothelial cells. In this study, we aimed to investigate the relationship between serum serglycin level and coronary artery disease, which we consider to be a parameter that may indicate coronary artery disease due to atherosclerosis, an inflammatory process.

This study was carried out on 78 patients who participated in the study between January 2017 and December 2017 at Kırıkkale University Medical School hospital. Patients who underwent coronary angiography with indications of various coronary angiography (patients admitted to our clinic with acute coronary syndromes, who have complaints of pain or angina at rest, who have ischemia at exertion and myocardial perfusion scintigraphy, or who have positive left ventricular regional motion defect at echocardiography) within 30-80 years of age were included in the study. Patients were divided into two groups: a group with stenosis of 50% or more in coronary arteries (n=45) and a control group with normal coronary arteries (n=33). Serglycin serum levels were measured in both groups. Demographic, clinical features and serum serglycin levels were compared between the two groups.

When the two groups were compared with the baseline clinical features and laboratory findings; age, male sex, hypertension, white blood cell, creatinine and troponin levels were higher in the patient group than the control group ( $p<0.001$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.027$ ,  $p<0.001$ ,  $p=0.003$ ,  $p<0.001$ ). HDL cholesterol level was higher in the control group ( $p<0.001$ ).

When serglycin levels were compared between both groups, serglycin levels in the control group were  $6.9\pm 0.9$  ng/mL, serglycin levels in the patient group were  $8.5\pm 1.0$  ng/mL. Serum serglycin levels in the patient group were higher than control group ( $p<0.001$ ). In multivariate logistic regression analysis, age, gender and serglycin (odds ratio [OR]=4.727, 95% confidence interval 2.276-9.818,  $p=0.002$ ) were independently associated with coronary artery disease. In the ROC (receiver-operator characteristic curve) analysis, the serglycin predicted coronary artery disease with 80% sensitivity and 81% specificity when the shear value was taken as 7.7 ng / mL (area under the curve: 0.871,  $p<0.001$ ). Serum serglycin levels may be a predictive parameter for coronary artery disease.

**Key words:** Coronary Artery Disease, Serglycin, Inflammation, Atherosclerosis



## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI.....	ii
TEŞEKKÜRLER.....	iii
ÖZET .....	iv
ABSTRACT.....	vi
İÇİNDEKİLER .....	viii
SİMGE VE KISALTMALAR.....	xi
TABLolar .....	xiii
ŞEKİLLER.....	xiv
1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1. Kardiak Anatomi .....	3
2.1.1. Epikard.....	3
2.1.2. Miyokard.....	3
2.1.3. Endokard.....	4
2.1.4. Endotel.....	5
2.1.5. Koroner Arterler.....	5
2.1.5.1. Sol Ana Koroner Arter .....	6
2.1.5.2. Sol Ön İnen Koroner Arter (LAD, Left Anterior Desending).....	6
2.1.5.3. Sirkumfleks Koroner Arter (Cx) .....	6
2.1.5.4. Sağ Koroner Arter (RCA) .....	7
2.2. Koroner Kan Akımı .....	7
2.2.1. Koroner Perfüzyon Basıncı .....	7
2.2.2. Perfüzyon Zamanı .....	7
2.2.3. Damar Çapı ve Vazomotor Tonusu Etkileyen Faktörler .....	8
2.2.4. Miyokardiyal Metabolizma .....	8
2.2.5. Nöral Kontrol .....	8
2.2.6. Oto-regülasyon.....	9
2.3. Ateroskleroz.....	9
2.3.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi.....	10

2.3.2. Ateroskleroz Risk Faktörleri .....	11
2.3.2.1. Yaş ve Cinsiyet .....	11
2.3.2.2. Heredite.....	11
2.3.2.3. Sigara.....	12
2.3.2.4. Dislipidemi.....	12
2.3.2.5. Obezite.....	13
2.3.2.6. Diyabetes Mellitus .....	14
2.3.2.7. Hipertansiyon .....	14
2.3.3. Ateroskleroz Yeni Risk Faktörleri .....	14
2.3.3.1. Lipoprotein (a) .....	15
2.3.3.2. Homosistein .....	15
2.3.3.3. C-Reaktif Protein .....	16
2.4. Koroner Arter Hastalığı .....	17
2.4.1. Angina Pektoris .....	17
2.4.2. Kararsız Angina Pektoris.....	18
2.4.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMI) .....	19
2.4.3.1. Akut Miyokard İnfarktüsü (AMI) Tanımı .....	19
2.4.3.2. Miyokard İnfarktüsün Klinik Sınıflaması.....	20
2.4.4. ST Segment Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI) ...	22
2.4.4.1. Çok Yüksek Risk Kriterleri.....	23
2.4.4.2. Yüksek Risk Kriterleri .....	23
2.4.4.3. Orta Düzey Risk Kriterleri.....	23
2.5. Proteoglikanlar.....	24
2.5.1. Serglisin .....	24
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	26
3.1. Çalışma Popülasyonu.....	26
3.2. Çalışmadaki Dışlama Kriterleri.....	26
3.3. Çalışma Yöntemi .....	27
3.4. İstatistiksel Analiz .....	28
3.5. Çalışma Protokolü .....	28
4. BULGULAR.....	29
4.1. Laboratuvar Bulguları .....	30

5. TARTIŞMA.....	34
6. SONUÇ.....	40
KAYNAKLAR .....	41



## SİMGE VE KISALTMALAR

ACE	Akciğer Konverting Enzim
AKS	Akut Koroner Sendrom
ALT	Alanin Transaminaz
AMI	Akut Miyokard İnfarktüsü
Apo A	Apoprotein A
AST	Aspartat Transaminaz
ATP	Adenozin Trifosfat
CABG	Coronary Artery Bypass Greft
cGMP	Siklik Guanozin Monofosfat
CRP	C-Reaktif Protein
CX	Circumflex Arter
DKB	Diastolik Kan Basıncı
DM	Diabetes Mellitus
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
ECM	Ekstraselüler Matriks
EKG	Elektrokardiografi
ESC	European Society of Cardiology
GAG	Glukozaminoglikan
GFR	Glomeruler Filtrasyon Hızı
HDL	High Density Lipoprotein
HL	Hiperlipidemi
Hs-CRP	High Sensitif C-Reaktif Protein
HT	Hipertansiyon
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KÜTF	Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi
KVH	Kardiyovasküler Hastalıklar
LAD	Left Anterior Desending
LBBB	Left Bundle Branch Block
LDL	Low Density Lipoprotein
Lp (a)	Lipoprotein a

MPV	Ortalama Trombosit Hacmi
MTHFR	Metilen Tetrahidrofolat Redüktaz
NO	Nitrik Oksit
NSTEMI	Non-ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
PAI-1	Plazminojen Aktivatör İnhibitör-1
PDW	Trombosit Dağılım Genişliği
PKG	Perkütan Koroner Girişim
RCA	Right Koroner Arter
SKB	Sistolik Kan Basıncı
STEMI	ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
TG	Trigliserid
TNF	Tümör Nekrozis Faktör
USAP	Unstable Angina Pectoris
VLDL	Very Little Density Lipoprotein
WBC	Beyaz Küre

## TABLÖLAR

Tablo 2.1. Ateroskleroz risk faktörleri.....	11
Tablo 4.1. Koroner arter hastalığı olan grup ve kontrol grubunun temel klinik özellikleri .....	30
Tablo 4.2. Koroner arter hastalığı ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları .....	31
Tablo 4.3. Koroner arter hastalığı çok değişkenli lojistik regresyon analizi .	32



## ŞEKİLLER

Şekil 2.1. Kalp tabakaları .....	3
Şekil 2.2. Koroner arter anatomisi.....	6
Şekil 2.3. Ateroskleroz gelişim süreci .....	10
Şekil 4.1. Hasta ve kontrol grubunun dağılımı .....	29
Şekil 4.2. Serglisin düzeyinin gruplar arası karşılaştırması .....	32
Şekil 4.3. Serglisinin koroner arter hastalığını tahmin etmede tanı doğruluğu .....	33



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar, Kuzey Amerika ve Avrupa genelinde yaşlı kişilerdeki mortalite ve morbiditenin en önde gelen sebebidir. Amerika Birleşik Devletler'inde her yıl bir milyona yakın kişi kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle hastaneye kabul edilmektedir (1). Türkiye'de de tümölüm nedenleri arasında koroner kalp hastalığına bağlı ölümler birinci sırada yer almaktadır. TEKHARF çalışmasının 1990-2008 yıllarını içeren sonuçlarına göre, 45-74 yaş grubunda koroner kalp hastalığına bağlı ölümler erkeklerde 1000 kişi yılında 7,64; kadınlarda 3,84 düzeyindedir ve Avrupa'da en yüksek olan ülkelerden biridir (2).

Aterosklerotik hastalıklar çoğu zaman semptomlar ortaya çıkmadan sessizce ilerler. İlk ortaya çıkış şekillerimiyokard enfarktüsü, ani ölüm ve inme şeklinde olabilmektedir. Gelişmiş ülkelerde aterosklerotik hastalık prevalansı artmaya devam etmesine rağmen, son zamanlarda kardiyovasküler hastalıklardan ölümlerin üçte bir oranında azalmasının nedeni primer ve sekonder koruma stratejilerine bağlanmıştır. 1960'lı yıllarda kurulan Koroner Bakım Üniteleri; 1980'li yıllarda trombolitik tedavilerin kullanıma girmesi mortalite oranlarının düşmesine önemli katkı sağlamış, 1990'larda mekanik reperfüzyon tedavilerinin artması ile de miyokard enfarktüsü ile ilişkili mortalite anlamlı ölçüde azalmıştır. Bununla birlikte; uzun süreli antiplatelet tedavi, beta bloker, ACE-İ ve statin gibi reperfüzyon tedavilerine yardımcı tedaviler yaşam beklentisini artırmıştır. Tüm bu gelişmeler akut koroner sendromlardamortalite azalmasına neden olmuştur (3).

Aterosklerozun gelişiminde birçok risk faktörünün rol oynadığı bilinmektedir. İnsanlarda yapılan çeşitli çalışmalarda total kolesterol, HDL kolesterol, sigara gibi değişik faktörlerin, hipertansiyon ve diyabet gibi kronik hastalıkların ateroskleroz risk faktörleri arasında yer aldığı gösterilmiştir. Aterosklerozun değiştirilemeyen major risk faktörlerini ise yaş, cinsiyet ve aile öyküsü oluşturmaktadır. Aterosklerotik hastalıkların erken tanısı, mevcut invaziv olmayan tetkiklere rağmen halen konulamamaktadır. Bilinen risk faktörleri ile mücadele edilmesine rağmen hastalığın önüne geçilememekte ve

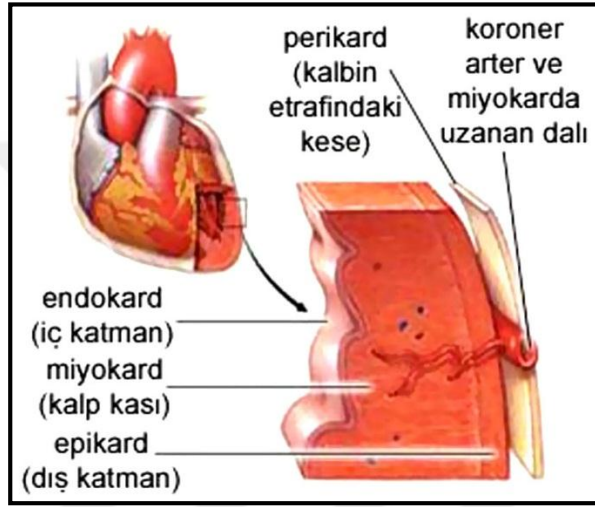


halen tüm nedenlere bağlı ölümler arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Bu nedenle yeni kardiyovasküler risk faktörü arayışları devam etmektedir. Yapılan birçok çalışma ile ateroskleroz için öngördürücü olabilecek yeni risk faktörleri ortaya çıkmıştır. CRP, fibrinojen, homosistein, lipoprotein a gibi belirteçlerin yüksekliği, karotis intima media kalınlığının değerlendirilmesi bu öngördürücü yeni risk faktörlerinden bazılarıdır (4). Son yıllarda enflamasyonun ve enflamatuvar durumu yansıtan biyobelirteçlerin koroner arter hastalığındaki rolü ve istenmeyen olaylarla ilişkisi birçok çalışmada araştırılmıştır. Bu biyobelirteçlerden biri olan serglisin, birtakım inflamatuvar hücreler tarafından sentez edilerek çeşitli mediatörlerle reaksiyona girmek üzere granüller halinde depolanan bir proteoglikandır. Serglisinin inflamatuvar süreçte oynadığı bu önemli rol nedeniyle aterosklerotik vasküler hastalıkların gelişiminde de etkili olabileceği düşünülmektedir (89). Bu çalışmada serum serglisin düzeyinin, koroner arter hastalığının erken tanısını belirlemedeki rolünün araştırılması amaçlanmıştır.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Kardiak Anatomi

Kalp; epikard, miyokard ve endokard olmak üzere 3 tabakadan oluşur. Kalbin elektiriksel iletim sistemi, içerisinde sinoatrial nodu, av nodu ve purkinje liflerini barındırmaktadır. Koroner arterler aracılığıyla beslenen kalbin mükemmel bir pompa gücü vardır.



Şekil 2.1. Kalp tabakaları

#### 2.1.1. Epikard

Epikard, kalbin en yüzeysel dış tabakasını oluşturur. Perikardın iç tabakası olarak bilinen visseral perikard ise epikardın diğer adıdır. Sol ana koroner arter, sol ön inen koroner arter ve dalları, circumflex arter ve dalları, sağ koroner arter ve dalları kalbin epikard katmanında bulunur. Epikard, elastik fiberler ve adipoz dokudan oluşan konnektif bir dokudur. Kalbin iç katmanlarını korur, perikardial sıvının üretimine katkıda bulunur ve perikard membranları arasındaki sürtünmeyi azaltır.

#### 2.1.2. Miyokard

Miyokard kalbin en kalın tabakasını oluşturur. Miyositlerden oluşur. Miyositlerin asıl görevi kontraksiyon relaksasyon döngüsünü sağlamaktır. Kontraktıl proteinler (aktin ve miyozin) miyositlerin yapısını oluşturur ve toplam

miyokard hacminin %75'ini oluştururlar. Işık mikroskobu altında incelendiğinde atrial ve ventriküler miyositlerin çapraz, çizgili ve dallanmış yapıda oldukları görülür. Ventriküler hücrelerin yarısını miyofibriller oluştururken, üçte birini de mitokondri oluşturur. Miyofibril, grup halindeki miyosit hücrelerinin kollajen tarafından sarılmasıyla oluşur. Ekstraselüler matriks ana komponenti olan kollajenin artışı diyastolik disfonksiyon, hipertrofi dolayısı ile iskemi ile ilişkilidir (5). Her miyosit, kompleks hücre yapısı olan sarkolemma tarafından sarılmıştır. Sarkolemma çubuklar halinde miyofibrillerin içine uzanır. Sarkolemma'nın miyofibriller içerisine uzanması kapsamlı tübüler ağ olan T tübül sistemini oluşturur. Bu sayede ekstraselüler alan intraselüler alana açılır. Sarkolemma'nın altında miyofibrillerin arasında ve üzerinde yoğun biçimde bulunan mitokondri, miyokardın kasılması için gerekli olan enerjiyi yani adenozin trifosfatı (ATP) üretir. Elektiriksel eksitasyon dalgası T-tübüle ulaşması ile tübüler kalsiyum kanalları aktive olur. Bu aktivasyon diğer bir önemli organel olan sarkoplazmik retikulumdan kalsiyum salınımına neden olur. Bu salınım miyosit hücrelerinde kontraksiyonun başlamasına sebep olurken, kalsiyumun tekrar sarkoplazma içerisine alınması relaksasyon ile sonlanır. Miyositlerin mitokondri bakımından zengin olması, devam eden aerobik solunum yapması, oksijen depolayan miyogloblin pigmentlerini bulundurması ve geniş kanlanma imkanı bulması, miyokardın süreklilik isteyen besin ve oksijen ihtiyacını karşılayarak, miyositlerin yorgunluğa karşı yüksek direnç gösterecek şekilde adaptasyonunu sağlar (5,6).

