



T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFAKTÜSÜNDE ISI ŞOK
PROTEİNİ 60'IN HASTANE İÇİ VE KISA DÖNEM PROGNOSTİK
DEĞERİ**

Recep KARATAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Bülent Behlül ALTUNKESER

Konya-2013

T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

**AKUT ST ELEVASYONLU MİYOKARD İNFAKTÜSÜNDE ISI ŞOK
PROTEİNİ 60'IN HASTANE İÇİ VE KISA DÖNEM PROGNOSTİK
DEĞERİ**

Recep KARATAŞ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

Danışman

Prof. Dr. Bülent Behlül ALTUNKESER

Konya-2013

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
İÇİNDEKİLER	i
KISALTMALAR	iv
1.GİRİŞ VE AMAÇ	1
2.GENEL BİLGİLER	3
2.1 Ateroskleroz ve Aterotromboz	3
2.1.1 Ateroskleroz Epidemiyolojisi	
2.1.2 Ateroskleroz Risk Faktörleri	
2.1.3 Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri	
2.1.4 Ateroskleroz Etyopatogenezi	
2.2 Akut Koroner Sendromlar ve Akut Myokard İnfarktüsü	16
2.2.1 Akut Koroner Sendrom (AKS)Tanımı	
2.2.2 Akut Myokard İnfarktüsü Patogenezi ve Patofizyolojisi	
2.2.3 Akut Myokard İnfarktüsünün Doğal Seyri	
2.3 C-Reaktif Protein (CRP)	22
2.3.1 CRP ve diğer inflamatuvar belirteçlerin kullanımı	
2.3.2 Diğerİnflamatuvar Belirteçlerin Kullanımı	
2.4 Akut Myokard İnfarktüsünün Yönetimi	26
2.4.1 Akut Myokard İnfarktüsünün Teşhisi	
2.4.2 ST Elevasyonlu MI Teşhisi	
2.4.3 Biyokimyasal Belirteçler	
2.4.4 Akut ST Yükselmeli Myokard İnfarktüsü Hastasına Yaklaşım	

2.4.5 Akut Myokard İnfarktüsü Tedavisi	
2.5 Reperfüzyon Tedavisi	35
2.5.1 Primer Perkütan Koroner Girişim	
2.5.2 Fibrinolitik Tedavi	
2.5.3 Primer Stent Uygulaması	
2.5.4 Kurtarıcı PKG	
2.5.5 Kolaylaştırılmış (facilitated PCI) PKG	
2.5.6 Acil Koroner Bypass	
2.5.7 Başarılı Reperfüzyon Göstergeleri	
2.6 Glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) reseptör antagonistleri	44
2.7. Isı Şok Proteinleri	44
2.7.1 Isı Şok Proteinlerinin Fizyolojik Fonksiyonları	45
2.7.2 Isı Şok Protein Aileleri	48
2.7.2.1 HSP 70	
2.7.2.2 HSP 90	
2.7.2.3 HSC 70 ve HSP 90 ilişkisi	
2.7.2.4 Şaperoninler	
2.7.2.5 HSP 60	
2.7.2.6 Büyük Hsp'ler	
2.7.2.7 Küçük Hsp'ler	
2.8 İnflamasyon ve Ateroskleroz	52
2.9 Hsp60 ve Ateroskleroz	53
3. MATERYAL-METOD	58

3.1 Çalışma Popülasyonu	58
3.2 Hastalardan Isı Şok Proteini 60'ın (Hsp60) ve Diğer Parametrelerin ölçümü	58
3.3 Hastaların Medikal Tedavisi Ve Kullanılan Cihazlar	59
3.4 Çalışmanın Sonlanım Noktaları	60
3.5 Hastaların Hastaneİçi ve Kısa Dönem Takipleri	61
3.6 İstatistiksel Analiz	61
4. BULGULAR	62
5. TARTIŞMA	69
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	73
7. KAYNAKLAR	75
8. ÖZET	84
9. SUMMARY	86
10.ÖZGEÇMİŞ	87

KISALTMALAR

1. AKS: Akut Koroner Sendrom
2. AMİ: Akut Miyokard İnfarktüsü
3. AS: Ateroskleroz
4. DKB: Diyastolik Kan Basıncı
5. DM: Diyabetes Mellitus
6. EF: Ejeksiyon Fraksiyonu
7. GFR: Glomerüler Filtrasyon Hızı
8. HGB: Hemoglobin
9. HT: Hipertansiyon
10. HTC: Hemotokrit
11. HSP 60: Isı Şok Proteini 60
12. KAG: Koroner Anjiyografi
13. KAH: Koroner Arter Hastalığı
14. KBH: Kronik Böbrek Hastalığı
15. KKY: Konjestif Kalp Yetmezliği
16. NO: Nitrik Oksit
17. SCr: Serum Kreatin
18. SKB: Sistolik Kan Basıncı
19. VKI: Vücut Kitle İndeksi
20. STEMI: ST Segment Elevasyonlu MI
21. LDL: Düşük Dansiteli Lipoprotein

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenlerinin başında iskemik hastalıklar gelmektedir. Bunların altında yatan neden ise ateroskleroz ve bunun üzerine yerleşen trombüstür. Aterosklerotik damar hastalığı yaşamın erken dönemlerinde başlar ve hayat boyu devam eder.

Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışması verilerine göre 2000 yılı itibariyle ülkemizde 2.000.000 koroner arter hastası vardır ve bu rakam 2010 yılında yaklaşık 3.400.000'e ulaşacağı öngörülmüştür. Ülkemizde her yıl yaklaşık 65.000 kişi koroner arter hastalığına bağlı ani ölüm nedeniyle kaybedilmektedir. (Onat 2000)

ST yükselmeli akut miyokard infarktüsü (STEMI) olguların çoğunda aterosklerotik plak yırtılması ile açığa çıkan trombojenik maddelerin bir yandan trombositleri, diğer yandan trombin yoluyla koagülasyon mekanizmasını uyarması ile koroner içi tıkaçıcı trombüs gelişmesi sonucunda ortaya çıkmaktadır. Koroner arter tam tıkanıldığında yeterli kollateral dolaşım da yoksa ilerleyici myokard nekrozu gelişmektedir. Bu nedenle Akut myokard infarktüsü (AMI)'nde reperfüzyonun mümkün olduğunca hızlı sağlanması gerekmektedir.

AMI'da perkütan koroner girişim (PKG) ilk kez 1982 yılında uygulanmıştır.(Meyer et al 1982)1990'lı yıllarda trombolitik tedavi ile karşılaştırılmalı çalışmalarda trombolitik tedaviye alternatif olarak önem kazanmaya başlamıştır. 1986 yılında Puel ve arkadaşları girişimsel koroner arter hastalığı tedavisindeki en önemli ikinci buluş olan intrakoroner stent implantasyonunu gerçekleştirmişlerdir.(Peul et al 1987)1990'lı yıllarda stentlerin optimal implantasyonu ve ikili antitrombosit tedavi sayesinde stent trombozu sorunu büyük oranda çözülmesiyle stentler yaygın olarak kullanılmaya başlanmıştır.

AMI'lı hastalarda klinik sonlanımın, tekrarlayan kardiyak olayların ve mortalitenin öngörülmesi, bu hastalarda risk sınıflamasının yapılabilmesini ve optimal tedavinin verilebilmesini sağlar. Akut MI'lı hastaların kısa ve uzun dönem sağkalımlarının belirlenebilmesi amacıyla pek çok çalışma yapılmaktadır.

İnflamasyonun aterosklerozun tüm evrelerinde önemli rol oynadığı bilinmektedir. (Ross 1993, Hansson 1993) İnflamatuar belirteçlerle ilgili araştırmalar her geçen gün artmaktadır. Fibrinojen, serum amiloid A proteini (SAA), interleükinler (IL) ve C-reaktif protein (CRP) gibi inflammatuar belirteçler, koroner arter hastalığının risk belirlemede ve akut koroner sendromlarda klinik sonlanımın öngörülmesinde pek çok çalışmada araştırılmıştır.

2.GENEL BİLGİLER

2.1Ateroskleroz ve Aterotromboz

Ateroskleroz; orta ve büyük çaplı arterlerin, intima ve mediasında önce endotel fonksiyon bozuklukları ile başlayan, sonra aterosklerotik plak gelişimi ile süregelen, hayatın çok erken dönemlerden itibaren kesintisiz devam eden yaygın yapısal hastalıdır.(Fuster et al 1992)En sık koroner arterler, aort, iliofemoral arterler, karotis tutulurken daha düşük sıklıkla intrakraniyel arterler de tutulmaktadır.

Bozulmuş endotel yapısı ve inflamasyon aterosklerotik olayın başlamasında ve ilerlemesinde önemli rol oynar. Arter intimasında plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoproteinlerin birikmesine karşı karmaşık bir inflamatuvar ve fibroproliferatif yanıtın meydana gelir. (Hansson and Nilsson 2003)

Aterotromboz, aterosklerotik zeminde gelişen tromboz olayı olarak tanımlanır.(Özgen ve Yılmaz 2001, Tokgözoğlu 2002,)Tromboz, trombosit aktivasyonu ve agregasyonu sonucu gelişen aterosklerozun en önemli komplikasyonudur. Plaktaki trombotik olaylar, damarlarda tıkaçıcı lezyonların oluşmasına sebep olarak akut iskemik semptomlara yol açan klinik durumları oluşturur. Ateroskleroz ve tromboz olarak adlandırılan bu iki ayrı süreç birbiriyle sıkı bir etkileşim içindedir ve aterotromboz olarak tanımlanır.

2.1.1 Ateroskleroz Epidemiyolojisi

Koroner aterosklerotik hastalıkların (KAH) tedavisinde devam eden gelişmeler dolayısıyla giderek daha ileri yaşlarda görülmesine rağmen insanlar bu hastalıklar nedeniyle ölmeye devam etmektedirler. Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 1998 yılı itibariyle iskemik kalp hastalığına bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin %13,7'sinden sorumludur ve her iki cinsiyette bir numaralı ölüm sebebinin oluştururlar.

Uzun yıllardır aterosklerozun en erken lezyonu olan yağlı çizgilenmenin erken çocukluk döneminde aortada görüldüğü bilinmektedir. Ancak bugün aterosklerozun fetal gelişme döneminde, özellikle hiperkolesterolemisi olan annelerin fetüslerinde başladığı biliniyor. Bu nedenle, bu hastalığın tehlikeli sonuçlarının önüne geçebilmek için yaşam boyu çaba harcanması gerekmektedir.(Jamrozik 2003)

Etiyolojik, patofizyolojik, klinik ve epidemiyolojik açılardan karmaşık olmasına rağmen ateroskleroz önlenabilir bir hastalıktır. Temel klinik çalışmalar aterosklerotik klinik olayların insidansının çok fazla varyasyon gösterdiğini ortaya koymaktadır. Örneğin orta yaştaki erkeklerde akut miyokard infarktüsü (AMI), aynı yaştaki kadınlara göre 3-4 kat daha fazladır. Aterosklerotik hastalıkların insidansı nispeten kısa süreler içerisinde hem olumlu hem de olumsuz yönde radikal olarak değişebilmektedir. Bu değişiklikler sadece genetik faktörlerle açıklanamayacak kadar hızlı ve sıktır. Bu da akla çevresel yada davranışsal değişikliklerin etkilerini getirmektedir. Tüm popülasyonlarda yapılan çalışmalar, aterosklerotik hastalıkların yükünü azaltmaya yönelik programların planlanması ve değerlendirilmesine yöneliktir. Bu çabaların nerelerde yoğunlaşması gerektiğini belirlemek için, aterosklerozun modifiye edilebilir risk faktörlerini ve bunların toplum içerisinde nasıl dağıldığını anlamak gerekir.

2.1.2 Ateroskleroz Risk Faktörleri

Aterosklerozla ilgili olarak yapılan çalışmalarda ve çok değişkenli analizlerde risk faktörü olarak beliren faktörlere major risk faktörleri denir. Major risk faktörleri popülasyondaki risk artışının %90'ından sorumludur.(Türk Kardiyoloji Derneği Klavuzu 2002, Framingham Heart Study 2002)

Tablo 1. Ateroskleroz risk Faktörleri

Geleneksel Faktörler		Yeni Risk Faktörleri
Sabit faktörler	Modifiye edilebilen	
Yaş	Sigara	C-Reaktif Protein
Aile hikayesi	Hipertansiyon	Homosistein
Etnik köken	Hiperlipidemi	Lipoprotein-a
Cinsiyet	Diyabet, insulin rezistansı	Fibrinojen
	Obesite	Fibrin
	Sedanter yaşam	D-Dimer
	Mental stress,depresyon	Hsp 60

Major Risk Faktörleri

- 1. Yaş:** Amerikan Kalp Birliği klavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üstünde, kadınlarda 55 yaş ve üstünde olmak üzere önemli bir risk faktörüdür. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2003 Hipertansiyon Klavuzu'nda ise risk faktörü olarak erkeklerde 55 yaş ve üstü, kadınlarda 65 yaş ve üstü alınmaktadır.
- 2. Cinsiyet:** Erkek cinsiyet birçok çalışmada başlı başına bir risk olarak belirmektedir. Aterosklerotik damar hastalığı erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat fazladır.
- 3. Aile hikâyesi:** Ailede veya 1.derece akrabalarından erkek olanlarda 55 yaşın, kadın olanlarda 65 yaşın altında koroner arter hastalığının bulunması major risk faktörü olarak kabul edilir. Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı öyküsü olanlarda erken ateroskleroz riski 12 kat fazladır.
- 4. Sigara:** En önemli düzeltilebilen risk faktörüdür.Endotel fonksiyonlarını bozar, HDL düzeylerini düşürür, kan fibrinojen düzeyini ve trombosit fonksiyonlarını arttırır, sekonder polisitemiyi arttırır. Bu etkilerle

protrombotik bir etki oluşturur. Sigara içmeyenlerde dahi pasif içiciliğin koroner riski arttırdığı gösterilmiştir.(He et al 1999)

Sigara, MI yanında ani ölüm, aort anevrizması, periferik damar hastalığı, iskemik inme riskini de artırır. Bu etkiler doz bağımlıdır ve 1 ile 4 sigaradan başlayarak risk artmaktadır. Sigaranın bırakılmasıyla koroner risk 36% azalmaktadır (Critchly and Capewell 2003)

5. **Hipertansiyon:** Epidemiyolojik çalışmaların çoğu sistolik ve diastolik kan basıncının koroner riski arttırdığını göstermiştir. Bilinen hastalığı KVKH olanlarda mortalite ve inmeyi artırıcı etkisi daha belirgindir. (Staessen et al 2000)Framingham çalışmasında yüksek-normal (sistolik 130-139 mmHg, diastolik 85-89 mmHg veya her ikisi) kan basıncının riski iki kat arttırdığı gösterilmiştir.(Vassan et al 2001) Diastolik kan basıncında 11 mmHg, sistolik kan basıncında 20 mmHg düşüşle inmede 63 %, KAH riskinde 46% düşüş izlenmektedir.
6. **Hiperlipidemi:** Serum kolesterolü yüksekliği ile aterosklerotik damar hastalığı gelişimi arasında sürekli, dereceli ve kuvvetli bir ilişki olduğu yapılan çok sayıda epidemiyolojik çalışmada gösterilmiştir. Aterosklerozda lipidlerin rolü hakkında bildiklerimiz diğer risk faktörleri hakkında bildiklerimizden bir hayli fazladır. Kolesterol hipoteziyle birlikte LDL- K 'nın (düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol) en aterojenik lipoprotein olduğu bilinmektedir. LDL'nin yüksek oluşunun önemi ve LDL'nin düşürülmesinin yalnızca KAH riskini azaltmadığı aynı zamanda KAH morbidite ve mortalitesini, bazı vakalarda, total mortaliteyi anlamlı olarak azalttığı ortaya çıkarılmıştır. 2001'de yayımlanan NCEP-ATP III (National Cholesterol Education Programme-Adult Treatment Panel III) kriterlere göre total kolesterol <200 mg/dl olması normal, >240 mg/dl yüksek olarak benimsenmiştir. HDL kolesterolün erkekte <40 mg/dl, kadında <50 mg/dl olması düşük, HDL kolesterolün >60 mg/dl olması yüksek olarak değerlendirilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin 2003'te yayımladığı Avrupa Klavuz'undaki lipid değerleri ise biraz farklıdır: Total kolesterol <190 mg/dl (5 mmol/L) ve LDL

<115 mg/dl (3 mmol/L) düşük olarak değerlendirilir. KKH ve diyabeti olanlarda; totalkolesterol <175 mg/dl (4,5 mmol/L), LDL <100 mg/dl (2,5 mmol/L) olması gerektiği belirtilmiştir. HDL'nin erkeklerde <40 mg/dl (1.0 mmol/L), kadınlarda <46 mg/dl (1.2 mmol/L) olması ve trigliseridlerin >150 mg/dl (1.7 mmol/L) olması artmış KKH riskiyle ilişkilidir.

TEKHARF çalışmasında Total kolesterol/HDL oranının 5'den yüksek olmasının gelecekteki koroner olayların en iyi öngördürücülerinden biri olduğu gösterilmiştir.

- 7. Diabetes Mellitus ve Metabolik Sendrom:** Diyabet varlığı koroner kalp hastalığına eşdeğer olarak görülmektedir. Kardiyovasküler riski 2-8 kat arttırmaktadır. KVH risk klinik diyabet görülmeden önce başlamaktadır. İnsülin rezistansı KVH açısından major risk faktörü olarak görülmektedir.

Hipertrigliseridemi, insülin rezistansı, glukoz intoleransı, düşük HDL, mikroalbuminüri, santral obesite, hipertansiyon olarak tanımlanan **metabolik sendrom** da risk faktörü olarak değerlendirilmektedir. NCEP ATP III klavuzuna göre belirtilen kriterlerden üçünün olması metabolik sendrom olarak tanımlanır. Bu kriterler; glukoz intoleransı (>110 mg/dl), hipertrigliseridemi (>150 mg/dl), düşük HDL (kadınlarda <50 mg/dl, erkeklerde <40 mg/dl), yüksek kan basıncı (>130/85 mmHg) ve santral obesite (kadınlarda bel çapı >88 cm, erkeklerde >102 cm) varlığıdır. Kuopio'nun İskemik Kalp Hastalığı Risk Faktörü çalışmasında metaboliksendromu olan hastalar, kardiyovasküler ve tüm nedenlere bağlı artmış mortalitegöstermiştir.(Lakka et al 2002)

Minör Risk Faktörleri arasında obesite, fizik aktivite azlığı, hipertrigliseridemi ve stressli kişilik yapısı sayılabilir.

2.1.3 Yeni Aterosklerotik Risk Faktörleri

Kan lipidlerinin önemine rağmen myokard infarktüslerinin yarısı belirgin hiperlipidemisi olmayanlarda görülmektedir. 120.000 hastanın dahil edildiği bir

çalışmada erkeklerin %15'inde, kadınların %19'unda hiç bir klasik risk faktörü olmadığı görülmüştür.(Khot et al 2003)Vasküler risk belirlenmesinin geliştirilmesine ihtiyaç duyulmaktadır ve bu yüzden yeni risk faktörlerinin tanımlanabilmesi amacıyla bir çok çalışma yürütülmektedir.

Homosistein

Metionin metabolizması ile ilgili kalıtsal hastalıklar, ciddi hiperhomosisteinemiye (plazma düzeyi $>100 \mu\text{mol/L}$) neden olarak erken aterotromboz ve venöz tromboemboli riskini ciddi olarak arttırır.

Toplumda hafif ve orta dereceli hiperhomosisteinemi (plazma düzeyi $> 15 \mu\text{mol/L}$) folik asitin diyetle alınımının yetersiz olmasına bağlı olarak sık görülmektedir. Metotoksat ve karbamazepin gibi folat antagonisti tedavisi alınmasına ve (Jacques et al 2001)hipotiroidizm veya böbrek yetersizliği nedeniyle bozulmuş homosistein metabolizmasına bağlı olarak homosistein seviyeleri yükselebilir.

Yeni klavuzlar homosistein düzeyinin rutin ölçümünü desteklenmemektedir. Daha önceki yapılan çalışmalarda plazma homosistein düzeyiyle koroner risk arası pozitif ilişki bildirilmiş olmasına rağmen bu çalışmalardaki sonuçlara gereğinden fazla değer verilmiş ve MI sonrası riskle neden sonuç ilişkisinin bulunmadığı görülmüştür.(Walds et al 2002)Yakın zamanda yapılan 'İnmeden Korunmada Vitamin Tedavisi' çalışmasında folik asit tedavisi ile homosistein düzeyinde orta derecede azalmanın damarsal sonlamımlar üzerine etkisi bulunmamıştır. (Toole et al 2004)Homosistein düzeyinin tespiti; geleneksel risk faktörleri olmayan, böbrek yetmezliği, erken ateroskleroz, genç yaşta ailede MI öyküsü veya inme öyküsünün bulunduğu özgün hasta populasyonlarında uygun olabilir. Sekonder koruma çalışmalarında yükselmiş homosistein düzeylerinin kötü prognozla ilişkili olduğunu gösterilmiştir. (Al-Obaidi et al 2000)

Fibrinojen ve D-Dimer

Plazma fibrinojen düzeyi platelet agregasyonunu ve kan akışkanlığını etkiler, plazminojen bağlanmasıyla etkileşir ve trombinle beraber pıhtı oluşumunun son basamağını yönlendirir. Fibrinojen; yaş, obezite, sigara, diabet, LDL kolesterol düzeyi, alkol kullanımı, egzersiz düzeyi ve ters olarak HDL düzeyi ile ilişkilidir. (Margaglione et al 1998)

Fibrinojen CRP gibi bir akut faz reaktanıdır ve inflamatuvar yanıtla artar. Gothenburg ve Framingham kalp çalışmalarında fibrinojen düzeyi ile gelecek kardiyovasküler risk arasında anlamlı pozitif ilişki saptanmıştır. (Wilhelmsen et al 1984, Ma et al 1999)Fibrinojen ölçüm ve standardizasyonun yetersiz olması, bir çok çalışmada CRP'ye göre prediktif değerinin daha az olması (Ridker et al 2001), fibrinojenin düşürülmesinin klinik sonuçlarına etkisinin araştırıldığı çalışmalarda yararının tespit edilememesi nedeniyle fibrinojenin klinikte değerlendirilmesi sınırlı kullanım alanı bulmuştur.

Fibrin D-dimer, dolaşımdaki fibrin döngüsünün genişliğini yansıtır. Klinikte D-dimer'in arteriyel trombozu öngörmede kullanılması sınırlıdır. Şüpheli venöz tromboemboli değerlendirilmesinde güçlü klinik kullanıma sahiptir. (Wells et al 2003)

Fibrinolitik sistem belirteçleri; Plazminojen aktivatör inhibitörü-1 (PAI-1), doku plazminojen aktivatörü (tPA) arasındaki dengesizlik bozulmuş fibrinolizise neden olur. PAI-1 düzeyleri sabah saatlerinde tepe yapar. Sabahları platelet aktivitesinde artma ile beraber PAI-1'in artmasıyla hipofibrinolitik bir durum oluşur. Myokard infarktüsünde sabah saatlerindeki artmış riske katkıda bulunur.

Viseral obesite PAI-1 üretiminin artışına neden olur. İnsülin rezistansına hipofibrinolizeşlik eder.

Metabolik sendrom durumunda PAI-1 düzeyleri CRP gibi kardiyak olayların ve tip 2 diyabet gelişiminin öngörücüsüdür.(Festa et al 2002)Fibrinolitik belirteçlerin geleneksel risk faktörlerine ek olarak kullanımını destekleyen data bulunmamaktadır. PAI-1 aktivitesinin direkt ölçülmesi klinikte zordur ve özel antikoagülanlar, flebotomi tekniği gerektirir.

