



**T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

**AKUT KORONER SENDROMUN ERKEN TANISINDA GLİKOJEN
FOSFORİLAZ BB İZoenziminin Rolü İle
Trombolitik Tedavinin Oksidan ve Antioksidan
Parametrelerde Yol Açtığı Değişimin İncelenmesi**

Dr. Aysun ALTIN

UZMANLIK TEZİ

BURSA – 2008



T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**AKUT KORONER SENDROMUN ERKEN TANISINDA GLİKOJEN
FOSFORİLAZ BB İZOENZİMİNİN ROLÜ İLE
TROMBOLİTİK TEDAVİNİN OKSİDAN VE ANTİOKSİDAN
PARAMETRELERDE YOL AÇTIĞI DEĞİŞİMİN İNCELENMESİ**

Dr. Aysun ALTIN

UZMANLIK TEZİ

Danışman: Doç. Dr. Zehra SERDAR

BURSA – 2008

İÇİNDEKİLER

| | |
|---|---------------|
| TÜRKÇE ÖZET | ii-iii |
| İNGİLİZCE ÖZET | iv-v |
| GİRİŞ | 1-39 |
| I.1. Akut Koroner Sendrom | 1 |
| I.1.1. Tanım | 1 |
| I.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri | 1-5 |
| I.1.3. Etyoloji ve Patofizyoloji | 5-9 |
| I.1.4. Klinik | 9 |
| I.1.5. Tanı | 9-23 |
| I.1.6. Tedavi | 23-29 |
| I.2. Trombolitik Tedavinin Oksidan ve Antioksidan Parametrelerde | 30 |
| Yol Açtığı Değişimin İncelenmesi | |
| I.2.1. Serbest Oksijen Radikallerinin Yol Açtığı Hücresel Hasarlar | 30-36 |
| I.2.2. Antioksidan Parametreler | 36-39 |
| GEREÇ VE YÖNTEM | 40-56 |
| BULGULAR | 57-77 |
| TARTIŞMA VE SONUÇ | 78-88 |
| EKLER | 89 |
| KAYNAKLAR | 92-105 |
| TEŞEKKÜR | 106 |
| ÖZGEÇMİŞ | 107 |

ÖZET

Akut koroner sendrom (AKS), anstabil angina pectoris (USAP) ve akut miyokard infarktüsünü (AMI) içeren koroner arter hastalıkları tablosudur. AKS tanısı için troponinler (cTnT ve cTnI), kreatin kinaz MB (CKMB) ve miyoglobin günümüzde tercih edilen biyokimyasal belirteçler olarak kabul edilmektedir. Son zamanlarda önerilen yeni belirteçler arasında glikojen fosforilaz BB izoenzimi (GPBB), AKS'un erken tanısı için en ümit verici olanıdır. Biyokimyasal belirteçler trombolitik tedavinin başarısını izlemeye de önemli bir role sahiptir. Reperfüzyon, serbest oksijen radikallerinin aracılık ettiği geçici veya kalıcı miyokardiyal hasar (reperfüzyon hasarı) ile sonuçlanabilir. Serbest oksijen radikalleri membran lipid ve proteinlerinin peroksidasyonuna neden olur. Bu çalışmanın amacı, AKS'lu hastalarda miyokardiyal iskeminin tanısında GPBB'nin tanısal etkinliğini araştırmak ve trombolitik tedavinin oksidan ve antioksidan parametreler üzerindeki etkisini göstermektir.

Çalışmamıza, AKS'u düşündüren göğüs ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran 72 non-travmatize hasta alındı. Hastaların 45'ine AMI tanısı konulurken, 27 hastaya da USAP tanısı konuldu. AMI tanısı konulan hastaların 20'sine trombolitik tedavi uygulandı.

cTnI, CKMB ve miyoglobin ölçümleri otoanalizörde yapıldı. Plazmada GPBB konsantrasyonunun tayini ELISA kiti kullanılarak yapıldı. Serum malondialdehid (MDA) ve vitamin E konsantrasyonları yüksek performanslı sıvı kromatografisi ile belirlenirken, diğer oksidan ve antioksidan göstergeler ile lipid parametreleri ise spektrofotometrik yöntemler ile ölçüldü.

AKS'lu hastalarda GPBB, miyoglobin, CKMB ve cTnI'nin tanısal etkinliğini karşılaştırdığımızda, acil servise ilk gelişte özellikle GPBB diğer kardiyak belirteçlere göre en yüksek duyarlılık, negatif tahmin değeri ve ROC eğri altı alanı ile en düşük negatif olabilirlik oranı gösterdi. Fakat özgüllüğü daha düşüktü.

Trombolitik tedavi alan AMI'lü hastalarda serum MDA, protein karbonilleri, total sialik asit ve GPBB konsantrasyonları anlamlı olarak artarken, antioksidan vitamin ve enzimler ise anlamlı olarak azaldı.

Sonuç olarak, GPBB, AKS'un erken laboratuvar tanısı için ümit verici bir enzimdir. Ayrıca, trombolitik tedavinin etkinliğinin non-invaziv olarak değerlendirilmesi için de kullanılabilir. Ancak GPBB rutin bir tanı aracı olarak önerilmeden önce özgüllüğü ve hızlı, otomatize ölçüm yöntemlerinin geliştirilmesi üzerine daha ileri araştırmalar gereklidir.

Hem antioksidan parametrelerde azalma hem de oksidan parametrelerde artma trombolitik tedavi alan AMI'lü hastalarda reperfüzyon hasarının gelişiminde serbest radikal üreten sistemlerin önemini göstermektedir. Bu nedenle, bu hastalar iskemi-reperfüzyon hasarının önlenmesi için antioksidan vitaminlerin uygulanmasından yarar sağlayabilir.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, glikojen fosforilaz izoenzim BB, trombolitik tedavi, reperfüzyon hasarı, oksidan ve antioksidan parametreler.

SUMMARY

Investigation of the Role of Glycogen Phosphorylase Isoenzyme BB in Early Diagnosis of Acute Coronary Syndrome and the Effect of Thrombolytic Treatment on Oxidant and Antioxidant Parameters

Acute coronary syndrome (ACS) encompasses a spectrum of coronary artery diseases, including unstable angina pectoris (USAP) and acute myocardial infarction (AMI). For the diagnosis of ACS, troponins (cTnT and cTnI), creatine kinase MB (CKMB) and myoglobin are currently regarded as the preferred biochemical markers. Among the recently proposed new markers, glycogen phosphorylase isoenzyme BB (GPBB) is the most promising marker for the early diagnosis of ACS and could probably act as a marker of ischemia. Biochemical markers will also have an important role in monitoring the success of thrombolytic therapy. Reperfusion may result in transient or permanent myocardial injury (reperfusion injury), assumed to be free oxygen radical mediated. Free oxygen radicals cause peroxidation of the membrane lipids and proteins. The aim of this study was to investigate the diagnostic performance of GPBB in identifying myocardial ischemia in patients with ACS and to show the effect of the thrombolytic therapy on the oxidant and antioxidant parameters.

We included 72 non-traumatized patients arriving at the emergency department with chest pain suggestive of ACS. Forty five patients had an AMI and 27 patients had USAP. Twenty of the patients who had AMI diagnosis has undergone thrombolytic therapy.

The measurements of cTnI, CKMB and myoglobin were done by using an automatic analyzer. Determination of GPBB concentrations in plasma was performed by using a commercially available ELISA kit. While serum malondialdehyde (MDA) and vitamin E concentrations were determined by the high-performance liquid chromatography, other oxidant and antioxidant

markers and the levels of lipid parameters were measured by using spectrophotometric methods.

When we compared the diagnostic performances of GPBB, myoglobin, CKMB and cTnI in patients with ACS, on emergency admission, especially GPBB showed the highest sensitivity, negative predictive value and receiver-operating characteristic (ROC) area under curve and the lowest negative likelihood ratio compared to other cardiac biomarkers, but it showed lower specificity.

While serum MDA, protein carbonyls, total sialic acid and GPBB concentrations were significantly increased, serum antioxidant vitamins and enzymes were significantly decreased in AMI patients receiving thrombolytic therapy.

In conclusion, GPBB is a promising enzyme for the early laboratory detection of ACS. Also, it may be useful for assessing the effectiveness of thrombolytic therapy non-invasively. However, further studies on specificity and development of a fast, automated assay are necessary before GPBB can be recommended as a routine diagnostic tool.

Both reduction in antioxidant parameters and elevation in oxidant parameters indicate the significance of free radical generating processes in reperfusion injury in AMI patients receiving thrombolytic therapy. Therefore, these patients may benefit from administration of antioxidant vitamins for prevention of ischemia-reperfusion injury.

Key words: Acute coronary syndrome, glycogen phosphorylase isoenzyme BB, thrombolytic treatment, reperfusion injury, oxidant and antioxidant parameters.

I. GİRİŞ

I.1. Akut Koroner Sendrom

I.1.1. Tanım

Akut koroner sendrom (AKS), miyokardiyal bir iskemi tablosudur. Bu tablo, geri dönüşümlü doku hasarının görüldüğü anginadan, minör miyokardiyal hasar ile ilişkili unstabil anginaya ve yoğun doku nekrozunun geliştiği miyokardiyal infarktüse kadar ilerleyebilir (1).

I.1.2. Epidemiyoloji ve Risk Faktörleri

2005/06 yılı Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının izlem sonuçlarına göre koroner kalp hastalığı (KKH) sıklığı 40'lı yaşlarda %3, 50-59 yaşlarında %11, 60 ve üzeri yaş grubunda %27 oranında bulunmuştur. Yine aynı çalışmada, daha önceki prevalanslarla karşılaştırıldığında 15 yıllık süre içerisinde KKH prevalansında 1.4-2.2 kat arasında değişen oranlarda artış olduğu saptanmıştır (2).

Erişkin nüfusun önemli bir bölümünün bu hastalıktan aktif yaşlarda, yani orta yaş ve erken yaşlılık dönemlerinde etkilenmesi olayın ekonomik boyutunu da arttırmaktadır. Böylesine önemli bir sağlık sorununda, koroner arter hastalığı risk faktörlerinin iyi bilinip, primer ve sekonder koruma çalışmalarına ağırlık verilmesi gerekmektedir.

1995 yılında düzenlenen "American College of Cardiology-27. Bethesda Konferansı" nda kardiyovasküler risk faktörlerinin aydınlatılması ve buna göre optimal tedavilerin düzenlenmesi için çeşitli çalışma grupları oluşturulmuştur. Bu çalışmanın en önemli sonuçlarından biri KKH'nda rol

oyunayan patofizyolojik mekanizmalar ile yapılan çeşitli epidemiyolojik ve klinik çalışmaların sonuçlarına göre, "risk faktörü kategorileri"nin belirlenmesidir.

Tablo – 1: Koroner Kalp Hastalığı (KKH) risk faktörü kategorileri (3)

| | |
|--|--|
| <p>I. Kategori: Risk faktörü modifikasyonunun, KKH olay insidansını azalttığı kesin olarak gösterilmiş olanlar;</p> <ul style="list-style-type: none">• Sigara kullanımı• LDL kolesterol düzeyi• Hipertansiyon• Sol ventrikül hipertrofisi• Trombojenik faktörler | <p>II. Kategori: Bugün bilinen patofizyolojik mekanizmalar ile epidemiyolojik ve klinik çalışmalar sonucunda, yapılan girişimlerin KKH olay insidansını azaltması muhtemel olanlar;</p> <ul style="list-style-type: none">• Diabetes Mellitus• Fiziksel aktivite• HDL kolesterol düzeyi• Obezite• Postmenopozal durum |
| <p>III. Kategori: KKH risk artışı ile ilişkisi açıkça gösterilmiş ve modifiye edilmesi halinde KKH olay insidansını azaltma olasılığı olanlar;</p> <ul style="list-style-type: none">• Psikososyal faktörler• Trigliseridler• Lipoprotein (a)• Homosistein• Oksidatif stres• Alkol kullanımı | <p>IV. Kategori: KKH riskini arttıran, ancak yapılan müdahale ile değiştirilmesi mümkün olmayan veya yapılan modifikasyonun KKH olay insidansını azaltması mümkün olmayanlar;</p> <ul style="list-style-type: none">• Yaş• Cinsiyet• Aile Hikayesi |

2004 yılında yayınlanan A Global Study of Risk Factors in Acute Myocardial Infarction (INTER-HEART) çalışmasında (4) tüm dünyada akut miyokardiyal infarktüs (AMI) riskini belirleyen 9 parametre olduğu bildirilmiştir;

- apolipoprotein (apo) B/A oranı
- halen sigara içiyor olmak
- diabetes mellitus
- hipertansiyon
- abdominal obezite
- psikososyal stres

- bedensel inaktivite
- günlük alkol tüketim miktarı
- günlük sebze ve meyve tüketiminin az olması

TEKHARF çalışmasının sonuçlarına göre toplumumuz için en önemli bağımsız 7 risk faktörü ise; sigara kullanımı, hipertansiyon, HDL düşüklüğü, abdominal obezite, Tip II diabetes mellitus, LDL yüksekliği ve bedensel aktivite azlığıdır.

Uzun zamandan beri bilinen ve yaygın olarak araştırılmış olan geleneksel risk faktörlerinin yanısıra, “göreceli yeni risk faktörleri” olarak tanımlanan yeni risk faktörleri ve bunlarla ilgili araştırmaları da kısaca özetleyebiliriz;

a. Hiperhomosisteinemi: Homosistein, metionin metabolizması sırasında oluşan bir ara ürün aminoasittir. Plazma homosistein düzeylerinin 100-400 nmol/L'nin üzerinde olması durumunda hiperhomosisteinemiden söz edilir. Yapılan çalışmalar yüksek homosistein düzeylerinin endotelial hücre fonksiyonlarını bozarak trombozis gelişimine yol açtığını ve kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (5).

“Physicians’ Health Study” (PHS) çalışmasında (6); ortalama bazal homosistein düzeyleri yaşamlarının daha sonraki yıllarında AMI geçiren 271 erkekte, AMI geçirmeyenlere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Bu çalışmanın sonuçlarına göre, homosistein konsantrasyonu normalin %12 üzerinde olduğunda AMI riski 3.4 kez artmaktadır. Prospektif bir çalışmada da (7) bunu destekleyen benzer sonuçlar elde edilmiştir.

b. Lipoprotein (a)[Lp(a)]: Lp(a), hem LDL ve hem de plazminojenle olan yapısal benzerliği nedeni ile atero-trombojenik bir faktör olarak tanımlanmaktadır. Yüksek Lp(a) düzeylerinin fibrinoliz’de bozulma, arter

duvarında kolesterol birikimi ve artmış LDL oksidasyonu gibi çeşitli mekanizmalar aracılığı ile KKH risk artışına neden olduğu ileri sürülmektedir (8).

Familyal hiperkolesterolemisi ve KKH olanlarda, KKH olmayanlara göre daha yüksek Lp(a) konsantrasyonu saptanmış olup, ateromatöz lezyonlarda da Lp(a) bulunmuştur (9, 10).

c. Trombojenik Risk Faktörleri

- **Fibrinojen:** Plazma fibrinojeni, trombüsün yapısını oluşturan başlıca protein olan fibrinin kaynağıdır ve plazma fibrinojen konsantrasyonu ile AMI riski arasında pozitif bir ilişki söz konusudur. Yapılan çeşitli prospektif çalışmalarda (11, 12) yüksek plazma fibrinojen düzeylerinin KKH riskini arttırdığı gösterilmiştir.

- **Faktör VII:** Yapılan prospektif ve epidemiyolojik çalışmalarda kan pıhtılaşmasında rol oynayan faktörler içinde, özellikle faktör VII düzeyinin KKH riskine eşlik ettiği gösterilmiştir (13, 14).

- **Antitrombin III:** Plazma antitrombin III (AT III) konsantrasyonlarıyla KKH arasındaki ilişki ilginç olup, hem çok düşük hem de çok yüksek AT III düzeylerinin artmış koroner tromboz riskine eşlik ettiği belirlenmiştir (11, 15).

- **Trombositler:** Trombosit agregasyonundaki artışın KKH riskindeki artışa eşlik ettiği saptanmıştır (16, 17).

d. Antioksidan Düzeylerinin Düşük Oluşu:

Hücrelerde serbest oksijen radikallerinin yol açtığı oksidatif hasarı önleyen, sınırlayan veya kısmen tamir eden moleküllere “antioksidanlar” denir. Antioksidanların plazma ve damar çeperindeki LDL ve Lp(a)’nın

oksidasyona duyarlılığını azalttığı bildirilmiştir. Lipoproteinlerin oksidasyona uğramasının, makrofajlar üzerindeki çöpçü reseptörler tarafından tanınmaları için bir ön koşul olduğu düşünüldüğünden, oksidasyona karşı koruyucu etkileri olan antioksidan maddelerin düzeyinin azalması ateroskleroz riskini de arttırabilir.

Hem C vitamini (askorbik asit) ve hem de E vitamini (tokoferol) vücudumuzdaki en önemli antioksidanlar arasında yer almaktadır. Gözleme dayalı epidemiyolojik çalışmalar vitamin E alımı ile KKH'ı arasında ters bir ilişki olduğunu göstermiştir (18). Yapılan bir başka çalışmada ise *in vitro* olarak eklenen E vitamininin, insan aortasının endotel hücrelerinin monositlere adezyonunu ve bu hücrelerden çeşitli kemokinlerin (monocyte chemoattractant protein-1) ve sitokinlerin (IL-6 ve IL-8) salgılanmasını ve adezyon moleküllerinin ekspresyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir (19).

I.1.3. Etyoloji ve Patofizyoloji

a. Etyoloji;

Stabil olmayan ve sonrasında aşınmış veya rüptüre olmuş plağın üzerine eklenmiş trombotik süreç AKS'un en sık rastlanan etyopatolojisidir. (20). Bunun yanısıra; vazospazm, diseksiyon, oksijen düzeyinde azalma (anemi, hipotansiyon) veya oksijen tüketiminde artma (sepsis, tirotoksikoz) diğer nedenler arasında sayılabilir (21).

b. Patofizyoloji;

AKS'un etyopatolojisinde en önemli faktör olan aterosklerozun gelişim süreci ve bu süreçte gözlenen aterosklerotik lezyonlar şu şekilde özetlenebilir (22, 23, 24):

1. Endotel Disfonksiyonu: Endotel disfonksiyonu ateroskleroz patogenezinde ilk temel basamak olarak kabul edilmektedir. Okside LDL partiküllerinin endotele zarar vermesi ile oluşan endotel disfonksiyonu, koroner kan akımı regülasyonunda bozukluğa neden olmaktadır.

2. LDL Oksidasyonu : Kronik hiperlipidemik şartlarda dolaşımdaki LDL partikülleri endotel hücreleri tarafından alınarak okside edilirler.

Okside LDL'nin aterogenezdaki etkileri şöyle özetlenebilir:

- “Scavenger” (çöpçü) reseptörlerce tanınarak makrofajlar ve düz kas hücrelerince fagosite edilir.
- Endotel ve düz kas hücreleri üzerinde direkt sitotoksik etki gösterir.
- Dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir.
- Endotel adezyon moleküllerinin (ICAM-1, VCAM-1) üretimini uyararak monosit ve T lenfositlerinin damar duvarına adezyonunu kolaylaştırır.
- Plak içindeki makrofajların motilitesini inhibe ederek lezyondaki makrofaj sayısının artmasına yardımcı olur.
- Bazı büyüme faktörleri ve sitokinlerin salgılanmasını uyarır.
- İmmünojeniktir, antikor oluşumunu tetikler.

3. Köpük Hücre Oluşumu: İlk olarak endotel hücrelerinde modifiye edilen LDL molekülü daha sonra makrofajlardan salgılanan lipoksijenaz, reaktif oksijen türleri ve malondialdehitin (MDA) etkisiyle tekrar okside edilir. MDA, apo B molekülündeki lizinin yapısını değiştirerek lipoprotein molekülünü, makrofajlardaki çöpçü reseptörlerce daha kolay tanınabilecek yönde şekillendirir. Böylece makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalar ve kolesterol esterleri biçiminde depolar. Hücrenin kolesterol ile yüklenmesi, çöpçü reseptör sayısında bir “down” regülasyona neden olmadığından, bu depolanma sürekli devam eder ve köpük hücreleri (foam cell) oluşur. Köpük hücreleri TNF- α ve metalloproteinazlar gibi inflamatuvar sitokinler ve prokoagülan faktörler salgılar. Düz kas hücrelerinin üzerinde de

Çöpçü reseptörler vardır ve bunlar da okside LDL' yi bir miktar fagosite edip köpük hücreleri oluşturabilirler.

Büyük çoğunluğu içleri yağ damlacıklarıyla dolu köpük hücreleri ve az miktarda da düz kas hücreleri ve T lenfositleri endotel altında birikerek, yağlı çizgilenmeleri oluşturur.

4. Lipid Çekirdeği (Lipid Core) Oluşumu: Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Biriken bu lipidin olası iki kaynağı vardır; dolaşımdaki LDL'nin doğrudan doğruya intima tabakasındaki proteoglikanlara bağlanması ya da köpük hücrelerinin yıkımı sonucunda depolanmış kolesterol esterlerinin açığa çıkması. Makrofajların aterosklerotik plaklarda biriktikleri ve dolaşımdaki monositlerin de sürekli olarak plak içine girdikleri bilinmektedir. Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır.

Patolojik açıdan yaygın intimal kalınlaşma; intimada bağ dokusu ile çevrelenmiş düz kas hücrelerinin yanında makrofajlar, T lenfositleri ve hücre dışı lipid birikintilerinden oluşmaktadır.

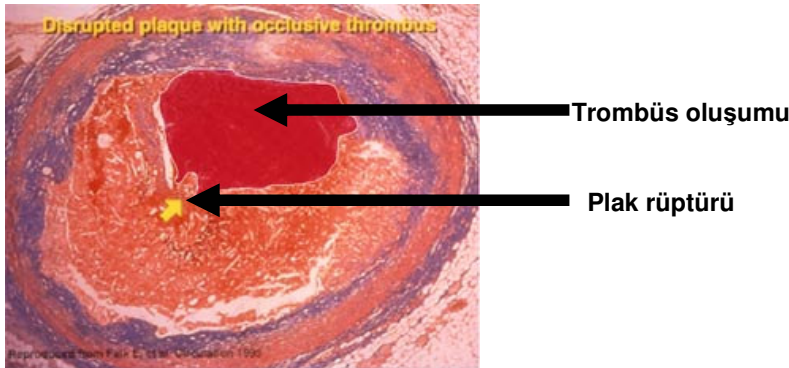
5. Fibröz Başlık (Fibrous Cap) Oluşumu: Olgunlaşmamış aterosklerotik plakta lipid çekirdeğinin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık düz kas hücreleri ve bağ dokusundan oluşur. Lezyonun yaşı ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayısı da artar. Düz kas hücrelerinin mediadan göçü ve proliferasyonu, platelet derived growth factor (PDGF), fibroblast growth factor (FGF) gibi büyüme faktörlerinin uyarısı ile gerçekleşir. Aynı faktörler, bu hücrelerin bağ dokusu proteinlerini sentezlemesini de uyarır. Fibröz başlık dinamik bir yapıdır. Bir yandan düz kas hücreleri kollajen sentezlerken, diğer taraftan proteazlar da sürekli olarak bağ dokusunu yıkarlar. Bu yapı ve yıkım çok sayıda sitokin tarafından kontrol edilen bir denge içindedir.

Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona “fibroaterom” adı verilir.



Şekil 1: Dayanıksız aterosklerotik plak.

6. Aterom Plağının Yapısı ve Oluşturdukları Klinik Tablo: Fibröz tabaka ve lipid çekirdeğin lezyondaki oranı, plağın zedelenebilirliğini, bir başka deyişle komplikasyon gelişimine ne kadar açık olduğunu belirleyen esas etken olup, fibröz başlık ne kadar kalınsa plak o kadar stabil, ne kadar inceyse yırtılmaya o kadar yatkındır (25).



Şekil 2: Rüptüre olmuş plak.

Aterosklerotik plağın doğal seyrinde lipidden zengin bölgelerde rüptürler oluşur, plak içerdiği kanla temas eder, trombosit ve trombin aktivasyonu ve sonrasında akut tıkanmalar görülür (26). Tıkanmaya neden olan trombüs, kan dolaşımını durdurarak miyokarda gelen oksijen (O₂) miktarını azaltır. Meydana gelen miyokard iskemisi, yeterince uzun sürerse

hücre ölümü ile sonuçlanır. Nekrozun ortaya çıkış süresi kollaterallerin varlığına, koroner tıkanmanın sürekli ya da geçici oluşuna ve miyositlerin iskekiye dayanıklılığına bağlıdır. AKS'nin farklı klinik tablolarla ortaya çıkmasında koroner arterdeki total tıkanmanın süresi, darlığın oluşma hızı, kollateral gelişme hızı, plağın yırtılma öncesi ve sonrası darlığın derecesi gibi birçok faktör rol oynamaktadır (27).

I.1.4. Klinik

Göğüs ağrısı şikayeti, acil servise başvuran hastalar arasında en sık karşılaşılan şikayetlerden biridir. Bu hastaların yarısı AKS şüphesiyle tedavi edilirken, ancak bir kısmında AMI teşhisi konulabilmektedir. Bunun nedeni; AKS'lu hastaların klinik tablolarının genellikle atipik olması ve non-spesifik EKG bulgularına sahip olmalarıdır (20).

AKS'un kliniği çok çeşitli semptomları kapsar. Klasik angina; şiddetli, göğüse lokalize veya kola yayılan bir ağrı şeklinde tanımlanır. Fiziksel egzersizle ve emosyonel stresle ilişkili olarak ortaya çıkar. Hasta dinlendirilerek ve/veya dil altı nitrogliserin ile acil olarak (<5 dak.) müdahale edilmelidir (28). Anstabil anginası bulunan hastalar ise 20 dakikadan uzun süren, istirahat sırasında yada egzersiz sonrası oluşan şiddetli ağrıyla tipik angina özelliklerine sahiptirler. Bazı hastalarda göğüs ağrısı olmayıp, sadece çene, boyun, kulak, kol ağrısı ve/veya epigastrik rahatsızlık da olabilir (20).

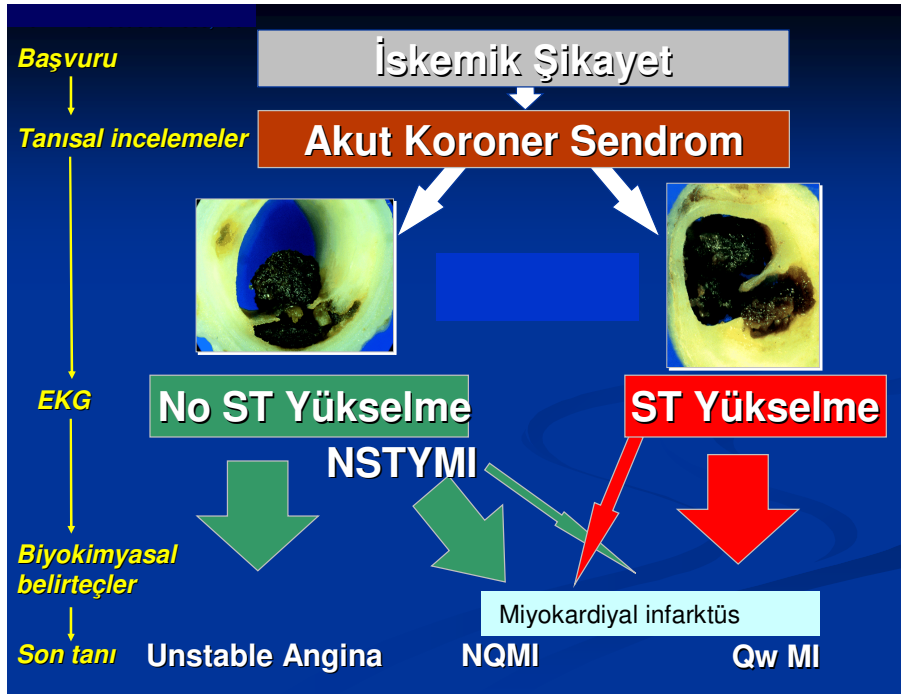
I.1.5. Tanı

AKS tanısının erken dönemde konulması, etkin tedaviye daha kısa sürede başlanarak hasta mortalitesinin daha düşük olmasını sağlayacağı gibi aynı zamanda gereksiz tanısal tetkiklerden uzaklaşarak hastane giderlerinin de daha az olmasına yardımcı olacaktır.

AKS'lu çoğu hastada fizik muayene bulguları genellikle normal olduğu için, göğüs ağrısı nedeniyle hastanelerin acil birimlerine başvuran hastalarda, bu ağrının öncelikle akut miyokardial hücre hasarından mı kaynaklandığını belirlemek gerekir. Bunun için de EKG ile beraber "kardiyak belirteçler" dediğimiz troponin (TnI, TnT), kreatin kinaz MB izoenzimi (CKMB) ve miyoglobin düzeyleri incelenmelidir.

"Avrupa Kardiyoloji Cemiyeti" kriterleri'ne göre AKS tanısı koymak için aşağıdaki kriterlerden en az biriyle birlikte, serum TnI konsantrasyonunun da 0,05 µg/L'nin üzerinde olması gerekmektedir (29).

- 30 dak. veya daha uzun süreli göğüs ağrısı,
- EKG'de en az 2 ardışık derivasyonda 1 mm. veya daha fazla ST segment yükselmesi,
- EKG'de patolojik Q dalga gelişimi.



Şekil 3: AKS'da izlenen tanı panelleri ve bu sonuçlara göre hastaların değerlendirilmesi (ref 30'dan "AKS Terminolojisi" şeklinden modifiye edilmiştir)

1. Elektrokardiyografi (EKG)

EKG, AKS şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde ve risk sınıflandırmasında önemli olduğu gibi diğer göğüs ağrısı nedenlerinin (perikardit, pulmoner embolizm, kardiyomiyopati) tanısında da kliniğe yardımcıdır (31, 32). İskemi ve infarktüsü ortaya çıkarmak açısından EKG çok duyarlı olmasına karşın, iskemiye nekrozisten ayırt edici gücü çok fazla değildir. Brush ve ark.'nın (33) yaptıkları çalışmalar göstermiştir ki; EKG'nin AMI tanısında duyarlılığı %55-75'dir. Yapılan bir çok çalışmada da; normal EKG ile acil servisten taburcu edilen hastaların yaklaşık %5'inde daha sonra anstabil angina veya AMI geliştiği gösterilmiştir (34, 35, 36).

2. Biyokimyasal Kardiyak Belirteçler

Biyokimyasal kardiyak belirteçler AMI'nün tanısında "gold standard" olarak kabul edilirler ve diğer tanısal yaklaşımlardan daha üstündürler (37). Ayrıca prognozunun belirlenmesinde de kullanılırlar. Bu belirteçler infarktüs esnasında, membran bütünlüğü bozulmuş olan miyositlerden intrasellüler makromoleküller olarak salınır ve periferik dolaşımda tespit edilirler (20).

İdeal bir biyokimyasal kardiyak belirteç şu özelliklere sahip olmalıdır (38):

- 1) Büyüklük; küçük belirteçler hasarlı dokudan daha hızlı salınır.
- 2) Hücre sel lokalizasyon; çözünebilir sitoplazmik belirteçler yapısal belirteçlere tercih edilir.
- 3) Kardiyak doku spesifitesi; belirteç fizyolojik ve patolojik koşullar altında başka dokularda mevcut olmamalıdır.
- 4) Yüksek doku sensitivitesi; kardiyak dokuda bol olmalı ve plazmada bulunmamalıdır.
- 5) İrreversibl hasara spesifite; reversibl (iskemi) ve irreversibl (nekroz) hasarı birbirinden ayırabilmelidir.
- 6) Salınım; tamamen miyokard dokusundan salınmalı ve salınan miktarı hasarlı dokunun miktarı ile orantılı olmalıdır.

- 7) Stabilite: hasardan kısa süre sonra pik değerlere ulaşmalı ve en az birkaç saat dolaşımında kalmalıdır.
- 8) Klirens: tekrarlayan hasarlara tanı koyabilmek için hızla dolaşımdan temizlenmelidir.
- 9) Uygulamalar: reperfüzyon, reoklüzyon ve kardiyak hasarın erken ve geç tanısında moniterizasyona izin vermelidir.
- 10) Ölçüm: belirteç kantitatif olarak hızla analiz edilebilmeli ve maliyeti düşük olmalıdır.

a. Rutinde Kullanılan Kardiyak Belirteçler

Bugün için rutinde kullanılan biyokimyasal kardiyak belirteçler troponin I (TnI), troponin T (TnT), CK, CKMB ve miyogloblin olup, bu belirteçler aynı zamanda nekroz belirteçleri olarak da bilinmektedir (20).

- **Miyogloblin:**

Kalp ve iskelet kasında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir hemoproteindir. Miyokard nekrozunun başlangıcından sonraki ilk 2 saat içinde erkenden serum düzeyi artmaya başlar. Sensitivitesinin yüksek olmasına karşılık, travma, kas içi enjeksiyonlar, nöromusküler hastalıklar, böbrek yetmezliği, aşırı egzersiz gibi durumlarda da serum düzeyi yükseldiğinden, spesifitesi düşüktür (39).

- **Troponin:**

Troponinler, iskelet ve kalp kasında tropomiyozinle birlikte bulunan ve kas kasılmasının kalsiyum tarafından düzenlenmesine aracılık eden bir grup yapısal protein olup, C, I, T adlı üç izoformu bulunur. Troponin T ve I izoformları kalp ve iskelet kasında bulunduğundan “kardiyak troponinler” olarak bilinirler. Miyokardiyal hasarın tespitinde kullanılan bu belirteçler

sensitivite ve spesifite açısından da benzerdir (40). Ancak, troponin T renal yetmezlikli, polimiyozitli ve dermatomiyozitli hastalarda da yükselebilir.

AMI'nün tanısında değerli olmalarına karşın, kan düzeylerindeki artış miyokardial hücre hasarı başladıktan 4-6 saat sonra geç dönemde ortaya çıkmaktadır.

- **Kreatin Kinaz ve Kreatin Kinaz- MB:**

Kreatin kinaz, kreatin ve ATP'nin kreatin fosfat ve ADP'ye reversibl dönüşümünü katalizleyen bir enzimdir. Kalp kasının yanısıra çizgili kaslarda, beyin, böbrek, akciğer ve gastrointestinal sistem dokularında da bulunduğu için, kardiyak hasarı göstermede sensitivitesi ve spesifitesi düşüktür (41). M ve B adlı iki subüniteden oluşan dimerik enzimin CK-BB (CK-1), CK-MB (CK-2), CK-MM (CK-3) adlı üç izoenzimi vardır (41, 42).

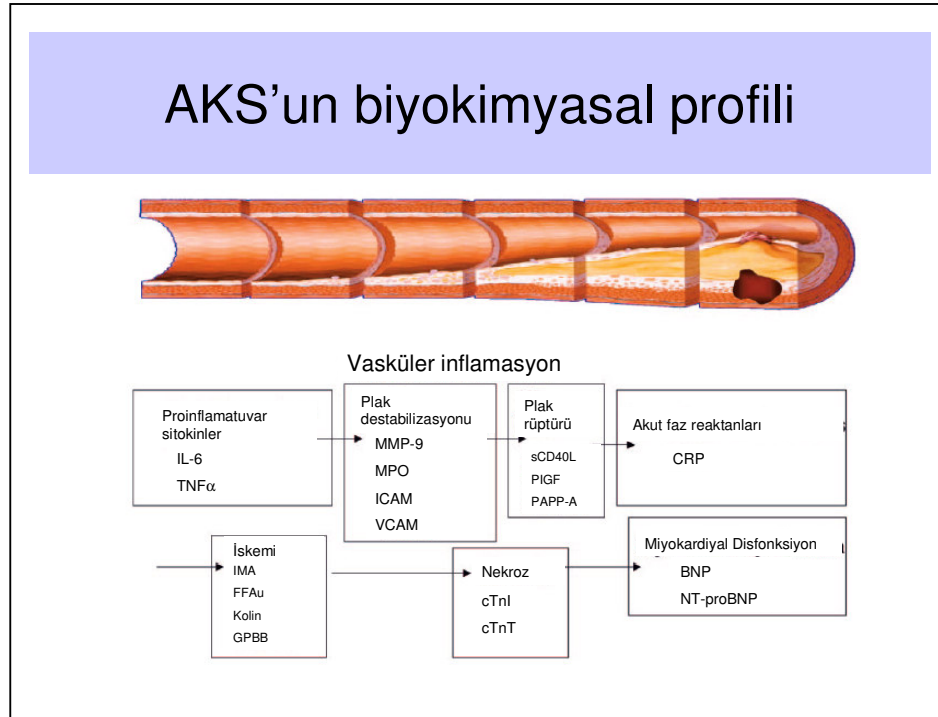
CK-MB miyokardiyal hasarın tanısında spesifiktir. Ancak, CK-MB ile beraber total CK ölçümlerinin de yapılarak "CK-MB relatif indeks" in $(CK-MB / Total CK \times 100)$ belirlenmesi miyokard infarktüsü tanısı için sıklıkla kullanılmaktadır ve bu indeks % 2.5 ve üzerinde ise CK-MB'nin miyokardiyal kaynaklı olduğu düşünülür (43).

b. Araştırılan Yeni Belirteçler

Araştırılan yeni belirteçlerle, göğüs ağrılı hastaların en erken dönemde kapsamlı risk değerlendirilmelerinin yapılıp, istenmeyen sonuçlarla karşılaşılmasını önlemek amaçlanmaktadır (38). AKS'daki klinik bulguları daha iyi anlamamızı sağlayan aterosklerozun patogenezi (fibroinflamatuvar lipid plağın yapısı, fonksiyonu ve lipid plağın komplikasyonları) ile ilgili araştırmalar, yeni kardiyak belirteçlerin geliştirilmesine de ışık tutmuştur (44, 45). Bu araştırmalar aynı zamanda klinik uygulamalardaki ana hatlarda da (tanı yöntemlerinde, risk sınıflamasında ve tedavide) yol göstericidir (46).

AKS'da inflamasyonun rolünü genel anlamda incelersek;

Çeşitli etkenlerle (serbest radikaller, okside LDL, damar duvarında stres, hiperglisemi, infeksiyon) başlayan inflamatuvar süreç endotel hücrelerini aktive eder. Aktive olmuş endotel hücreleri; mononükleer hücreleri inflamatuvar alana çeken kemokinler ile mononükleer hücrelerin subendotelyuma geçmesini sağlayan adezyon molekülleri olmak üzere başlıca 2 tip molekül üretir. Subendotelyuma geçen mononükleer hücreler ise inflamatuvar sitokinleri üreterek (IL-6, TNF- α vs) adezyon moleküllerinin ekspresyonunu daha da artırır. Genişleyen plaktaki makrofajlar okside LDL'leri içine alarak köpük hücrelerine dönüşürler ve bu inflamasyon olayı bir kısırdöngü halinde devam eder (47). Bu bilgiler ışığında AKS'la ilgili yeni parametreleri şu şekilde sınıflandırabiliriz:



Şekil 4: AKS'lu hastalardaki biyokimyasal profil; vasküler inflamasyondan plak rüptürüne, iskemiden sonra gelişen hücre ölümü ve miyokardiyal disfonksiyona gidiş (38).

- **Proinflamatuvar Sitokinler:**

NF- κ B, TNF- α ve IL-6 gibi proinflamatuvar sitokinler, aterosklerozun başlamasında ve gelişiminde inflamasyonun katkısını göstermektedir.

NF- κ B: Çeşitli nedenlerle aktive olduğunda endotelial disfonksiyonun başlamasına neden olup, AKS öncesi henüz klinik tablo ortaya çıkmadan önce plak rüptürü esnasında aktivitesinin arttığı gösterilmiştir (48).

TNF- α : Koroner ateroskleroz ile ilişkili makrofajlardan ve düz kas hücre endotelinden salınan bir sitokindir. Ayrıca, IL-1 ve IL-6 salınımı ile adezyon moleküllerinin ekspresyonunda ve akut faz proteinlerinin yapımında da görev alır (49).

TNF- α ve IL-6'nın, proinflamatuvar etkilerinin yanı sıra arteriyel vazokonstriksiyona ve trombositlerden tromboksan A2 salınımına neden olarak plak rüptüründe de rol aldıkları düşünülmektedir (50).

IL-6: Akut faz yanıtındaki regülasyonu nedeniyle en yararlı olduğu nokta kardiyovasküler hastalıklardır. Ayrıca plazma lipoprotein lipaz aktivitesini azaltarak makrofajların lipid alımını da artırır. IL-6 düzeylerinin büyüklüğü koroner arter hastalığının ciddiyeti hakkında tanımlayıcı olabilir ve gelecekteki miyokard infarktüsü risk artışını gösterebilir (51).

- **Plak Destabilizasyon Belirteçleri**

Miyeloperoksidaz (MPO), metalloproteinaz-9 (MMP-9) ve adezyon molekülleri bu grup içinde değerlendirilir.

Miyeloperoksidaz: Klorür ve hidrojen peroksidin hipokloride dönüşümünü sağlayan bir hemoproteindir. LDL içeren lipidlerin oksidasyonunda, metalloproteinazların aktivasyonunda ve endotel kaynaklı nitrik oksidin

tüketilmesinde rol alarak akut koroner sendrom gelişimine yol açar (52). Ayrıca, makrofaj ve nötrofillerce infiltre olmuş stabil koroner arter plağının ince fibröz kapaklı anstabil lezyona dönüşümünde de rol alır (53).

Ancak infeksiyonlarda, inflamatuvar ve infiltratif hastalıklarda nötrofil ve makrofaj aktivasyonu nedeni ile miyeloperoksidaz salınımı arttığı için kardiyak hastalıklara spesifik değildir (54).

Metalloproteinaz-9: Kalpte vasküler “remodelling” ile plak instabilitesi ve kardiyak hasar sonucu gelişen ventriküler “remodelling”e katılır (55).

Metalloproteinaz-9’un koroner arter hastalarının takibinde kullanılarak, anstabil angina geçirenlerde gelecekte kardiyovasküler nedenlerle ölme riskini gösterebilme yeteneğinde olduğu bildirilmiştir (56).

Adezyon Molekülleri: İntersellüler adezyon molekülü (ICAM) ve vasküler adezyon molekülleri (VCAM); aterosklerotik hastalığın başlangıç ve ilerlemesinde, lökositlerin adezyonu ve sonrasında transendotelial migrasyonda önem taşımaktadır.

Kardiyak transplantasyona giden hastaların koroner arterlerindeki fibröz aterosklerotik lezyonlarda VCAM-1 ve ICAM-1’in değişken miktarlarda (%20-70) eksprese olduğu, normal koroner arter segmentlerinde ise bu moleküllere çok nadiren rastlandığı gözlenmiştir (57).

- **Plak Ruptür Belirteçleri**

Bu grupta araştırılan belirteçler; CD40 Ligand (CD40L), Plasental büyüme faktörü (PIGF), Pregnancy Associated Plasma Protein-A (PAPP-A) ve C-Reaktif Protein (CRP)’ dir.

CD40 Ligand (CD40L): Koroner trombozise yol açan inflamatuvar süreçte rol oynayan ve protrombotik sürecin devamlılığını sağlayan önemli bir

moleküldür. Yapılan çeşitli çalışmalarda; CD40 ve CD40L'in her ikisinin de özellikle aterosklerotik plağın hassas bölgelerinde eksprese olduğu görülmüştür (58).

Plasental Büyüme Faktörü: İnflamatuvar olayın başlangıcında dolaşımdaki makrofajların aterosklerotik lezyon içine girmesini sağlayarak düz kas hücre büyümesi ve makrofajlarca TNF- α 'nın ekspresyonunu ve salınımını uyarır.

Bu belirteçle ilgili olarak yapılan çalışmalarda; plak instabilitesi, iskemik trombozis tanısı ve prognozu için bağımsız bir belirteç olması açısından büyük bir potansiyele sahip olduğu gösterilmiştir (59, 60).

Gebelikle İlişkili Plazma Protein-A “Pregnancy Associated Plasma Protein-A” (PAPP-A): Fibroblastlardan salınan PAPP-A'nın, aterom plak stabilitesinin bozulmasındaki rolü nedeniyle potansiyel pro-aterosklerotik bir molekül olduğu bildirilmiştir (61).

Yapılan bir çalışma, PAPP-A salınım ritminin oldukça değişken olduğunu göstermektedir. Göğüs ağrısı başlangıcından en erken 2 saat, en geç 30 saat sonrasına kadar artış gösterdiği saptanmıştır (62).

C-Reaktif Protein (CRP): İnflamatuvar süreç, koroner arter patolojileri ve koroner arter hastalığının seyirinin izlenmesinde faydalıdır. Yapılan çalışmalarda; yüksek CRP düzeyleri olan anstabil anginalı hastalarda mortalite hızı, miyokard inarktüsü geçirme riski ve re-vaskülarizasyon gereksiniminin CRP düzeyleri yükselmemiş olanlara göre daha yüksek olduğu bulunmuştur (63). AKS'da gözlenen CRP düzeylerindeki artışın miyokardiyal nekrozun nedeni mi yoksa etkisi mi olduğu ise tartışmalıdır (64).

- **İskemi belirteçleri**

AKS tanısında bugün için kullanılan kardiyak belirteçler, ancak miyokard nekrozu geliştiği zaman kanda tespit edilebilmelerinden dolayı, AKS'da erken

tanı ve erken tedaviye başlanması amacıyla iskemi belirteçleri önem kazanmaktadır. İskemi modifiye albumin, bağlı olmayan serbest yağ asitleri, kolin ve glikojen fosforilaz izoenzim BB bu grupta yer alan kardiyak belirteçlerdir.

İskemi Modifiye Albumin (IMA): Miyokard iskemili hastaların albuminlerinin N-terminalinde yapısal bir değişiklik olduğu ve bu albüminin kobalta karşı daha düşük metal bağlama kapasitesi gösterdiği keşfedilmiştir (Albumin Cobalt Binding Test; ACB Test) (65, 66).

