

**MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE AKUT FAZ REAKTANI OLARAK
SERUM PENTRAKSİN-3 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NİLAY GÜNAŞTI

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI**

**MERSİN
ARALIK - 2017**

MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE AKUT FAZ REAKTANI OLARAK SERUM PENTRAKSİN-3 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

NİLAY GÜNAŞTI

**MERSİN ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**TIBBİ BİYOKİMYA
ANABİLİM DALI**

**Danışman
Prof. Dr. Lülüfer TAMER**

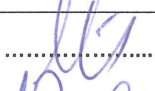
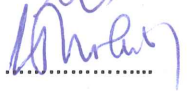
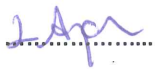
Bu tez, Mersin Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından
2016-2-TP2-1838 nolu proje olarak desteklenmiştir.

Tez No:345

**MERSİN
ARALIK - 2017**

ONAY

Nilay GÜNAŞTI tarafından Prof. Dr. Lülüfer TAMER danışmanlığında hazırlanan "Miyokard İnfarktüsünde Akut Faz Reaktanı Olarak Serum Pentraksin-3 Düzeylerinin Değerlendirilmesi" başlıklı bu çalışma aşağıda imzaları bulunan jüri üyeleri tarafından oy birliği/oy çokluğu ile Yüksek Lisans/Doktora/Tıpta Uzmanlık/Sanatta Yeterlik tezi olarak kabul edilmiştir.

Görevi	Ünvanı, Adı ve Soyadı	İmza
Başkan	Prof.Dr. Lülüfer TAMER	
Üye	Prof.Dr. Gürbüz POLAT	
Üye	Doç. Dr. Lokman AYZ	
Üye	
Üye	

Yukarıdaki jüri kararı Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 24.01.2018 tarih ve 2018/48 sayılı kararı ile onaylanmıştır.


Prof. Dr. Banu ÇOŞKUN YILMAZ
Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü



Bu tezde kullanılan özgün bilgiler, şekil, tablo ve fotoğraflardan kaynak göstermeden alıntı yapmak 5846 sayılı Fikir ve Sanat Eserleri Kanunu hükümlerine tabidir.

ETİK BEYAN

Mersin Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliğinde belirtilen kurallara uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada,

- Tez içindeki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
 - Görsel, işitsel ve yazılı tüm bilgi ve sonuçları bilimsel ahlâk kurallarına uygun olarak sunduğumu,
 - Başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda ilgili eserlere bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu,
 - Atıfta bulunduğum eserlerin tümünü kaynak olarak kullandığımı,
 - Kullanılan verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı,
 - Bu tezin herhangi bir bölümünü Mersin Üniversitesi veya başka bir üniversitede başka bir tez çalışması olarak sunmadığımı,
 - Tezin tüm telif haklarını Mersin Üniversitesi'ne devrettiğimi.
- beyan ederim.

ETHICAL DECLARATION

This thesis is prepared in accordance with the rules specified in Mersin University Graduate Education Regulation and I declare to comply with the following conditions:

- I have obtained all the information and the documents of the thesis in accordance with the academic rules.
- I presented all the visual, auditory and written informations and results in accordance with scientific ethics.
- I refer in accordance with the norms of scientific works about the case of exploitation of others' works.
- I used all of the referred works as the references.
- I did not do any tampering in the used data.
- I did not present any part of this thesis as an another thesis at Mersin University or another university.
- I transfer all copyrights of this thesis to the Mersin University.

Tarih / Date

31.01.2018

İmza / Signature



Öğrenci Adı ve Soyadı / Student Name and Surname

Nilay GÜNASTI

ÖZET

MİYOKARD İNFARKTÜSÜNDE AKUT FAZ REAKTANI OLARAK SERUM PENTRAKSİN-3 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Ülkemizde ölüm nedenleri arasında kardiyovasküler hastalıklar birinci sırada gelmektedir. Erken tanı ve tedavi kardiyovasküler hastalıklarda hayati öneme sahiptir. Tanının kesinleşmesi kişiyi olası miyokard infarktüsü (Mİ), kalp yetmezliği, ani kardiyak ölüm ve benzeri sağlık problemlerinden koruyabilmektedir. Miyokard infarktüsünün etyopatogenezinde arterit, travma, diseksiyon, emboli gibi ender görülen durumlar ile birlikte genellikle ateroskleroz ve aterotromboz yatmaktadır. Günümüzde yapılan çalışmalar, koroner arter hastalarında yeni bir akut faz reaktanı olan Pentraksin-3' ün (PTX 3) diğer akut faz reaktanlarına göre erken bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir. Pentraksin- 3, TNF 14 geni tarafından kodlanan, 381 amino asitten oluşan multimerik bir glikoproteindir. PTX 3 mononükleer fagositler, dendritik hücreler, fibroblastlar, endotel hücreleri, düz kas hücreleri, adipositler, sinoviyal hücreler, kondrositler ve epitel kaynaklı hücrelerden sentezlenir. Akut faz yanıtında hızlıca yükselmesi, birkaç saat içinde binlerce kat artabilmesi, hızlıca eski seviyelerine inmesi, diüurnal varyasyon göstermemesi, yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi PTX 3' ün çarpıcı biyolojik özelliklerindedir. Bu çalışmaya, Mersin Üniversitesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi, Kardiyoloji bölümüne başvuran, Mİ (ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) ve ST elevasyonlu Mİ (STEMİ) hastalığı tanısı konulan 48 hasta ve 40 sağlıklı kontrol olmak üzere toplam 88 birey dahil edildi Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerin venöz kanları 5 ml katkısız biyokimya tüplerine alındı. Serum örneklerinden CRP, CK-MB düzeyleri türbidimetrik yöntem, total kolesterol ve HDL-kolesterol düzeyleri enzimatik kolorimetrik yöntem (CHOD/PAP), trigliserid düzeyleri enzimatik-kolorimetrik/gliserolfosfat oksidaz-peroksidaz yöntemi ile çalışıldı. LDL ve VLDL kolesterol düzeyleri Friedewald eşitliğine göre hesaplandı. Serum PTX 3 düzeyleri ELISA yöntemi ile belirlendi. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Bu çalışma sonucunda PTX 3 düzeyleri Mİ grubunda kontrol grubuna göre yüksek bulundu. Sonuç olarak serum PTX 3 düzeyleri gelecekte Mİ' nün erken tanısı için güvenilir ve spesifik bir biyobelirteç olarak kullanılabilir.

Anahtar Kelimeler: Miyokard İnfarktüsü, KAH, Akut Faz Reaktanları, Pentraksin-3, CRP.

Danışman: Prof. Dr. Lülüfer TAMER, Mersin Üniversitesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı, Mersin.

ABSTRACT

THE EVALUATION OF SERUM PENTRAXIN-3 LEVELS AS AN ACUTE PHASE REACTANT IN MYOCARDIAL INFARCTION

Cardiovascular disease is the first leading causes of death among all diseases in our country. Early diagnosis and treatment of cardiovascular diseases is vital. Accuracy of diagnosis protects people from possible myocardial infarction, heart failure, sudden cardiac death and similar health problems. Mostly atherosclerosis and atherothrombosis lie in the pathogenesis of myocardial infarction as well as artery, trauma, dissection, embolism. Recently, pentraxin-3 (PTX 3) a new acute phase reactant in coronary artery disease compared to other biomarkers that indicate an early acute phase reactants. PTX 3 is a multimeric glycoprotein which is encoded by the gene TGF 14 and includes 381 amino acid. PTX 3 synthesized from mononuclear phagocytes, dendritic cells, fibroblasts, endothelial cells, smooth muscle cells, adipocytes, synovial cells, chondrocytes and epithelial cells. PTX 3 has remarkable biological properties such as rapid rise in the acute phase response, increase thousands of times within a few hours, and come down to the old level quickly and not show diurnal variation, age and gender differences. In this study, 48 patients which is admitted to Mersin University Health Research and Application Hospital cardiology department and diagnosed with non-ST elevation myocardial infarction and ST segment elevation myocardial infarction and 40 healthy people for a total of 88 subjects was be enrolled. 5ml venous blood samples of the patient and control groups was be taken to plain biochemistry tube for serum lipids, CRP and CK-MB. In serum samples, CRP, CK-MB levels was be studied by turbidimetric method, total cholesterol and HDL-cholesterol levels by enzymatic colorimetric method, triglyceride levels by enzymatic-colorimetric/glycerophosphate oxidase-peroxidase method. LDL and VLDL cholesterol levels was be calculated according to the Friedewald equation. Serum PTX-3 levels was be determined by ELISA. A "p" value of < 0.05 was be considered statistically significant. As a result of this study, PTX 3 levels were higher in the MI group than in the control group. In conclusion, serum PTX 3 levels can be used as a reliable and specific biomarker for early diagnosis of MI in the future.

Keywords: Myocardial Infarction, CAD, Acute Phase Reactants, Pentraxin-3, CRP.

Advisor: Prof. Dr. Lülüfer TAMER, Mersin University, Faculty of Medicine, Department of Biochemistry, Mersin.

TEŞEKKÜR

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalındaki yüksek lisans eğitimim süresince ve tez çalışmam sırasında hayata yaklaşımıyla bizlere daima örnek olan, bilgisini ve deneyimlerini her zaman cömertçe bizlerle paylaşan Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerinden başta saygıdeğer danışman hocam Prof. Dr. Lülüfer TAMER, Prof. Dr. Gürbüz POLAT, Prof. Dr. Gülçin ESKANDARİ, Prof. Dr. Burak ÇİMEN' e teşekkür ederim.

Tez çalışmamın klinik sürecinin oluşmasına katkı sağlayan Mersin Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Kardiyoloji Anabilim Dalı öğretim üyelerinden Prof. Dr. Dilek ÇİÇEK YILMAZ ve kardiyoloji birimi çalışanlarına,

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalındaki eğitimim süresince yardım ve dostluklarını unutmayacağım bana fikir, destek ve yardımlarıyla katkıda bulunan Arş. Gör. Şenay BALCI FİDANCI, Arş. Gör. Ayşegül GÖRÜR, Yüksek lisans öğrencisi Gamze GEZGİN ULAŞ' a ve Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalındaki diğer tüm arkadaşlarıma teşekkür ederim.

Tezimin istatistiksel analizleri konusundaki yardım ve emeğinden dolayı Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim Dalı Doç. Dr. Gülhan TEMEL' e teşekkür ederim.

Hayatımın her anında olduğu gibi bu zorlu süreçte içerisinde de, bana maddi ve manevi daima destek olan anneme, babama ve diğer aile üyelerime teşekkür ederim.

Nilay GÜNAŞTI

2017

İÇİNDEKİLER

	Sayfa
İÇ KAPAK	ii
ONAY	iii
ETİK BEYAN	iv
ÖZET	v
ABSTRACT	vi
TEŞEKKÜR	vii
İÇİNDEKİLER	viii
TABLolar DİZİNİ	x
ŞEKİLLER DİZİNİ	xi
KISALTMALAR ve SİMGELER	xii
1. GİRİŞ	1
2. KAYNAK ARAŞTIRMALARI	3
2.1. Koroner Arter Hastalığı Tarihçesi	3
2.2. Koroner Arter Hastalığı Tanımı	3
2.3. Ateroskleroz	4
2.3.1. Normal Arter Duvarı	5
2.3.2. Aterogeneizde Rol Alan Hücreler	6
2.4. Aterosklerozun Patogenezi	8
2.5. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	10
2.6. Koroner Arter Hastalığı ve Akut Koroner Sendromun Klinik Sınıflandırılması	12
2.6.1. Kararsız Anjina Pektoris	13
2.6.2. ST Segment Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü (NSTEMİ)	13
2.6.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMİ)	14
2.7. Miyokard İnfarktüsünün Evrensel Tanımı	14
2.8. Miyokard İnfarktüsünün Belirti- Bulguları ve Ayırıcı Tanısı	14
2.9. Miyokard İnfarktüsünün Biyokimyasal Belirteçleri	16
2.9.1. Miyokardiyal Nekroz Belirteçleri	16
2.9.2. İnflamasyon Belirteçleri	18
2.9.3. Plak Dengesizliği Belirteçleri	19
2.10. Pentraksin Ailesi	20
2.11. Pentraksin-3' ün Yapısı ve Fonksiyonu	22
2.12. Miyokard İnfarktüsünde Pentraksin- 3 ün Önemi	24
3. MATERYAL ve YÖNTEM	25
3.1. Materyal	25
3.1.1. Alet ve Gereçler	25
3.1.2. Kullanılan Kitler	25
3.2. Çalışma Grubu ve Örnek Seçimi	25
3.2.1. Çalışma Grubu	25
3.2.1.1. Hasta ve Kontrol Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri	26
3.2.1.2. Hasta ve Kontrol Grubu İçin Dışlanma Kriterleri	26
3.2.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması	27
3.3. Yöntemler	27
3.3.1. Lipid Profili Ölçümleri	27
3.3.2. CK-MB Ölçümü	28
3.3.3. CRP Ölçümü	29
3.3.4. Pentraksin-3 Ölçümü	29
3.4. İstatistiksel Yöntemler	31
4. BULGULAR	32
4.1. Çalışma Grubunu Oluşturan Bireylerin Tanımlayıcı Bilgileri	32
4.2. Hasta ve Kontrol Grubund Lipid Profili Düzeylerine Ait Bulgular	34

	Sayfa
4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında CK-MB Düzeylerine Ait Bulgular	35
4.4. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Pentraksin-3 ve CRP Düzeyine Ait Bulgular	35
4.5.Hasta Grubunda Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri ile PTX 3 Düzeylerinin Korelasyonuna Ait Bulgular	36
5.TARTIŞMA	38
6. SONUÇLAR ve ÖNERİLER	44
KAYNAKLAR	45
ÖZGEÇMİŞ	58



TABLolar DİZİNİ

	Sayfa
Tablo 2.1. Türkiye’de ölüm nedenlerinin dağılımı	4
Tablo 2.2. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	10
Tablo 2.3. Pentraksin-3’ ün ilişkili olduğu hastalıklar	23
Tablo 3.1. Pentraksin-3 kitinde kullanılan malzemeler	29
Tablo 3.2. Standart hazırlama	30
Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen tüm gruplara ait demografik özellikler	32
Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaşları	33
Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyeti	33
Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubuna ait risk faktörlerinin dağılımı	34
Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunda lipid profili düzeyleri	34
Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubunda CK-MB düzeyleri	35
Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubunda PTX 3 düzeyleri	35
Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grubuna ait CRP düzeyleri	36
Tablo 4.9. Koroner arter hastalığı risk faktörlerinden cinsiyetin PTX 3 düzeyi ile korelasyonu	36
Tablo 4.10. Hasta grubunda KAH risk faktörlerinden diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve alkole ait verilerin PTX 3 düzeyi ile korelasyonu	36

ŞEKİLLER DİZİNİ

	Sayfa
Şekil 2.1. Normal arter duvarı tabakaları	5
Şekil 2.2. Aterosklerozun trombotik komplikasyonları	9
Şekil 2.3. Akut koroner sendromun klinik sınıflandırılması	13
Şekil 2.4. Uzun ve kısa pentraksinler	22
Şekil.2.5. Pentraksin-3 geninin moleküler yapısı	23
Şekil 4.1. Çalışma grubunu oluşturan bireylerin % dağılımı	32
Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubuna ait PTX 3 düzeyleri	35



KISALTMALAR ve SİMGELER

Kısaltma/Simge	Tanım
AKS	Akut Koroner Sendrom
AKŞ	Açlık Kan Şekeri
AMİ	Akut Miyokard İnfarktüsü
Apo B	Apolipoprotein B
AST	Aspartat Transaminaz
ATP	Adenozin Trifosfat
BKİ	Beden Kitle İndeksi
BNP	B-Tipi Natriüretik Peptid
CE	Kolesterol Esteraz
CHOD/ PAP	Enzimatik Kolorimetrik Metod
CK	Kreatin Kinaz
CK-MB	Kreatin Kinaz- MB
CRP	C- Reaktif Protein
DHAP	Dihidroksiaseton Fosfat
4-AAP	4- Aminoantiprin
DKH	Düz Kas Hücreleri
DSÖ	Dünya Sağlık Örgütü
EKG	Elektrokardiyografi
ELISA	Enzim Bağlı İmmonoassay
FGF	Fibroblast büyüme faktörü
FGF 2	fibroblast büyüme faktörü 2
G6P	D- Glikoz-6- Fosfat
G6PDH	Glikoz-6- Fosfat Dehidrojenaz
GDF-15	Büyüme Farklılaşma Faktörü-15
GK	Gliserokinaz
GPO	Gliserol Fosfat Oksidaz
HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
H-FABP	Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlama Protein
HK	Heksokinaz
H ₂ O ₂	Hidrojen Peroksit
Hs- CRP	Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein
HSDA	Sodyum-N (2-Hidroksi-3- Sulfopropil)-3,5- Dimetoksianilin
IL-1	İnterlökin-1
IL-1β	İnterlökin-1βeta
IL-6	İnterlökin-6
İMA	İskemi Modifiye Albümin
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KAE	Koroner Arter Ektazisi
KKH	Koroner Kalp Hastalığı
KVH	Kardiyovasküler Hastalıkların
KY	Kalp Yetmezliği
LDH	Laktat Dehidrojenaz
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LPL	Lipoprotein Lipaz
LPS	Lipopolisakkarit
MCP-1	Makrofaj Kemotaktik Proteini-1
M-CSF	Monosit Koloni Uyarıcı Faktör
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
MPO	Miyeloperoksidaz
MYO	Miyoglobin
NAC	N-Asetilsistein

Kısaltma/Simge	Tanım
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NCEP	National Cholesterol Education Program
NO	Nitrik Oksit
NPTX 1	Nöronal Pentraksin-1
NPTX 2	Nöronal Pentraksin-2
NPTXR	Nöronal Pentraksin Reseptörü
NSTEMİ	ST Segment Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü
NT-proBNP	N-Terminal ProBNP
OSAS	Obstrüktif Uyku Apne Sendromu
Ox-LDL	Okside Düşük Dansiteli Lipoprotein
PAPPA	Gebelikle İlişkili Plazma Proteini A
PDGF	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PEG	Polietilen Glikol
PGI 2	Prostosiklin
PKG	Perkutan Koroner Girişim
POD	Peroksidaz
PTX 4	Pentraksin- 4
PTX 3	Pentraksin- 3
SAP	Serum Amiloid P Bileşini
SSC	Sistemik Skleroz
TG	Trigliserit
TK	Total kolesterol
TNF α	Tümör Nekrozan Faktör- alfa
TnC	Troponin C
TnI	Troponin I
TnT	Troponin T
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu

1.GİRİŞ

Miyokard infarktüsü (Mİ), dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenidir. Mİ aterosklerotik pıhtı veya arter spazmın neden olduğu kalp kası koroner arterlerinden birinin veya birkaçının daralması veya tıkanması sonucu oluşan kalp dokularındaki hasar ve ölümdür [1]. Mİ' nün birçok gelişmiş ülkede ölümlerin temel nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir [2]. Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) verileri Mİ' nün küresel ölümün yılda %30' unu oluşturduğunu ve 2030 yılına kadar her yıl 23 milyondan fazla insanın ölmesinin beklendiğini bildirmektedir [3].

Miyokard infarktüsü, oluşumunda temel patofizyolojik mekanizma damar duvarında meydana gelen aterosklerotik süreçtir. İnflamasyon ve intimal zedelenmenin, koroner ateroskleroz gelişimindeki başlıca aracı maddeler olduğu kabul edilmektedir. Miyositlerin geri dönüşümlü veya geri dönüşümsüz hasarı önce yaygın bir inflamatuvar yanıtı, daha sonra da inflamasyonun aracı maddelerinin salıverilmesini başlatır. İnflamasyona duyarlı proteinlerin artışı bu aracı maddelere bir yanıt olarak gerçekleşir [4].

Miyokard infarktüsünün mortalitesi yüksek olduğu için tanısında en önemli bulgu, biyokimyasal belirteçlerinin yükselmesidir. Biyobelirteçlerde yükselme olmadan sadece, elektrokardiyografi (EKG) ve klinik değişikliklere dayanılarak kardiyak hasar tanısının konması olağan dışıdır [5]. Akut Mİ' nün klinik prezentasyonunda tipik göğüs ağrısı ve EKG değişiklikleri her zaman gözlenmez ve sıklıkla tanı konabilmesi için kalp kası nekrozunun göstergesi olan bazı biyobelirteçlerin serumda ölçülmesi ihtiyacı doğar. Miyositlerde nekroz oluşunca sarkolemmal membranın bütünlüğü bozulur ve intrasellüler makromoleküller interstisyuma, oradan da infarktüs bölgesindeki mikrovasküler yapı ve lenfatiklere diffüze olarak dolaşıma katılırlar [6]. Tanı koydurucu biyobelirteçlerin kalp kasında yüksek yoğunluklarda bulunurken diğer dokularda bulunmaması gerekir. Kalp kasında hasar oluşur oluşmaz kana salgılanmalı ve tanıya olanak verecek bir zaman süresince kan düzeyi yüksek kalmalıdır. Bu biyobelirteçler C-reaktif protein (CRP), kreatin kinaz-MB (CK-MB), troponin I (TnI), troponin T (TnT), laktat dehidrogenaz (LDH), miyoglobin (MYO) ve yüksek duyarlı C-reaktif protein (hs-CRP)'dir [7].

Son zamanlarda yapılan çalışmalar, koroner arter hastalarında (KAH) yeni bir akut faz reaktanı olan Pentraksin- 3 (PTX 3) diğer akut faz reaktanlarına göre erken bir biyobelirteç olduğunu belirtmektedir. PTX 3, pentraksin ailesinin uzun pentraksinler grubunun ilk üyesidir. Tümör nekroz faktör-alfa (TNF α), interlökin 1 (IL-1) ve lipopolisakkarit (LPS) gibi inflamatuvar uyarılara cevap olarak monosit/makrofajlarda, vasküler endotel hücrelerinde, fibroblastlarda ve düz kas hücrelerinde (DKH) sentezlenir [8]. Pentraksin- 3 vasküler düz kas hücrelerinde aterojenik modifiye düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) ile indüklenir ve insan aterosklerotik lezyonlarında bulunur [9]. Mİ' nde PTX 3 seviyeleri hızlı bir şekilde artar ve semptomların

başlamasından yaklaşık 7 saat sonra pik yapar. Bu nedenle, PTX 3, Mİ' de dahil olmak üzere iskemik kalp rahatsızlıklarında aday yeni bir prognostik belirteçtir [10].

Miyokard infarktüsünün ani gerçekleşmesi, önceden belirlenememesi ve tanısal klinik belirtilerinin olmaması nedeniyle akut Mİ için erken tanı belirteçlerinin ortaya çıkarılması çok önemlidir. Bu çalışmada, Mİ' nün erken tanısında akut faz reaktanı olarak serum PTX 3 düzeylerinin bir biyobelirteç olarak araştırılması amaçlandı.