### **2.1.3. Endokard**

Endokard kalbin en iç tabakasını oluşturur. Atriumlar, ventriküller ve kapakları saran ince bir tabakadır. Bu tabaka da kendi içinde 3 ayrı katmandan oluşur. İlk katman konnektif doku ve purkinje liflerinden oluşur. Konnektif doku miyokard ile temas halinde olarak miyokard ve purkinje lifleri arasında ilettime katkı sağlar. İkinci tabaka, musküler ince bir katman ve konnektif dokudan oluşur. Üçüncü tabakada ise vasküler endotelyum bulunur. Endotelyumun düz ve ince yapısı koroner kan akımının mümkün olduğu kadar az dirence maruz kalmasını sağlar.

#### **2.1.4. Endotel**

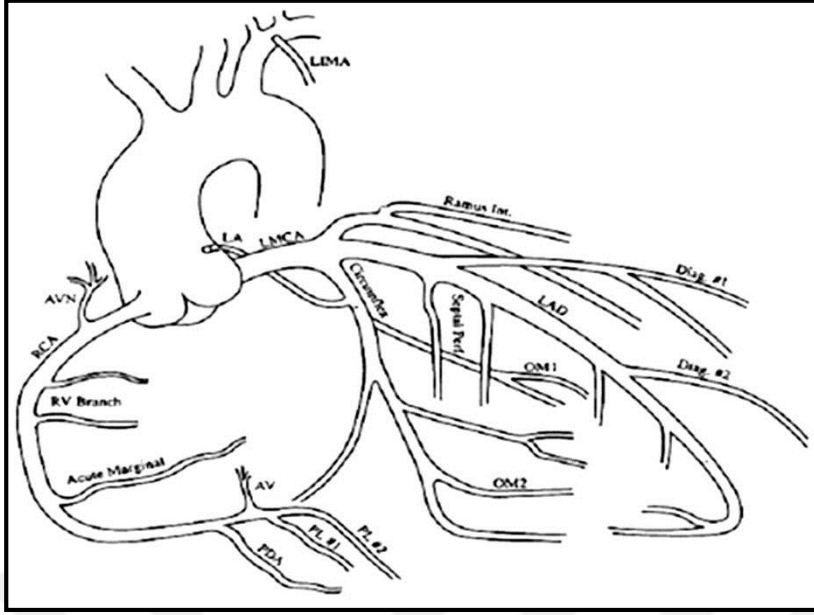
Endotelyal hücreler, vücuttaki diğer damarlarda olduğu gibi, koroner arterleri uzunlamasına döşeyen poligonal, ince, yaklaşık 10x30 mikron büyüklüğünde hücrelerdir. Vazoaktif faktörlerin üretimi, vazodilatör (NO, prostosiklin) ve vazokonstriktör (Endotelin, ACE) ajan salınımı ile vasküler tonusun ayarlanması, inflamasyon ve immünitenin düzenlenmesi, büyüme faktörlerinin yapımı gibi birçok görevleri mevcuttur.

Epikardiyal arter modülasyonunu sağlayan platelet salınımlı parakrin ajanlar, nörohormonal agonistler, nöral tonus ve shear stres gibi faktörler net bir etki gösterebilmek için fonksiyonel bir endotele ihtiyaç duyar. Furchgott and Zawadzki asetilkolinin endotel bağımlı relaksin faktör vasıtası ile arterlerde dilatasyon yaptığını göstermiştir (7). Daha sonra endotel bağımlı relaksin faktörün nitrik oksit (NO) olduğu anlaşılmıştır. NO, guanilil siklaza bağlanarak, siklik guanozin monofosfat (cGMP) düzeyini artırarak vasküler düz kaslarda relaksasyona neden olur.

Damar duvarından endotel kaldırıldığı zaman ise bu etki tersine döner ve asetil kolin vasküler düz kas muskarinik resöptörler yolu ile kontraksiyona neden olur.

#### **2.1.5. Koroner Arterler**

Koroner ositumlar sinüs valsavadan, hemen aort kapak üzerinden çıkarlar. Solda ikiye ayrılarak Cx ve LAD'yi oluştururken, sağ tarafta ise sağ koroner arteri oluştururlar. Epikardiyal arterler yüzeysel seyirleri sonrası intramusküler seyirde kalp kası içerisine dik biçimde dallanarak subendokardiyal arter ağını oluştururlar. Sol ventrikül kası kanının büyük bölümü koroner sinüse drene olurken, sağ ventrikül kası kanı anterior kardiak vene açılır. Her ikisi birlikte sağ atriuma açılırlar.



**Şekil 2.2.** Koroner arter anatomisi

#### **2.1.5.1. Sol Ana Koroner Arter**

Sol ana koroner arter, sinüs valsalvanın ön ve altında, pulmoner trunkus ve sol atrial apendiks arasında sola doğru seyrederek.

#### **2.1.5.2. Sol Ön İnen Koroner Arter (LAD, Left Anterior Descending)**

Sol ana koroner arterden çıkar çıkmaz, pulmoner konusun hemen arkasında birinci septal dalını verir. LAD, kalp apeksini dolaşarak 1-2 cm ilerleyerek bifurkasyon şeklinde sonlanır. LAD'nin sol ventriküle verdiği yan dallara diagonal arterler adı verilir. LAD birçok septal perforatör dallar ile septumun ön 2/3'ünü ve apikal kısmını besler. Diagonal arterler sol ventrikülün anterolateral bölgesini beslerler.

#### **2.1.5.3. Sirkumfleks Koroner Arter (Cx)**

Sol koroner arterden atrioventriküler oluk boyunca sol atrial apendiks altına doğru uzanır. Seyri boyunca sol ventriküle çeşitli yan dallar verir. Birinci marjinal, ikinci marjinal ve üçüncü marjinal dalları vardır. Sol koroner arter dominantlığı olanlarda sirkumfleks dal, aşağı doğru son bir dal olan posterior desendan koroner arteri verir.

#### **2.1.5.4. Sağ Koroner Arter (RCA)**

Sağ koroner arter, sinüs valsalkanın sağ ön kısmından çıkar ve hemen sinoatrial düğüme giden dalı verir. Atrioventriküler alan boyunca aşağı doğru epikardial yağ dokusu içinde seyrederek. İnsanların %90'ında atrioventriküler sulkustan posterior interventriküler sulkusa doğru uzanır. Akut marjin ve ventrikül dalını verir. Çoğu kişide distal bifürkasyon yaparak posterior desendan arteri oluşturur. Posterior desendan arter, posterior interventriküler sulkusta ilerleyerek apekse kadar uzanır. Bazı küçük dallar, septumu deler ve septumun 1/3 arka kısmını besler.

### **2.2. Koroner Kan Akımı**

Koroner kan akımı sistolden ziyade diyastolde gerçekleşir. Diyastolde kanlanan ventrikül ortalama kan basıncından sürekli etkilenir. Koroner kan akımının sürekliliği ve yeterliliği daimi bir regülasyon halindedir. Bu regülasyonu sağlayan ve etkileyen faktörler aşağıdaki gibi başlıklar halinde anlatılmıştır.

#### **2.2.1. Koroner Perfüzyon Basıncı**

Sistol esnasında kontraksiyon halindeki ventrikül nedeni ile intramusküler arterler kompresyon altındadır ve sol ventriküle gelen kan en az seviyededir. Systol sırasında artmış doku basıncı subendokardiyal kan akımının redistribüsyonunu sağlayarak kanın koroner sinüse ve retrograd olarak yeniden epikardiyal arterlere geçişini sağlar. Aortu diyastol basıncı ile sol ventrikül enddiastolik basıncı arasındaki farkı simgeleyen koroner perfüzyon basıncı, diyastol esnasında artar ve böylece koroner sinüslere olan venöz geri dönüş azalır.

#### **2.2.2. Perfüzyon Zamanı**

Kalp atımındaki herhangi bir artış sistol süresinden çok diyastol süresini etkiler ve perfüzyon süresini kısaltır. Perfüzyon süresinin kısalması iskemiye neden olabilir.

### **2.2.3. Damar apı ve Vazomotor Tonusu Etkileyen Faktörler**

Damar çapını belirleyen ana faktörler; damarın kendi yapısını oluşturan ve vazomotor tonusu dengeleyen mekanizmalardan oluşur. Bu sebeple koroner arterlerin damar çapı değişkendir.

### **2.2.4. Miyokardiyal Metabolizma**

Vazomotor tonusun en önemli belirleyicisi lokal metabolik oksijen ihtiyacıdır. Hipoksi direkt olarak koroner vazodilatasyon ve adenosin salınımına neden olur, ATP duyarlı potasyum kanallarını açar. Sonuçta prekapiller sfinkter gevşer ve mikrodolaşım artar.

### **2.2.5. Nöral Kontrol**

Otonom kontrolün koroner kan akımı üzerindeki etkisi, kan basıncındaki değişim ve metabolik etkiler ile karşılaştırıldığında daha azdır. Epikardiyal arterler daha çok vazokonstriktör resöptörlere sahipken intramüsküler ve subendokardiyal arterler daha çok vazodilatör etkili 'beta 2' resöptörlere sahiptir. Sempatik stimölasyon başlıca 'beta' resöptörleri sayesinde miyokardiyal metabolik ihtiyacı artırarak, miyokardiyal kan akımını artmasına yol açar. Alfa stimölasyon ise daha çok distribüsyon ile ilgilidir. Artmış metabolik ihtiyaca sekonder olarak koroner kan akımının yeterli miktarda artış gösterememesi durumunda alfa resöptörler aktive olur ve anti -steal etki gösterirler. Parasempatik etkinin koroner akım üzerindeki etkisi zayıftır. Minör vazodilatör etki gösterir. Bazal koşullarda istirahat halinde sempatik regölasyon yoktur. Sempatik aktivasyon esnasında koroner tonus, miyokardiyal sempatik sinir uçları tarafından salınan norepinefrin tarafından regüle edilir (8,9). Bu etki, intramiyokardiyal arterlerde alfa stimölasyon ile vazokonstrüksiyon, beta2 resöptörlerle epikardiyal arterlerde vazodilatasyon ile sonuçlanır. Sempatik etkinin miyokardiyal kan akımı ve koroner rezistansa etkisi karmaşıktır. Artmış miyokardiyal oksijen tüketiminin beta1 resöptörlerini aktive ederek kardiyak performansı arttırması, beta2 reseptörler vasıtası ile direkt koroner vazodilatasyon yapması ve alfa resöptörler yoluyla ise koroner arterlerde konstrüksiyon yapması sempatik regölasyonun net etkisini dengeler.Örneğin; egzersiz esnasında miyokardiyal oksijen tüketiminin artışı

beta2 resöptörleri aktive ederek vazodilatasyona neden olur. Bu vazodilatör etki, miyokard dokusundaki ani artış göstren oksijen tüketimi ile oluşacak lokal metabolit yanıtından önce gelir ve miyokarda hızlı geçici vazodilatör etki kazandırır (10). Bu şekilde miyokard, ani oksijen ihtiyacı gereken durumlarda çok kısa süreliğine bile olsa iskemiden korunmuş olur.

### **2.2.6. Otoregülasyon**

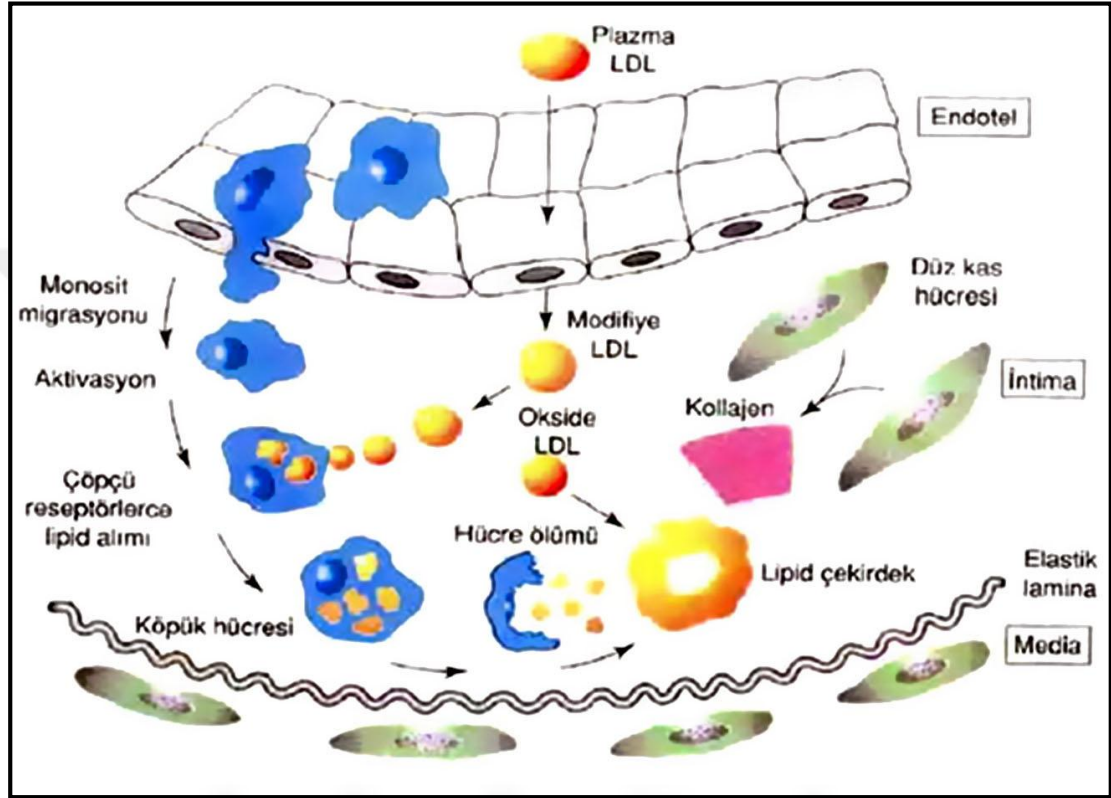
Koroner akım basıncı, ortalama kan basıncından sürekli etkilendiği için devamlı otheregülasyon halindedir. Bu otheregülatif etki, miyokardiyal oksijen gerilimi ve kan basıncının koroner arter üzerindeki vazokonstrüktör-vazodilatör etkisi arasındaki dengeden ibarettir.

### **2.3. Ateroskleroz**

Ateroskleroz kanda dolaşan başta LDL kolesterol olmak üzere, lipoprotein parçacıklarının sağlam ve/veya disfonksiyone vasküler endoteli geçerek intima tabakasında birikmesi, okside olması, okside LDL kolesterolün tetiklediği sitokinlerin, büyüme faktörlerin salgılanması ile başlayan monosit, makrofaj, T lenfosit, düz kas hücresi, fibroblast vb. hücrelerin rol oynadığı kronik inflamatuvar, fibroproliferatif bir damar hastalığıdır. Aterosklerozun neden olduğu klinik durumları; koroner arter hastalığı, inme, periferik vasküler hastalıkları oluşturmaktadır (11). Aterosklerozun ilk fazında histolojik olarak intimadaki fokal kalınlaşma ile birlikte düz kas hücrelerinde ve ekstraselüler matrikste artış mevcuttur. Hematopoetik kök hücrelerinden türediği düşünülen, düz kas hücreleri intimaya göç eder ve çoğalırlar (12). Ardından intraselüler ya da ekstraselüler lipid depozitleri birikerek yağlı çizgilenmeler oluşur. Yağlı çizgilerin derin tabakasında bulunan düz kas hücreleri apoptozise yatkındır. Apoptoz sonucu makrofaj infiltrasyonu ve sitoplazmik kalıntıların kalsifikasyonun, yağlı çizgilerden aterosklerotik plak formuna geçişe katkısı olduğu düşünülmektedir (13). İlk oluşum okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücrelerine dönüşen makrofajların birikmesiyle oluşan yağlı çizgilerdir. Daha sonra bu yapıya düz kas ve fibroblast proliferasyonu ve migrasyonun eklenmesi ile fibröz plak oluşur. Fibröz plak yağlı çizgilerdeki artan sayıda lipid yüklü düz kas hücrelerinin oluşturduğu konnektif dokunun birikmesiyle oluşur.