AKS semptomları belirdikten 3 saat sonra ACB Testi ile IMA yükselişi saptanabilir (sensitivite % 70, spesifite %80, pozitif prediktif değeri % 96) (67).

Ancak kanser, enfeksiyon, beyin iskemisi, karaciğer hastalığı ve son dönem böbrek yetmezliği bulunan hastalarda da yüksek IMA düzeylerinin saptanması, AKS' lu hastalarda bu testin spesifitesini sınırlamaktadır (68, 69).

Pozitif ACB test sonuçları incelendiğinde ise IMA'nın nekroz belirteci olarak anlamlı bir artış göstermediği ve bundan dolayı da, unstabil angina ile erken miyokardiyal nekrozisin ayırıcı tanısında yetersiz olduğu görülmüştür (38).

Bağlı Olmayan Serbest Yağ Asitleri “Unbound FFAs; FFAu”, [Kalp Tipi-Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (h-FABP)]: Çoğu serum FFA'leri albumine bağlanırken çok az bir kısmı ise bağlanmaz ve çözünebilir (soluble) formda kalır. İskemi ile birlikte artan katekolamin düzeyleri sonucunda artan lipoliz FFAu konsantrasyonlarının da artmasına neden olur. Veriler, iskemik semptomlar gösteren hastaların FFAu düzeylerinin izlenmesinin kardiyak iskemiye erkenden saptayabileceğini desteklemektedir (70).

Düşük molekül ağırlıklı bir protein olduğu için h-FABP'nin atılımı böbrekler yoluyla olur. Dolayısıyla renal yetmezlikte klerensinin azalmasına bağlı olarak serum düzeyleri de artar (71). Aynı zamanda bu protein kalp ve iskelet kasında da bulunduğu için kas hasarında yalancı pozitif sonuçlar verebilir. Ancak kalpte iskelet kasına göre daha fazla bulunmaktadır (72).

Kolin: Membran fosfolipidlerinden fosfolipaz D (PLD) katalizi aracılığı ile kolin ve fosfatidik asit oluşur. Koroner plak destabilizasyonu ve doku iskemisinde makrofajlarca PLD'nin uyarılması sonucu tam kan kolin (WBCHO) ve plazma kolin (PLCHO) konsantrasyonları erken dönemlerde yükselir (73).

Glikojen Fosforilaz İzoenzim BB (GPBB): Glikojen fosforilaz (GP) (α -1,4-D-glukan:ortofosfat D-glukoziltransferaz; EC2.4.1.1) karbonhidrat metabolizmasının regülasyonunda rol oynayan önemli bir enzimdir. Glikojen yıkımında (glikojenolizis), glikojenin glukoz-1-fosfata dönüştüğü ilk basamağı katalizler. GP'nin fizyolojik rolü, hipoksi ve hipoglisemi gibi glukoz gereksiniminin arttığı koşullarda veya kas kontraksiyonu için gerekli enerjinin elde edilmesi için yakıt (glukoz) sağlamasıdır.

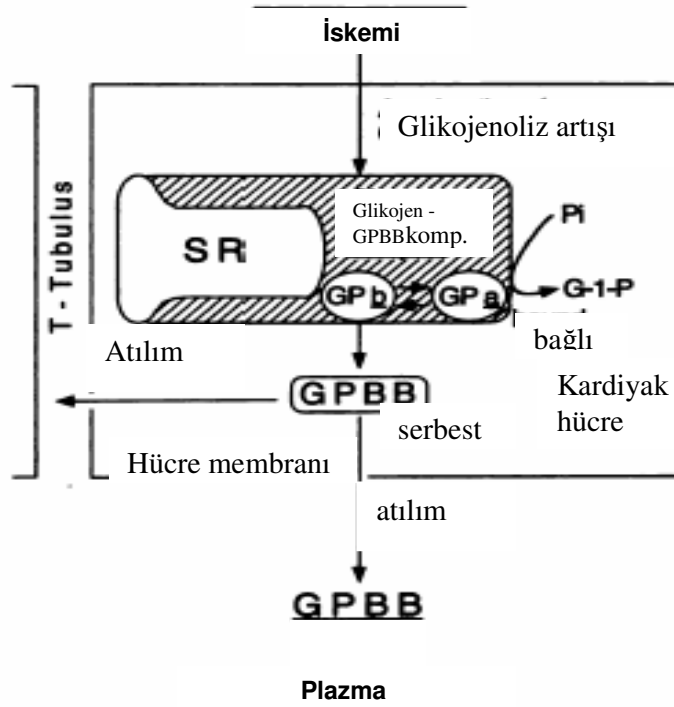
GP'nin fizyolojik formu iki benzer subüniteden oluşan bir dimer olup, her bir monomer ~ 97 kDa'dur. İnsan dokularında ilk buldukları dokuya göre GP'nin üç farklı izoenzimi tanımlanmıştır; GPLL (karaciğer), GPMM (kas) GPBB (beyin). Farklı genler tarafından kodlanan bu izoenzimler yapısal, fonksiyonel ve immünolojik özelliklerinin farklı olmasıyla da birbirinden ayrılabilirler (38, 74). GPLL 846 aminoasit, GPMM 842 aminoasit ve GPBB 862 aminoasit uzunluğundadır. İzoenzimler arasındaki farklılıklar, proteinin katalitik kısmını oluşturan C ucunda (C-terminus) bulunmaktadır. BB izoenzimi, diğer izoenzimlerden (MM ve LL) farklı olarak, C-terminal kısmında ek olarak sırasıyla 21 ve 16 amino asit kalıtına sahiptir. Bu özellik BB

izoenziminin spesifitesini sağlar. Beyin tipi protein, karaciğer tipi protein ile % 80, kas tipi protein ile % 83 benzerlik göstermektedir (75).

GPBB, başlıca beyin dokusunda bulunur. Kalp kasında ise hem BB hem de MM izoenzimleri bulunur. GPBB, beyin dokusunda da bulunması nedeniyle sadece kalbe özgü bir belirteç olmadığı için miyokardiyal hasara özgüllüğü sınırlıdır ve ancak beyin hasarının olmadığı koşullarda GPBB düzeylerindeki artışlar iskemik miyokardiyal hasar için son derece spesifiktir. Kalp ve beyin dışında lökosit, trombosit, dalak, böbrek, mesane, testis, sindirim kanalı ve aortada da çok düşük konsantrasyonlarda GPBB bulunduğu bildirilmiştir (38, 75, 76).

Miyokardiyal Oksijen Yetersizliği ve GPBB Salınımı;

Rutinde kullanılan kardiyak belirteçlerle GPBB'nin molekül ağırlığı karşılaştırıldığında (miyogloblin 17.8 kDa, TnT 37 kDa, CK 86 kDa, GPBB 188 kDa) en yüksek molekül ağırlığa sahip olduğu görülen GPBB'nin iskemik miyokardiyumdan diğerlerine göre daha erken salınma mekanizması nedir?



Şekil 5 : Kardiyak hücrelerden iskemi esnasında GPBB salınımı (76).

(SR: Sarkoplazmik retikulum)

GP enzimi, kalp kası hücrelerinde glikojen ve sarkoplazmik retikulum ile ilişkilidir ve sarkoplazmik retikulum-glikojenoliz kompleksi denilen makromoleküler bir yapı oluşturur. GP'ın bu kompleksle olan ilişkisi miyokardiyumun metabolik durumuna bağlıdır (38, 76). Miyokardiyumda doku hipoksisinin başlamasıyla birlikte gelişen sempatik aktivasyon, kardiyak cAMP konsantrasyonunda geçici bir yükselmeye ve fosforilaz kinaz enziminin inaktif GP'ı (GPb) aktif GP (GPa) formuna dönüştürmesine ve böylece glikojen yıkımının artmasına neden olur. Beraberinde iskemiye bağlı olarak hücre membran geçirgenliğinin de artması kardiyak miyositlerden dolaşıma GPBB salınımına ve böylece dolaşımdaki GPBB düzeylerinin de artışına yol açar. Hem glikojenolizin hem de hücre membran hasarının uyarıldığı deneysel hayvan çalışmalarında da, hücrelerden GPBB salınımının arttığı saptanmıştır (75, 77). Şiddetli iskemi sonucu gelişen miyokard hasarında da benzer bir tablo olduğu için, GPBB izoenziminin iskemik miyokardiyal

hasarın belirlenmesinde önemli bir parametre olabileceği ileri sürülmüştür (75, 76, 78).

Akut miyokardiyal infarktüs ile ilgili yapılan çalışmalarda (74,78) AMI geçiren hastaların çoğunda GPBB düzeylerinin göğüs ağrısı başladıktan sonraki ilk 4 saat içinde arttığı ve bu nedenle GPBB' nin AMI' nün erken tanısında çok önemli bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür. AMI geçiren hastalarda GPBB genellikle CK, CKMB ve TnT' den daha önce pik yapar (~ 6-20 saat) ve 1-2 gün içinde de referans değerlerine döner.

Tablo 2: Kardiyak belirteç salınım, pik ve normale dönüş süreleri.

| Belirteç | Salınım zamanı | Pik zamanı | Normale dönüş |
|-----------|----------------|------------|---------------|
| CK-MB | 4-8 saat | 12-24 saat | 3-4 gün |
| Myoglobin | 1-3 saat | 6-9 saat | 12 saat |
| cTnl | 3-4 saat | 10-24 saat | 1-3 hafta |
| GPBB | 2-4 saat | 6-20 saat | 1-2 gün |

Schulze W ve ark. (79) yaptıkları bir çalışmada kardiyak işin arttığı ve glikojenin mobilize olduğu klinik tablolarda, eğer iskemik miyokardiyal hasar ile eş zamanlı olarak plazma membran hasarı da gelişmişse, kardiyomiyositlerden dolaşıma GPBB salınımının da arttığını gözlemlemişlerdir. Rabitzsch ve ark.da (76) yaptıkları bir çalışmada, akut miyokardiyal iskeminin erken dönem tanı ve takibinde GPBB'nin diğer kardiyak belirteçlere göre daha yüksek bir duyarlılığa sahip olduğunu göstermişlerdir.

GPBB ile günümüzde kullanılan diğer kardiyak belirteçler karşılaştırıldığında, özellikle göğüs ağrısı başladıktan sonraki ilk 4 saat içinde sensitivitelelerinde belirgin farklılıklar olduğu bulunmuştur; GPBB: 0.77, CKMB kütlesi ve miyogloblin: 0.47, TnT: 0.40, CK aktivitesi: 0.20 (76, 78).

GPBB düzeylerinin kullanımı sadece AMI tanısı ile sınırlı değildir. Dinlenme sırasında ST-T değişimleri gösteren anstabil angina pectorisli (USAP) hastalarda da erken dönemde GPBB düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (76, 80). Ancak bu hastalardaki GPBB salınımının minimal miyokardiyal doku nekrozu nedeniyle mi yoksa şiddetli reversibl iskemik hasar nedeniyle mi olduğu açık değildir (75, 76). Koroner arter “bypass” operasyonu geçiren hastalarda da, perioperatif iskemik miyokardiyal hasar veya infarktüsün belirlenmesinde GPBB’ nin duyarlı bir belirteç olabileceği ileri sürülmüştür (81).

GPBB henüz yeni önerilen bir belirteç olması nedeniyle, literatürde bu konuyla ilgili yapılan araştırma sayısı oldukça azdır. GPBB izoenziminin AKS’un erken tanısında diğer parametrelerin yerini alarak rutin kullanıma girebilmesi için, AKS şüphesi olan hastalarda GPBB düzeylerinin araştırıldığı ve diğer belirteçlerle karşılaştırıldığı çok sayıda ve geniş katımlı çalışmaların yapılması gerekmektedir.

I.1.6. Tedavi

Acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran bir hastaya erken dönemde ve kesin AMI tanısı konulamaması sıkça rastlanan bir sorundur. Ama her zaman için akut koroner sendromların genel başlangıç tedavileri aynıdır. Rutin genel tedaviler (oksijen verilmesi, analjezi, nitrogliserin, aspirin) uygulandıktan sonra en kısa zamanda trombolitik tedaviye başlanması gerekmektedir (82).

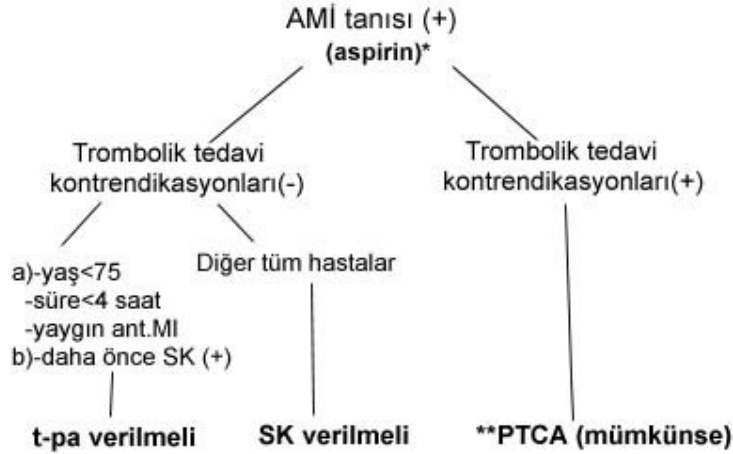
ABD'de rutin kullanım için 4 trombolitik ajan kabul görmüştür: Streptokinaz, rekombinant doku plazminojen aktivatörü (t-PA), antistreplaz ve reteplaz (82).

Günümüzde yaygın olarak kullanılan trombolitik ilaçlar ise streptokinaz ve t-PA'dır. Streptokinaz beta hemolitik kültürlerinden elde edilen tek zincirli bir polipeptittir. Plazminojen ile bağlanarak kompleks oluşturularak aktif bir enzime dönüşür ve plazminin aktivasyonuna neden olur. Streptokinazdan 4-7 gün sonra, antistreptolizin-O antikör titrasyonu artar ve bu daha sonra verilebilecek streptokinazı nötralize edecek düzeylere ulaşır. Antikörler birkaç yıl yüksek düzeyde kalacağından dolayı pratik olarak, streptokinaz yapılan bir hastaya, daha sonraki AMI tablolarında, diğer trombolitik ilaçlar verilmelidir (83, 84).

Doku plazminojen aktivatörü (t-PA), başta endotel olmak üzere, doğal olarak birçok doku tarafından oluşturulan bir enzimdir ve rekombinant DNA tekniği ile sentetik olarak elde edilmektedir. t-PA streptokinazın aksine fibrine spesifiktir ve fibrin bağlı t-PA'nın plazminojene afinitesi artmıştır. Fibrin ile birleşme t-PA'ya trombusa yapışma imkanı sağlar ve sonuçta lizise neden olur. Fakat, kanama t-PA tedavisinin en önemli komplikasyonudur ve inme komplikasyonu streptokinaza oranla biraz daha fazladır (83, 84).

Bugüne kadar yapılan çalışmaların ortak sonucu hangi trombolitik ilaç seçilirse seçilsin, asıl yararın ilacın erken verilmesine bağlı olduğudur (84).

Bugün için elde edilen verilerin ışığında, her AMI hastası trombolitik tedavi için değerlendirilmeli ve kontroendikasyon yoksa, mümkün olan en kısa zamanda trombolitik tedaviye başlanmalıdır. Son yıllarda AMI tedavisinde ilk tedavi aracı olarak primer balon anjioplasti (PTCA) de uygulanmakta olup, başarılı sonuçlar alınmaktadır (Şekil 6).



Şekil 6: AMI'de trombolitik tedavi protokolü (84).

* = Kontroendikasyon yoksa

** = AMI'de PTCA, trombolitik tedavinin sakıncalı olduğu veya yapılamadığı durumlar dışında, ilk tedavi yolu olarak da seçilebilir.

a. Trombolitik Tedavinin Amacı ve Önemi

Trombolitik tedavi uygulanmasındaki temel amaç; plazminojeni plazmine çevirerek koroner arter tıkanmasına neden olan trombüsü eritmek ve reperfüzyonu sağlamaktır (85). Burada amaç koroner kan akımını sağlayarak iskemik kalmış miyokardın kurtarılmasıdır. Böylece başarılı bir trombolitik tedavi ile damar açıklığı sağlanmakta, sol ventrikül fonksiyonları korunmakta, erken ve geç dönem mortalite oranı azalmaktadır. AMI tanısı konulan hastalarda trombolitik tedaviye olabildiğince erken dönemde başlanması hem infarkt alanının azaltılması hem de gelişebilecek önemli kardiyak komplikasyonlardan korunma açısından büyük önem taşımaktadır (86)

Geniş plasebo kontrollü klinik çalışmalarda AMI'nin başlamasından itibaren 6 saat içinde trombolitik tedavi alan hastalarda mortalitenin anlamlı oranda azaldığı gösterilmiştir. 6-12 saat arasında da trombolitik tedavinin yararı görüldüğü için, tedavi için önerilen zaman limiti, semptomların başlamasından itibaren 12 saattir (82). Türk Kardiyoloji Derneği AMI'lü

hastalara bilinçli bir şekilde ve mümkün olduğunca kısa sürede trombolitik tedavi uygulamaya yardımcı olmak üzere, “AMI’de trombolitik tedavi ilkelerini” belirleyen bir kılavuz hazırlamıştır (84). Bu kılavuza göre trombolitik tedavi endikasyonları şu şekilde sıralanabilir;

b. Trombolitik Tedavi Endikasyonları

- i. AMI’nü düşündüren göğüs ağrısı ile birlikte EKG’de en az 2 komşu derivasyonda 1 mm üstünde ST yükselmesi gösteren ve ilk 12 saat içinde başvuran tüm hastalara trombolitik ilaç verilmelidir.
- ii. 12 saatten sonra başvuran veya ilk 12 saatlik süreden sonraki dönemde iskeminin varlığını gösteren göğüs ağrısı; ayrıca akut reinfarktüs bulgusu varsa, geç dönemde de olsa trombolitik tedavi uygulanmalıdır.
- iii. İnvaziv tanı ve tedavi yapılamayan fakat AMI’ne bağlı kardiyojenik şok tablosu içindeki hastalara, AMI’ne uyan göğüs ağrısı ile birlikte, yeni geliştiği düşünülen sol dal bloklü hastalara da trombolitik tedavi verilmelidir.

c. Trombolitik Tedavi Sonrası Reperfüzyonun Değerlendirilmesi

“Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI)” kriterlerine göre infarkt ile ilişkili arterin durumunu değerlendirmede anjiyografi altın standarttır (87). İnvaziv bir işlem olan anjiyografinin yanısıra reperfüzyonun olduğunu destekleyen non-invaziv kriterler de vardır (84);

- 1) Göğüs ağrısının hızla geçmesi
- 2) ST segment yüksekliğinin azalması veya düzelmesi
- 3) Erken dönemde (12 saatten önce) CKMB pik düzeyine ulaşılması
- 4) Reperfüzyon aritmilerinin ortaya çıkması

Trombolitik tedavinin başarı ve etkinliğinin non-invaziv olarak takibinde özellikle biyokimyasal belirteçler gittikçe artan bir önem kazanmaya başlamışlardır (88). Koroner arter reperfüzyonunun erken dönemde

sağlandığı hastalarda, AMI tanısı için kullanılan kardiyak belirteçlerin pik değerlerine daha erken saatlerde ulaştığı saptanmıştır (89). CKMB, troponin T, troponin I ve miyoglobin gibi kardiyak belirteçlerin yanısıra solubl bir belirteç olan GPBB'nin de koroner arter reperfüzyonunun erken dönemde sağlandığı hastalarda erken saatlerde pik değerlerine ulaştığı ileri sürülmüştür. Yapılan çeşitli araştırmalarda başarılı bir trombolizis sonrasında plazma GPBB düzeylerinin diğer kardiyak belirteçlere göre genellikle daha erken ve daha fazla arttığı saptanmış ve bu nedenle trombolitik tedavinin non-invaziv olarak etkinliğinin değerlendirilmesinde GPBB düzeylerinin yararlı olabileceği ileri sürülmüştür (38, 76, 77).

d. İskemi-Reperfüzyon Hasarı:

Trombolitik tedaviyle iskemik miyokardiyumun erken reperfüzyonun sağlanması son derece önemli olmakla birlikte, kan akımındaki bu yeniden yapılanma dokunun kendisinde artmış bir hasara neden olabilir (reperfüzyon hasarı) (90). Çeşitli çalışmalar göstermiştir ki iskemik miyokardiyumun reperfüzyonu sonucu ürettiği serbest oksijen radikalleri miyokardiyal hasara neden olabilmektedir (91, 92, 93, 94).

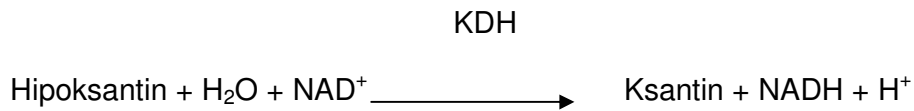
Hasar oluşumundan kardiyak miyositlerde artmış serbest oksijen radikallerinin yanısıra, koroner endotel hücrelerinde disfonksiyon ve dolaşımdaki polimorfonükleer hücreler de sorumlu tutulmaktadır (95).



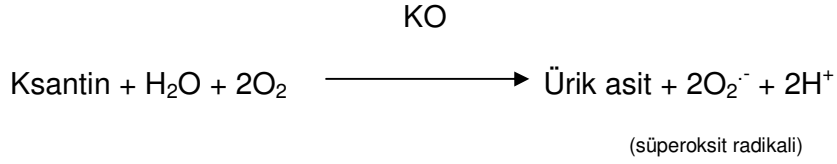
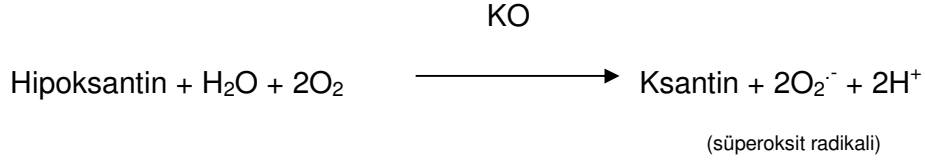
Şekil 7: Reperfüzyon hasarının mekanizmaları ve medyatörleri (96)

Reperfüzyon sırasında oluşan süperoksit radikali ve hidrojen peroksit iskemi-reperfüzyon hasarının gelişiminden temel olarak sorumlu tutulmaktadır. Deneysel olarak H_2O_2 perfüzyonunun uygulandığı koşullarda, reperfüzyon hasarının özellikleri olan hücresel K^+ kaybı, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin azalması, intrasellüler Ca^{+2} artışı, miyosit kasılma gücünün zayıflaması ve gevşemenin giderek azalması, metabolik fonksiyonların yavaşlaması ve aritmiler gibi bozuklukların geliştiği gösterilmiştir (96, 97). Öne sürülen mekanizma, serbest oksijen radikallerinin mitokondri ve sarkoplazmik retikulumdaki iyon transport proteinleri ile enzimleri inaktive etmesi, lipid peroksidasyonu ile bu yapıları hasara uğratması ve bunun da Ca^{+2} homeostazını bozmasıdır (96).