2.KAYNAK ARAŞTIRMALARI

2.1. Koroner Arter Hastalığı Tarihçesi

Bir semptom olarak anjina pektoris 18. yüzyılın sonlarından önce bilinmiyordu. Uzun bir süre boyunca, hekimler anjina pektorisin ölümcül olduğunu düşünüyordu [11]. 1757 yılında, İsviçreli anatomist Albrecht Von Haller yapısal koroner anastomozu açıklamıştır [12]. William Heberden 1768 yılında "Anjina Pectoris" terimini ilk defa tanımlamış ve bilinen ağrıya net bir açıklama sağlamıştır. Adam Hammer, 19. yüzyılın başlarında tromboembolizmin koroner arter tıkanmalarındaki rolünü açıklamıştır. Mİ trombozun merkezi bir rol oynadığı hipotezi 1912 yılında James Herrick tarafından önerilmiştir [13]. 20. yüzyıldan itibaren Koroner arter hastalığı (KAH) tanısı, tedavisi ile ilgili araştırmalar yoğunlaşmış ve hızlanmıştır. Florey ve arkadaşları 1950 yılında endotel hasarın, lipid ve makrofajların arterde birikimini arttırdığını göstermiştir [14]. 1974' de Ross ve arkadaşları tarafından arteryal zararın, trombositlerden ve diğer hücrelerden lokal trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) salgılamasına sebep olduğunu ileri sürülmüştür. PDGF salgılamasının DKH proliferatif bir cevap oluşturabileceği ve bu yanıtın ateroskleroza sebep olacağı kabul görmüştür [15]. Ross ve Glomset adlı araştırmacılar ateroskleroz lezyonunun damarın travmaya verdiği cevaba benzerlik göstermesinden dolayı 1976 yılında "hasara yanıt" ("response to injury") hipotezini öne sürmüşlerdir. İlerleyen yıllar içerisinde Akut Mİ hastane ölüm oranları yeni ve etkili ilaçların kullanıma girmesi, koroner bakım ünitelerinin ve tanı yöntemlerinin gelişmesi gibi nedenlerle %30' lardan %15' lere düşürülmüştür. Günümüzde ise KAH tanı ve tedavi yöntemleri tıp alanındaki gelişmelere paralel olarak çok hızlı gelişmeler göstermektedir [16].

2.2. Koroner Arter Hastalığı Tanımı

Koroner arterler olarak isimlendirilen ve kalp kasını besleyen atar damarlardaki daralma ve tıkanma sonucu kan akımın kısmi veya tam kesilmesine bağlı olarak meydana gelen hastalıklara KAH denir. KAH (ya da koroner kalp hastalığı (KKH)), dünyanın gelişmiş birçok ülkesinde mortalitenin en önemli nedenidir [17]. Gelişmekte olan ülkelerde 1990 ve 2020 yılları arasında, KKH erkeklerde %120, kadınlarda %137 oranında artacağı öne sürülmektedir (18).

Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) ölüm verileri incelendiğinde kalp hastalıklarının payının toplam ölümlerin içinde gittikçe artma eğiliminde olduğu görülmektedir. Kalp hastalıkları 1989' da %40, 1993' te %45, 2009' da %39,9, 2013' te %39,6, 2014 yılında %40,4 ve 2015 yılında ise %40,5 ile tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır. Türkiye' de

ölüm nedenlerinin dağılımı Tablo 2.1.' de verilmiş olup dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümlerin 2015 yılında %40,3' ü iskemik kalp hastalığından, %24,3' ü ise serebrovasküler hastalıktan kaynaklanmaktadır [19].

Tablo 2.1. Türkiye' de ölüm nedenlerinin dağılımı, 2014 –2015 [19].

	2014 ⁽¹⁾		2015	
	Sayı	(%)	Sayı	(%)
Toplam	383 639	100,0	392 429	100,0
Dolaşım sistemi hastalıkları	153 646	40,0	157 965	40,3
İyi huylu ve kötü huylu tümörler (malign ve benign neoplazmlar)	78 074	20,4	78 661	20,0
Solunum sistemi hastalıkları	40 638	10,6	43 566	11,1
Endokrin (iç salgı bezi), beslenme ve metabolizmayla ilgili hastalıklar	19 424	5,1	19 728	5,0
Sinir sistemi ve duyu organları hastalıkları	16 616	4,3	19 035	4,9
Dışsal yaralanma nedenleri ve zehirlenmeler	20 160	5,3	17 696	4,5
Diğer (enfeksiyon ve parazit hastalıkları, mental ve davranışsal bozukluklar, kas-iskelet sistemi ve bağ dokusunun hastalıkları vb.)	55 081	14,4	55 778	14,2

Tablodaki rakamlar, yuvarlamadan dolayı toplamı vermeyebilir.
⁽¹⁾ 2014 yılı verileri idari kayıtların güncellenmesi nedeniyle revize edilmiştir.

Günümüzde, iskemik kalp hastalığı, ateroskleroza bağlı koroner arterlerde en çok rastlanılan kalp hastalığıdır. Ateroskleroz çeşitli faktörlerin etkisiyle uzun seneler sonucunda oluşmakta ve çoğunlukla birden fazla artere yerleşmektedir [20]. KAH, oluşuktan sonra kökünden tedavi edecek cerrahi ve tıbbi yöntemler henüz bulunmamaktadır. Bu nedenden dolayı son zamanlarda yapılan çalışmalarda KAH oluşumuna etki eden ve hızlandıran risk faktörlerinden korunma ve tedavi yöntemleri üzerinde durulmaktadır. Bu konuyla ilgili olarak Avrupa ve Amerika Kardiyoloji dernekleri çeşitli araştırmalar ve çalışmalar yaparak yayınlamaktadırlar. Günümüzde ateroskleroz oluşumuna neden olan veya gelişimini hızlandıran birçok farklı risk faktörü ortaya konmaktadır [21].

2.3. Ateroskleroz

Ateroskleroz, genetik ve çevresel faktörlerin etkileşimini kapsayan çok faktörlü bir hastalıktır. Batı dünyasında ölüm ve sakatlığın en büyük nedenidir. Aterosklerozun gelişme eğilimi erkeklerde kadınlardan daha yüksek olmasına rağmen, ateroskleroz insidansı; beslenme alışkanlıkları, sigara kullanımı ve stres sonucu kadınlarda artış göstermektedir [22]. Ateroskleroz terimi Yunanca "athero" (bulamaç) ve "sclerosis" den (sertleşme) kelimelerinden türemiştir [23]. Çeşitli organlara giden kan akımının bozulmasına neden olan ateroskleroz

kompleks bir hastalık olup karakteristik lezyonu “aterom” ya da “plak” tır. Koroner arterlerde aterosklerotik plakların oluşumuyla vasküler lümeninde daralma oluşmaktadır. Bunun sonucunda kan akımında azalma olur ve iskemi gelişir [24]. Aterogenezde kilit rol oynayan intimal kalınlaşma ve lipit birikmesi sıklıkla orta-büyük çaplı elastik arterleri tutar. Fetal yaşamla başlayan ateroskleroz, erişkenlerde hızlı bir progresyon göstererek morbiditeye neden olup ölümcül olabilen klinik durumlara yol açarken, ergenlik ve çocukluk döneminde ise çok daha yavaş bir ilerleme gösterir. Normal arter duvar yapısının ve arter hücrelerinin bilinmesiyle aterosklerotik süreç daha kolay anlaşılabilir [25].

2.3.1. Normal Arter Duvarı

Arter duvarı, lümeninden içe doğru intima, medya ve adventisya tabakaları olmak üzere 3 tabakadan oluşur. (Şekil 2.1.) [26].



Şekil 2.1. Normal arter duvarı tabakaları [26].

En içte bulunan lümeni çevreleyen tabaka intimadır. Tek sıra biçiminde dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intima tabakasını oluşturur. Tek katlı endotel, tip-4 kollajen gibi fibriller olmayan kollajen tiplerini, laminin, fibronektin ve diğer ekstra selüler matriks moleküllerini içeren bir bazal lamina üzerine oturur. İnsan intima tabakası diğer memelilerden farklı olarak az sayıda DKH içermektedir [27]. İntima tabakası ile medya tabakası birbirinden elastik lifçiklerin membranda yoğunlaşması ile ayrılır. Arter duvarının orta ve en kalın tabakası medyadır. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş DKH'nden oluşur. Damar duvarında bulunan DKH'nin tamamına yakını bu tabakada yer alır. Damar DKH fibroblast benzeri hücrelere dönüşebilme yeteneğine sahiptir [28]. En dış tabaka adventisya tabakasıdır. Gevşek bağ dokusunda olan tabaka kollajen liflerden, vaso vazorumlardan ve sinir

uçlarından oluşur. İntima ve medya tabakasından farklı olarak seyrek hücre dağılımına sahiptir [29].

2.3.2. Aterogenezde Rol Alan Hücreler

a. Endotel Hücreler

Endotel, kan ve damar duvarı arasında düzgün ve kesintisiz bir hat oluşturacak şekilde lokalize olan tek katlı epitel hücrelerden oluşan bir tabakadır. Birçok vazoaktif madde ile bağ dokusu yapılarının sentezinde aktif bir rol oynayan endotel, nontrombojenik bir yüzey ve oldukça seçici geçirgen bir bariyer olarak görev yapmaktadır [30]. Bariyer özelliği endotel hücreleri arasındaki sıkı bağlar tarafından sağlanmaktadır. Albüminden daha büyük moleküllerin geçişine izin vermeyen endotel bariyeri, albüminden çok daha büyük olan lipoproteinler ancak transsitoz (plazmalemma vesikülleri aracılığıyla) ile geçebilirler. Lipoprotein reseptörlerinden bağımsız olan bu mekanizma kandaki lipoprotein düzeyleri ile ilişkilidir. Endotel zedelendiğinde ise endotelin bariyer özelliği bozulduğundan lipoproteinlerin subendotelyuma geçişinin hızlandığı ileri sürülmektedir [31]. Fakat bu serbest lipoprotein girişinin aterosklerozun gelişimini hızlandıran temel neden olmadığı, sonrasında oksidasyon ve benzeri gibi gelişen olayların sebep olduğu çalışmalarla öne sürülmüştür. İntima tabakasına yerleşen lipoprotein moleküllerinin ilk oksidasyonu endotel hücreleri tarafından gerçekleşmektedir. Okside düşük dansiteli lipoprotein (Ox-LDL), oluşması aterogenezde bir seri zincirleme olayı tetikleyen ilk esas basamaktır [32].

Hasar görmemiş olan endotel yüzeyi, salgıladığı nitrik oksit (NO) ve prostosiklin (PGI₂) bağlı olarak ve heparin sülfat ile kaplı olması nedeniyle trombüs oluşumuna dirençlidir. Endotel hücreleri aterogenezde de rol oynayan fibroblast büyüme faktörü (FGF) ve PDGF gibi büyüme faktörleri, endotelin anjiotensin dönüştürücü enzimi, PGI₂, NO gibi vazoaktif aminler ve tümör nekroz faktör- α (TNF α) ve interlökin-1 (IL-1) gibi endotel proliferasyonunu inhibe eden maddeler ve bağ dokusu elemanlarının sentezinden sorumludur [33].

b. Düz Kas Hücreleri

Arter duvarındaki medya tabakasında bulunan DKH' nin temel görevi arter tonusunu sağlamaktır. Medyada yer alan DKH çok sayıda kontraktil protein içerir. Aterosklerotik plağın gelişimi sırasında medyadan intima tabakasına göç eden DKH, lezyonun fibroproliferatif

sürecinde görev alır. Bundan dolayı DKH' nin intima tabakasında birikmesi ilerlemiş lezyonun göstergesidir [34].

Düz kas hücre kültüründe iki farklı fenotip bulunmuştur. Birincisi medya tabakasında bulunan endotelin anjiyotensin II, PGI₂, NO, lökotrienler gibi vazodilatörlere cevap veren yoğun miyofibriller içeren kontraktıl fenotiptir. Buna ek olarak PDGF gibi mitojenlere kayıtsızdır. Aterosklerotik lezyonlarda olan sentetik fenotip ise kontraktıl fenotipin uyarılması sonucu kontraktıl elemanların azalması, golgi cisimcikleri ve granüllü endoplazmik retikulumun gelişmesiyle ortaya çıkar. Kontraktıl fenotipin tersine mitojenler tarafından uyarılarak lezyonun proliferal aşamasında rol oynarken vazoaktif maddelere yanıtız kalır. Bağ dokusu elemanlarının sentezinden ve bazı proteinlerin salgılanmasından sorumludur [35]. Makrofajlar gibi DKH lipoproteinleri fagosite eder ve kolesterol esterleri şeklinde depolar. Ve bunun sonucunda 'Köpük Hücreleri' oluşur [36].

c. Makrofajlar

Dolaşımda bulunan monositlerden türeyen fagositik hücreler olan makrofajlar, bütün inflamatuvar olaylarda görüldüğü gibi, aterosklerotik plakta da yoğunlukla bulunur. Monositi kandan intima tabakasına çeken kuvvet, Ox-LDL partiküllerinin uyarılması ortaya çıkan bazı kemotaktik maddelerdir. Makrofaj kemotaktik proteini-1 (MCP-1) bunların arasında en iyi bilinendir [37]. MCP-1 DKH, endotel hücreler ve makrofajlar tarafından sentezlenir. Dokuya geçen monositler, monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF)' ün etkisiyle makrofaja dönüşürler. M-CSF, Ox-LDL' nin uyarısıyla endotel hücrelerden salınır. Makrofajlar lezyona yerleştikten sonra birçok biyolojik madde salgılayarak, DKH, yeni makrofajların gelmesini, monositlerin ve fibroblastların çoğalmasını ve bağ dokusu sentezini uyarır [38].

Makrofajlar, köpük hücrelerini oluşturan asıl hücrelerdir. Endotel tarafından başlatılan LDL partiküllerinin oksidasyonu makrofajlar tarafından tamamlanır. Oksidasyon sonucunda lipoprotein partikülünün üzerinde bulunan apolipoprotein B (ApoB) proteini, makrofajlar üzerindeki 'scavenger' (çöpçü) reseptörler tarafından tanınacak şekilde dönüşürler. Daha sonra makrofajlar scavenger reseptörleri tarafından Ox-LDL' yi fagosite ederler [39].

Aterosklerotik plakta bulunan makrofajın ömrü kesin olarak bilinmemekle birlikte, makrofajları bekleyen iki akıbet vardır. Birincisi makrofajların plak içerisinde ölmesi ve diğer makrofajlar tarafından fagosite edilmesidir. İkincisi ise plak üzerinde bulunan endotelin sıyrılması sonucu kana karışması ve dalak ile lenf düğümleri aracılığıyla dolaşımdan temizlenmesidir [40].

d. Trombositler

Trombositler aterosklerotik lezyonlarının başlangıcında önemli bir rol oynarlar. Aterogenezin çoğu aşamasında lezyon üzerinde mural trombüsler ve trombosit kümeleri görülebilir. Trombositler çekirdeksiz oldukları için protein üretemezler fakat içerdikleri α granülleri sayesinde çok sayıda farklı, sitokin, mitojen ve vazoaktif maddeler taşırlar [41]. Endotel hasarında da olduğu gibi çeşitli biçimlerde tetiklenen trombosit aktivasyon ve agregasyonu sonucunda degranülasyona ve bununla birlikte bu maddelerin salınmasına sebep olur. Stres, sigara ve yüksek katekolamin düzeyinin trombosit agregasyonunu arttırdığı ve hatta bu mekanizmayı hızlandırdığı öne sürülmektedir [42,43]. Aterosklerozda trombositlerin asıl etkisi erken evreden ziyade tehlikeli bir komplikasyon olan trombüsün ileri lezyonlarda oluşmasıdır [44].

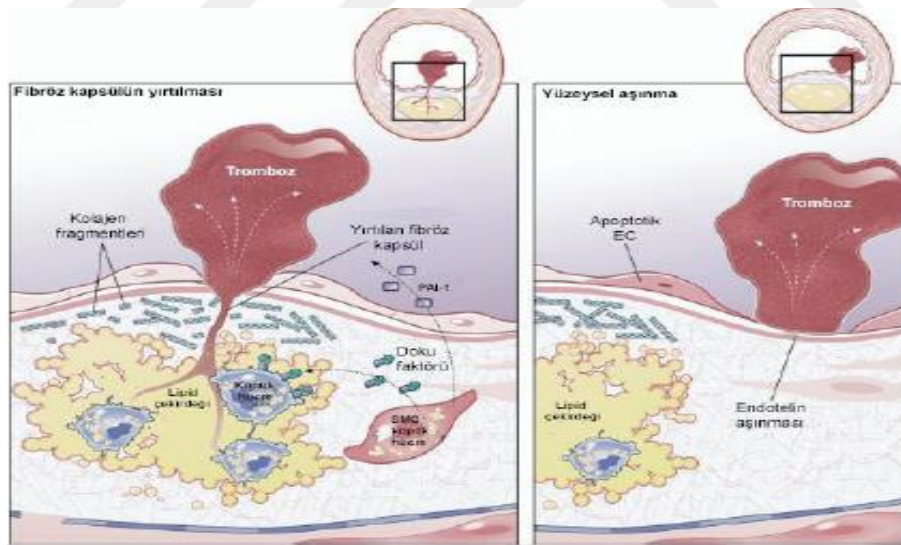
e. T-Lenfositleri

CD4+ ve CD8+ hücrelerinin aterosklerotik lezyonlarda varlığının gösterilmesi, hastalığın patogenezinde hem bağışıklık sisteminin hem de otoimmünitenin rol oynayabileceğinin bir kanıtı olarak gösterilmektedir. Bu kanıyı, T-lenfositlere bağışıklık sisteminde antijen kaynağı birincil hücreler olarak makrofajların gösterilmesi ve aterosklerotik plakta yoğun etkileşimlerinin olması desteklemektedir. Yapılan çalışmalarda, Ox-LDL' nin bağışıklık sistemini aktive eden temel antijen olabileceği bildirilmektedir. Aterosklerotik olayın aktivite ve yaygınlığı Ox-LDL' ye karşı B-lenfositler tarafından üretilen antikor düzeyinin ölçülmesiyle belirlenebilir [45].

2.4. Aterosklerozun Patogenezi

Aterogenez, arterlerin iç duvarında aterom plak gelişimine işaret etmektedir. Hayvan deneylerinin temelinde ve insan örneklerinde yapılan gözlemler aterogenezin, arterin iç tarafındaki tek tabakalı endotel hücrelerinin niteliğinde ön değişime neden olduğu belirtilmektedir. Arterdeki endotel hücreleri normalde akış halindeki beyaz kan hücrelerinin bağlanmasına direnir iken, dislipidemi, hipertansiyon veya pro-inflamatuvar araçlar gibi bir uyarıya maruz kalındığında yüzeylerinde lökositleri yakalayan adezyon moleküllerini ekspres ederler [46]. Endotel geçirgenliğindeki ve endotelin altında bulunan ekstraselüler matriksin düzeni ve bileşimindeki paralel değişimler kolesterol içeren LDL partiküllerinin arter duvarından içeri girişini ve tutulmasını ilerletmektedir. LDL partiküllerinin değişime uğrayan bileşenleri, lökosit adezyonunu indüklemektedir. Bozulmadan kalan fakat değişen partiküller

makrofajlar tarafından endositozla hücre içine alınarak intraselüler kolesterol birikimine neden olur. Lökositler salgılanan kimyasal araçlara bağlanarak arterin daha iç katmanı olan tunika intimaya göç eder. Aterom plak oluşumu, aynı zamanda DKH, arter duvarında tunika medyadan, tunika intimaya toplanmasını içermektedir [47]. İntimada DKH, interstisyel kolajen ve elastin olmak üzere ekstraselüler matriks moleküllerini üretmektedir. Ve plağı kaplayan fibröz kapsülü oluşturmaktadır. Bu kapsül çok sayıda makrofaj kökenli köpük hücresi üzerine örtmektedir. Makrofaj kökenli köpük hücrelerinin bazıları apoptozla ölmekte ve ekstraselüler biriken lipidleri salgılamaktadır. Efferesitoz ölü hücrelerin verimsiz olarak temizlenmesi, hücrel birikintinin ve ekstraselüler lipidlerin artmasını ilerleterek plağın nekrotik çekirdeğinde lipidden zengin bir havuz oluşturmaktadır [48]. Genellikle plaklar kan akışını engelleyen darlıklar oluşturarak klinik belirtilere neden olarak doku iskemisine yol açmaktadır. Plaklar tromboza neden olarak lokal kan akışını engellemekte veya distal arterleri tıkamaktadır. Trombotik komplikasyonlar arterlerin plaklar tarafından şiddetle daraltıldığı bölgelerde olmamakta, plak parçalandıktan sonra, en yaygın olarak, fibröz kapsül kırıldığında farklı bir yerde oluşmaktadır. Fibröz kapsülün kırılmasıyla plak çekirdeğinde bulunan prokoagülan materyal açığa çıkarak, kandaki koagülasyon proteinlerine maruz kalarak trombozu tetiklemektedir (Şekil 2.2.) [46].



Şekil 2.2. Aterosklerozun trombotik komplikasyonları [46]

Yırtılan plaklar ince, kollajen açısından zayıf, az miktarda DKH ile ve bol miktarda makrofaj içeren fibröz kapsüllerdir. İnflamatuvar hücreler, kollajeni yıkan kollajenolitik enzimleri artırarak ve arteriyel kollajenin kaynağı olan DKH' nin ölümünü teşvik eden araçları üreterek, plağın kırılmasını hızlandırabilmektedir. Plak makrofajları, lipid çekirdeğini trombogenik duruma getiren prokoagülan doku faktörlerini üretmektedir. Bundan dolayı içeri

sızan inflamatuvar hücreler, yapısal arteriyal hücrelerle (endotel ve DKH) etkileşime girerek, lezyon oluşumunu ve komplikasyonlarını arttırmaktadır [49].

2.5. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

1948 yılında, KAH risk faktörleri ilk defa Framingham Kalp Çalışmasıyla ortaya çıkartılmıştır. Massachusetts eyaletinin Framingham yerleşkesinde yaşayan 5209 sağlıklı birey muayeneleri yapıldıktan sonra, yaşam biçimleri sorgulanmış ve kan örnekleri alındıktan itibaren uzun bir süre takibe alınmışlardır. Bu program başlatıldığında sadece bir tek faktörün KAH'ndan sorumlu olduğu düşünülmüşse de yıllar süren takip sonunda olayın tek değil birçok sayıda faktörün etkisiyle geliştiği belirlenmiştir. Bugün kullandığımız risk faktörü ifadesi de ilk kez Framingham araştırmacıları tarafından kullanılmıştır [50].

Kalp damar hastalarında dikkat çeken nokta ise çok sayıda risk faktörünün bir arada olmasıdır. Bu hastalarda üç veya daha fazla risk faktörünün birlikte olma ihtimali bu faktörlerin şans eseri bir arada bulunma ihtimallerinden dört kat daha fazladır [51]. Framingham Kalp Çalışmasından bu güne kadar yapılan çalışmalarda 300' den fazla risk faktörünün KAH gelişiminde görev aldığı düşünülmektedir [52]. Bunlar arasında en fazla kabul gören risk faktörleri Tablo 2.2.'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Koroner arter hastalığı risk faktörleri [53]

Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	
a.	Yaş ve cinsiyet
b.	Birinci derece akrabalarda erken yaşta kalp damar hastalığı öyküsü
c.	Sigara kullanımı
d.	Hipertansiyon
e.	Dislipidemi
f.	Diabetes mellitus
g.	Hareketsiz yaşam
h.	Obezite

a. Yaş ve cinsiyet: Koroner arter hastalığı oluşumu büyük ölçüde hastanın cinsiyetine ve yaşına bağlıdır. Kadınlarda erkeklerden daha az görülmektedir ve erkeklerde daha erken yaşlarda başlamaktadır. Koroner arter hastalığı için cinsiyet değiştirilemez risk faktörlerindedir. Yaşa göre KAH riski kadınlarda 55 yaş ve üzerinde veya erken menapoz ile erkeklerde ise 45 yaş ve üzerinde başlamaktadır. Erkeklerde puberteyle beraber LDL kolesterol yükselir ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) kolesterol düşer, kadınlarda ise değişim olmamaktadır [53]. Buda cinsiyet farkı ve KAH risk faktörünü açıklayabilir.