Plağın fibröz baş kısmının tüm plağa oranı ve kalınlığı klinik durumu belirleyen en önemli faktördür. Daha ileri lezyonlar lümeninden ve media tabakasından revaskülarize olurlar ve çoğu zaman kalsifiye olabilen nekrotik lipidden zengin çekirdek içerirler. Endotelde hasarlı plak üzerine pıhtı oturursa lümeni kısmi ya da tam olarak tıkar(14).



Şekil 2.3. Ateroskleroz gelişim süreci

### 2.3.1. Ateroskleroz Epidemiyolojisi

Kardiyovasküler hastalıklar, tedavide süregelen gelişmeler nedeniyle giderek daha ileri yaşlarda görülmesine rağmen, bu hastalıklar nedeniyle ölümler devam etmektedir. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 2011 yılı itibariyle kardiyovasküler hastalıklara bağlı ölümler tüm dünyada tanısı konulmuş en sık ölüm nedenini oluştururlar. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle hayatını kaybetmektedir (15). Yıllardır, aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortada görüldüğü bilinmektedir. Ancak bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan

annelerin fetüslerinde başladığı biliniyor. Bu nedenle, bu hastalığın tehlikeli sonuçlarından kaçınabilmek için ömür boyu çaba harcanması gerekmektedir (16).

**Tablo 2.1.** Ateroskleroz risk faktörleri

<b>Sabit Faktörler</b>	<b>Modifiye Edilebilen</b>
Yaş	Sigara
Aile hikayesi	Hipertansiyon
Etnik köken	Dislipidemi
Cinsiyet	Diyabetes mellitus
	Obezite
	Sedanter yaşam
	Mental stres

### **2.3.2. Ateroskleroz Risk Faktörleri**

#### **2.3.2.1. Yaş ve Cinsiyet**

Amerikan kalp birliğikılavuzlarında, artan yaş ve erkek cinsiyetin kardiyovasküler hastalık (KVH) riskini arttırdığı, erkelerde 45 yaş ve üstü, kadınlarda ise 55 yaş ve üstünün önemli bir risk faktörü olduğu kabul edilmektedir (17). Tüm Avrupa ülkelerinde KVH kadınlarda ölümlerin en önde gelen sebebidir. 75 yaş altında kadınların %42'si kardiyovasküler hastalıklardan ölürken, erkelerde bu oran %38'dir (18).

#### **2.3.2.2. Heredite**

Bireyin birinci derece erkek yakınları 55 yaşından önce ve kadın yakınları 65 yaşından önce aterosklerotik hastalıktan etkilenmişse majör risk faktöründen bahsedilir (19). Aile hikayesipozitif bireylerde; KAH riski 1,3 ile 1,6 kat arasında artmıştır (20). Aile öyküsü genetik ve çevrenin değişken bir bileşimidir. Birçok kardiyovasküler risk faktöründe güçlü kalıtımın kanıtları mevcuttur. Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü bulunan bireylerde erken ateroskleroz riski artmaktadır (21).

### **2.3.2.3. Sigara**

Sigara kullananlarda, 10 yıllık ölümcül kardiyovasküler olay riski 2 katına çıkmaktadır. Miyokard infarktüsü göreceli riski sigara içenlerde 60 yaş üstünde iki katına çıkarken, 50 yaş altında beş katına çıkmaktadır (22,23). Sigara içiciliği kadınlarda miyokard infarktüsü ve ani ölümriskini 4,7 kat, erkeklerde ise 2,7 kat arttırmaktadır (24). TEKHARF çalışmasına göre sigara içiciliği ülkemizdeki en yaygın risk faktörüdür. Sigara kardiyovasküler hastalıklar için güçlü ve bağımsız bir risk faktörüdür ve çevresel sigara maruziyeti de dahil olmak üzere tüm sigara tüketimi çeşitleri kardiyovasküler hastalıkları olan kişilerde önlenmelidir (25). Sigarayı bırakmanın faydası yaygın olarak gösterilmiştir (26) ve sigaranın bırakılması tüm koruyucu önlemlerin en etkilisi olup, MI sonrası mortalitede %36 azalma ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (27). Sigaranın bırakılmasının ardından bireyin göreceli riski yaklaşık olarak bir yıl içinde sigara içmeyen birinin düzeyine inmektedir (28).

### **2.3.2.4. Dislipidemi**

Patolojik, genetik, gözlemsel ve girişimsel çalışmalar dislipideminin, özellikle hiperkolesteroleminin, kardiyovasküler hastalık gelişiminde temel rol oynadığını ortaya koymuştur. Kolesterolün çoğu kan plazmasında LDL ile taşınır ve hem toplam hem de LDL kolesterol ile kardiyovasküler hastalık riski arasında güçlü bir pozitif ilişki bulunmaktadır. Bu ilişki kardiyovasküler hastalığı olmayan kişilerin yanı sıra, kanıtlanmış hastalığı olanlar için de geçerlidir (29). Plazma LDL kolesterolünü düşürmenin kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı yönündeki kanıtlar nettir; hem epidemiyolojik çalışmaların hem de anjiyografik veya klinik sonuçları inceleyen araştırmaların sonuçları LDL kolesterolün düşürülmesinin kardiyovasküler hastalıklardan korunmada bir öncelik olması gerektiği konusunda hemfikirdir (30). Birçok çalışmanın meta-analizi, LDL kolesterolün düşürülmesi ile kardiyovasküler hastalıklarda net bir doza bağımlı azalma göstermektedir. LDL kolesteroldeki her 1,0 mmol/L azalmaya karşın, kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite ve ölümcül olmayan miyokard enfarktüsü %20-25 oranında azalmaktadır. Yeni çalışmalar, ikincil koruma yapılan hastalarda LDL kolesterolün <1,8 mmol/L'ye (70 mg/dl)

düşürülmesinin en düşük tekrarlayan kardiyovasküler olay riski ile ilişkili olduğunu doğrulamıştır(31). Bu yüzden, yüksek riskli hastalar için hedef LDL kolesterol düzeyi  $<1,8$  mmol/L (70 mg/dl) olmalı veya başlangıç LDL kolesterolü  $\geq 50\%$  düşürülmelidir. Hipertrigliseridemi anlamlı bir bağımsız KVH risk faktörüdür bununla birlikte, kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi hiperkolesterolemi kadar güçlü olmadığı görülmektedir (32). Risk, çok yüksek hipertrigliseridemiye göre orta dereceli hipertrigliseridemi ile daha güçlü bir şekilde ilişkilidir; diğer taraftan çok şiddetli hipertrigliseridemi ( $>10$  mmol/L veya  $\geq 900$  mg/dl) pankreatit için bir risk faktörüdür. Ancak, trigliseritler için hedef seviyeler belirleyebilecek yeterli kanıt sağlayan hiçbir randomize çalışma yoktur. Şu an için, açlık trigliseritlerinin  $>1,7$  mmol/L ( $\geq 150$  mg/dL) olması artmış risk için bir belirteç olarak kabul edilmeye devam etmektedir ancak  $1,7$  mmol/L ve altındaki düzeyler kanıta dayalı tedavi hedefleri değildir. HDL kolesterolün düşük konsantrasyonları yüksek kardiyovasküler hastalık riski ile bağımsız olarak ilişkilidir. Bir tedavi hedefi olarak kabul edilebilecek herhangi bir HDL kolesterol değeri için yeterli bilimsel kanıtın olmamasına rağmen, erkeklerde HDL kolesterolün  $<1,0$  mmol/L (40 mg/dl) ve kadınlarda  $<1,2$  mmol/L (45 mg/dl) olması artmış bir risk göstergesi olarak kabul edilebilir.

### **2.3.2.5. Obezite**

Obezite; çocuk ve erişkinlerde dünya çapında önemli bir sorundur(33). Amerika birleşik devletlerinde erişkinlerin yaklaşık üçte biri fazla kilolu, beşte biri ise obezdir (34). TEKHARF çalışmasına göre ülkemizde obezite prevalansı 30 yaş üzeri erkeklerde %21, kadınlarda ise %43'tür. Yaşlanmanın etkisi için yapılan düzeltmelerin ardından dahi 10 yıl içinde beden kitle indeksinin kadınlarda  $1,26$  kg/m<sup>2</sup>, erkeklerde ise  $1,29$  kg/m<sup>2</sup> arttığı gözlenmiştir. Dolayısıyla ülkemizde de obeziteye eğilimin olduğu görülmektedir (35). Beden kitle indeksi (kg/m<sup>2</sup>) vücut ağırlığını kategorize etmek için kullanılmaktadır. Yetişkinlerde  $25-29$  kg/m<sup>2</sup> aralığı fazla kilolu,  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> aralığı obez olarak tanımlanır. Beden kitle indeksi artışı ile kardiyovasküler hastalık riski arasında önemli bir bağlantı olduğu bilinmektedir ancak; yağ dokusu bölgesel dağılımının kardiyovasküler risk belirlemede toplam vücut ağırlığından daha

önemli olduğu düşünülmektedir. Bel çevresi bölgesel yağ dağılımının değerlendirilmesinde önemli bir parametre olup Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) bel çevresi ölçümüne göre iki öneride bulunmuştur (36). Erkeklerde bel çevresinin  $\geq 94$  cm, kadınlarda  $\geq 80$  cm olması, daha fazla kilo alınmaması gereken eşik değerdir. Erkeklerde  $\geq 102$  cm, kadınlarda  $\geq 88$  cm bel çevresi kilo verilmesinin önerilmesi gereken eşik değerdir. Hem kilo artışı hem de obezite, koroner arter hastalarında ölüm riski artışı ile ilişkilidir. Aşırı kilolu ve obezlerde, kan basıncı, dislipidemi ve glukoz metabolizması üzerine olumlu sonuçlar elde etmek için kilo verilmesi önerilmektedir (37). Ayrıca uyku apnesi semptomları özellikle obez hastalarda dikkatli bir şekilde değerlendirilmelidir (38).

#### **2.3.2.6. Diyabetes Mellitus**

Mikro ve makroanjiopatiye sebep olduğu için diyabet kuvvetli bir kardiyovasküler risk faktörüdür (39). Kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite oranı, yaş ve cinsiyet beraberinde diyabetin eşlik etmediği kişilerle karşılaştırıldığında, diyabetik erkeklerde üç kat ve diyabetik kadınlarda 2-5 kat artmaktadır (40).

#### **2.3.2.7. Hipertansiyon**

Hipertansiyon, ateroskleroz gelişimi için risk faktörüdür. Koroner damarlardaki aterosklerozun yaygınlığı, kan basıncı yüksekliğinin başlama yaş ve kan basıncının şiddeti ile orantılıdır ve sistolik basınç ile diyastolik basınç arasındaki fark olan nabız basıncı aterosklerozun meydana gelmesi açısından sistolik ve diyastolik basınçlardan daha önemli bir parametredir (41).

#### **2.3.3. Ateroskleroz Yeni Risk Faktörleri**

Koroner Arter Hastalığının oluşumunda son yıllarda yapılan birçok çalışma ve metaanalizlerin ortaya koyduğu homosistein, Lp (a), trombotik ve inflamatuvar faktörler gibi yeni risk faktörleri, aterosklerozun başlangıcında ve progresyonunda önemli roller oynamaktadır (42,43).

### **2.3.3.1. Lipoprotein (a)**

Lipoprotein (a) plazmada büyük miktarlarda bulunduğu zaman koroner arter hastalığı riskini artırdığı düşünülen bir partiküldür. LDL partikülüyle yapısal olarak hemen hemen aynıdır. Ayırt edici bir özelliği apolipoprotein (a) [Apo (a)] adında ilave bir apolipoprotein molekülünün lipoprotein (a)'nın yapısında bulunmasıdır. Apo (a) başlıca karaciğer tarafından yapılan, ağırlığının %30'u karbohidrat olan, 300 ile 800 kDa arasında değişen büyüklükte bir polipeptit zinciri içeren bir glikoproteindir. Ayrıca LDL ile Apo (a) hücre dışında, olasılıkla da hepatosit yüzeyinde birleşirler. Lipid içeriğine ve apo (a)'nın izoform tipine göre LDL ve HDL arasında bir yoğunluğa sahip olan Lp (a) elektroforezde, VLDL gibi prebeta mobilitesi gösterir. Taşıdığı lipid esas olarak kolesteroldür (44,45). Ateroskleroz patogenezindeki rolü hala tartışmalı olsa da, birçok prospektif çalışma ve bu çalışmaların metaanalizinde Lp (a) düzeylerinin kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilmiştir. Lp (a) düzeylerinin ölçülmesinin aynı zamanda erken başlayan KAH'nı ortaya koymada klinik bir önemi olduğu rapor edilmiştir ve Lp (a) düzeyleri yüksek çıkan bireylerin mutlaka aile bireylerinin de taranması önerilmektedir. Kardiyovasküler olaylar ile ilişkisi gösterilmiş olsa da, Lp (a) düzeylerini düşürecek spesifik bir ilaç mevcut değildir (43-46).

### **2.3.3.2. Homosistein**

Üzerinde yoğun çalışmalar yapılan kardiyovasküler yeni risk faktörlerinden bir diğeri ise homosistein yüksekliğidir. Homosistein kükürt içeren bir aminoasittir. Metionin metabolizmasında bir ara ürün olarak meydana gelir ve plazmada %75-85 oranında proteine bağlı, %15-25 oranında da serbest olarak bulunur. Homosisteinde hafif bir yükselme toplumda sık olarak (%5-6) görülebilmektedir. Orta derece ve üzeri yükselmeler aterosklerotik vasküler hastalıklar ve tekrarlayan venöz tromboemboliler açısından bağımsız risk faktörü olarak sayılmaktadır (47). Artmış plazma homosistein düzeylerinin KAH için bir risk faktörü olabileceğini güvenilir kanıtlar vurgulamaktadır. Homosistein düzeyinde 5 µmol/L'lik bir artış total kolesterol düzeyinde 20 mg/dl'lik artışa denk düzeyde KAH riskini artırır (48).

Östrojen, total homosistein konsantrasyonunu beslenme ve kas kitlesinden bağımsız olarak düşürdüğü için, erkeklerde homosistein seviyesi daha yüksektir. Menapoz sonrası kadınlarda da homosistein plazma seviyesi yükselir. Hiperhomosisteinemi sigara, kahve tüketimi ve sedanter hayat gibi birçok durumda oluşabilir. Metilen tetrahidrofolat redüktaz (MTHFR) enzim eksikliği, homosisteineminin yaygın bir nedenidir. MTHFR geni kromozom 1p36'da lokalizedir (28). MTHFR genindeki en yaygın mutasyon 677. kodondaki sitozin yerine timidin (C→T) değişimidir. Bu durumda alanin aminoasiti yerine valin aminoasiti şifrelenir. Bu polimorfizmin homozigot sıklığı popülasyonlara göre değişiklik göstermekte olup %5-10 oranındadır (49). Hiperhomosisteineminin etkilediği birçok aterojenik mekanizma vardır. Homosistein plazmada metabolize olduğunda reaktif oksijen ürünleri oluşturarak endotel hasarını artırır. Ayrıca damar duvarının intima tabakasının kalınlaşması, damar intima tabakasındaki düz kas hücre proliferasyonunun uyarılması, damar duvarındaki lipid birikiminin artması, trombosit ve lökositlerin aktivasyonu, LDL oksidasyonunun artışı, platelet tromboksan sentezinin aktivasyonuna da yol açmaktadır. Ek olarak homosistein, koagülasyon sisteminin birçok faktörlerini etkileyerek trombin oluşumunu hızlandırır. Yapılmış metaanalizler incelendiğinde hiperhomosisteineminin artmış vasküler hastalık riski ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir. Homosistein yüksekliğinin bağımsız bir risk faktörü olduğu ama diğer klasik risk faktörleri ile birlikteliğinin hastalık oluşumunu belirginleştirdiği saptanmıştır. Yine benzer çalışmalarda MI riskinin arttığı fakat homosistein plazma seviyesi azaltıldığı takdirde riskin azaldığı gözlemlenmiştir (50).