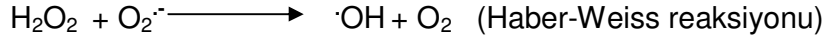
Normal dokularda ksantin oksidaz (KO) enzimi dehidrojenaz (KDH) formunda bulunur. KDH enzimi elektron alıcısı olarak NAD^+ kullanır.



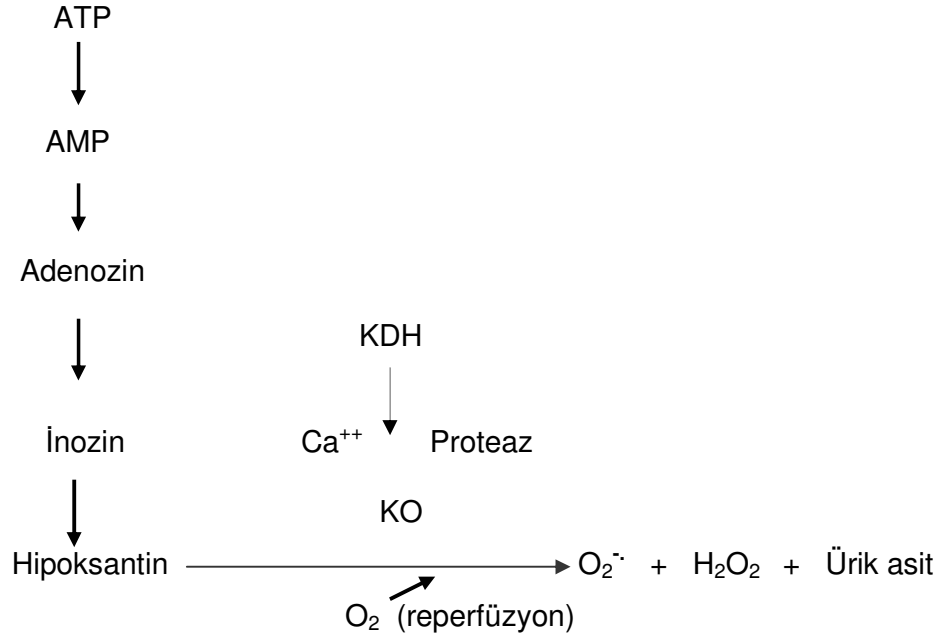
İskemik koşullarda ise KDH enzimi hücre içinde bulunan proteazlar aracılığı ile KO formuna dönüşür. Bu dönüşümün miktarı doku iskemisinin süresiyle orantılıdır. KO enzimi düşük oksijen basıncında aktif değildir. Ancak, reperfüzyon sırasında oksijen basıncı arttığı için aktifleşir.



Bu reaksiyonlar sırasında oluşan süperoksit radikali özellikle Haber-Weiss reaksiyonu aracılığı ile daha toksik bir radikal olan hidroksil radikalinin ($\cdot\text{OH}$) oluşumuna yol açar.



İskemik hücrelerde ATP depoları hızla azalırken KO enziminin substratı olan adenozin, inozin, hipoksantin ve ksantin gibi pürin metabolitleri ortamda birikirler ve reperfüzyon sırasında oksijenin dokulara yeniden girişi ile KO bu maddeleri kullanarak süperoksit üretiminde adeta bir patlamaya yol açar.



I.2. Trombolitik Tedavinin Oksidan ve Antioksidan Parametrelerde Yol Açtığı Değişimin İncelenmesi

Trombolitik tedavi ile sağlanan reperfüzyon sonucu üretimleri artan serbest oksijen radikalleri hücre membranının başlıca yapısal bileşenleri olan fosfolipidler, karbonhidratlar ve proteinler ile etkileşime girerek hasara yol açarlar. Serbest oksijen radikalleri ile makromoleküller (protein, DNA, lipid, karbonhidrat) arasındaki etkileşimler reversibl ve irreversibl oksidatif modifikasyonlara neden olabilir (98). Serbest oksijen radikallerinin hasar verici etkilerine karşı ise organizmada koruyucu antioksidan savunma sistemleri bulunmaktadır.

I.2.1. Serbest Oksijen Radikallerinin Yol Açtığı Hücresel Hasarlar:

a. Lipid Peroksidasyonu;

Lipid peroksidasyonu, serbest oksijen radikalleri tarafından başlatılan ve hücre membranlarının yapısındaki doymamış yağ asitlerinin oksidasyonuna neden olan kimyasal bir olay olarak tanımlanır.

Fosfolipidlerin lipid kısımları çoklu doymamış yağ asitlerinden "Polyunsaturated fatty acids"(PUFA) zengindir. PUFA'nın yapısındaki çift bağlar da membranlardaki oksidasyona en duyarlı yerlerdir. Bu nedenle, serbest radikallerin etkisi ile oluşan radikal reaksiyonlarının en iyi bilineni ve üzerinde en fazla araştırma yapılanı PUFA'nın yapısındaki çift bağlarda meydana gelen lipid peroksidasyonudur.

PUFA'daki lipid peroksidasyonu 3 aşamada gerçekleşir;

1. Başlangıç dönemi (initiation): Serbest radikaller (**R•**), zincirde çift bağın olduğu noktada bir hidrojen atomu kopararak reaksiyonu başlatırlar. Radikalin kendisi (**R•**) radikal olmayan bir şekilde (**RH**) dönüşürken, PUFA'yı da

karbon merkezli bir lipid radikaline (**L·**) çevirir Dayanıksız bir yapıya sahip olan bu lipid radikali bir dizi spontan değişikliğe uğrayarak, 233 nm'de karakteristik UV absorbansı veren konjuge dien şekline çevrilir. Konjuge dien oluşumuna kadar geçen dönem lipid peroksidasyonunun başlangıç dönemini oluşturur.

2. İlerleme dönemi (propagation): Oluşan bu lipid radikali (**L·**), yani konjuge dien, genellikle oksijen ile birleşerek lipid peroksil radikalini (**LOO·**) meydana getirirken, lipid peroksil radikali (**LOO·**)'de diğer lipidlerle zincirleme reaksiyonlara girer ve lipid hidroperoksit (**LOOH**) meydana gelir Bu arada da tekrar lipid radikali (**L·**) oluşur. Buraya kadar olan dönem de lipid peroksidasyonunun ilerleme dönemini oluşturur.

3. Sonlanma dönemi (termination): Bütün bu zincirleme reaksiyonlar sonucunda oluşan lipid peroksidasyon ürünleri en sonunda bir başka lipid peroksidasyon ürünü ile reaksiyona girer ve reaksiyon sonlanır. Sonuçta oluşan ürün siklik bir peroksittir (LOOL). Oluşan lipid hidroperoksitleri (**LOOH**) stabil olabilir, veya katalitik metal iyonları ile reaksiyona girerek yeniden zincir reaksiyonunu başlatır ve alkoksil (**LO·**) veya peroksil (**LOO·**) radikalini oluştururlar.

Birbirini takip eden reaksiyonlar sonucunda oluşan lipid hidroperoksitleri (LOOH) ve siklik peroksitler (LOOL) daha sonra siklik endoperoksitlere dönüşür ve bunlara oksijen, ısı, hidroliz, katalitik metal iyonlarının vb. etkisi ile malondialdehit (MDA) ve 4-hidroksinonenal gibi aldehit yıkım ürünleri meydana gelir. İki kenden fazla çift bağ içeren yağ asitlerinin non-enzimatik oksidasyonu veya eikozanoidlerin enzimatik sentezi sırasında serbestleşen siklik endoperoksitler MDA'nın asıl kaynağıdır. Aldehit yıkım ürünleri lipid peroksidasyonunun en toksik ürünleridirler. Aldehit yapılı bu bileşikler hem yaşam sürelerinin uzun olması hem de hücre membranlarını kolayca geçebilmeleri nedeniyle hedef organlarda kolayca toksik etkilerinin ortaya çıkmasını sağlarlar. Lipid peroksidasyonu sırasında

oluşan konjuge dien ve MDA düzeyleri, oksidatif hasarın en sık kullanılan indirekt göstergelerindendir (99).

Lipid hidroperoksitleri son aşamada aldehitlerin yanısıra etan ve pentan gibi uçucu gazlara da dönüşebilirler. Solunum havasında bu gazların ölçümü de oksidatif hasarın bir göstergesi olarak kullanılabilir.

Lipid peroksidasyonu sonucu hücresel düzeyde oluşan değişiklikler ise şunlardır;

- a. Hücre membranlarından PUFA'ların kaybı ve lipid akıcılığında azalma,
- b. Membran fonksiyonlarında bozukluk; membran potansiyelinde azalmaya bağlı olarak hidrojen ve diğer iyonlara geçirgenliğin artması ve sonunda membran rüptürünün gelişmesi ile hücre ve organel içeriğinin salınması,
- c. Membran geçirgenliğinde değişiklikler; örn. hücre içine Ca^{+2} girişinin artması ve hücre fonksiyonlarının bozulması veya eritrosit membran hasarı sonucu potasyum iyonlarının hücre dışına sızması,
- d. Oluşan sitotoksik aldehitlerin membran proteinlerini hasara uğratması sonucu membrana bağlı reseptör ve enzimlerin inaktivasyonu,
- e. İyon transportunda değişiklikler,
- f. Lipid hidroperoksitlerinden sitotoksik metabolitlerin oluşumu (örn. MDA),
- g. Hücresel organellerden bazı maddelerin salınımı (örn. lizozomal enzimler),
- h. Sinir liflerini çevreleyen miyelin kılıfta gelişen peroksidasyonun demiyelinizasyona ve sonuçta nörolojik hasara yol açması,
- i. Akciğer surfaktanının peroksidasyonu ile atelektazi ve pulmoner disfonksiyon gelişmesi.

Bunlardan da anlaşıldığı gibi lipid peroksidasyonu, her organda farklı etkiler gösterir. Yapılan bir çalışmada, lipid peroksidlerinin, koroner

tromboziste ve AKS'da önemli tetikleyici bir mekanizma olan endotelial hasara neden olabileceği ileri sürülmüştür (100).

Kanda artmış lipid peroksidleri AMI için bir risk faktörü olabilir. Nand ve ark.'ları (101) AMI'lü hastalarda kontrol grubuna göre MDA düzeylerinin 3 kat daha yüksek olduğunu gözlemlemişlerdir. Bir başka çalışmada ise MDA ve konjuge dien düzeylerinin, koroner anjiyoplasti yapılan hastaların koroner kan akımında artmış olduğu gösterilmiştir (102).

b. Protein Oksidasyonu;

Son yıllarda, ateroskleroz patofizyolojisinde lipid peroksidasyonunun yanısıra protein oksidasyonunun da rolü olduğu anlaşılmıştır. Protein oksidasyonu, proteinlerin reaktif oksijen türevleri veya oksidatif stres ürünleri ile kovalent modifikasyonu sonucu meydana gelir (103).

Yapılan çalışmalar vücut proteinlerinin çok çeşitli ajanlar tarafından (serbest radikaller, MDA ve konjuge-dien gibi lipid peroksidasyon ürünleri, aktive makrofajlar, demir ve bakır gibi redoks aktif metaller, UV ve gama ışınları, ozon, sigara, çeşitli ilaçlar ve metabolitleri vs.) okside edilebileceğini göstermiştir (104).

Protein oksidasyonu esas olarak hidroksil radikali ($\cdot\text{OH}$) ile başlar. Bunun yanında oksidasyon sürecinde O_2 ile birlikte, süperoksit anyon radikali (O_2^-), ve süperoksit radikalinin protonlanmış formu olan hidroperoksil ($\text{HO}_2\cdot$)'de gereklidir. Bu reaktif oksijen türevleri amino asitlerin yan zincirlerinin oksidasyonuna, protein-protein çapraz bağlarının oluşumuna ve protein omurgasının oksidasyonu yolu ile protein fragmentasyonuna neden olur (104, 105).

Protein oksidasyonunun biyokimyasal sonuçları; enzim aktivitesinde azalma, protein fonksiyonlarının kaybı, proteaz inhibitör aktivitenin kaybı,

protein agregasyonu, proteolize artmış/azalmış yatkınlık, reseptör aracılı endositozun bozulması, gen transkripsiyonundaki değişimler, immünojen aktivitedeki artış olarak sıralanabilir (106,107).

Özelikle proteinlerin tiyol gruplarının oksidasyona uğraması ile enzim fonksiyonlarında kayıplar, membranlardan iyon ve metabolit transportunda bozulmalar (Örn. Ca^{+2} – ATPaz ve Na^{+} - K^{+} ATPaz enzimlerinin yapısındaki tiyol grublarının oksidasyonu) ve kontraktıl fonksiyonlarda bozulmaların olması ile önemli hücresele hasarlar oluşur (108).

Serbest radikallere bağlı olarak gelişen protein oksidasyon ürünü olan protein karbonil gruplarının (PCO) dokulardaki ve plazmadaki düzeyleri oksidatif hasarın nisbeten stabil bir belirtecidir ve PCO düzeylerinin saptanması protein oksidasyonunu belirlemede duyarlı ve genel olarak kabul görmüş bir yöntemdir (109).

Serbest oksijen radikalleri tarafından proteinlerin oksidatif modifikasyonu, çeşitli hastalıkların etyolojisi ve ilerlemesinde de rol oynar (110). Bu hastalıklar arasında başlıcaları; Alzheimer, amiyotrofik lateral skleroz, katarakt oluşumu, kronik böbrek yetmezliği, kistik fibroz, diyabet, iskemi ve reperfüzyon hasarı, parkinson, romatoid artrit ve sepsis olarak sayılabilir (109).

Skvarilova ve ark. AKS'lu hastalarda protein oksidasyonunda anlamlı bir artış olduğunu göstermişlerdir (111). Biz de daha önce yaptığımız bir çalışmada, AKS'lu hastalarda lipid ve protein oksidasyon ürünlerinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak yükseldiğini bulduk (112). Bu yükseliş, unstabil anginadan non-ST elevasyonlu miyokard infarktüsüne ve ST elevasyonlu miyokard infarktüsüne doğru korele olarak artmaktaydı. Bu çalışmada lipid peroksidasyon ürünü olan MDA ile protein oksidasyon ürünü olan protein karbonil düzeylerindeki artışla uyumlu olarak AKS şiddetinin de arttığını saptadık.

Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda reperfüzyonun etkinliğini değerlendirmek için lipid peroksidasyon ürünü olan MDA düzeylerindeki değişimi araştıran çeşitli çalışmalar yapılmasına karşın, protein oksidasyonu ile ilişkili yeterli araştırma bulunmamaktadır.

c. Karbonhidrat Oksidasyonu :

Glikoproteinler, intrasellüler matrikste, hücre ve organellerin membranında bulunan önemli komponentlerdir. Glukoz ve diğer bazı karbonhidratlar fizyolojik koşullar altında otooksidasyona uğrayabilir ve dikarbonil bileşikleri ile hidrojen peroksit oluşturabilirler. Diabetes mellitus ve kardiyovasküler hastalıklarda glikoprotein düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edildiği bildirilmiştir (113).

- **Sialik Asit**

Sialik asit 9 C'lu bir şeker olan nöraminik asitin asetillenmiş türevidir ve bir çok vücut sıvısı ile (plazma, anne sütü, mide sıvısı, synovial sıvı, idrar vs.) vücut dokusunda (eritrosit, lökosit, trombosit, mide, tükrük bezleri, serviks vs.) bulunur. Özellikle hücre membranında bulunan sialik asit, hücre yüzey reseptörü olarak rol oynadığı gibi, hücre-hücre etkileşiminde ve hücrelerin fonksiyonel stabilitesinin devamında da görev alır ve antiadheziv fonksiyonları da bulunmaktadır (114). Yapılan çeşitli çalışmalarda serum sialik asit düzeylerinin serum lipidleri ve kardiyovasküler risk artışı ile ilişkili olduğu bulunmuştur (115). Berkan ve ark (116) ise serum sialik asit düzeylerinin miyokardiyal hücre hasarının değerlendirilmesinde yeni bir belirteç olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Sialik asitle ilgili olarak daha önce yaptığımız bir çalışmada da (112), total sialik asit düzeylerinin AKS'un şiddetiyle orantılı olarak anlamlı bir artış gösterdiğini saptadık.

Son yıllarda serum total sialik asit düzeyleri ile iskemik kardiyovasküler hastalıklar arasında yakın bir ilişki olduğu belirtilmesine karşın (117, 118)

iskemi-reperfüzyon hasarında ve trombolitik tedavinin değerlendirilmesinde sialik asidin rolü açık değildir.

c. DNA Hasarı:

Hem endojen hem de eksojen faktörler DNA'da oksidatif hasara yol açabilir. Özellikle mitokondrial DNA'nın serbest radikal hasarına daha duyarlı olduğu saptanmıştır (98).

I.2.2. Antioksidan Parametreler:

Hücrelerde oksidatif hasarı önleyen, sınırlayan veya kısmen tamir eden moleküllere "antioksidanlar" denir. Sağlıklı bir organizmada oksidanların düzeyi ve antioksidanların bunları etkisizleştirme gücü bir denge (homeostazis) içinde bulunur (119). Oksidan ve antioksidan parametreler arasındaki bu dengenin bozulması bir çok hastalığın oluşumuna yol açabilir. Özellikle kardiyovasküler hastalıklarda oksidatif stresin ve antioksidanların etkisi son yıllarda en çok araştırılan konular arasındadır (120).

Antioksidan kapasite; süperoksid dismutaz (SOD), katalaz, glutatyon peroksidaz, paraoksonaz (PON) gibi antioksidan enzimler ve antioksidan vitaminler (C, E, A ve diğer karotenoidler) ile sağlanır.

a. Antioksidan Enzimler:

Süperoksit Dismutaz (SOD); Hücrede SOR oluşurken ilk basamakta süperoksit radikali (O_2^-) meydana geldiği ve SOD enzimi bu radikalin dismutasyonunu sağladığı için, hücre içindeki ilk savunma sistemini bu enzim oluşturmaktadır (121).

Katalaz; başlıca peroksizomlarda lokalize ve yapısında 4 “hem” prostetik grubu bulunan bir hemoproteindir. Karaciğer ve eritrositlerde en yüksek aktiviteye sahip olup, H₂O₂' i su ve moleküler oksijene parçalar (122). SOD aracılığıyla oluşan H₂O₂ bir radikal olmamasına karşın, en reaktif radikal olan ·OH radikalinin öncüsü olduğu için daha fazla oksidatif hasara neden olur.

Glutasyon Peroksidaz (GPx); eritrositlerde oksidan strese karşı en etkili antioksidan olup H₂O₂ ve lipid hidroperoksitlerin redüksiyonunu katalizler (123).

Paraoksonaz; 354 aminoasitten oluşan 43 kDa ağırlığında bir proteindir. Paration adlı organofosfatın vücuttaki aktif metaboliti olan paraoksonu paranitrofenol ve dimetilfosfata hidrolize ederek zararsız hale getirir. Serumda HDL'deki Apo-AI'e bağlı olarak bulunur. HDL'nin antioksidan kapasitesine katkıda bulunduğu ve LDL'yi oksidatif modifikasyona karşı koruduğu ileri sürülmektedir (112). Başlıca karaciğerde sentezlenen PON enziminin aktivite ve stabilitesi için Ca²⁺ iyonu gereklidir ve EDTA gibi şelatör ajanlarla inhibe olur. PON ayrıca arilesteraz aktivitesine de sahiptir ve arilesteraz aktivitesinin, PON aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız olarak asıl protein konsantrasyonunun bir göstergesi olduğu bildirilmektedir (124).

Son yıllarda, PON'un aterosklerozun patogenezinde de önemli etkileri olduğu bildirilmiştir (125, 126). Antioksidan etkili enzim ve vitaminler ile iskemi-reperfüzyon hasarı arasındaki ilişkiyi araştıran çeşitli araştırmalar yapılmasına karşın PON ile ilişkili yeterli araştırma yoktur.

b. Antioksidan Vitaminler:

C Vitamini (askorbik asit); hücre dışındaki en önemli suda çözünür vitamindir. Suda çözünebilir diğer antioksidanlarla kıyaslandığında lipid peroksidasyonunu engelleyen en iyi antioksidandır (127). Membranları peroksidatif hasardan koruduğu gibi, çok güçlü bir indirgeme özelliğine de sahiptir. LDL oksidasyonunu önler ve elektronları membrandaki E vitaminine transfer eder. Oluşan E vitamini radikalini redükte ederek E vitaminini yeniden oluşturur. Böylece E vitamininin yeniden kullanılabilmesini sağlar. Ayrıca, antiproteazların oksidan maddeler ile inaktive olmasını engeller (128).

E vitamini; tokoferol yapısında bulunan çok güçlü bir antioksidandır. Hücre membran fosfolipidlerinde bulunan çoklu doymamış yağ asitlerini serbest radikal etkilerinden korur. Bu etkisi miyokardiyal fosfolipidlerde de görülmüştür (129). Antioksidan etkisi en fazla olan α - tokoferolün yapısında bulunan fenolik hidroksil gruplu aromatik halka, vitaminin kimyasal olarak aktif kısmını oluşturur ve antioksidan özellik de bu gruptan kaynaklanmaktadır. Başlıca VLDL ve LDL yapısında bulunan α - tokoferolün serbest radikallerin oluşturduğu lipoprotein oksidasyonuna karşı koruyucu etkileri vardır. Fareler üzerinde yapılan bir çalışmada; AMI'de Vit E'nin oksidatif stresi azaltarak kalp üzerinde yararlı etkiler gösterdiği bulunmuştur. Ayrıca bu çalışmada, vit E verilen infarktli farelerde,ölüm oranının % 44,2'den % 22,8'e azaldığı bildirilmiştir (130).

A Vitamini; siklohekzenil halkası taşıyan bir poliizopren bileşiğidir. A vitamininin metabolik ön maddesi olan β -karoten antioksidan özelliklerini "quencher etki" ile göstermektedir. Karotenoidlerin yapısındaki konjuge çift bağlar antioksidan aktiviteden sorumludur. Son derece güçlü bir "singlet" O_2 temizleyicisi olan β -karoten ayrıca hidroksil, peroksil ve alkoksil radikalleriyle de doğrudan reaksiyon vererek lipid peroksidasyonunun zincir reaksiyonunu önleyebilir. Her β -karoten molekülü 2 peroksil radikalini bağlayarak ortamdaki uzaklaştırır. Ortamdaki oksijen konsantrasyonunun yüksek olması halinde ise reaktif bir peroksil radikali oluşur (131).

Yaptığımız bu çalışmanın ilk amacı; hem kalp dokusuna spesifik hem de kalp kası hücre hasarında erken dönemde arttığı bildirilen Glikojen fosforilaz BB (GPBB) izoenziminin AKS'un erken tanısında oynadığı rolü incelemek ve tanıda halen kullanılan diğer kardiyak belirteçlerle karşılaştırmaktır.

İkinci amacımız ise; AKS'lu hastalar içinde akut miyokard infarktüsü (AMI) tanısı konularak trombolitik tedaviye başlananlarda, reperfüzyonun oksidan ve antioksidan parametrelerde yol açtığı değişiklikleri incelemektir.