Cinsiyet farkının farklı bir açısı da hormonal farklılıklar olabilir. Östrojenin plazma lipoproteinleri üzerindeki olumlu etkisi nedeniyle postmenopozal döneme kadar kadınlarda KAH riskindeki artışı geciktirmektedirler [54].

b. Birinci derece akrabalarda erken yaşta kalp damar hastalığı öyküsü: Hem kadınlarda hem de erkeklerde KAH aile öyküsü baba veya kardeş gibi birinci derecede erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne veya diğer birinci derece kadın akrabalarda 65 yaşından önce KAH gelişiminin olması o kişide KAH riskini arttırmaktadır [55].

c. Sigara kullanımı: Sigara içme, erkeklerde ve kadınlarda KAH gelişimi için önlenemez en önemli risk faktörüdür. İçilen sigara ile KAH riskinin artışı arasında anlamlı bir ilişki vardır [56]. Her iki cinsiyette de sigarayı bırakmak KAH riskini önemli ölçüde azaltır. Kalp hastalığının oluşması ve sigara içmek arasında çeşitli mekanizmalar mevcuttur. Sigara içmek, trombositleri aktive ederek agregasyonları arttırarak kanın daha kolay pıhtılaşmasını sağlar. Adrenerjik sistem nikotin aracılığıyla vazokonstriksiyon oluşturur; kan basıncını, periferik direnci, kalp atış hızını ve debisini yükseltir. Bunlara tepki olarak vücut miyokardiyal oksijen ihtiyacını arttırır. Karbonmonoksit bağı hipoksi oluşturarak aterogenez ve polistemi oluşur. Sigaraya bağı endotel disfonksiyonu oluşur ve aterom plak oluşumu ile hasarı arttırır [57].

d. Hipertansiyon: Yüksek sistolik kan basıncı, risk faktörü olarak diyastolik tansiyon kadar güçlüdür [58]. Yüksek kan basıncını diağnoz, prognoz ve önleme komisyonu ≥ 140 mmHg sistolik veya ≥ 90 mmHg diyastolik kan basıncını veya bir anti-hipertansif ilaç kullanıyor olmayı hipertansiyon olarak ifade etmiştir. Çalışmalarda, yüksek kan basıncının KAH risk faktörü olduğu belirtilmiştir. Bu ilişki yaşlı, genç veya erkek, kadın olmakla değişmemektedir [59].

e. Dislipidemi: Framingham çalışmasında, KAH gelişimi ile serum kolesterol düzeyi arasında kuvvetli, sürekli ve dereceli bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Plazmadaki kolesterolün birçoğu LDL kolesterol tarafından taşınır. LDL düzeylerindeki artış yüksek kalori alınması, total ve doymuş yağların alınması, obezite ve fiziksel inaktivite ile doğru orantı gösterir. Yükselen LDL damar duvarında depolanır ve aterosklerotik lezyonun gelişmesinde rol oynar. LDL düzeylerindeki küçük bir artma KAH görülme riskinde %2-3' lük artışa neden olmaktadır [60, 61].

f. Diabetes Mellitus: Diyabet KAH için güçlü bir risk faktörüdür. Yetişkin diyabetik hastaların %75-80 ' i KAH ve %75' i KAH nedeniyle ölmektedir [62].

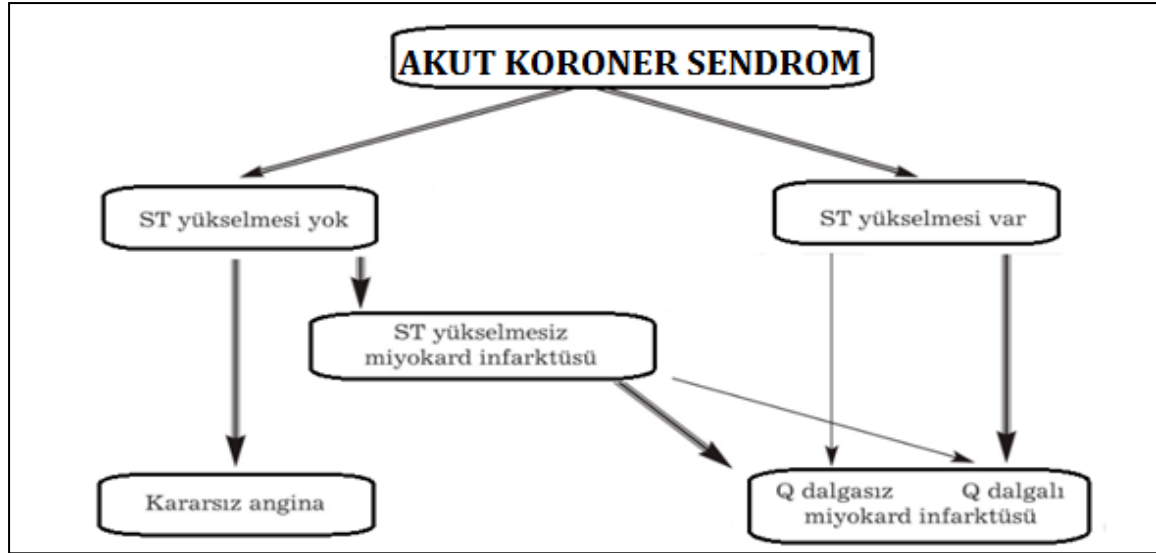
Diyabetik erkekler sağlıklı erkeklerle karşılaştırıldığında, 2-3 kat artmış KAH riski, diyabetli kadınlar sağlıklı kadınlarla karşılaştırıldığında 3-7 kat arasında artmış risk taşıdıkları bildirilmiştir [63].

g. Hareketsiz yaşam: Fiziksel inaktivitenin KAH ile ilgili bağımsız belirleyici olarak ele alınması güçtür. Düzenli olarak yapılan egzersizin kardiyovasküler sistem üzerindeki etkilerine yanı sıra, kardiyak risk faktörleri arasında sayılan; lipid profili, obezite, kan basıncı, glukoz toleransı ve tromboza eğilimi üzerindedir olumlu etkileri vardır [54].

h. Obezite: Obezite, kadınlar ve erkeklerde KAH için bağımsız bir risk faktörüdür [63]. Obeziteyle mücadelede hedef Beden Kitle İndeksi' nin (BKİ) 18,5-24,9 kg/m² olması, BKİ 25kg/m² ve üzeri ise bel çevresinin kadınlarda 88 cm, erkeklerde 102 cm' den az olmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü ve diğer uluslararası kılavuz komitelerindeki değerlere göre BKİ' nin 18-24,9 kg/m² olması normal kilo, 25-29,9 kg/m² arasında olması fazla kilo ve ≥ 30 kg/m² olması obezite olarak kabul edilmektedir. Obezite, bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilirken hem de hiperkolesterolemi, hipertrigliseridemi, düşük HDL kolesterol, tip II diyabetes mellitus ve hipertansiyon gibi birçok risk KAH faktörüyle birliktelik göstermesi nedeniyle diğer koroner risk faktörlerinden farklıdır. [64].

2.6. Koroner Arter Hastalığı ve Akut Koroner Sendromun Klinik Sınıflandırılması

Koroner arter hastalığı, koroner arterleri etkileyen patolojik durumların tümünü ifade eder. KAH, kronik KKH, akut miyokard iskemisi sendromları ve konjestif kalp yetersizliğiyle görülebilir. Akut miyokard iskemisi sonucunda ortaya çıkan semptomların tümü Akut koroner sendrom (AKS) olarak ifade edilir. AKS koroner plağın çatlaması veya yırtılması ile başlar. Bu yırtılma ile subendotelial matriksiyle temas sonucu trombosit aktivasyonu, trombin oluşumu, trombosit aggregasyonu ve fibrin gelişimi olur. AKS hastalarının EKG' lerine bakıldığında ST segment elevasyonununa rastlanıldığında bu ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ), ST segment elevasyonu bulunmayan fakat miyonekroz bulguları bulunan hastalarda ise ST segment elevasyonsuz miyokard infarktüsü (NSTEMİ) düşünülür, miyonekroz bulgusuna rastlanmayan hastalarda ise kararsız anjina düşünülür (Şekil 2.3.)[65].



Şekil 2.3. Akut koroner sendromun klinik sınıflandırılması [65]

2.6.1. Kararsız Anjina Pektoris

Anjino pektoris, göğüs yada kollarda yeri tam olarak belirlenemeyen, derinden gelen, nadiren ağrı olarak ancak daha sıklıkla ağırlık veya baskı hissi şeklinde tanımlanan, fiziksel egzersiz yada emosyonel stres ile ilgisi olan, dinlenme hali veya dil altı nitrat alımını takiben beş ile yirmi dakika arasında düzelmeye gösterebilen klinik bir durumdur [66]. Kararsız anjina pektoris otuz dakikadan fazla sürerse Mİ oluşur. Hastaların %80' ininde KVH hastalık yada kardiyovasküler risk faktörü bulunur [67]. Kararsız anjina pektoris tanısı konması için aşağıdaki dört durumdan en az bir tanesinin olması lazımdır.

Bunlar:

- Göğüs ağrısının dinlenirken yada az bir egzersiz ile başlaması; eğer nitrat alınmadıysa yirmi dakikadan uzun sürmesi,
- Yeni başlayan ve şiddetli bir ağrının bir ay içinde olması,
- Ağrının giderek artması (daha ciddi, uzun veya daha sıklıkla) ,
- Ağrının uykudan uyandırması [68].

2.6.2. ST Segment Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)

ST Segment Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsünde pratik tanı yöntemi, EKG' ye dayanarak (ST yükselmesinin olmaması) ve diğer tanıların dışlanması şeklindedir. Troponinler, kararsız anjinayı ve NSTEMI birbirlerinden ayırt eder [69]. TnT ve TnI testleri günümüzde en

çok kullanılan biyobelirteçlerdir. Duyarlılıkları yüksek ve hasta başında uygulanabilmektedir. Mİ'nden 72 saat sonra ölçülen TnT değerlerinin reperfüzyondan bağımsız olarak Mİ genişliğini gösterdiği saptanmıştır [70].

2.6.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü, Mİ'nün tipik klinik bulgularıyla birlikte EKG' de ST elevasyonunun varlığı ve kalp kası nekrozunu gösteren biyobelirteçlerdeki yükselmenin eşlik ettiği bir sendromdur. AKS içerisinde mortalitesi en yüksek olan klinik gruptur. Akut Mİ geçiren ve hayatta kalan hastaların tekrar infarktüs geçirme riski; sağlıklı popülasyondaki riskten 8 kat daha fazla olup, bu gruptaki hastaların %50' den fazlası reinfarktüs nedeni ile kaybedilmektedir [71].

2.7. Miyokard İnfarktüsünün Evrensel Tanımı

'European Society of Cardiology ve American College of Cardiology' nin ortak kararıyla AMİ tanımlanmıştır ve AMİ tanımı için şu ölçütler belirlenmiştir;

1. Kalp belirteçlerinde (CK-MB, troponin) tipik yükselmeye ve düşmeye bağlı iskemik semptomlar,
2. EKG' de patolojik Q dalgalarının oluşması, EKG'de iskemi bulguları (ST yükselmesi veya çökmesi),
3. Koroner arterlere girişim (örneğin balonlu anjioplasti) olaylarının en az birinin eşlik etmesi,
4. Akut Mİ'nün patolojik bulgularının olmasıdır [72].

2.8. Miyokard İnfarktüsünün Belirti-Bulguları ve Ayırıcı Tanısı

Kalp kökenli olduğu düşünülen göğüs ağrısı öyküsü olan hastalara başvuru anındaki 5 dakika içerisinde EKG çekilir ve reperfüzyon tedavisine uygunluğu açısından hızlıca değerlendirilir. Değerlendirme sonucunda EKG' de akut ST segment yükselmesi yada yeni gelişmekte olan sol dal bloğu var ise, fibrinoliz veya doğrudan perkutan koroner girişim (PKG) acil reperfüzyon tedavisi uygulanır [73].

Belirti ve Bulgular:

a. Klasik belirtiler; ciddi, ezici, hasta tarafından sıkıştırıcı veya baskı hissi biçiminde tanımlanan, sıklıkla sol kola yansıyan ve kötü sonun yaklaştığı hissi ile birlikte olan sternum altında yerleşik bir göğüs ağrısıdır. Bu rahatsızlık hissi anjina pektoris benzerdir fakat çok daha ciddidir, daha uzun sürelidir (20 dakikadan daha uzun ve sık), nitrogliserin veya dinlenme ile geçmez.

1. Göğüsteki ağrı hissi boyun, çene, sırt, omuz, sağ kol ve epigastrik bölgeye yayılabilir. Göğüs ağrısı olmadan bu bölgelerden herhangi birinde ağrı olması olasıdır. Epigastriyuma yerleşmiş bir göğüs ağrısı genelde hazımsızlık ile karıştırılır. Akut Mİ, özellikle postoperatif dönemdeki hastalarda, yaşlılarda ve Diabetes mellitus hastalarında göğüs ağrısı olmadan görülebilir.

2. Eğer göğüs ağrısı sırta yayılıyor ve bıçak saplanır tarzda tanımlanıyorsa aort diseksiyonundan kuşulanılır.

b. İlişkili belirtiler; terleme, nefes darlığı, yorgunluk, baş dönmesi, çarpıntı, bilinç bulanıklığı, hazımsızlık, bulantı ve kusma olabilir. Gastrointestinal belirtiler özellikle inferior infarktüste sıktır [73].

Ayırıcı Tanı:

Genellikle Mİ tanısına fizik muayene ek katkı sağlamaz. Ancak Akut Mİ' nü taklit edebilecek perikardit, emboli gibi diğer kalp hastalıkları veya diğer sistem hastalıklarını dışlamak, riskleri değerlendirip, sınıflamasını yapmak, gelişmiş olan kalp yetmezliğinin tanısını koymak ve Mİ bağlı olarak gelişebilecek mekanik komplikasyonları takibi amacıyla fizik muayene yapılması önemlidir. Mİ tanısı bazı hastalıklarla karıştırılabilir.

Bunlar:

A) Diğer Kalp Hastalıkları:

- Perikardit
- Pulmoner Emboli
- Dissekan Aort Anevrizması

B) Gastrointestinal Sistem Hastalıkları:

- Diffüz Ösafagial Spazm, Ösafagial Reflü
- Pankreatit
- Akut Kolesistit
- Peptik Ülser

C) Kas İskelet Sistemi Hastalıkları:

- Kostosternal Sendrom
- İnterkostal Nevralji

-Servikal Radikülitis

-Miyozitis

D) Solunum Sistemi Hastalıkları:

-Pnömoni

-Plörezi

-Spontan Pnömotoraks [74].

2.9. Miyokard İnfarktüsünün Biyokimyasal Belirteçleri

Miyokard infarktüsünün hızla tanımlanması, daha iyi prognoz için etkili tedaviyi başlatmak için zorunludur. Mİ' nün tanısı konusundaki yeni kavramlar EKG' nin tek başına Mİ teşhisi için yetersiz olduğunu vurgulamaktadır. Bunun yerine 12 derivasyonlu EKG' nin önemini ve erken kardiyak biyokimyasal belirteçlerin değerlendirilmesini vurgulamıştır. Mİ tanısında, yarım yüzyıldan fazla süredir iskemik kardiyak hasarı belirlemede biyokimyasal belirteçler kullanılmaktadır. 1954 yılında Mİ tanısı almış hastalarda Aspartat Transaminazın (AST) yükseldiği görülmüş ve klinik uygulamada ilk kardiyak biyobelirteç olarak gösterilmiştir. AST, karaciğer, kalp, iskelet kasları, beyin ve böbreklerde bulunur. Kardiyak dokuya özgü olmaması nedeniyle artık Mİ tanısı için kullanılmamaktadır [75,76]. 1959' da, iskelet kası hasarının iyi bir göstergesi olduğu için Mİ tanısında total CK düzeyi değerlendirilmiştir [77]. Daha sonra, 1960 yılında LDH, Mİ tanısı için kullanılmış [78]. Dünya Sağlık Örgütü 1979 yılında Mİ tanısı için CK, AST ve LDH panelini önermiştir [79].

2.9.1. Miyokardiyal Nekroz Belirteçleri

Troponinler: Troponinler, iskelet ve kalp kası liflerinin ince filamentleri üzerine yerleşmiş 3 alt birimden oluşan troponin C (TnC), TnT ve TnI kompleksidir. TnC kalsiyum bağlayıcı bileşen, TnT tropomiyozin bağlayıcı bileşen ve TnI inhibitör bileşendir. TnC' nin izoformları iskelet ve kalp kasında aynı olduğu için, TnC miyokardiyal hasar için spesifik değildir [80, 81]. TnT ve TnI' nin izoformları iskelet ve kalp kasında farklılık gösterdiği için kardiyak doku nekrozu için son derece spesifiktir [82]. TnT esas olarak miyokardiyal hücrelerin kontraktıl elementlerine bağlı olarak bulunur; fakat sitoplazmada serbest halde bulunur. TnT başlangıçta sitoplazmik bileşen olarak ve daha sonra bağlı bileşen olarak ikili bir salınım sergiler [83]. TnI, kalp kası için spesifiktir ve iskelet kasında izole edilmemiştir. Bu nedenle mutlak özgünlüğünden dolayı miyokard hasarı için ideal bir belirteçtir [84]. Troponinler Mİ' nden 6-8 saat sonra dolaşıma

girerler, 12-24 saatte pik yaparlar ve 7-10 gün boyunca yüksek olarak kalırlar. TnC' nin tek dezavantajı, yinelenen miyokard infarktüsünün belirlenmesini zorlaştıran geç izolasyonudur [85].

Miyogloblin: Miyogloblin (MYO) iskelet ve kalp kasında bulunan küçük sitoplazmik oksijen bağlayıcı proteindir. Düşük molekül ağırlıklı olması ve hücre içi yüksek konsantrasyonlarda bulunmasından dolayı MI' nden 1-3 saat sonra kanda hızla yükselir. 4-12 saatte pik yapar ve hemen eski değerine geri döner [86]. Miyogloblinin en büyük dezavantajı, iskelet kasında büyük miktarda MYO varlığına bağlı olarak kardiyak dokuya spesifikliğin olmamasıdır. Bu nedenle MYO seviyeleri tek bir tanı belirteci olarak kullanılamaz ancak troponinler veya CK-MB ile bağlantılı olarak kullanılabilir [87].

Kreatin Kinaz: Kreatin kinaz, kas kasılmasında rol oynadığı için kas dokusunda yüksek miktarda bulunan bir enzimdir. CK, üç izoenzim oluşturmak üzere birleştirilen M ve B olmak üzere iki alt birime sahiptir: CK-BB (CK-1), CK-MB (CK-2) ve CK-MM (CK-3) [88]. CK-MM iskelet kası fraksiyonu, CK-MB kardiyak kas fraksiyonu ve CK-BB beyin fraksiyonudur. CK-MB, göğüs ağrısının başlangıcından 4-9 saat sonra serumda yükselir, yaklaşık 24 saatte pik yapar ve 48-72 saatte başlangıç değerlerine geri döner. CK-MB' nin troponinlere kıyasla sağladığı avantaj, reinfarktüsün tespit edilmesinde yardımcı olan erken klirensidir. Böylece MI tanısı için serum troponinin seviyesi ile birlikte CK-MB fraksiyonu seviyesi değerlendirilir [89].

Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlama Protein: Kalp tipi yağ asidi bağlama protein (H-FABP), genel özellikleriyle MYO' e benzeyen 132 amino asitlik, küçük çözümlü bir proteindir. Kalpte bol miktarda bulunan ve miyokardiyal lipid homeostazında yer alan sitozolik bir proteindir. Başlıca miyokarda bulunur fakat az oranda beyin, böbrek ve iskelet kasında bulunabilir. Düşük molekül ağırlığı ve sitoplazmik konumu nedeniyle, miyokard hasarından sonra dolaşıma kolayca serbest bırakılır ve MI' nün erken teşhis edilmesine yardımcı olabilir [90, 91]. H-FABP' in artmış konsantrasyonu, miyokard hasarından 30 dakika sonra ortaya çıkar ve 6-8 saatte pik yapar ve 24 saat sonunda başlangıç seviyesine döner [92]. Buna ek olarak, H-FABP AKS takiben mortalitenin öngörücü bir biyolojik belirteci olarak kullanılabilir [93].

İskemi Modifiye Albümin: İskemik koşullar altında, kandaki İskemi Modifiye Albümin (İMA) seviyesi önemli derecede artar ve miyokardiyal nekroz başlangıcından önce akut iskemi tanısına yardımcı olur [94]. İMA düzeylerindeki artış, iskemi başlangıcından hemen sonra ortaya çıkar ve 6-12 saat içinde başlangıç değerlerine geri döner, böylece iskeminin erken belirlenmesini sağlar [95].

B-Tipi Natriüretik Peptid ve N-Terminal ProBNP: B-Tipi Natriüretik Peptid (BNP) kardiyak hücrelerden salınan bir nörohormondur. Hem aktif BNP hem de inaktive N-Terminal ProBNP (NT-proBNP), hemodinamik stres belirteçleri olarak ölçülebilir. Araştırmalar yüksek BNP ve NT-proBNP düzeylerinin ölüm ve kalp yetmezliğini öngördüğünü göstermekle birlikte, bunlar yeni veya tekrarlayan Mİ için yararlı değildir [96].

Büyüme Farklılaşma Faktörü-15: Büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15), öncelikle plasenta tarafından eksprese edilen transforme edici büyüme faktörü- β sitokin ailesinin bir üyesidir. Bununla birlikte, anormal koşullar altında, çeşitli dokular tarafından eksprese edilebilir [97]. Kardiyak iskemi sırasında GDF-15 seviyesi artar ve AKS tanısında destekleyici bir belirteçtir. Bununla birlikte, özgünlüğünün eksikliği nedeniyle, AKS takiben tanısal bir belirteç değil, mortaliteyi öngörücü bir belirteç olarak kullanılabilir [98, 99].

Copeptin: Copeptin, düşük kan basıncına tepki olarak salınan vazopressin öncü hormonunun C-terminal parçasıdır. Ayrıca, copeptinin ölçümü, AMİ için troponin ile birlikte çok güçlü negatif prediktif değere sahip olduğu gösterilmiştir. Copeptin, hipofizden Mİ seyrinde çok erken salgılanır. Miyokard infarktüsü hastalarında, copeptin düzeyleri birkaç dakika içinde önemli ölçüde artmaktadır. Böylece, copeptin, miyokard hasarının tanısal ve prognostik belirteçleri olarak kullanılabilir [100].

F2 İzoprostanlar: Araşidonik asit metabolizmasının ürünleridir. Ateroskleroz sırasında, F2 izoprostanlar, monositleri de içeren çeşitli hücreler tarafından salgılanırlar. Buna ek olarak, ölümcül olmayan Mİ, kalp yetmezliği ve ölüme yol açan komplikasyonların öngörücü bir işareti olarak kullanılabilir [101].