Lipoprotein-a

Apo(a) proteinine disülfid köprüsüyle bağlı LDL partikülü ve apo B-100 bileşimi içerir. Lipoprotein(a) ile plazminojen arasındaki homoloji, lipoproteinin endojen fibrinolizisini inhibe edebileceği olasılığını ortaya çıkarmıştır. Yeni çalışmalar lipoprotein(a)'nın doku faktörü yoluna bağlanarak inhibe ettiğini ve PAI-1 sentezini arttırdığını göstermektedir. (Caplice et al 2001)

27 prospektif çalışmanın metaanalizinde lipoprotein düzeyleri yüksek olan bireylerin 1.6 kat artmış riske sahip olduğu ortaya çıkmıştır. (Danesh et al 2000)Lipoprotein(a)'nın risk belirteci olarak klinikte kullanımı hiperfibrinojenemi veya homosistein düzeyi artışının eşlik ettiği durumlar, bilinen koroner arter hastalığı veya renal yetmezliği olan hastalar, tip 2 diyabet veya hiperlipideminin bulunduğu yüksek riskli gruplarda kullanımının yararlı olduğuyla ilgili çalışmalar bulunmaktadır. (Cartin et al 2002, Koschinsky and Marcovina 2003)

2.1.4 Ateroskleroz Etyopatogenezi

Ateroskleroz Hipotezleri

Aterosklerozun oluşması ile ilgili olarak yıllardır çeşitli teoriler öne sürülmüştür. Son olarak kabul edilen hipotez damar duvarında gelişen inflamasyonun ateroskleroza başlattığı ve ilerlettiğidir.

Lipid hipotezi: 1913'te Anitschow tarafından ortaya atıldı. Aterosklerozun damar duvarında lipid birikmesi ile oluştuğu gösterildi. Bu teori lipidleri yüksek olanlardaki ateroskleroza izah edebilir.

Trombojenik hipotez: Bu hipoteze göre; aterosklerotik lezyonlar, luminal trombüsün arteriyel duvarın içine yavaş yavaş girmesiyle oluşur. Bu hipotez immatür damarlardaki ilerlemiş lezyonları izah etmez. Oysa trombüs, sebep değil bir sonuçtur.

Hasara Yanıt Hipotezi: 1856'da Virchow tarafından ileri sürüldü. Aterosklerozla ilgili dejeneratif değişikliklerin hasara karşı arteriyel intimanın iyileşme şeklindeki yanıtı sonucunda oluştuğuna inanıldı.

Modifiye hasara yanıt hipotezi: 1973'te Russel Ross ve John Glomset hasara yanıt hipotezini modifiye ettiler. Endotel yaralanması veya hasarına karşı aşırı damar düz kası hücresi proliferasyonu sonucunda, aterom plağın oluşumu gösterildi. Bu hipotez daha sonra revize edildi: Endotel disfonksiyonun aterosklerozun temelinde rol oynadığı fark edildi. Bu hasar yapıcı ajanların risk faktörleri (DM, hiperlipidemi, okside LDL, hipertansiyon, sigara) olduğu bilinmektedir.

İnflamasyon Teorisi: Son çalışmalar, Ross'un hipotezinin devamı olarak, *endotelial disfonksiyonun* ateroskleroz temelinde rol oynadığını; fakat inflamasyonun aterosklerozun her basamağında en göze çarpan özellik olduğunu

göstermiştir. Bu sürecin merkez rolünü alan hücreler; *endotelial, inflamatuvar* ve *düz kas* hücreleridir. Endotelial disfonksiyon; endotelin bariyer olma özelliğini, seçici geçirgenliğini ve antitrombosit yapısını bozar. Bunun sonucunda gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar dizisi aterosklerotik plağın oluşmasına neden olur. Endotelde gevşeme ile kasılma, pro-trombojenite-antitrombojenite, proliferasyon-antiproliferasyon arası denge bozulur.

Sıçanlarda uygulanan genetik çalışmalar, ateroskleroz basamaklarının anlaşılmasında çok önemli ilerlemelere yol açmıştır. Hiperkolesterolemi gibi aterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanında ilk saptanan değişiklikler subendotelial intimada serum lipidlerinin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeyleri yükseldiği zaman çok miktarda LDL endotelden geçerek intimaya girer. Bu bölgede mikrodamarlar yetersiz olduğu için LDL'nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL partiküllerinin parçalanmasını içeren bir seri modifikasyona uğrar. LDL'nin oksidasyonu ile ortaya çıkan modifiye lipidlerden bazıları endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol oynayabilir.

Çeşitli inflamatuvar uyarılar ve okside LDL ile aktive olmuş endotel hücreleri, aktive T hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar; adezyon moleküllerini (VCAM-1, ICAM-1, 2), sitokinleri (IL-1, IL-6, IL-4, TNF α), kemokinleri (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörlerini (PDGF, FGF) salgırlar. Endotel hücreleri tarafından salınan lökosit adezyon molekülleri monosit ve T hücrelerinin endotele yapışmasını sağlar. Damar hücresi adezyon molekülü-1 (VCAM-1), monositler ve T lenfositleri için bir reseptördür. VCAM-1 erken aterogenezde sadece aterom plaktaki monosit ve T hücrelerinden salınan integrin (VLA-4) ile etkileştiği için önemlidir. (Hansson et al 2002)

Selektinler bir başka grup lökosit adezyon molekülleridir. E-selektin (endotelial selektin) polimorfonükleer lökositlerin çağrılmasını sağlar. P-selektin (platelet kaynaklı) ateroskleroza lökositlerin çağrılmasında daha ve lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanma hareketi yapmalarında etkilidirler. Endotel yüzeyine yapışmış lökositlerin migrasyonunu, endotelden geçişini kemokinler sağlar.(Luster 1998)Kemotaktik sitokinlerin uyarıları mononükleer hücrelerin endotel tabakasından subendotelialintima içersine göçünü başlatır.Monosit kemokin proteini-1 (MCP-1) endotelden okside LDL ve çeşitli uyarılarla salınır.

IL-6, esas olarak prokoagulan sitokindir. Fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitörü tipi, CRP düzeylerini artırır. Salgılanan kemotaktik maddelerle lezyonlu alana göç eden monositler inflamatuvar sitokinler salgılar. IL-1, TNF α , CRP gibi sitokinler, adezyon moleküllerinin salınımını artırır ve endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olurlar ve trombojenisiteyi arttırırlar. CRP aynı zamanda monositleri uyararak koagülasyonda rol oynayan doku faktörü salınımını artırır.

Endotel kaynaklı Nitrit Oksit (NO) salınımı hasarlı damar bölgesinde azalır. KVH gelişimiyle NO üretiminin azalması yakından ilişkilidir. NO; trombositlerin damar duvarına tutunmasını, agregasyonunu, lökositlerin endotele tutunmasını, vazokonstriksiyonu ve düz kas hücresi proliferasyonunu baskılar. CRP, NO üretimini baskılar. Böylece NO azalması protrombotik, proinflamatuvar olaya katkıda bulunur.

Endotele tutunduktan sonra subendotelial alana göçeden monositler burada makrofaja dönüşürler. Bu süreç, aktif edilmiş damar hücreleri tarafından üretilen monosit-koloni stimüle edici faktör (M-CSF) tarafından başlatılır. Makrofajlar okside LDL'yi fagosite ederek köpük hücresine dönüşür ve yağlı çizgilenmeyi başlatırlar. Yağlı çizgilenme esas olarak sağlam endotelde köpük hücrelerinin, bir miktar T hücresi ve ekstrasellüler kolesterolle birlikte birikmesidir.

Klasik LDL reseptörü dışında çeşitli moleküller; 'scavenger reseptör', çöpçü reseptörler denilen moleküller, köpük hücre oluşumuna neden olan fazla miktarda lipid alınımını sağlarlar.(Sakaguchi et al 1998) Diğer modifiye lipoproteinlere bağlanan ve köpük hücresi oluşumuna katılan moleküller; CD36 ve macrosialin'dir.

Makrofajlar aterosklerotik hücre birikiminde en çok bulunan hücrelerdir. Köpük hücreleri sadece lipid rezervuarı olarak görev yapmaz. Bu hücreler aynı zamanda proinflamatuvar araçlar, sitokinler, kemokinler, PDGF ve superoksit anyonu gibi okside ajanlardan zengindir. Bu araçlar inflamasyonu başlatır ve lezyonun progresyonuna katkıda bulunur. Aynı zamanda aktive T ve mast hücreleri de endotele tutunurlar. Bütün hücreler lipid havuzundan oluşan fibröz kılıf ile kaplı ateromatöz lezyonun oluşumuna katkıda bulunurlar. Bu hücreler metalloproteinazların üretimini sağlar. Bu proteolitik enzimler kollajenin parçalanmasına ve fibröz kılıfın bozulmasına neden olur; doku faktörü ve ateromatöz yıkıntının kanla temasını sağlayarak tromboz oluşumunu destekler.

Son yıllarda sıçanlarda uygulanan genetik çalışmalar, ateroskleroz basamaklarının anlaşılmasında çok önemli ilerlemelere yol açmıştır. Hiperkolesterolemi gibi aterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanında ilk saptanan değişiklikler subendotelyal intimada serum lipidlerinin ve endotel yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazmada düşük dansiteli lipoprotein (LDL) düzeyleri yükseldiği zaman çok miktarda LDL endotelden geçerek intimaya girer. Bu bölgede mikrodamarlar yetersiz olduğu için LDL' nin intimadan eliminasyonu sınırlıdır. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL partiküllerinin parçalanmasını içeren bir seri modifikasyona uğrar. LDL'nin oksidasyonuyla ortaya çıkan modifiye lipidlerden bazıları endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol oynayabilir.

T hücreleri de makrofajlar gibi arterin intimasına aktive olmuş endotele bağlandıktan sonra girerler. Tanıdıkları antijen bulunursa T hücreleri oluşan lezyonun içerisinde tekrar aktive olabilirler. T hücrelerinin aktive olması doğal immun yanıtı başlatır. İnsanda, T hücrelerinin plaktan izole edilmesi ve klonlanması, bunların önemli bir bölümünün okside LDL'yi tanıdığını göstermiştir. Ateroskleroz için okside LDL'ye ek olarak diğer bazı antijenler de bu immun yanıtı uyarırlar. Isı şok proteini 60 (HSP 60), beta-2 glikoprotein 1b, okside LDL, *Chlamydia pneumoniae* proteinleri gibi bazıları sadece T hücre bağımlı antijenler olarak görev yapmazlar, aynı zamanda inflamasyonu başlatmak üzere direkt olarak makrofajlar üzerine de etki ederler.

Aktivasyondan sonra üretilen T hücre sitokinleri, makrofajları, endotel ve düz kas hücrelerini aktive eden proinflamatuvar sitokinlerdir ancak aynı zamanda inflamasyonu baskılayabilir ve fibrozisi başlatabilirler. En önemli T hücre sitokini önemli vasküler aktivitesi bulunan gamma-interferondur. Gamma-interferon, makrofajları uyaran temel sitokindir. Aktifleşen makrofaj, tümör nekroz faktörü-alfa (TNF-a) ve interlekin-1 gibi inflamatuvar sitokinleri salgılar, proteolitik enzimleri açığa çıkarır ve büyük miktarlarda toksik oksijen ve nitrik oksit (NO) radikalleri üretir. Ayrıca TNF-a, prokoagülan aktiviteyi uyarır ve endotel yüzeyinde fibrinolitik ve antifibrinolitik faktörler arasındaki dengeyi değiştirir. Tüm bu etkiler ateroskleroza uyarır.

Yağlı çizgilenmenin klinik önemi yoktur. Ancak, bazı yağlı çizgilenmeler fibrin ve yağ içeren gerçek aterosklerotik plaklara dönüşürler. Bu durum, karakteristik olarak, hemodinamik zorlanma bölgelerinde olur.

Aterosklerozun kompleks plaklar haline dönüşmesinde düz kas hücreleri rol oynar. Düz kas hücreleri, subendotelyal aralığa göç ederler, bölünürler ve ekstrasellüler matriksi sentezlerler.

Aterosklerotik plak komplikasyonlarında düz kas hücrelerinin çoğalması kadar apoptozisi de rol oynar. Düz kas hücrelerinin birikimi hücre çoğalması ile ölümü arasındaki dengeye bağlıdır. İlerlemiş aterosklerotik plağın önemli kısmını hücre dışı matriks kısmı oluşturur. Düz kas hücrelerinden fazla miktarda kollajen üretimini sağlayan uyarılar; PDGF ve TGF-B'dir. Hücre dışı matriksin birikiminde de matriks moleküllerinin biyosentezinin matriks metalloproteinazlarla (MMP) dengesine bağlıdır. Hücre dışı matriksin MMP'larla yıkımından ortaya çıkan makromoleküller düz kas hücrelerinin media tabakasından intimaya göç etmesine neden olur. Sonuçta lezyonun lipid dolu çekirdeğini, endotelial yüzeyden ayıran fibröz bir şapka oluşur. Bu şapka, çevresinde kendi matriksinin kalın tabakaları bulunan uzun düz kas hücrelerinden oluşur.

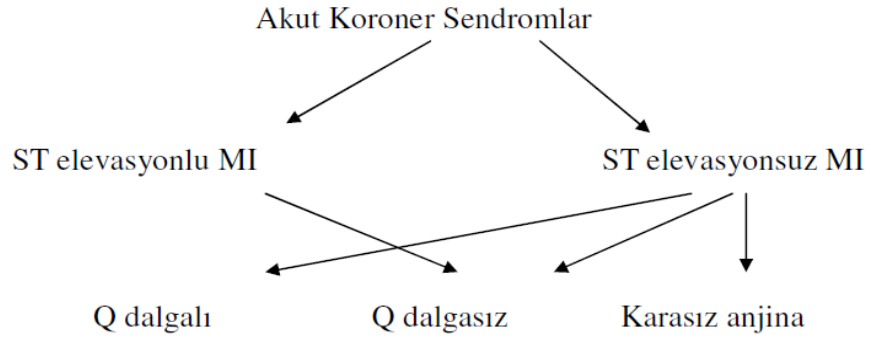
Fibröz şapka oluşumunu başlatan uyarılar, muhtemelen düz kas aktivasyonunu uyararak etki ederler. Bundan sonra hücre göçü, proliferasyonu ve hücrelerin kollajen ve proteoglikan sentezi devam edecektir. Düz kas aktivasyonunu uyaran faktörler olarak; temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve PDGF üzerinde durulmuştur. Bu nedenle, yağlı çizgilenmeden fibröz plağa dönüşüm ile ilgili akla yakın bir senaryo, hemodinamik stresin ve/veya inflamatuvar aktivasyonun, trombositler ve/veya makrofajlardan PDGF salınımına neden olmasıdır. Bu durum, düz kas hücrelerinin göç etmesini, bölünmesini ve fibröz şapkayı oluşturmasını uyarır. (Hansson and Nilsson 2003)

2.2 Akut Koroner Sendromlar ve Akut Myokard İnfarktüsü

2.2.1 Akut Koroner Sendrom (AKS) Tanımı

Koroner kan akımında ani azalma sonucu meydana gelir. En sık neden koroner aterosklerozun sebep olduğu trombozdur. Bu durum vazokonstriksiyonla

beraber olabilir ya da olmayabilir. Klinik prezentasyon ve sonuç; darlığın yerine, myokard iskemisinin ciddiyetine ve süresine bağlıdır. AKS Şekil 1'de özetlenmiştir.



Şekil 1. Akut koroner sendromların şematik çizimi

2.2.2 Akut Myokard İnfarktüsü Patogenezi ve Patofizyolojisi

Akut koroner sendromlar; aterosklerotik plakların, çeşitli faktörler nedeniyle rüptürüne bağlı olarak gelişen tam tıkaçıcı veya daraltıcı tromboz sonucu oluşur.

ST segment yükselmeli myokard infarktüsünde (STEMI) tıkaçıcı ve persistan tromboz hakimdir. Ölümcül koroner trombüslerin çoğunun (2/3-3/4) sebebi, zedelenebilir (hassas) bir plağın yırtılmasıdır. Plak erozyonu gibi diğer mekanizmalar geri kalan trombüslerin oluşumunu açıklar. Genellikle yüksek dereceli stenozlarda görülen bir durumdur.

Epikardiyal arterlerdeki yavaş ilerleyen yüksek dereceli stenozlar tam oklüzyona neden olabilirler fakat genellikle STEMI'ı başlatmazlar. Bunun olası nedeni ise bu lezyonların zaman içinde zengin bir kollateral oluşturmalarıdır. Akut koroner sendromlarda angiografik olarak sorumlu lezyon genelde %50'nin altında darlık gösterir.

Bazı hastaların bilinen geleneksel risk faktörleri dışında plak yırtılmasına sistemik yatkınlıkları bulunur. (Falk et al 1995) Plak yırtılması sonucunda sistemik kanla plak materyallerinin teması sonucu; platelet aktivasyonu, agregasyonu, trombin oluşumu ve en son trombüs görülür.(Davies 2000)Oluşan trombüs kan akımını engeller ve O₂ sunumu ile O₂ talebi arasında denge bozulur. AKS oluşumunda rol oynayan faktörler Şekil 2'de özetlenmiştir.



Şekil 2. Akut Koroner Sendromların Patogenezini

(KV: kardiyovasküler, NO: nitrik oksit, ACE: angiotensin konverting enzim, PDGF:platelet kaynaklı growth faktör, ICAM: intrasellüler adezyon molekülü, VCAM: vasküler, MCP-1: makrofaj kemotaktik faktör-1, PGI₂: prostoglandin , CNP: c tip natriüretik peptit,TGF: transforming büyüme faktörü)

Matriks bileşenlerinin dengesinin bozulması plak yırtılmasında son zamanlarda öne sürülen bir hipotezdir. Matriks bileşenlerinin özellikle fibriler kollajenin yıkılmasına matriks-parçalayıcı metalloproteinazlar (MMP) neden olur. MMP aterosklerotik plaktaki makrofajlar, köpük hücreleri ve az miktarda düz kas hücreleri ve endotel hücreleri tarafından salınır. (Galis et al 1995, Prediman 2003)

Hassas plakların yapısal özellikleri, stress durumları (intraluminal basınç artışı-SKB artma, taşikardi), fibröz kılıfın omuz bölgesine yakın plak bölgeleri plak yırtılmasında etkili faktörlerdir. (Malek et al 1999)Fizyolojik parametreler; SKB, kalp hızı, kan vizkozitesi, PAI-1 düzeyi, plazma kortizol düzeyi, epinefrin düzeyleri stress sonunda yükselir ve tromboza yatkınlık sağlarlar. Bu parametrelerin sirkadiyan (24 saatlik) ve mevsimsel değişiklik göstermesi; STEMI'nun erken sabah saatlerinde, kış aylarında, doğal afetlerden sonra olmasını açıklar. (Kloner and Leor 1999)

Yırtılmaya eğilimli plakların morfolojik özellikleri farklılıklar göstermektedir.(Falk et al 1995) Tablo 2'de hassas plakların özellikleri gösterilmiştir.

•Geniş plaklar, pozitif (dışa doğru büyümeye eğilimli)
remodeling

- Geniş plaklar, pozitif (dışa doğru büyümeye eğilimli)
remodeling
 - Lipid içeriği plak hacminin \geq %40 (serbest kolesterol kristalleri, kolesterol esterleri, okside lipidler, doku faktörü)
 - İnflamatuar hücre (monosit-makrofaj, T-lenfosit, mast hücre) sayısının fibröz çatı ve adventisyada artması
 - Düz kas hücresi ve kollajen içeriği azalmış ince fibröz başlık
 - Artmış yeni damarlanma
-

ST elevasyonlu MI ile başvuran hastaların %75'inde Q dalgaları oluşurken %25'inde Q dalgası oluşmaz. Transmural olmayan enfarktler genellikle daha önceden ciddi darlık bulunan infarkt ile ilişkili lezyonlardan kaynaklanır. Ciddi lezyonlar transmural infarkt oluşmasını engeller. Daha az ciddi hassas plakların yırtılmasıyla ST elevasyonlu MI ve transmural infarktler oluşur.

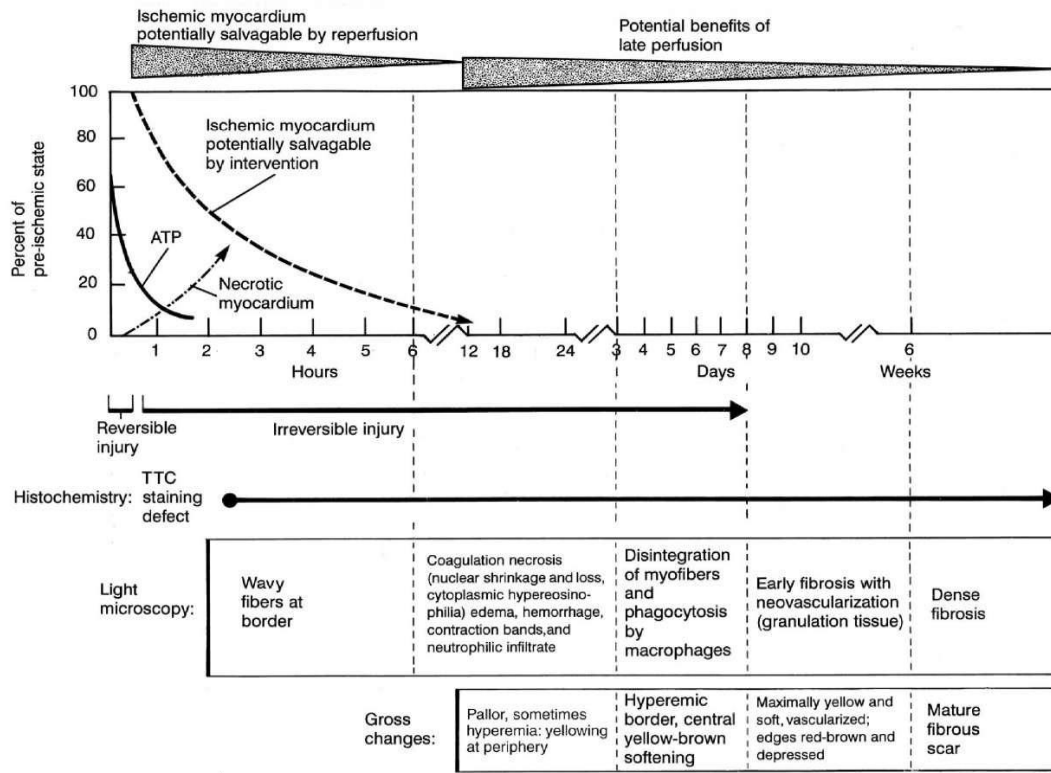
Yeterli kollateral ağın olması nekrozu önler ve klinik olarak *sessiz koroner oklüzyon* epizodlarına sebep olur.

İskemiden geri dönüşümsüz infarkta giden değişiklikler 15-20 dakikadan sonra başlar. Şekil3'de zamana karşı myokard nekrozu gelişmesinin ilişkisi gösterilmiştir. Bu erken evrede reperfüzyon yapıldığında nekroz gelişimi önlenir. **Kurtarılmış myokard dokusu** yani nekroz alanı/risk altındaki doku; koroner arterin tıkanma süresine, myokard O₂ tüketim seviyesine, kollateral kan akımına bağlıdır. Erken reperfüzyon sağlanan myokard infaktüslü hücreler hücre içi proteinleri (serum kalp enzimleri) hızla dışarı salgırlar ve CK-MB, Troponin T ve I'nin kanda erken zirve yapmasına neden olurlar.

STEMI ile başvuran hastaların otopsi sonuçlarına göre %75'inde birden fazla koroner arterlerde ciddi lezyon (%75 darlık) tespit edilir. Yarısında ise 3 damar hastalığı bulunmaktadır. Yaşayan MI'lı hastaların koroner angiografilerinde ise daha çok tek damar hastalığına rastlanır. İlk saatlerde yapılan koronerangiografide %90 total oklüzyon saptanır. Kronik total oklüzyon her zaman MI ile ilişkili değildir. MI oluşumunu, kollateral kan akımının bulunması ve diğer faktörler; lezyonun yeri, oluşma hızı, beslediği alanın genişliği, myokardın metabolizması belirler.

MI'lı hastaların %5'inde koroner arterler normaldir. Çözülmüş emboli, geçici platelet agregasyonu, uzamış koroner spazmı bu MI'lerinden sorumlu olabilir. MI öncesi koroner angiografi yapılmış hastalarda ciddi lezyonların bulunması, daha az ciddi lezyonları olanlara göre daha sık STEMI'a neden olsa da tam oklüzyonların çoğunluğu daha önceden tespit edilmiş %50'den daha az ciddi lezyonlarda görülmektedir. Bu bulgu,

STEMI'in daha önce rüptüre olmuş non-kritik, lipidden zengin plağın, aniden rüptüre olması sonucu oluştuğu savını desteklemektedir.