### **2.3.3.3. C-Reaktif Protein**

Son yıllarda yapılan birçok çalışma, ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun anahtar bir rol oynadığını rapor etmiştir. Aterosklerozun başlamasından ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar her evrede, inflamasyonun rolü saptanmıştır. Ateroskleroz ile inflamasyon arasındaki bu ilişkinin saptanması, inflamatuvar belirteçlerin kardiyovasküler olay riskini belirlemede ki rolünü gündeme getirmiştir. Bu

belirteçler arasında kardiyovasküler olaylar ile en fazla CRP ilişkilidir. CRP karaciğerde üretilen bir akut faz proteindir. CRP sentezi, hepatositler tarafından IL-6 tarafından uyarılır. C-reaktif proteinin ekstrahepatik sentezinin, aterosklerotik plaklara ek olarak monositler, lenfositler ve nöronlar tarafından da gerçekleştirildiği saptanmıştır. CRP düzeyleri doku hasarı ve/veya akut inflamatuvar olaylarda geçici olarak artmakta, kronik inflamatuvar durumlarda ise sürekli yüksek kalmaktadır. Bu kronik ve sürekli yüksekliğin kardiyovasküler riski de artırdığı görülmüştür. Normal CRP değerlerinde bile subklinik inflamasyonun devam edebileceği ve aterosklerotik hastalığın bağımsız bir belirleyicisi olabileceğinin gösterilmesi, yüksek duyarlıklı CRP (hs-CRP) düzeyinin tespitinin önemini ortaya koymuştur. Sonuç olarak yüksek hsCRP değerleri, bağımsız olarak artmış kardiyovasküler olay riskine eşlik etmektedir ve hs-CRP değerlerinin tespiti, klasik risk yaklaşımına ek yarar sağlayabilir (43,51,52).

## **2.4. Koroner Arter Hastalığı**

Koroner arter hastalığı; koroner arter akımının çoğunlukla ateromatöz bir plak nedeniyle azalması veya tıkanması gibi miyokardın beslenmesini bozan çeşitli nedenlerin oluşturduğu hastalık olarak adlandırılır. Miyokardın beslenmesini bozan nedenler koroner arterlerle ilişkili olabileceği gibi kapaklar veya miyokardla ilgili patolojilere bağlı olarak da ortaya çıkabilir.

### **2.4.1. Angina Pektoris**

Miyokardın oksijen ihtiyacı ile sunum arasındaki dengesizlik sonucu meydana gelen miyokard iskemisine bağlı oluşan göğüs ağrısına anjina pektoris denir. Miyokard iskemisinin sonucunda göğüs ve çevresinde rahatsızlık hissi şeklinde hissedilir. Anginaya beraberinde endişe ve boğulma hissi de eşlik edebilir. Göğüsteki rahatsızlık; ezilme, sıkıştırma, baskı hissi şeklinde tarif edilmektedir. Angina genellikle sternumun arkasına yerleşimlidir ancak sırta, çeneye, sol kola, sağ kola, boyuna, epigastriyuma yayılım gösterebilir. Göğüs ağrısının miyokard iskemisine bağlı olanının dört özelliği dikkate alınır. Ağrının lokalizasyonu, süresi, eforla ilişkisi, provake eden ve rahatlatan faktörler (53).



Kararlı angina; eforla ortaya çıkan, istirahat ile geçen anginayı tariflemek için kullanılır. Efor anginası göğüs ağrılarının en sık şeklidir. Ağrı genellikle egzersiz şiddeti ile orantılı olarak artar. Yine soğuk veya emosyonel stres gibi etkenler de ağrının başlangıcını kolaylaştırabilir. Ağrı genellikle 3-5 dakika sürer, istirahat veya dilaltı nitratla rahatlar ya da geçer. Tipik angina için; 1) Karakteristik vasıf ve sürede retrosternal yerleşim, 2) Egzersiz veya emosyonla provoke olması, 3) İstirahat veya nitrata cevap vermesi; işte bu üç özelliği de taşıyorsa tipik anginadan bahsedilir. Bu üç özelliğin ikisini taşıyorsa atipik angina; sadece birini taşıyor ya da hiç birini taşıyamıyorsa non-kardiyak göğüs ağrısı olarak değerlendirilir (54).

#### **2.4.2. Kararsız Angina Pektoris**

Unstable angina pectoris (USAP); son 2 ay içerisinde yeni başlayan, daha önceki ağrılara göre daha uzun süreli, daha şiddetli ve sık, daha az eforla gelişen yani karakter değiştiren, ilerleyici (kreşendo) tarzda seyreden, istirahatte de görülebilen, infarktüs geçiren kişilerde infarktüs sonrası 1 ay içinde oluşan anginadır (55). Tedavi edilmediği takdirde, 3 ay içinde %10-30 oranında akut miyokard infarktüsüne ilerleyebilir. Tedavi edilen hastalarda ise bu oran %5-7'dir. USAP'ta tedaviye rağmen ağrının sürmesi ya da tekrarlaması, belirgin EKG değişikliklerinin olması ise AMI gelişme riskinin daha yüksek olduğunu gösterir.

Unstabil angina pectoris hastalarının %75'inin EKG'sinde ST segment depresyonu, T dalgası negatifliği ve daha az sıklıkta ST elevasyonu görülebilir (56).

5 klinik formu mevcuttur:

**İnisial angina pectoris:** Yeni başlamış eforlu angina pectoristir. Angina şikayetleri 2 ay öncesinde vardır. Genellikle nedeni küçük trombüsler ve bunların hızla organize olması sonucu aterom plağının büyümesidir. Yapılan anjiyografilerde çoğu olguda tek damar hastalığı görülmektedir.

**Progresif veya kreşendo angina:** Eforla gelen anginal epizotların süresinin artması ve/veya sayısının eskiye oranla artması ile karakterizedir. Angina epizotlarının karakter değiştirmesinden aterom plağının yırtılması

sonucu oluşan tam tıkaçıcı olmayan trombüs, koroner spazm ve spontan olarak artan oksijen ihtiyacının sorumlu olduğu düşünülmektedir.

**Uzun süren angina (prolonged angina):** 20-30 dakikadan daha uzun süren ve nitratlara tam yanıt alınamayan angina ile karakterizedir. Myokard enzimlerinin normal seyretmesi ile AMI'nden ayırılır. Tam tıkaçıcı olmayan koroner trombüsün neden olduğu düşünülmektedir.

**İstirahat anginası:** Ağrı istirahatta gelmektedir.

**Post infarktüs anginası:** Akut miyokard enfarktüsünün seyrinde ağrı geçtikten bir süre sonra (15 gün içinde) tekrar ağrıların başlaması tanıyı koydurur. Nedeni infarktüsü oluşturan trombüsün erimesi ve tekrar oluşmasıdır. Spazmda sorumlu olabilir (57).

### **2.4.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMI)**

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü, çoğunlukla major koroner arterlerden birinde obstrüksiyona yol açan koroner trombüs sonucu gelişen miyokardiyal nekroz ile oluşur. Miyokard nekrozu, 15-30 dk. süren şiddetli iskeminin ardından oluşmaya başlar ve endokarddan epikarda doğru ilerler (Dalga-Cephe Fenomeni) (58). Trombüsün oluşumuna, trombosit adezyonu ve agregasyonu öncülük eder. Oluşan trombüsün stabilizasyonunda ise fibrin önemli rol oynar. Sempatik uyarı ve vazokonstrüksiyonda artışa yol açan duygusal ve fiziksel stres, plağın rüptüre olmasını ve koroner trombozu tetikleyebilir (59). Plağın rüptüre olması sonucu gerçekleşen tromboz ve pıhtı erimesi eş zamanlı gerçekleşir, kan akımında tıkanmalara ve emboliye yol açabilir (60). Perkütan koroner girişim (PKG) yapılan hastaların %25-30'unda ilk anjiyografide enfarkt ile ilişkili arterin açık olduğu tespit edilmiş ve bunun sebebinin kendiliğinden gerçekleşen endojen lizis olduğusonucuna varılmıştır (61). STEMI, AMI olarak ta bilinir. İnfarkt alanında kalıcı fonksiyon bozukluğu oluşmasına yol açabilir.

#### **2.4.3.1. Akut Miyokard İnfarktüsü (AMI) Tanımı**

Akut miyokard infarktüsü tanımı klinik olarak miyokard iskemisi ve akut miyokard infarktüsü kanıtı olduğu zaman kullanılmalıdır. Bu durumlarla birlikte aşağıdakilerden en az birinin eşlik etmesi MI tanısını karşılar.

- Kardiyak biyobelirteçlerden tercihen kardiyak troponinin 99 persentilin bir değer üstünde yüksek veya düşük olmasıyla birlikte aşağıdaki durumlardan en az birinin eşlik etmesi
- İskemi semptomu
- Yeni veya yeni olduğu düşünülen ST-T değişikliği veya yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB).
- EKG'de patolojik Q dalgası gelişmesi
- Görüntüleme ile yeni canlı doku kaybının ispat edilmesi veya yeni oluşan duvar hareket bozukluğu
- Koroner anjiyografi ile bir koroner damarın trombüsle tıkalı olduğunun saptanması
- Miyokard iskemisi semptomu sonrası kardiyak ölüm veya yeni olduğu tahmin edilen iskemik değişiklik veya LBBB, ancak ölümün kardiyak marker alınmadan önce gerçekleşmesi
- Perkütan koroner anjiyografi ile ilişkili MI'de Troponin 99 persentilin >5 veya bir önceki Troponinden en az >%20 yüksek olmasıyla birlikte iskemi semptomu, yeni EKG değişikliği veya yeni gelişen duvar hareket bozukluğu olmalıdır.
- Stent trombozu ile ilişkili MI'de ya koroner anjiyografi ya da otopsi sonrası kanıtlanmış olması ile birlikte Troponin değerinin 99 persentilin en az bir değer üstünde yüksek veya düşük saptanması
- Koroner arter by-pass greft (CABG) ilişkili MI'de kardiyak Troponini normal olan hastada 99 persentilin >10 katından fazla yüksek tespit edilmesiyle birlikte EKG'de yeni gelişen patolojik Q veya LBBB veya koroner anjiyografi ile normal damarın veya greftlerden birinin tıkanmış olduğunu kanıtlamak (62).

#### **2.4.3.2. Miyokard İnfarktüsün Klinik Sınıflaması**

Spontan Miyokard İnfarktüsü (Tip 1): Bu tipte aterosklerotik plak rüptürü, ülserasyonu, erozyonu veya diseksiyonu sonucu lümen içi trombüs oluşması sonucu koroner kan akımına engel olarak miyokard ölümüne yol açar.

Hastalarda ciddi koroner arter hastalığıda saptanabilir, ancak genelde kadınlarda (%5-20 arasında) KAH veya obstrüksiyon saptanmayabilir (63).

İskemik İmbalans Sonrası Gelişen MI (Tip 2): Tip 2 MI'nın ortaya çıkmasında miyokardda oksijen ihtiyacı ve karşılanması arasında bir imbalans vardır. Kritik hastalarda major cerrahiler, bilhassa non-kardiyak cerrahiler sonrası ekzojen veya endojen katekolamin yüksekliğinin direkt etkisi veya koroner vasospazm veya endotel disfonksiyonu neticesinde kardiyak biyomarkerler yükselir (64).

MI Nedeniyle Kardiyak Ölüm (Tip 3): İskemi somptomu sonrası kardiyak ölümlle sonlanan hastalarda yeni olduğu tahmin edilen EKG değişikliği veya LBBB olan hastalarda genelde ölüm kan alınmadan veya kan sonuçları çıkmadan önce gerçekleştiği için, semptomlarından dolayı bu hastaların ölüm nedenini ölümcül MI olarak değerlendirmek gerekir.

Revaskülarizasyon ile İlişkili MI (Tip 4a): Perkütan Koroner Girişim ilişkili MI başlangıç değerleri normal olan hastalarda troponin değerlerinin geçici olarak artışı ya da başlangıç değeri yüksek, sabit ve ya düşüşte ise troponin değerinde %20'yi aşkın artış şeklinde tanımlanır. Ayrıca MI düşündüren semptomlar, ya da yeni iskemik EKG değişiklikleri, ya da bir işlemle uyumlu anjiyografik bulgular ya da canlı miyokard dokusunda yeni bir kaybın veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğu görülmesi gereklidir (65).

MI Tip 4b: Miyokard iskemisi zemininde kardiyak biyobelirteçlerde en azından 99. persentili aşkın bir yükselme veya düşüş olduğu ortamda koroner anjiyografi veya otopside saptanan stent tombozuna bağlı MI (66,67).

MI Tip 5: Koroner by-pass cerrahisi ile ilişkili MI; başlangıç troponin değeri normal hastalarda troponin değerlerinde en azından 99. persentilin 10 kattan fazla yükselmesi olarak tanımlanır; ayrıca yeni patolojik Q dalgaları veya yeni sol dal bloğu, anjiyografik olarak belgelenmiş nativ koroner arter veya greft tıkanıklığı veya görüntülemeye canlı miyokard dokusu kaybı veya yeni gelişen bölgesel duvar hareket bozukluğu kanıtları olmalıdır (68,69).

AMI geçiren hastalar fizik muayene sonucunda risk gruplamasına tabi tutulmalıdır. Burada Killip sınıflaması kullanılır:

**Killip sınıf 1**'de sol ventrikül yetersizliğini gösteren ral ya da S3 gibi pulmoner konjesyon bulguları, şok bulguları yoktur ve mortalite %5'ten düşük olup prognoz çok iyidir.

**Killip sınıf 2**'de akciğer alanlarının %50'sinden azında pulmoner konjesyon veya izole S3 gallop vardır, hafif sol ventrikül yetersizliği mevcuttur ve burada da prognoz iyi olup mortalite %6-10 arasındadır.

**Killip sınıf 3**'de şiddetli sol ventrikül yetersizliği, akciğerin %50'sinden fazlasında pulmoner konjesyona bağlı ödem ve raller veya akut mitral yetersizlik vardır. Burada agresif tedavi gereklidir ve mortalite %20-30 arasındadır.

**Killip sınıf 4**'de ise hipotansiyon ve kardiyojenik şok vardır, tedavi edilmezse mortalitesi %80'in üzerindedir (70).

STEMİ'de mortaliteyi %31 oranında ileri yaş, %24 oranında düşük sistolik kan basıncı, %15 oranında Killip sınıflamasının 1'den büyük olması, %12 oranında yüksek kalp atım sayısı ve %6 oranında MI lokalizasyonunun anterior olması belirler. Mortalitenin kadınlarda ve diyabetik hastalarda daha yüksek olduğu gösterilmiştir (71).

#### **2.4.4. ST Segment Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)**

Geçici ya da parsiyel koroner oklüzyon, trombüsün veya plak parçalarının distal koroner dolaşıma embolize olmaları neticesinde sonucunda nekrozuna yol açarak miyokard enfarktüsüne neden olan akut koroner sendrom komponentidir. Özellikle NSTEMI tanısında miyokart nekrozuna duyarlı belirteçler (örneğin troponinler) kullanılır.

ST-segment elevasyonsuz akut koroner sendromlarda (NSTE-AKS), hastalar kısa ve uzun dönem takiplerinde değişik ölüm ve tekrarlayan kardiyak olay riskine sahip heterojen bir populasyonu oluştururlar. Bu hastalarda erken risk sınıflandırması daha agresif ve etkin tedavi stratejilerinin belirlenmesinde anahtar rol oynar. Hastaların demografik ve klinik özellikleri, EKG verileri ve belirteçlerin yükselmesini temel alan değişik skorlama tabloları ile başvuru anında risk değerlendirilmesi yapılabilir. Hastanın risk düzeyine göre tedavi stratejisi farklılıklar göstermektedir (72,73).

NSTE-AKS'de tanı konulduktan en kısa sürede risk değerlendirmesi yapılmalı ve o doğrultuda nasıl bir invaziv strateji veya invaziv olmayan bir yol takip edileceği kararı erken dönemde verilmelidir.