2.9.2. İnflamasyon Belirteçleri

C-Reactive Protein: C- Reactive Protein (CRP), inflamatuvar bir uyarı sırasında hepatositler tarafından salgılanan bir akut faz proteini [102]. İnflamatuvar belirteç olmanın yanı sıra, CRP yapışma molekülleri ve inflamatuvar hücrelerin ekspresyonuna neden olan bir pro-inflamatuvar etkiye sahiptir [103]. Kararsız anjina hastalarında CRP artar; Bununla birlikte, duyarlılık ve özgünlük eksikliği nedeniyle, bir tanı belirteci olarak kullanılamaz [104]. Prognostik bir gösterge olarak, yüksek CRP düzeyleri kötü sonuç ile ilişkilendirilmiştir [105].

Pentraksin- 3: Uzun pentraksinlerin en önemli üyesi PTX 3, endotel hücreler ve fibroblastlarda bir sitokin ile uyarılabilir gen olarak sentezlenir. PTX 3 düzeyi, kararsız anjina pectoris, Mİ ve kalp yetmezliği bulunan hastalarda istenmeyen sonuçların prognostik bir biyolojik belirteci olarak önerilmiştir [106]. Ancak, CRP' ye karşı PTX 3 ileri aterosklerozu öngörür ve damar duvarındaki inflamasyon için daha spesifiktir [107].

İnterlökin-6: Erken aterosklerozun diğer bir işareti interlökin-6 (IL-6), infarktüsli miyokardın reperfüzyonu sırasında iskemiye yanıt olarak inflamasyon hücrelerinin aktivasyonunda büyük bir role sahiptir [108]. Buna ek olarak, karaciğerin akut faz protein CRP' yi üretmesini stimule eder [109]. Dolayısıyla, artmış serum IL-6 ve CRP seviyesi, aterosklerozun gelişimi ve ek olarak insüline dirençli bireylerde tip II diyabet gelişimiyle ilişkilidir [110].

2.9.3. Plak Dengesizliği Belirteçleri:

Miyeloperoksidaz: Miyeloperoksidaz (MPO), polimorfonükleer lökositler ve makrofajlar tarafından üretilen bir metalloproteinazdır. Aterom ve plak rüptürünün gelişimi için önemli olan MPO oksijen üretimini başlatır. Dolayısıyla artmış bir MPO seviyesi plak instabilitesinin belirteçidir [111].

Gebelikle İlişkili Plazma Proteini A: Gebelikle ilişkili Plazma Proteini A (PAPPA), aterosklerotik plak rüptüründe aktif rolü olan bir metalloproteinazdır [112]. Esas olarak plasentanin sinsityotrofoblastlarının yanı sıra fibroblastlar, vasküler endotel ve düz kas hücreleri tarafından üretilir. Aterosklerozda, plak progresyonu ve instabilite ile ilişkilendirilmiştir [113].

Tümör Nekrosiz Faktör- α : Endotel hücreler, düz kas hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilen pleiotropik bir sitokindir [114]. İleri kalp yetmezliği durumunda TNF α seviyeleri belirgin şekilde yüksektir. Buna ek olarak, düz kas hücreleri tarafından IL-6 sentezini uyarabilir. Bu, TNF α ' nın inflamatuvar kaskadın düzenlenmesindeki rolünü teyit eder. Böylece TNF α düzeylerinde yükselme, ölümcül olmayan Mİ veya ölümcül bir kardiyovasküler olayın göstergesidir [115].

2.10. Pentraksin Ailesi

Pentraksinler, 250-300 milyon yıl önce at nalı yengecedinden (*Limulus polyphemus*) farklı formları keşfedilmiş olan glikoproteinlerdir. Milyonlarca yıl önce keşfedilmesine rağmen, bu proteinlerin fonksiyonlarının anlaşılması 1900' lü yılları bulmuştur [116]. Pentraksin terimi Yunanca "Penta" (beş) ve "Ragos" (meyveler) kelimelerinden köken almıştır [117]. Pentraksin ailesi, karboksi-terminal bölgesinde bulunan korunmuş sekiz aminoasit uzunluğunda "Pentraksin domain", kalsiyuma bağımlı ligand bağlama ve baklagil lektinlerine benzer farklı bir düzleştirilmiş β -jellyroll yapısıyla karakterizedir. Beş özdeş alt birimden oluşan akut faz reaktanları olup, yapı olarak siklik pentamerlerden oluşan, diskoid yapıda oldukça stabil proteinlerdir [118].

Pentraksin ailesi, proteinin primer yapısına göre;

1. Kısa pentraksinler

- C Reaktif Protein (CRP)
- Serum Amiloid P Bileşini (SAP)

2. Uzun pentraksinler

- Nöranal Pentraksin Reseptörü (NPTXR)
- Nöronal Pentraksin-1 (NPTX 1)
- Nöronal Pentraksin-2 (NPTX 2)
- Pentraksin-3 (PTX 3)
- Pentraksin-4 (PTX 4), kısa ve uzun pentraksinler olarak ikiye ayrılır (Şekil 2.4.) [119].

1. Kısa pentraksinler, IL-6 gibi proinflamatuvar araçılara yanıt olarak hepatositlerde üretilen; CRP ve SAP kısa pentraksinler olarak adlandırılır [120].

a) C Reaktif Protein: C Reaktif Protein, pnömokokal hücre duvarının C- polisakkaritine bağlanan bir proteinden ismini alır [121]. CRP, beş alt birimden oluşan pentraksin ailesinin bir üyesi olup, insan doğal bağışıklık cevabında görev alan 23 kD' luk bir proteindir. Yapımını artıran en önemli faktörler; IL-6, İnterlökin-1 Beta (IL-1 β) ve TNF α' dır [122].

Yarılanma ömrü 19 saat olan ve akut faz proteini olarak bilinen CRP düzeyleri 3 mg /L' nin altındadır. Akut faz yanıtta CRP konsantrasyonu her sekiz saatte iki katına çıkar ve 36-50 saat içinde maksimum seviyeye ulaşır. Konsantrasyonunun binlerce kat artabilmesi, hızlıca eski seviyelerine inmesi, diüurnal varyasyon göstermemesi, yaş ve cinsiyet farkı göstermemesi CRP' in çarpıcı biyolojik özelliklerindedir [123].

Primer olarak karaciğer hücreleri tarafından salınan ancak aterosklerotik intima tarafından da salındığı gösterilmiş bir akut faz proteini olan CRP; oldukça duyarlı, nonspesifik bir inflamasyon, doku hasarı ve enfeksiyon belirteçidir. Günümüzde, aterosklerozun damarsal

bir inflamasyon olduğu görüşü, yaygın olarak kabul görmektedir. CRP kardiyometabolik hastalıkların patogenezinde önemli rol oynadığını gösteren kanıtlar artmaktadır. Aterosklerotik damarlarda bulunması, normal damarlarda bulunmaması, CRP' nin yalnızca basit bir inflamasyon belirteci değil; aynı zamanda plak oluşumu, plak olgunlaşması ve yırtılmasını da içeren aterosklerozun tüm basamaklarında aktif bir rol üstlendiğini bilinmektedir [124].

b) Serum Amiloid P Bileşeni: Serum Amiloid P Bileşeni, 1965 yılında keşfedilmiştir. Beş ya da 10 alt birimin nonkovalent bağlanmasıyla oluşan bir glikoproteindir. SAP Bileşeni geni 1. kromozom üzerine lokalizedir. SAP Bileşeni sadece hepatositlerde salgılanır. Ve yaklaşık olarak 24 saatlik bir yarı ömre sahiptir. SAP Bileşeni insan serumunda yaklaşık 30-50 µg/mL' lik konsantrasyonlarda bulunur. SAP Bileşeni ve CRP %66 aynı yapıya sahiptir. Akut veya kronik inflamasyonlarda CRP' nin aksine serum konsantrasyonları normal sınırlara yakın kalır [125]. İnsanlarda akut faz proteini olmamasına rağmen farelerde akut faz proteini olduğu savunulmaktadır [126].

2. Uzun pentraksinler, TNF α gibi enflamatuvar uyarıcıya tepki olarak üretilen;

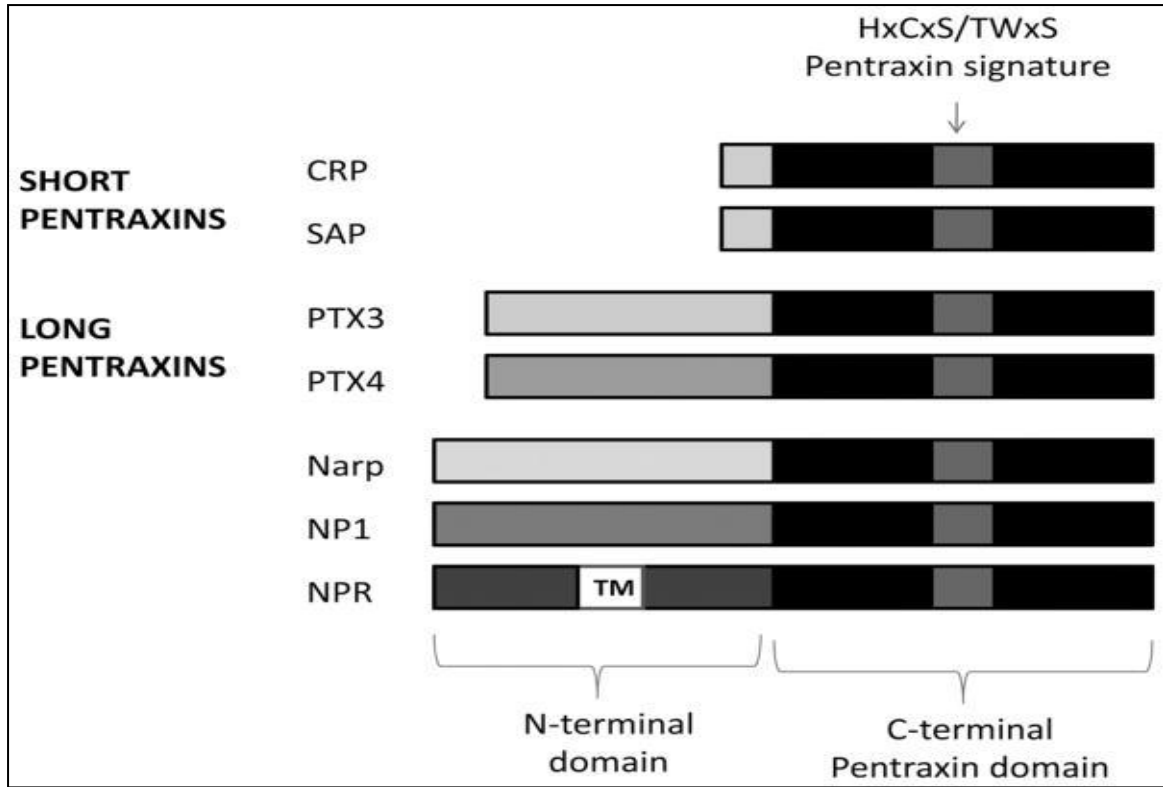
a) Nöronal pentraksin reseptörü: İnsanlarda NPTXR geni tarafından kodlanan bir proteindir [127].

b) Nöronal pentraksin-1: Nöronal pentraksin-1, insan ve fare NP I genleri kromozom 17q25 lokalizedir. İlk olarak genom tarama tekniği ile pankreas kanserlerinde metilasyon olaylarının analizi ile keşfedilmiştir. NPTX 1 serviks kanserlerinin metilasyon markerı olarak önerilmiştir [128].

c) Nöronal pentraksin-2: Nöronal pentraksin-2, insanlarda NPTX 2 geni tarafından kodlanan bir glikoproteindir. NP II geni, 11 kb uzunluğunda dört intron içerir ve 7. kromozomda (7q21.3-q22.1) lokalizedir. Bu genin Parkinson hastalığında rol aldığı düşünülmektedir [129].

e) Pentraksin-3,

d) Pentraksin-4, ise uzun pentraksinler olarak adlandırılır [130].

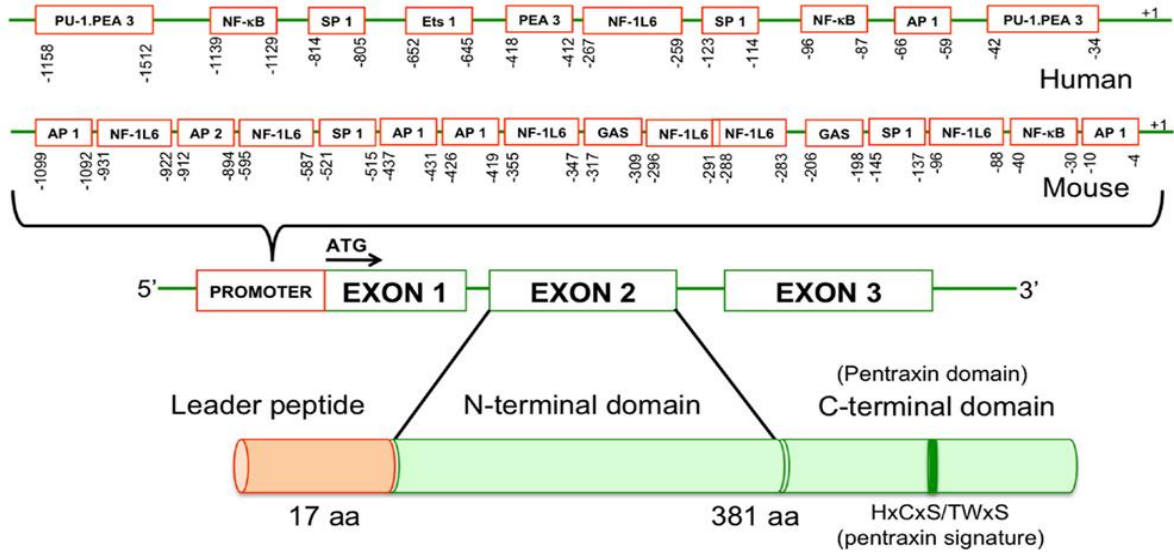


Şekil 2.4. Uzun ve kısa pentraksinler [119].

1990' lı yılların başlarında uzun pentraksinlerden ilk keşfedilen PTX 3' tür. Uzun pentraksinlerin en önemli üyesi PTX 3, ilk olarak endotelial hücreler ve fibroblastlarda sitokin ile uyarılabilir bir gen olarak keşfedilmiştir [131].

2.11. Pentraksin- 3' ün Yapısı ve Fonksiyonu

Pentraksin- 3, TNF 14 geni tarafından kodlanan, 17 sinyal peptidi olmak üzere 381 amino asitten oluşan 40,165 dalton moleküler ağırlığında multimerik bir glikoproteindir. İnsan PTX 3 geni, 3. kromozomda q 25 bantına lokalize olup iki intron ve üç ekson içerir (Şekil 2.5.) [132]. Sırasıyla ekzonlar lider peptid, N terminal domain ve Pentraksin domaini sentezler [133]. PTX 3, disülfid bağları ile stabilize olan sekiz alt birimden oluşur. Kuarterner yapının belirleyicisi proteinin N-terminal alanına lokalize olmuştur. N-terminal bölgede sistein artıkları bulunur. Bunlar disülfid bağları ile bir aradadır. Proteinin kuarterner yapısının stabilizasyonu kovalent (disülfid) ve non-kovalent bağlar ile sağlanır [134]. PTX 3, kısa pentraksinler ile 203 aminoasitlik C-terminal bölgesi homolog iken 178 aminoasit N-terminal bölgesi farklıdır. N-glikozilasyon alanı C-terminal bölge üzerindeki Asn220 saptanmıştır. Asn220' de bulunan oligosakaritler kompleks veya heterojen yapıda sialik ve fukozil şeker parçaları olabilir [135].



Şekil 2.5. Pentraksin-3 geninin moleküler yapısı [132].

Doğal koşullarda jel elektroforezinde; PTX 3 protomerlerinin multimerik formlarının bir araya gelmesi ile oluştuğunu göstermiştir. İnsan ve murin PTX 3' ü kromozom 3' ün (q24-28) aynı bölgesinde lokalize olmuş ve yüksek oranda korunmuştur. Her iki protein 381 aminoasit oluşmuştur. Bunların %82' si özdeş aminoasit, %92 korunmuş aminoasiti paylaşmaktadır. Modele göre, PTX 3 pentraksin alanı ile SAP' nin 3 bükümünde "β-strain" ve "alfa-helikal" segmentlerinin hemen hemen tümü korunmuş olarak birbiri ile uyumludur [136].

Son yıllarda yapılan çalışmalarda, PTX 3' ün sadece koroner arter hastalıklarıyla değil birçok hastalıkta ilişkili olduğu gösterilmiştir. PTX 3' ün ilişkili olduğu hastalıklar Tablo 2.3.' de verilmiştir.

Tablo 2.3. Pentraksin-3' ün ilişkili olduğu hastalıklar [137, 138, 139, 140, 141, 142].

Pentraksin 3' ün ilişkili olduğu hastalıklar
Koroner Hastalıklar
Mİ
Obstrüktif Uyku Apne Sendromu (OSAS)
Pnömoni
Preeklampsi
Gebelik
Polikistik Over Sendromu
Sistemik Skleroz (Ssc)
Septik Şok
Romatoid Artrit
Chug-Straus Sendromu
Wegener Granülomatozu

2.12. Miyokard İnfarktüsünde Pentraksin-3' ün Önemi

Miyokard infarktüsü dünya çapında önemli bir mortalite ve morbidite nedeni olmaya devam etmektedir [143]. Son 50 yılda, aterosklerotik plak rüptürüne bağlı trombotik olayların ardarda kademeli olarak koroner arterlerin tıkanmasına neden olarak, kan dolaşımını ve miyokard oksijen beslenmesini kesintiye uğratar ve dolayısıyla infarktüs oluşur. Kalpte olan normal ve hipertrofi insan kalp hücrelerinden PTX 3 ekspresyonunun fizyolojik patolojik rolünün açıklığa kavuşturulması gerekmektedir [144].

Yaşlı kişilerde PTX 3 plazma düzeylerinin KVH risk faktörlerinden bağımsız bir ilişkisi olduğu bildirilmiştir [145]. Özellikle AMİ olan hastalarda PTX 3 plazma seviyeleri semptomların başlangıcından yaklaşık birkaç saat sonra yükseldiği ve üç gün sonra başlangıç seviyelerine düştüğü kaydedilmiştir [8]. Bu verilere dayanarak, PTX 3' ün AMİ' nün erken bir göstergesi olduğu ve aynı zamanda kalp hastalıklarının sonuçları için prognostik bir belirteç olabileceği görülmektedir. PTX 3 düzeyi, kalp yetmezliği (KY) olan hastalardaki kardiyak olayları da öngörür ve PTX 3 plazma düzeyine dayalı KY hastalarının seviyeleri belirlenebilir [106].

Akut kardiyak hasarın tanısında en önemli bulgu, kardiyak hasar biyokimyasal belirteçlerinin yükselmesidir. Biyobelirteçlerde yükselme olmadan sadece, EKG ve klinik değişikliklere dayanılarak kardiyak hasar tanısının konması olağan dışıdır [146]. Akut Mİ' nün klinik prezentasyonunda her zaman tipik göğüs ağrısı ve EKG değişiklikleri gözlenmeyebilir. Bu nedenle tanı konulabilmesi için kalp kası nekrozunun göstergesi olan bazı belirteçlerin serumda ölçülmesine gerek duyulmaktadır. Nekroz oluşan miyositlerde sarkolemmal membranın bütünlüğü bozulur. Buna bağlı olarak intrasellüler makromoleküller interstisyuma ve oradan da infarktüs bölgesindeki mikrovasküler yapı ve lenfatiklere diffüze olarak dolaşıma katılırlar [147]. Tanı koymaya yardımcı bir belirteç, nekrozun göstergesi açısından kalp kasında yüksek düzeylerde tespit edilirken, diğer dokularda bulunmaması gerekir. Ayrıca kalp kasındaki hasar sonucunda hızlıca kana salgılanmalı ve tanıya olanak verecek bir zaman dilimi boyunca kandaki düzeyi yüksek kalmalıdır. Bu belirteçler CK-MB, TnI, TnT, LDH, MYO, hs-CRP' dir [148]. Buna ek olarak günümüzde yapılan çalışmalar, koroner arter hastalarında yeni bir akut faz reaktanı olan PTX 3' ün diğer akut faz reaktanlarına göre erken bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

3. MATERYAL ve YÖNTEM

3.1. Materyal

3.1.1. Alet ve Gereçler

Santrifüj (Sigma k-15-1, Almanya)

10 ml' lik içeriksiz biyokimya tüpü (BD, Vacutainer, İngiltere)

1,5 ml' lik kapaklı ependorf tüp (Isolab, Almanya)

Otomatik ayarlanabilir pipet (Eppendorf, Almanya)

Four-Plate Automated ELISA Processing System mikroELISA (Chantilly, USA)

Cobas İntegra 800 cihazı (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

Distile su cihazı (Milli pore, Fransa)

-20 °C Derin dondurucu (Uğur Derin Dondurucu, Türkiye)

3.1.2. Kullanılan Kitler

Total Kolesterol: (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

Trigliserit: (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

HDL Kolesterol: (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

CK-MBL: (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

CRP LX: (Roche Diagnostics GmbH Mannheim, Almanya)

Pentraksin-3: (Lot No: 201609, Human Pentraxin-3 (PTX 3) ELISA Kit, Sunredbio, Shangai)

3.2. Çalışma Grubu ve Örnek Seçimi

3.2.1. Çalışma Grubu

Bu çalışmaya Nisan 2016-Nisan 2017 tarihleri arasında Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Kardiyoloji polikliniğine başvurmuş ve Mİ tanısı alan yaşları 40- 86 arasında değişen 40 erkek, 8 kadından oluşan 48 hasta (hasta grubu) ve herhangi bir sistemik hastalığı olmayan yaşları 36- 86 arasında değişen 29 erkek ve 11 kadından oluşan 40 birey (kontrol grubu) olmak üzere toplam 88 kişi dahil edildi. Hastalar fizik muayene ve EKG bulgularına göre 25 tanesi ST yükselmeli, 23 tanesi de ST yükselmesiz Mİ tanısı almıştır.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaşları, cinsiyetleri, sigara kullanımı, alkol alımı ile ilgili bilgiler kaydedildi. Diyabet öyküsü bulunan, insülin veya oral

antidiyabetik ajan kullananlar, daha önce bu ajanları kullanmış fakat diyetle kontrol altında olanlar ve önceden diyabet tanısı almadığı halde ardışık birden fazla ölçümde açlık kan şekeri (AKŞ) ≥ 126 mg/dl olan bireyler diyabet hastası olarak değerlendirildi. Özgeçmişlerinde hipertansiyon öyküsü olan, anti-hipertansif ilaç alan hastalar veya hipertansiyon öyküsü olmayıp, arka arkaya yapılan üç ölçüm sonrasında tansiyon değeri 140/90 mmHg' nın üzerinde olan hastalara hipertansiyon hastası tanısı kondu.