Şekil 3: Myokardial infarktüs başlamasıyla zamana bağlı gelişen biyokimyasal, histokimyasal bulgular. En üst şekilde tıkanmış arterin erken ve geç reperfüzyonu sonucu zamana bağlı gösterilmiştir. Yaklaşık V2 saatte çok ciddi iskemi olmasına rağmen geri dönebilir olduğu görülmektedir.(Schoen FJ 1997)

2.2.3. Akut Myokard İnfarktüsünün Doğal Seyri

Akut kalp krizinde tüm ölümlerin %30-50'si krizin birinci ayında olmaktadır. Bu ölümlerin yaklaşık yarısı da ilk 2 saat içinde görülür. (Armstrong et al 1972) Fibrinolitik tedavinin, primer perkütan koroner girişimin, aspirin kullanımının yaygınlaşmasıyla mortalite %25-30'lardan %6-7'lere kadar düşmüştür. Avrupa Kalp Araştırması sonuçlarına göre, ST segment yükselmesi gösteren akut koroner sendromlu hastalarda mortalite oranı ilk 1 ayda %8.4'dür. (Hasai et al 2002)WHO-MONICA araştırmacıları, koroner bakım için yeni tedavilerin geliştirilmesinin, toplum seviyesinde de koroner olaylarda ve 28 gün içindeki ölüm oranlarda azalmayla kuvvetli olarak ilişkili olduğunu göstermişlerdir. (Tunstall-Pedoe et al 1999)

2.3 C-Reaktif Protein (CRP)

C-reaktif protein, pnömokokal hücre duvarının C-Polisakkaritine bağlanan bir proteinden ismini alır.(Tillett and Francis 1930)CRP, beş 23kD'luk alt biriminden oluşan pentraksin ailesinden olup, insan doğal bağışıklık cevabında rol oynar.

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 belirtecidir. Akut inflamasyon uyarısından 6 saat sonra karaciğerden salgılanmaya başlar ve tepe düzeyine 50 saat sonra ulaşır. (Kushner et al 1978, Morrone et al 1988)

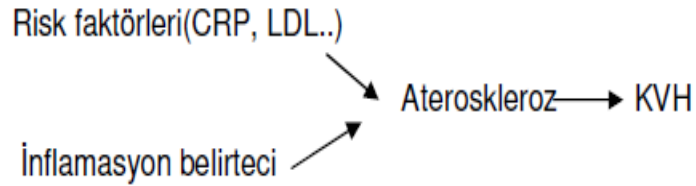
Endotel hücrelerini, adezyon molekülleri ve selektinleri salgılamaları amacıyla uyarılması gibi proaterojenik özellikleri vardır. (Pasceri et al 2000) IL-6 ve endotelin-1 salgılanmasını uyarır ve insan endotel hücrelerinde NO sentetazın

salınımını azaltır.(Venogopal et al 2002)Makrofajları aktive ederek sitokin ve doku faktörü salgılanmasını sağlar. (Zwaka et al 2001)Kalbin hasarlanmasıyla ve stent implantasyonu sonrası aterosklerotik plağın rüptürüyle serum düzeyi belirgin olarak artar.

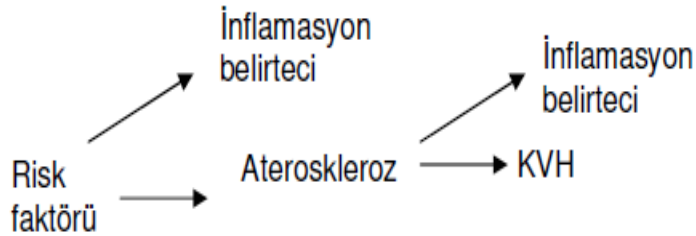
CRP damar vulnerabilitesini çeşitli mekanizmalarla etkiler. Adezyon moleküllerinin, endotelial PAI-1 salgılanmasının artmasını, endotelial NO aktivitesinin, makrofajlar tarafından LDL alınımının artmasını ve kompleman aktivasyonunun artmasını sağlar.

CRP'nin güçlü bir prediktif değeri olması; uzun yarı ömürlü olması, depo edilebilir olması, diurnal değişim göstermemesi, yaş ve cinsiyetten bağımsız olması gibi özellikleriyle açıklanabilir.(Meier-Ewert et al 2001)

Risk faktörü modeli



Risk belirteci modeli



Şekil 4. KVH'da İnflamatuar Belirteçlerin Rollerini İle İlgili Alternatif Yollar

Aterosklerotik olayın ilerlemesinde inflamasyonun önemi son yıllarda ortaya konmuştur. Şekil 4'te ateroskleroz gelişmesinde inflamasyon belirteçlerinin risk faktörü ve risk belirteci modelindeki rollerini gösterilmektedir. Patolojik olarak değerlendirildiğinde aterosklerozisin tüm evreleri; başlangıç, büyüme ve aterosklerotik plak komplikasyonları, hasara karşı inflamatuvar yanıt olarak değerlendirilebilir. Aterogenezisi uyaran sigara, hipertansiyon, lipoproteinler, hiperglisemi gibi risk faktörlerinin; monositlerin endotelial hücrelere tutunmasını sağlayan adezyon moleküllerinin ve monositlerin subintimal alana ilerlemesini sağlayan kemotaktik faktörlerinin salınmasını uyarıcı çeşitli etkileri vardır. Monositlerin makrofajlara dönüşümü ve kolesterol lipoproteinlerinin alınımı yağlı çizgilenmeyi başlatır. Devam eden hasar verici uyarılar makrofajların, mast hücrelerinin ve aktive T hücrelerinin aterosklerotik lezyon içine göç etmesine ve plağın büyümesine neden olur. Okside LDL düz kas hücrelerinin apoptozisle kaybına neden olan faktörlerden birisidir.

Makrofajlar tarafından salınan metalloproteinazlar ve diğer enzimler kollajenin parçalanmasına ve plak çatının incelmeye neden olur. Aterosklerotik plağın parçalanmasıyla aterojenik çekirdek kanla karşılaşır ve trombozu indükler. Aterogenezisin tüm basamakları inflamasyonun karakteristiği olan sitokinleri, biyoaktif molekülleri ve hücreleri içerir.

2.3.1 CRP ve diğer inflamatuvar belirteçlerin kullanımı

Bu patofizyolojik kavramlar devam eden iltihabi sürecin tanımlanması ve monitorize edilmesini sağlar. Okside LDL, interleükin-1, TNF-a, selektinler, IL-6 veya

diğer serum amiloid protein A(SAA), CRP gibi karaciğer kökenli proinflamatuvar (iltihabi olayı tetikleyici) risk faktörleri; inflamasyonu ölçmek için kullanılan belirteçlerdir. Bu inflamatuvar faktörler ateroskleroz dışında sistemik inflamasyonda da yükselebilmektedir.

Birçok epidemiyolojik çalışma inflamatuvar belirteçlerle (beyazküre sayısı, fibrinojen gibi) KVH arası ilişkiyi göstermiştir.(Yarnell et al 1991)Geniş popülasyonlu çalışmalar MONICA (MONItoring trends and determinants in Cardiovascular diseaseAugsberg center, Germany) (Koenig et al 1999)Toplumda ateroskleroz çalışması (Atherosclerosis Risk in Communities) (Folsom et al 2002), Kadınlar Sağlık Çalışması (the Women's Health Study) (Ridker et al 2002), Honolulu Kalp çalışması (Sakkinen et al 2002) and the NHANES (National Heart and Nutrition Examination Survey)(Ford and Giles 2000a, 2000b) sunulmuştur. Birçok çalışma hs-CRP ve KVH arasında doza bağımlı bir ilişki göstermiştir.

Yeni belirteçler, interlökin-6 ve SAA ile ilgili çalışmalar da benzer sonuçlar göstermiştir. hs-CRP yaş, total kolesterol, HDL, sigara ve BMI, diyabet, HT öyküsü, sigara, egzersiz düzeyi, ailede koroner arter hastalığına göre düzeltiğinde koroner olayların için bağımsız bir risk faktörüdür. (Ridker et al 1998, Ridker 2001)

İnflamatuvar belirteçlerin ateroskleroz yaygınlığı ile ilgili ilişkisinin araştırıldığı çalışmalarda (Dopler tarama ile karotislerin taranması, PET ile koroner kalsiyum miktarının tespiti gibi yöntemlerle) belirteçlerin düzeyi ile ateroskleroz yaygınlığı korelasyon göstermemektedir. İnflamatuvar belirteçler aterosklerotik kitleden ziyade aterosklerotik plağın başka özelliklerini ölçebilir. Bu özellikler makrofajların ve T lenfositlerin aktivitesi, plakta devam eden ülserasyon ve tromboz olabilir.

2.3.2 Diğerİnflamatuvar Belirteçlerin Kullanımı

Biasucci ve ark. AKS'lu hastaların %99'unda, **Cp** (*Chlamydia pneumoniae heat shock protein 60*) seropozitivitesi tespit edilmiştir. Bu oran kararlı anginalı hastalarda %20, normal insanlarda %0 olarak bulunmuştur. Bu protein insan ısı şok proteini 60 (human Hsp60) ile %85 homoloji göstermektedir. (Biasucci et al 2003) Bu protein umut verici bir tanısal araç olarak gözükmemektedir çünkü şimdiye kadar kararsız anginada 99% bulunan ve 99% özgüllük ve duyarlılık gösteren bir belirteç tespit edilmemiştir. Cp Hsp60 seropozitivitesi Cp immunglobulin G antikor titresi veya hsCRP ve troponin T düzeyleri ile ilişki göstermemektedir. Hsp60 enfeksiyonlar, inflamasyon ve AKS ilişkisini gösterebilir.

2.4 Akut Myokardİnfarktüsünün Yönetimi

2.4.1 Akut Myokardİnfarktüsünün Teşhisi

Myokard infarktüsü kalp kası hücrelerinin uzamış iskemi nedeniyle ölmesi olarak tanımlanır. Klinik, elektrokardiyografik (EKG), biyokimyasal ve patolojik özellikleriyle ilişkilendirilecek şekilde çok sayıda farklı açılardan tanımlanabilir. Avrupa Kardiyoloji Klavuzu, miyokard infarktüsünün evrensel tanımını şu şekilde yapmıştır;Kardiyak biyobelirteçlerde (tercihen troponin), en az bir değer üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması:

- İskemi belirtileri;
- Yeni veya tahminen yeni anlamlı ST-T değişiklikleri veya yeni Sol dal bloğu;
- EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi;
- Yeni oluşmuş canlı miyokard dokusu kaybının görüntüleme kanıtı veya yeni duvar hareket bozukluğu;
- Anjiyografi ya da otopsi ile intrakoronar trombüsün tespiti.

Kardiyak biyobelirteçler için kan alınmadan ya da kardiyak biyobelirteçler yükselmeden gerçekleşen, miyokard iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKGdeğişiklikleri veya yeni LBBB'nin eşlik ettiği kardiyak ölüm.

2.4.2 ST Elevasyonlu MI Teşhisi

J noktasında ölçülen ST-segment yükselmesi, 40 yaş altı erkeklerde ≥ 0.25 mV, 40 yaş üstü erkeklerde ≥ 0.2 mV veya kadınlarda V2-V3 derivasyonlarında ≥ 0.15 mV ve/veya diğer derivasyonlarda ≥ 0.1 mV [sol ventrikül (SoV) hipertrofisi veya sol dal bloğu (LBBB) yokken] bulunmalıdır. İnferiyormiyokardinfarktüsü hastalarında, eşlik eden sağ ventrikül infarktüsünü tespit etmek için sağ göğüs derivasyonların (V3R ve V4R) kaydedilmesi önerilir.

Benzer şekilde, V1-V3 derivasyonlarında ST-segment çökmesi, özellikle de terminal T dalga pozitifliği mevcutsa (ST-yükselmesi eşdeğeri) miyokard iskemisini akla getirir ve eşlik eden V7-V9 derivasyonlarındaki ≥ 0.1 mV ST yükselmesi ile doğrulanabilir.

EKG tanısı, derhal tedaviye başlanması gereken bazı olgularda daha güç olabilir. Bunlar: Dal bloğu: LBBB varlığında, akut miyokardinfarktüsünün EKG tanısı güçtür, ancak belirgin ST bozuklukları mevcutsa sıklıkla mümkündür. Tanıya yardımcı olmak için, bazı karmaşık algoritmalar öne sürülmüştür ancak bunlar tanısal kesinlik sağlamaz. Eşyönlü ST yükselmesinin varlığı (QRS yönü pozitif olan derivasyonlarda) tıkalı bir enfarkt arteri ile birlikte gelişmekte olan miyokardinfarktüsünün en iyi göstergelerinden biri gibi görülmektedir.

Tromboliz çalışmalarından elde edilen geçmiş veriler LBBB ve miyokardinfarktüsü şüphesi olan hastalarda reperfüzyon tedavisinin genel olarak faydalı olduğunu göstermiştir. Ancak, acil serviste değerlendirilen ve LBBB olan çoğu

hastada akut koroner tıkanıklık bulunmamaktadır ve birincil PKG gerektirmemektedir. Eski bir EKG, LBBB'nin yeni (ve böylece gelişmekte olan miyokardinfarktüsü şüphesi yüksektir) olup olmadığı konusunda yardımcı olabilir. (ESC guidelines 2012)

2.4.3 Biyokimyasal Belirteçler

İdeal bir kardiyak enzim yada protein tamamıyla kalbe özgün olmalıdır. Kalpte yüksek konsantrasyonda bulunmalı, kalp dışındaki dokularda ve dolaşımda saptanmamalıdır. Ayrıca miyokard hasarı ile erken yükselip yeterli süre serumda ölçülebilir seviyede bulunmalıdır. Ancak tekrarlayan miyokard hasarının saptanmasını engelleyecek kadar uzun kalmaması da önemlidir. Seviyesi miyokard hasarının derecesi ile orantılı olarak artmalıdır. Serumda varlığı ve miktarı ile hastanın sonlanımı arasında bir ilişki olmalıdır. Ölçüm yöntemi ucuz, kolay, hızlı ve kantitatif olmalıdır. Ancak bu özelliklerin tamamını içeren bir kardiyak enzim veya protein henüz tanımlanmamıştır.

Miyoglobin

Kalp ve iskelet kasında bol miktarda bulunan bir proteindir. AMI için duyarlı bir belirteçtir ancak özgüllüğü yoktur. Hasar sırasında kalp dokusundan hızla salınır ve böbreklerden hızlı itrah edilir. Hızlı kinetiği nedeniyle miyoglobin, akut bir olayın başlangıcından sonra erken dönemde (ilk 1-3 saat içinde) yükselir ve bu nedenle, kardiyak hasarın erken saptanması ve/veya ekarte edilmesi açısından güvenilir bir belirteçtir.

Kreatin kinaz ve Kreatin kinaz-MB (CK/CK-MB)

Kalpte yer alan total CK'ın %20'si MB formundadır. Bu da MI tanısında hassaslık ve özgüllüğe sebep olur. İskelet kasında ise %5 oranında bulunur. Bu nedenle travma ve inflamasyonlarda seviyesinin yükselmesi özgüllüğünü

azaltmaktadır. CK-MB'nin bir diğerkısıtlılığı da yüksek moleküler ağırlığı nedeniyle minör miyokard hasarını gösterememesidir.

Serum CK ve CK-MB'nin plazma aktivitesi AMI başlangıcından 4-8 saat sonra normal sınırlarını aşar. 20-24 saatte tepe değeri ve 48-72 saat içerisinde normal düzeylerine ulaşır. Ancak serum enzim tayini ile kesin MI tanısı için semptomların başlamasından itibaren 6-12 saat geçmesi gerekir. Total CK ve CK- MB düzeyleri infarktüs büyüklüğü ile koreledir ve prognozun önemli bir belirteçidir.

LDH

LDH'ın günümüzde tek kullanım alanı, geç dönemde başvuran, troponinleri pozitif, CK ve CK-MB düzeyleri normale dönmüş olan hastalarda akut-subakut MI ayırımını yapmaktır.

Troponinler

Troponin kompleksi ise 3 molekülden oluşmaktadır. Bunlar troponin T, I ve C'dir. Troponin C kalsiyumu bağlayarak kontraksiyon olayını başlatırken, troponin I aktini bağlar ve istirahat sırasında aktin-miyozin etkileşimini baskılar. Troponin T ise troponin kompleksinin tropomiyozine bağlanmasını sağlar. Düz kas hücrelerinde kontraksiyonu düzenleyen bir troponin kompleksi ise yoktur. Bu hücrelerde kontraksiyon miyozin hafif zincirinin fosforilasyonu ile düzenlenmektedir.

Troponin C iskelet kasında ve kalp kasında aynı genler tarafından kodlanmasına karşın troponin T ve I farklı genler tarafından kodlanmaktadır. Bu da troponin T ve I' yı ölçen farklı biyokimyasal yöntemlerin gelişmesine katkıda bulunmuştur.

Troponinlerin en önemli kullanım alanı AMI'ın erken tanısıdır. Yapılan çalışmalarda troponinlerin AMI'daki duyarlılık ve özgünlüğünün diğerkardiyak

enzimlerden daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Troponin T ve I'nın salınma kinetikleri birbirine benzemektedir. Her ikisi de AMI'dan sonraki ilk 3 saat içerisinde yükselmeye başlarlar ve nekrotik miyokard dokusundaki dejenere olmuş kontraktıl aparatıan salınmaya devam ederler. Troponin I'daki artış 7-10 gün, troponin T'deki artış ise AMI sonrası 10-14 gün devam eder. Bu uzamış süreler AMI' nün gecikmiş tanısında faydalıdır

Troponinlerin en önemli kullanım alanlarından biri de minör miyokard hasarının belirlenmesidir. Serumda rutin kullanımda olan konvansiyonel biyokimyasal göstergeler normal bulunurken kardiyak troponinlerin yükselmesi *minör miyokard hasarı* olarak tanımlanmaktadır.

2.4.4 Akut ST Yükselmeli Myokard İnfarktüsü Hastasına Yaklaşım

Akut myokard infarktüsü hastalarına morbidite ve mortaliteyi azaltmak amacıyla acil reperfüzyon tedavisi uygulanması gereklidir. Hastaların hızlı bir şekilde reperfüzyonun ilk saatlerde başladığında fayda çok ciddi olarak artmaktadır. Bu nedenle bu hastaları hızlı bir şekilde reperfüzyon yapılabilecek bir merkeze ulaştırılması gerektiği ACC/AHA 2013 klavuzunda vurgulanmıştır. Hastane öncesi acil personelin morfin, oksijen, nitrat, aspirini ampirik olarak uygulaması önerilmiştir.

Bireysel hiç bir çalışma hastane öncesi fibrinolitik tedavinin mortalitede azalmaya neden olduğunu göstermemiştir. Akut MI hastalarında hastane öncesi fibrinolitik tedavi ile Primer PKG'i karşılaştıran bir meta-analiz olan CAPTIM çalışmasında hastane öncesi trombolitik tedaviyle %17 risk azalması saptanmış (P=0.058). PRAGUE-2'de primer angioplasti uygulanan PTCA ünitelerine transfer edilen acil tromboliz uygulanan veya uygulanmayan, semptom başlangıcı 3 saat olan hastalar karşılaştırılmıştır. Mortalite bakımından fark bulunmamıştır.

Akut göğüs ağrısı ile başvuran hastaların hızlı teşhisi ve erken risklerin aşama aşama saptanması, hangi hastalarda erken dönem girişimlerin sonucu düzeltereğinin belirlenmesi açısından önemlidir. Akut myokard infarktüsü dışlandığında, dikkat mevcut şikâyetlerin diğer kalp kökenli ve kalbe ait olmayan sebeplerine yoğunlaştırılabilir.

Hedefe yönelik kısa bir **hikaye** alınarak önceki myokard iskemi bulguları, stabil ve kararsız angina varlığı, koroner bypass veya PKG hikayesi sorgulanır. Göğüs ağrısı ve eşlik eden semptomlar, risk faktörleri (HT, DM,cinsiyet, yaş), aort disseksiyonu olasılığı, kanama riski, serebrovaskular hastalık bulguları değerlendirilir.

Miyokard infarktüsünün teşhisi genellikle 20 dk. veya daha uzun süren, nitrogliserine cevap vermeyen ciddi göğüs ağrısına dayanır. Geçmiş koroner arter hastalığı hikâyesi, ağrının boyna, çenenin altına veya sol kola yayılması önemli ipuçlarındandır.

Prodromal belirtiler; angina pektoris benzer istirahat veya az eforla ortaya çıkan göğüste rahatsızlık hissi görülür. Bazen hastaların çok fazla önemsemeyip tedavi almamalarına neden olan fazla rahatsız edici bir ağrı olmayabilir. Düşkünlük, aşırı yorgunluk hali sıkça eşlik eder.

Ağrının karakteristiği çok değişkenlik gösterir. Çoğu hastada dayanılmaz, çok ciddi uzamış, genellikle 30 dakikadan fazla süren bir ağrıdır. Genelde boğucu, ezici, bunaltıcı, ağırlık hissi olarak tarif edildiği halde bazen bıçak gibi, yanma veya sıkıcı olarak tarif edilebilir. Sternum arkasından genellikle her iki göğüs bölgesine yayılan, sol kola, ele, ulnar bölgeye yayılmaya eğimli bir ağrıdır. Bazen epigastriumda rahatsızlık olarak hissedilebilir. Bazılarında çeneye, omuzlara, üst extremitelere yayılabilir.

Framingham çalışması tüm MI'ların yarısının klinik olarak sessiz olabileceğini göstermiş ilk çalışmadır. Tablo 3'te AkutMI kriterleri verilmiştir.

Tablo 3.Akut MIteşhis kriterleri. [65]

<p>Kardiyak biyobelirteçlerde (tercihen troponin), en az bir değer üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması:</p> <ul style="list-style-type: none">• İskemi belirtileri;• Yeni veya tahminen yeni anlamlı ST-T değişiklikleri veya yeni SoDB;• EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi;• Yeni oluşmuş canlı miyokart dokusu kaybının görüntüleme kanıtı veya yeni duvar hareket bozukluğu;• Anjiyografi ya da otopsi ile intrakoroner trombusün tespiti.
<p>Kardiyak biyobelirteçler için kan alınmadan ya da kardiyak biyobelirteçler yükselmeden gerçekleşen, miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni SoDB'nin eşlik ettiği kardiyak ölüm</p>
<p>Miyokart iskemisi ile birlikte kardiyak biyobelirteçlerde, en az bir değer üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde, yükselme ve/veya düşme olması durumunda, koroner anjiyografi veya otopside tespit edilen ME ilişkili stent trombozu</p>

Fizik muayene miyokard infarktüsü tanısına fazla yardımcı olmaz. Fizik muayene diğer MI'ı taklit eden durumları dışlamak, risk sınıflaması yapmak, yeni gelişen kalp

yetmezliğini belirlemek ve akut MI mekanik komplikasyonlarını takip etmek için bazal muayeneyi temsil etmesi açısından önemlidir. Fizik muayenede özgün bir işaret bulunmaz fakat çoğu hastada otonom sinir sistemi aktivasyonuna bağlı solukluk, terleme gibi bulguları hipotansiyon ya da daralmış nabız basıncı gibi bulgular bulunur. Nabızda düzensizlik, bradikardi, veya taşikardi, üçüncü kalp sesi ve bazalde ralleri içerebilir.

Acil servise göğüs ağrısı başvuran hastada ilk 5 dak. içinde EKG çekilmeli ve eğer ilk EKG normal veya tanısız değilse seri olarak tekrarlanmalıdır. EKG'de ST segment yükselmesi saptanması, yeni gelişen bir sol dal bloğu veya posterior infarktüs durumunda acil reperfüzyon tedavisi verilmesi gereklidir. Preeksitasyon ve sağ ventrikül hipertrofisi yokken V1'de anormal R (0.04 sn den uzun), R/S oranı >1 ve/veya inferior veya lateral Q dalgaları; kollateral akımı olmayan *izole bir dominant sirkümfleks arter oklüzyonunu* gösterir. Tablo 4'de sol dal bloğu varlığında MI kriterleri belirtilmiştir.