II. GEREÇ VE YÖNTEM

II.1. Gereç

II.1.1. Olgular

Bu çalışmaya Uludağ Üniversitesi Sağlık Uygulama ve Araştırma Merkezi Acil Servisine non-travmatize göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve AKS şüphesi olan 72 olgu alındı. Göğüs ağrısı başladıktan sonra 3 saat içinde başvuran hastaların çalışmaya alınmasına dikkat edildi. Çalışmaya alınan olguların yaş ortalaması 58 olup, 53 erkek ve 19 kadın hastadan oluşmaktaydı.

Hastalara AKS tanısı, klinik muayene ile birlikte EKG ve kardiyak belirteçlerin düzeyleri incelenerek konuldu. EKG sonuçlarına göre ST segment elevasyonu olan hastalar ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) tanısı alırken, ST segment elevasyonu olmayan hastalar da cTnl sonuçlarına göre sınıflandırıldı. cTnl için cut-off değeri 0,1 ng/ml alınarak, bu değerin üzerinde cTnl düzeyi olan hastalar non-STEMI olarak sınıflandırılırken, normal cTnl düzeylerine sahip hastalar anstabil anjina pektoris (USAP) olarak sınıflandırıldı.

Beyin hasarı, renal ve hepatik hastalığı olanlar ile malignitesi olan hastalar çalışma dışı bırakıldı.

Çalışmaya aldığımız 72 olgudan 45'i AMI tanısı alırken (STEMI ve non-STEMI), 27 hasta USAP tanısı aldı. AMI tanısı alan hastalardan trombolitik tedavi alması uygun olan 20 hastaya trombolitik tedavi başlandı.

Kontrol grubu aşağıdaki dışlama kriterleri göz önüne alınarak, 45 sağlıklı olgudan oluşturuldu.

Dışlama kriterleri;

- 1) Kardiyak semptom varlığı,
- 2) Kardiyak hikayenin bulunması,
- 3) Beyin hasarı bulunması,
- 4) Nörolojik semptomların varlığı,
- 5) Karaciğer yetmezliği olması,
- 6) Böbrek yetmezliği bulunması,
- 7) Malignite bulunması.

Çalışmaya alınan tüm hastalar, kardiyovasküler risk faktörleri yönünden de incelendiler. Arteriyel hipertansiyon [sistolik kan basıncı > 140 mmHg veya diastolik kan basıncı > 90 mmHg olması veya anti-hipertansif ilaç kullanımı], dislipidemi [total kolesterol \geq 200 mg / dl (5,2 mmol/L) veya düşük dansiteli lipoprotein \geq 130 mg / dl (3,38 mmol/L) olması veya kolesterol düşürücü ilaç kullanımı], diabet hikayesi [açlık kan şekeri \geq 126 mg / dl (6,99 mmol/L) veya diabet tedavisi görmek], kardiyovasküler hastalık hikayesi [birinci derece erkek akrabalarda 55 yaşından önce, 1. derece kadın akrabalarda ise 65 yaşından önce geçirilmiş semptomatik koroner arter hastalığı olması], obezite [vücut kitle indeksi \geq 30 kg/m²], sigara [düzenli sigara içimi veya son üç yıl içinde sigarayı bırakma], risk faktörleri olarak kabul edildi (132).

Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından da onaylanan (Ek 1) bu çalışma hakkında tüm katılımcılara gerekli bilgi verilerek, "çalışmaya katılım formları" doldurulmuş ve onayları alınmıştır.

II.1.2. Örnek Toplanması

Çalışmaya aldığımız hastalarda GPBB ve diğer kardiyak belirteçlerin klinik performansını değerlendirmek için, Acil Servise ilk başvuru anında (0. saat) ve başvurudan sonraki 6. saat ve 24. saatlerde olmak üzere toplam üç kez kan örneği alındı. Bu hastalar içinde AMI tanısı alıp, trombolitik tedaviye

başlananlarda ise trombolitik tedavinin oksidan ve antioksidan parametrelerde yol açtığı değişimi değerlendirmek için tedavi sonrası 2. ve 24. saatlerde tekrar kan örnekleri alındı. Trombolitik tedavi uygulanmayan AMİ'lü hastalarda ise oksidan ve antioksidan parametrelerdeki değişimi incelemek için bu hastalardan gelişten 6 ve 24 saat sonra alınan kan örnekleri kullanıldı.

Kan örnekleri, iki kuru tüp ve bir heparinli tüpe, Vacutainer iğne yardımı ile, serumun takılı olmadığı taraftan ön kol antekübital bölgedeki venlerden alındı. Kan örnekleri 3000 x rpm' de 10 dakika santrifüj edilerek serum ve plazmaları ayrıldı. Kardiyak belirteçlerden serum CKMB, cTnI ve miyogloblin ölçümleri hemen yapılırken, GPBB ölçümü için ayrılan plazma dondurularak analiz edilinceye kadar -80 °C' de saklandı. Kardiyak belirteçlerin ölçümleri 6. ve 24. saatlerde tekrarlandı.

Trombolitik tedavinin oksidan ve antioksidan parametrelerde yol açtığı değişimi değerlendirmek amacıyla çalışılacak olan parametreler (MDA, protein oksidasyonu, PON, arilesteraz, katalaz, vitamin E, vitamin C, total karoten) için ayrılan serum örnekleri -80 °C' de saklandı ve topluca çalışıldı. Bu parametrelerin ölçümleri de trombolitik tedavi sonrası 2. ve 24. saatlerde tekrarlandı.

Diğer biyokimyasal parametrelerin [total kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, LDL-kolesterol, apo AI, apo B, Lp (a)] ölçümleri ise aynı gün içinde yapıldı.

II.1.3. Araç ve Gereçler

1. Yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı, "Shimadzu LC-10AT" (Japonya)
2. Bio - Tek Quant Universal Microplate Reader (A.B.D.)

3. Otoanalizör, "Aeroset, Abbot Diagnostics" (A.B.D)
4. Otoanalizör, "Architect c8000, Abbot Diagnostics" (A.B.D)
5. Otoanalizör, "ACS 180, Bayer" (A.B.D)
6. Spektrofotometre, "Shimadzu U.V. Visible 1202" (Japonya)
7. Spektrofotometre, "Shimadzu U.V. Visible 1601" (Japonya)
8. Su banyosu, "Julabo UC" (Almanya)
9. Santrifüj, "Sanyo Mistral 2000 R" (İngiltere)
10. Santrifüj, "Janetzki T 32" (Almanya)
11. Karıştırıcı (vorteks), "Heidolph" (Almanya)
12. Otomatik pipet (10 µL), "Gilson" (ABD)
13. Otomatik pipet (20 µL), "Gilson" (ABD)
14. Otomatik pipet (20-200µL), "Eppendorf" (Almanya)
15. Otomatik pipet (500-5000µL), "Eppendorf" (Almanya)
16. Otomatik pipet (200-1000 µL), "Eppendorf" (Almanya)
17. Derin dondurucu (-20 ° C) "Uğur" (Türkiye)
18. Derin dondurucu (-80° C), "Sanyo" (Japonya)
19. Buzdolabı "Arçelik" (Türkiye)
20. Hassas tartı, "OHAUS analytical plus" (İsviçre)
21. Tartı, "Mettler PJ 3000" (İsviçre)

II.1.4. Ticari Kitleler

1. Glikojen fosforilaz İzoenzim BB ELISA kiti "Diacordon" (Almanya), Kat no: E – 051
2. cTnl, "Bayer HealthCare" (A.B.D), Kat no: 110631
3. Miyogloblin, "Bayer HealthCare" (A.B.D), Kat no: 112152
4. CK-MB, "Randox" (İngiltere) Kat no: CK 1296

II.1.5. Kimyasal Malzemeler

1. Fosforik asit, "Aldrich" (Almanya) Kat no: 215104

2. 2-Tiyobarbitürük asit (>% 98), "Sigma" (A.B.D.) Kat.no : T 5500
3. Sodyum hidroksit, "Merck" (Almanya) Kat.no : 6462
4. Metanol (HPLC grade), "BDH" (Almanya) Kat.no :15250
5. di-Sodyum hidrojen fosfat, "Merck" (Almanya) Kat.no: 6576
6. Potasyum dihidrojen fosfat, "Merck" (Almanya) Kat.no : 4871
7. 1,1',3,3' Tetrametoksipropan, "Fluka" (İsviçre) Kat.no : 87670
8. CC 250/4 Nucleosil 100-10 C 18 HPLC kolonu "Macherel - Nagel"
(Almanya) Kat no: 721689.40
9. E vitamini standartı: α -tokoferol, "Sigma" (A.B.D.) Kat.no : T-3251
10. CC 125/4 Nucleosil 100-3 C 18 HPLC kolonu "Macherel - Nagel"
(Almanya) Kat no: 721883.40
11. Glisin, "Merck" (Almanya) Kat.no : 4201
12. Tris, "Merck" (Almanya) Kat.no: 8387
13. Kalsiyum klorür, "Merck" (Almanya) Kat.no: 2389
14. Paraokson (Dietyl p-nitrofenil fosfat), "Sigma" (A.B.D.) Kat.no: D9286
15. Fenil asetat (% 99), "Aldrich" (A.B.D.) Kat.no: 10,872-3
16. Hidroklorik asit, "Merck" (Almanya) Kat.no: 1.00314
17. 2,4,Dinitrofenilhidrazin, "Riedel-De-Haen" (Almanya) Kat.no: 33145
18. Triklorasetik asit, "Sigma" (A.B.D.) Kat.no: S T9159
19. Etanol (% 97), "Merck" (Almanya) Kat no: 983
20. Etil asetat "Merck" (Almanya) Kat no: 864
21. Guanidin HCL "Sigma" (Almanya) Kat no: S4505
22. Perklorik asit "Merck" (Almanya) Kat no: 5296132
23. 4-dimetil aminobenzaldehid "Merck" (Almanya) Kat no: 803057
24. Petrolyum eter, "Merck" (Almanya) Kat.no: 910
25. Metafosforik asit, "Sigma" (A.B.D.) Kat.no: 6250
26. Sülfürik Asit (% 95-98), "Merck" (Almanya) Kat.no: 713
27. Tiyoüre, "Carlo Erba" Kat.no: 33145
28. Bakır (II) sülfat, "Merck" (Almanya) Kat.no: 2787
29. Askorbik asit, "Sigma" (A.B.D.) Kat.no: S A5960
30. Amonyum molibdat, "Sigma" (A.B.D.) Kat.no: S A7302
31. Hidrojen peroksit (% 30), "Sigma" (A.B.D.) Kat.no: S H100

II.2. Yöntemler

II.2.1. Serum lipit profilinin belirlenmesi

Serum lipit profili için Abbott marka kitler kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D.) ölçüm yapıldı. Total kolesterol ve trigliserid düzeyleri enzimatik hidroliz yöntemi ile, HDL-kolesterol düzeyleri ise enzimatik eliminasyon yöntemi ile spektrofotometrik olarak belirlendi. LDL-kolesterol düzeyleri Friedewald formülü ile hesaplandı.

Friedewald formülü:

$LDL\text{-kolesterol(mg/dL)} = \text{Total kolesterol} - (\text{HDL-kolesterol} + \text{VLDL-kolesterol})$

$VLDL\text{-kolesterol(mg/dL)} = \text{Trigliserid(mg/dL)} / 5$

Apo AI, apo B ve Lp(a) düzeyleri ise Dade Behring marka kitler kullanılarak immünonefelometrik olarak ölçüldü (Dade Behring BN Prospec, Almanya)

II.2.2. Plazma Glikojen Fosforilaz BB (GP-BB) Ölçümü

Plazma GPBB ölçümü; Diacordon marka GP izoenzim BB ELISA (Enzyme Linked – Immunosorbent Assay) kiti kullanılarak yapıldı (intra-assay CV % 3.2, inter-assay CV % 6.04).

Yöntem:

GP-BB ELISA testi, yüksek afiniteli fare monoklonal antikorların kullanıldığı tek basamaklı immünoenzimometrik bir yöntemdir.

Deneyin Yapılışı:

Örnekler, standart ve kontrol, anti-GP-BB antikorları ile kaplı mikrotitrasyon plak kuyucuklarına, “horseradish” peroksidaz enzimi ile işaretli

anti-GP-BB antikorları ile birlikte konular. 37 °C'de 30 dakika inkübasyondan sonra bağlanmayan komponentler yıkama basamağı ile uzaklaştırılır.

Hidrojen peroksid ve tetrametilbenzidin eklenmesi ile enzim reaksiyonu başlatılır ve 15 dakika içinde mavi bir renk oluşur. Bu enzimatik reaksiyon, sülfirik asidin kuyucuklara eklenmesi (maviden sarıya renk dönüşümü olması) ile sonlandırılır ve 450 nm'de absorbanans ölçülür.

II.2.3. Serum cTnl ve Miyoglobin Ölçümü

Serum cTnl ve miyoglobin ölçümleri Bayer marka kitler kullanılarak, otoanalizörde (ACS 180) kemilüminesans yöntemi ile yapıldı.

II.2.4 Serum Kreatin kinaz - MB (CK-MB) Ölçümü

Serum CK-MB düzeylerinin ölçümü Randox marka kit kullanılarak otoanalizörde (Aeroset, A.B.D) immunoinhibisyon metoduyla ölçüldü.

II.2.5 Serum Malondialdehit (MDA) Düzeyi Ölçümü

Serum MDA düzeyi ölçümü Young ve arkadaşlarının (133) tanımladığı yonteme göre yüksek basınçlı sıvı kromatografisi (HPLC) cihazı ile yapıldı (intra – assay CV % 4.2, inter –assay CV % 6.8).

Yöntem:

Tiyobarbiturik asit ile lipit peroksidasyonunun son ürünü olan MDA' nın asidik ortamda yüksek ısının etkisi ile pembe renkli kompleks oluşturması prensibine dayanır.

Serum MDA analizinde aşağıdaki özellikler kullanıldı.

Mobil faz bileşimi: % 50 metanol (HPLC grade)

% 50 25 mM fosfat tamponu (pH:6.5)

Mobil faz akış hızı: 0.8 mL/dk

Kolon: 10 cm uzunluğunda, 10 mm çapında C18 kolon kullanıldı.
Dalga boyu: 532 nm

Deneyin yapılışı:

Kör, numune ve standart tüplerinin her birine 500 µL 0.36 M fosforik asit (H_3PO_4), 500 µL 0.44 M TBA, 900 µL distile su ve 50 µL sırasıyla, distile su, serum veya standart eklendi. Reaksiyon karışımı 100° C' de 1 saat inkübe edildi. Su banyosundan çıkarıldıktan sonra 10 dk 4° C' de soğutuldu. Bu reaksiyon karışımından 400 µL alınarak üzerine 720 µL metanol (HPLC grade) ve 80 µL 1 M sodyum hidroksit eklendi. 1500 xg' de 10 dk santrifüj edildikten sonra metanol fazından 50 µL alınarak HPLC' ye enjekte edildi.

Hesaplama:

0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 10 nmol/mL' lik konsantrasyonlarda hazırlanan 1,1',3,3'-tetrametoksiopropan standartları ile çalışılarak standart eğri grafiği çizildi. Yaklaşık 4. dakikada görülen MDA pikinin alanına karşılık gelen değer standart eğri grafiğinden bulunarak konsantrasyon hesaplandı ve serum MDA düzeyi nmol/mL şeklinde ifade edildi.

II.2.6 Serum Protein Oksidasyonunun Ölçümü

Serum proteinlerinin oksidasyona duyarlılığı Reznick ve ark.'nın (134) tanımladığı yöntemle göre ölçüldü (intra-assay CV % 5.9, inter-assay CV %8.7).

Yöntem:

Serum proteinlerinin TCA ile çöktürüldükten sonra dinitrofenilhidrazin (DNFH) ile okside edilmesi ve oluşan karbonil gruplarının spektrofotometrik olarak ölçülmesi esasına dayanır.

Ayırıcılar:

1. 2,5 M HCl

2. 10 mM 2,4 DNFH
3. %20 TCA
4. %10 TCA
5. Etanol/Etilasetat (1:1): DNFH oksidasyonunu sonlandırmak için kullanılır.
6. Guanidin hidroklorid (6 M) : 28,65 g Guanidin hidroklorid ve 136 mg KH_2PO_4 40 ml distile suda çözülür ve HCl ile pH 2,3'e ayarlandıktan sonra hacim yine distile su ile 50 ml'ye tamamlanır.
7. BSA standartları: Konsantrasyonları 0,25 ile 2.00 mg arasında değişen toplam 7 BSA (bovine serum albumin) standartı 6 M Guanidin hidroklorid kullanılarak hazırlandı ve 280 nm'de 6 M Guanidin hidrokloride karşı okunarak standart eğri grafiği çizildi.

Deneyin Yapılışı:

Serum 20 kat sulandırıldı :(0,2 ml serum + 3,8 ml D.su)

| <u>Numune</u> | <u>Kör</u> |
|--------------------------|--------------------------|
| 1 ml sulandırılmış serum | 1 ml sulandırılmış serum |
| 4 ml DNFH | 4 ml HCL |

1 saat oda ısısında, karanlıkta ve 15 dakikada bir vortekste karıştırılarak bekletildi.

5 ml % 20 TCA 5 ml % 20 TCA

10 dakika buz kovalarında bekletildi.

2000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve süpernatant kısmı atıldı.

4 ml %10 TCA 4 ml %10 TCA

Cam baget ile vortekste karıştırılarak presipitatlar çözüldü.

2000 rpm'de 10 dk santrifüj edildi ve süpernatant atıldı.

3 kez 4 ml Etanol/Etilasetat (1:1) ile yıkandı.

Presipitatlar 2 ml 6 M Guanidin hidroklorid ile çözüldü.

37°C'de 10 dakika bekletildi.

"Quartz" küvetlerde her bir örnek kendi körüne karşı 340 – 350 – 360

ve 370 nm'de okunup pik değeri bulundu. K rlerdeki protein konsantrasyonunu hesaplamak için k rler de 280 nm'de Guanidin hidrokloride karşı okundu.

Hesaplama:

Pik absorbansı bulunduktan sonra guanidinin hidrokloridin molar absorbtivite katsayısına bölündü (A: 22.000 M⁻¹.cm⁻¹).

$$C = \frac{\text{Pik absorbans (340-370 nm)}}{22.000}$$

K r k vetindeki proteinin guanidin hidrokloride karşı sıfırlanarak okunan absorbansı standart absorbansına bölünüp standart konsantrasyonu ile çarpılır. Bulunan protein konsantrasyonu ve protein karbonil değerlerinden yararlanarak protein karbonili/protein konsantrasyonu oranı hesaplanır. Bulunan sonuç bize protein oksidasyonu sonucu oluşan karbonil miktarının protein baŐına düŐen değerini verir.

II.2.7 Serum Total Sialik Asit  l m 

Serum total sialik asit  l m  Sydow ve ark'nın (135) tanımladığı yönteme göre yapıldı (intra – assay CV % 3.8, inter –assay CV % 6.4).

Yöntem:

Seruma perklorik asitin eklenmesiyle açığa çıkan total sialik asitin, Ehrlich ayıracı ile renklendirilerek, spektrofotometrik olarak  l lmesi prensibine dayanır.

Ayıraçlar:

1.% 5'lik perklorik asit (HClO₄)

2. Ehrlich ayıracı: 0,7 gr p – dimetil aminobenzaldehit 250 mL % 22'lik HCL içinde çözülür.

Deneyin Yapılışı:

Kör, numune ve standart tüplerinin her birine 1,5 mL % 5'lik perklorik asit (HClO₄) ve 0,2 mL sırasıyla, distile su, serum veya standart eklendi. Reaksiyon karışımı su banyosundan çıkarıldıktan sonra soğutulularak, 2500 x rpm'de 4 dakika santrifüj edildi. Süpernatandan 1 mL alınarak, üzerine 0,2 mL Ehrlich ayıracı eklendi. Bu reaksiyon karışımının 100° C' de 15 dakika tekrar inkübe edilmesiyle oluşturulan pembe renkli kompleks soğutulularak, üzerine 1 mL distile su eklendi. Spektrofotometrede 525 nm. dalga boyunda köre karşı okundu. Hesaplama, standart eğri grafiğinden yararlanarak yapıldı.

II.2.8 Serum Paraoksonaz (PON) Aktivitesinin Ölçümü

Paraoksonaz aktivitesi ölçümü Eckerson ve ark.'nın (136) tanımladığı yöntemeye göre yapıldı (intra – assay CV % 3.7, inter –assay CV % 5.6).

Yöntem:

Paraoksonaz aktivitesinin ölçümü serumdaki paraoksonaz tarafından paraokson'un hidrolizi sonucu açığa çıkan p-nitrofenol'ün miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine dayanır.

Deneyin Yapılışı:

PON aktivitesinin saptanması amacıyla pH:10.5'da 0.05 M glisin-sodyum hidroksit tamponu içinde 1.0 mM CaCl₂ ve 1.0 mM paraokson içeren 2,5 ml'lik karışıma 15,62 µL serum eklendi. Paraoksona PON'un etki etmesi sonucu açığa çıkan p-nitrofenol, 25 °C'de spektrofotometrede 412 nm dalga boyunda (Molar absorbtivite katsayısı=18,290 M⁻¹ cm⁻¹) ölçüldü. Paraokson'un non-enzimatik kendiliğinden hidroliz oranı ayıraç körü kullanılarak saptandı ve bu değer çıkarılarak gerçek absorbans değeri elde

edildi. Bir ünite paraoksonaz aktivitesi 1 dakikada 1 µmol p-nitrofenol oluşturan enzim aktivitesi olarak tanımlandı ve serum PON aktivitesi ünite/litre (Ü/L) şeklinde ifade edildi.

II.2.9 Serum Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü

Arilesteraz aktivitesi ölçümü Eckerson ve ark.'nın (136) tanımladığı yöntemle yapıldı (intra – assay CV % 3.1, inter –assay CV % 4.9).

Yöntem:

Serumdaki arilesteraz tarafından fenilasetatın hidrolizi sonucu açığa çıkan fenol miktarının spektrofotometrik olarak belirlenmesi prensibine dayanır.

Deneyin Yapılışı:

pH:8.0 olan 9.0 mM tris (hidroksimetil) aminometan/HCl tamponu içinde 0.9 mM CaCl₂ ve 1.0 mM fenilasetat içeren reaksiyon karışımından 2,5 mL alınarak ve üzerine 1:3 oranında tamponla sulandırılmış 16,66 µL numune eklenerek reaksiyon başlatıldı. Fenilasetat'ın hidrolizi ile açığa çıkan fenol oluşumu 270 nm dalga boyunda saptandı. 10. ve 70. saniyelerde absorbanslar kaydedildi ve böylece bir dakikada açığa çıkan fenol miktarı saptandı (Molar absorbtivite katsayısı=1310 M⁻¹cm⁻¹). Bir ünite arilesteraz aktivitesi; 1 dakikada 1 µmol fenol açığa çıkaran enzim aktivitesi olarak tanımlandı ve serum arilesteraz aktivitesi Ü/L olarak ifade edildi.