3.2.1.1. Hasta ve Kontrol Grubu İçin Dahil Edilme Kriterleri

Hasta grubu;

- 18 yaş ve üzerinde olanlar
- Mİ tanısı alan hastalar
- Sinir sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, kanser gibi herhangi bir sistemik hastalığı olmayan bireyler
- Bilinen bir inflamatuvar hastalığı veya infeksiyöz hastalığı olmamak
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun alınmış olması

Kontrol grubu;

- 18 yaş ve üzerinde olanlar
- Sinir sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, kanser gibi herhangi bir sistemik hastalığı olmayan bireyler
- Mİ öyküsü olmayan bireyler
- Bilinen bir inflamatuvar hastalığı veya infeksiyöz hastalığı olmamak
- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun alınmış olması

3.2.1.2. Hasta ve Kontrol Grubu İçin Dışlanma Kriterleri

- 18 yaş altı bireyler
- Kalp kapak hastalığı olan hastalar
- Karaciğer ya da böbrek yetmezliği olan hastalar
- Kalp yetmezliği olan hastalar
- Sinir sistemi hastalıkları, solunum sistemi hastalıkları, kanser gibi herhangi bir sistemik hastalığı olan bireyler
- Bilinen bir inflamatuvar hastalığı veya infeksiyöz hastalığı olması

- Bilgilendirilmiş gönüllü olur formunun alınmamış olması

Çalışma Mersin Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından 06/04/2016 tarih ve 2016/101 kararı ile onaylandı ve çalışmaya dahil edilen bütün bireyler çalışma hakkında bilgilendirilerek yazılı onayları alındı.

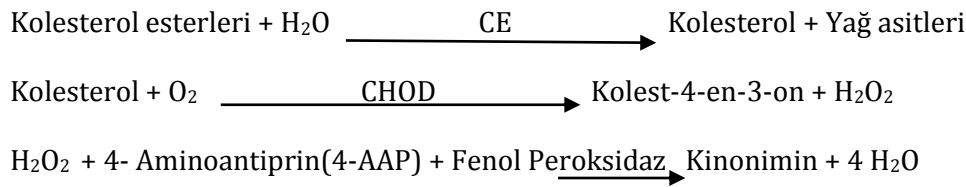
3.2.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerden serumları ayrılmak üzere 5 ml içeriksiz biyokimya tüplerine venöz kanları alındı. İçeriksiz biyokimya tüplerine alınan venöz kanlar lipid profili, CRP, CK-MB düzeyleri için 15 dakika bekletildi. Bekletilen kanlar 4000 rpm' de 15 dakika santrifüj edildikten sonra elde edilen serum mikrosantrifüj tüplerine ayrıldı. Takip eden bir saat içerisinde ayrılan serumlardan lipid profili, CRP, CK-MB düzeyleri Cobas İntegra 800 cihazında çalışıldı. Serum PTX 3 düzeyi çalışması için ayrılan serum örnekleri ise -20 °C' de çalışma gününe kadar saklandı.

3.3. Yöntemler

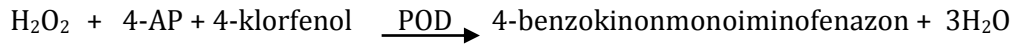
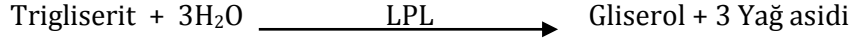
3.3.1. Lipid Profili Ölçümleri

Total Kolesterol Ölçümü: Total kolesterol (TK) seviyeleri enzimatik kolorimetrik metod (CHOD/PAP) ile Cobas İntegra 800 cihazında çalışıldı. Yöntemin prensibi, kolesterol esterlerinin kolesterol esteraz (CE) enzimiyle açığa çıkan serbest kolesterolün, kolesterol oksidaz varlığında hidrojen peroksit (H₂O₂) oksidasyonudur. Ve oluşan H₂O₂' nin peroksidaz (POD) ile fenol ve 4-aminoantiprin (4-AAP) varlığında, kinonimine dönüşümüyle oluşan kinoniminin 520 nm' de ölçülmesine dayanmaktadır.

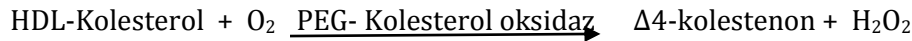


Trigliserit Ölçümü: Trigliserit (TG) düzeyleri enzimatik kolorimetrik (gliserolfosfat oksidaz-peroksidaz) yöntemi ile ölçüldü. Yöntemin prensibi, trigliseritlerin lipoprotein lipaz (LPL) enzimi tarafından serbest yağ asitleri ve gliserole hidrolizidir. Gliserolün gliserokinaz (GK) tarafından gliserol-3-fosfata katalizini, gliserol-3-fosfatın da gliserol fosfat oksidaz (GPO) tarafından dihidroksiaseton fosfata (DHAP) ve H₂O₂ ' e oksidasyonunu ve oluşan H₂O₂' in POD

kataliziyle fenol ve 4-aminofenazon tepkimesi sonunda 4- benzokinonmonoiminofenazon oluşumuna dayanmaktadır. Oluşan kinon bileşiğinin 520 nm' de verdiği absorbans trigliserit ile doğru orantılıdır.



HDL Kolesterol Ölçümü: HDL-kolesterol düzeylerini ölçmek için CHOD/PAP metodu kullanıldı. Yöntem prensibinde magnezyum sülfat ve dekstran sülfat varlığında, polietilen glikol (PEG) ile modifiye edilmiş enzimlere dirençli, suda çözünen LDL, VLDL ve şilomikron kompleksleri oluşturulur. HDL-K kolesterol içeriği PEG ile modifiye edilmiş (%40 oranında) kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz ile enzimatik kataliz ile belirlenir. Kolesterol esterleri kolesterol esteraz tarafından serbest kolesterol ve yağ asitlerine yıkılır. Oksijen varlığında kolesterol, kolesterol oksidaz tarafından $\Delta 4$ -kolestenon ve H_2O_2 ' ye okside olur. Hidrojen peroksit, POD ile 4-AAP ve sodyum-N (2-hidroksi-3- sulfopropil)-3,5- dimetoksianilin (HSDA) varlığında mavi-mor renk oluşturur. Oluşan mavi-mor pigmentin 582 nm absorbansı spektrofotometrik olarak belirlenir.



LDL ve VLDL Ölçümü: LDL ve VLDL seviyeleri oransal olarak Friedwald eşitliği kullanılarak hesaplandı.

$$\text{VLDL} = \text{TG} / 5$$

$$\text{LDL} = \text{TK} - (\text{HDL} + \text{VLDL})$$

3.3.2. CK-MB Ölçümü

İmmünolojik UV testi esasına göre çalışıldı. CK-M alt birimleri spesifik antikorlarla inhibe edilir. CK-BB serumda ender bulunduğundan CK-B aktivitesinin örnekte bulunan CK-MB izoenziminden elde edildiği varsayılır. CK-B alt birimlerinin aktivitesi tayin edilir ve CK-MB aktivitesine tahmini bir değer vermesi için 2 ile çarpılır. CK N-asetilsistein (NAC) ile aktive

edilir. İlk reaksiyonda, aktive edilmiş CK kreatin fosfatın defosforilasyonunu katalize eder ve kreatinle ATP oluşur. Hekzokinaz (HK) ile katalize edilen birbirine bağlı bir reaksiyonda, glikoz ATP ile fosforile edilir ve D-glikoz-6-fosfat (G6P) oluşur. Son basamakta, glikoz-6-fosfat dehidrojenaz (G6PDH) NADP+ ile G6P' nin oksidasyonunu katalize eder ve 6-fosfoglukonat ile nikotinamid adenin dinükleotit fosfat (NADPH) oluşur. NADPH oluşumunun hızı katalitik CK-MB aktivitesiyle doğru orantılıdır. Artan absorbans spektrofotometrik yöntemle 340 nm dalga boyunda, U/L olarak ölçülür.

3.3.3.CRP Ölçümü

Serum CRP düzeyleri partikülle güçlendirilmiş immünotürbidimetrik yöntemle CRP LX kiti kullanılarak Cobas İntegra 800 cihazında çalışıldı. Yöntemin prensibi, latex partikülleriyle birlikte bulunan insan kaynaklı CRP' nin monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplanması ve oluşan presipitatın türbidimetrik olarak 552 nm' de ölçülmesine dayanmaktadır.

3.3.4. Pentraksin-3 Ölçümü

Kit, örneklerdeki insan PTX 3 düzeyini ölçmek için çift antikor sandviç enzim bağlı immünoassay (ELISA) yöntemini kullanmıştır. İnsan PTX 3 monoklonal antikor ile kaplı ELİSA plak kuyucuklarına serum ilave edilir ve inkübe edilir. Daha sonra biyotin eklenir ve duyarlı kompleks oluşturmak için Streptavidin-HRP ile kombine edilir. İnkübe edilir ve yıkama ile örnekte bağlanmayan komponentler uzaklaştırılır. Sonra kromojen solüsyonu A ve B eklenir ve renk maviye dönüşür. Asit etkisi ile renk son olarak sarı olur. PTX 3 kitinde kullanılan malzemeler Tablo 3.1.' de verilmiştir.

Tablo 3.1. Pentraksin-3 kitinde kullanılan malzemeler

No	İçerik	Miktar
1	Standart (24ng/ml)	0.5ml
2	Standart Dilüsyonu	3ml
3	Str- HRP- Konjugat Solüsyonu	6ml
4	Yıkama Solüsyonu(30 kat konsantre)	20ml
5	Biyotin	1ml
6	Kromojen Solüsyonu A	6ml
7	Kromojen Solüsyonu B	6ml
8	Stop Solüsyonu	6ml
9	Plate	12*8=96 kuyucuk

Standartların Hazırlanması: Stok standart çözeltisinden seri dilüsyon yaparak 5 farklı derişimde standart çözeltiler hazırlandı (Tablo 3.2.). Son tüpe standart dilüsyonu konuldu ve 0 ng/ml olarak yazıldı.

Tablo3. 2. Standart hazırlama

12 ng/ml	Standart no. 5	120µl standart + 120µl standart dilüsyonu
6 ng/ ml	Standart no. 4	120µl standart no. 5 + 120µl standart dilüsyonu
3 ng/ ml	Standart no. 3	120µl standart no. 4 + 120µl standart dilüsyonu
1.5 ng/ ml	Standart no. 2	120µl standart no. 3 + 120µl standart dilüsyonu
0.75 ng/ml	Standart no. 1	120µl standart no. 2 + 120µl standart dilüsyonu

Yıkama Solüsyonu Hazırlama: 30 kat konsantre olan yıkama solüsyonundan 20 ml alındı ve üzerine 580 ml distile su eklenerek hazırlandı.

Çalışma Prosedürü

- a. -20 °C' de olan örneklerin ve 2-8 °C' de olan kitin alınarak yaklaşık 30 dakika oda sıcaklığına gelmesi beklendi.
- b. Her bir kuyucuğa 50 µl kör ve standart çözeltisi ve 40 µl örneklerden eklendi.
- c. Örneklerle 10 µl biyotin eklendi.
- d. Standartlara ve örneklerle 50 µl Str- HRP- Konjugat Solüsyonu eklendi ve 37 °C' de 60 dakika inkübe edildi.
- e. Yıkama solüsyonu ile tüm kuyucuklar 5 defa yıkandı.
- f. Kör, standartlar ve örneklerle 50 µl kromojen A, kromojen B eklendi.
- g. 10 dakika 37 °C' de 10 dakika inkübe edildi.
- h. Kör, standartlar ve örneklerle 50 µl stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu.
- i. Tüm kuyucuklar 450 nm okundu ve konsantrasyonlar standart eğriye göre hesaplandı.

3.4. İstatiksel Yöntemler

Verilerin her grupta normal dağılıma uygunluk kontrollerine Shapiro Wilk testi ile bakıldı. Normal dağılıma uyan veriler için tanımlayıcı istatistik olarak ortalama ve standart sapma uymayan veriler için medyan ve yüzdelerik değeri verildi. Kategorik parametreler için sayı ve yüzde değeri verildi. Hasta ve kontrol arasında farklılık olup olmadığının testinde normal dağılıma uyan gruplar için Student t testi uymayan parametreler için ise Mann Whitney U uygulandı.

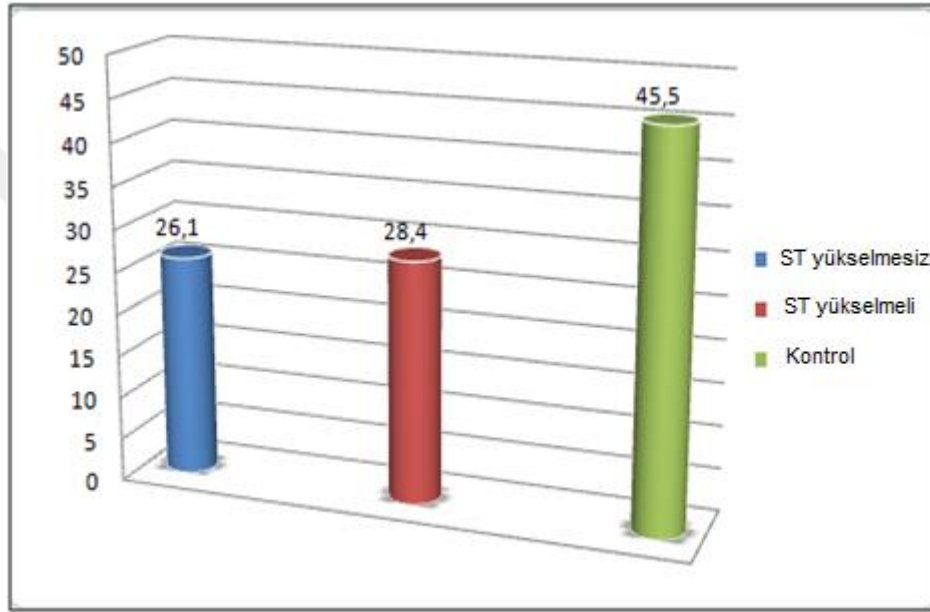
Kategorik parametreler arasındaki ilişkilerin analizinde Kikare analizi uygulandı. Sürekli parametreler arasındaki ilişkilerin analizinde ise korelasyon analizi uygulandı. SPSS 11.5 paket programıyla verilerin analizi yapıldı. $p < 0.05$ istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.



4.BULGULAR

4.1. Çalışma Grubunu Oluşturan Bireylerin Tanımlayıcı Bilgileri

Çalışmaya, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi Sağlık Araştırma ve Uygulama Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalına 2016-2017 yılları arasında Mİ tanısı alan 25 (28,4%) ST yükselmeli ve 23 (26,1%) ST yükselmez hastalar ile herhangi bir sistemik hastalığı olmayan sağlıklı 40 (45,5%) birey olmak üzere toplam 88 birey dahil edildi (Şekil 4.1.).



Şekil 4.1. Çalışma grubunu oluşturan bireylerin % dağılımı

Çalışmaya dahil edilen tüm gruplara ait demografik özellikler Tablo 4.1.' de verilmiştir.

Tablo 4.1. Çalışmaya dahil edilen tüm gruplara ait demografik özellikler

		n (kişi sayısı)	% (yüzde değeri)
Cinsiyet	Erkek	68	77,3
	Kadın	20	22,7
Diyabet	Yok	72	81,8
	Var	16	18,2
Hipertansiyon	Yok	68	77,3
	Var	20	22,7
Hiperlipidemi	Yok	81	92,0
	Var	7	8,0
Sigara	Yok	60	68,2
	Var	28	31,8
Alkol	Yok	80	90,9
	Var	8	9,1

n: örnek sayısı

Çalışmaya 68 si (77,3%) erkek, 20' si (22,7%) kadın olmak üzere 88 kişi dahil edildi. 88 bireyin 72' sinde (81,8%) diyabet, 68' inde (77,5%) hiperlipidemi bulunmamaktadır. 16' sinde (18,2%) diyabet, 20' sinde (22,7%) hiperlipidemi vardır. Çalışmaya dahil edilen bireylerin 60' ı (68,2%) sigara, 80' i (90,9%) alkol kullanmamakta; 20' si (31,8%) sigara, 8' i (9,1%) alkol kullanmaktadır.

Çalışmada yer alan hasta ve kontrol grubunda bulunan bireylerin yaşları birbirine yakın tercih edildi. Tablo 4.2.' de görüldüğü gibi hasta ile kontrol grubuna ait yaşlar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p= 0,705$).

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin yaşları

	Grup	n (kişi sayısı)	Ort±SD	p (anlamlılık derecesi)
Yaş	Kontrol	40	61,8±9,104	,705
	Hasta	48	60,96±11,308	

p: Gruplar arası anlamlılık derecesi, $p < 0,05$ anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubuna dahil edilen 40 kişinin 12' si (30%) kadın, 28' i (70%) erkek idi. Hasta grubuna dahil edilen 48 kişinin 8' i (%16,7) kadın, 40' ı (%83,3) erkek idi (Tablo 4.3.).

Tablo 4.3. Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin cinsiyeti

		Grup		Toplam	
		Kontrol	Hasta		
Cinsiyet	Erkek	N	28	40	68
		%	%70,0	%83,3	%77,3
	Kadın	N	12	8	20
		%	%30,0	%16,7	%22,7
Toplam		N	40	48	88
		%	%100,0	%100,0	%100,0

n: kişi sayısı,%: grup içindeki yüzde değeri

Hasta ve kontrol grupları arasındaki cinsiyet dağılımı, çapraz tabloların analizinde Ki kare testinden yararlanıldı. Cinsiyet ve gruplar arasında yapılan istatistiksel analiz sonucunda anlamlı bir fark bulunmadığı belirlendi ($p= 0,137$).

Hasta ve kontrol grubuna ait risk faktörlerinin dağılımı Tablo 4.4.' te verilmiştir.

Tablo 4.4. Hasta ve kontrol grubuna ait risk faktörlerinin dağılımı

		Kontrol	Hasta	P
		n (%)	n (%)	
Diyabet	Yok	40 (100,0)	32 (66,7)	0,000
	Var	0	16 (33,3)	
Hipertansiyon	Yok	40 (100,0)	28 (58,3)	0,000
	Var	0	20 (41,7)	
Hiperlipidemi	Yok	40 (100,0)	41 (85,4)	0,003
	Var	0	7 (14,6)	
Sigara	Yok	40 (100,0)	20 (41,7)	0,000
	Var	0	28 (58,39)	
Alkol	Yok	40 (100,0)	40 (83,3)	0,001
	Var	0	8 (16,7)	

p= gruplar arası anlamlılık derecesi , p< 0,05 anlamlı kabul edildi.

Kontrol grubuna dahil edilen 40 bireyde diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara ve alkol kullanımı bulunmamaktadır.

Hasta grubunun 16' sında (33,3%) diyabet, 20' sinde (41,7%) hipertansiyon, 7' sinde (14,6%) hiperlipidemi bulunmaktadır. Bu hastalardan 28' i (58,39%) sigara ve 8' i (16,7%) alkol kullanmaktadır.

Kontrol ve hasta grubu arasında diyabet (p= 0,000), hipertansiyon (p= 0,000), hiperlipidemi (p= 0,003), sigara (p= 0,000) ve alkol kullanımında (p= 0,001) anlamlı bir fark mevcuttur. Hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, alkol ve sigara kullanımı miyokard infarktüsü açısından risk taşıdığı bulundu.

4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarında Lipid Profili Düzeylerine Ait Bulgular

Hasta ve kontrol grubundaki bireylerin lipid profili (HDL, LDL, VLDL, trigliserit, total kolesterol) düzeyleri Tablo 4.5.' te verilmiştir.

Tablo 4.5. Hasta ve kontrol grubunda lipid profili düzeyleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
HDL (mg/dl)	31,13 ± 8,599	39,23 ± 8,804	,000
LDL (mg/dl)	101,02 ± 31,204	90,60 ± 23,852	,087
VLDL (mg/dl)	32,80 ± 13,28	29,71 ± 10,26	,138
Trigliserit (mg/dl)	164,02 ± 66,441	148,55 ± 51,308	,232
Total Kolesterol (mg/dl)	165,36 ± 33,429	159,60 ± 21,929	,336

p= gruplar arası anlamlılık derecesi , p< 0,05 anlamlı kabul edildi.

Hasta grubunda kontrol grubuna göre HDL (p= 0,000) düzeyleri arasında anlamlı bir fark saptandı.

VLDL (p= 0,138), LDL (p= 0,087), trigliserit (p= 0,232), total kolesterol (p= 0,336) düzeyleri hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmadı.

4.3. Hasta ve Kontrol Gruplarında CK-MB Düzeylerine Ait Bulgular

Hasta grubunda CK-MB düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulundu (p =0,000)(Tablo 4.6.).

Tablo 4.6. Hasta ve kontrol grubunda CK-MB düzeyleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
CK-MB (ng/ml)	35,3725± 73,2840	1,4100± ,86824	,000

Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Mann Whitney U testine göre verildi.

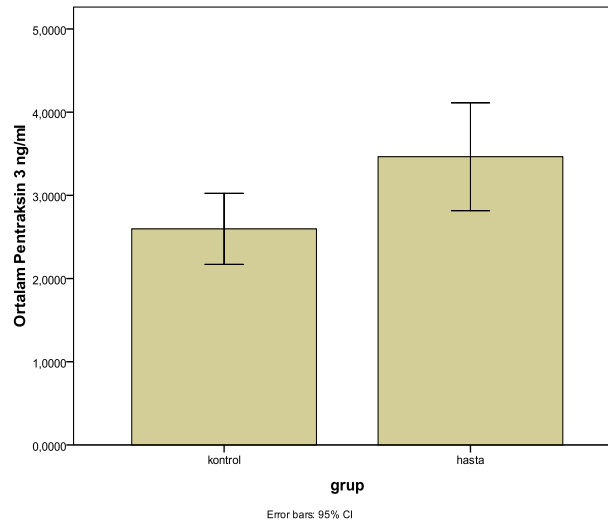
4.4. Hasta ve Kontrol Grubunda Serum Pentraksin-3 ve CRP Düzeyine Ait Bulgular

Hasta ve kontrol grubuna ait bireylerin serum PTX 3 düzeyleri Tablo 4.7.' de ve Şekil 4.2.' de verilmiştir.

Tablo 4.7. Hasta ve kontrol grubu PTX 3 düzeyleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
Pentraksin 3 (ng/ml)	3,4645 ± 2,1837	2,5970 ± 1,3349	,032

p= gruplar arası anlamlılık derecesi , p< 0,05 anlamlı kabul edildi.



Şekil 4.2. Hasta ve kontrol grubuna ait PTX 3 düzeyleri

Pentraksin-3 hasta grubunda (3,4645 ± 2,1837), kontrol grubuna (2,5970 ± 1,3349) göre yüksek bulundu (p= 0,032).

Hasta ve kontrol gruplarının CRP düzeyleri Tablo 4.8.' de verilmiştir.

Tablo 4.8. Hasta ve kontrol grubuna ait CRP düzeyleri

	Hasta Grubu	Kontrol Grubu	P
CRP (mg/l)	32,5617± 41,0839	4,2492± 6,5564	,000

Normal dağılıma uymayan sürekli değişkenler Mann Whitney U testine göre verildi.

Hasta grubunda CRP düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p= 0,000).

Ayrıca çalışmamızda hasta grubunda PTX 3 ve CRP düzeyleri karşılaştırıldığında korelasyonları düşük anlamlı bir ilişki bulundu (p= 0,011, r= 0,366). Kontrol grubunda PTX 3 ve CRP düzeyleri karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki bulunmadı. (p= 0,109).