Tablo 4. EKG'de LBBB varlığında Akut MI Tanı Kriterleri

Kriter	Skor
QRS ile aynı yönde ST segment yükselmesi >1mm V1 ,V2	5
veya V3'te ST segment depresyonu >1 mm QRS ile	3
zıt yönde ST segment yükselmesi >5mm	2

Total skor 3 olması >90 özgüllük ve %88 pozitif prediktivite.

Akut evrede serum biyokimyasal belirteçleri için kan alınır ancak reperfüzyon tedavisine başlamak için sonuçlar beklenmez. CK, CK-MB, Troponin T ve I'nın yükselmesi 3-6 saat sonra olduğu için akut STEMI tanısında kullanımları sınırlıdır. CK, CK-MB tepe seviyeleri infarkt boyutuyla ve prognozla ilişkilidir. Akut MI'dan 72 saat sonra alınan Troponin T düzeyi MI boyutunun öngörücüsüdür. (Licka et al 2002)

Ekokardiyografi; akut göğüs ağrısı olan hastaların değerlendirilmesinde hastabaşı bir teknik haline gelmiştir. Bölgesel duvar hareket bozuklukları tıkanma olduktan bir kaç saniye sonra daha nekroz gelişmeden oluşur. Fakat duvar hareket bozuklukları akut myokard infarktüsüne özgün değildir ve iskemiye veya eski bir infarkta bağlı gelişebilir. İki boyutlu ekokardiyogram, akut aort diseksiyonu, perikard effüzyonu veya masif pulmoner emboli gibi göğüs ağrısının diğer sebeplerini teşhis etmek için belirgin bir değere sahiptir. Tanısal olmayan bir EKG'si olan akut göğüs ağrısı ile başvuran hastada bölgesel hareket kusurunun izlenmesi myokard iskemisi tanısını destekler.

Myokard perfüzyon sintigrafisi (SPECT); STEMI tanısında yeri yoktur. Normal veya tanısal olmayan EKG'si olup akut kardiyak iskemi semptomları olan hastaların tanısında ve MI sonrası prognozunu ve reziduel iskeminin gösterilmesinde faydalıdır.

2.4.5 Akut Myokard İnfarktüsü Tedavisi

Akut STEMI'lı hastalara, acil serviste anksiyete ve ağrının giderilmesi amacıyla; intravenöz opioidler (4-8 mg morfin), oksijen saturasyonu %95 in altında olanlarda ve akut kalp yetmezliği gelişenlerde nazal O₂ (2-4/L) uygulanmalı ve aspirin 80-325mg çığnetilmelidir(tericihen yüksek doz, 300 mg).

Nitrat: Koroner spazmdan şüphelenilen hastalarda dilaltı nitratlar uygulanır. Nitratlar 80000 hastanın dahil edildiği geniş çaplı çalışmada mortalitede önemli bir azalmaya neden olmamıştır. Kalp yetmezliği bulunan, ağrısı devam eden, hipertansiyonu bulunan akut MI'lı hastaların tedavisinde yararlı olabilir. Sistolik kan basıncı < 90 mmHg olanlarda, sağ ventrikül infarktüsünden şüphelenilenlerde, bradikardi ve taşikardinin eşlik ettiği durumlarda, son 24 saat içinde fosfodiesteraz inhibitörü (sildenafil) kullanım öyküsü olanlarda kullanılmamalıdır.

Beta-blokörler: Beta-blokörler akut MI ile başvuran hipotansiyon, bradikardi, kardiyojenik şokun bulunmadığı hastalara ilk 24 saat içinde uygulanmalıdır. İntravenöz beta-blokörlerle ilgili çalışmaların çoğu, infarkt boyutunu sınırlandırdıkları, fatal aritmilerin insidansını azalttıkları ve de ağrıyı geçirdikleri için miyokardial infarktüsün akut fazında yapılmışlardır. 28 araştırmanın derlendiği bir meta analizde intravenöz beta blokörler ile 7 gün içerisinde mortalite oranlarında azalma görülmüştür.(Yusuf et al 1993) Bu çalışmalar fibrinolizis ve primer PKG'den önce yapılmıştır.

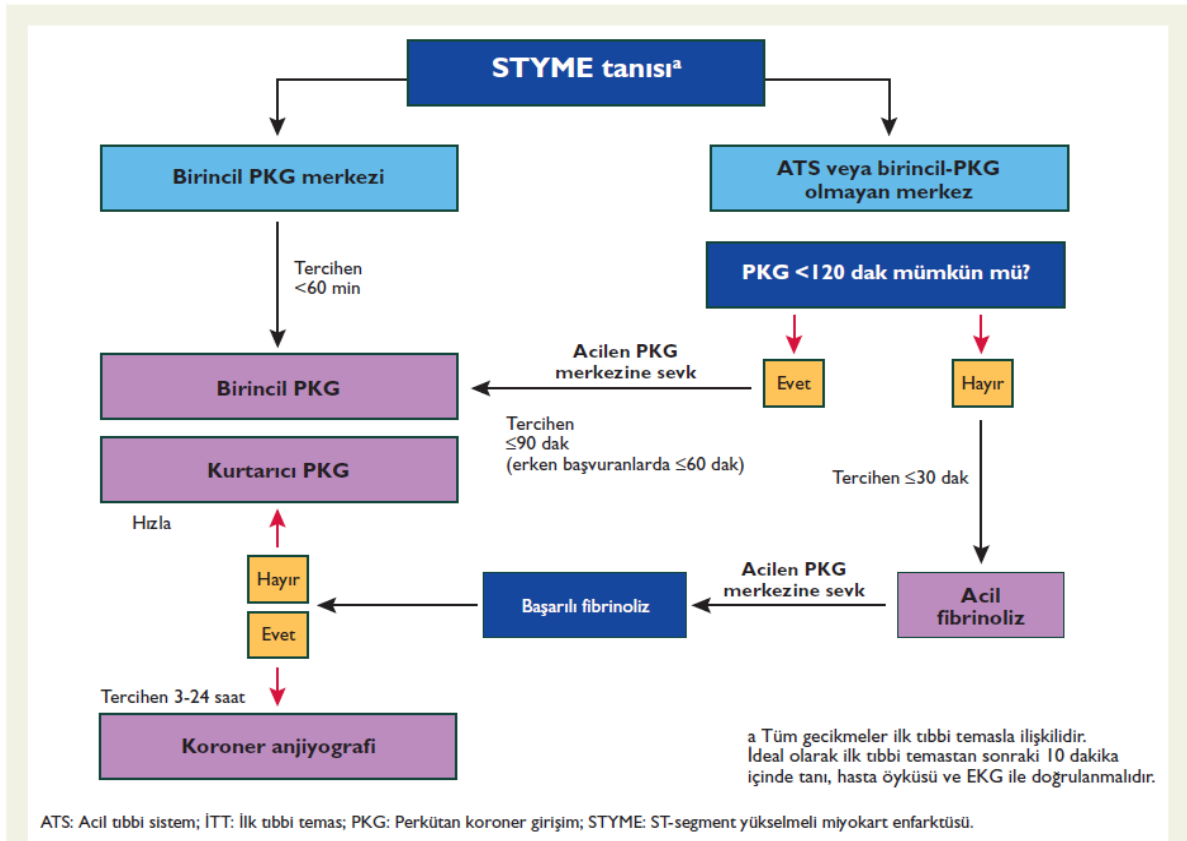
Atenololun kullanıldığı GUSTO (1993) çalışması erken intravenöz beta-blokör kullanımını desteklememektedir. Sebebi bilinmeyen taşikardi durumunda kullanılmasından kaçınılmalıdır. Çünkü kompensatuar taşikardi durumunda kalp yetmezliğini kötüleştirebilir.

2.5 Reperfüzyon Tedavisi

Akut ST segment yükselmesi, yeni sol dal bloğu veya posterior infarktüsle başvuran hastada çok hızlı bir şekilde reperfüzyon tedavisine başlanmalıdır. Semptom başlangıcından PKG'ye kadar her 30 dakikalık gecikme 1-yıllık mortaliteyi %8 oranında arttırmaktadır. (De Luca et al 2004) Akut MI'nın ilk saati içinde tedavi edilenlerde

mortalite yararı en yüksektir. Pek çok sayıda çalışma, tedavi süresi ve sağ kalım arası ters ilişkiyi göstermiştir. Bu ilişki primer PKG'e göre fibrinolitik tedavi ile daha güçlü gösterilmiştir. Reperfüzyon tedavisinin tipinin seçiminde semptom başlangıç zamanından tedavinin başladığı zamana kadar geçen süre, infarkt büyüklüğü ve hastanın prognozu açısından önemli bir öngörüdür.

ACC/AHA ve ESC klavuzları tarafından primer PKG'in ilk tıbbi görüşmeden sonra 90 dakika içinde ve fibrinolitik tedavinin 30 dakika içinde başlamasını önermektedir.



Şekil 5: İlk tıbbi temasa göre 24 saat içinde hastane öncesi ve hastane içi tedavi.(ST-segment yükselmeli akut miyokardinfarktüsü ile başvuran hastaların tedavisine ilişkin ESC kılavuzu 2013)

2.5.1 Primer Perkütan Koroner Girişim

Mekanik reperfüzyonda başarı oranı oldukça yüksektir.Tedavide intrakraniyal kanama görülmemektedir. Bu tedavideki en önemli sorun tedavi süresinin gecikmesidir. 1990-2003 yılları arasında yapılmış 22 çalışmanın meta analizinde, 30 günlük mortalite açısından PKG fibrinolitik tedaviden daha üstün bulunmuştur.168 PKG grubunda, miyokardiyal reinfarkt, inme ve intrakraniyal hemoraji belirgin olarak daha az görülmüştür. En iyi sonuçlar tecrübeli ellerde (yılda 75 vaka) ve kapı balon süresi 90 dakikadan kısa olan vakalarda elde edilmiştir. (Montalescot et al 2001) Bu bilgiler ışığında kılavuzlar 90 dakikayı geçmeyen sürelerde STEMI’da öncelik olarak girişimsel tedaviyi önermektedir. Kurtarıcı perkütan koroner girişim: Fibrinolitik tedavinin başarılı olamadığı durumlarda PKG ile koroner akımın sağlanmaya çalışılmasıdır. Balon ve stent uygulamasında, mortalite açısından aralarında istatistiksel anlamda fark olmasa da, stent grubunda miyokardiyal reinfarkt ve hedef damar revaskülarizasyonu daha az görülmektedir.

GpIIb/IIIa inhibitörlerinin kullanımı: Glikoprotein IIb/IIa (GpIIb/IIIa) inhibitörleri, plağın rüptüre olmuş bölgesinde trombosit agregasyonunu önler. 1998-2003 yılları arasında (644 randomize çalışmada) PKG yapılan hastalara abciximab tedavisi verilmiştir.(Brener et al 1998, Stone et al 2002, Zorman et al 2002, Antoniucci et al 2003, Petronio et al 2003) 30 günlük miyokardiyal reinfarkt ve mortalitede fark saptanmamıştır. RAPPORT (1998) çalışmasında, abciximab alan grupta hemorajik komplikasyon daha fazla saptanmıştır. Bu nedenle kılavuzlarda GpIIb/IIIa inhibitörleri kullanan hastalara düşük doz heparin kullanımı önerilmektedir.

Primer PKG önceden veya beraberinde fibrinolitik tedavi olmaksızın angioplasti ve/veya stent uygulaması olarak tarif edilir. İlk tıbbi temastan sonraki ilk 120 dakika içinde uygulanabildiği takdirde tercih edilir.(Montalescot G et al 2001)

Klavuzlar tarafından Primer PTCA, akut MI'lu hastalarda ST yükselmesi veya yeni sol dal bloğu varsa semptom başlangıcının ilk 12 saati içinde veya semptom devam ediyorsa 12 saatten sonra hastaneye başvurudan 120 dakikaya kadar fakat tercihen 90 dakikanın altında deneyimli merkezler tarafından uygulanması önerilmektedir. Akut STEMI nedeniyle 75 yaşından genç, kardiyojenik şok geliştiren hastalar kardiyojenik şokun ilk 36 saatinde ise, şok başlamasından ilk 18 saat içinde revaskülarizasyon Klas I endikasyondur.

Çok sayıda primer PKG uygulanan merkezlerde, primer PKG sonrası mortalite oranlarının daha düşük olduğu bildirilmiştir. Kateterizasyon imkânının bulunmadığı hastanelerde PKG merkezine nakli sırasında geçecek süre değerlendirilmelidir.

Hayvan modellerinde 30 dakikadan uzun süren tıkanmalar myonekroz oluşturmaktadır. 90.dakikadaki reperfüzyon risk altındaki myokard dokusunun yaklaşık yarısını kurtarmaktadır. Eğer iskemik önkoşullanma ve/veya kollateral akım yoksa iskemiden 4-6 saat sonra myokardın kurtarılması minimuma düşer.

PKG fibrinolitik tedaviye göre daha az zamana bağlıdır. Fibrinolitik tedavinin zaman uzadıkça etkinliği azalmaktadır. Semptom başlangıcı 3 saat olan hastaların dâhil edildiği PRAGUE-2 çalışmasında streptokinaz uygulananlar ve primer PKG için transfer edilenler arasında mortalite bakımından fark görülmemiştir. CAPTIM çalışmasında hastane öncesi tPA (tissue plazminojen activator) uygulananların prognozu PKG için transfer edilenlerden daha iyi bulunmuştur. PRAGUE-2, Air PAMI,

DANAMI-2 çalışmalarında tekrarlayan MI riski, hastaların prognozları transfer edilme sürelerine rağmen PKG uygulanlarda daha iyi bulunmuştur.

2013 ESC ACC klavuzlarına göre PKG yapılma imkanı bulunuyorsa PKG ilk tercih olmalıdır. PKG koroner damar açıklığını sağlamakta ve korumakta etkilidir, fibrinolizisin yol açtığı kanama risklerinin bazılarını engeller. PKG uygulanması için 60 dakikadan uzun bir süre geçecekse; fibrin-spesifik trombolitiğin hemen uygulanmasıyla karşılaştırılırsa PKG mortaliteyi azaltmaz.(Nallamothu and Bates 2003)

SHOCK çalışmasında, kardiyojenik şokla başvuran hastaların erken revaskülarizasyonu (PKG/ CABG) 1 yıllık sağ kalımlarının çok daha iyi olduğu gösterilmiştir. Amerikan Kardiyoloji Derneği klavuzunda Killip sınıf > II olanlara PKG önermektedir. İleri yaştaki hastalara da kafa içi kanama riskini arttıracığından dolayı PKG önerilmektedir.

2.5.2Fibrinolitik Tedavi

Erken fibrinolitik tedavinin yararı 1986'da GISSI-1 çalışması ile başlayarak ortaya konmuştur. İlk 12 saatte tedavinin faydasına yönelik çok kuvvetli kanıtlar bulunsa da 12 saatten tedavinin yararlı olmadığı görülmüştür. Fibrinolitik tedavinin kontrendikasyonları Tablo 5'te gösterilmiştir.Fibrinolitik tedavide kullanılan ajanlar alteplaz (tPA), reteplaz, tenekteplaz (TNK) ve streptokinazdır.

Alteplaz (tPA): Fibrin spesifik bir ajandır. GUSTO-1 çalışmasında hızlandırılmış alteplaz kullanımı streptokinaza göre 30 günlük mortaliteyi %15 azaltmış ve 90.dakikada anlamlı olarak daha fazla TIMI-3 akım oluşturmuştur.

Retep plaz: Alteplaz'a göre daha az fibrin spesifiktir. Alteplaza göre yarılanma ömrü daha uzundur ve uygulanması daha kolaydır. İki doz halinde 30 dakika aralıkla 10 mg uygulanır. GUSTO-III çalışmasında mortalite bakımından farkları yoktur.

Tenekteplaz (TNK): Fibrin spesifitesi daha yüksektir. PAI-1'e karşı artmış direnci bulunur. Plazma klirensi düşüktür. Tek doz halinde uygulanır. ASSENT-2 çalışmasında alteplaza göre mortalite farkı izlenmemiştir. Ancak daha az serebral kanama ve semptom başlangıcının 4. saatinden sonra uygulanan hastalarda mortalite azalışı görülmüştür

Streptokinaz: 1.kuşak fibrinolitiklerdir. Eğer diğer ajanlar bulunamıyor veya daha ucuz bir ajan aranıyorsa tercih edilebilir. Antikor oluşturabildiği için daha önce uygulanmış hastalarda kullanılmamalıdır. Allerjik etkileri (sıklıkla hipotansiyon) bulunur. Streptokinaz (%0.5) ile intraserebral kanama riski tPA (0.7%)'ya göre daha azdır. Bu yüzden serebrovasküler hastalığı veya hipertansiyonu olan yaşlılarda tercih edilebilir.

PKG ile revaskülarizasyon tedavisinde başarı oranı zamana daha az bağımlıdır.155 Semptom sonrası PKG için gecikilen her yarım saat için mortalite %8 oranında artar.Fibrinolitik tedavi: GISSI 1 ve ISIS 2 çalışmaları, fibrinolitik tedaviler ile ilgili çalışmalardır ve bu çalışmalarda streptokinaz kullanılmıştır. (Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico 1986, ISIS 2 Collaborative Group 1988) Kontrol grubuna göre mortalite %23 azalmıştır. GUSTO 1 çalışmasında ise hızlandırılmış alteplaz tedavisinin streptokinaz tedavisine üstün olduğu saptanmıştır.(The GUSTO investigators 1993)Bolus olarak uygulanabilen (tenekteplaz, reteplaz ve lanoteplaz) fibrinolitikler ile alteplaz arasında 30 günlük mortalite açısından fark saptanmamıştır. ASSENT 2 çalışmasında kranial olmayan major kanamalarda tenekteplaz biraz daha güvenilir bulunmuştur.(AIMS Trial Study

Group 1988, The COBALT investigators 1997, The ASSENT investigators 1999)

Yardımcı antitrombotik tedavi

Fibrinolitik tedavide damar açıklığının sağlanması düzeyinde perfüzyonun sağlanmasını garanti etmemektedir. Distal mikroemboliler, trombosit zengin trombus ve fibrinoliz sonucu artmış trombin oluşumu, önemli problemlerdir. Bu problemleri aşmak için fibrinolitik tedaviye antitrombotik tedavi eklenmiştir. ISIS 2 (1988) çalışmasında streptokinaz ile aspirin birlikte kullanılmış ve önemli yararsızlığı görülmüştür. GUSTO 5 (2002) çalışmasında reteplaz, ASSENT 3 (2001) çalışmasında tenecteplaz abciximab ile birlikte kullanılmıştır. Bu çalışmaların sonucunda yarı doz fibrinolitik ve GpIIb/IIIa inhibitörlerinin kombine kullanımı ile mortalite açısından fark saptanmamış, ancak major kanamalarda artış görülmüştür. Yardımcı antitrombin tedavi: Fibrinolitik tedavi sonrası trombusun salınan trombin prokoagulan bir ortam oluşturur. Bu nedenle fibrinolitik ve antitrombotik tedaviye antitrombin tedavinin eklenmesinin yararlı olabileceği düşünülmüştür. GISSI 2 (1990) ve ISIS 3 (1992) çalışmalarında fibrinolitik ajan, aspirin ve heparin kullanılmış, fakat 35 günlük mortalitede anlamlı bir fark saptanmamıştır. ASSENT 3 (2001) çalışmasında, tenecteplaz ve enoksaparin birlikte kullanılmış ve heparin ile karşılaştırılmıştır. 30 günlük mortalite, iskemik olay ve dirençli iskemilerde belirgin azalma görülmüştür.

Tablo 5. Fibrinolitik Tedavi Kontrendikasyonları

Kesin
Herhangi bir zamanda geçirilmiş nedeni bilinmeyen kafa içi kanama veya inme.
Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme.
Merkezi sinir sistemi hasarı veya neoplazileri veya arteriyovenöz oluşum bozuklukları.
Yakın zamanda geçirilmiş önemli travma/cerrahi/kafa travması (son 3 hafta içinde).
Son bir ay içinde gastrointestinal kanama.
Bilinen kanama bozukluğu (menstrüasyon kanamaları dışında).
Aort diseksiyonu.
Son 24 saat içinde gerçekleştirilmiş kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar (örn. karaciğer biyopsisi, lomber ponksiyon).
Göreceli
Son 6 ay içinde geçici iskemik atak.
Oral pıhtıöner tedavi.
Gebelik veya doğum sonrası ilk haftada.
Dirençli hipertansiyon (sistolik kan basıncı >180 mmHg ve/veya diyastolik kan basıncı >110 mmHg).
İlerlemiş karaciğer hastalığı.
Enfektif endokardit.
Aktif peptik ülser.
Uzamış veya travmatik resüsitasyon.

PKG avantajları

- 1- GUSTO 1 çalışması (1993), erken TIMI-3 akımın myokardın kurtarılmasına ve sağkalıma etkisini göstermiştir. PKG, TIMI-3 akımı hastaların %93-98'inde sağlar. Bu oran tPA ile %54 oranında sağlanmaktadır. Mikrovasküler yatağın perfüzyonunu değerlendiren çalışmalarda da primer PKG uygulanlarda mikrovasküler disfonksiyon daha az oranında görülmüştür.
- 2- Başarılı trombolitik sonrası rezidüel darlık kalmaktadır. Darlığı tedavi ederek tekrarlayan iskemik olayları ve MI'ları trombolitik tedaviye göre azaltır.
- 3- Acil kateterizasyon sonucunda lezyonun anatomik yeri ve koroner patoloji tespit edilerek risk sınıflaması yapılır ve acil bypass gerektiren (sol ana koroner lezyonu, 3 damar hastalığı) lezyonlar tespit edilir.
- 4- Primer anjioplasti myokardiyal infarkt rüptüründe azalmaya neden olur. GUSTO 1 (1993), PAMI 1 (1993) çalışmalarında primer angioplastiyle akut mitral

yetersizliği, ventriküler septal defekt riski anlamlı olarak azalmıştır. Serbest duvar rüptürünü de azaltır.

5- Primer angioplasti kafa içi kanama riskini de belirgin olarak azaltır.

2.5.3 Primer Stent Uygulaması

Stentlerin önceleri, instent tromboz riski nedeniyle trombus yoğun lezyonlarda kullanılmaması gerektiğine inanılmıştır. Fakat yeni antiplatelet tedavilerin uygulanmasıyla stentlemeningüvenli olduğu gösterilmiştir. Çalışmaların meta-analizi primer PKG sırasında stent uygulanmasının avantajlarını göstermektedir. Stent kullanımı major kardiyak olay, hedef damar yeniden revaskülarizasyon oranını azaltmaktadır. Stent-PAMI (1999) çalışmasında da stent uygulanan grupta tekrarlayan MI, ölüm, hedef damar yeniden revaskülarizasyonunda (TVR) azalma gösterilmiştir. 2013 ACC/AHA ve ESC klavuzlarında tercihen de ilaç kaplı stent uygulanması önerilmektedir.

2.5.4 Kurtarıcı PKG

Fibrinolitik tedavinin başarısız olmasından sonra PKG uygulanması olarak tanımlanır. Fibrinolitik tedavi uygulanan hastaların %30'unda 90. dakikada TIMI akımları 0-1 olarak bulunur. Eğer fibrinolitik tedavi uygulandıktan 90 dakika sonra reperfüzyon sağlanamamışsa acil mekanik reperfüzyon yapılmalı ve gerekirse hasta transfer edilmelidir. RESCUE çalışmasına göre Kurtarıcı PKG'den en çok fayda görenler anterior MI hastalarıdır.(Ellis et al 1994)

Tromboliz sonrası devam eden iskemi bulgusu veya tekrarlayan infarktüs geçiren hastalara acil girişim planlanmalıdır. Eğer tromboliz sonrası hemodinamik bozukluk gelişmiş veya kardiyojenik şok gelişmiş ise hastalara acil kateterizasyon uygulanarak PKG yapılmalıdır.