#### **2.4.4.1. Çok Yüksek Risk Kriterleri**

En az birine sahip hastalarda acil invaziv (<2 saat) strateji önerilmektedir:

- Hemodinamik instabilite veya kardiyojenik şok
- Medikal tedaviye cevapsız tekrarlayan veya refrakter göğüs ağrısı
- Yaşamı tehdit edici aritmiler veya kardiyak arrest
- Mekanik MI komplikasyonları gelişmesi
- Tedaviye cevapsız anjina veya ST sapmasının eşlik ettiği akut kalp yetersizliği
- Özellikle aralıklı ST yükselmesinin görüldüğü tekrarlayan dinamik ST segmenti veya T dalgası değişiklikleri

#### **2.4.4.2. Yüksek Risk Kriterleri**

En az birine sahip hastalarda erken invaziv (<24 saat) strateji önerilir:

- Kardiyak troponin düzeylerinde MI ile uyumlu yükselme veya düşüş izlenmesi
- Dinamik ST segmenti veya T dalgası değişiklikleri (semptomatik veya sessiz)
- GRACE skoru >140

#### **2.4.4.3. Orta Düzey Risk Kriterleri**

En az birine sahip hastalarda invaziv strateji (<72 saat) önerilir:

- Diyabet, böbrek yetmezliği (eGFR <60 ml/dak/1,73 m<sup>2</sup>)
- SoVEF <%40 veya konjestif kalp yetmezliği
- Erken post-enfarktüs anjina
- Yakın zamanlı PKG
- KABG öyküsü
- GRACE skoru >109 ve <140 veya

- İnvaziv olmayan testler sırasında tekrarlayan belirti veya iskemisi olan hastalar

Belirtilen risk kriterlerinden birini taşımayan ve tekrarlayan belirtileri olmayan hastalarda invaziv değerlendirmeden önce, invaziv olmayan iskemi tetkikleri önerilir (74).

## 2.5. Proteoglikanlar

Proteoglikanlar, memeli hücre ve dokularının glikokonjugatlarının önemli bir parçasını oluşturur. Bu oldukça negatif yüklü moleküllerden esinlenerek birçok araştırma yapılmıştır (75-78). Çeşitli çalışmalarda, ekstraselüler matriks (ECM) ve hücre yüzeyindeki proteoglikanlar araştırılmıştır (79,80). Sülfatlı GAG'ler bir protein özüyle kovalent bağlar oluşturdukları zaman proteoglikanlar denilen bir büyük molekül ailesini oluşturur. Proteoglikanlar çeşitli büyüklükte; 50000 Dalton'dan (dekorin ve betaglikan) 3 milyon Dalton'a (agrekkan) kadar olabilir. Proteoglikanların protein özleri granüllü endoplazmik retikulum (GER)'da sentezlenir. GAG grupları da golgi aparatında proteine kovalent olarak bağlanır. Sülfasyon ve epimerizasyon da (şeker ünitelerinin C atomları etrafındaki çeşitli grupların yeniden düzenlenmesi) golgi aparatında gerçekleştirilir (81). Proteoglikanların çok sayıda fonksiyonu vardır. Büyük hacim işgal ederek baskılara direnç gösterir, mikroorganizmaların ve metastatik hücrelerin hızlı hareketini geciktirir. Bazal laminayla ilişkili olarak, değişik por büyüklükleriyle ve yük dağılımlarıyla makro moleküllere karşı moleküler filtreler oluştururlar. Proteoglikanlar belli sinyal molekülleri için (örneğin TGFβ) bağlanma yerleri oluşturur. Bu sinyal moleküllerini bağlayarak ya moleküllerin hedeflerine erişmesini engeller ya da sinyal moleküllerini konsantre ederek spesifik bir noktada fonksiyonlarının artışı sağlayabilir (81-83). Şimdiye kadar hücre içi konumda tanımlanan en önemli proteoglikan serglisinidir.

### 2.5.1. Serglisin

Serglisin, temelde hematopoietik ve endotel hücrelerinde bulunan bir proteoglikandır (84). Bazı çalışmalar, pankreas asiner hücreleri ve düz kas hücreleri gibi diğer hücre tiplerinde serglisin'in bulunabileceğini göstermiştir

(85-87). Serglisin, heparin ya da kondroitin sülfat glikoaminoglikan zincirlerinin bağlandığı 17,6 kDa bir core protein içerir. Core protein serin-glisin tekrarları bakımından zengindir (88). Serglisin, glikozaminoglikan yan zincirleri aracılığıyla partner moleküllerle etkileşim yeteneğine sahiptir (89). İnflamatuar hücreler serglisin sentezini yaparlar ve sitokinler, kemokinler, büyüme faktörleri ve proteazlar gibi mediatörlerle reaksiyona girecek şekilde granüller halinde depolarlar (90,91). Yapılan çalışmalarda immün sistemdeki bazı mekanizmaların serglisin bağımlı olduğu belirtilmiştir (92). İn vitro yapılan birçok çalışmada serglisinin hücrese seviyedeki önemli fonksiyonları açık bir şekilde gösterilmiş olmasına rağmen, serglisinin immün fonksiyonlardaki rolünü ortaya koyacak in vivo çalışma sayısı çok azdır (93-95). Serglisinin mast hücrelerindeki depolama granüllerde bulunan proteazların tutulumunda yer aldığı gösterilmiştir (96). Kimazlar, granzyme B ve elastaz gibi bazı granül komponentleri serglisin varlığına bağılyken, granzyme A ve katepsin gibi diğerleri serglisin eksikliğinden etkilenmezler (92). Endotel hücrelerindeki salgı granüllerinin hem serglisin hem de doku tipi plazminojen aktivatörü içerdikleri gösterilmiştir (97). Makrofajlardaki tümör nekrotizan faktör ve monositlerdeki MMP-9 salgılanmasının serglisin bağımlı olduğu gösterilmiştir (98,99). Yine tüm bunlar göstermektedir ki, serglisin inflamasyonun düzenlenmesinde ve inflamasyonun sekretuar sürecinde etkileyeci rol oynamaktadır.

Serglisin ateromatöz değişim sürecinde de rol oynayabilir. Serglisin salgılanması, makrofajlarda lipopolisakkaritler, endotel hücrelerinde tümör nekroz faktörü (TNF) ve düz kas hücrelerinde interlökin 1-beta ile düzenlenir. Serglisinin inflamatuvar süreçte oynadığı bu önemli rol nedeniyle aterosklerotik vasküler hastalıkların gelişiminde de etkili olabileceği düşünülmektedir (100).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya; Ocak 2017 ile Aralık 2017 tarihleri arasında Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı'na başvuran hastalar alındı. Koroner anjiyografi endikasyonları dahilinde koroner anjiyografi yapılan (akut koroner sendromla kliniğimize yatırılan, eforla ya da istirahatte anginal yakınması olan, efor stres testi ve miyokard perfüzyon sintigrafisi'nde iskemi saptanan veya ekokardiyografide sol ventrikül bölgesel duvar hareket kusuru pozitifliği olan hastalar) sol ana koroner arter, sol ön inen arter, sol sirkumflex arter, sağ ana koroner arter ve koroner vasküler sistemin ana dallarının birinde %50 ve üzerinde darlık tespit edilen, 30-80 yaş aralığında 45 hasta ve çeşitli koroner anjiyografi endikasyonları dahilinde koroner anjiyografi yapılarak koroner damarları normal olarak tespit edilen 33 hasta dahil edildi.

Koroner anjiyografi endikasyonları dahilinde koroner anjiyografi yapılarak çalışmaya katılmayı reddeden, hakkında bilgi alınamayan hastalar çalışma kapsamına alınmadı. Her hastaya araştırmmanın kapsamı hakkında bilgi verildi ve katılım için imzalı onam formu alındı. Bilgiler hasta ya da birinci derece yakınlarından edinildi. Hastalara rutin tanı anında maruz kalacağı işlemler dışında hiçbir ek uygulama ya da girişimsel bir müdahalede bulunulmadı. Çalışmaya alınan tüm hastaların kanda hemogram, biyokimya, lipid paneli, troponin, serglisin parametreleri çalışıldı.

#### 3.2. Çalışmadaki Dışlama Kriterleri

1. Akut-Kronik Böbrek Yetmezliği
2. Kronik Obstruktif Akciğer Hastalığı
3. Malignite
4. Aktif Enfeksiyon
5. Karaciğer Yetmezliği
6. Bilinen Kalp Yetmezliği
7. Revaskülerizasyon Öyküsü
8. Orta veya Ciddi Kapak Hastalığı
9. Periferik Arter Hastalığı

10. Aort Diseksiyonu
11. Pulmoner Emboli
12. Romatolojik Hastalık Öyküsü
13. Koroner By-pass Cerrahisi Öyküsü

### 3.3. Çalışma Yöntemi

Tüm hastaların demografik ve klinik verilerinin çıkarılması için: Yaş, cinsiyet, aile öyküsü, akut koroner sendrom türü, anjiyografi esnasında uygulanan işlem tipi, trombus varlığı, nabız sayısı, sigara kullanımı, HT (antihipertansif ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen hipertansiyon veya iki kez kan basıncı ölçümünün 140/90 mmHg üzerinde olması), DM (diyet veya ilaçlar ile tedavi edilen, bilinen diyabet veya açlık serum glukoz düzeyinin 126 mg/dl üzerinde olması), dislipidemi (ESC/EAS 2016 güncel kılavuzuna göre) sorgulandı.

Çalışmaya dâhil edilen tüm hastalardan yatar pozisyonda, ön kol ön yüzünden kola bandaj uygulanmadan kanlar alındı. Hemogram; WBC (beyaz küre), hemoglobin, nötrofil, lenfosit, monosit, MPV (ortalama trombosit hacmi), trombosit, PDW (Trombosit Dağılım Genişliği) biyokimyasal parametreler; açlık kan şekeri (glukoz), kreatinin, ALT (alanin aminotransferaz), AST (aspartat aminotransferaz), GFR (glomerüler filtrasyon hızı), total kolesterol, LDL, HDL, trigliserit, troponin, serglisin düzeyleri çalışıldı.

Lipid düzeyleri ile ilgili ölçümler oda sıcaklığında 3000 devirde santrifüjle ayrılan serumda yapılmıştır.

Hastaların beyaz küre, eritrosit, hemoglobin, hematokrit, trombosit sayısı, ortalama trombosit hacmi (MPV), trombosit dağılım genişliği (PDW) ölçüleri, nötrofil, lenfosit, MPV düzeyi tanımlanan şekilde K3 ETDA'lı tüpe alınan kanda oda sıcaklığında 2 saat bekletildikten sonra, Sysmex SE 9000 analizör (Roche Diagnostics, Germany) cihazında belirlenmiştir. Biyokimya parametreleri rutin olarak hastane merkez biyokimya laboratuvarında ölçüldü. 12 kanallı elektrokardiyografi cihazı ile 25 mm/sn hız ve 10 mm/mV kalibrasyon ile 12 derivasyonlu yüzey EKG kayıtları alındı.

Hastalarda 12 saatlik açlık süresi sonrası alınan kan örnekleri, 4000 g'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra -80°C'de saklandı. Plazma serglisin düzeyleri enzim bağlı immunosorbent assay yöntemi ile belirlenmiştir (101).

### **3.4. İstatistiksel Analiz**

Verilerin analizi için "Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows 18" programı kullanıldı. Sürekli değişkenlerin dağılımlarının normal olup olmadığı Kolmogorov-Smirnov testi ile belirlendi. Tanımlayıcı istatistikler sürekli değişkenler için ortalama±standart sapma biçiminde, kategorik değişkenler ise olgu sayısı ve (%) olarak ifade edildi. Normal dağılım gösteren sürekli değişkenler Student-t testi, normal dağılım göstermeyen sürekli değişkenler ise Mann Whitney-U testi kullanılarak karşılaştırıldı. Kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Ki-kare testi veya Fischer Exact testi kullanıldı.

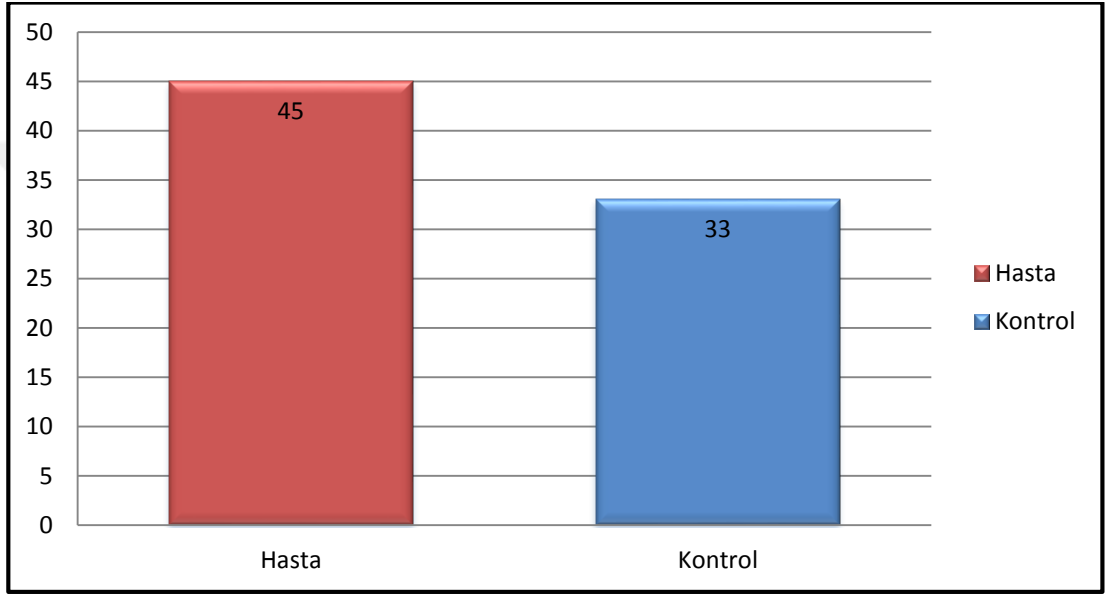
Koroner arter hastalığının bağımsız öngördürücülerinin belirlenmesi için multivariate logistic regresyon analizi kullanıldı. Logistic regresyon modelinde koroner arter hastalığı için risk faktörleri kullanıldı ve sonuçlar Odd's oranları ve %95 güven aralıkları ile birlikte gösterildi. ROC analizi ile serglisin düzeyi ve koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi gösteren kestirim değerleri araştırıldı. Elde edilen verilerin istatistiksel olarak anlamlılık düzeyi "p" değeri ile yorumlandı.  $p < 0,05$  değerleri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### **3.5. Çalışma Protokolü**

Çalışma ile ilgili protokol hazırlandıktan sonra, Kırıkkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'ndan onay alındı (Onay tarihi: 17.10.2017 ve numarası: 18/03). Çalışmaya alınan tüm hastalara ikinci Helsinki deklarasyonunda bildirilen, insan üzerinde yapılan araştırmalardaki etik prensiplere uygun olarak çalışma hakkında bilgi verildi ve yazılı bilgilendirilmiş onamları alındı.

#### 4. BULGULAR

Çeşitli nedenlerden dolayı çalışmaya katılmayan veya çalışmaya katılmayı reddeden hastalar çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya koroner arter hastalığı olan 45 hasta ve kontrol grubuna gönüllü 33 sağlıklı birey olmak üzere toplam 78 birey dahil edildi (Şekil 4.1). Hastaların yaşları 35 ile 78 arasında değişmekte olup ortalama yaş  $55,3 \pm 10,3$  idi.



**Şekil 4.1.** Hasta ve kontrol grubunun dağılımı

Çalışmaya dahil edilen bireylerde ortalama yaş koroner arter hastalığı (KAH) olan grupta  $59,2 \pm 9,8$  ve kontrol grubunda  $50,1 \pm 8,7$  idi. Koroner arter hastalığı olan grupta ortalama yaş kontrol gruba göre daha yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ). Çalışmaya katılanların 43'ü (%55,1) erkek, 35'i (%44,9) kadındı. Erkek hasta sayısı KAH olan grupta kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p < 0,001$ ).

Hipertansiyon KAH grubunda 22 hastada (%48,9), kontrol grubunda 8 hastada (%24,2) mevcuttu. Koroner arter hastalığı olan grupta HT prevalansı kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p = 0,027$ ). Diyabetes mellitus KAH olan grupta 14 (%31,1) hastada, kontrol grubunda 8 (%24,2) hastada mevcuttu. Hasta ve kontrol grubu arasında DM açısından fark bulunmadı

(p=0,505). Sigara kullanımı KAH olan hasta grubunda 17 (%37,8) hastada, kontrol grubunda 13 (%39,4) hastada mevcuttu. Sigara kullanımı açısından iki grup arasında fark bulunmadı (p=0,885). Ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü KAH olan hasta grubunda 14 (%31,1) hastada, kontrol grubunda 5 (%15,2) hastada mevcuttu. Ailede kardiyovasküler hastalık öyküsü açısından iki grup arasında fark bulunmadı (p=0,105).