II.2.10. Serum Katalaz Aktivitesinin Ölçümü

Serum katalaz aktivitesi ölçümü Goth ve ark.'nın (137) tanımladığı yöntemle yapıldı.

Yöntem:

H₂O₂ ile serumun inkübe edilmesinden sonra ortamda kalan H₂O₂' in amonyum molibdat ile stabil bir kompleks oluşturması ve bunun spektrofotometrik olarak ölçümüne dayanır.

Ayırıcılar:

1. Substrat: 65 mmol /L H₂O₂
2. Tampon: 60 mmol/L fosfat tamponu (pH:7.4)
3. Amonyum molibdat: 32.4 mmol/L

Deneyin Yapılışı:

Kör 1: 1mL substrat + 1 mL amonyum molibdat + 200 µL serum
Kör 2: 1 mL substrat + 1 mL amonyum molibdat + 200 µL tampon
Kör 3: 1 mL tampon + 1 mL amonyum molibdat + 200 µL tampon
Numune: 1 mL substrat + 200 µL serum + 1 mL amonyum molibdat
37° C'de 60 saniye bekletildi.

H₂O₂ ile amonyum molibdatın oluşturduğu sarı renkli kompleksin absorbansı 405 nm. de okundu.

Hesaplama:

$$\text{Serum Katalaz Aktivitesi (kÜ/L): } \frac{\text{Abs}_{\text{kör 1}} - \text{Abs}_{\text{numune}}}{\text{Abs}_{\text{kör 2}} - \text{Abs}_{\text{kör 3}}} \times 271$$

II.2.11. Serum Vitamin C Düzeyinin Ölçümü

Serum vit C ölçümü Mc Cormick ve ark'nın (138) tanımladığı yöntemle göre yapıldı (intra – assay CV % 6.5, inter –assay CV % 8.7).

Yöntem:

Askorbik asitin Cu^{+2} ile dehidroaskorbik asite okside olması ve bu bileşiğin de asidik ortamda 2,4- dinitrofenilhidrazin ile 450 nm. de absorbans veren kırmızı renkli bis-hidrazona dönüşmesi prensibine dayanır.

Ayırıcılar:

1. Metafosforik asit çözeltisi: 6 gr/dL (günlük hazırlandı)
2. Sülfürik asit: 4.5 mol/L ve 12 mol/L
3. 2,4 -Dinitrofenilhidrazin ayıracı: 2 gr/dL (4.5 mol/L sülfürik asit içinde hazırlandı ve bir gece buzdolabında bekletilip süzüldü).
4. Tiyöüre ayıracı: 5 gr/dL
5. Bakır sülfat ayıracı: 0.6 gr/dL
6. Dinitrofenilhidrazin- tiyöüre- bakır sülfat ayıracı (DTCS): 5 mL tiyöüre, 5 mL bakır sülfat ve 100 mL dinitrofenilhidrazin karıştırılarak hazırlandı
7. Askorbik asit standartları (günlük hazırlandı) :

Ana çözelti: 50 mg/dL (metafosforik asit içinde hazırlandı).

Ara çözelti (5 mg/dL): 10 mL ana çözümden alındı ve metafosforik asit çözeltisi ile 100 mL' ye tamamlandı.

Çalışma çözeltileri: Ara çözümden 0.1, 0.4, 0.8, 1.2, 2, 3 ve 4 mg/dL' lik konsantrasyonlarda bir seri çalışma çözeltisi hazırlandı.

Deneyin Yapılışı:

2 mL taze metafosforik asit ile 0.5 mL serum karıştırılarak 2500 x g' de 10 dk santrifüj edildi. Oluşan berrak süpernatandan 1.2 mL alınarak (kör için: 1.2 mL metafosforik asit kullanıldı). üzerine 0.4 mL DTCS ayıracı eklendi ve 3 saat 37 °C'de inkübe edildi. Su banyosundan çıkarıldıktan sonra 10 dk buzlu suda bekletildi ve her tüpe yavaşça ve karıştırarak 2 mL soğuk sülfürik asit (12 mol/L) ilave edildi. Tüplerin ağzı kapatılarak vortekste karıştırıldı ve absorbansları spektrofometrede 520 nm. de köre karşı okundu. Askorbik asit içeren standartlar da serum örnekleri gibi çalışıldı ve standart eğri grafiği çizildi.

Hesaplama:

Numunelerin konsantrasyonu standart eğri grafiğinden bulundu ve sonuçlar 5 ile çarpıldı (*). Sonuçlar mg/dL olarak verildi.

(*:Plazmanın metafosforik asit ile sulandırılmasından kaynaklanan düzeltme faktörü).

II.2.12 Serum Vitamin E Düzeyinin Ölçümü

Serum vitamin E konsantrasyonu Teissier ve ark.'nın (139) tanımladığı yönteme göre HPLC ile ölçüldü (intra – assay CV % 4.3, inter – assay CV % 6.5).

Yöntem:

50 µL ışıktan korunmuş plazma 950 µL HPLC “grade” methanol ile karıştırıldı ve 1600 x g’de 10 dakika santrifüj edildikten sonra 50 µL süpernatant alınıp dalga boyu 292 nm ve mobil faz (HPLC “grade” methanol) akış hızı 1 mL / dakika olan HPLC’ye injekte edildi.Sonuçlar α-tocopherol standardı (Sigma, %95’lik) ile hazırlanan standart eğri grafiği ile değerlendirildi ve µg / mL olarak verildi.

II.2.13. Serum Total Karoten Düzeyinin Ölçümü

Serum total karoten düzeyi Mc Cormick ve ark.'nın (138) tanımladığı yönteme göre ölçüldü (intra – assay CV % 5.4, inter –assay CV % 8.9).

Yöntem:

Karotenlerin petrol etere ekstrakte edilmeleri prensibine dayanır. Kan alma aşamasından itibaren ışıktan korunan numuneler -20° C’ de saklandı ve karanlık odada toplu olarak çalışıldı.

Deneyin yapılışı:

750 µL serum 1,5 mL etil alkol ve 2,25 mL petrol eter, tüplerin ağızları parafilmle kapatılarak karıştırıldıktan sonra 2500 x g' de 10 dk santrifüj edildi ve petrol eter fazından 1 mL alınarak 450 nm dalga boyunda petrol eter körüne karşı absorbanları okundu. 50, 100, 200, 300, 400 µg/dL' lik β-karoten standartları ile çalışılarak standart eğri grafiği çizildi. Hesaplama, standart eğri grafiğinden yararlanarak yapıldı.

İstatistiksel Analiz

İstatistiksel değerlendirme için "SPSS 10.0" paket programı kullanıldı. Kantitatif değerler; ortalama ± standart sapma, ortanca ve dağılım aralığı (range) olarak verilirken, kalitatif değerler ise % olarak verildi. Gruplar arasında kantitatif değerlerin karşılaştırılması yapılırken, normal dağılım gösteren parametreler için Student's t-testi, normal dağılım göstermeyen parametreler için ise Mann-Whitney-U testi kullanıldı. Kalitatif değerlerin karşılaştırılmasında ise ki-kare testi kullanıldı. $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi. Tanısal yeterlilik testleri için "MedCalc Software 4.31" paket programı uygulandı.

GPBB ve diğer kardiyak belirteçlerin klinik performansını değerlendirmek için yapılan tanısal yeterlilik testleri şunlardır;

- **Tanısal duyarlılık (Sensitivity):** Aranılan hastalığın hastada bulunması durumunda test sonucunun pozitif olma olasılığıdır. Gerçek pozitif sonuç sayısı, pozitif olması gereken sonuç sayısı (hasta sayısı) ile karşılaştırılarak bulunur.
- **Tanısal özgüllük (Specificity):** Aranılan hastalığın hastada bulunmaması durumunda test sonucunun negatif olma olasılığıdır. Gerçek negatif sonuç sayısı, negatif olması gereken sonuç sayısı (hasta olmayan sayısı) ile karşılaştırılarak bulunur.

- **Önceden tahmin değeri, prediktif değer (Predictive value, PV):** Laboratuvar testinin uygulanmakta olduğu topluluktaki hastalığın yaygınlık oranına (prevalans) göre, testin doğru tanı koydurma olasılığıdır.

Pozitif tahmin değeri (PV +): Testin uygulandığı toplulukta pozitif sonucu olanların gerçekte hasta olma olasılığıdır.

Negatif tahmin değeri (PV -): Testin uygulandığı toplulukta negatif sonucu olanların gerçekte hasta olmama olasılığıdır.

- **Olabilirlik oranları (Likelihood Ratio):**

Pozitif olabilirlik oranı (LR +): Hastalığın varlığında tanımlanmış pozitif test sonucu (gerçek pozitif) olasılığının, hastalığın yokluğunda tanımlanmış pozitif test sonucu (yanlış pozitif) olasılığına oranıdır. Bu oran pozitif sonuçların içindeki gerçek ve yanlış sonuçların oranını verir ve ne kadar yüksek olursa gerçek hastalar o kadar iyi ayırt edilebilirler.

Negatif olabilirlik oranı (LR -): Negatif olabilirlik oranı, negatif sonuçların içindeki yanlış ve gerçek sonuçların oranını verir ve bu oran ne kadar küçük olursa gerçek hastalar o kadar iyi ayırt edilebilir.

- **Tanısal Yeterliliğin Eğrilerle Gösterilmesi**

İncelenen kardiyak belirteçlerin tanısal yeterliliğini grafik şeklinde göstermek için daha basit ve görsel açıdan da izlenmesi kolay olan ROC eğrilerini (Receiver Operating Characteristic) çizdik.

Kalitatif olarak bakıldığında, eğri sol üst köşeye ne kadar yakınsa, testin toplam yeterliliği o ölçüde yüksektir. ROC eğrisinin altındaki alan genellikle 0.5 – 1.0 arasında dağılım gösterir. Eğri altı alan 1.0'e yaklaştıkça testin tanısal yeterliliği de artar.

III- BULGULAR

III. 1. Klinik Özellikler ve Risk Faktörleri

Akut koroner sendromlu hastalara ve kontrol grubuna ait klinik özellikler ve risk faktörleri Tablo-3'de gösterildi. Yaş, vücut kitle indeksi, diyabet ve pozitif aile öyküsü açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, hiperlipidemi, hipertansiyon ve sigara kullanımı açısından ise anlamlı farklılık olduğu saptandı. Hasta grubunda hipertansiyon ve hiperlipidemi görülme oranı ile sigara kullanımı oranının anlamlı olarak ($p < 0.001$) daha yüksek olduğu bulundu.

Tablo-3: Akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda ve kontrol grubunda klinik özellikler ve risk faktörleri

| | AKS (n=72) | Kontrol (n=45) |
|--------------------------|------------|----------------|
| Yaş (yıl) | 58 ± 11 | 59 ± 10 |
| Kadın / Erkek | 19 / 53 | 16 / 29 |
| VKİ (kg/m ²) | 27.6 ± 4.1 | 27.2 ± 4.0 |
| Risk faktörleri * | | |
| Diyabet (%) | 12 | 7 |
| Hipertansiyon (%) | 49 # | 4 |
| Hiperlipidemi (%) | 50 # | 9 |
| Sigara (%) | 45 # | 20 |
| Aile öyküsü (%) | 21 | 15 |

AKS: Akut koroner sendrom, VKİ: Vücut kitle indeksi, *: ki-kare testi, İstatistiksel anlamlılık düzeyi: # $p < 0.001$

III. 2. Serum Lipid, Lipoprotein ve Apolipoprotein Değerleri

Akut koroner sendromlu hastalarda ve kontrol grubunda serum lipid, lipoprotein ve apolipoprotein değerleri Tablo-4'de gösterildi. Lipid profili incelendiğinde total kolesterol dışında, incelenen diğer parametreler 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. Hasta grubunda HDL-K ($p < 0.001$) ve Apo AI ($p < 0.01$) düzeyleri anlamlı olarak daha düşükken, LDL-K ($p < 0.01$), trigliserid ($p < 0.001$), Apo B ($p < 0.01$), TK / HDL-K oranı ($p < 0.001$) ile Lp(a) ($p < 0.05$) düzeyleri ise anlamlı olarak daha yüksekti.

Tablo-4: Akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda ve kontrol grubunda serum lipid, lipoprotein ve apolipoprotein değerleri

| | AKS (n=72) | Kontrol (n=45) |
|------------------------|----------------|----------------|
| Serum lipidleri, mg/dl | | |
| Total kolesterol | 191 ± 36 | 185 ± 27 |
| HDL- K | 43 ± 8.5 # | 52 ± 7.4 |
| LDL- K | 121 ± 25 † | 109 ± 19 |
| Trigliserid | 157 ± 38 # | 120 ± 27 |
| TK / HDL-K | 4.47 ± 0.43 # | 3.58 ± 0.37 |
| Apolipoprotein AI | 121 ± 21 † | 133 ± 16 |
| Apolipoprotein B | 121 ± 22 † | 109 ± 15 |
| Lipoprotein(a)* | 20 (2 - 141) † | 11 (1 - 58) |

TK: Total kolesterol, * ortanca değer (dağılım aralığı)
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: † $p < 0.05$, ‡ $p < 0.01$, # $p < 0.001$

III. 3. “Cut-off” değerlerinin üzerine çıkan kardiyak belirteçlerin % oranları

Akut koroner sendromlu hastalar tanılarına göre akut miyokard infarktüsü (AMI) ve anstabil angina pectoris (USAP) olarak 2 gruba ayrıldıktan sonra, geliş (0. saat) ve gelişten 6 ve 24 saat sonra ölçülen kardiyak belirteçler (cTnl, CKMB, miyogloblin ve GPBB) incelenerek, “cut-off” değerlerinin üzerine çıkan belirteçlerin % oranları hesaplandı.

AMI grubunda özellikle 0. saatte GPBB düzeylerinin “cut-off” değerinin üzerine çıkma oranının daha fazla olduğu belirlenirken (%93), gelişten sonra 6. ve 24. saatlerde cTnl düzeylerinin daha yüksek oranda “cut-off” değerlerinin üzerine çıktığı (her iki saat için de %100) belirlendi. USAP grubunda ise GPBB düzeylerinin hem geliş hem de gelişten sonraki 6. ve 24. saatlerde “cut-off” değerinin üzerine çıkma oranının incelenen diğer kardiyak belirteçlere göre en fazla olduğu belirlendi.

Tablo-5: Akut koroner sendromlu hastalarda “cut-off” değerlerinin üzerine çıkan kardiyak belirteçlerin % oranları

| | <u>“cut-off” değerlerinin üzerine çıkan belirteçlerin oranı (%)*</u> | | | |
|------------------------|--|------|-------------|------|
| | cTnl | CKMB | Miyogloblin | GPBB |
| AMI (n= 45) | | | | |
| 0. saat (geliş) | 63 | 68 | 71 | 93 |
| Gelişten 6 saat sonra | 100 | 91 | 83 | 92 |
| Gelişten 24 saat sonra | 100 | 86 | 80 | 81 |
| USAP (n= 27) | | | | |
| 0. saat (geliş) | 48 | 30 | 30 | 82 |
| Gelişten 6 saat sonra | 56 | 37 | 32 | 78 |
| Gelişten 24 saat sonra | 56 | 30 | 28 | 78 |

AMI: Akut miyokard infarktüsü, USAP: Anstabil angina pectoris
AMI için Tablo-6, USAP için Tablo-7’de verilen “cut-off” değerleri kullanıldı.

III. 4. AMI'li ve USAP'lı hastalarda cTnl, CKMB, miyogloblin ve GPBB belirteçleri için optimal “cut-off” değerleri kullanılarak tanısal performanslarının değerlendirilmesi

İncelenen kardiyak belirteçlerin AMI ve USAP için tanısal performanslarını değerlendirmek için optimal “cut-off” değerlerine göre duyarlılık, özgüllük, pozitif ve negatif tahmin değerleri ile olabilirlik oranları hesaplandı ve ROC eğri altı alanları belirlendi (Tablo 6 ve 7).

AMI'li hastalarda ilk geliş saatinde (0. saat) duyarlılığı en yüksek olan belirtecin GPBB olduğu görülürken, cTnl'nin ise özgüllüğünün en yüksek olduğu görüldü. Gelişten sonraki 6. ve 24 saatlerde ise cTnl'nin hem duyarlılık hem de özgüllüğünün en yüksek olduğu belirlendi. GPBB'nin 6. saatte cTnl'dan sonra duyarlılığı en yüksek ikinci belirteç olduğu saptandı. GPBB geliş (0. saat), 6. ve 24. saatlerde miyoglobline göre daha iyi duyarlılık ve özgüllük gösterdi. ROC eğri altı alanları incelendiğinde ise GPBB'nin 0. saat, cTnl'nin ise 6. ve 24. saatlerde en yüksek eğri altı alanına sahip oldukları görüldü.

USAP'lı hastalarda GPBB'nin hem geliş (0. saat) hem de gelişten sonraki 6. ve 24 saatlerde en yüksek duyarlılık ve en yüksek ROC eğri altı alanına sahip olduğu belirlendi. İncelenen kardiyak belirteçler içinde CKMB' nin de 24. saatte ROC eğri altı alanınının GPBB ile aynı olduğu görüldü. AMI'li hastalarda olduğu gibi USAP'lı hastalarda da GPBB, geliş (0. saat), 6. ve 24. saatlerde miyoglobline göre daha iyi duyarlılık ve özgüllük gösterdi. İncelenen kardiyak belirteçler özgüllükleri açısından karşılaştırıldığında 0. ve 6. saatlerde CKMB'nin, 24. saatte ise cTnl'nin özgüllüğünün en yüksek olduğu saptandı.

Tablo-6: AMI'li hastalarda cTnl, CKMB, miyoglobin ve GPBB belirteçleri için optimal "cut-off" değerleri kullanılarak tanısal performanslarının değerlendirilmesi

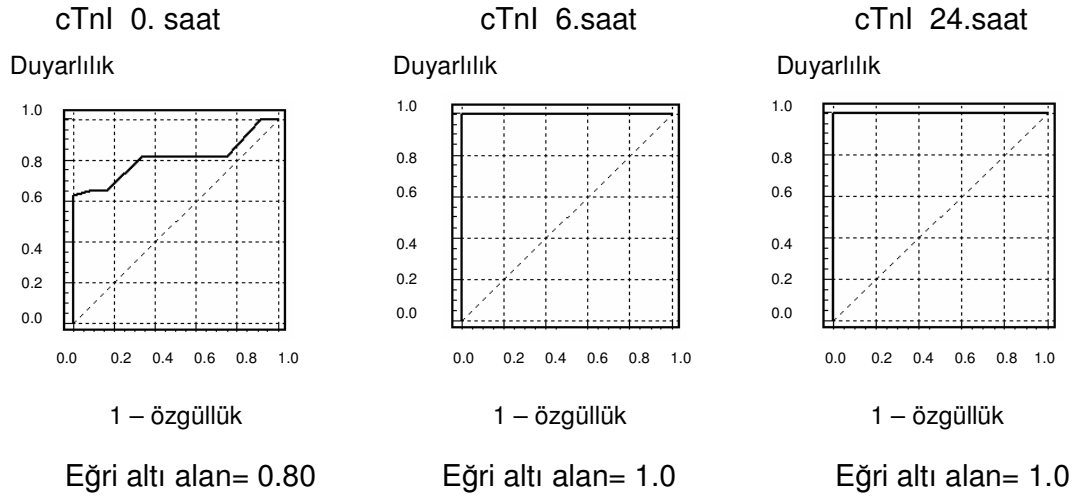
| Göğüs ağrısı başladıktan sonra geçen süre | Tanısal performans kriterleri | cTnl | CKMB | Miyoglobin | GPBB |
|---|-------------------------------|------|-------|------------|------|
| İlk geliş (0. saat) (n = 45) | Duyarlılık % | 62.8 | 68.2 | 70.5 | 93.2 |
| | Özgüllük % | 100 | 94.4 | 75 | 78 |
| | (+) tahmin değeri | 100 | 96.8 | 86.1 | 89.1 |
| | (-) tahmin değeri | 42.9 | 54.8 | 53.6 | 83.3 |
| | (+) olabilirlik oranı | 11 | 12.27 | 2.82 | 3.73 |
| | (-) olabilirlik oranı | 0.37 | 0.34 | 0.39 | 0.09 |
| | ROC eğri altı alanı | 0.80 | 0.87 | 0.85 | 0.93 |
| | Cut-off | 0.1 | 25 | 73 | 14.3 |
| 6. saat (n= 45) | Duyarlılık % | 100 | 90.9 | 82.5 | 92.3 |
| | Özgüllük % | 100 | 94.4 | 80 | 80 |
| | (+) tahmin değeri | 100 | 97.6 | 89.2 | 87.3 |
| | (-) tahmin değeri | 100 | 81 | 69.6 | 83.3 |
| | (+) olabilirlik oranı | 12 | 16.36 | 4.13 | 3.69 |
| | (-) olabilirlik oranı | 0.0 | 0.10 | 0.22 | 0.1 |
| | ROC eğri altı alanı | 1 | 0.96 | 0.92 | 0.94 |
| | Cut-off | 0.1 | 25 | 73 | 14.3 |
| 24. saat (n= 45) | Duyarlılık % | 100 | 86 | 80 | 81 |
| | Özgüllük % | 100 | 94.4 | 80 | 85 |
| | (+) tahmin değeri | 100 | 97.4 | 88.9 | 87.2 |
| | (-) tahmin değeri | 100 | 73.9 | 66.7 | 65.2 |
| | (+) olabilirlik oranı | 12 | 15.49 | 4 | 3.24 |
| | (-) olabilirlik oranı | 0.0 | 0.15 | 0.25 | 0.25 |
| | ROC eğri altı alanı | 1 | 0.94 | 0.90 | 0.86 |
| | Cut-off | 0.1 | 25 | 82.5 | 14.3 |

Tablo-7: USAP'lı hastalarda cTnl, CKMB, miyogloblin ve GPBB belirteçleri için optimal “cut-off” değerleri kullanılarak tanısal performanslarının değerlendirilmesi

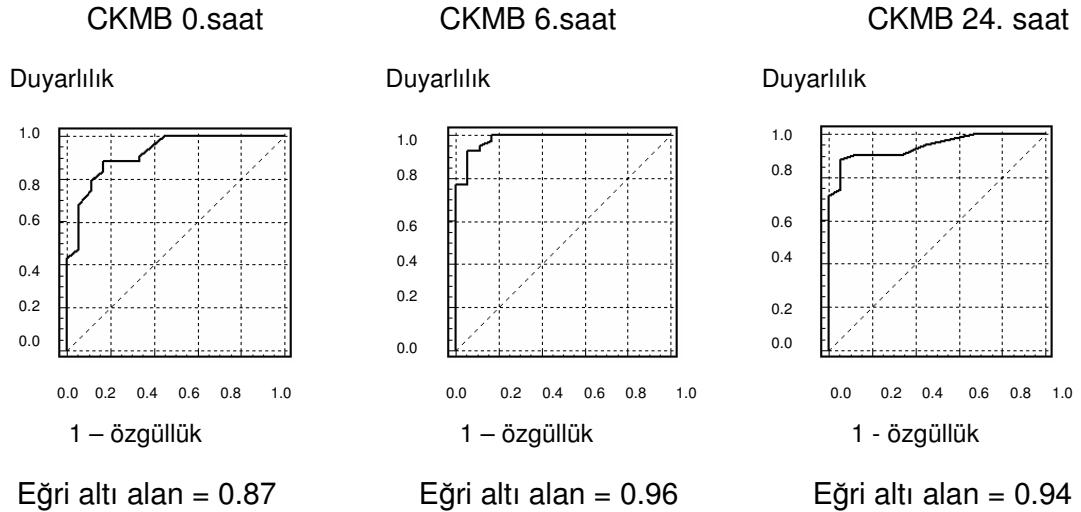
| Göğüs ağrısı başladıktan sonra geçen süre | Tanısal performans kriterleri | cTnl | CKMB | Miyogloblin | GPBB |
|---|-------------------------------|------|------|-------------|------|
| İlk geliş (0.saat) (n = 27) | Duyarlılık % | 48.1 | 29.6 | 29.6 | 81.5 |
| | Özgüllük % | 75 | 94.4 | 75 | 78 |
| | (+) tahmin değeri | 81.3 | 88.9 | 61.5 | 81.5 |
| | (-) tahmin değeri | 39.1 | 47.2 | 44.1 | 75 |
| | (+) olabilirlik oranı | 1.93 | 5.33 | 1.19 | 3.26 |
| | (-) olabilirlik oranı | 0.69 | 0.75 | 0.94 | 0.25 |
| | ROC eğri altı alanı | 0.50 | 0.79 | 0.58 | 0.88 |
| | Cut-off | 0.1 | 25 | 68.2 | 14.3 |
| 6.saat (n = 27) | Duyarlılık % | 55.6 | 37 | 32 | 78.3 |
| | Özgüllük % | 83.3 | 94.4 | 75 | 78 |
| | (+) tahmin değeri | 88.2 | 90.9 | 61.5 | 78.3 |
| | (-) tahmin değeri | 45.5 | 50 | 46.9 | 75 |
| | (+) olabilirlik oranı | 3.33 | 6.67 | 1.28 | 3.13 |
| | (-) olabilirlik oranı | 0.53 | 0.67 | 0.91 | 0.29 |
| | ROC eğri altı alanı | 0.78 | 0.80 | 0.63 | 0.87 |
| | Cut-off | 0.1 | 25 | 66 | 14.3 |
| 24.saat (n = 27) | Duyarlılık % | 55.6 | 29.6 | 28 | 77.8 |
| | Özgüllük % | 100 | 94.4 | 75 | 78 |
| | (+) tahmin değeri | 100 | 88.9 | 58.3 | 80.8 |
| | (-) tahmin değeri | 50 | 47.2 | 45.5 | 71.4 |
| | (+) olabilirlik oranı | 3.33 | 5.33 | 1.12 | 3.11 |
| | (-) olabilirlik oranı | 0.44 | 0.75 | 0.96 | 0.3 |
| | ROC eğri altı alanı | 0.78 | 0.79 | 0.63 | 0.79 |
| | Cut-off | 0.1 | 25 | 66 | 14.3 |

III. 5. AMİ'li ve USAP'lı hastalarda cTnl, CKMB, miyoglobin ve GPBB belirteçleri için 0. saat, 6. saat ve 24. saatler için çizilen ROC eğrileri ve eğri altı alanları

İncelenen kardiyak belirteçlerin AMİ'li hastalar için 0, 6 ve 24. saatlerde çizilen ROC eğrileri şekil 8 – 11' de, USAP'lı hastalar için ise şekil 12 – 15' de gösterildi.