2.5.5 Kolaylaştırılmış (facilitated PCI) PKG

Fibrinolitik tedaviden hemen sonra PKG uygulanması şeklindeki uygulamadır. Daha önceki yapılan çalışmalarda komplikasyonların ve ölüm oranlarının arttığı bildirilmiştir. Ancak daha sonraki çalışmalarda PKG tekniklerinin ilerlemesi ve Glikoprotein 2b-3a (Gp2b-3a) kullanımıyla faydalı olabileceği gösterilmiştir. PACT (1999) çalışmasında, PKG öncesi yarı-doza tPA uygulananlarda TIMI-3 akımlar daha iyi bulunmuştur. ADMIRAL (2001) çalışmasında primer PKG öncesi absiksimabın yararı gösterilmiştir.

2.5.6 Acil Koroner Bypass

Primer veya kurtarıcı PKG yapılması planlanan hastalarda kritik sol ana koroner veya ciddi 3 damar hastalığı tespit edildiğinde tercih edilir. Sağ ventrikül infarktüsü bypass için bir kontrendikasyondur.

2.5.7 Başarılı Reperfüzyon Göstergeleri

Göğüs ağrısının azalmasının izlenmesi, reperfüzyon değerlendirilmesinde çok doğru değildir. Akselere idioventriküler ritim (AIVR) görülmesi reperfüzyon için oldukça özgüdür. Göğüs ağrısının tamamen geçmesiyle birlikte, ST yükselmesinin gerilemesi (ST yükselmesi %70 gerilemesi) ve birlikte AIVR görülmesi başarılı reperfüzyon için oldukça özgüdür. ST-segment gerilemesinin %70'den fazla olması etkili doku reperfüzyonun göstergesidir ve klinik sonlanım ve angiografik reperfüzyonla koreledir.

2.6 Glikoprotein IIb/IIIa (Gp IIb/IIIa) reseptör antagonistleri

Gp IIb/IIIa reseptörleri trombosit yüzeyinde en çok bulunan proteindir. İntegrin reseptör ailesinin bir üyesidir. Trombosit aktivasyonu ve agregasyonu için son

ortak yol; fibrinojenin Gp IIb/IIIa reseptörüne bağlanmasıdır. Gp IIb/IIIa antagonistleri platelet agregasyonunu önleyerek trombüs oluşumunu plak rüptürü alanında engellerler. Gp IIb/IIIa antagonistleri kompetitif ve nonkompetitif olarak ikiye ayrılır.

Nonkompetitif inhibitör: Abciximab reseptörü tamamen bloke ederek trombosit ömrü boyunca agregasyonu önler. Etkisi ancak yeni trombosit verilmesiyle geri çevrilebilir.

Kompetitif inhibitör: FDA tarafından onaylanan nonpeptid inhibitörler eptifibatide (integrelin) ve tirofiban (aggrastat) dir. Bunların etkileri infüzyon süresine bağlıdır ve etkileri ilaç kesildiğinde geri çevrilebilir.

Gp IIb/IIIa antagonistlerinin primer angioplasti sırasında kullanımıyla ilgili güçlü kanıtlar bulunmaktadır. Stent üzerinde ve mekanik hasar görmüş aterosklerotik plak üzerinde trombüs oluşumunu engeller ve noreflow'a neden olabilecek mikroembolizasyonları engeller. RAPPORT (1998) çalışmasında primer balon angioplasti uygulanan hastalarda absiksimab uygulanan grupta 30 günlük ölüm, tekrarlayan MI veya TVR anlamlı olarak azalmıştır.

İki çalışmada primer stentleme ile absiksimab kullanımı araştırılmıştır. ADMIRAL (2001) çalışmasında primer stent öncesi absiksimab verilenlerde 30 günlük ve 6 aylık ölüm, tekrarlayan MI veya TVR anlamlı olarak azalmıştır. Daha az restenoz görülmüştür ve LV daha iyi bulunmuştur. CADILLAC (2003) çalışmasında absiksimab uygulanan grupta subakut tromboz riskinin azaldığı gösterilmiştir. Ancak 6 ayda anlamlı fark bulunmamıştır. Gp IIb/IIIa antagonistlerinin kullanımıyla ilgili net bilgiler olmasa da erken reperfüzyona giden hastalarda kullanımının faydasıyla ilgili destekleyici bilgiler vardır.

2.7 Isı Şok Proteinleri

Biyolojide ana yöntem genetik bilginin fonksiyonel proteinlere dönüşmesidir. Ancak bunun için yeni sentezlenmiş polipeptitlerin uygun konformasyonda katlanması gereklidir. Moleküler şaperonlar olarak bilinen proteinler olgunlaşmanın bu basamağında önemlidirler ve polipeptitlerin ribozomal çıkış tüneline çıkmasına yardım ederek katlanmalarını sağlarlar. Birçok hastalıkta proteinlerin hücre içinde katlanmasını engellenmesi ve buna bağlı olarak gelişen tehlikeler vardır. Bu tehlikelerden dolayı hücreler katlanan özel bir moleküler şaperon sistemi geliştirmiştir. (Young et al 2004) Isı şok proteini (Hsp) ve şaperon isimleri genelde aynı anlamda kullanılırsa da şaperon aktivitesi göstermeyen bazı Hsp'ler ve tam tersi olarak Hsp ailesi üyesi olmayan bazı şaperonlar vardır.(Thomas et al 2005)

Hücreler ani ısı artışı, anoksi, reaktif oksijen bileşikleri ve glukoz düzey değişikliğine maruz kaldıklarında ısı şok proteinleri (Hsp) olarak adlandırılan proteinler sentezlerler. Ferruccio Ritossa 1962'de *Drosophila melanogaster*'ın tükürük salgısından yüksek ısıya bağlı bir protein sentezlendiğini gözlemlemiş, bu olayı deneysel ortamda tekrarladığında da elde ettiği bu proteinleri ısı şok proteinleri olarak isimlendirmiştir. Bu proteinlerin moleküler ağırlıkları 5 ile 100 kDa arasındadır ve intraselüler, ekstraselüler, plazma membranı yerleşimli olabilirler. İntraselüler yerleşimli olanlar, hemen her hücrenin sitoplazma, mitokondri, çekirdek gibi kompartmanlarında bulunur. Bazı Hsp'ler normal hücre fonksiyonlarda örneğin hücre döngüsünün devamlılığı için önemlidir. Hsp'ler tarafından gerçekleşen korunma apoptozun baskılanmasını da içerir, ama tam olarak nasıl gerçekleştiği bilinmemektedir. Şaperon fonksiyonu olan majör Hsp'ler: Hsp104, Hsp90, Hsp70, Hsp60, Hsp40 ve küçük Hsp'ler (Hsp27)'dir.(Thomas et al 2005)

2.7.1 Isı Şok Proteinlerinin Fizyolojik Fonksiyonları

Isı şok proteinlerinin önemi, diğer proteinlerle ilişkiye girip onların fonksiyon ve yapılarını değiştirebilme özelliklerine dayanır. Bu proteinlerin bazı fonksiyonel özellikleri belirlenmiş olup bunlar;

1. Hsp 90 gibi proteinler ligand yokluğunda hormon reseptör bağlayıcı etki gösterirler. Bunlar steroid reseptörlerine bağlanarak steroid hormonlar bağlanıncaya kadar steroid reseptörlerin nükleer DNA'ya bağlanmasını engeller. Böylece steroid reseptörler ile DNA arasında zamanından önce oluşacak bir etkileşim önlenmiş olur. Östrojen Hsp 90'ın damar endotel hücrelerinde eNOS'a bağlanmasını uyarak kalsiyum duyarlılığını salınımını arttırırsa da salınımı üzerine etkisi yoktur.

2. Hsp 60 ve Hsp 70 ailelerinin bireyleri, hücre içi polipeptidlerin katlanma, açılma ve translokasyonunda olduğu kadar, oligomerik protein komplekslerin toplanma, birleşme ve ayrılmalarında da önemli rol oynar. Bu grup stres proteinleri, sitoplazmik proteinleri açarak mitokondri, kloroplast veya endoplazmik retikulum taşıyıcı ve bu organelleri içinde tekrar katlanmalarını ve gerekiyorsa oligomerik kompleksler halinde birleşmelerini sağlarlar. Hsp 70 endoplazmik retikulum içinde, immüoglobulin hafif zinciriyle birleşme oluncaya kadar, immün globulin ağır zincirine bağlı olarak kalır. Böylece, ağır zincirlerin prematür bir şekilde kendi aralarında birleşmesini engeller. Hafif zincir yokluğunda devamlı olarak ağır zincire bağlı kalır ve onu endoplazmik retikulum içinde tutar.

3. Hsp 70 açılmış proteinleri yakalayıp, parçalanmaya hazır hale getirir. Düşük molekül ağırlıklı stres proteini olan ubiquitin'in protein parçalanmasında bizzat rol oynadığı gösterilmiştir. Bu molekülün uyarılabilir formu sitoplazmadaki şaperon etkiyi arttırarak strese tolerans cevabına katkıda bulunur. Hsp 70 ekspresyonu hipertermi, iskemi, epilepsi, kanama ve N-metil D-aspartat reseptör antagonisti verilmesi gibi çeşitli nörotoksik uyarılara cevapta farklılıklar gösterir. Akut hipertansiyonlu vakalarda artmış olan Hsp 72 ekspresyonu esansiyel hipertansiyonun istenmeyen etkilerine karşı koruyucu rol oynamaktadır.

4. Alfa B kristalin ve Hsp 25 yapısal ve fonksiyonel olarak küçük stres proteinleri ailesinden olup, sıcak ve iskemi gibi çeşitli uyarıcılarla tetiklenir. Her iki molekül böbrek glomerullerinde farklı kompartmanlarda bulunurlar. Renal iskemide her ikisi de birikime uğrarlar. Hsp proksimal tubül hücrelerinde iskemiye bağlı aktin filamentinin bozukluğunun düzeltilmesinde önemli rol oynar. Hsp 25 ve p38 MAPK yolunun myositlerin farklılaşmasında önemli rol oynadıkları düşünülmektedir.

5. Hsp'leri lenfosit trafiğinde endotel hücre reseptörü olarak görev yaparlar.

Tablo 6. Yüksek ısı dışında stres proteini sentezine neden olan faktörler

*Anoksi

*Oksitleyici ajanlar

*Viral enfeksiyonların hücreyi enfekte etmesi

*Ağır metaller

*Interferon gama uyarımı

*Glikoz yokluğu

Tablo 7. Memelilerdeki Isı Şok Proteinleri ve Fonksiyonları

Aile	Fonksiyonları
IŞP 90	En çok yapılandır. IŞP 90b, IŞP 90a'dan daha fazla bulunur. Hedef proteinleri sitoplazmada fikse eder. İnaktif olan steroid reseptörlerin ve kinazların devamlılığını sağlar. Hücrenin yaşam sürecinin yenilenmesini ve immünitésinin devamlılığını sağlayabilir. ATP'yi bağlar, ancak ATPaz aktivitesi bilinmemektedir.
GRP 94	Golgi aparatı ve plazma membranında IŞP 90 benzeri fonksiyonlara sahiptir
IŞP 110	Isı şoku durumunda nükleolustaki rRNA ile bağlantı kurar.
IŞP 70 (IŞP 72-73)	Hücre döngüsünün düzenlenmesinde yer alırlar. IŞP 72 uyarıcı, IŞP 73 ise düzenleyici fonksiyona sahiptir. Her ikisi de hem sitoplazmada, hem de nükleusta yer alır. IŞP 70 ailesi açılmış proteinleri yakalayarak parçalanmaya hazır hale getirir, ATP'ye bağlanır ve güçlü ATPaz aktivitesi vardır (6).
GRP 78	Endoplazmik retikulum ve lizozomda bulunur. Sekretuar hücrelerde yüksek seviyededir. Proteinlerin endoplazmik retikulum ve lizozomların içine alınmasını sağlar.
GRP 75	Proteinlerin mitokondri içine alınmasını, burada tutulmasını ve birleştirilmesini kolaylaştırır.
IŞP 65	Hipoksi süresince stres proteinlerinin uyarılması, hipoksik şartlar altında hücresel bütünlüğün sürdürülmesinde önemli rol oynar (7).
IŞP 60	Büyük oligomerler şeklinde mitokondriada bulunur. Makromoleküler protein yapımında ve hücresel solunumunda rol oynar. ATP'ye bağlanır ve zayıf ATPaz aktivite gösterir.
IŞP 28	Perinükleer sitoplazma ve golgide büyük oligomerler şeklinde bulunur. Embriyogenez, gelişim, proliferasyon ve hücre transformasyonunda rol oynar.
IŞP 26	Şaperon aktivitesi gösterir ve in vitro olarak proteinleri irreversibl agregasyondan korur. Saccharomyces cerevisiae'da bulunan ısı düzenleyici moleküler şaperondur (8).
IŞP 20	Küçük molekül ağırlıklı sıcak şokuyla ilişkili bir protein olup reseptöre bağlı kalsiyum girişini inhibe ederek antiplatelet aktivite gösterir (9).
IŞP 15	Ribozomla ilişkili bir IŞP olup hücredeki translayon görevinden dolayı diğer proteinlerden oldukça farklı bir görevi vardır (10).
Ubiquitin	Hem sitoplazma, hem de nükleusta bulunur. ATP yardımıyla protein yıkımını kolaylaştırır. Muhtemelen gen düzenlenmesinde rol oynar.

Sentezlenen protein zincirini oluşturan polipeptid zinciri ribozomun dar yapısı nedeniyle ribozomun içinde katlanamaz. Ancak 50-300 aminoasitlik zincir ribozomdan tamamen çıktıktan sonra katlanabilir hale gelir. Oluşan protein zincirine bağlanan Hsp'ler (trigger faktör, Hsp70, prefoldin) ribozomdan uzayarak sentezlenen zincirleri düzgünce stabilize ederler. Sitozol içindeki katlanma ya zincirlerin salınımı sırasında bu faktörlerle ya da sentezlenen proteinlerin şaperonin gibi down-stream şaperonlara transfer edilmesiyle meydana gelir. Şaperonların bir alt bölümü olan şaperoninler büyük silindirik kompleks yapıdadırlar. İçinde zincirin düzgünce katlanması için merkezi bir kompartman bulunur ve metabolik bir enerjiye gereksinim duyarlar. In vitro ortamda küçük proteinler kendiliğinden katlanırken büyük proteinler kısmen veya hatalı katlanırlar ve genelde çökme eğilimi gösterirler. Hatalı katlanan proteinler, diğer natif proteinlerin katlanmasını engelleyecek ya da geciktirecek şekilde stabilize olurlar. Böylece sıkı yapıda, natif olmayan katlanmalar oluşur. Sitozolün yoğun yapısı natif olmayan zincirin agregasyonunu arttırarak makromoleküler yığılma adı verilen durumu oluşturur. Makromoleküler yığılma, katlanma sırasında zincirin büzüşmesi ve natif olmayan zincir-şaperon etkileşimi ortaya çıkarır.(Thomas et al 2005)

Hsp'ler proteinlerin katlanmasında ve yüksek ateş gibi stres durumlarında ya da proteinlerin çözülmesi sırasında kümeleşmesine karşı koyar. Birçok Hsp stres durumlarında sentezlenip sitozole salınır. Bu Hsp'ler substratlardaki hidrofobik rezidüleri ve yapısı bozulmuş bölgeleri tanır ve normal katlanma prosedürünün tamamlanması için bunların üzerlerini örter. Böylece hidrofobik etkileşimden ortaya çıkabilecek agregatlar engellenmiş olur. Katlanmada görevli şaperonin, Hsp70 gibi şaperonlar katlanma sırasında ATPaz ve kofaktör kullanır. Hsp100 ve Clp ailesinden bazı şaperonlar ATP aracılığıyla zincir çözülmesini ve agregasyonu bozabilir. Çok sayıda proteinde şaperon fonksiyonu katlanmada hız kısıtlayıcı kataliz enzimlerle (disülfid izomeraz ve peptidil prolil izomeraz) kombine olur. (Fan et al 2003)

2.7.2 Isı Şok Protein Aileleri

Isı şok proteinleri, molekül ağırlıklarına göre bazı alt gruplara ayrılırlar (Tablo 8). Bir grubunüyeleri sadece büyüklük yönünden değil, başka özellikleriyle de benzerlik gösterirler. Örneğin; Hsp60 ve Hsp 70 aileleri, ister bakteri, ister küf, ister bitki veya hayvan hücresinde bulunsun benzerfonksiyonlar görürler ve bunların aminoasit sıralanmaları %50'nin üzerinde benzerlik gösterir.

Tablo 8. Isı Şok Protein Aileleri

Family	Members/other names	Physiological function	Pathological involvement
HSP10	HSP10, HSP17	Promotes substrate Release with HSP60	?
Small HSP	HSP22, α A-crystallin, HSP23, α B-crystallin, HSP27, HSP28	F-actin assembly, Molecular chaperones	?
HSP40	HSP32, HO-1, HSP40, Hdj-1, HSP47	Guides protein folding, Binding and transport of collagen	Atherosclerosis
HSP60	HSP58, GroEL, HSP60, HSP65, Grp58	Assemble polypeptides; Translocate proteins across membranes; Accelerate protein folding and unfolding	Adjuvant arthritis, Rheumatoid arthritis, Atherosclerosis, Diabetes mellitus, Systemic sclerosis, Schizophrenia
HSP70	HSP68, Dnak., Hsc70, Hsx70, HSP72, HSP73, HSP75, Grp75, HSP78, Grp78	Molecular chaperone: Assembly and transport newly synthesized proteins; Fold or unfold polypeptides; Remove denatured proteins; Bind to specific polypeptides (e.g., p53); ATPase activity	Tuberculosis, Leprosy, Filariasis, Atherosclerosis
HSP90	HSP83, HptG, HSP87, grp94, HSP90- α , HSP90- β	Bind to specific polypeptide, receptors (e.g., glucocorticoid receptor)	Schistosomiasis, Systemic lupus erythematosus
HSP110	HSP94, HSP104, HSP105, HSP110, Apg-1, Grp170	Only in yeast (?)	-

2.7.2.1 HSP 70

Hsp70 polipeptitlerin açılmış hidrofobik alanlarına bağlanır. Hsp70 aktivitesi ATP bağlama, ATP hidrolizi, nükleotit değiştirme döngüleriyle kontrol edilir. Hsp40, Hsp70 ile alıcı proteinlerin arasındaki biçimlenmeyi düzenleyen koşaperondur. Hsp70 ve Hsp40 aynı hücre içi kompartmanda birlikte yerleşebilirler. Hsp40'ın en önemli görevi, Hsp70'e ATP-bağımlı polipeptid bağlamayı düzenlemektir.

3 mekanizmayla Hsp40, Hsp70 ve polipeptid arasındaki biçimlenmeyi düzenler (Fan CY et al 2003)

1)Hsp40, Hsp70'e özel alıcıları bırakan ve bağlayan polipeptid bağlama bölgeleri (PPD) içerir.

2)Hsp40, Hsp70'in ATP formunu ADP formuna dönüşümünü sürdürerek Hsp70-polipeptid kompleksini sabitler.

3)Hsp40 üyeleri aynı hücresel kompartmanda farklı yerlere yerleşir bunlar ile Hsp70 etkileşimi farklı Hsp40-Hsp70 çiftlerini oluşturur.

Yaklaşık olarak yeni sentezlenmiş proteinlerin üçte biri katlanma ve oligomerizasyon için ER lümenine taşınır. Hsp40 içeren ER moleküler şaperonları, bu proteinlerin çökmesini engeller ve katlanmasına yardım eder. Hsp70in yapısı ve özellikleri en iyi öbakteriyel Hsp70 ile anlaşılır. Hsp70'in (Dnak) koşaperonu yani Hsp40'a Dnaj denir ve nükleotid değiştirme faktörüne GrpE denir. Dnak'ın N-ucu 44 kD'luk bir ATPaz bölgesi içerir C- ucu ise 27 kD'luk bir peptid bağlama bölgesi içerir.(Qui et al 2006)

2.7.2.2 HSP 90

Hsp90 öbakterilerde, ökaryotik sitozolde, endoplazmik retikulum ve mitokondride bol bulunan bir şaperondur. Ökaryotlarda protein katlanmasına müdahale ettiği yerlerde ve sinyal ve başka fonksiyonlarla ilişkili proteinlerin aktivitesi için ihtiyaç duyulur. Son dönemki genetik analizler Hsp90'ın hücresel taşıma, hücre döngüsü ve hücre bölünmesinde de rolü olduğunu göstermiştir. Hsp90 bir düzineden fazla bilinen kofaktörüyle protein kompleks ağının merkezindedir. Bu kofaktörlerden bazıları onu Hsp70 sistemi gibi diğer multi protein komplekslerine bağlar. (Saibil 2008)

2.7.2.3 HSC 70 ve HSP 90 ilişkisi

Hsc70 ve Hsp90 birlikte çalıştıkları için tek bir multi-şaperon makine veya bileşik olarak ele alınabilirler. Bu Hsc70-Hsp90 bileşiğinin fonksiyonları bunların ATPaz döngülerini ve sonuç olarak bağ kurma eğilimlerini etkileyen çeşitli kofaktör

proteinler veya ko-şaperonlar tarafından ayarlanır. Bu Hsc70-Hsp90 makinesinin protein yer değiştirmesi veya indirgenmesi gibi katlanmasının yanı sıra çeşitli fonksiyonlarda yer almasına olanak sağlar.

Hsc70-Hsp90 bileşiği ile çeşitli koşaperonlar arasındaki ilişki ve bunların farklı protein katlanma fazları, memelilerdeki hormon reseptörlerinin olgunlaşması çalışmalarında en çok gözlemlenendir. Polipeptid katlanmasındaki rolünün yanı sıra, Hsc70-Hsp90 bileşiği çeşitli koşaperonlarla beraber proteinlerin hücre içi organellere ya da proteazomlara sıralanmasında yer alır. Örneğin, Mitokondriyal proteinler genellikle işaretçi polipeptid, ya da sitozol içindeki öncül polipeptidler olarak sentezlenirler ve daha sonra organelle aktarılırlar. Hsc diğer koşaperonlar olan HDJ1 ya da HDJ2 ile bu öncül polipeptidlerin mitokondriona kolay taşınması için çözünlüğünü sağlar. Mitokondriyal zar içinde *diş mitokondriyal zarın translokazı* (TOM 70) yer alır.