**Tablo 4.1.** Koroner arter hastalığı olan grup ve kontrol grubunun temel klinik özellikleri

Değişkenler	Kontrol n=33	Hasta n=45	p
<b>Yaş (Ortalama±SD)</b>	50,1±8,7	59,2±9,8	<b>&lt;0,001</b>
<b>Erkek Cinsiyet (%)</b>	10 (23,3)	33 (76,7)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Aile Öyküsü (%)</b>	5 (%15,2)	14 (%31,1)	0,105
<b>Diyabetes Mellitus (%)</b>	8 (%24,2)	14 (%31,1)	0,505
<b>Hipertansiyon (%)</b>	8 (%24,2)	22 (%48,9)	<b>0,027</b>
<b>Sigara (%)</b>	13 (%39,4)	17 (%37,8)	0,885
<b>Sistolik kan basıncı (mmHg)</b>	122±10	132±20	0,097
<b>Diastolik kan basıncı (mmHg)</b>	72±8	73±11	0,776
<b>Nabız (/dk)</b>	79±9	85±12	<b>0,030</b>

#### 4.1. Laboratuvar Bulguları

Hasta ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları incelendiğinde; hemoglobin, MPV, PDW, platelet sayısı, glukoz, total kolesterol, LDL, trigliserid düzeyleri arasında iki grup arasında fark bulunmadı (p=0,120; p=0,547; p=0,859; p=0,547; p=0,052; p=0,088; p=0,712; p=0,883).

WBC düzeyi hasta grubunda 10,7±2,8 ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ), kontrol grubunda 7,8±2,0 ( $\times 10^3/\mu\text{l}$ ) olarak saptandı. Hasta grubunda WBC düzeyi kontrol gruba göre daha yüksek bulundu (p<0,001). Kreatinin düzeyi hasta grubunda 0,86±0,22 mg/dL, kontrol grubunda 0,72±0,16 mg/dL olarak saptandı. Hasta grubunda kreatinin düzeyi kontrol gruba göre daha yüksek bulundu (p=0,003).

Troponin ortanca değeri KAH olan hasta grubunda 0,065 (0,01-5,12) ng/mL, kontrol grubunda 0,01 (0,01-0,14) ng/mL olarak saptandı. Hasta grubunda troponin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ).

Gruplar arasında serum serglisin düzeyi karşılaştırıldığında; KAH olan hasta grubunda  $8,5\pm1,0$  (ng/mL), kontrol grubunda  $6,9\pm0,9$  (ng/mL) saptandı. Hasta grubunda serum serglisin düzeyi kontrol grubuna göre daha yüksek bulundu ( $p<0,001$ ) (Tablo 4.2) (Şekil 4.2).

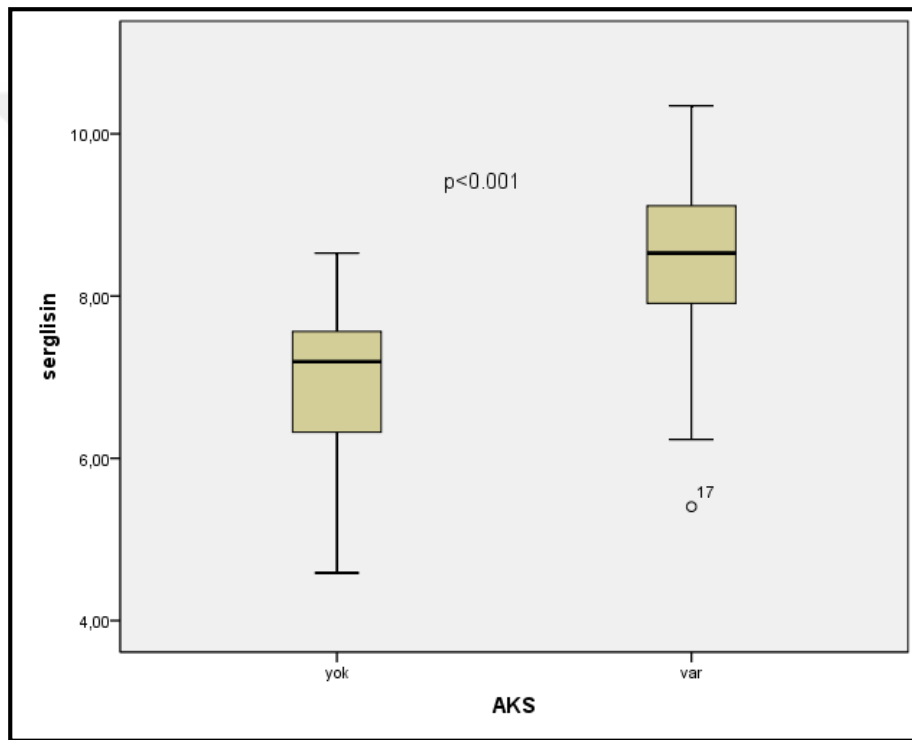
**Tablo 4.2.** Koroner arter hastalığı ve kontrol grubunun laboratuvar bulguları

	Kontrol n=33	Hasta n=45	p
<b>WBC (<math>\times 10^3/\mu\text{l}</math>)</b>	7,8 $\pm$ 2,0	10,7 $\pm$ 2,8	<b>&lt;0,001</b>
<b>HGB (g/dL)</b>	14,2 $\pm$ 1,5	14,5 $\pm$ 1,7	0,120
<b>MPV (fL)</b>	9,9 $\pm$ 1,0	9,7 $\pm$ 1,1	0,547
<b>PDW (fL)</b>	16,0 $\pm$ 0,3	16,0 $\pm$ 0,4	0,859
<b>Plt (<math>\times 10^3/\mu\text{l}</math>)</b>	241 (127-338)	245 (145-377)	0,547
<b>Glukoz (mg/dL)</b>	98 (82-259)	107 (74-408)	0,052
<b>Kreatin (mg/dL)</b>	0,72 $\pm$ 0,16	0,86 $\pm$ 0,22	<b>0,003</b>
<b>GFR (mL/dk)</b>	102,6 $\pm$ 17,2	93,9 $\pm$ 31,1	0,106
<b>Total Kolesterol (mg/dL)</b>	193 $\pm$ 39	181 $\pm$ 38	0,088
<b>LDL (mg/dl)</b>	115 $\pm$ 34	113 $\pm$ 30	0,712
<b>HDL (mg/dL)</b>	48 $\pm$ 11	38 $\pm$ 7	<b>&lt;0,001</b>
<b>Trigliserid(mg/dL)</b>	126 (40-421)	136 (43-402)	0,883
<b>Troponin (ng/mL)</b>	0,01 (0,01-0,14)	0,065 (0,01-5,12)	<b>&lt;0,001</b>
<b>Serglisin (ng/mL)</b>	6,9 $\pm$ 0,9	8,5 $\pm$ 1,0	<b>&lt;0,001</b>

Çok değişkenli lojistik regresyon analizinde yaş, cinsiyet ve serglisin (odds ratio [OR]=4,727; %95 güven aralığı 2,276-9,818;  $p=0,002$ ) bağımsız olarak koroner arter hastalığı ile ilişkilidir (Tablo 4.3).

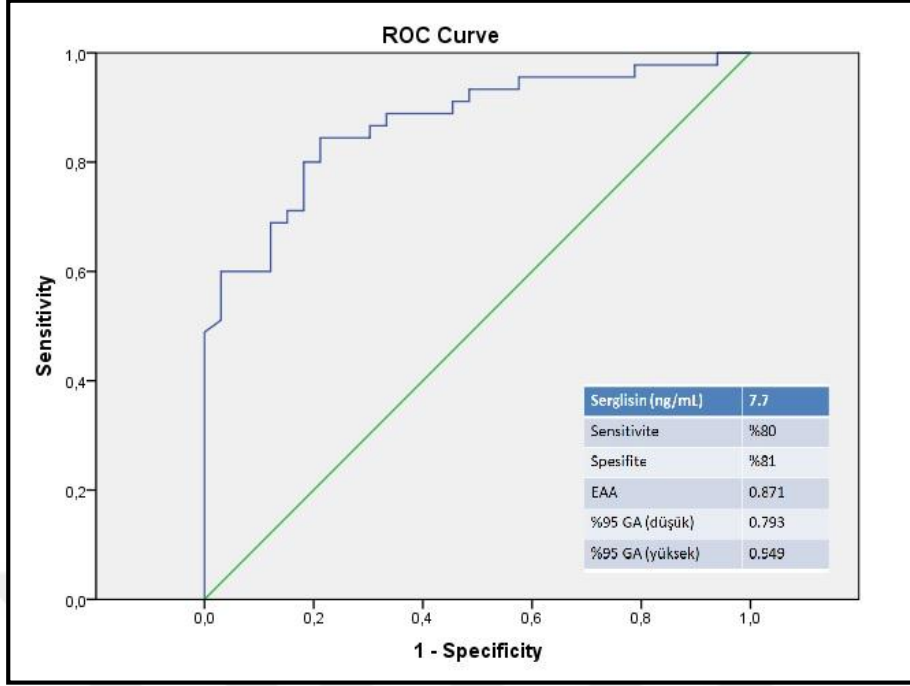
**Tablo 4.3.** Koroner arter hastalığı çok değişkenli lojistik regresyon analizi

	p	Exp (B)	CI % for Exp (B)	
			Düşük	Yüksek
Yaş	<b>0,004</b>	1,271	1,082	1,493
Cinsiyet	<b>0,026</b>	0,158	0,059	0,427
HT	0,165	2,989	1,113	8,026
Troponin	0,052	2,360	0,489	6,559
Serglisin	<b>0,002</b>	4,727	2,276	9,818



**Şekil 4.2.** Serglisin düzeyinin gruplar arası karşılaştırması

ROC (receiver-operator characteristic) eğrisi analizinde, serglisin kesme değeri 7,7 ng/mL olarak alındığında %80 sensitivite ve %81 spesifite ile koroner arter hastalığını tahmin etmektedir (eğri altındaki alan: 0,871;  $p<0,001$ ) (Şekil 4.3).



**Şekil 4.3.** Serglisinin koroner arter hastalığını tahmin etmede tanı doğruluğu (EAA: eğri altındaki alan; ROC: receiver operating characteristic)



## 5. TARTIŞMA

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı gittikçe artan koroner arter hastalığı bütün dünyada morbidite ve mortalitenin önde gelen nedenlerinden biridir (102,103). Dünya genelinde yılda 17 milyon kişi koroner arter hastalığı nedeni ile ölmektedir. Bu sayı tüm ölümlerin %31,5'i, bulaşıcı olmayan hastalıklara bağlı ölümlerin %45'i olup kanser ve diğer nedenlere bağlı ölümlerden daha fazladır (104).

Kardiyovasküler hastalıkların sebeplerinin multifaktöriyel olması primer ve sekonder korunmaya yönelik girişimlerin de çok yönlü olmasını gerektirmektedir. Koruyucu önlemlere erken yaşlarda başlanmalı toplumda risk grubuna göre yaklaşım ve yaşam stratejileri belirlenmelidir (105,106). Koroner arter hastalıklarının en sık nedeni koroner arterlerin ateroskerozu ve üzerine eklenen tromboza bağlı olarak gelişen koroner arteriyal kan akımındaki azalmadır (107,108). Konjenital anomaliler, miyokardiyal bridgeler, vaskülitler, aort diseksiyonu, granülomlar, tümörler, vazospazm ve emboli aterosklerotik olmayan koroner arter hastalığı nedenleridir (109). Ateroskleroz, endotel hasarı ile başlayan endotel disfonksiyonu, lipid birikimi, düz kas hücre proliferasyonu ve beraberinde inflamasyonun eşlik ettiği bir süreç sonucunda oluşmaktadır (110).

Ateroskleroza genetik bir yatkınlık olmakla birlikte aterosklerozla ilişkili pek çok hastalık sonradan kazanılır. Bu demektir ki aterosklerozun hayatın daha sonraki evrelerinde ortaya çıkan klinik sonuçları önlenabilir (111). Endotel disfonksiyonu, NO üretiminde azalmaya, serbest radikal oluşumundaki artışa, vazodilatasyonun bozulmasına neden olur ve bu bölgelerde LDL partikülleri birikmeye başlar. Biriken LDL'nin makrofaj tarafından fagosite edilmesi ile köpük hücreleri oluşur ve inflamatuvar süreç sonucu plak haline gelir. Plak lümenine doğru büyür ve lümeni daraltırsa kronik stabil anginaya, plak erozyonu veya rüptürü olursa akut koroner sendrom kliniğine neden olur (112).

Hipertansiyon (HT) KAH için bağımsız majör bir risk faktörüdür. HT ve hiperkolesterolemi koroner ateroskleroz oluşumunda güçlü bir şekilde

etkileşime girer (113). Hipertansiyon; normal kolesterol düzeyleri olan laboratuvar hayvanlarında ateroskerozu indüklemeyen, tek başına aterojenik değildir. Ateroskerozu hızlandırması için kan basıncının belli bir değerin üzerinde çıkması gereklidir (114,115). EURIKA (Epidemiological study of European Cardiovascular Risk patients: Disease prevention and management in usual daily practice) çalışmasına Türkiye’den alınan hastalardaki en sık risk faktörü %66,5 ile hipertansiyondur. Çalışmaya katılan diğer Avrupa ülkelerinin hemen hepsinde en sık risk faktörü yine hipertansiyondur ve Avrupa ortalaması %71,9 bulunmuştur (116). Bu çalışmada da diğer çalışmaları destekler nitelikte KAH grubunda HT oranı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ( $p=0,027$ ).

Sigara hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda ateroskleroz ile ilişkili klinik olaylarda major ve değiştirilebilen tek risk faktörüdür (113,117-119). Sigara iskemik inme için major risk faktörlerindedir ayrıca periferik arter hastalığı ve abdominal aort anevrizmasının önde gelen nedenlerindedir. Sigara kullanan sağlıklı genç erişkinlerde endotel bağımlı vazodilatasyonda doza bağımlı ve geriye dönebilen bir bozulma söz konusudur. Bu çalışmada koroner arter ve kontrol grubu arasında sigara kullanımı açısından fark izlenmemiştir ( $p=0,885$ ). Sigara stabil angina için değil ancak akut miyokard infarktüsü için güçlü bir risk faktörüdür (113). Toplumumuzda sigara kullanımının yaş ilerledikçe azaldığı gösterilmiştir (120). Bu çalışmada iki grup arasında sigara kullanımı açısından fark olmamasının yaş farkına bağlı olduğu düşünüldü. Ayrıca gruplar arasında cinsiyet açısından fark olmasının da sigara kullanımı açısından fark çıkmamasına neden olduğu düşünüldü.

Stabil koroner arter hastalığının AKS’ye dönüşmesinde aterosklerotik plağın rüptürü ve üzerine trombüs eklenmesi anahtar role sahiptir. Trombositler AKS’nin gelişmesinde çok önemli bir rol oynar. Trombosit agregasyon eğiliminin artması koroner olay gelişmesi için bağımsız bir risk faktörü olarak görülmektedir (121). Akut MI ve USAP’lı hastaların daha büyük hacimli trombositlere sahip oldukları ve bunların küçük trombositlere göre daha aktif davranış sergiledikleri saptanmıştır. Büyük hacimli ve aktif trombositlerin AKS için bir risk göstergesi olabileceği ileri sürülmüştür (122). Doğan ve

ark.'nın yaptığı çalışmada akut MI ve kararsız anginalı hastalarda ortalama trombosit hacmi, kararlı anginalı hastalar ve kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuş ancak trombosit sayısında farklılık saptanmamıştır (123). Cameron ve ark. akut MI'lı hastalarda kontrol grubundakilere göre trombosit volümünün daha yüksek, sayısının ise daha düşük olduğunu bildirmişlerdir (124). Bizim çalışmamızda MPV ( $p=0,547$ ), PDW ( $p=0,859$ ) ve platelet sayısı ( $p=0,547$ ) açısından her iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark tespit edilmemiştir. Bunun nedeni çalışmaya dahil edilen hasta sayısının az olması ve çalışmaya akut koroner sendromtanısı dışındaki hastalarında dahil edilmiş olması olabilir.