4.5. Hasta Grubunda KAH Risk Faktörleri ile PTX 3 Düzeylerinin Korelasyonuna Ait Bulgular

Hasta grubunda KAH risk faktörlerinden cinsiyet, diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, alkol parametrelerinin PTX 3 düzeylerine ait korelasyonuna ait sonuçlar aşağıda verilmiştir.

Hasta grubunda KAH risk faktörlerinden cinsiyete ait verilerin PTX 3 ile korelasyonu Tablo 4.9.' da verilmiştir.

Tablo 4.9. Koroner arter hastalığı risk faktörlerinden cinsiyetin PTX 3 düzeyi ile korelasyonu

	CİNSİYET	
	r	p
PTX 3	0,095	0,454

r: Korelasyon katsayısı p: Gruplar arası anlamlılık derecesi

Pentraksin-3 ile KAH risk faktörlerinden cinsiyete ait verilerin korelasyonu hasta grubunda bakıldı ve anlamlı bir ilişki saptanmadı (r= 0,095 , p= 0,454).

Hasta grubunda, KAH risk faktörlerinden diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, alkole ait verilerin PTX 3 düzeyi ile korelasyonu Tablo 4.10.' da verilmiştir.

Tablo 4.10. Hasta grubunda KAH risk faktörlerinden diyabet, hipertansiyon, hiperlipidemi, sigara, alkole ait verilerin PTX 3 düzeyi ile korelasyonu

	PTX 3 (ng/ml)	
	r	p
Diyabet	0,153	0,311
Hipertansiyon	0,057	0,709
Hiperlipidemi	0,017	0,910
Sigara	0,092	0,542
Alkol	0,185	0,219

r: Korelasyon katsayısı p: Gruplar arası anlamlılık derecesi

Hasta grubunda koroner arter hastalığı risk faktörlerinden diyabet ($r= 0,153$, $p= 0,311$), hipertansiyon ($r= 0,057$, $p= 0,709$), hiperlipidemi ($r= 0,017$, $p= 0,910$), sigara ($r= 0,092$, $p= 0,542$), alkol ($r= 0,185$, $p= 0,219$) ile PTX 3 düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.



5. TARTIŞMA

Miyokard infarktüsü, dünyada morbidite ve mortalite açısından önemli bir kardiyovasküler olaydır. Birçok gelişmiş ülkede ölümlerin ana nedenlerinden birinin Mİ olduğu bilinmektedir. Miyokard infarktüsü ve diğer akut koroner olaylar, ateroskleroz tarafından yağ birikintilerinden dolayı arter tıkanıklığından kaynaklanmaktadır. Sigara, hipertansiyon, diyabet ve hiperkolesterolemiyi de içeren metabolik bozukluklar, Mİ gibi koroner arter hastalıklarının başlıca risk faktörleri olarak kabul edilmektedir [149].

Miyokard infarktüsünde ilk basamak doğru tanının hızlı şekilde konulabilmesidir. Tanı konulması sırasında hastanın göğüs ağrısı sorgulanmakta, elektrokardiyografik değişiklikler incelenmekte ve kardiyak hasar biyokimyasal belirteçlerin serum düzeyleri belirlenmektedir. Tanı koydurucu biyokimyasal belirteç kalp kasında yüksek oranda bulunurken diğer dokularda bulunmaması gerekir. Kalp kasında hasar oluşur oluşmaz kana salgılanmalı ve tanıya olanak verecek bir zaman süresince kan düzeyi yüksek kalmalıdır. Bu biyokimyasal belirteçler CK- MB, TnI, TnT, LDH, MYO, hs-CRP' dir. Koroner arter hastalıklarının tanısına yönelik birçok yeni kardiyak biyobelirteçler klinik olarak çalışılmıştır ve PTX 3 bunlardan biridir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, PTX 3' ün KAH erken tanısında diğer akut faz reaktanlarına göre erken bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir [144].

Pentraksin-3' ün fonksiyonel kullanımı hakkında bilinenler, zamanla daha iyi anlaşılmakta ve klinik pratiğe yansımaktadır. Sadece Mİ' nün bir göstergesi olmayıp [150] böbrek yetmezliği [151], akut akciğer hasarı değerlendirilmesi gibi hastalıklarda iyi bir belirteç olduğu bildirilmektedir [152]. Bundan dolayı biz bu çalışmada Mİ' nün erken tanısında akut faz reaktanı olarak serum PTX 3 düzeylerinin bir biyobelirteç olarak araştırılmasını amaçladık.

Bu bilgilerden yola çıkarak bu çalışmada öncelikle hasta ve kontrol grubunu oluşturan bireylerin özgeçmişleri risk faktörleri açısından sorgulanmıştır. Risk faktörleri Mİ ve kontrol grubunun özgeçmişlerinin sorgulanmasıyla elde edilmiştir. Sonuçlarımızda Mİ grubu ve kontrol grubunun yaş ortalaması ($p= 0,705$) ve cinsiyet oranı ($p= 0,137$) arasında fark bulunmamıştır. Yapılan çalışmalarda erkeklerde 45 yaş üzerinde, kadınlarda ise 55 yaş üzerinde veya erken menapoz döneminde KAH görülme sıklığının artmakta olduğu bildirilmiştir. KAH, erkeklerle kıyaslandığında kadınlarda 10 yıl daha geç başlamaktadır [153]. Çalışmamızda, Mİ geçiren hastalar acil olarak geldiği için yaşa göre gruplandırma yapılamamıştır.

Diyabet, kardiyovasküler hastalık oluşmasında ve kalp yetmezliği gelişmesinde çok önemli bir risk faktörüdür [154]. 1970' lerde Framingham Çalışmasında diyabetin, Mİ için iki ile dört kat daha fazla risk, kalp yetmezliği için ise dört ile altı kat daha fazla risk oluşturduğu bildirilmiştir [155]. Peng ve ark. [156] Mİ tanısı almış 152 hasta ile yapmış oldukları retrospektif bir çalışmada, 45 kişinin diyabeti olduğunu, 107 kişinin ise önceden diyabeti

olmadığını bildirmiştir. Bu çalışmaya göre hastane içi mortalite, diyabetik grup diyabeti olmayan grupla karşılaştırıldığında, diyabetik grupta anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ($p=0,007$).

TEKHARF çalışmasında, yaş ortalaması 52 olan 2926 yetişkinin 8.4 ± 3.7 yıllık izlenmesi sonucunda her iki cinsiyette de diyabet varlığı en etkili faktör olarak bildirilmiştir. Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre diyabet Mİ grubunda % 33,3 olarak saptandı.

Koroner arter hastalığının, hipertansiyonla birlikte bulunması morbidite ve mortaliteyi belirgin olarak artırmaktadır. Kan basıncıyla KAH arasındaki ilişki sürekli olup, hipertansif sayılmayacak değerlerde başlamaktadır. Framingham çalışmasında, diyastolik ve sistolik kan basıncı arttıkça kadınlarda ve erkeklerde KAH insidansının arttığı bildirilmiştir. Koroner arter hastalığı riski bütün yaş gruplarında kan basıncının artışı ile artmaktadır. Bu risk artışı hem sistolik hem de diyastolik kan basıncı için geçerlidir. Framingham çalışmasında 2336 erkeğin 20 yıl izlenimi sonucunda, başta hipertansif olan daha sonra anjina pektoris gelişen hastalarda, başta kan basıncı normal olanlara göre beş yıllık mortalite 7 kat artmıştır [157].

Wenfang Ma ve ark. 7303 olgunun dahil edildiği retrospektif çalışmada STEMI hastalarında bütün nedenlere bağlı 30 günlük mortalite belirleyicisi olarak sistolik kan basıncı, diyastolik kan basıncı, nabız ve ortalama arteryel basınç değerlerini incelemiştir. Çalışma sonucunda nabız basıncının AMİ sonrası 30 günlük dönemde en önemli mortalite nedeni olduğunu bildirmişlerdir [158].

MacMahon ve ark. yaptığı 420000 kişinin katıldığı uzun süreli bir çalışmada 105 mmHg üzeri diyastolik kan basıncı olanlarda KAH riski 4 kat yüksek bulunmuştur [159]. Elde ettiğimiz sonuçlarda Mİ grubunun % 47,1' inde hipertansiyon olduğu belirlendi.

Sigara dumanına maruz kalan insanlar, karbonmonoksit ve nikotin gibi sağlığına zararlı birçok maddeden etkilenir. Sigara, kısa zamanda kalp hızını, basıncını ve kalbin kasılma gücünü artırarak, damarlarda spazm oluşturur, kanın oksijen içeriğini azaltarak, damar endotelinde hasara yol açar. Ve kan yağlarında ateroskleroza kolaylaştırıcı yönde değişiklik yaparak, kanın pıhtılaşma özelliğini artırır, bir yandan ateroskleroza hızlandırırken, öte yandan miyokard iskemisine yol açıp anjina pektoris, miyokard infarktüsüne, ciddi aritmilere ve ani ölümlere sebep olur. Dolayısıyla sigara dünyada KKH' nda kadınlarda ve erkeklerde güçlü bir risk faktörü olarak bilinir. Batı ülkelerinde ölümlerin % 40' indan KAH sorumludur ve sigaranın büyük bir değiştirilebilir risk faktörü olduğu düşünülmektedir. Sigara sempatik sinir sistemini uyararak, kan basıncını artırır ve miyokard oksijen alımını azaltır. Sigara LDL oksidasyonunu artırarak endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar. Sigara içiciliği KAH riskini 2-3 kat artırır ve diğer risk faktörleriyle riskin daha fazla artışına sebep olur. Sigara içenlerde Mİ ve kardiyak ölüm riski içmeyenlere göre erkeklerde 2,7 kat ve kadınlarda ise 4,7 kat daha fazla bulunmuştur [160].

Prescott ve ark. [161] yaklaşık 25.000 kişinin katıldığı prospektif bir çalışmada sigara içen kadınlarda Mİ riski, sigara içen erkeklere kıyasla %50 daha fazla olduğunu bildirmiştir. Bizim çalışmamızda hasta grubunun % 58,39 sigara kullanmaktadır.

Bozulmuş lipid metabolizması Mİ gelişiminde kritik faktörlerden biri olarak nitelendirilmiştir [162]. Birçok çalışmada, total kolesterol, LDL, VLDL, trigliserit düzeylerindeki artışın aterosklerozla ilişkili olduğu ve bu artmış seviyelerin düşürülürse aterosklerozun azaldığı sonucu elde edilmiştir. Yapılan çalışmalar serum LDL ve bununla ilgili lipoprotein seviyelerinin yüksekliğinin aterogenezi başlattığını ve devam ettirdiğini göstermiştir. Endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz gibi aterosklerozun tüm evrelerinde yüksek LDL seviyeleri rol almaktadır. TEKHARF çalışmasına göre, son 20 yıllık dönemde en önemli değişikliklerin vücut yağlanmasında ve kanda trigliserid düzeylerinde artışlar olduğu rapor edilmektedir [163]. TEKHARF çalışmasında, toplumumuzdaki total kolesterol düzeylerinin batılı toplumlara göre düşük olduğu bildirilmiştir. Türk erkekleri ve kadınları erişkin hayata düşük kolesterol değerleriyle başlamakta fakat bu düşük kolesterol düzeyleri zaman içerisinde korunamamakta, total kolesterol düzeyleri ilerleyen yaşlarda her iki cinsiyette de hızla yükselmektedir [164].

Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen sonuçlar, HDL kolesterol düzeyleriyle, koroner olayların gelişme riski arasında güçlü bir ters ilişki bulunmaktadır. LDL kolesterol kadar ateroskleroz gelişiminde önemli olan bir diğer parametre ise non-HDL kolesteroldür. Non-HDL kolesterol National Cholesterol Education Program (NCEP) rehberinde, sadece hipertrigliseridemi varlığında ikincil hedef olarak önem taşımaya rağmen; yapılan birçok epidemiyolojik çalışmada en az LDL kolesterol kadar, hatta ondan daha iyi KVH risk belirteci olabileceği belirtilmiştir [165]. Erişkinlerimizde rastlanan HDL kolesterol düzeyleri, Almanlara veya Amerikalılara oranla, kadınlarda ve erkeklerde % 20 oranında düşüktür [166].

Koroner arter hastalığı, riskinin belirlenmesinde, farklı plazma lipidlerinin birlikte etkisini hesaba katmak ve KAH riskinin önceden belirlenmesinde plazma total kolesterol/ HDL kolesterol oranını hesaplamak önemlidir. Bu oranın normal değeri 5' in altında olmasıdır ve total kolesterol düzeyleri 200-250 mg/dl olanlarda girişim gereksiniminin belirlenmesinde önem taşır [167]. TEKHARF çalışmasına göre, total kolesterol/HDL kolesterol oranının, toplumumuzda KKH' nda en iyi lipid öngörücüsü olduğunu belirtilmiştir. Aynı çalışmanın sonuçlarına göre total kolesterol / HDL kolesterol değerinde 2 birimlik artış, koroner olay ve oluşum riskini bağımsız biçimde %68 oranında yükseltmektedir [164]. Çalışmamızda HDL düzeylerinde (p= 0,000) hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulundu. VLDL (p= 0,138), LDL (p= 0,087), trigliserit (p= 0,232), total kolesterol düzeyleri (p= 0,336) bakımından hasta grubu ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık saptanmadı. Bunun nedeninin hasta grubumuzun lipid düşürücü ilaç kullanıyor olması olabilir.

Erkeklerin %30' unun, kadınların %3' ünün tükettiği alkollü içecek kullanımının, KKH riski kullanılan miktara bağlıdır. Fazla alkol alımı diyabet ile KKH riskini ve erkeklerde ölüm oranını yükseltirken, ılımlı kullanım KKH riskini sınırdan anlamlı biçimde düşürmekle beraber, genel mortaliteye etkisi nötr sayılabilir. Sadece kadınlarda ılımlı içicilik, kanda trigliserid ve CRP düzeylerini azaltıcı etkisiyle, metabolik sendrom riskini düşürme eğilimindedir [168].

Mostofsky ve ark. [169] 3869 bireyin dahil olduğu bir çalışmada günlük alkol tüketiminin Mİ riskini araştırmışlardır. Mİ geçiren 2119 (% 55) bireyin, Mİ' den 1 saat önce alkol kullandığını bildirmişlerdir. Bizim sonuçlarımızda alkol kullanımı Mİ grubunda %16,7 olarak saptandı.

Akut faz reaktanlarının akut stres durumlarında serum konsantrasyonlarında değişiklikler olduğu uzun zamandır bilinmektedir. Miyokard infarktüsü akut faz proteinlerinin incelenmesinde önemli bir modeldir. Çalışmamızda Mİ' nde akut faz reaktanlarından serum PTX 3 ve CRP seviyelerini inceledik. Son zamanlarda yapılan çalışmalarda, ateroskleroz patogenezinde inflamasyonun anahtar bir rol oynadığı bildirilmektedir. İnflamasyon aterosklerozun, başlamasından, ilerlemesine ve trombotik komplikasyonların gelişmesine kadar her adımda, rol oynamaktadır. Aterosklerozla inflamasyon arasındaki bu ilişkinin belirlenmesinde, kardiyovasküler inflamatuvar belirteçlerinden CRP ve PTX 3 önemli rol alırlar Karaciğerde üretilen bir akut faz proteini olan CRP sentezi, hepatositler tarafından IL-6 tarafından uyarılır. CRP ekstrahepatik sentezinin, aterosklerotik plaklara ek olarak monositler, lenfositler ve nöronlar tarafından gerçekleştirildiği saptanmıştır. Doku hasarı yada akut inflamatuvar olaylarda geçici olarak artmakta olan CRP düzeyleri kronik inflamatuvar durumlarda sürekli yüksek kalmaktadır. Bu kronik ve sürekli yüksekliğin kardiyovasküler riski artırdığı bildirilmektedir [170]. Sağlıklı ve KKH saptanmış kişilerde, CRP seviyelerindeki hafif bir artış, bu kişilerin gelecekte Mİ, inme ve periferik arter hastalığı riskinin artmasına sebep olmaktadır.

1940' lı yıllarda, CRP ölçümünün AMİ' lü hastalarda prognoz belirleyici rolünü savunan ilk hipotez ortaya atılmıştır. Bu hipotezin en büyük kaynağı, iskemiyle ilgili akut faz yanıtının bir parçası olarak CRP düzeylerindeki artışın görülmesidir. Framingham çalışmasına, 1949 erkek ve 2497 kadın dahil edilerek 8 yıl izlendiğinde yüksek CRP düzeyinin gelecekteki majör kardiyovasküler olayları öngördüğü doğrulanmıştır fakat risk stratifikasyonunda bilinen risk faktörlerine ek bir katkı sağlamadığı belirtilmiştir [171].

Bewu ve ark. [172] yaptığı çalışmada, miyokard infarktüsünü takiben CRP konsantrasyonunda ani ve anlamlı bir artış gösterdiğini, Mİ 3. gününde 72.6 mg/dl' ye ulaşarak pik yaptığını, 3. günden sonra da düşmeye başladığını, normal seviyelerine ise Mİ 14. gününde ulaştığını bildirmiştir.

Ridker ve ark. [173] tarafından 27.939 kadının katıldığı sekiz yıllık bir sürede gerçekleşen araştırmada, CRP seviyelerinin KAH riskini tahmin etmede LDL seviyesinden daha önemli olduğu bulunmuştur.

Makrygiannis ve ark. [174] ST yükselmeli Mİ tanısı almış ve intravenöz trombolitik tedavi gören toplam 861 hastada 24., 48. ve 72. saatlerde hs-CRP seviyelerine bakmıştır. hs-CRP düzeyleri, ilk 72 saat boyunca artmaktadır. hs-CRP düzeylerinin, uzun vadeli izlenim sırasında ölümcül ve ölümcül olmayan olaylar için bağımsız bir öngörücü olduğunu, 48. ve 72. saatlerde maksimum hs-CRP düzeylerine yakın olduğunu rapor etmiştir. Bizim çalışmamızda Mİ grubunda kontrol grubuna göre CRP seviyeleri anlamlı bulunmuştur ($p= 0,000$). Sonuçlarımız, birçok çalışma gibi CRP seviyelerinin Mİ için risk faktörü olduğunu desteklemektedir.

İnflamatuvar belirteçlerden bir diğeri olan PTX 3 inflamasyon bölgesinde makrofajlar, dendritik hücreler, nötrofiller, fibroblastlar ve vasküler endotelial hücrelerden salgılandığı bildirilmiştir. PTX 3' ün lokal olarak inflamasyonun olduğu asıl bölgede salgılandığı kabul edilmektedir. Ayrıca AKS' da nötrofillerden salgılanan PTX 3 ile trombosit agregasyonunun korele olarak arttığı gösterilmiştir. Yapılan birçok çalışmada PTX 3 yüksekliğinin, gelişebilecek akut bir hadisenin ön habercisi olarak kullanılabilceği rapor edilmiştir. PTX 3 sadece koroner arter hastalığının değil preeklampsi, böbrek yetmezliği, pnömoni, septik şok gibi birçok hastalığında patogenezinde önemli bir role sahiptir. Bütün klinik tabloların ortak yönü, damar tutulumunun olması ve PTX 3' ün endotelden salgılanan bir biyobelirteç olması olmasından kaynaklanmaktadır [175].

2005 yılında Camozi ve ark. tarafından PTX 3 ile ilgili ilk temel immünohistokimyasal çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada, PTX 3' ün düz kas hücrelerinde fibroblast büyüme faktörü 2 (FGF 2) uyarısı ile oluşan proliferasyonu ve kemotaksisi inhibe ettiği bildirilmiştir. Direk damar endotelinden ve inflamasyona yanıt olarak salgılanması PTX 3' e olan ilgiyi artırmıştır. Daha sonra yapılan immünohistokimyasal çalışmalarda da bütün aterosklerotik plaklarda PTX 3 tespit edilmiş ve aterosklerotik olmayan lezyonlarda ise PTX 3' e rastlanılmamıştır [176].

Matsui ve ark. [177] yaptığı çalışmada UA/NSTEMI sebebiyle hastaneye yatırılan 204 hastanın 6 aylık izlemi yapılmış ve bu periyotta kardiyak olay gelişen 26 hastada PTX 3 ve NT-proBNP düzeylerine bakılmıştır. PTX 3 ve NT-proBNP seviyeleri kardiyak olay gelişimi ile ilişkili bulunmuştur.

Peri ve ark. [8] yaptığı çalışmada, Mİ tanısı almış 37 hastada PTX 3 ve CRP düzeylerini, 20 sağlıklı birey ile karşılaştırmış; PTX 3 ve CRP düzeylerinde anlamlı derecede artış rapor etmişlerdir ($p < 0,001$).

Kotooka ve ark. [178] kronik kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda plazma PTX 3 düzeylerinin klinik önemini değerlendirmeyi amaçlamıştır. KKY olan 37 hastada ve 34 sağlıklı bireyde plazma PTX 3 seviyelerini karşılaştırmışlar ve plazma PTX 3 seviyelerini KKY (3.06

ng/ml) olanlarda sağlıklı bireylere (1.91 ng/ml) oranla anlamlı derecede yüksek rapor etmişlerdir (p= 0, 001).

Kurt ve ark. [175] 32 KAH, 34 koroner arter ektazisi (KAE) ve 32 kontrol olmak üzere 98 bireyin dahil olduğu çalışmada hs-CRP ve PTX 3 düzeylerinin grup içindeki korelasyonlarına bakmışlardır. Korelasyon analizi sonucu serum PTX 3 ve hs-CRP seviyelerini birbirleriyle ilişkili bulmuşlardır. Pentraksin-3 ve CRP arasındaki korelasyonla ilgili çok az çalışma vardır. Çalışmamızda hasta grubu içinde PTX 3 ve CRP seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı (p= 0,366).

Akgül ve ark. [179] yaptığı çalışmada PKG uygulanan 499 STEMI' lü hastalarda PTX 3 seviyelerine bakmışlar ve KAH risk faktörlerinden diyabet ve PTX 3 seviyeleri arasında anlamlı bir korelasyon bulmuşlardır (p= 0,039). Koroner arter hastalığı diğer risk faktörlerinden hipertansiyon (p= 0,878), cinsiyet (p= 0,552) ve PTX 3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulamamışlardır.

Guo ve ark. [180] tarafından yapılan çalışmada, PKG ile tedavi edilen 525 NSTEMI hastalarda PTX 3 düzeyleri bakılmış ve PTX 3 düzeylerini; diyabet, hipertansiyon, kalp hızı gibi KAH risk faktörleriyle ilişkili olarak rapor etmişlerdir (p< 0,05).

Miyokard infarktüsünde KAH risk faktörleri ile PTX 3 düzeylerinin korelasyonu ile ilgili çok az çalışma vardır. Bizim çalışmamızda hasta grubunda KAH risk faktörlerinden hiperlipidemi (p= 0,274), hipertansiyon (p= 0,676), diyabet (p= 0,197), sigara (p= 0,421), alkol kullanımı (p= 0,141) ile PTX 3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı. Bunun nedeni hasta grubundaki sayının diğer çalışmalara göre az olması olabilir.