2.7.2.4 Şaperoninler

Şaperoninler şaperonların bir alt bölümüdür ve 2 gruba ayrılırlar. 1. grup olan Hsp60, öbakteri, mitokondri, kloroplastta bulunur. GroES ve Hsp10 gibi kofaktörlerle işbirliği yaparlar. 2. grup olan TRIC arke ve ökaryotik sitosolde bulunur. GroES'ten bağımsızdır. Natif olmayan substrat protein ilk önce şaperonin alt birimleriyle hidrofobik ilişkiler aracılığıyla tutulur. Sonra katlanmanın olduğu merkez halka boşluğuna çekilir. Diğer natif olmayan proteinlerle çökmekten korunur. (Hartl and Hayer-Hartl 2002)

2.7.2.5 HSP 60

Hsp60 ökaryotlarda mitokondri şaperonu olarak bilinmektedir (Cpn60 olarak da anılır) ama son yıllarda sitozolde, hücre membranı ekstrasellüler matriks ve

periferal kanda da bulunduğu ortaya çıkarılmıştır. Prokaryotlar zerindeki çalışmalar gösteriyor ki, Hsp60'ların olgunlaşmamış proteinleri natif konformasyonuna katlamada görev alırlar ve Hsp10 (mitokondride de bulunur, Cpn10) ile çalışırlar. (Cappello et al 2008)

2.7.2.6 Büyük Hsp'ler

Dev AAA sperailesinin (eşitli hücre aktiviteleriyle ilgili ATPazlar) yesi Hsp100 şaperonları kararlı katlanmış proteinleri bile zme ve büyük protein keltirlerini çekip ayırma yeteneğine sahiptirler. ATPaz halkalarının tek (2.sınıf) ya da çift (1.sınıf) katları katlanmamış polipeptit zincirinin translokasyonu için anahtar rezidlerle işaretlenmiş bir kanal düzenlerler. (Saibil 2008)

2.7.2.7 Kk Hsp'ler

Kk Hsp'ler β sandviç katlanmalı yaygın α kristal bölgeli kk birimlerin geniş kompleksleridir. Genellikle değişken N ve C u temasları yapan dimerlerden oluşmuşlardır. Stresle bozulan protein keltirlerinin açılması ve yeniden katlamada kullanılan ATP bağımlı şaperonlar için stabilizasyonunda çeşitli rolleri vardır (Saibil 2008)

2.8 İnflamasyon ve Ateroskleroz

Aterosklerotik damar hastalığı erişinlerde en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Ateroskleroz patogenezinde cok karmaşık mekanizmaların rol alması, yakın zamana kadar patogenezin tam aydınlatılmasını gucleştirmiştir. Uzun yıllar boyunca aterosklerozun damar yuzeyinde pasif bir lipit depolanması olduğu ve zaman icinde birikimin artması ile bu damarların tamamen tıkanığı sanılmıştır. Ancak arterler, kanı

ileten basit bir boru olmaktan çok uzak olup bizzat ateroskleroz gelişimine katkıda bulunan aktif yapılardır. Bunun anlaşılması ile ateroskleroz gelişimi ile ilgili teoriler açıklık kazanmıştır. Aterosklerotik lezyonlar, intima ve altında fokal kalınlaşmalar olarak görülür. Kalınlaşan bölgenin içeriğine bakıldığında vasküler endotelial hücreler, düz kas hücreleri, bağ dokusu ile lipid depolanması yanı sıra kandan gelen enflamatuvar ve immün hücrelerin de bulunduğu görülür. Günümüzdeki bilgilere göre ateroskleroz, multifaktöriyel, başlangıçtan progresyona kadar her basamağında kronik enflamasyonun rol aldığı ve her risk faktorunun altta yatan enflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. İmmün mekanizmaların metabolik risk faktorleri ile etkileşimi sonucu hastalık başlar ve ilerler. Enflamasyon, hastalığın başlangıcı ile progresyonunun yanı sıra plak yırtılmasında ve trombüs oluşumunda da önemli rol oynar. (Tokgözoğlu 2009)

2.9 Hsp60 Ve Ateroskleroz

Günümüzde kabul gören ateroskleroz indüksiyon hipotezi şöyledir; Hiperkolesterolemi gibi proaterojenik uyarılara maruz kalan deney hayvanlarında ilk saptanan değişiklikler subendotelial intimada kan kaynaklı lipidlerin ve endotelium yüzeyinde lökosit adezyon moleküllerinin görülmesidir. Plazma LDL düzeyleri yükseldiği zaman çok miktarda LDL endotelde geçerek intimaya girer. Transendotelial permeabilitenin arttığı arteriyal ağacın dallanma bölgelerinde bu süreç hızlanır. LDL'nin intimadan eliminasyonu bu bölgedeki mikrodamarların eksikliğine bağlı olarak sınırlıdır. (Tokgözoğlu 2009)

Matriks proteoglikanlarının LDL'ye afinitesi dolayısıyla LDL matrikse bağlanır ve LDL havuzu oluşur. LDL intimada agregasyon, oksidasyon ve degradasyon içeren bir seri modifikasyona uğrar. Kanda LDL'yi oksidasyondan koruyan antioksidanların intimada aynı süreci neden önleyemediği bilinmemektedir. LDL'nin oksidasyonu lizofosfatidilkolin gibi modifiye lipidlerin salınımına yol açar. Bu lipid türlerinin bazıları endotel hücrelerini aktive eden sinyal molekülleri olarak rol

aynar. Bu durum vasküler hücre adhezyon molekülü olan VCAM-1'in ekspresyonuna yol açar. VCAM-1 monosit ve T lenfositler için bir reseptördür. VLA-4 adında karşı reseptör taşıyan bu hücrelerin VCAM-1'e bağlanması monosit ve T lenfositlerin lipid birikim ve modifikasyon bölgelerinde endotel yüzeyine yapışmasına neden olur. Makrofaj, endotel hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından üretilen kemokinler lipid birikimi ve oksidasyonu ile ilişkilidir. Ayrıca okside kolesterol agregatları kopleman aktivasyonu yoluyla kemotaktik sinyallerin oluşmasına neden olur. Her iki uyarı mononükleer hücrelerin endotel tabakasının interselüler yarıklarından subendotelyal intimaya göçünü başlatır. Bunun dışında hücre hasarı esnasında ortaya çıkan ısı şok proteinlerinin de endotelyumu aktive ederek monosit ve T lenfositlerin girişini başlattığı gösterilmiştir. İntimada monositler makrofajlara dönüşür. Bu süreç aktive olmuş damar hücreleri tarafından üretilen monosit koloni uyarıcı faktör (M-CSF) tarafından başlatılır.

Makrofaj aterosklerotik lezyonun oluşmasında çok önemli bir rol oynar. Okside lipoproteinleri içine alma kapasitesinden dolayı kolesterolü biriktirir ve lipid dolu köpük hücrelerine dönüşür. Köpük hücresi aterosklerozun ilk örnek hücresidir. Makrofajlar okside LDL'yi temizleyici reseptörler (ScR) vasıtasıyla alırlar. Okside LDL'nin makrofajlar tarafından alınımı bunun parçalarının antijen spesifik T hücrelerine sunulmasına yol açar. Bu durum proenflamatuar sitokinlerin üretimine yol açan bir immün reaksiyonu başlatır. Bu sitokinler, interferon-gama, tümör nekroz edici faktör-alfa ve interlökin-1'dir. Bunlar endotelyum hücreleri üzerinde etki ederek adhezyon moleküllerinin ekspresyonunu ve 13 prokoagulan aktiviteyi uyarır. Makrofajlar üzerine etki ederek proteazları, endositozu, nitrik oksidi(NO) ve sitokinleri aktive eder. Son olarak düz kas hücreleri üzerine etki ederek NO üretimini uyarır ve büyümeyi, kollojen-aktin ekspresyonunu baskılar. İnsanda T hücrelerinin plaktan izole edilmesi ve klonlanması bunların önemli bir bölümünün okside LDL'yi tanıdığını göstermiştir. LDL oksidasyonla otoantijene dönüşen bir endojen partikül olarak kabul edilir. Ateroskleroz için okside LDL'ye ek olarak diğer bazı aday antijenler öne sürülmüştür. Bunlar ısı şok protein 60, Chlamydia pneumoniae, Sitomegalovirüs (CMV) ve Herpes simpleks tip 1'dir. Yağlı çizgilenme esas olarak sağlam endotelde

köpük hücrelerinin az sayıda T hücresi ve ekstraselüler kolesterolle birlikte birikmesidir. Klinik önemi yoktur. Ancak bazı yağlı çizgilenmeler gerçek aterosklerotik, fibrin ve yağ içeren plaklara dönüşür. Bu durum tipik olarak hemodinamik zorlanma bölgelerinde olur. Düz kas hücreleri subendotelial aralığagöç ederek bölünürler ve ekstraselüler matriksi sentezlerler.

Sonuç olarak lezyonun lipid dolu çekirdeğini endotelial yüzeyden ayıran fibröz bir şapka oluşur. Bu şapka çevresine kendi matriksinin kalın tabakaları bulunan uzun düz kas hücrelerinden oluşur. Fibröz şapka oluşumunu başlatan uyarılar muhtemelen düz kas aktivasyonunu uyararak etki ederler. Arter duvarındaki lokal faktörlerin düz kas hücrelerini aktive etmesi olasıdır. Büyüme faktörlerinden temel fibroblast büyüme faktörü (bFGF) ve PDGF bu uyarıyı yapabildikleri gösterilen ikisidir. Ayrıca PDGF düz kas hücreleri için kemotaktik bir faktör olarak rol oynar.

Aterosklerozla ilişkili olarak en çok çalışma Hsp60 ve Hsp70 aileleri ile yapılmıştır. Daha önce yapılan çalışmalarda Hsp60'ın damar lümeninde aterosklerotik olmayan bölgelerde bulunmamasına karşın; aterosklerotik bölgelerde yoğun olarak bulunduğu tespit edilmiştir.

Tüm insanlar enfeksiyon ve aşılama ile Hsp60 antijenine karşı koruyucu ve yararlı bir bağışıklık geliştirir. Fizyolojik şartlar altında, vasküler endotel hücrelerinden HSP60 salınımı yoktur. Fakat klasik aterosklerotik risk faktörleriyle vasküler endotel stres altında kaldığında Hsp60 ve adezyon molekülleri eş zamanlı olarak salınarak hücrel ve humoral immüniteyi tetiklemekte ve vasküler intima tabakasının mononükleer hücreler ile infiltre olmasına sebep olmaktadır. Aterosklerotik risk faktörlerinin sebat etmesi halinde reversibl olan bu süreç, irreversibl plak oluşumuna kadar ilerler. (Varbiro et al 1997)

Hücre içi bir molekül olan Hsp60'ın kan dolaşımına nereden ve nasıl salındığı bilinmemektedir. Buna karşın tüm hücre tiplerinin stres altındayken Hsp60 ürettiği bilinmektedir. İlk olarak enfeksiyöz ajanların Hsp60 salınımında majör rol oynadığı düşünülmüştür. Özellikle klamidya enfeksiyonlarında yaşam döngüsünün litik fazında

konak hücrelerden ve kendisinden Hsp60 salgılanır. Bunun sonucunda kanda klamidya antikorları ve Hsp60 seviyesi anlamlı olarak yüksektir ve bu hastaların aterosklerotik lezyonlarına bakıldığında human ve klamidyal Hsp60 düzeyinin oldukça yüksek olduğu görülmüştür.(Beatty et al 1994)

İkinci olarak Hsp60ın, kronik inflamasyon sonucunda ölmüş olan hücrelerden salınıyor olabileceği düşünülmüştür. Bu düşünceden yola çıkılarak yapılan çalışmalarda da aterosklerotik plakta çok sayıda ölü hücre olduğu tespit edilmiştir. Yapılan bir çalışmada açık kalp ameliyatı sonrasında; hastaların kanında Hsp70 düzeyinin yüksek olduğu tespit edilmiş, bununla hücre ölümü ve enflamasyona bağlı olabileceği düşünülmüştür.(Bennett and Boyle 1998, Mayr and Xu 2001, Dybdahl et al 2002)

Son olarak da hücre yüzeyinde üretilmiş olan Hsp60 apoptoz ile mikropartiküller halinde kana salınıyor olabileceği hipotezi üzerinde durulmuştur. Bu mikropartiküller in vitro ortamda aktive platelet ve lökositlerden prostasiklin ve sitokinler aracılığıyla üretilebilmiştir. Akut koroner sendromlu hastalarda periferik kandaki mikropartiküllerin normal damarlarda endotel aracılıklı cevabı da uyardığı görülmüştür. Sonuç olarak dolaşımdaki Hsp60 çeşitli yollarla salınmış olabileceği görülmüştür. (Mallat et al 1999)

826 hastanın dâhil edildiği bir çalışmada Hsp60 seviyesi ve karotid ateroskleroz arasındaki ilişki araştırılmış. Karotis intima-media kalınlığı artmış hastalarda yaş ve cinsiyet gibi diğer aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız olarak serum Hsp60 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş. (Xu et al 2000) Benzer olarak Pockley ve ark. (2000) yaptığı bir çalışmada da borderline hipertansiyonu olan hastalar normal bireylerle karşılaştırıldığında Hsp60 ve Hsp70 seviyesinin borderline HT'si olanlarda anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüş ve bu durumun erken aterosklerozla ilişkili olduğu düşünülmüştür. Dökümanente KAH'ı olan 79 hastanın dâhil edildiği bir başka çalışmada da Hsp60 ailesinin bir üyesi olan Hsp65 in yüksek olarak bulunduğu hastalarda majör kardiyovasküler istenmeyen olayların anlamlı olarak daha fazla olduğu görülmüştür.

Bütün bunların sonucunda; aterosklerotik hastalıklarda artmış Hsp60 seviyesinin mortalite ve morbidite üzerinde prognostik değerinin olduğu anlaşılmış.

3. MATERYAL –METOD

3.1 Çalışma Popülasyonu

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesine Ocak 2011–Haziran 2013 tarihleri arasında Akut ST-segment yükselmeli MI ile semptom başlangıcının ilk 12 saati içinde başvuran 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya alındı.

Bu hastalardan herhangi bir aktif enfeksiyon veya inflamasyona dair bulgusu olanlar, sistemik bağ dokusu hastalığı ve malignitesi bulunan hastalar çalışma dışında bırakıldı. **220** hasta çalışma grubunu oluşturdu.

Tüm hastalarda yaş, cinsiyet, risk faktörleri, daha önceki iskemik hastalıkları, geçirilmiş MI, PKG, kullandıkları ilaç tedavileri sorgulandı. Hastalar çalışmayla ilgili bilgilendirildi ve Helsinki Deklerasyonu Prensipleri'ne uygun (<http://www.wma.net/en/30publications/10policies/b3/index.html>) ilkesini kabul eder onayları alındı.

3.2 Hastalardan Isı Şok Proteini 60'ın (Hsp60)ve Diğer Parametrelerin ölçümü

Akut ST-segment yükselmeli MI ile semptom başlangıcının ilk 12 saati içinde başvuran hastalardan rutin kan tahlilleri için kan alımı esnasında jelli düz biyokimya tüpüne 10 cc kan alındı. Alınan kanlar 3000 ppm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra, süpernatant alınıp eppendorflara godelendi. Çalışma gününe kadar numuneler -80°C'de dondurularak saklandı. Çalışma günü numuneler çözündürüldükten sonra

vortekslendi. ASSAYPRO marka Hsp-60 (Lot No: 091431321) ticari Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELİSA) kiti ile, kit prosedürü uygulanarak Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Araştırma Laboratuvarında bulunan Rayto-2100C Microplate Reader (India) cihazında ELİSA yöntemi ile analizler gerçekleştirildi.

Lipit paneli ve kreatinin testleri Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya laboratuvarında Abbott Arcitect C 1600 cihazında, Abbott marka kitler kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçülmüştür.

CK-MB ve Troponin testleri de Siemens Advia Centaur XP cihazında, Siemens marka kitler kullanılarak kemilüminesan yöntemle ölçülmüştür

3.3 Hastaların Medikal Tedavisi Ve Kullanılan Cihazlar

Primer perkütan koroner girişim planlanan tüm hastalara 300 mg aspirin çiğnetildi ve 600 mg klopidogrel yükleme dozu verildi. Hastaların büyük çoğunluğunda Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin (DMAH) tercih edildi. DMAH (enoksaparin sodyum) 75 yaşından küçük hastalarda; 12 saatte bir 1 mg/kg s.c., en fazla 8 gün olmak üzere hastaneden taburcu olana kadar (İlk 2 doz 100 mg'ı geçmeyecek şekilde) verildi. 75 yaşından büyük hastalarda; DMAH 12 saatte bir 0,75 mg/kg s.c. olarak verildi. Renal fonksiyonları bozuk olan hastalarda DMAH dozu azaltıldı, sonrasında da güncel klavuzlar eşliğinde 24 saatte bir bir 1 mg/kg s.c. olarak düzenlendi. Ve yine güncel yayınlar eşliğinde infarkt ilişkili arterdeki lezyonu, sorunsuz bir şekilde revaskülerize edilen hastaların almış olduğu DMAH tedavileri kesildi.

Hastalara sağ femoral yoldan girişim yapıldı. İşlem sırasında yoğun trombüs yükü olan hastalara Gp IIB-III reseptör antagonisti (tirofiban hidroklorür) verildi. Tirofiban verilen tüm hastalara; üç dakika içinde 25 µg/kg intrakoroner yükleme yapıldı ve ardından 18 saat içinde 0.15 µg/kg/dakika i.v idame dozunda infüzyon devam edildi.

Fibrinolitik tedavi planlanan hastalara hastalara 300 mg aspirin çiğnetildi. 75 yaşından küçük hastalara;klopidogrel yükleme dozu oral yolla 300 mg, ardından idame dozu olarak 75 mg/gün olarak verildi. 75 yaşından büyük hastalara ise yükleme dozu yapılmaksızın 75 mg idame dozu verildi. Hastaneye başvuru esnasında ilk çekilen EKG ile, fibrinolitik tedavi bitiminden 90 dakika sonra çekilen EKG'ler mukayese edildiğinde %70 ve daha fazla ST rezolüsyonu olması ve hastanın ağrısının geçmesi başarılı reperfüzyon olarak kabul edildi.

Hastaların hepsine yüksek doz statin (tercihen atorvastatin 40-80 mg ve rosuvastatin 20-40 mg) tedavisi verildi. Dekompanse kalp yetmezliği ve beta-bloker için kontrendikasyon teşkil eden durumları olmayan hastaların hepsine beta-bloker verildi. Sol ventrikül sistolik fonksiyonlarında bozulma olan veya ACE/ARB kullanımı için başka endikasyonları olan (örneğin Hipertansiyon) hastalara da ACE/ARB uygun dozlarda verildi.

Asetil salisilik asit 100 mg tedavisine ek olarak tüm hastalara klopidogrel 75mg/gün dozunda, işlem sonrası 12 ay boyunca devam edildi.

Primer perkütan koroner girişimler, Toshiba Infinix DFP-8000D anjiyografi cihazında ve yılda > 75 girişimsel işlem deneyimli olan girişimsel kardiyologlar tarafından, standart metodlarla yapıldı. Hastalara Toshiba Aplio XV Marka 1828 seri nolu Ekokardiyografi cihazı ile EKO yapıldı.

3.4 Çalışmanın Sonlanım Noktaları

Primer sonlanım noktası; Akut ST elevasyonlu MI da HSP 60'ın hastane içi ve 30 günlük mortaliteyi öngördürmedeki değerinin araştırılması

Sekonder sonlanım noktası; Akut ST elevasyonlu MI da HSP 60'ın, hastane içi kardiyojenik şok gelişimi, hastane içi kalp yetmezliği gelişimi ve hastanede yatış süresi öngördürmedeki değerinin araştırılması.

Takipte AMI tanısı; biyokimyasal olarak CK seviyesinin normalin üst sınırınının 2 katından fazla yükselmesi yada elektrokardiyografik olarak ST segment elevasyonu, 2 ya da daha fazla ilişkili derivasyonda Q dalgası gelişimi veya yeni LBBB gelişimi ile konuldu. Takip süresinde konjestif kalp yetersizliği, aritmiler, AMI yada diğer kardiyak nedenlerle olan ölümler ve ani ölümler (kardiyak semptomların başlamasından sonraki 1 saat içerisinde olan ölümler)**kardiyak ölüm** olarak tanımlandı.

3.5 Hastaların Hastane İçi ve Kısa Dönem Takipleri

Hastane içi sonlanımlar hakkındaki bilgi, hastaların kendisi ile yapılan görüşmeler ve hastane kayıtlarından edinildi.

Birinci ay takiplerinde hastalar telefonla aranarak kontrole çağrıldı. Hastaneye gelemeyen hastaların kendileriyle veya yakınlarıyla telefon görüşmesi yapılarak bilgi edinildi veya merkezimize tekrarlayan semptomlar nedeniyle başvuruları esnasında elde edilen bilgilerden faydalanıldı.

3.6 İstatistiksel Analiz

Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 15.0 programı kullanıldı. Çalışma verileri değerlendirilirken, tanımlayıcı istatistiksel metodların (Ortalama, Standart sapma) yanısıra niceliksel verilerin karşılaştırılmasında Student t testi ve Mann Whitney U test kullanıldı. Niteliksel verilerin karşılaştırılmasında ise Ki-Kare testi kullanıldı. Anlamlı çıkan parametreler lojistik regresyon analizine ve cox regresyon analizi forward stepwise yöntemi ile değerlendirilerek mortalitenin öngördürücüleri belirlendi. Hsp60 düzeyinin eşik değeri ROC curve analizi ile bulundu. Sonuçlar % 95'lik güven aralığında, anlamlılık $p < 0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

4.BULGULAR

4.1 Hastaların Klinik ve Demografik Özellikleri

220 hastadan oluşan populasyonun yaşları 25 ile 89 arasındaydı. Ortalama yaş $59.8 \pm 14,6$ idi. Çalışmaya dahil edilen hastaların 176'sı(%80) erkek ve 44'ü de (%20) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Erkek hastaların yaş ortalaması 57.69 iken kadın hastaların yaş ortalaması 68.57'dir. Hastaların %40,5'inde HT, %18,6'sında DM, %13,2'sinde HL ve %70,9'unda sigara kullanma öyküsü mevcuttu. Başvuran hastaların %85'i Killip Sınıf 1 idi. Hastaların %33,2'sinde Gp IIb/IIIa antogonisti (tirofiban) kullanıldı.

Tablo 9. Çalışmaya Dahil Edilen Hastaların Cinsiyet-Yaş Tablosu

Cinsiyet		
Erkek	Kadın	
176 (%44)	44 (%20)	Sayı Yüzde
25-88	37-89	En küçük-En büyük
57.69	68.57	Yaş Ortalaması

Hastalar ölüm olan ve olmayan şeklinde gruplandırıldıklarında, geleneksel KAH risk faktörleri olan; DM, HT, HL ve ailede KAH öyküsü bulunması yönünden gruplar benzerdi. Sigara kullanımı ölüm olan grupta daha fazla idi.

Tablo 10.Ölüm Olan ve Olmayan Grupların Risk Faktörlerinin Oranı

	Hipertansiyon		Hiperlipidemi		DM		Sigara	
	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var	Yok	Var
Sayı	131	89	191	29	179	41	64	156
Yüzde	(%59.5)	(%40.5)	(%86.6)	(%13.2)	(%81.4)	(%18.6)	(29.1)	(%70.9)

HSP60 değeri ile bireylerin demografik özellikleri incelenmiş ve cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, dm, sigara ve MI lokalizasyon durumlarının hiçbir alt gruplarında HSP60 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamamıştır($p>0.05$).

Tablo11. KAH Risk Faktörleri ve MI Lokalizasyonu İle HSP60 Değerleri Arasındaki İlişki

		<i>N</i>	Sıra Sayıları Ortalaması	<i>Z</i>	<i>P</i>
Cinsiyet	Kadın	176	106.99	-1.636	0.102
	Erkek	44	124.55		
Hipertansiyon	Yok	131	110.45	-0.014	0.989
	Var	89	110.57		
Hiperlipidemi	Yok	191	110.16	-0.202	0.840
	Var	29	112.72		
DM	Yok	179	113.39	-1.408	0.159
	Var	41	97.88		
Sigara	Yok	64	112.27	-0.265	0.791
	Var	156	109.77		

MI Lokalizasyon			<i>Ki Kare Değeri*</i>	<i>p</i>
Yaygın Anterior	48	103.08	3.705	0.593
Anteroseptal	45	125.72		
İnferior	73	107.74		
Sağ Katılımlı	22	102.95		
İnferior	24	112.67		
İnferoposterior	8	108.81		
Lateral				

* Ki kare değeri: Kruskal Wallis testi sonucu elde edilen istatistiksel sonuçtur.

HSP60 değeri ile cinsiyet, hipertansiyon, hiperlipidemi, DM ve sigara değişkeni arasındaki ilişki iki bağımsız değişken oldukları için Mann Whitney-U testi ile MI Lokalizasyonu ile arasındaki ilişki ise ikiden çok kategorili olduğu için Kruskal-Wallis testi ile gerçekleştirilmiştir.

Çalışmaya dahil edilen 220 hastadan; 30 hastada (%13,6) birincil sonlanım noktası olan ölüm gerçekleşti. Ölümün büyük çoğunluğu hastane içi ölüm olarak gerçekleşti (21 hasta, %9,5).

Tablo 12. Ölüm İle HSP60 Değerleri Arasındaki İlişki

	<i>N</i>	Sıra Sayıları Ortalaması	<i>Z</i>	<i>p</i>	Ortalama
Hastane İçi Ölüm	Yok	199	-2.626	0.009	9.87 ± 0.87
	Var	21			145.19
1 Aylık Ölüm	Yok	190	-3.517	0.000	8.86 ± 0.71
	Var	30			148.48

HSP60 değerlerinin normal dağılımdan gelip gelmediği Kolmogorov-Smirnov normallik testi ile kontrol edildi ve HSP60 değerlerinin normal dağılımdan gelmediği tespit edildi ($Z=4.399$; $p<0.05$). Bu yüzden HSP60 değerlerine hangi değişkenlerin etki ettiğinin tespit edilmesi için parametrik olmayan istatistiksel yöntemler kullanıldı. İki grubu sahip değişkenlerimiz için Mann Whitney-U, ikiden fazla gruba sahip değişkenlerimiz için Kruskal-Wallis ve kategorik değişkenlerimiz için Ki-kare (Chi-Square) analizi yapıldı.