Majör kardiyovasküler risk faktörleri her iki cinste de aynı olmasına karşın, KAH erkeklerde kadınlardan 10-15 yıl daha erken başlamaktadır. 60 yaş sonrası, kadınlarda özellikle menopoz sonrası, hem erkek hem de kadınlarda ölümün en önde gelen nedeni KAH olmakta ve erkekler kadar kadınlar da KAH'tan ölmektedir (125). Çalışmamızda normal koroner arter saptanan grupta, koroner arter hastalığı saptanan gruba kıyasla kadın popülasyonu anlamlı olarak yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ). Kontrol grubunda yaş ortalaması 60'ın altında olması bu grupta kadın popülasyonun erkek popülasyona göre neden daha fazla sayıda olduğunu açıklamaktadır.

Yaş, KAH için güçlü bir risk faktörüdür. 65 yaşına kadar etnik köken ve cinsiyetten bağımsız olarak ateroskleroz oluşumu yaşla birlikte artar (126). KAH mortalitesi de yaşla birlikte giderek artmaktadır. Yaşa bağlı artan nabız basıncı ve sistolik kan basıncı miyokard infarktüsü ve koroner nedenlere bağlı ölümü öngören güçlü parametrelerdir. Çalışmamızdaki koroner arter grubunun yaş ortalaması ( $59,2\pm9,8$ ), kontrol grubuna ( $50,1\pm8,7$ ) göre anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ( $p<0,001$ ) ve artan yaş, tıkaçıcı koroner arter hastalığı için risk faktörü olarak saptanmıştır.

Koroner arter hastalığı için en güçlü aile öyküsü, birinci derece bir yakında erken yaşta KAH öyküsünün varlığıdır. 55 yaş öncesi erkek bir yakınında ya da 65 yaş öncesi kadın bir yakınında KAH bulunması pozitif aile öyküsü olarak kabul edilmektedir. Ayrıca erken yaşta KAH olan yakın sayısı arttıkça veya KAH yaşı azaldıkça aile öyküsünün KAH'ı tahmin ettirici değeri artmaktadır (127). Çalışmamızda koroner arter hastalığı aile öyküsü açısından

kontrol ve koroner arter grubu arasında istatistiksel olarak anlamlı fark izlenmedi ( $p=0,105$ ). Bunun nedeni kontrol grubunun yaş olarak daha genç olması ve bu grupta anlamlı olarak daha çok kadın birey bulunması olduğu düşünüldü. Çalışma cinsiyet ve yaş açısından eşit dağılımlı bir popülasyonda yapılmış olsaydı iki grup arasında aile öyküsü pozitifliği açısından anlamlı fark saptanabilirdi.

Bağımsız olan diğer majör kardiyovasküler risk faktörü de diyabetes mellitustur. Diyabette, plazma fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1) düzeyleri ve trombosit aktivitesi artar. Endotel disfonksiyonu sık gözlenir. Bu çalışmada koroner arter grubu ile kontrol grubu arasında diyabet prevalansı açısından anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bunun nedeni çalışmaya dahil ettiğimiz hasta sayısının yetersiz olması olabilir. Daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalar bu konuda objektif sonuçların ortaya çıkmasına yardımcı olacaktır.

Yine diğer çalışmalardan farklı olarak KAH patogenezinde başrol oyuncularından biri olan LDL değerinde iki grup arasında fark olmayışı, yaptığımız çalışmanın dikkat çeken sonuçları arasındadır.

Kronik ya da tekrarlayan endotel hasarı, hasara cevap hipotezinin temel unsurudur. Ross tarafından ortaya atılan bu hipotezde olayları endotel disfonksiyonu başlatmaktadır. Bilinen risk faktörlerinin hemen hepsi (sigara, hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi, okside LDL kolesterol) endotel disfonksiyonuna yol açabilir. Endotel disfonksiyonu, tek hücre sırasından oluşan bu tabakanın, kan ile damar duvarı arasında bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombotik yapısını bozar ve sonuç olarak inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur (128). Endotel permeabilitesinde değişiklikler, endotele lökosit adezyonunun artması, vazoaktif madde ve growth faktörlerin salınması endotel disfonksiyonunun göstergesidir. Endotel hasarı endotel fonksiyonunu değiştirirken, önemli hücresel etkileşimlere neden olmakta ve aterosklerotik lezyon gelişimine zemin hazırlamaktadır (129). Yapmış olduğumuz çalışmada tespit edilen WBC değerleri bu bilgiyi destekler nitelikte koroner arter

grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek tespit edilmiştir ( $p<0,001$ ).

Koroner arter ektazisinde fizyopatoloji net aydınlatılamamış olmakla birlikte yapılan bazı çalışmalarda inflamasyon ve aterosklerozun koroner arter ektazisinde rol oynadığı gösterilmiştir. Trombüs, diseksiyon, vazospazm gibi nedenler ile ektaziye uğramış olan damarlar akut koroner sendroma zemin hazırlayabilmektedir (130). Serglisinin aterosklerozda rol oynayabileceği düşüncesi nedeniyle, Kundi ve arkadaşları 2016 yılında Ankara Numune Eğitim Araştırma Hastanesinde koroner arter ektazisi ile serum serglisin düzeyi arasındaki ilişkiyi araştırmışlar. Yapılan koroner anjiyografilerde koroner arter ektazisi tespit edilmiş 52 hasta ve koroner arterleri normal tespit edilmiş 33 hasta çalışmaya dahil edilmiş. Kronik inflamatuvar hastalıkları olan bireyler ve troponin yüksekliği yapabilecek diğer nedenler (pulmoner emboli, böbrek yetmezliği vb.) bizim çalışmamızda olduğu gibi çalışma dışında bırakılmış. Ölçülen serglisin seviyeleri, koroner arter ektazisi olan grupta, normal koroner arterleri olan gruba göre anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş (131). Koroner arter ektazisi ile serglisin düzeyi arasındaki ilişkiyi araştıran bu çalışmadaki serglisin sonuçları bizim çalışmamız ile ateroskleroz ve inflamasyon ortak paydasında buluşmaktadır.

Dünya genelinde 54 milyonun üzerinde bir popülasyona ulaşan koroner arter hastalığı, immün mekanizmaların metabolik risk faktörleriyle birlikte zemin hazırladığı aterosklerotik bir süreçtir (132). Halen klinik pratikte stabil anjina pektorisli hastaların yönetiminde kullanılabilecek spesifik bir biyomarker bulunmamaktadır. Ateroskleroz ve serglisin ilişkisini anlatan bir çalışma da 2017 yılında Bolayır ve arkadaşları tarafından stabil koroner arter hastalarında yapılmıştır (132). Çalışmaya koroner anjiyografide koroner damarlarında en az %50 darlık tespit edilmiş stabil anjina tanısı almış 100 hasta ve normal koronerleri olan 100 hasta dahil edilmiş bununla birlikte; akut koroner sendrom, sistolik ve diyastolik kalp yetersizliği, kalp kapak hastalıkları ve kardiyomiyopati tanısı almış hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir. Ayrıca işlem öncesi antiinflamatuvar ve statin kullanan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır. Koroner anjiyografi yapılan hastaların syntax skorları hesaplanmış ve hastalar syntax

>32, syntax 22-32, syntax  $\leq$ 22 olarak 3 gruba ayrılmış. Stabil anjina pektoris ve kontrol grubunda ölçülen plazma serglisin düzeyleri karşılaştırıldığında, serglisin düzeyi stabil anjina pektoris grubunda yüksek saptanmış ( $p<0,001$ ). Syntax skoruna göre 3 gruba ayrılan stabil anjina pektoris grubunda ölçülen serglisin düzeyleri karşılaştırıldığında, syntax >32 olan grupta, serglisin düzeyi diğer iki gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ( $p<0,001$ ). Bu çalışmada yüksek serglisin seviyelerinin stabil anjina pektoris ve yüksek syntax skoru için bağımsız bir prediktör olabileceği gösterilmiştir. Serglisin salgılanması, makrofajlarda lipopolisakkaritler, endotel hücrelerinde tümör nekroz faktörü (TNF) ve düz kas hücrelerinde interlökin 1-beta ile düzenlenir. Koroner arter hastalığı inflamasyon aracılı bir aterosklerotik hastalıktır (134). İnflamasyon aterosklerotik süreçte endotelial disfonksiyondan plak oluşumuna kadar tüm aşamalarda önemli bir rol oynar. Birçok inflamatuvar hücrenin ve bunlardan salınan mediatörlerin aterosklerozun gelişimine katkısı vardır. Serglisin, başlıca nötrofil, lenfosit, monosit, makrofaj, platelet, megakaryosit ve mast hücreleri gibi hematopoetik hücrelerden salınan bir hücre içi proteoglikandır. Bu proteoglikanın sekresyon öncesi bileşiklerin hücre içinde depolanmasında, sekretuar granüllerin homeostazisinde, apoptozisde, enfeksiyona yanıtta ve koagülasyonda önemli rolü vardır. Çalışmalar ayrıca serglisinin endotel hücrelerinde de bulunduğunu göstermiştir. Serglisinin inflamatuvar süreçte oynadığı bu önemli rol nedeniyle aterosklerotik vasküler hastalıkların gelişmesine rol oynayabileceği düşünülmektedir (100). Bizim yapmış olduğumuz çalışmada da koroner arter hastalığı olan grupta ölçülen serglisin düzeyi, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş olup, sonuçlar bu konuda yapılan diğer çalışmaları destekler niteliktedir. Serglisinin inflamasyonda üstlenmiş olduğu önemli rol nedeniyle, inflamatuvar bir süreci barındıran ateroskleroz için bir öngördürücü olabileceği düşünülmüştür. Ayrıca serglisinle beraber hasta grubunda beyaz küre sayısının kontrol gruba göre yüksek olması bunu destekleyici bulgulardandır.

## 6. SONUÇ

Koroner arter hastalığı patogenezinde; inflamatuvar yolakların aktive olduğu aterosklerozun rolü, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir sorundur. Serum serglisin düzeyi ile koroner arter hastalığı arasındaki ilişkiyi araştırmak için yapmış olduğumuz çalışmada koroner arter hastalığı olan grupta ölçülen serum serglisin düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek saptandı. Koroner arter hastalarında artan serum serglisin düzeyleri koroner arter hastalığı için klinik pratikte bir öngördürücü olarak kullanılabilir. Bu alanda, daha fazla hasta sayısı ile yapılacak çalışmalara ihtiyaç vardır.



## KAYNAKLAR

1. Runge MS, Ohman M. Netter'in Kardiyolojisi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2008; s. 74-120.
2. Onat A, Uğur M, Tuncer M, et al. Age at death in the Turkish Adult Risk Factor Study: temporal trend and regional distribution at 56, 700 person-years' follow-up. [Article in Turkish] Türk Kardiyol Dern Arş 2009; 37: 155-160.
3. Enar R. Kanıta Dayalı Akut Miyokard İnfarktüsü Kitabı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2005; s. 3-10, 641-733.
4. Dai H, Li X, He T, et al. Decreased plasma Nesfatin-1 levels in patients with acute myocardial infarction. Peptides 2013; 46: 167-171.
5. Lionel H, Hasenfuss O, Hasenfuss G. Mechanisms of Cardiac Contraction and Relaxation, Braunwald's Heart Disease. 9. Baskı. Philadelphia: Elsevier, Vol 1, 2012.
6. Myocardial Thickness and Function. Boundless Anatomy and Physiology. Boundless, 21 Jul. 2015.
7. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. Nature 288; 373: 1980.
8. Feigl EO. Coronary physiology. Physiol Rev 1983; 63: 1-205.
9. Heusch G, Baumgart D, Camici P.  $\alpha$ -Adrenergic coronary vasoconstriction and myocardial ischemia in humans. Circulation 2000; 101: 689-694.
10. Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. Physiol Rev 2008; 88: 1009-1086.
11. Faxon DP, Fuster V, Libby P, et al. Aterosklerotic vasculer disease conference: Writing Group III: pathophysiology. Circulation 2004; 109: 2617-2625.



12. Sata M, Sailura A, Kunisato A, et al. Hematopoietik stem cells differentiate into vascular cells that participate in pathogenesis of atherosclerosis. *Nat Med* 2002; 8: 403-409.
13. Kockx MM, de Meyer GR, Muhring J, Jacob W, Bult H, Herman AG. Apoptosis and related proteins in different stages of human atherosclerotic plaques. *Circulations* 1998; 97: 2307-2315.
14. Schoenhagen P, Ziada KM, Vince DG, Nissen SE, Tuzcu EM. Arterial remodeling and coronary artery disease: concept of dilated versus obstructive coronary atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 297-306.
15. Onat A (Editor). TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. İstanbul: Ohan Matb. Ltd. Şti., 2000.
16. Jamrozik K. Epidemiology of Atherosclerotic Disease. In: Crawford MH, DiMarco JP (eds). *Cardiology*. 1st edition. England: Mosby International Ltd., 2003.
17. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE Project. *Eur Heart J* 2003; 24: 987-1003.
18. European Heart Network. *European Cardiovascular Disease Statistics*. 2008 edition.
19. Williams RR, Hunt SC, Heiss G, et al. Usefulness of cardiovascular family history data for population-based preventive medicine and medical research (the Health Family Tree Study and the NHLBI Family Heart Study). *Am J Cardiol* 2001; 87: 129-135.
20. Myers RH, Kiely DK, Cupples LA, Kannel WB. Parental history is an independent risk factor for coronary artery disease: the Framingham Study. *Am Heart J* 1990; 120: 963-969.
21. Bachmann JM, Willis BL, Ayers CR, Khera A, Berry JD. Association between family history and coronary heart disease death across long-

- term follow-up in men: the Cooper Center Longitudinal Study. *Circulation* 2012; 125: 3092-3098.
22. Edwards R. The problem of tobacco smoking. *BMJ* 2004; 328: 217-219.
  23. Prescott E, Hippe M, Schnohr P, Hein HO, Vestbo J. Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ* 1998; 316: 1043-1047.
  24. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, et al. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109-113.
  25. Meyers DG, Neuberger JS, He J. Cardiovascular effect of bans on smoking in public places: a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2009; 54: 1249-1255.
  26. Lam Tea. IARC Handbooks of Cancer Prevention, Tobacco Control, Vol. 11: Reversal of Risk After Quitting Smoking. IARC, World Health Organization, 2007, s. 366.
  27. Critchley J, Capewell S. Smoking cessation for the secondary prevention of coronary heart disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2004; 1: CD003041.
  28. Gordon T, Kannel WB, McGee D, et al. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: A report from the Framingham study. *Lancet* 1974; 2: 1345-1348.
  29. Neaton JD, Blackburn H, Jacobs D, et al. Serum cholesterol level mortality findings for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Group. *Arch Intern Med* 1992; 152: 1490-1500.
  30. European Association for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation, Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, et al.; ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) 2008-2010 and 2010-2012 Committees. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias

of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.

31. Baigent C, Blackwell L, Emberson J, et al. Efficacy and safety of more intensive lowering of LDL cholesterol: a meta-analysis of data from 170,000 participants in 26 randomised trials. *Lancet* 2010; 376: 1670-1681.
32. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation* 2007; 115: 450-458.
33. Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity, cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006; 113: 898-918.
34. Calle EE, Thun MJ, Petrilli JM, et al. Body-mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults. *N Eng J Med* 1999; 341: 1097-1105.
35. Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. *Int J Ang* 1995; 4: 94-98.
36. World Health Organization. Obesity: Preventing and Managing the Global Epidemic. Report of a WHO Consultation. World Health Organization Technical Report Series, Report No. 894, 1998.
37. Perk J, De Backer G, Gohlke H, et al. European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012): The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts) \*Developed with the special contribution of the European Association ESC Guidelines 2007 for Cardiovascular Prevention & Rehabilitation (EACPR). *Eur Heart J* 2012; 33: 1635-1701.

38. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 677-685.
39. Yenigün M, Ataoğlu HE, Temiz LÜ. Kardiovasküler diabet. *Haseki Tıp Bülteni* 2003; 41: 170-181.
40. Manson JE, Tostesan H, Ridker PM, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1992; 326: 1406-1416.
41. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
42. Hamm CW, Möllmann H, Bassand JP, Van de Werf F. Acute Coronary Syndrom. In: Camm AJ, Lüscher TF, Serruys PW (eds.). *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine*. 2nd ed. New York: Oxford University Press; 2009, pp. 535-597.
43. Tavlı T, Pekel N. Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics* 2011; 4: 16-20.
44. Champe PC, Harvey RA. *Lippincott's Biyokimya*. 2. Baskı. İstanbul: Nobel Kitabevleri; 1997, s. 213.
45. Scanu M A, Lawn M R, Berg K. Lipoprotein (a) and Atherosclerosis. *Ann Intern Med* 1991; 115: 209-218.
46. Koylan N. Lipoprotein (a) ve ateroskleroz. *Türk Kardiyol Dern Arş* 1999; 27: 483-490.
47. Fonseca V, Guba SC, Fink LM. Hyperhomocysteinemia and the endocrine system: implications for atherosclerosis and thrombosis. *Endocr Rev* 1999; 20: 738-759.
48. Kullo J I, Gau T G, Tajik J A. Novel risk factors for atherosclerosis. *Mayo Clin Proc* 2000; 75: 370-380.
49. Cortese C, Motti C. MTHFR gene polymorphism, homocysteine and cardiovascular disease. *Public Health Nutr* 2001; 4: 493-497.

50. Trabetti E. Homocysteine, MTHFR gene polymorphisms, and cardio-cerebrovascular risk. *J Appl Genet* 2008; 49: 267-282.
51. Smith EB, Thompson WD, Crosbie L, Stirk CM. Fibrinogen/fibrin in atherogenesis. *Eur J Epidemiol* 1992; 8 (Suppl. 1): 83-87.
52. O'Leary DH, Polak JF. Intima-media thickness: a tool for atherosclerosis imaging and event prediction. *Am J Cardiol* 2002; 90: 18L-21L.
53. Bogaty P, Kingma JG Jr, Robitaille NM, et al. Attenuation of myocardial ischemia with repeated exercise in subjects with chronic stable angina: relation to myocardial contractility, intensity of exercise and adenosine triphosphate sensitive potassium channel. *J Am Coll Cardiol* 1998; 32: 1665-1671.
54. Diamond AG. A clinically relevant classification of chest discomfort. *JACC* 1983; 1: 574-575.
55. Yeghiazarians Y, Braunstein JB, Askari A, Stone PH. Unstable angina pectoris. *N Eng J Med* 2000; 342: 101-114.
56. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-713.
57. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
58. Rittersma SZ, van der Wal AC, Koch KT, et al. Plaque instability frequently occurs days or weeks before occlusive coronary thrombosis: a pathological thrombectomy study in primary percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2005; 111: 1160-1165.
59. Stone PH. Triggering myocardial infarction. *N Eng J Med* 2004; 351: 1716-1718.
60. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83: 361-366.

61. Keeley EC, Boura JA, Grines CL. Comparison of primary and facilitated percutaneous coronary interventions for ST-elevation myocardial infarction: quantitative review of randomised trials. *Lancet* 2006; 367: 579-588.
62. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, Chaitman BR, White HD. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2012; 33: 2551-2567.
63. Reynolds HR, Srichai MB, Iqbal SN, et al. Mechanisms of myocardial infarction in women without angiographically obstructive coronary artery disease. *Circulation* 2011; 124: 1414-1425.
64. Bugiardini R, Manfrini O, Pizzi C, Fontana F, Morgagni G. Endothelial function predicts future development of coronary artery disease: a study on women with chest pain and normal angiograms. *Circulation* 2004; 109: 2518-2523.
65. Harris BM, Nageh T, Marsden JT, Thomas MR, Sherwood RA. Comparison of cardiac troponin T and I and CK-MB for the detection of minor myocardial damage during interventional cardiac procedures. *Ann Clin Biochem* 2000; 37: 764-769.
66. Miller WL, Garratt KN, Burritt MF, Reeder GS, Jaffe AS. Timing of peak troponin T and creatine kinase-MB elevations after percutaneous coronary intervention. *Chest* 2004; 125: 275-280.
67. Lansky AJ, Stone GW. Periprocedural myocardial infarction: prevalence, prognosis, and prevention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 602-610.
68. Cavallini C, Verdecchia P, Savonitto S, et al.; Italian Atherosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology and Society for Invasive Cardiology–GISE Investigators. Prognostic value of isolated troponin I elevation after percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2010; 3: 431-435.

69. Prasad A, Rihal CS, Lennon RJ, Singh M, Jaffe AS, Holmes DR Jr. Significance of periprocedural myonecrosis on outcomes following percutaneous coronary intervention an analysis of preintervention and postintervention troponin T levels in 5487 patients. *Circ Cardiovasc Intervent* 2008; 1: 10-19.
70. Killip T 3rd, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 20; 457-464.
71. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M, Tolonen H, Ruokokoski E, Amouyel P. Contribution of trends in survival and coronary-event rates to Changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA project populations. *Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. Lancet* 1999; 353: 1547-1557.
72. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-1887.
73. 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 the TIMI risk score for UA/NSTEMI in PRISM-PLUS. *Eur Heart J* 2002; 23: 223-229.
74. Roffi M, Patrono C, Collet JP, et al. İsrarcı ST-Segment yükselmesi belirtileri göstermeyen hastalarda akut koroner sendrom tedavisine ilişkin Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzu, 2015.
75. Esko JD, Selleck SB. Order out of chaos: Assembly of ligand binding sites in heparan sulfate. *Annu Rev Biochem* 2002; 71: 435-471.
76. Fears CY, Woods A. The role of syndecans in disease and wound healing. *Matrix Biol* 2006; 25: 443-456.
77. Bishop JR, Schuksz M, Esko JD. Heparan sulphate proteoglycans fine-tune mammalian physiology. *Nature* 2007; 446: 1030-1037.

78. Fuster MM, Wang L, Castagnola J, et al. Genetic alteration of endothelial heparan sulfate selectively inhibits tumor angiogenesis. *J Cell Biol* 2007; 177: 539-549.
79. Iozzo RV. Basement membrane proteoglycans: from cellar to ceiling. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2005; 6: 646-656.
80. Bernfield M, Gotte M, Park PW, et al. Functions of cell surface heparan sulfate proteoglycans. *Annu Rev Biochem* 1999; 68: 729-777.
81. Leslie PG, Hiatt LJ. *Color Textbook of Histology*. Philadelphia, Pennsylvania: W.B. Saunders Company; 1998.
82. Junqueira LC, Kelley OR, Carneiro J. *Temel Histoloji*. 10. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 2003, s. 106-113.
83. Alberts B, Johnson A, Lewis J, et al. *Molecular Biology of The Cell*. New York: Garland Science; 2002.
84. Kolset SO, Prydz K, Pejler G. Intracellular proteoglycans. *Biochem J* 2004; 379: 217-227.
85. Biederbick A, Licht A, Kleene R. Serglycin proteoglycan is sorted into zymogen granules of rat pancreatic acinar cells. *Eur J Cell Biol* 2003; 82: 19-29.
86. Kulseth MA, Kolset SO, Ranheim T. Stimulation of serglycin and CD44 mRNA expression in endothelial cells exposed to TNF- $\alpha$  and IL-1 $\alpha$ . *Biochim Biophys Acta* 1999; 1428: 225-232.
87. Lemire JM, Chan CK, Bressler S, Miller J, LeBaron RG, Wight TN. Interleukin-1 $\beta$  selectively decreases the synthesis of versican by arterial smooth muscle cells. *J Cell Biochem* 2007; 101: 753-766.
88. Uhlin-Hansen L, Wik T, Kjellen L, Berg E, Forsdahl F, Kolset SO. Proteoglycan metabolism in normal and inflammatory human macrophages. *Blood* 1993; 82: 2880-2889.
89. Li S, Pettersson US, Hoorelbeke B, et al. Interference with glycosaminoglycan-chemokine interactions with a probe to alter



- leukocyte recruitment and inflammation in vivo. PLoS One 2014; 9: e104107.
90. Kolset SO, Pejler G. Serglycin: a structural and functional chameleon with wide impact on immune cells. J Immunol 2011; 187: 4927-4933.
  91. Niemann CU, Åbrink M, Pejler G, et al. Neutrophil elastase depends on serglycin proteoglycan for localization in granules. Blood 2007; 109: 4478-4486.
  92. Niemann CU, Cowland JB, Klausen P, Askaa J, Calafat J, Borregaard N. Localization of serglycin in human neutrophil granulocytes and their precursors. J Leukoc Biol 2004; 76: 406-415.
  93. Crandall RB, Crandall CA. *Trichinella spiralis*: immunologic response to infection in mice. Exp Parasitol 1972; 31: 378-398.
  94. Grecis RK, Hültner L, Else KJ. Host protective immunity to *Trichinella spiralis* in mice: activation of Th cell subsets and lymphokine secretion in mice expressing different response phenotypes. Immunology 1991; 74: 329-332.
  95. Wakelin D, Goyal PK, Dehlawi MS, Hermanek J. Immune responses to *Trichinella spiralis* and *T. pseudospiralis* in mice. Immunology 1994; 81: 475-479.
  96. Henningsson F, Hergeth S, Cortelius R, Åbrink M, Pejler G. Role for serglycin proteoglycan in granular retention and processing of mast cell secretory granule components. FEBS J 2006; 273: 4901-4912.
  97. Schick BP, Gradowski JF, San Antonio JD. Synthesis, secretion, and subcellular localization of serglycin proteoglycan in human endothelial cells. Blood 2006; 97: 449-458.
  98. Zernichow L, Åbrink M, Hallgren J, Grujic M, Pejler G, Kolset SO. Serglycin is the major secreted proteoglycan in macrophages and has a role in the regulation of macrophage tumor necrosis factor- $\alpha$  secretion in response to lipopolysaccharide. J Biol Chem 2006; 281: 26792-26801.

99. Winberg JO, Kolset SO, Berg E, Uhlin-Hansen L. Macrophages secrete matrix metalloproteinase 9 covalently linked to the core protein of chondroitin sulphate proteoglycans. *J Mol Biol* 2000; 304: 669-680.
100. Korpetinou A, Skandalis SS, Labropoulou VT, et al. Serglycin: at the crossroad of inflammation and malignancy. *Front Oncol* 2014; 3: 327.
101. Reine TM, Vuong TT, Jenssen TG, Kolset SO. Serglycin secretion is part of the inflammatory response in activated primary human endothelial cells in vitro. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1840: 2498-2505.
102. Gao D, Ning N, Guo Y, Ning W, Niu X, Yang J. Computed tomography for detecting coronary artery plaques: a meta-analysis. *Atherosclerosis* 2011; 219: 603-609.
103. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, et al. American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2011 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2011; 123: e18-e209.
104. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J* 2016; 37: 3232-3245.
105. Gaziano JM. Global burden of cardiovascular disease. In: Libby P, Bonow RO, Mann DL, Zipes DP, Braunwald E (eds.). *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 8th ed. Philadelphia: W.B. Saunders; 2008, pp. 1-22.
106. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: Part II: variations in cardiovascular disease by specific ethnic groups and geographic regions and prevention strategies. *Circulation* 2001; 104: 2855-2864.
107. Kumar V, Cotran RS, Robbins SL. *Temel Patoloji* (Çev. Ed.: Uğur Çevikbaş). Philadelphia: W.B. Saunders Company; 2000, s. 310-311.

108. Kantarcı M, Duran C, Durur I, ve ark. Koroner Arterlerin Değerlendirilmesinde Multi Dedektör BT Anjiyografi: Teknik, Anatomi ve Varyasyonlar. Bilgisayarlı Tomografi Bülteni 2004; 2: 90-99.
109. Crawford M. Current Kardiyoloji Tanı ve Tedavi (Çev. Ç Erol, K Biberoglu, E Atalar). Üçüncü baskı. Ankara: Güneş Tıp Kitabevi Yayınları, LANGE Tıp Kitapları; 2010, s. 1-13, s. 25-71.
110. Wang T, Palucci D, Law K, Yanagawa B, Yam J, Butany J. Atherosclerosis: pathogenesis and pathology. Diagnostic Histopathology 2012; 18: 461-467.
111. Falk E, Prediman KS. Atherothrombosis and Thrombosis- Prone Plaques. In: Fuster V, Alexandre RW. Hurst's The Heart. 11. ed. USA: The McGraw-Hill Companies; 2004, pp. 1123-1139.
112. Gillian D, Channon KM. The pathogenesis of atherosclerosis. Medicine 2010; 38: 397-402.
113. Grundy SM, Wilhelmsen L, Rose G, et al. Coronary heart disease in high risk populations; Lessons from Finland. Eur Heart J 1990; 11: 462-471.
114. Roberts WC. Frequency of systemic hypertension in various cardiovascular disease. Am J Cardiol 1987; 60: 1E-8E.
115. Falk E. Cardiac causes of death in hypertension. Scand J Clin Lab Invest 1989; 49: 33-41.
116. Banegas JR, López-García E, Dallongeville J, et al. Achievement of treatment goals for primary prevention of cardiovascular disease in clinical practice across Europe: the EURIKA study. Eur Heart J 2011; 32: 2143-2152.
117. Ockene IS, Miller NH. Cigarette smoking, cardiovascular disease and stroke: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. American Heart Association Task Force and Risk Reduction. Circulation 1997; 96: 3243-3247.

118. Chen ZM, Xu Z, Collin R, et al. Early health effects of the emerging tobacco epidemic in China: A 16 years prospective study. JAMA 1997; 278: 1500-1504.
119. Jee SH, Suh I, Kim IS, Apel LJ. Smoking and atherosclerotic cardiovascular disease in men with low levels of serum cholesterol: The Korea Medical Insurance Corporation Study. JAMA 1999; 282: 2149-2155.
120. Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Küresel Yetişkin Tütün Araştırması, 2008.
121. Kristensen SD, Martin JF. Megakaryocytes and atherosclerosis. Clin Sci (Lond) 1992; 82: 353-355.
122. van der Loo B, Martin JF. A role for changes in platelet production in the cause of acute coronary syndromes. Arterioscler Thromb Vasc Biol 1999; 19: 672-679.
123. Doğan A, Altınbaş A, Özgüner F, Koşar A. Akut Koroner Sendromlarda Trombosit Hacmi. Türk Girişimsel Kardiyoloji Dergisi 2001; 5: 86-89.
124. Cameron HA, Phillips R, Ibbotson RM, Carson PH. Platelet size in myocardial infarction. Br Med J (Clin Res Ed) 1983; 287: 449-451.
125. Grundy SM, Balady GJ, Criqui MH, et al. Primary prevention of coronary heart disease: Guidance from Framingham-A statement for healthcare professionals from the AHA Task force on Risk Reduction. American Heart Association. Circulation 1998; 97: 1876-1887.
126. Ross R. Atherosclerosis—an inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 115-126.
127. Rissanen AM. Familial aggregasyon of coronary heart disease in a high incidence area. Br Heart J 1979; 42: 294-303.
128. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi; 2001, s. 101-190.

129. Biberođlu İ, Süleymanlar Ü. İç Hastalıkları. 2. Baskı. Ankara: Güneş Kitabevi; 2003, s. 449-474.
130. Mavrogeni S. Coronary artery ectasia: from diagnosis to treatment. Hellenic J Cardiol 2010; 51: 158-163.
131. Kundi H, Gök M, Topçuoglu C, Ornek E. Association of serglycin levels with isolated coronary artery ectasia. Kardiol Pol 2017; 75: 990-996.
132. Bolayır HA, Kıvrak T, Gunes H, Bolayır A, Karaca I. The association between serum serglycin level and coronary artery disease severity in patients with stable angina pectoris. Kardiol Pol 2018 Jan 9. doi: 10.5603/KP.2018.0007. [Epub ahead of print]
133. Siasos G, Tousoulis D, Athanasiou D, et al. Novel risk factors related to stable angina. Curr Pharm Des 2013; 19: 1550-1561.
134. Weissberg PL, Bennett MR. Atherosclerosis – An inflammatory disease. N Engl J Med 1999; 340: 1928-1929.