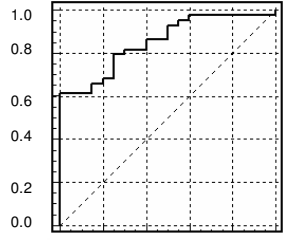
Şekil 8: AMİ' de 0, 6 ve 24. saatlerde cTnl için çizilen ROC eğrileri



Şekil 9: AMİ' de 0, 6 ve 24. saatlerde CKMB için çizilen ROC eğrileri

Miyogloblin 0.saat

Duyarlılık



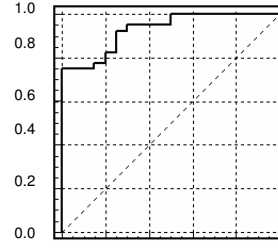
0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0

1 - özgüllük

Eğri altı alan = 0.85

Miyogloblin 6.saat

Duyarlılık



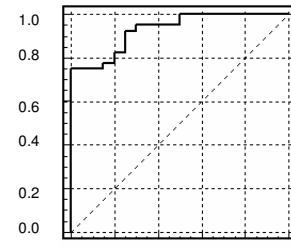
0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0

1 - özgüllük

Eğri altı alan = 0.92

Miyogloblin 24. saat

Duyarlılık



0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0

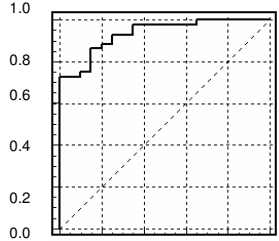
1 - özgüllük

Eğri altı alan = 0.90

Şekil 10: AMI' de 0, 6 ve 24. saatlerde Miyogloblin için çizilen ROC eğrileri

GPBB 0.saat

Duyarlılık



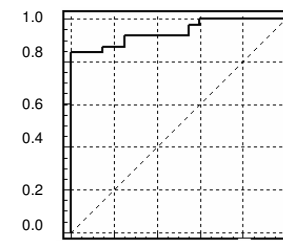
0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0

1 - özgüllük

Eğri altı alan = 0.93

GPBB 6.saat

Duyarlılık



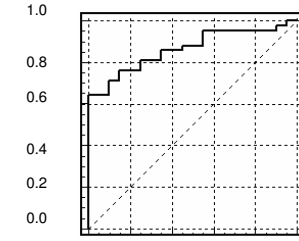
0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0

1 - özgüllük

Eğri altı alan = 0.94

GPBB 24. saat

Duyarlılık

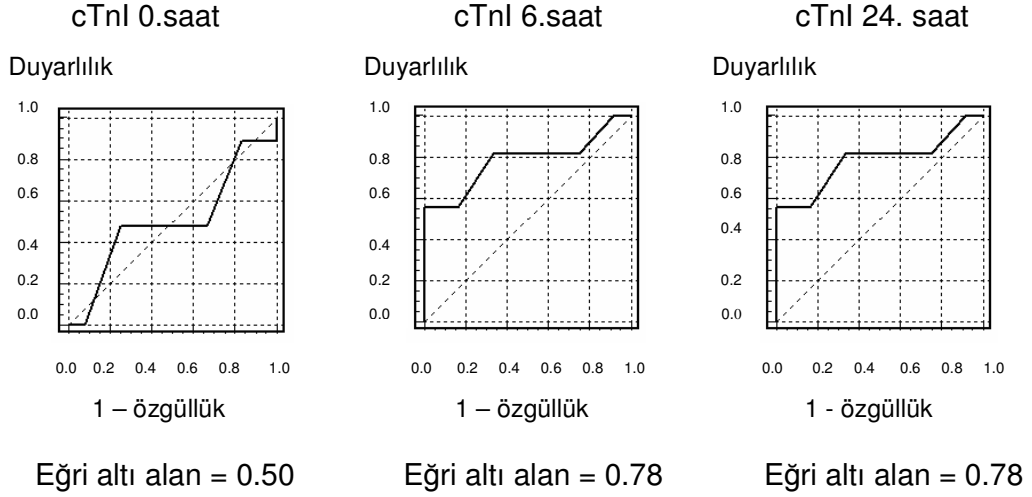


0.0 0.2 0.4 0.6 0.8 1.0

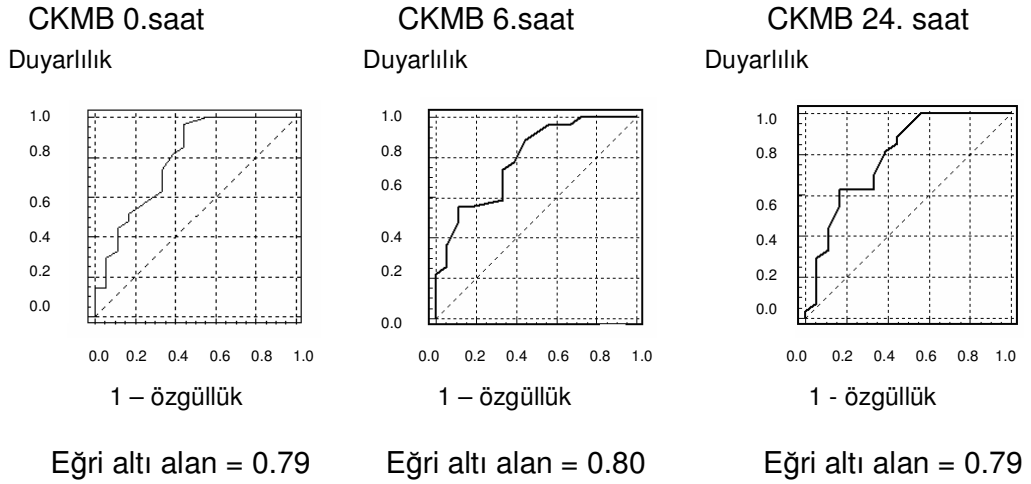
1 - özgüllük

Eğri altı alan = 0.86

Şekil 11: AMI' de 0, 6 ve 24. saatlerde GPBB için çizilen ROC eğrileri



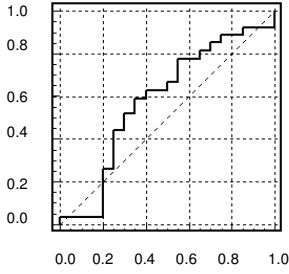
Şekil 12:USAP'da 0, 6 ve 24. saatlerde cTnl için çizilen ROC eğrileri



Şekil 13: USAP'da 0, 6 ve 24. saatlerde CKMB için çizilen ROC eğrileri

Miyogloblin 0.saat

Duyarlılık

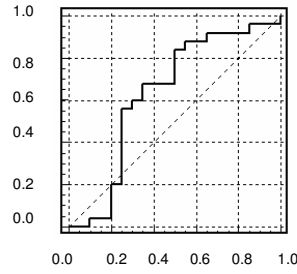


1 - özgülük

Eğri altı alan = 0.58

Miyogloblin 6.saat

Duyarlılık

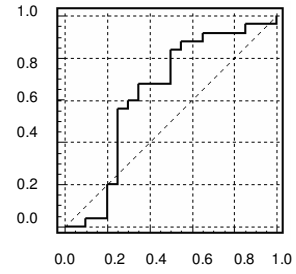


1 - özgülük

Eğri altı alan = 0.63

Miyogloblin 24. saat

Duyarlılık



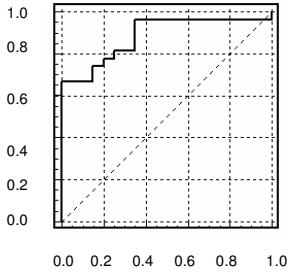
1 - özgülük

Eğri altı alan = 0.63

Şekil 14: USAP'da 0, 6 ve 24. saatlerde Miyogloblin için çizilen ROC eğrileri

GPBB 0.saat

Duyarlılık

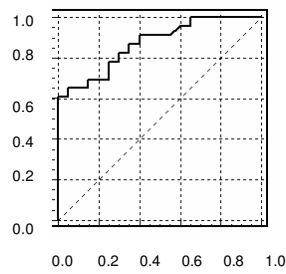


1 - özgülük

Eğri altı alan = 0.88

GPBB 6.saat

Duyarlılık

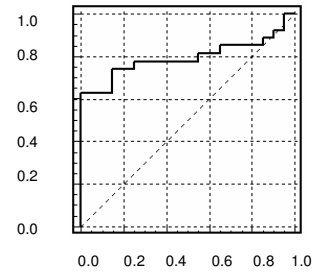


1 - özgülük

Eğri altı alan = 0.87

GPBB 24. saat

Duyarlılık



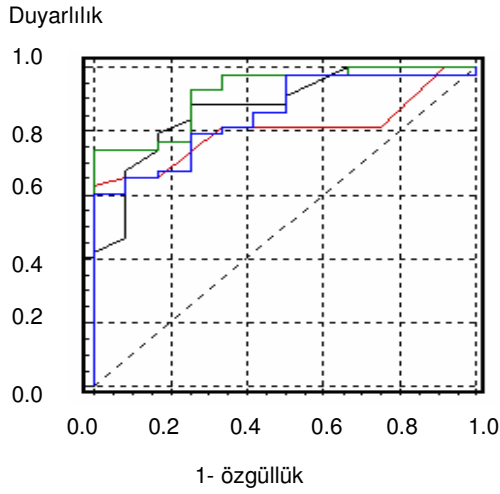
1 - özgülük

Eğri altı alan = 0.79

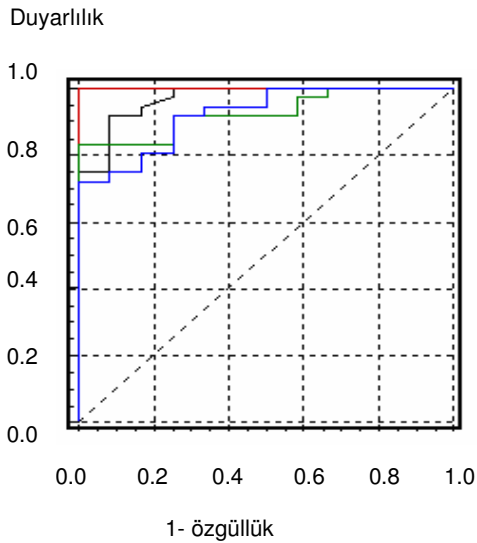
Şekil 15: USAP'da 0, 6 ve 24. saatlerde GPBB için çizilen ROC eğrileri

III. 6. AMI'li ve USAP'lı hastalarda cTnI, CKMB, miyoglobin ve GPBB belirteçleri için 0. saat, 6. saat ve 24. saatlerde çizilen ROC eğrilerinin karşılaştırmalı gösterilmesi

AMI'li hastalar için şekil 16 – 18'de, USAP'lı hastalar için ise şekil 19 – 21'de incelenen her bir kardiyak belirteç için 0, 6 ve 24. saatlerde çizilen ROC eğrileri karşılaştırmalı olarak gösterildi.

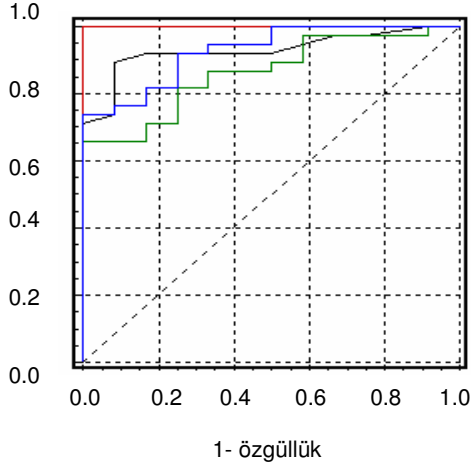


Şekil 16: AMI'de 0.saat cTnI (kırmızı), CKMB (siyah), miyoglobin (mavi) ve GPBB (yeşil) için ROC eğri altı alanlarının karşılaştırmalı gösterilmesi. Eğri altı alanları arasında GPBB ile cTnI ($p<0.01$) ve miyoglobin ($p<0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.



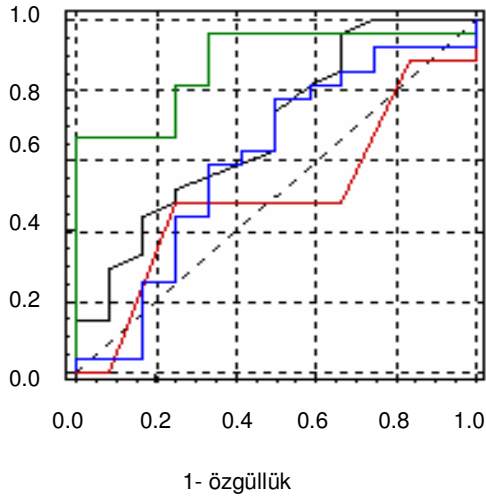
Şekil 17: AMI'de 6.saat cTnI (kırmızı), CKMB (siyah), miyoglobin (mavi) ve GPBB (yeşil) için ROC eğri altı alanlarının karşılaştırmalı gösterilmesi. Eğri altı alanları arasında cTnI ile miyoglobin arasında istatistiksel olarak anlamlı fark ($p<0.05$) bulundu.

Duyarlılık



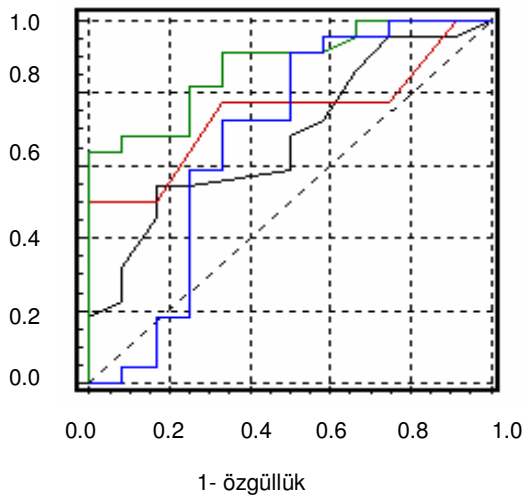
Şekil 18:AMI'de 24.saat cTnI (kırmızı), CKMB (siyah), miyoglobin (mavi) ve GPBB (yeşil) için ROC eğri altı alanlarının karşılaştırmalı gösterilmesi. Eğri altı alanları arasında cTnI ile miyoglobin ($p<0.01$) ve GPBB ($p<0.01$) arasında ve CKMB ile GPBB ($p<0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Duyarlılık

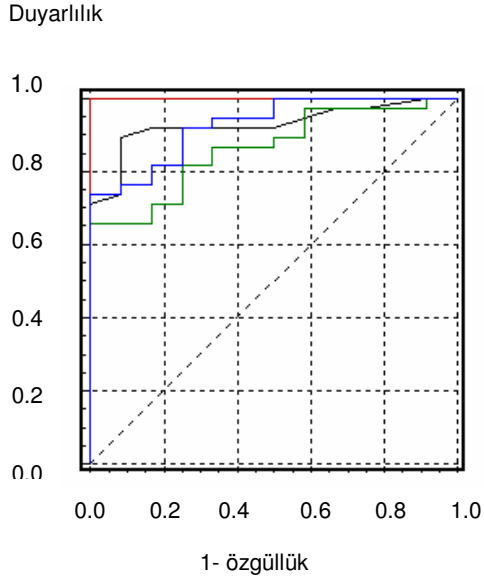


Şekil 19: USAP'ta 0.saat cTnI (kırmızı), CKMB (siyah), miyoglobin (mavi) ve GPBB (yeşil) için ROC eğri altı alanlarının karşılaştırmalı gösterilmesi. Eğri altı alanları arasında cTnI ile CKMB ($p<0.01$) ve GPBB ($p<0.01$) arasında ve miyoglobin ile GPBB ($p<0.01$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu.

Duyarlılık



Şekil 20: USAP'ta 6.saat cTnI (kırmızı), CKMB (siyah), miyoglobin (mavi) ve GPBB (yeşil) için ROC eğri altı alanlarının karşılaştırmalı gösterilmesi. Eğri altı alanları arasında GPBB ile miyoglobin ($p<0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu .



Şekil 21: USAP'ta 24.saat cTnI (kırmızı), CKMB (siyah), miyoglobin (mavi) ve GPBB (yeşil) için ROC eğri altı alanlarının karşılaştırmalı gösterilmesi. Eğri altı alanları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı .

III. 7. AMİ'lü hastalarda klinik özellikler ve lipid profili

Akut koroner sendromlu hastalar içinde AMİ tanısı konulan 45 hastanın klinik özellikleri ve risk faktörleri ile serum lipid, lipoprotein ve apolipoprotein değerleri Tablo-8 ve 9'da gösterildi. Yaş, vücut kitle indeksi, diyabet ve pozitif aile öyküsü açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmazken, hipertansiyon, hiperlipidemi ve sigara kullanımı açısından ise anlamlı farklılık olduğu saptandı. Hasta grubunda hipertansiyon ve hiperlipidemi görülme oranı ile sigara kullanımı oranının anlamlı olarak ($p < 0.001$) daha yüksek olduğu bulundu (Tablo-8).

Lipid profili incelendiğinde total kolesterol dışında, incelenen diğer parametreler 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık gösterdi. Hasta grubunda HDL-K ($p < 0.001$) ve Apo AI ($p < 0.01$) düzeyleri anlamlı olarak azalırken, LDL-K ($p < 0.001$), trigliserid ($p < 0.001$), Apo B ($p < 0.001$), TK / HDL-K oranı ($p < 0.001$) ile Lp(a) ($p < 0.05$) düzeyleri ise anlamlı olarak arttı (Tablo-9).