Hastane içinde ölüm ve 1 ay içerisinde ölüm gerçekleşen hastaların HSP60 değerinin değişim gösterdiği ve bu hastalarda daha yüksek HSP60 değerine rastlandığı tespit edildi (1 aylık ölüm için $p=0,00<0,05$ ve hastane içi ölüm için $p=0.009<0.05$).

STEMI'da mortaliteye etkisi olduğu düşünülen yaş, DM, EF, tedaviye kadar geçen süre, önceki MI öyküsü, killip sınıflaması, böbrek yetersizliği, kardiyojenik şok ve uygulanan tedavi yöntemi gibi değişkenlere ilişkin analiz için lojistik regresyon analizi kullanıldı. Değişkenlerden yaş, DM, EF ve tedaviye kadar geçen süre değişkeni sürekli değişken iken, önceki MI öyküsü, killip sınıflaması, böbrek yetersizliği,

kardiyojenik şok ve uygulanan tedavi yöntemi değişkenleri kategorik değişkenler olarak belirlenerek her bir değişken ile ölüm durumu arasında ilişki olup olmadığı tespit edildi.

Tablo 13. Lojistik Regresyon Analizi Sonuç Tablosu

Değişkenler	B	Wald	p	Odds	Odds Oranları için%95 Güven Aralığı	
					Alt Sınır	Üst Sınır
Yaş	0.149	23.116	0.000	1.161	1.093	1.234
Hastanede Yatış Süresi	-0.457	5.479	0.019	0.633	0.432	0.928
HSP60	0.055	8.750	0.003	1.056	1.019	1.095
Kardiyojenik Şok(Var)	4.865	12.712	0.000	129.719	8.943	1881.658
Sabit	-11.549	23.352	0.000	0.000		

Lojistik regresyon analizi sonucu yaş, hastanede yatış süresi, kardiyojenik şok gelişimi ve HSP60 değerlerinin ölüme etki ettiği tespit edildi($p<0.05$). Elde edilen analiz bulgularına göre bireyin yaşı, kardiyojenik şok gelişimi ve HSP60 değeri ölümü arttırıcı bir etkiye sahipken; hastanede yatış süresinin ölüm oranını azaltan bir etkiye sahip olduğu tespit edildi (Akut MI' a bağlı ölümler sıklıkla ilk 24 saatte görülmekte). Bununla birlikte elde edilen odds oranlarına göre birey bir yaş büyüdüğünde ölüm oranının 1.16 kat arttığı da belirlenmiştir. Lojistik regresyon analizi sonunda ölüm durumu için elde edilen lojistik regresyon denklemi ise,

=

Örneğin; Yaşı=65, hastanede yatış süresi=4 gün, HSP60=2.690 ve Kardiyojenik Şok Gelişen (1 kodlu) bir hastanın ölüm olasılığı,

dır. Bu olasılık 0.5'den küçük olduğu için bu bireyin ölmeyeceği öngörülebilir.

Tablo14. Lojistik Regresyon Sınıflama Tablosu

		Tahmin Sonuçları		Doğru Sınıflama Yüzdeleri
		Ölüm Durumu		
Gerçek Gözlenen Sonuçlar	Ölüm Durumu	Yok	Var	
	Yok	185	5	97.4
	Var	13	17	56.7
Toplam Doğru Sınıflama Yüzdesi				91.8

Toplamda 220 gözlemden 18 tanesi yanlış tahmin edilmiştir. Ölüm olmayanları tahmin etme oranı %97.4 iken, ölüm olanları tahmin etme %56.7'dir. Genel olarak tahmin etmedeki başarı ise %91.8'dir.

Kardiyojenik şok gelişimi olan ve olmayan hastaların HSP60 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı($p=0.207>0.05$) ve yine hastane içi kalp yetmezliği gelişen ve gelişmeyen hastaların HSP60 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı($p=0.320>0.05$).

Tablo15. Kardiyojenik Şok ve Hastane İçi Kalp Yetmezliği İle HSP60 Değerleri Arasındaki İlişki

	<i>N</i>	Sıra Sayıları Ortalaması	<i>Z</i>	<i>p</i>	Ortalama
Kardiyojenik Şok Durumu	Yok				10.25 ± 0.89
	Var	211 9	109.38 136.72	- 1.262	0.207
Hastane İçi Kalp Yetmezliği	Yok	131	106.98	-	9.90 ± 1.03
	Var	89	115.67	0.994	0.320

Hsp60 değeri ile troponin, kreatinin, LDL, hastanede yatış süresi ve yaş arasındaki ilişkiler(korelasyon) incelendiğinde bu değerlerin HSP60 değerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı değildir, bir başka deyişle bu değerler ile HSP60 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur($p>0.05$).

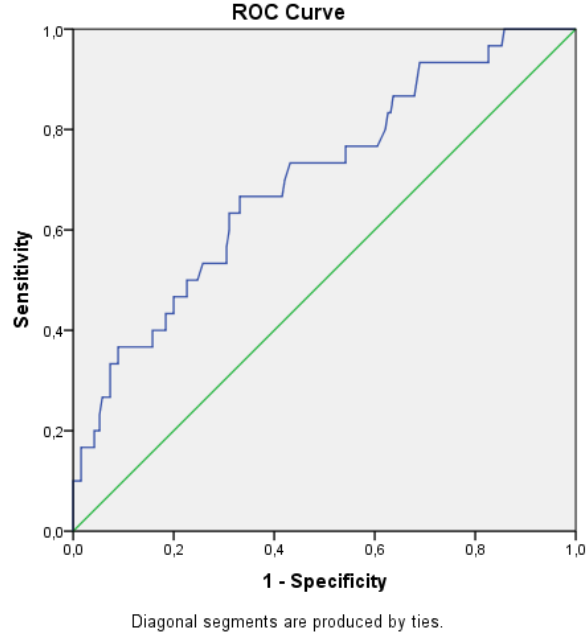
Tablo 16. HSP60 Değeri ile Troponin, Kreatinin, LDL, Hastanede Yatış Süreleri ve Yaş Arasındaki İlişki

		Değişkenler				
		Troponin	Kreatinin	LDL	Hastanede Yatış Süresi	Yaş
HSP60	<i>Pearson Korelasyon Katsayısı</i>	0.083	0.056	0.029	-0.130	0.109
	<i>P</i>	0.218	0.411	0.664	0.053	0.106

4.2Hsp60 Kesim Noktasının (cut-off point) Belirlenmesi

HSP60'ın mortaliteyi belirlemede kullanılmak üzere bir cut-off değerinin olup olmadığı ROC Curve analizi ile tespit edilmiştir. ROC analizi sonucu 7.325 değeri cut-off değeri olarak belirlenmiştir. Ayrıca 7.325 değerinin gerçekten de iyi bir değer olup olmadığını belirlemek için mortalite ile ilişkisi Ki kare analizi ile tespit edilmiştir. Ki kare analizi sonucu 7.325 değeri mortaliteyi belirlemede istatistiksel olarak anlamlı bir ilişkiye sahiptir(*Tablo17*). Bununla birlikte ROC eğrisi(*Grafik 1*) altında kalan alanın 0.50'den büyük olması elde edilen cut-off değerinin çok iyi bir değer olduğu konusunda bize bilgi vermektedir($Alan=0.70 \mp 0.052$; $p=0.00<0.05$).

Grafik 1. Mortaliteyi Belirlemede HSP60 Değeri için ROC Eğrisi



Tablo 17. Ölüm ve HSP60 Kesim Değerleri Arasındaki İlişki

	HSP60		Toplam
	7.325 altı	7.325 üstü	
Ölüm			
Yok	127(%66.8)	63(%33.2)	190
Var	10(%33.3)	20(%66.7)	30
Toplam	137	83	220
<i>Pearson Korelasyon Değeri=12.383p=0.00<0.05</i>			

Tabloya bakıldığında; Hsp60 değerlerinin ölüm olmayan 190 hastadan 127'sinde (%66,8) belirlenen cut-off değer olan 7,325'den düşük olduğu; ölüm olan 30 hastanın 20'sinde de (%66,7) cut-off değerin üzerinde olduğu görülmektedir. (Yapılan Ki kare testi sonucunda ölümle Hsp60 cut-off değeri arasında anlamlı bir ilişki bulunmuştur $p=0.00<0.05$.)

5. TARTIŞMA

Hsp60 proteini öncelikle mitokondride bulunan; nükleer-kodlu bir proteindir. Daha yaygın olarak; hücre içi bir molekül olduğu kabul edilse de, artık Hsp60'ın hücrelerinden salındığı ve normal kişilerin periferik kanında da mevcut olduğu bilinmektedir. (Xu 2002, Zhang et al 2008) Ayrıca, yapılan seroepidemiyolojik çalışmalar; dolaşımda bulunan Hsp60'ın ateroskleroz gelişimi ve ilerlemesinde olası patojenik rolüne işaret etmektedir.

Ateroskleroz, inflamatuvar bir durum olarak kabul edilmiş (Wick et al 2004) ve yapılan çok sayıda çalışmada ateroskleroz ile inflamasyon belirteçleri (örneğin, CRP) ve Chlamydia pneumoniae, sitomegalovirüs ve Helicobacter pylori enfeksiyonları arasında anlamlı bir ilişki bildirilmiştir. Xiao ve ark. yaptığı çalışmada (2005) bir inflamasyon belirteci olan CRP ve hHsp60 arasında çok az bir ilişki bildirilmiş ve yine bu bulgularla uyumlu olarak Zhang ve ark. yaptığı çalışmada da (2008) CRP ve hHsp60 arasında herhangi bir korolesyon gösterilememiş. Bu çalışmalardan elde edilen veriler, CRP ve hHsp60'ın, ateroskleroz riskini farklı mekanizmalar ile tetiklediğini gösteriyor olabilir.

Önceki çalışmalar, yüksek düzeylerdeki HSP60'ın, miyeloid hücrelerden proenflamatuvar mediatör üretimini maksimum düzeyde uyarabildiğini ve endotelial hücrelerden vasküler adezyon molekülleri ekspresyonunu sağladığını; salınan bu proteinler ve bunlara karşı bağışıklık sisteminin tepkilerinin de ateroskleroz patogeneze doğrudan katkıda bulunduğunu göstermektedir.(Kol et al 1999, Maguire et al 2005)

2008 yılında Zhang ve ark. yaptığı Hsp60 düzeyi çok yüksek (> 1000 ng / ml) olan bireylerle, Hsp60 düzeyi düşük olan bireylerde KKH gelişme riskinin karşılaştırıldığı prospektif çalışmada; yüksek Hsp60 düzeyleri ve KKH gelişme riski arasında güçlü pozitif bir ilişki bulunmuştur. Ve bu ilişki; yaş, cinsiyet, sigara içme durumu, beden kitle indeksi, hipertansiyon, diyabet ve aile öyküsü gibi

geleneksel koroner kalp hatalığı risk faktörlerinden bağımsız idi. Buna ek olarak, akut miyokard infarktüsünün Hsp60 salınımına sebep olduğu gösterilmiştir.

Yapılan bir çalışmada *C. pneumoniae* kaynaklı Hsp60 ve hHSP60'ın aterosklerotik plaklarda kolokalize olduğu ve plaklardaki kronik bakteriyel ve viral enfeksiyonlar için her ikisinin de anahtar bir rol oynadığı bildirilmiştir. (Kol et al 1998) Kardiyovasküler hastalıklarda yapılan çok sayıda çalışmada, mikrobiyal / insan Hsp60 ile birlikte; Hsp60 antikorlarının ve *C pneumoniae*, *H. pylori* ve CMV gibi patojenlere karşı antikorların varlığı rapor edilmiştir. (Fong et al 2002, Hoshida et al 2005)

Biasucci ve ark.(2003) akut koroner sendromda; *C pneumoniae*-Hsp60 antikorlarının sensitif ve spesifik bir markır olduğunu göstermişlerdir. Bununla birlikte, Burian ve ark (2001) yüksek düzeydeki hHsp60 ve *C pneumoniae* antikorlarının KKH için bağımsız risk faktörü olduğunu bildirmişlerdir. KKH ile anti-Hsp60 antikor düzeyleri arasındaki bu ilişki göz önüne alındığında (Zhang et al 2008); yüksek Hsp60 düzeyi, artmış anti-Hsp60 antikor düzeyleri ile birlikte çok daha artmış bir immüniteyi yansıtıyor ve aterojenezi şiddetlendiriyor olabilir. (Multhoff et al 1998) Nitekim Zhang ve ark. yaptığı çalışmada; Hsp60 ve anti-Hsp60 antikor düzeylerinin müşterek şekilde KKH ile ilişkili olduğu; ve bu kombine etkinin özellikle çok yüksek Hsp60 ve anti-Hsp60 antikor düzeyleri ile birlikte güçlü bir ilişkisinin olduğu gösterilmiştir.

Sigara, hipertansiyon ve diyabet gibi major ve iyi bilinmekte olan KKH risk faktörlerine Hsp60 ve anti-Hsp60 antikor seviyelerinin eklenmesi, KKH gelişme riski ile olan kümülatif ilişkiyi güçlendirmiştir. Yapılan prospektif bir çalışmada; akut MI sonrasında Hsp60'ın geçici olarak dolaşımdaki düzeyinin arttığını, ve bunun muhtemel nedeninin kardiyomiyositlerin nekrozu ve eşlik eden endotel disfonksiyonu sonucunda olduğu ileri sürülmüştür.(Toga et al 2007) Bu bağlamda, Schett ve ark (1999) sıçan modelinde deneysel olarak; AMI ile oluşturulan miyokard iskemi ve sonrasında miyokardiyosit yaralanması neticesinde dolaşıma önemli miktarda Hsp60 salınımının olduğunu göstermişlerdir. Yüksek

Hsp60 seviyelerine bir diğerk önemli katkıda AMI ile ilişkili shear-strese bağı olabilir.(Blake et al 1995, Hochleitner et al 2000)

826 hastanın dâhil edildiğı bir çalışmada Hsp60 seviyesi ve karotid ateroskleroz arasındaki ilişki araştırılmış.(Xu et al 2000) Karotis intima-media kalınlığı artmış hastalarda yaş ve cinsiyet gibi diğerk aterosklerotik risk faktörlerinden bağımsız olarak serum Hsp60 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuş. Benzer olarak Pockley ve ark. (2000) yaptığı bir çalışmada da borderline hipertansiyonu olan hastalar normal bireylerle karşılaştırıldığında Hsp60 ve Hsp70 seviyesinin borderline HT'si olanlarda anlamlı olarak yüksek olduğı görülmüş ve bu durumun erken aterosklerozla ilişkili olduğı düşünölmüştür.

Dökümanite KAH'ı olan 79 hastanın dâhil edildiğı bir başka çalışmada da Hsp60 ailesinin bir üyesi olan Hsp65 in yüksek olarak bulunduğı hastalarda majör kardiyovasküler istenmeyen olayların anlamlı olarak daha fazla olduğı görülmüştür. Bütün bunların sonucunda; aterosklerotik hastalıklarda artmış Hsp60 seviyesinin mortalite ve morbidite üzerinde prognostik değerkinin olduğı anlaşılmış.

Yakın zamanda Bonanad ve ark. (2012), akut kalp yetmezliğı ile hastaneye başvuran hastaları Hsp60 düzeylerine göre 3 gruba ayırarak yaptıkları ve ortalama 7 ay takip ettikleri çalışma da; Hsp60 düzeyi yüksek olan grupta ölüm ve akut kalp yetmezliğı nedeniyle tekrar hastaneye başvurma oranları istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuş. Sonuç olarak; Hsp60 düzeyinin kalp yetmezlikli hastalarda prognostik bir değerkinin olabileceğı düşünölmüş.

Bizde daha önce yapılan bu çalışmalardan yola çıkarak; Akut ST elevasyonlu MI'da HSP 60`ın hastane içi ve 30 günlük mortaliteyi öngördürmedeki değerkini araştırmayı planladık. Öncelikle STEMI'da mortaliteye etkisi olduğı düşünölen yaş, DM, EF, tedaviye kadar geçen süre, önceki MI öyküsü, killip sınıflaması, böbrek yetersizliğı, kardiyojenik şok ve uygulanan tedavi yöntemi gibi değışkenlere ilişkin analiz için lojistik regresyon analizini kullanıp, her bir değışken ile ölüm arasında ilişki olup olmadığı tespit ettik.

Analiz sonucunda yaş, hastanede yatış süresi, kardiyojenik şok gelişimi ve Hsp60 değerlerinin ölüme etki ettiğini tespit ettik ($p < 0.05$). Lojistik regresyon analizi ile ölüm için bir lojistik regresyon denklemi elde ettik. Elde edilen denklem ile 220 gözlemden sadece 18 tanesinin yanlış tahmin edildiğini; ölüm olmayanları tahmin etme oranının %97,4 ve ölüm olanları tahmin etme oranının %56,7 olduğunu tespit ettik. Genel olarak baktığımızda ise tahmin etmedeki başarının %91,8 gibi oldukça yüksek bir oran olduğunu tespit ettik.

HSP60 değerleri içerisinde mortaliteyi etkileyen bir cut-off değeri belirlenmek için ROC analizini kullandık. Analiz sonucu 7,325 cut-off değer olarak tespit edildi. Cut-off değere göre HSP60 değeri iki gruba bölünerek mortalite ile ilişkisi incelendiğinde, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk ($p = 0,00 < 0,05$). HSP60 değerinin 7,325'in altında olduğu durumlarda %92,7 oranla ölüm gerçekleşmediğini, ölümlü vakaların ise %66,7'sinin HSP60 değerinin 7,325'in üzerinde olduğunu tespit ettik.

Yapılan tüm analizler neticesinde; Hsp60'ın mortaliteyi öngördürmede prognostik bir değere sahip olduğunu gördük. Özellikle tespit edilen cut-off değerinin ölümü öngördürmede oldukça değerli olduğunu gördük. Bu neticeler ışığında; hastane içi yüksek mortalite riskine sahip hastalar, Hsp60 düzeylerine bakılarak tespit edilebilir ve böylelikle yüksek riskli hastalar çok daha yakın takip edilip mortalite oranları azaltılabilir.

Çalışmamızda ikincil olarak amaçladığımız; kardiyojenik şok, hastane içi kalp yetmezliği gelişimi ve hastanede kalma süreleri için HSP60'ın prediktif bir değeri olup olmadığına bakıldığında ise; anlamlı bir ilişki tespit edemedik.

Bunlara ilaveten; hasta sayısının az olmasından dolayı kesin bir neticeye varmamız mümkün görünmemekte; yine de bu önemli bulgular ışığında daha fazla hasta sayılarıyla daha kapsamlı araştırmalara gerek duyulmaktadır.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

1. 220 hastadan oluşan populasyonun yaşları 25 ile 89 arasındaydı. Ortalama yaş $59.8 \pm 14,6$ idi.
2. Çalışmaya dahil edilen hastaların 176'sı (%80) erkek ve 44'ü de (%20) kadın hastalardan oluşmaktaydı. Erkek hastaların yaş ortalaması 57.69 iken kadın hastaların yaş ortalaması 68.57'dir.
3. Hastaların %40,5'inde HT, %18,6'sında DM, %13,2'sinde HL ve %70,9'unda sigara kullanma öyküsü mevcuttu.
4. Hastalar ölüm olan ve olmayan şeklinde gruplandırıldıklarında, geleneksel KAH risk faktörleri olan; DM, HT, HL ve ailede KAH öyküsü bulunması yönünden gruplar benzerdi. Sigara kullanımını ölüm olan grupta fazla idi.
5. Çalışmaya dahil edilen 220 hastadan; 30 hastada (%13,6) birincil sonlanım noktası olan ölüm gerçekleşti. Ölümlerin büyük çoğunluğu hastane içi ölüm olarak gerçekleşti (21 hasta, %9,5)
6. Kardiyojenik şok gelişimi olan ve olmayan hastaların HSP60 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı($p=0.207>0.05$) ve yine hastane içi kalp yetmezliği gelişen ve gelişmeyen hastaların HSP60 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı($p=0.320>0.05$).
7. Hsp60 değeri ile troponin, kreatinin, LDL, hastanede yatış süresi ve yaş arasındaki ilişkiler(korelasyon) incelendiğinde bu değerlerin HSP60 değerine etkileri istatistiksel olarak anlamlı değildir, bir başka deyişle bu değerler ile HSP60 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki yoktur($p>0.05$).
8. Hastane içinde ölüm ve 1 ay içerisinde ölüm gerçekleşen hastaların HSP60 değerinin değişim gösterdiği ve bu hastalarda daha yüksek HSP60 değerine

rastlandığı tespit edildi(1 aylık ölüm için $p=0,00<0,05$ ve hastane içi ölüm için $p=0.009<0.05$).

9. Analiz sonucunda yaş, hastanede yatış süresi, kardiyojenik şok gelişimi ve Hsp60 değerlerinin ölüme etki ettiğini tespit ettik($p<0.05$). Lojistik regresyon analizi ile ölüm için bir lojistik regresyon denklemi elde ettik. Elde edilen denklem ile 220 gözlemden sadece 18 tanesinin yanlış tahmin edildiğini; ölüm olmayanları tahmin etme oranının %97,4 ve ölüm olanları tahmin etme oranının %56,7 olduğunu tespit ettik. Genel olarak baktığımızda ise tahmin etmedeki başarının %91,8 gibi oldukça yüksek bir oran olduğunu tespit ettik.

10. HSP60 değerleri içerisinde mortaliteyi etkileyen bir cut-off değeri belirlenmek için ROC analizini kullandık. Analiz sonucu 7,325 cut-off değeri olarak tespit edildi. Cut-off değere göre HSP60 değeri iki gruba bölünerek mortalite ile ilişkisi incelendiğinde, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulduk($p=0,00<0,05$). HSP60 değerinin 7,325'in altında olduğu durumlarda %92,7 oranla ölüm gerçekleşmediğini, ölümlü vakaların ise %66,7'sinin HSP60 değerinin 7,325'in üzerinde olduğunu tespit ettik.

Sonuç olarak; Hsp60'ın mortaliteyi öngördürmede prognostik bir değere sahip olduğunu gördük. Özellikle tespit edilen cut-off değerinin ölümü öngördürmede oldukça değerli olduğunu gördük. Bu neticeler ışığında; hastane içi yüksek mortalite riskine sahip hastalar, Hsp60 düzeylerine bakılarak tespit edilebilir ve böylelikle yüksek riskli hastalar çok daha yakın takip edilip mortalite oranları azaltılabilir. Bunlara ilaveten; hasta sayısının az olmasından dolayı kesin bir neticeye varmamız mümkün görünmemekte; yine de bu önemli bulgular ışığında daha fazla hasta sayılarıyla daha kapsamlı araştırmalara gerek duyulmaktadır.

7. KAYNAKLAR

1. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp hastalığı Onat A (Editör). Ohan Matb. Ltd Şti. İstanbul, 2000.
2. Meyer J, Merx W, Schmitz H, Erbel R, Kiesslich T, Dorr R, Lambertz H, Bethge C, Krebs W, Bardos P, Minale C, Messmer BJ, Effert S. Percutaneous transluminal coronary angioplasty after intracoronary streptokinase in evolving acute myocardial infarction. *Circulation* 1982;66:905-13.
3. Puel J, Joffre F, Rousseau H, et al. Endo-protheses coronariennes autoexpansives dans la prevention des restenoses apres angioplastie transluminale. *Arch Mal Coeur* 1987;8:1311-12.
4. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a prospective for the 1990s. *Nature* 1993;362:802-809.
5. Hansson CK. Immune and inflammatory mechanisms in the Development of atherosclerosis. *Br Heart J* 1993; 69:S38-42.
6. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, et al. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992;326:242-250.
7. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): *Cardiology*. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
8. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi*. Tokgözoğlu L (ed). Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2002:22-27.
9. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun Patogenezi. *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma* 2001. Kültürsay H (ed). Argos İletişim Hizmetleri, İstanbul 2001:31-66.
10. Jamrozik K. Epidemiology of Atherosclerotic Disease. Crawford MH, DiMarco JP (eds): *Cardiology*. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
11. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002.
12. Framingham Heart Study, National Heart, Lung, and Blood Institute, update: December 2002.