Diğer çalışmalar gibi elde ettiğimiz sonuçlarda MI grubunda kontrol grubuna göre serum PTX 3 seviyeleri istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p= 0,013). Bizim çalışmamızdan ve diğer çalışmalardan yola çıkarak PTX 3 düzeylerinin MI' nün erken tanısı için bir biyobelirteç olabileceğini düşünmekteyiz.

6. SONUÇLAR VE ÖNERİLER

Çalışmamızın sonucunda;

- Çalışmaya katılan Mİ tanısı almış ve kontrol grubu arasında yaş değerleri bakımından anlamlı bir fark olmadığı görüldü.
- Cinsiyet ve gruplar arasında yapılan istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı.
- Koroner arter hastalığının risk faktörleri arasında yer alan hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi, alkol ve sigara kullanımı varlığının KAH açısından risk durumlarının istatistiksel olarak anlamlı olduğu saptandı.
- Koroner arter hastalığı için önemli risk faktörlerinden olan LDL kolesterol, VLDL kolesterol, trigliserit, total kolesterol düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı (Hastalar lipit düşürücü ilaç kullanmaktadır).
- Mİ ve kontrol grubu arasında antiaterojenik özellikte olan HDL kolesterol düzeyleri istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- Akut faz reaktanlarından olan CRP seviyeleri Mİ grubunda kontrol grubuna göre artı gösterdi ve istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- Akut faz reaktanlarından olan uzun pentraksinlerden serum PTX 3 seviyeleri kontrol grubuna göre Mİ grubunda istatistiksel olarak anlamlı bulundu.
- Mİ grubunda, inflamasyon belirteçlerinden olan uzun pentraksinlerden PTX 3 ile kısa pentraksinlerden CRP arasında anlamlı bir ilişki saptanmadı.
- PTX 3 ile CRP seviyeleri arasında kontrol grubunda istatistiksel olarak ilişki bulunmadı.
- Hasta grubunda KAH risk faktörleri ile PTX 3 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

Koroner arter hastalığı, gelişmiş ülkelerde olduğu gibi bizim ülkemizde de en sık ölüm nedenlerindedir. Bu nedenle önlenabilir risk faktörleri açısından, hastalara gerekli yaşam tarzı değişikliği, egzersiz ve diyet önerilerinde bulunulmalıdır. Akut faz reaktanlarından PTX 3 gibi belirteçlerin seviyeleri bakılarak Mİ varlığını erken tahmin etmekte yol gösterici olabilir. Yapılacak daha geniş içerikli çalışmalarla anlamlı kabul edilebilecek PTX 3 seviyelerinin tespit edilmesi ve Mİ hastaları için rutin kullanıma girilmesi sağlanabilir.

KAYNAKLAR

- [1]. Libby, P., Ridker, P.M., Maseri, A. (2002). Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*, 105, 1135–1143.
- [2]. Matsuzawa, Y., Lerman A. (2014). Endothelial dysfunction and coronary artery disease: assessment, prognosis, and treatment. *Coron Artery Dis.*, 25 (8), 713–724.
- [3]. Mackay, J., Mensah, A. (2004). Atlas of Heart Disease and stroke 3 Temmuz 2017 tarihinde archive.org/stream/atlasofheartdise00mckarich/atlasofheartdise00mckarich_djvu.txt.
- [4]. Spagnoli, L.G., Bonanno, E., Sangiorgi, G., Mauriello, A. (2007) Role of inflammation in atherosclerosis. *J Nucl Med.*, 48 (11), 1800-15.
- [5]. Tunstall-Pedoe, H., Kuulasmaa, K., Amouyel, P., Arveiler, D., Rajakangas, A.M., Pajak, A. (1994). Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation*, 90 (1), 583-612.
- [6]. Ömürlü K., Oral D. (1998). Akut miyokart enfarktüsünün klinik ve laboratuvar bulguları. *Galenos Tıp Dergisi*, 21, 10-15.
- [7]. Hamm, C.W. (1994). New serum markers for acute myocardial infarction. *N Engl J Med*, 331, 607-8. doi: 10.1056/NEJM199409013310910.
- [8]. Peri, G., Inrona, M., Corradi, D., Iacuitti, G., Signorini, S., Avanzini, F. et. al. (2000). PTX3, A prototypical long pentraxin, is an early indicator of acute myocardial infarction in humans. *Circulation*, 102 (6), 636-41.
- [9]. Salio, M., Chimenti, S., De Angelis, N., Molla, F., Maina, V., Nebuloni, M. et. al. (2008). Cardioprotective function of the long pentraxin PTX3 in acute myocardial infarction. *Circulation*, 117 (8), 1055-64. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.749234.
- [10]. Inoue, K. (2011). [Pentraxin 3]. *Rinsho Byori*, 59 (7), 694-701.
- [11]. Herik, J. (1912). Clinical features of sudden obstruction of the coronary arteries. *JAMA*, 59, 2015–20.
- [12]. Seiler, C., Meier P. (2014). Historical Aspects and Relevance of the Human Coronary Collateral Circulation. *Curr Cardiol Rev.*, 10 (1), 2–16. doi: 10.2174/1573403X113099990028.
- [13]. Ashley, E.A., Niebauer, J. (2004). *Cardiology Explained*. London: REMEDICA. Chapter 5 Coronary artery disease.
- [14]. Poole, J., Florey, H.W. (1958). Changes in the endothelium of the aorta and the behavior of macrophages in experimental atheroma in rabbits. *J Pathol Bacteriol*, 75, 245-52.
- [15]. Ross, R., Glomset, J.A. (1973). Atherosclerosis and arterial smooth muscle cell. *Science*, 180 (4093), 1332-9.
- [16]. Ross, R., Glomset, J., Harker, L. (1977). Response to injury and atherogenesis. *Am J Pathol.*, 86 (3), 675–684.
- [17]. Pjanic, M., Miller, C.L., Wirka, R., Kim, J.B, DiRenzo, D.M., Quertermous, T. (2016). *Genetics*

- and Genomics of Coronary Artery Disease. *Curr Cardiol Rep.*, 18 (10), 102. doi: 10.1007/s11886-016-0777-y.
- [18]. Gaziano, T.A., Bitton, A., Anand, S., Abrahams-Gessel, S., Murphy, A. (2010). Growing Epidemic of Coronary Heart Disease in Low- and Middle-Income Countries. *Curr Probl Cardiol.*, 35 (2), 72-115.
- [19]. Ölüm Nedeni İstatistikleri (2015). Sayı:21526. <http://www.tuik.gov.tr/PreHaberBultenleri.do?id=21526>.
- [20]. Mallika, V., Goswami, B., Rajappa, M. (2007). Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology*, 58, 513-22.
- [21]. Gingham, C., Bejan, I., Ceck, C.D. (2011). Modern risk stratification in coronary heart disease. *J Med Life.*, 4 (4), 377-386.
- [22]. Hegele, R. A. (1997). The genetic basis of atherosclerosis. *Int J Clin Lab Res.*, 27 (1), 2-13.
- [23]. Singh, R. B., Mengi, S.A., Xu, Y.J., Arneja, A.S., Dhalla, N.S. (2002). Pathogenesis of atherosclerosis: A multifactorial process. *Exp Clin Cardiol.*, 7 (1), 40-53.
- [24]. Sun, Z. (2014). Atherosclerosis and Atheroma Plaque Rupture: Normal Anatomy of Vasa Vasorum and Their Role Associated with Atherosclerosis. *ScientificWorldJournal*, 2014: 285058. doi:10.1155/2014/285058.
- [25]. Binder, C. J., Chang, M., Shaw, P.X., Miller, Y.I., Hartvigsen, K. (2002). Innate and acquired immunity in atherogenesis. *Nature Medicine*, 8 (11), 1218-1226.
- [26]. Park, K. W., Park, J.S., Hwang, S.C., Im, S.B., Shin, W.H, M.D., Kim, B.T. (2008). Vertebral Artery Dissection: Natural History, Clinical Features and Therapeutic Considerations. *J Korean Neurosurg Soc.*, 44 (3), 109-115.
- [27]. Shekhonin, B. V., Domogatsky, S.P., Idelson, G.L., Koteliansky, V.E., Rukosuev, V.S. (1987). Relative distribution of fibronectin and type I, III, IV, V collagens in normal and atherosclerotic intima of human arteries. *Atherosclerosis*, 67 (1), 9-16.
- [28]. Zengin, H. (2012). Ateroskleroz patogenezi. *Deneysel ve Klinik Tıp Dergisi*, 29, 101-6.
- [29]. Vallance, P. J., Webb, D. J. (2000). *Vascular endothelium, in physiology and pathophysiology.* CRC Pres.
- [30]. Ross, R. (1986). The pathogenesis of atherosclerosis- an update. *N Engl J Med.*, 314 (8), 488-500. doi:10.1056 / NEJM198602203140806.
- [31]. Erol, Ç. (2004). *Klinik Kardiyoloji. Medikal & Nobel Tıp Kitap Sarayı*, 3, 9-15
- [32]. Rubanyi, G. M. (1993). The role of endothelium in cardiovascular homeostasis and diseases. *J Cardiovasc Pharmacol.*, 14, 1-14.
- [33]. Şahna, E. (2009). Antitrombotik Ajanlar. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Özel Konular*, 2-(5), 85. 4308.
- [34]. Libby, P. (1995). Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 91, 2844-2850.

- [35]. Ross, R. (1993). The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature*, 362 6423), 801-9. doi:10.1038 / 362801a0.
- [36]. Brown, M. S., Goldstein, J.L. (1986). A receptor-mediated pathway for cholesterol homeostasis. *Science*, 123-34.
- [37]. Cushing, S. D., Berliner, J.A., Valente, A.J., Territo, M.C., Navab, M., Parhami, F. et. al. (1990). Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein 1 in human endothelial cells and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 87, 5134-8.
- [38]. Faruqi, R. M., DiCorleto, P. E. (1993).. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J*, S19-29.
- [39]. Holvoet, P., Perez, G., Bernar, H., Brouwers, E., Vanloo, B., Rosseneu, M., Collen, D. (1994). Stimulation with a monoclonal antibody (mAb4E4) of scavenger receptor mediated uptake of chemically modified low density lipoproteins by THP-1-derived macrophages enhances foam cell generation. *J Clin Invest*, 93 (1), 89-98.
- [40]. Öngen, Z., Yılmaz, Y. (2001). Aterosklerozun Patogenezi. *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Koruma*. Kültürsay, H.(ed), Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul, 31-66.
- [41]. Eliot, W. J. (1994). Cardiovascular risk factors. Which ones can and should be remedied? *Postgrad med*, 96 (3), 49-50,53-4,58.
- [42]. Grignani, G., Soffiantino, F., Zucchella, M., Pacchiarini, L., Tacconi, F., Bonomi, E., Pastoris, et. al. (1991). Platelet activation by emotional stress in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 83(4 Suppl), II128-36.
- [43]. Fuster, V., Chesebro, J.H., Frye, R.L., Elveback, L.R. (1981). Platelet survival and the development of coronary artery disease in the young adult: effects of cigarette smoking, strong family history and medical therapy. *Circulation*, 63(3), 546-51.
- [44]. Gawaz, M., Langer, H., May, A. E. (2005). Platelets in inflammation and atherogenesis. *J Clin Invest*, 115 (12), 3378-84.
- [45]. Salonen, J. T., Yla-Hertkuala, S., Yamamoto, R., Butler, S., Korpela, H., Salonen, R. et. al. (1992). Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *Lancet*, 339 (8798), 883-7.
- [46]. Libby, P., Ridker, P. M., Hansson, G.K. (2011). Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, 473 (7347), 317-25.
- [47]. Tabas, I., Williams, K. J., Boren, J. (2007). Subendothelial lipoprotein retention as the initiating process in atherosclerosis: update and therapeutic implications. *Circulation*, 116 (16), 1832-1844.
- [48]. Tabas, I. (2010). Macrophage death and defective inflammation resolution in atherosclerosis. *Nature Rev Immunol*, 10 (1), 36-46. doi: 10.1038/nri2675.
- [49]. Libby P. (2009). Molecular and cellular mechanisms of the thrombotic complication of atherosclerosis. *J Lipid Res*, 50, S352-S357.
- [50]. Framingham Heart Study. National Heart, Lung, and Blood Institute. <http://www.framinghamheartstudy.org/>

- [51]. Truett, J., Cornfield, J., Kannel, W. (1967). A multivariate analysis of the risk of coronary heart disease in Framingham. *J Chronic Dis*, 20 (7), 511-24.
- [52]. Poulter, N. (2003). Global risk of cardiovascular disease. *Heart*, 89 (Suppl 2), ii2-ii5.
- [53]. Tavlı, T., Pekel, N. (2011). Koroner Arter Hastalığında Risk Faktörleri. *Türkiye Klinikleri J Cardiol-Special Topics*, 4 (2), 16-20.
- [54]. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Arter Hastalığına Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu. <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k06.htm>.
- [55]. Pohjola, S., Rissanen, A., Liskola, P., Luomanmäki, K. (1998). Family history as a risk factor of coronary heart disease in patients under 60 years of age. *Eur Heart J*, 19 (2), 235-9.
- [56]. Nyboe, J., Jensen, G., Appleyard, M., Schnohr, P. (1991). Smoking and the risk of first acute myocardial infarction. *Am Heart J*, 122 (2), 438-47.
- [57]. van Berkel, T. F., Boersma, H., Roos-Hesselink, J.W., Erdman, R.A., Simoons, M.L. (1999). Impact of smoking cessation and smoking interventions in patients with coronary heart disease. *Eur Heart J*, 20 (24), 1773-82.
- [58]. Rutan, G. H., McDonald, R. H., Kuller, L.H. (1989). A historical perspective of elevated systolic vs diastolic blood pressure from an epidemiological and clinical trial viewpoint. *J Clin Epidemiol*, 42 (7), 663-73.
- [59]. Roger, V. L., Go, A. S., Lloyd-Jones, D.M., Benjamin, E.J., Berry, J.D., Borden, W.B. et. al. (2012). Heart disease and stroke statistics--2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 125 (1), e2-e220. doi:10.1161/CIR.0b013e31823ac046.
- [60]. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). (2002). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*, 106 (25), 3143-421.
- [61]. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalıkları Korunma ve Tedavi Kılavuzu. (2002). <http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k11.htm>.
- [62]. Bonow, R. O., Bohannon, N., Hazzard, W. (1996). Risk stratification in coronary artery disease and special populations. *Am J Med*, 101 (4A), 4A17S-22S, discussion 22S-24S.
- [63]. Seeman, T., Mendes de Leon, C., Berkman, L., Ostfeld, A. (1993). Risk factors for coronary heart disease among older men and women: a prospective study of community-dwelling elderly. *Am J Epidemiol*, 138 (12), 1037-49.
- [64]. Willett, W. C., Manson, J. E., Stampfer, M.J., Colditz, G.A., Rosner, B., Speizer, F.E., Hennekens, C.H. (1995). Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA*, 273 (6), 461-5.
- [65]. Roffi, M., Patrono, C., Collet, J.P., Mueller, C., Valgimigli, M., Andreotti, F. et al. (2016). 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 37(3), 267-315. doi:10.1093/eurheartj/ehv320.

- [66]. D'Souza, M., Sarkisian, L., Saaby, L., Poulsen, T.S., Gerke, O., Larsen, T.B., Diederichsen, A.C. et. al. (2015). Diagnosis of unstable angina pectoris has declined markedly with the advent of more sensitive troponin assays. *Am J Med.*, 128 (8), 852-60. doi:10.1016/j.amjmed.2015.01.044.
- [67]. Khot, U. N., Khot, M. B., Bajzer, C.T., Sapp, S.K., Ohman, E.M., Brener, S.J. et. al. (2003). Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*, 290 (7), 898-904.
- [68]. Sezgin, A. T., Yıldırım, A., Müderrisoğlu, H. (2005) Akut Koroner Sendromlar Yoğun Bakım Dergisi, 5 (1), 5-25.
- [69]. Savonitto, S., Ardissino, D., Granger, C. B., Morando, G., Prando, M.D., Mafrici, A. et. al. (1999). Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*, 281 (8), 707-13.
- [70]. Licka, M., Zimmermann, R., Zehelein, J., Dengler, T.J., Katus, H.A., Kubler, W. (2002). Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart*, 87, 520-4.
- [71]. Gök, H. (2002). Klinik Kardiyoloji. İstanbul, Nobel Tıp Kitabevleri, 273-321.
- [72]. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. (2000). Myocardial infarction redefined — A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the Redefinition of Myocardial Infarction. *European Heart Journal*, 21 (18), 1502–1513.
- [73]. Lippincott Williams & Wilkins. Brianp, Griffin, Eric J. (2010). Kardiyovasküler Hastalıklar El Kitabı (E. Atalar, Çev.)
- [74]. Balbay, Y. (2004). Akut Koroner Sendrom Semptomların ve Fizik Muayene Bulgularının Değerlendirilmesi ve Ayırıcı Tanı. *Türkiye Klinikleri J Cardiol*, 17(2), 76-80
- [75]. Dolci, A., Panteghini, M. (2006). The exciting story of cardiac biomarkers: from retrospective detection to gold diagnostic standard for acute myocardial infarction and more. *Clin Chim Acta*, 369, 179–187.
- [76]. Ladenson, J. H. (2007). A personal history of markers of myocyte injury (myocardial infarction). *Clin Chim Acta*, 381 (1), 3 8.
- [77]. Ruzich, R. S. (1992).bCardiac enzymes. How to use serial determinations to confirm acute myocardial infarction. *Postgrad Med* , 92, 85 89, 92,
- [78]. Lee, T. H., Goldman, L. (1986). Serum enzyme assays in the diagnosis of acute myocardial infarction. Recommendations based on a quantitative analysis. *Ann Intern Med*, 105, 221 233.
- [79]. Report of the Joint International Society and Federation of Cardiology/World Health Organization task force on standardization of clinical nomenclature. (1979). Nomenclature and criteria for diagnosis of ischemic heart disease. *Circulation*, 59, 607 609.
- [80]. Lewandrowski, K., Chen, A., Januzzi, J. (2002). Cardiac markers for myocardial infarction. A brief review. *Am J Clin Pathol*, 118 (Suppl 1), S93 S99.

- [81]. Ruseva, A. (2005). Laboratory diagnosis of acute myocardial infarction. *Trakia J Sci*, 3, 8 14.
- [82]. Apple, F. S. (1999). Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase MB. *Clin Chim Acta*, 284, 151 159.
- [83]. Katus, H. A., Remppis, A., Scheffold, T., Diederich, K. W., Kuebler, W. (1991). Intracellular compartmentation of cardiac troponin T and its release kinetics in patients with reperfused and nonre-perfused myocardial infarction. *Am J Cardiol*, 67, 1360 1367.
- [84]. Higgins, J. P., Higgins, J. A. (2003). Elevation of cardiac troponin I indicates more than myocardial ischemia. *Clin Invest Med*, 26, 133 147.
- [85]. Tucker, J. F., Collins, R. A., Anderson, A. J., Hauser, J., Kalas, J., Apple, F. S. (1997). Early diagnostic efficiency of cardiac troponin I and Troponin T for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med*, 4, 13 21.
- [86]. Vaidya, H. C. (1994). Myoglobin: An early biochemical marker for the diagnosis of acute myocardial infarction. *J Clin Immunoass*, 17, 35 39.
- [87]. Gibler, W. B., Gibler, C. D., Weinshenker, E., Abbottsmith, C., Hedges, J. R., Barsan, W. G. et al. (1987). Myoglobin as an early indicator of acute myocardial infarction. *Ann Emerg Med*, 16, 851 856.
- [88]. Bloomberg, D. J., Kimber, W. D., Burke, M. D. (1975). Creatine kinase isoenzymes. Predictive value in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Am.J.Med*, 59 (4) 464-9.
- [89]. Gerhardt, W., Katus, H., Ravkilde, J., Hamm, C., Jørgensen, P. J., Peheim, E. et al. (1991). S troponin T in suspected ischemic myocardial injury compared with mass and catalytic concentrations of S creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem*, 37, 1405 1411.
- [90]. Kim, Y., Kim, H., Kim, S. Y., Lee, H. K., Kwon, H. J., Kim, Y. G. et al. (2010). Automated heart-type fatty acid-binding protein assay for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Clin Pathol*, 134 (1), 157-62. doi:10.1309/AJCP0F6AXRCJMQQG.
- [91]. Colli, A., Josa, M., Pomar, J. L., Mestres, C. A., Gherli, T. (2007). Heart fatty acid binding protein in the diagnosis of myocardial infarction: where do we stand today? *Cardiology*, 108 (1), 4–10.
- [92]. Mad, P., Domanovits, H., Fazelnia, C., Stiassny, K., Russmüller, G., Cseh, A. et al. (2007). Human heart type fatty acid binding protein as a point of care test in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *QJM*, 100,203 210.
- [93]. Ruzgar, O., Bilge, A. K., Bugra, Z., Umman, S., Yilmaz, E., Ozben, B., Umman, B., Meric, M. (2006). The use of human heart type fatty acid binding protein as an early diagnostic biochemical marker of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome, and its comparison with troponin T and creatine kinase myocardial band. *Heart Vessels*, 21 (5), 309 314.
- [94]. Mastella, A. K., Moresco, R. N., da Silva, D. B., Becker, A. M., Duarte, M. M., Giovelli, L. L. et al. (2009). Evaluation of ischemia modified albumin in myocardial infarction and prostatic diseases. *Biomed Pharmacother*, 63, 762 766.

- [95]. Hjortshøj, S., Dethlefsen, C., Kristensen, S.R., Ravkilde, J. (2009). Kinetics of ischaemia modified albumin during ongoing severe myocardial ischaemia. *Clin Chim Acta*, 403, 114-120.
- [96]. Wood, F. O., de Lemos, J. A. (2008). Sorting through new biomarkers. *Curr Cardiol Rep*, 10 (4), 319-26.
- [97]. Kempf, T., Sinning, J. M., Quint, A., Bickel, C., Sinning, C., Wild, P. S. et. al. (2009). Growth differentiation factor 15 for risk stratification in patients with stable and unstable coronary heart disease: Results from the AtheroGene study. *Circ Cardiovasc Genet.*, 2, 286-292.
- [98]. Daman, P., Kempf, T., Windhausen, F., van Straalen, J. P., Guba-Quint, A., Fischer, J. et. al. (2014). Growth-differentiation factor 15 for long-term prognostication in patients with non-ST-elevation acute coronary syndrome: an Invasive versus Conservative Treatment in Unstable coronary Syndromes (ICTUS) substudy. *Int J Cardiol.*, 172 (2), 356-63. doi:10.1016/j.ijcard.2014.01.025.
- [99]. Kempf, T., Björklund, E., Olofsson, S., Lindahl, B., Allhoff, T., Peter, T. et. al. (2007). Growth differentiation factor 15 improves risk stratification in ST segment elevation myocardial infarction. *Eur Heart J*, 28, 2858-2865.
- [100]. Hartmann, O., Bergmann, A., Squire, I., van Veldhuisen, D. J., Dickstein, K. (2009). Investigators: C terminal pro-vasopressin (copeptin) is a strong prognostic marker in patients with heart failure after an acute myocardial infarction: Results from the OPTIMAAL study. *Eur Heart J*, 30, 1187-1194.
- [101]. LeLeiko, R. M., Vaccari, C. S., Sola, S., Merchant, N., Nagamia, S. H., Thoenes, M., Khan, B. V. (2009). Usefulness of elevations in serum choline and free F2) isoprostane to predict 30 day cardio-vascular outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 104, 638-643.
- [102]. De Servi, S., Mariani, M., Mariani, G., Mazzone, A. (2005). C reactive protein increase in unstable coronary disease cause or effect? *J Am Coll Cardiol.*, 46, 1496-1502.
- [103]. Lindahl, B., Toss, H., Siegbahn, A., Venge, P., Wallentin, L. (2000). Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long term mortality in unstable coronary artery disease. FRISC Study Group. Fragmin during Instability in Coronary Artery Disease. *N Engl J Med.*, 343, 1139-1147.
- [104]. Duffy, J. R., Salerno, M. (2004). New blood test to measure heart attack risk: C reactive protein. *J Cardiovasc Nurs.*, 19, 425-429.
- [105]. Winter, R. J., Bholasingh, R., Lijmer, J. G., Koster, R. W., Gorgels, J. P., Schouten, Y. et. al. (1999). Independent prognostic value of C reactive protein and troponin I in patients with unstable angina or non Q wave myocardial infarction. *Cardiovasc Res.*, 42, 240-245.
- [106]. Suzuki, S., Takeishi, Y., Niizeki, T., Koyama, Y., Kitahara, T., Sasaki, T. et. al. (2008). Pentraxin 3, a new marker for vascular inflammation, predicts adverse clinical outcomes in patients with heart failure. *Am Heart J.*, 155, 75-81.
- [107]. Knoflach, M., Kiechl, S., Mantovani, A., Cuccovillo, I., Bottazzi, B., Xu, Q. et. al. (2012). Pentraxin 3 as a marker of advanced atherosclerosis results from the Bruneck, ARMY and ARFY Studies. *PLoS One*, 7, e31474.