13. He J, Vupputuri S, Allen K, et al: Acute effects of passive smoking and the risk of coronary heart disease: A meta analysis of epidemiologic studies. *N.Engl J Med* 340:920, 1999.
14. Critchly JA, Capewell S: Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: A systematic review. *JAMA* 290:86, 2003
15. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, et al: Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: Meta analysis of outcome trials. *Lancet* 355:865,2000.
16. 21. Vassan RS, Larson MG, Leip EP, et al: Impact of high-normal blood pressure on the risk of cardiovascular disease. *N J Med* 345:1291,2001.
17. Lakka HM,Laaksonen DE, Lakka TA, et al: The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA* 288:2709; 2002.
18. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, et al: Prevalance of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA* 290:898, 2003.
19. Jacques PF, Bostom AG, Wilson PW, et al: Dterminants of plazma total homocysteine concentration in the Framingham Heart Offspring cohort. *Am J Clin Nutr* 73:613, 2001.
20. Walds DS, Law M, Morris JK: Homocysteine and cardiovascular disease: Evidence on causality from a meta-analysis, *BMJ* 325:1202, 2002.
21. Toole JF, Malinow MR, Chambless LE et al:Lowering homocysteine in patients with ischemic stroke to prevent recurrent stroke, myocardial infarction and death. *JAMA* 291:565, 2004.
22. Al-Obaidi MK, Stubbs PJ, Collinson P, et al: Elevated homocysteine levels are associated with ischemic myocardial injury in acute coronary syndromes. *J am Coll Cardiol* 36:1217, 2000.
23. Margaglione M, Cappuci G, Colazzio D, et al:Fibrinogen plazma levels in an apparently healthy general population: Relation to enviromental and genetic determinants. *Thromb Haemost* 80:805, 1998.
24. Ma J, Hennekens CH, Ridker PM, Stampfer MJ: A prospective study of fibrinogen and risk of myocardial infarction in the Physicians' Health Study, *J Am Coll Cardiol* 33:1347, 1999.
25. Wilhelmsen L, Svardsudd K, Korsan-Bengtson K, et al: Fibrinogen as a risk factor for stroke and myocardial infarction. *N Engl J Med* 311:501, 1984.
26. Ridker PM, Stampfer MJ, Rifai N: Novel risk factors for systemic atherosclerosis: A comparison of C-reactive protein, fibrinogen, homocysteine, lipoprotein (a), and standard cholesterol screening as predictors of peripheral arterial disease. *JAMA* 285:2481, 2001.

27. Wells PS, Anderson DR, Rogker M, et al: Evaluation of D-dimer in the diagnosis of suspected deep-vein thrombosis. *N Engl J Med* 349:1227, 2003.
28. Festa A, D'Agostino R Jr, Tracy RP, Haffner SM: Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type-2 diabetes: The insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes* 51:1131, 2002.
29. Caplice NM, Panetta C, Peterson TE, et al: Lipoprotein(a) binds and inactivates tissue factor pathway inhibitor: A novel link between lipoproteins and thrombosis. *Blood* 98:2980, 2001.
30. Danesh J, Collins R, Peto R: Lipoprotein(a) and coronary heart disease: Metaanalysis of prospective studies. *Circulation* 102:1082, 2000
31. Cantin B, Despres JP, Lamarche B, et al: Association of fibrinogen and lipoprotein (a) as a coronary heart disease risk factor in men (The Quebec Cardiovascular Study), *Am J Cardiol* 89:662, 2002.
32. Koschinsky MI, Marcovina SM: The relationship between lipoprotein (a) and the complications of diabetes mellitus. *Acta Diabetol* 40:65, 2003.
33. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U, et al: Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 91:281, 2002.
34. Luster AD: Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate the inflammation. *N Engl J Med* 338:436, 1998.
35. Sakaguchi H, Takeya M, Suzuki H, et al: Role of macrophage scavenger receptors in diet-induced atherosclerosis in mice. *Lab Invest* 78:423, 1998.
36. Hansson GK, Nilsson J. Pathogenesis of Atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP (eds): *Cardiology*. 1st edition. Mosby International Ltd. England, 2003.
37. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92:657–71.
38. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000;83:361–6.
39. Galis ZS, Sukhova GK, Libby P. Microscopic localization of active proteases by in situ zymography: detection of matrix metalloproteinase activity in vascular tissue. *FASEB J* 1995;9:974–80.
40. Prediman K. Shah. Mechanisms of plaque vulnerability and rupture. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:15S-22S.

41. Malek AM, Alper SL, Izumo S: Hemodynamic shear stress and its role in atherosclerosis. *JAMA* 282; 2035, 1999.
42. Kloner RA, Leor J: Natural disaster plus wake-up time: A deadly combination of triggers. *Am Heart J* 137;779, 1999.
43. Schoen FJ. Pathologic considerations of the surgery of adult heart disease. *Cardiac Surgery in the Adult*, 1997, s 85.
44. Armstrong A, Duncan B, Oliver MF et al: Natural history of acute coronary heart attacks. A community study. *Br Heart J* 1972;34:67-80.
45. Hasai D, Begar S, Wallentin et al:A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS) . *Euro Heart Journal* 2002;15:1190-201.
46. Tunstall-Pedoe H, Kuulasmaa K, Mahonen M et al: Contribution of trends in survival and coronary event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHOMONICA project populations. Monitoring trends and determinants in cardiovascular disease. *Lancet* 1999;353:1547-57.
47. Tillett WS, Francis T Jr. Serological reactions in pneumonia with a nonprotein somatic fraction of pneumonococcus. *J Exp Med.*1930;52:561-571.
48. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response: serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978;61:235-242.
49. Morrone G, CilibertoG, Oliviero S, et al. Recombinant interleukin 6 regulates the transcriptional activation of a set of human acute phase genes. *J Biol Chem* 1988;263:12554-1255
50. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ET. Direct inflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation.*2000;103:2531-2534.
51. Venogopal SK, Devaraj S, Yuhanna I, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation.*2002;106:1439-1441.
52. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J, C-reactive protein mediated low density lipoprotein uptake by macrophages:implications for athreosclerosis.*Circulation.*2001;103:1194-1197.
53. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, et al. Absence of diurnal variation of C-reactive protein concentrations in healthy human subjects. *Clin Chem.* 2001;47:426–430.

54. Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM, et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease; the Caerphilly and Speedwell Collaborative Heart Disease Studies. *Circulation*. 1991;83:836-844.
55. Koenig W, Sund M, Frohlich M, et al. C-reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation*. 1999;99:237-242.
56. Folsom AR, Aleksic N, Catellier D, et al. C-reactive protein and incident coronary heart disease in the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Am Heart J*. 2002;144:233–238.
57. Ridker PM, Rifai N, Rose L, et al. Comparison of C-reactive protein and low-density lipoprotein cholesterol levels in the prediction of first cardiovascular events. *N Eng J Med*. 2002;347:1557-1565.
58. Sakkinen P, Abbott RD, Curb JD, et al. C-reactive protein and myocardial infarction. *J Clin Epidemiol*. 2002;55:445–451.
59. Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and self-reported stroke: findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000;20:1052–105
60. Ford ES, Giles WH. Serum C-reactive protein and fibrinogen concentrations and self-reported angina pectoris and myocardial infarction: findings from National Health and Nutrition Examination Survey III. *J Clin Epidemiol*. 2000;53:95–102.
61. Ridker PM, Glynn RJ, Hennekens CH. C-reactive protein adds to the predictive value of total and HDL cholesterol in determining risk of first myocardial infarction. *Circulation*. 1998;97:2007–2011.
62. Ridker PM. High-sensitivity C-reactive protein: potential adjunct for global risk assessment in the primary prevention of Cardiovascular disease. *Circulation*. 2001;103:1813–1818.
63. Biasucci LM, Liuzzo G, Ciervo A, Petrucca A, Piro M, Angiolillo DJ, Crea F, Cassone A, Maseri A. Antibody response to chlamydial heat shock protein 60 is strongly associated with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2003; 107: 3015–301
64. Task Force Members, P.G. Steg, S.K. James, D. Atar, L.P. Badano, C.B. Lundqvist et al. ESC guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: the Task Force on the management of ST-segment elevation acute myocardial infarction of the European Society of Cardiology (ESC) *Eur Heart J*, 33 (2012), pp. 2569–2619

65. Licka M, Zimmermann R, Zebelein J, et al. Troponin T concentrations 72 hours after myocardial infarction as a serological estimate of infarct size. *Heart* 2002; 87:520-524.
66. Yusuf S, Lessem J, Jha P et al: Primary and secondary prevention of myocardial infarction and strokes: an update of randomly allocated controlled trials. *J Hypertens* 1993;11(Suppl 4):S61-73.
67. De Luca G, Suryapranata H, Ottervanger JP, et al: Time-delay to treatment and mortality in primary angioplasty for acute myocardial infarction: every minute counts. *Circulation* 109:1223, 2004.
68. Montalescot G et al. For the ADMIRAL investigators. *N Engl J Med* 2001;344:1895- 1903.
69. Reopro and Primary PTCA Organization and Randomized Trial (RAPPORT) Investigators. *Circulation* 1998;98:734-741.
70. Stone GW et al. for the CADILLAC investigators. *N Engl J Med* 2002;346:957-966.
71. Zorman S et al. Effects of abciximab pretreatment in patients with acute myocardial infarction undergoing primary angioplasty. *Am J Cardiol* 2002;90:533-536.
72. Antoniucci D et al. A randomized trial comparing primary infarct artery stenting with or without abciximab in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2003;42:1879-1885
73. Petronio AS et al. Effects of abciximab on microvascular integrity and left ventricular functional recovery in patients with acute myocardial infarction treated by primary coronary angioplasty. *Eur Heart J* 2003;24:67-76
74. Nallamothu BK, Bates ER: Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction: is timing (almost) everything?: *Am J Cardiol* 2003;92:824-6.
75. Gruppo Italiano per lo Studio della Streptochinasi nell'Infarto Miocardico (GISSI). *Lancet* 1986;1(8478):397-402.
76. ISIS 2 (Second International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1988;2(8607):349-360.
77. The GUSTO investigators. *N Engl Med* 1993;329:673-682.
78. AIMS (APSAC Intervention Mortality Study) Trial Study Group. *Lancet* 1988; i: 545-549
79. The COBALT investigators. *N Engl J Med* 1997;337:1124-1130
80. The ASSENT investigators. *Lancet* 1999;354:716-722.

81. ISIS-3 (Third International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1992;339:753-770.
82. GISSI-2. A factorial randomised trial of alteplase versus streptokinase and heparin versus no heparin among 12490 patients with acute myocardial infarction. *Lancet* 1990;336:65-71.
83. The International Study Group. *Lancet* 1990;336:71-75.
84. Ellis SG, da Silva ER, Heyndrickx G, et al: Randomized comparison of angioplasty with conservative management of patients with early failure of thrombolysis for acute anterior myocardial infarction. *Circulation* 1994;90:2280-2284.
85. Young JC, Agashe VR, Siegers K, et al. Pathways of chaperone-mediated protein holding in the cytosol. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2004 Oct;5(10):781-91
86. Thomas X, Campos L, Le QH, et al. Heat shock proteins and acute leukemias. Taylor & Francis Group Ltd, 2005 Jun;10(3):225-35.
87. Fan CY, Lee S, Cyr DM. Mechanisms for regulation of Hsp70 function by Hsp40. *Cell Stress Chaperones.* 2003 Winter;8(4):309-16.
88. Qiu XB, Shao YM, Miao S et al. The diversity of the DnaJ/Hsp40 family, the crucial partners for Hsp70 chaperones. *Cell Mol Life Sci.* 2006 Nov;63(22):2560-70.
89. Saibil HR. Chaperone machines in action. *Curr Opin Struct Biol.* 2008 Feb;18(1):35- 42
90. Hartl FU, Hayer-Hartl M. Molecular chaperones in the cytosol: from nascent chain to folded protein. *Science.* 2002 Mar 8;295(5561):1852-8.
91. Cappello F, de Macario EC, Marasà L, et al. Hsp60 expression, new locations, functions and perspectives for cancer diagnosis and therapy. *Cancer Biol Ther.* 2008 Jun;7(6):801-9.
92. Tokgözoğlu L. Atherosclerosis and the role of inflammation. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2009 Apr;37 Suppl 4:1-6.
93. Varbiro S, Biro A, Cervenak J, Cervenak L, Singh M, Banhidy F, Sebestyeny A, Fust G, Prohaszka Z. Human anti-60 kD heat shock protein autoantibodies are characterized by basic features of natural autoantibodies. *Acta Physiol Hung;*97:1-10.
94. Beatty WL, Morrison RP, Byrne GI. Persistent chlamydiae: from cell culture to a paradigm for chlamydial pathogenesis. *Microbiol Rev* 1994;58:686-99.

95. Bennett MR, Boyle JJ. Apoptosis of vascular smooth muscle cells in atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1998;138:3-9.
96. Mayr M, Xu Q. Smooth muscle cell apoptosis in arteriosclerosis. *Exp Gerontol* 2001 ;36:969-87.
97. Dybdahl B, Wahba A, Lien E et al. Inflammatory response after open heart surgery: release of heat-shock protein 70 and signaling through toll-like receptor-4. *Circulation* 2002; 105:685-90.
98. Mallat Z, Hugel B, Ohan J, Leseche G, Freyssinet JM, Tedgui A. Shed membrane microparticles with procoagulant potential in human atherosclerotic plaques: a role for apoptosis in plaque thrombogenicity. *Circulation* 1999;99:348-53.
99. Xu Q, Schett G, Perschinka H et al. Serum soluble heat shock protein 60 is elevated in subjects with atherosclerosis in a general population. *Circulation* 2000;102: 14-20.
100. Pockley AG, Wu R, Lenne C, Kiessling R, de Faire U, Frostegard J. Circulating heat shock protein 60 is associated with early cardiovascular disease. *Hypertension* 2000;36:303-7.
101. Xu Q. Role of heat shock proteins in atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22:1547–1559.
102. Zhang X, He MA, Cheng L, Zhou L, Zeng H, Wang J, Wang F, Chen Y, Hu FB, Wu T. Joint effects of antibody to heat shock protein 60, hypertension, and diabetes on risk of coronary heart disease in Chinese. *Clin Chem.* 2008;54:1046 –1052.
103. Wick G, Knoflach M, Xu Q. Autoimmune and inflammatory mechanisms in atherosclerosis. *Annu Rev Immunol.* 2004;22:361– 403.
104. Xiao Q, Mandal K, Schett G, Mayr M, Wick G, Oberhollenzer F, Willeit J, Kiechl S, Xu Q. Association of serum-soluble heat shock protein 60 with carotid atherosclerosis: clinical significance determined in a follow-up study. *Stroke.* 2005;36:2571–2576.
105. Kol A, Bourcier T, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial and human heat shock protein 60s activate human vascular endothelium, smooth muscle cells, and macrophages. *J Clin Invest.* 1999;103:571–577.
106. Maguire M, Poole S, Coates AR, Tormay P, Wheeler-Jones C, Henderson B. Comparative cell signalling activity of ultrapure recombinant chaperonin 60 proteins from prokaryotes and eukaryotes. *Immunology.* 2005;15:231–238.
107. Kol A, Sukhova GK, Lichtman AH, Libby P. Chlamydial heat shock protein 60 localizes in human atheroma and regulates macrophage tumor necrosis factor- α and matrix metalloproteinase expression. *Circulation.* 1998;98: 300–307.

108. Fong IW, Chiu B, Viira E, Tucker W, Wood H, Peeling RW. Chlamydial heat-shock protein-60 antibody and correlation with Chlamydia pneumoniae in atherosclerotic plaques. *J Infect Dis.* 2002;186:1469–1473.
109. Hoshida S, Nishino M, Tanouchi J, Kishimoto T, Yamada Y. Acute Chlamydia pneumoniae infection with heat-shock-protein-60-related response in patients with acute coronary syndrome. *Atherosclerosis.* 2005;183:109–112.
110. Burian K, Kis Z, Virok D, Endresz V, Prohaszka Z, Duba J, Berencsi K, Boda K, Horvath L, Romics L, Fust G, Gonczol E. Independent and joint effects of antibodies to human heat-shock protein 60 and Chlamydia pneumoniae infection in the development of coronary atherosclerosis. *Circulation.* 2001;103:1503–1508
111. Multhoff G, Botzler C, Issels R. The role of heat shock proteins in the stimulation of an immune response. *Biol Chem.* 1998;379:295–300.
112. Toga W, Tanonaka K, Takeo S. Changes in Hsp60 level of the failing heart following acute myocardial infarction and the effect of long-term treatment with trandolapril. *Biol Pharm Bull.* 2007;30:105–110.
113. Schett G, Metzler B, Kleindienst R, Amberger A, Recheis H, Xu Q, Wick G. Myocardial injury leads to a release of heat shock protein (hsp) 60 and a suppression of the anti-hsp65 immune response. *Cardiovasc Res.* 1999; 42:685– 695.
114. Blake MJ, Klevay LM, Halas ES, Bode AM. Blood pressure and heat shock protein expression in response to acute and chronic stress. *Hypertension.* 1995;25:539–544.
115. Hochleitner BW, Hochleitner EO, Obrist P, Eberl T, Amberger A, Xu Q, Margreiter R, Wick G. Fluid shear stress induces heat shock protein 60 expression in endothelial cells in vitro and in vivo. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2000;20:617– 623.
116. Bonanad C, Núñez J, Sanchis J, Bodi V, Chaustre F, Chillet M, Miñana G, Forteza MJ, Palau P, Núñez E, Navarro D, Llàcer A, Chorro FJ. Serum Heat Shock Protein 60 in Acute Heart Failure: A New Biomarker? *Congest Heart Fail.* 2013 Jan-Feb;19(1):6-10. doi: 10.1111/j.1751-7133.2012.00299.x. Epub 2012 Jun 15

8. ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**Akut ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsünde Isı Şok Proteini 60'ın Hastane İçi
ve Kısa Dönem Prognostik Değeri**

Recep KARATAŞ

Danışman

Prof.Dr. Bülent Behlül ALTUNKESER

Kardiyoloji Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2013

Bu çalışmamızda; HSP60'ın, Akut ST elevasyonlu miyokard infarktüsüyle başvuran hastalarda hastane içi ve kısa dönem mortalite açısından bağımsız bir prediktör olup olmadığının belirlenmesi ve yine aynı hasta grubunda hastane içi dönemde kalp yetmezliği gelişimi, kardiyojenik şok gelişimi açısından erken bir prediktör olup olmadığının değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Tanımlayıcı ve kesitsel çalışmamıza, Ocak 2011 - Haziran 2013 arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesine başvuran; 18 yaşından büyük olup akut ST elevasyonlu MI ile semptom başlangıcından 12 saatten daha az zaman geçmiş hastalar dahil edildi. Çalışmaya katılan hastalardan ilk başvuruda rutin tetkikler için kan alımı sırasında jelli biyokimya tüpüne 10 cc kan alındı. Alınan kanlar 3000 rpm'de 5 dakika santrifüj edildikten sonra, süpernatant alınıp eppendorflara godelendi ve -80 derecede saklandı. Çalışmaya alınan hastaların hastane içi dönemde tüm nedenlere bağlı ölüm, klinik kalp yetmezliği gelişimi, kardiyojenik şok gelişimi, hastane yatış süresi, MI lokalizasyonu, uygulanan revaskularizasyon stratejisi, koroner arter hastalığı risk faktörleri açısından bilgileri kaydedildi. Taburcu olan hastalar taburculuk sonrası 30. günde telefon ile aranarak tüm nedenlere bağlı ölüm açısından değerlendirildi. Yeterli hasta sayısına ulaşıldıktan sonra -80 derecede saklanan numuneler çözdürülerek, ELİSA yöntemiyle ölçümler yapıldı.

Akut STEMI'da mortalite üzerine etkisi olduğu düşünölen (Yaş, DM, EF, önceki MI öyküsü, Killip Sınıflaması, Böbrek Yetersizliği, Kardiyojenik Şok ve Uygulanan Tedavi vb.) değişkenlerden bağımsız bir şekilde HSP60 değerleri; hastane içinde ve 1 ay içerisinde ölüm gerçekleşen hastalarda istatistiksel olarak anlamlı düzeyde yüksek bulunmuştur (1 aylık ölüm için $p=0,00<0,05$ ve hastane içi ölüm için $p=0.009<0.05$). Fakat kardiyojenik şok gelişimi ($p=0.207>0.05$) ve hastane içi kalp yetmezliği gelişimi ile ($p=0.320>0.05$) HSP60 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunamamıştır.

Daha önce yapılan birçok çalışmada KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiş olan ve yakın zamanda da akut kalp yetmezliği ile hastaneye başvuran hastalarda yapılan çalışmada, yüksek düzeyleri artmış mortalite riski ile ilişkili olduğu tespit edilmiş hatta yeni bir biyomarker olabileceği düşünölmüş olan Hsp60'ın; Akut STEMI ile başvuran hastalarda, hastane içi ve 1 aylık kısa dönem mortalite açısından bağımsız bir prediktör olup olmadığını belirlemek için yaptığımız çalışmada; tüm mortalite belirleyicilerinden bağımsız şekilde, yüksek Hsp60 düzeyleri artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur.

Akut STEMI'da tüm mortalite belirleyicilerinden bağımsız şekilde, yüksek Hsp60 düzeyleri artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur ve mortaliteyi öngürmede prognostik bir değere sahip olduğu düşünölmüştür.

Anahtar kelimeler: Miyokard infarktüsü,Hsp60,prognoz

9. SUMMARY

The value of heat shock protein 60 on in-hospital and short-term prognosis in patients with acute ST segment elevation myocardial infarction

To determine whether HSP 60 is an independent predictor of in-hospital or short-term mortality in patients admitted for acute ST segment elevation myocardial infarction (STEMI) and to assess whether it may be used as an early predictor of in-hospital heart failure or cardiogenic shock development in the same population.

Patients over 18 years of age who presented within 12 hours after the onset of symptoms with an STEMI to Selcuk University Faculty of Medical between January 2011 and June 2013 were enrolled to our descriptive and cross-sectional study. Ten cc blood was drawn into a gel-filled tube at admission which were centrifuged at 3000 rpm for 5 minutes. The supernatant was immediately aliquoted and stored at -80 °C. Several clinical conditions such as clinical heart failure, development of cardiogenic shock and death occurrence during hospitalization were recorded together with data pertaining to the length of hospital stay, MI localization, revascularization strategy and risk factors associated with coronary heart disease. Patients were called 1 month after discharge to find out if anyone had died. After reaching the anticipated number of patients, previously stored samples at -80 °C were assessed by ELISA.

HSP 60 values were significantly higher in patients who died during hospitalization ($p < 0.05$) or within 1 month after discharge ($p < 0.05$). These results were independent from factors estimated to be associated with mortality following STEMI (age, DM, EF, history of MI, Killip classification, renal failure, cardiogenic shock and treatment delivery etc.). On the other hand, no significant association was found between HSP60 values and in-hospital development of cardiogenic shock ($p > 0.05$) or heart failure ($p > 0.05$).

HSP60 has previously been shown to be an independent risk factor for congestive heart failure. Recently, increased HSP60 values have been shown to be associated with increased mortality in patients hospitalized due to acute heart failure. In the current study, we found that HSP60 was independently associated with increased mortality in patients admitted for STEMI.

HSP60 was found to be independently associated with increased mortality in patients admitted for STEMI and therefore may be used as a promising predictor of mortality.

Keywords: Myocardial infarction, Hsp60, prognosis

10.ÖZGEÇMİŞ

1983 yılında Aksaray'ın Ortaköy ilçesinde doğdu. İlkokulu Ortaköy Atatürk İlkokulunda tamamladıktan sonra; orta okul ve lise öğrenimini Aksaray'da tamamladı. 2001 yılında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesini kazandı. 7 yıllık eğitim sonrası 2008 yılında mezun oldu. 2009 yılında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümünü kazandı. Halen bu bölümde araştırma görevlisi olarak görev yapmaktadır.