- [108]. Karpiński, L., Płaksej, R., Komsala, W., Witkowska, M. (2008). Serum levels of interleukin 6, interleukin 10 and C reactive protein in relation to left ventricular function in patients with myocardial infarction treated with primary angioplasty. *Kardiol Pol*, 66, 1279-1285.
- [109]. Baumann, H., Gauldie, J. (1990). Regulation of hepatic acute phase plasma protein genes by hepatocyte stimulating factors and other mediators of inflammation. *Mol Biol Med*, 7, 147-159.
- [110]. Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E., Ridker, P. M. (2001). C Reactive protein, Interleukin 6 and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *JAMA*, 286, 327-334.
- [111]. Khan, S. Q., Kelly, D., Quinn, P., Davies, J. E., Ng, L. L. (2007). Myeloperoxidase aids prognostication together with N terminal pro B type natriuretic peptide in high risk patients with acute ST elevation myocardial infarction. *Heart*, 93, 826-831.
- [112]. Bayes-Genis, A., Conover, C. A., Overgaard, M. T., Bailey, K. R., Christiansen, M., Holmes, D. R. et. al. (2001). Pregnancy associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 345, 1022-1029.
- [113]. Lund, J., Qin, Q.P., Ilva, T., Nikus, K., Eskola, M., Porela, P. et. al. (2006). Pregnancy associated plasma protein A: A biomarker in acute ST elevation myocardial infarction (STEMI). *Ann Med*, 38, 221-228.
- [114]. Levine, B., Kalman, J., Mayer, L., Fillit, H. M., Packer, M. (1990). Elevated circulating levels of tumor necrosis factor in severe chronic heart failure. *N Engl J Med*, 323, 236-241.
- [115]. Ridker, P. M., Rifai, N., Pfeffer, M., Sacks, F., Lepage, S., Braunwald, E. (2000). Elevation of tumor necrosis factor alpha and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction. *Circulation*, 101, 2149-2153.
- [116]. Robey, F. A., Liu, T. Y. (1981). Limulin: a C-Reactive Protein From *Limulus Polyphemus*. *The Journal of Biological Chemistry*, 256 (2), 969-975.
- [117]. Shrivastava, A. K., Singh, H. V., Raizada, A., Singh, S. K. (2015). C-Reactive Protein, Inflammation and Coronary Heart Disease. *The Egyptian Heart Journal*, 67 (2), 89-97.
- [118]. Emsley, J., White, H. E., O'Hara, B. P., Oliva, G., Srinivasan, N., Tickle, I. J. et. al. [1994]. Structure Of Pentameric Human Serum Amyloid P Component. *Nature*, 367 (6461), 338-45.
- [119]. Reti, M. I., Blouin, A. M., Worley, P. F., Holland, P. C., Johnson, A. W., Baraban, J. M. (2011). Mediating the Effects of Drug Abuse: The Role of Narp in Synaptic Plasticity. *ILAR J*, 52 (3), 321-328. doi: 10.1093/ilar.52.3.321.
- [120]. Pepys, M. B., Hirschfield, G. (2003). C-Reactive Protein: A Critical Update. *Journal of Clinical Investigation*, 111 (12), 1805-1812.
- [121]. Morrone, G., Ciliberto, G., Oliviero, S., Arcone, R., Dente, L., Content, J. et. al. (1988). Recombinant Interleukin 6 Regulates the Transcriptional Activation Of A Set Of Human Acute Phase Genes". *J Biol Chem*, 263, 12554-12558.
- [122]. Yap, S. H., Moshage, H. J., Hazenberg, B. P., Roelofs, H. M., Bijzet, J. et. al. (1991). Tumor Necrosis Factor (TNF) Inhibits Interleukin (IL)-1 And/Or IL-6 Stimulated Synthesis Of C-

- Reactive Protein (CRP) And Serum Amyloid A (SAA) In Primary Cultures Of Human Hepatocytes. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)*, 1091 (3), 405-408.
- [123]. Adukauskienė, D., Čiginskienė, A., Adukauskaitė, A., Pentiokinienė, D., Šlapikas, R., Čeponienė, I. (2016). Clinical Relevance Of High Sensitivity C-Reactive Protein In Cardiology. *Medicina (Kaunas)*, 52 (1), 1-10.
- [124]. Kushner, I., Broder, M. L., Karp, D. (1978). Control Of The Acute Phase Response: Serum C-Reactive Protein Kinetics After Acute Myocardial Infarction. *J Clin Invest*, 61, 235-242.
- [125]. Pepys, M. B., Booth, D. R., Hutchinson, W. L., Gallimore, J. R., Collins, P. M., Hohenester, E. (1997). Amyloid P component. *J Exp Clin Invest*, 4, 274-295.
- [126]. Bottazzi, B., Inforzato, A., Messa, M., Barbagallo, M., Magrini, E., Garlanda, C., Mantovani, A. (2016). The Pentraxins PTX3 And SAP In Innate Immunity, Regulation Of Inflammation And Tissue Remodelling. *J Hepatol.*, 64 (6), 1416-27.
- [127]. Dodds, D. C., Omeis, I. A., Cushman, S. J., Helms, J. A., Perin, M. S. (1997). Neuronal Pentraxin Receptor, A Novel Putative Integral Membrane Pentraxin That Interacts With Neuronal Pentraxin 1 And 2 And Taipoxin-Associated Calcium-Binding Protein 49. *J Biol Chem.*, 272 (34), 21488-94.
- [128]. Omeis, I. A., Hsu, M. Y. C., Perin, M. S. (1996). Mouse And Human Neuronal Pentraxin 1 (NPTX1): Conservation, Genomic Structure, And Chromosomal Localization. *Genomics*, 36 (3), 543-5.
- [129]. Hsu, Y. C., Perin, M. S. (1995). Human Neuronal Pentraxin II (NPTX2): Conservation, Genomic Structure, And Chromosomal Localization. *Genomics*, 28 (2), 220-7.
- [130]. Lu, J., Marnell, L. L., Marjon, K. D., Mold, C., Du Clos, T. W., Sun, P. D. (2008). Structural Recognition And Functional Activation Of Fcγr By Innate Pentraxins. *Nature*, 456 (7224), 989-992.
- [131]. Kirkpatrick, L. L., Matzuk, M. M., Dodds, D. C., Perin, M. S. (2000). Biochemical interactions of the neuronal pentraxins. Neuronal pentraxin (NP) receptor binds to taipoxin and taipoxin-associated calcium-binding protein 49 via NP1 and NP2. *J Biol Chem.*, 275 (23), 17786-92
- [132]. Balhara, J., Koussih, L., Zhang, J., Gounni, S. A. (2013). Pentraxin 3: An Immuno-Regulator In The Lungs. *Front Immunol*, 4, 127.
- [133]. Mantovani, A., Garlanda, C., Bottazzi, B., Peri, G., Doni, A., Martinez de la Torre, Y., Latini, R. (2006). The long pentraxin PTX3 in vascular pathology. *Vascul Pharmacol*, 45, 326-330.
- [134]. Inforzato, A., Riviaccio, V., Morreale, A. P., Bastone, A., Salustri, A., Scarchilli, L. et. al. (2008). Structural Characterization Of PTX3 Disulfide Bond Network And Its Multimeric Status In Cumulus Matrix Organization. *J Biol Chem.*, 283 (15), 10147-61.
- [135]. Inforzato, A., Baldock, C., Jowitt, T. A., Holmes, D. F., Lindstedt, R., Marcellini, M. et. al. (2010). The Angiogenic Inhibitor Long Pentraxin PTX3 Forms An Asymmetric Octamer With Two Binding Sites For FGF2. *J Biol Chem.*, 285 (23), 17681-92.

- [136]. Breviario, F., d'Aniello, E. M., Golay, J., Peri, G., Bottazzi, B., Bairoch, A. et al. (1992). Interleukin-1-inducible genes in endothelial cells. Cloning of a new gene related to C-reactive protein and serum amyloid P component. *J Biol Chem*, 267 (31), 22190-7.
- [137]. Kanbay, A., Kaya, E., Büyükoğlan, H., Kaya, M. G., Şimşek, Z. Ö., Tutar, N., Demir, R. (2015). Correlation between pentraxin-3 and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Thorac Med*, 10 (3), 199-203.
- [138]. Lin, S., Fu, F., Shen, L., Zhu, B. (2013). Pentraxin 3 in the assessment of ventilator-associated pneumonia: An early marker of severity. *Heart Lung*, 42 (2), 139-45. doi: 10.1016/j.hrtlng.2012.11.005.
- [139]. Kao, S. J., Yang, H. W., Tsao, S. M., Cheng, C. W., Bien, M. Y., Yu, M. C. et al. (2013). Plasma long pentraxin 3 (PTX3) concentration is a novel marker of disease activity in patients with community-acquired pneumonia. *Clin Chem Lab Med*, 51(4), 907-13. doi: 10.1515/cclm-2012-0459
- [140]. Cetin, I., Cozzi, V., Pasqualini, F., Nebuloni, M., Garlanda, C., Vago, L. et al. (2006). Elevated Maternal Levels of the Long Pentraxin 3 (PTX-3) in Preeclampsia and Intrauterine Growth Restriction. *Am j Obstet Gynecol*, 194(5), 1347-1353.
- [141]. Iwata, Y., Yoshizaki, A., Ogawa, F., Komura, K., Hara, T., Muroi, E. et al. (2009). Increased serum pentraxin 3 in patients with systemic sclerosis. *J Rheumatol*, 36(5), 976-83. doi:10.3899/jrheum.080343.
- [142]. Inforzato, A., Reading, P. C., Barbati, E., Bottazzi, B., Garlanda, C., Mantovani, A. (2013). The "sweet" side of a long pentraxin: how glycosylation affects PTX3 functions in innate immunity and inflammation. *Front Immunol*, 7, 3, 407. doi:10.3389/fimmu.2012.00407
- [143]. Okrainec, K., Banerjee, D. K., Eisenberg, M. J. (2004). Coronary artery disease in the developing world. *Am Heart J*, 148, 7-15. doi:10.1016/j.ahj.2003.11.027.
- [144]. Liu, H., Guo, X., Yao, K., Wang, C., Chen, G., Gao, W., Yuan, J., Yu, W., Ge, J. (2015). Pentraxin-3 Predicts Long-Term Cardiac Events in Patients with Chronic Heart Failure. *BioMedResearch International*, 1-7.
- [145]. Jenny, N. S., Arnold, A. M., Kuller, L. H., Tracy, R. P., Psaty, B. M. (2009). Associations of pentraxin 3 with cardiovascular disease and all-cause death: the Cardiovascular Health Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29, 594-599. doi:10.1161/ATVBAHA.108.178947.
- [146]. Welch, T. D., Yang, E. H., Reeder, G. S., Gersh, B. J. (2012). Modern management of acute myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol*, 37(7), 237-310. doi: 10.1016/j.cpcardiol.2012.03.002.
- [147]. Yüksel, S., Şahin, M. (2013). ST yükselmeli akut miyokard infarktüsü tedavisi. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 29 (3), 127-131.
- [148]. Mythılı, S., Malathı, N. (2015). Diagnostic markers of acute myocardial infarction. *Biomed Rep*, 3(6), 743-748.
- [149]. Fordjour, P. A., Wang, Y., Shi, Y., Agyemang, K., Akinyi, M., Zhang, Q., Fan, G. (2015). Possible mechanisms of C-reactive protein mediated acute myocardial infarction. *Eur J Pharmacol*, 60, 72-80. doi:10.1016/j.ejphar.2015.04.010.

- [150]. Latini, R., Maggioni, A. P., Peri, G., Gonzini, L., Lucci, D., Mocarelli, P. et. al. (2004). Prognostic Significance of the Long Pentraxin PTX3 in Acute Myocardial Infarction. *Circulation*, 110, 2349-2354.
- [151]. Jaradat, M. I., Molitoris, B. A. (2002). Cardiovascular disease in patients with chronic kidney disease. *Semin Nephrol*, 22(6), 459-73.
- [152]. He, X., Han, B., Liu, M. (2007). Long pentraxin PTX3 in pulmonary infection and acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*, 292(5), 1039-1049.
- [153]. Lindner, J. R., Skyba, D.M., Goodman, N.C., Jayaweera, A. R., Kaul, S. (1997). Changes in myocardial blood volume with graded coronary stenosis. *Am J Physiol*, 272(1 Pt 2), H567-H575).
- [154]. Gürsoy, G. (2008). Diyabet ve Miyokard İnfarktüsü, Kardiyomiyopati , Türkiye Klinikleri J Endocrin-Special Topics, 1(1), 29-37.
- [155]. Kannel, B., McGee, D. L. (1979). Diabetes and cardiovascular disease. The Framingham Study. *JAMA* 241, 2035-2039.
- [156]. Peng, X. R., Zhao, Y. F., Zou, D. J., Gu, P. (2011). The role of diabetes mellitus as a risk factor of acute myocardial infarction. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.*, 23(6), 322-8.
- [157]. Kannel, W. B., Sorlie, P., Castelli, W. P., McGee, D. (1980). Blood pressure and survival after myocardial infarction: The Framingham study. *Am J Cardiol.*,45(2), 326-30.
- [158]. Ma, W., Liang, Y., Zhu, J., Yang, Y., Tan, H., Yu, L. et. al. (2015). Impact of Admission Systolic Blood Pressure and Antecedent Hypertension on Short-Term Outcomes After ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Medicine (Baltimore)*, 94(34), e1446. doi:10.1097/MD.0000000000001446
- [159]. MacMahon, S., Peto, R., Cutler, J., Collins, R., Sorlie, P., Neaton, J. et al. (1990). Blood pressure, stroke and coronary heart disease: Part 1. Prolonged differences in blood pressure: Prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet*, 335(8692), 765-74.
- [160]. Bazzano, L. A., He, J., Muntner, P., Vupputuri, S., Whelton, P. K. (2003). Relationship between cigarette smoking and novel risk factors for cardiovascular disease in the United States. *Ann Intern Med*, 138(11), 891-7.
- [161]. Prescott, E., Hippe, M., Schnohr, P., Hein, H. O., Vestbo, J. (1998). Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study. *BMJ*, 316(7137): 1043-1047.
- [162]. Haseeb, A. K., Abdullah, S. A., Sobki, H. S. (2013). Lipid Profile of Patients with Acute Myocardial Infarction and its Correlation with Systemic Inflammation. *Biomark Insights.*, 8, 1-7.
- [163]. Onat, A., Hergenç, G., Can, G., Yüksel, H., Uğur, M., Kaya, H. (2010). Türkiye’de kandaki trigliserid düzeylerinde halk sağlığı açısından alarm verici yükselme, koruyucu protein kusurunu yansıtıyor. *Türk Klin J Med Sci*, 30, 1647-54.
- [164]. Onat, A. (2017). TEKHARF, Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı. (A. Onat(ed.), Ohan matbaacılık, İstanbul,16-23.

- [165]. Grundy, S. M., Cleeman, J. I., Merz, C. N., Brewer, H. B. Jr, Clark, L. T., Hunninghake, D. B. et. al. (2004). Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 24(8), e149-61.
- [166]. Pocock, S. J., Shaper, A. G., Phillips, A. N. (1989). HDL-Cholesterol, triglycerides and total cholesterol in ischaemic heart disease. *Br Med J*, 298, 998-1002.
- [167]. Assman, G., Schulte, H. (1992). Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerosis and coronary artery disease. *Am J Cardiol.*, 70, 733-737.
- [168]. Bıyık, I., Ergene, O. (2007). Alcohol and Acute Myocardial Infarction. *The Journal of International Medical Research*, 35, 46 -51.
- [169]. Mostofsky, E., van der Bom, J. G., Mukamal, K. J., Maclure, M., Tofler, G. H., Muller, J. E. Mittleman, M. A. (2015). Risk of myocardial infarction immediately after alcohol consumption. *Epidemiology*, 26(2), 143-50. doi:10.1097/EDE.0000000000000227
- [170]. Buğan, B. (2014). Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri. *J Clin Anal Med*, 5(2), 159-63 doi: 10.4328/JCAM.1304.
- [171]. Wilson, P. W., Nam, B. H., Pencina, M. D., 'Agostino, R. B., Benjamin, E. J., O'Donnell, C. J. (2005). C-reactive protein and risk of cardiovascular disease in men and women from the Framingham Heart Study. *ArchInternMed*, 165(21), 2473-2478. .9.
- [172]. Bewu, M. A., Durrington, P. N., Bulleid, S., Mackness, M. I. (1993). The immediate effect of streptokinase on serum lipoprotein (a) concentration and the effect of myocardial infarction on serum lipoprotein (a), apolipoproteins A1 and B1 lipids and C-reactive protein. *Atherosclerosis*, 103, 65-71.
- [173]. Ridker, P. M., Rifai, N., Rose, L., Buring, J. E., Cook, N. R. (2002). Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Engl J Med.*, 347(20), 1557-65.
- [174]. Makrygiannis, S. S., Ampartzidou, O. S., Zairis, M. N., Patsourakos, N. G., Pitsavos, C. et. al. (2013). Prognostic usefulness of serial C-reactive protein measurements in ST-elevation acute myocardial infarction. *Am J Cardiol.*, 111(1), 26-30. doi:10.1016/j.amjcard.2012.08.041.
- [175]. Kurt, M., Karakaş, M. F., Büyükkaya, E., Büyükkaya, Ş. Karakaş, E., Motor, S. et. al. (2013). Koroner Arter Ektazisinde Serum Pentraksin-3 Seviyelerinin İncelenmesi. *Kosuyolu Kalp Derg.*, 16(2), 87-92. doi: 10.5578/kkd.4662.
- [176]. Camozzi, M., Zacchigna, S., Rusnati, M., Coltrini, D., Ramirez-Correa, G., Bottazzi, B, et. al. (2005). Pentraxin 3 Inhibits Fibroblast Growth Factor 2-Dependent Activation of Smooth Muscle Cells In Vitro and Neointima Formation In Vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.*, 25(9), 1837-42.
- [177]. Matsui, S., İshii, J., Kitagawa, F., Kuno, A., Hattori, K., İshikawa, M., et al. (2010). Pentraxin 3 in unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction. *Atherosclerosis*, 210, 220-225.
- [178]. Kotooka, N., Inoue, T., Aoki, S., Anan, M., Komoda, H., Node, K. (2008). Prognostic value of pentraxin 3 in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol.*, 30(1), 19-22.

- [179]. Akgul, O., Baycan, O. F., Bulut, U., Somuncu, M. U., Pusuroglu, H., Ozyilmaz, S. et. al. (2015). Long-term prognostic value of elevated pentraxin 3 in patients undergoing primary angioplasty for ST-elevation myocardial infarction. *Coron Artery Dis*, 26(7), 592-7. doi:10.1097/MCA.0000000000000280.
- [180]. Guo, R., Li, Y., Wen, J., Li, W., Xu, Y. (2014). Elevated Plasma Level of Pentraxin-3 Predicts In-Hospital and 30-Day Clinical Outcomes in Patients with Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction Who Have Undergone Percutaneous Coronary Intervention. *Cardiology*, 129(3), 178-88. doi:10.1159/000364996.



ÖZGEÇMİŞ

Adı ve Soyadı : Nilay GÜNAŞTI

Doğum Tarihi : 03.02.1989

E-mail : nilay_gnsti@hotmail.com

Öğrenim Durumu :

Derece	Bölüm/Program	Üniversite	Yıl
Lisans	BİYOKİMYA	EGE ÜNİVERSİTESİ	2007-2012
Yüksek Lisans	TIBBİ BİYOKİMYA	MERSİN ÜNİVERSİTESİ	2015-....

ESERLER (Makaleler ve Bildiriler)

1. **Nilay Gunaşı**, Şenay Balcı, Lülüfer Tamer. Pentraksinler. Sağlık Bilimleri Dergisi, 2017.
2. **Nilay Gunaşı**, Ayşegül Görür, Şenay Balcı, Merve Türkegün, Anıl Tombak, Lülüfer Tamer. Akut Faz Reaktanı Olan Serum Pentraksin-3 Ve C-Reaktif Protein Düzeylerinin Orak Hücre Anemisinde Araştırılması. Uluslararası Biyokimya Kongresi. 19-23 Eylül 2017 Erzurum 2017, Türkiye.
3. Şenay Balcı, Erdem Dinç, Ayça Yılmaz, Ayşegül Görür, **Nilay Gunaşı**, Didem Ovla, Lülüfer Tamer. Primer açık açılı glokom ve psödoeksfolyatif glokom gelişiminde pentraksin-3'ün rolü. Uluslararası Biyokimya Kongresi. 19-23 Eylül 2017 Erzurum 2017, Türkiye.
4. Ayşegül Görür, Şenay Balcı, **Nilay Gunaşı**, Didem Derici Yıldırım, Ahmet Çelik, Lülüfer Tamer. İnsan Antimikrobiyal Peptid LL-37 Seviyeleri ile Aterosklerotik Risk Faktörleri Arasındaki İlişkinin Saptanması. Uluslararası Biyokimya Kongresi. 19-23 Eylül 2017 Erzurum 2017, Türkiye.
5. A Görür, **N Gunaşı**, Ş. Fidancı, O Bobuşoğlu, D Derici Yıldırım, H Uyar, D Çiçek Yılmaz, L Tamer. The evaluation of ischemia modified albumin as an early biomarker of acute myocardial infarction. 41ST FEBS CONGRESS. 3-8 Eylül 2016 Kuşadası 2016, Türkiye.
6. Şenay Balcı, **Nilay Gunaşı**, Gamze Gezgin, Gürbüz Polat, Lülüfer Tamer. Mersin İlinde Talasemi Gen Mutasyonlarının Dağılımı. Kahramanmaraş Talasemi Sempozyumu. 7-9 Nisan 2016, Kahramanmaraş, Türkiye.