Tablo-8: Akut miyokard infarktüsülü hastalarda ve kontrol grubunda klinik özellikler ve risk faktörleri

| | AMI (n=45) | Kontrol (n=45) |
|--------------------------|------------|----------------|
| Yaş (yıl) | 59 ± 10 | 59 ± 10 |
| Kadın / Erkek | 9 / 36 | 16 / 29 |
| VKİ (kg/m ²) | 27.8 ± 4.3 | 27.2 ± 4.0 |
| Risk faktörleri * | | |
| Diyabet (%) | 11 | 7 |
| Hipertansiyon (%) | 44 # | 4 |
| Hiperlipidemi (%) | 42 # | 9 |
| Sigara (%) | 45 # | 20 |
| Aile öyküsü (%) | 20 | 15 |

AMI: Akut miyokard infarktüsü, VKİ: Vücut kitle indeksi, *: ki-kare testi, İstatistiksel anlamlılık düzeyi: #p< 0.001

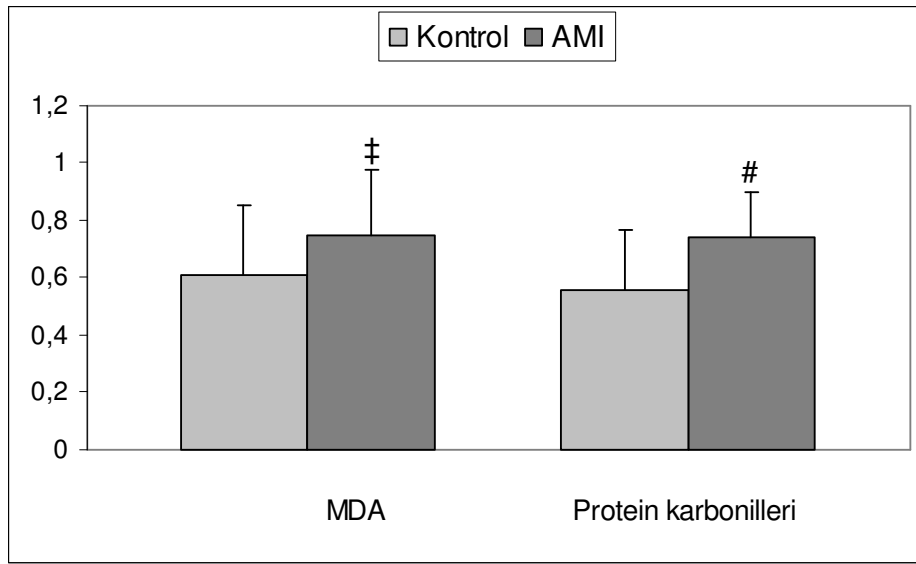
Tablo-9: Akut miyokard infarktüsülü hastalarda ve kontrol grubunda serum lipid, lipoprotein ve apolipoprotein değerleri

| | AMI (n=45) | Kontrol (n=45) |
|------------------------|----------------|----------------|
| Serum lipidleri, mg/dl | | |
| Total kolesterol | 191 ± 34 | 185 ± 27 |
| HDL- K | 44 ± 7.6 # | 52 ± 7.4 |
| LDL- K | 124 ± 17 # | 109 ± 19 |
| Trigliserid | 167 ± 39 # | 120 ± 27 |
| TK / HDL-K | 4.37 ± 0.46 # | 3.58 ± 0.37 |
| Apolipoprotein AI | 122 ± 19 † | 133 ± 16 |
| Apolipoprotein B | 125 ± 18 # | 109 ± 15 |
| Lipoprotein(a)* | 22 (2 - 141) † | 11 (1 - 58) |

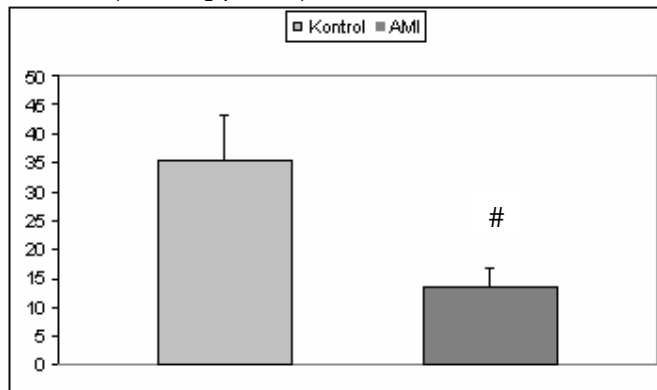
TK: Total kolesterol, * ortanca değer (dağılım aralığı) İstatistiksel anlamlılık düzeyi: †p< 0.05, ‡p< 0.01, #p< 0.001

III. 8. Oksidan ve Antioksidan Parametreler

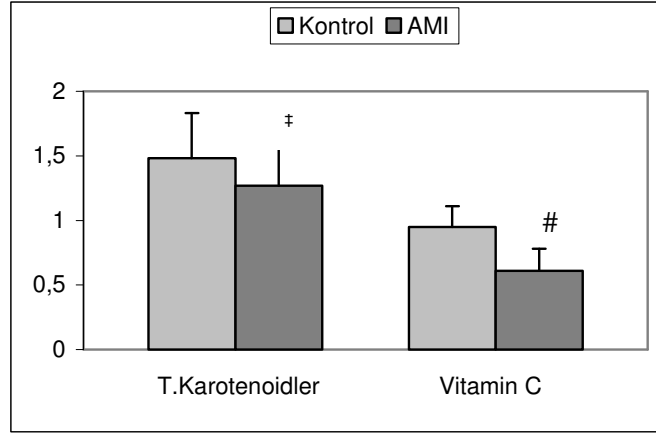
Akut miyokard infarktüsülü hastalarda ve kontrol grubunda bazal oksidan ve antioksidan parametreler ile total sialik asit (TSA) ve GPBB düzeyleri Şekil 22 – 27 arasında gösterildi. Hasta grubunda serum MDA ($p < 0.01$) ve protein karbonil düzeyleri ($p < 0.001$) anlamlı olarak artarken, antioksidan etkili vitaminler (vitamin E, $p < 0.001$; vitamin C, $p < 0.001$; total karotenoidler, $p < 0.01$) ve enzim aktiviteleri (paraoksonaz, $p < 0.01$; arilesteraz, $p < 0.01$; katalaz, $p < 0.01$) ise anlamlı olarak azaldı. TSA $p < 0.01$ ve GPBB ($p < 0.001$) düzeyleri de hasta grubunda anlamlı olarak arttı.



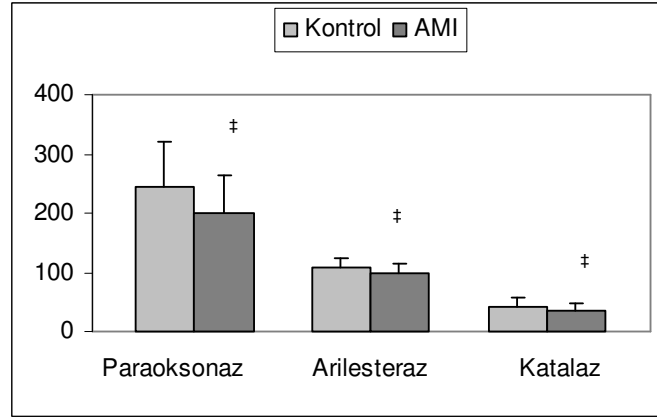
Şekil 22: Kontrol ve AMI grubunda serum bazal malondialdehid (MDA) ve protein karbonil düzeyleri. İstatistiksel anlamlılık düzeyi: † $p < 0.01$, # $p < 0.001$
MDA (nmol/ml): Kontrol 0.61 ± 0.24 ; AMI 0.75 ± 0.23
Protein karbonilleri (nmol/mg protein): Kontrol 0.56 ± 0.21 ; AMI 0.74 ± 0.16



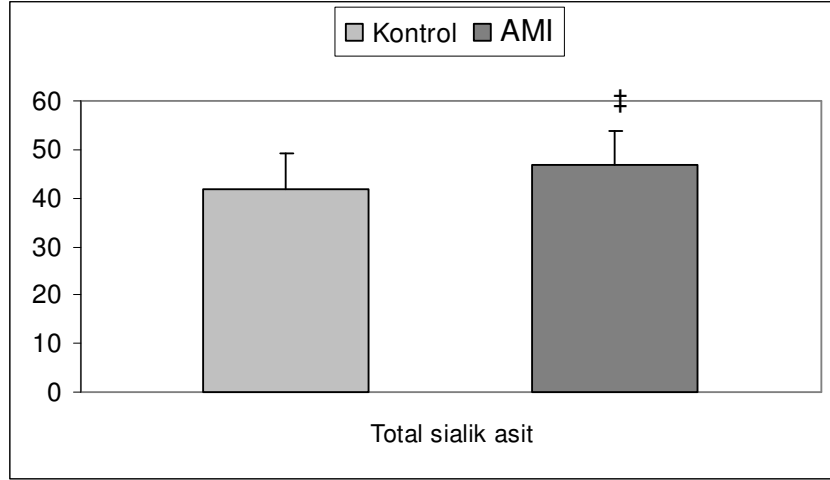
Şekil 23: Kontrol ve AMI grubunda serum bazal Vitamin E düzeyleri
Vitamin E ($\mu\text{g/ml}$): Kontrol 35.66 ± 7.36 ; AMI 13.48 ± 3.25
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: # $p < 0.001$



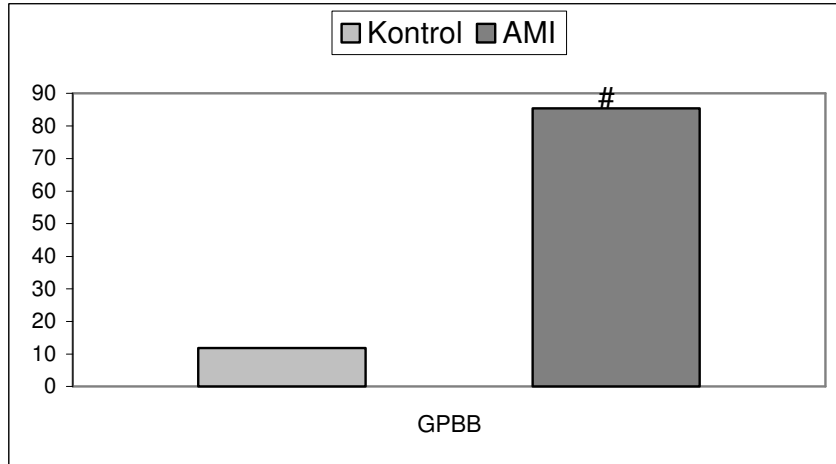
Şekil 24: Kontrol ve AMI grubunda serum bazal antioksidan vitamin düzeyleri.
 Vitamin C (mg/dl): Kontrol 0.95 ± 0.16 ; AMI 0.61 ± 0.17
 Total Karotenoidler (µg/ml): Kontrol 1.48 ± 0.35 ; AMI 1.27 ± 0.32
 İstatistiksel anlamlılık düzeyi: ‡ $p < 0.01$, # $p < 0.001$



Şekil 25: Kontrol ve AMI grubunda serum bazal antioksidan enzim aktiviteleri.
 Paraoksonaz (U/L): Kontrol 244 ± 77 ; AMI 201 ± 62
 Arilesteraz (kU/L): Kontrol 108 ± 16 ; AMI 99 ± 14
 Katalaz (kU/L): Kontrol 42.4 ± 16 ; AMI 35.3 ± 12.7
 İstatistiksel anlamlılık düzeyi: ‡ $p < 0.01$



Şekil 26: Kontrol ve AMI grubunda serum bazal total sialik asit (TSA) düzeyleri
TSA (mg/dl): Kontrol 41.9 ± 7.1; AMI 46.9 ± 7
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: †p < 0.01



Şekil 27: Kontrol ve AMI grubunda serum bazal GPBB düzeyleri.
GPBB (ng/ml): Kontrol; ortalanca değer (dağılım), 11.8 (6.1 – 53.7)
AMI; ortalanca değer (dağılım), 85.4 (8.7 – 204)
İstatistiksel anlamlılık düzeyi: #p < 0.001

III. 9. Trombolitik tedavinin oksidan parametreler ile TSA düzeylerindeki değişime etkisi

Trombolitik tedavi alan ve almayan akut miyokard infarktüsülü hastalarda oksidan parametreler ile TSA düzeylerinde 0., 2. ve 24. saatlerde gözlenen değişiklikler Tablo-10'da gösterildi. Trombolitik tedavi alan hastalarda serum MDA, protein karbonilleri ve TSA düzeyleri tedaviden 2 saat sonra istatistiksel olarak çok anlamlı ($p < 0.001$) bir artış gösterdi. Trombolitik tedaviden 24 saat sonra ise bu parametrelerin geliş değerlerine (0. saat) göre istatistiksel olarak daha az anlamlı bir artış gösterdiği saptanırken, tedaviden 2 saat sonraki değerlere göre ise istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdiği bulundu .

Trombolitik tedavi almayan hastalarda serum MDA, protein karbonil düzeyleri ve TSA düzeylerinde 0. saat değerine göre 6. ve 24. saatlerde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi.

Tablo-10: Trombolitik tedavi alan ve almayan akut miyokard infarktüsülü hastalarda oksidan parametreler ile TSA düzeylerindeki değişim

| | MDA | Protein Karbonilleri | TSA |
|--------------------------------------|-------------|----------------------|----------|
| Trombolitik alanlar (n=20) | | | |
| 0. saat (geliş) | 0.74 ± 0.24 | 0.68 ± 0.16 | 44 ± 4.5 |
| Tedaviden 2 saat sonra | 1.25 ± 0.25 | 1.16 ± 0.23 | 54 ± 6.2 |
| Tedaviden 24 saat sonra | 0.96 ± 0.25 | 0.83 ± 0.13 | 48 ± 5.6 |
| <i>p</i> değerleri | | | |
| 0. saat – 2. saat | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |
| 0. saat – 24. saat | < 0.05 | < 0.01 | < 0.05 |
| 2. saat – 24. saat | < 0.001 | < 0.001 | < 0.05 |
| Trombolitik almayanlar (n=25) | | | |
| 0 saat (geliş) | 0.76 ± 0.23 | 0.78 ± 0.15 | 49 ± 7.9 |
| Gelişten 6 saat sonra | 0.82 ± 0.18 | 0.84 ± 0.17 | 51 ± 9.6 |
| Gelişten 24 saat sonra | 0.73 ± 0.18 | 0.86 ± 0.17 | 48 ± 8.3 |
| <i>p</i> değerleri | | | |
| 0. saat – 6. saat | AD | AD | AD |
| 0. saat – 24. saat | AD | AD | AD |
| 6. saat – 24. saat | AD | AD | AD |

MDA: Malondialdehid, TSA: Total sialik asit, AD: Anlamlı Değil

III. 10. Trombolitik tedavinin antioksidan vitamin düzeylerindeki değişime etkisi

Trombolitik tedavi alan ve almayan akut miyokard infarktüsülü hastalarda antioksidan vitamin düzeylerinde 0., 2. ve 24. saatlerde gözlenen değişiklikler Tablo-11'de gösterildi. Trombolitik tedavi alan hastalarda vitamin C, vitamin E ve total karotenoid düzeyleri tedaviden 2 ve 24 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterdi. Trombolitik tedavi almayan hastalarda ise antioksidan vitamin düzeyleri geliş saatine göre 6. ve 24. saatlerde gittikçe azalmasına karşın istatistiksel anlamlılık sadece vitamin C ve total karotenoid düzeylerinde ve 24. saatte görüldü.

Tablo-11: Trombolitik tedavi alan ve almayan akut miyokard infarktüsülü hastalarda antioksidan vitamin düzeylerindeki değişim

| | Vit E | Vit C | Total Karotenoidler |
|--------------------------------------|--------------|-------------|---------------------|
| Trombolitik alanlar (n=20) | | | |
| 0. saat (geliş) | 13.88 ± 3.63 | 0.62 ± 0.17 | 1.25 ± 0.28 |
| Tedaviden 2 saat sonra | 11.88 ± 2.04 | 0.43 ± 0.13 | 1.18 ± 0.31 |
| Tedaviden 24 saat sonra | 11.31 ± 2.52 | 0.37 ± 0.12 | 0.95 ± 0.30 |
| <i>p</i> değerleri | | | |
| 0. saat – 2. saat | < 0.01 | < 0.001 | < 0.01 |
| 0. saat – 24. saat | < 0.001 | < 0.001 | < 0.001 |
| 2. saat – 24. saat | AD | < 0.05 | < 0.01 |
| Trombolitik almayanlar (n=25) | | | |
| 0. saat (geliş) | 13.15 ± 2.96 | 0.59 ± 0.17 | 1.29 ± 0.36 |
| Gelişten 6 saat sonra | 12.69 ± 3.31 | 0.53 ± 0.17 | 1.25 ± 0.39 |
| Gelişten 24 saat sonra | 12.55 ± 3.12 | 0.40 ± 0.13 | 1.16 ± 0.39 |
| <i>p</i> değerleri | | | |
| 0. saat – 6. saat | AD | AD | AD |
| 0. saat – 24. saat | AD | < 0.001 | < 0.05 |
| 6. saat – 24. saat | AD | < 0.001 | < 0.01 |

AD: Anlamlı Değil

III. 11. Trombolitik tedavinin antioksidan enzim aktivitelerindeki değişime etkisi

Trombolitik tedavi alan ve almayan akut miyokard infarktöslü hastalarda antioksidan enzim aktivitelerindeki 0., 2. ve 24. saatlerde gözlenen değişiklikler Tablo-12'de gösterildi. Trombolitik tedavi alan hastalarda PON ve AE enzim aktiviteleri özellikle tedaviden 24 saat sonra istatistiksel olarak anlamlı bir azalma gösterirken, katalaz enzim aktivitesi ise tedaviden 2 saat sonra anlamlı olarak azaldı. Trombolitik tedavi almayan hastalarda ise AE dışında diğer antioksidan enzim aktivitelerinde istatistiksel olarak anlamlı bir değişiklik görülmedi.

Tablo-12: Trombolitik tedavi alan ve almayan akut miyokard infarktöslü hastalarda antioksidan enzim aktivitelerindeki değişim

| | PON | AE | Katalaz |
|--------------------------------------|----------|----------|-------------|
| Trombolitik alanlar (n=20) | | | |
| 0. saat (geliş) | 208 ± 67 | 100 ± 13 | 34.6 ± 11.6 |
| Tedaviden 2 saat sonra | 195 ± 56 | 94 ± 10 | 25.0 ± 9.34 |
| Tedaviden 24 saat sonra | 187 ± 64 | 86 ± 14 | 27.4 ± 8.08 |
| <i>p</i> değerleri | | | |
| 0. saat – 2. saat | AD | AD | < 0.01 |
| 0. saat – 24. saat | < 0.05 | < 0.01 | AD |
| 2. saat – 24. saat | AD | AD | AD |
| Trombolitik almayanlar (n=25) | | | |
| 0. saat (geliş) | 195 ± 58 | 97 ± 14 | 35.9 ± 13.8 |
| Gelişten 6 saat sonra | 180 ± 47 | 89 ± 14 | 32.2 ± 13.3 |
| Gelişten 24 saat sonra | 174 ± 56 | 85 ± 13 | 30.6 ± 15.4 |
| <i>p</i> değerleri | | | |
| 0. saat – 6. saat | AD | AD | AD |
| 0. saat – 24. saat | AD | < 0.01 | AD |
| 6. saat – 24. saat | AD | AD | AD |

PON: Paraoksonaz, AE: Arilesteraz, AD: Anlamlı Değil

III. 12. Trombolitik tedavinin GPBB düzeylerindeki değişime etkisi

Trombolitik tedavi alan ve almayan akut miyokard infarktüsülü hastalarda glikojen fosforilaz izoenzim BB (GPBB) düzeylerinde 0., 2. ve 24. saatlerde gözlenen değişiklikler Tablo-13'de gösterildi. Trombolitik tedavi alan hastalarda GPBB düzeyleri tedaviden 2 saat sonra istatistiksel olarak çok anlamlı ($p < 0.001$) bir artış gösterirken, trombolitik tedaviden 24 saat sonra ise geliş değerine (0. saat) göre istatistiksel olarak anlamlı bir değişim göstermedi. Tedaviden 24 saat sonra ise 2. saat değerine göre GPBB düzeylerinin istatistiksel olarak anlamlı ($p < 0.01$) bir azalma gösterdiği bulundu.

Trombolitik tedavi almayan hastalarda GPBB düzeylerinde anlamlı değişiklik sadece 6. ve 24. saatler arasında görüldü ve GPBB düzeyleri 24. saatte 6. saate göre istatistiksel olarak az anlamlı ($p < 0.05$) bir azalma gösterdi.

Tablo-13: Trombolitik tedavi alan ve almayan akut miyokard infarktüsülü hastalarda GPBB düzeylerindeki değişim

| GPBB * | |
|-------------------------------|----------------------|
| Trombolitik alanlar (n=20) | |
| 0. saat (geliş) | 43.2 (8.67 – 100) |
| Tedaviden 2 saat sonra | 136 (86.6 – 250) |
| Tedaviden 24 saat sonra | 71.9 (7.49- 157.62) |
| <i>p</i> değerleri | |
| 0. saat – 2. saat | < 0.001 |
| 0. saat – 24. saat | AD |
| 2. saat – 24. saat | < 0.01 |
| Trombolitik almayanlar (n=25) | |
| 0. saat (geliş) | 104 (21.17 – 204) |
| Gelişten 6 saat sonra | 122.9 (15.41 -250) |
| Gelişten 24 saat sonra | 64.5 (9.59 – 178.78) |
| <i>p</i> değerleri | |
| 0. saat – 6. saat | AD |
| 0. saat – 24. saat | AD |
| 6. saat – 24. saat | < 0.05 |

GPBB: Glikojen Fosforilaz Izoenzim BB * : Ortanca (dağılım aralığı) AD: Anlamlı değil

IV. TARTIŞMA VE SONUÇ

Ateroskleroz gelişiminde hem genetik hem de çevresel faktörler rol oynamaktadır. Erkek cinsiyet, sigara kullanımı, hipertansiyon, hiperlipidemi, diyabet, artmış vücut kitle indeksi, ailede koroner arter hastalığı öyküsü, artmış plazma LDL-K ve azalmış HDL-K seviyelerinin aterosklerotik kalp hastalıklarının bağımsız göstergeleri olduğu birçok deneysel ve epidemiyolojik çalışma tarafından gösterilmiştir (140, 141).

Bu çalışmada kardiyovasküler risk faktörleri açısından AKS'lu hastaların klinik özelliklerini ve risk faktörlerini kontrol grubuyla karşılaştırdığımızda; yaş, vücut kitle indeksi, diyabet ve pozitif aile öyküsü açısından 2 grup arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulamadık. Ancak, hiperlipidemi, hipertansiyon ve sigara kullanımı açısından anlamlı farklılık vardı. Hasta grubunda hipertansiyon ve hiperlipidemi görülme oranı ile sigara kullanımı oranı anlamlı olarak ($p < 0.001$) daha yüksekti. Bu sonuçlar Rosengren ve ark'nın (142) kardiyovasküler risk faktörleri ve AKS'un klinik durumunu değerlendirdikleri çalışmanın sonuçları ile benzerdir.

AKS'lu hastalarda ve kontrol grubunda serum lipid, lipoprotein ve apolipoprotein değerleri karşılaştırıldığında hasta grubunda HDL-K ($p < 0.001$) ve Apo AI ($p < 0.01$) düzeyleri anlamlı olarak daha düşük, LDL-K ($p < 0.01$), trigliserid ($p < 0.001$), Apo B ($p < 0.01$), TK / HDL-K oranı ($p < 0.001$) ile Lp(a) ($p < 0.05$) düzeyleri ise anlamlı olarak daha yüksek bulundu.

Aranan hastalığın hastada bulunması durumunda test sonucunun pozitif olma olasılığı tanısal duyarlılık (sensitivite) olarak tanımlanır. Bu çalışmada AMI tanısı için klinik performansları araştırılan kardiyak belirteçler içinde özellikle GPBB'nin ilk gelişte (0. saat) duyarlılığının 93.2, cTnl'nin 62.8, CKMB'nin 68.2 ve miyogloblin'in 70.5 olarak saptanması, 0.saatte GPBB'nin en yüksek tanısal duyarlılığa sahip olduğunu göstermektedir. 6. saatte GPBB'nin duyarlılığı cTnl'dan daha düşük ama karşılaştırılan diğer kardiyak belirteçlerden daha yüksektir.

24.saatte ise GPBB'nin normal değerlere geri dönmeye başlamasına bağlı olarak duyarlılığı da azalmıştır. Benzer şekilde Rabitz ve ark'da (76) AMI'de göğüs ağrısının başlangıcından sonraki ilk 4 saat içinde GPBB'nin en duyarlı belirteç olduğunu göstermişlerdir. Mair ve ark (81) ise koroner by-pass operasyonu geçiren hastalarda iskemik miyokardiyal hasarın ve infarktüsün tanısında GPBB'nin daha duyarlı bir belirteç olduğunu saptamışlar ve iskemik miyokardiyal hasarı GPBB'nin CKMB'ye göre daha doğru yansıttığını ileri sürmüşlerdir.

GPBB'nin AMI'nün yanı sıra USAP'lı hastalarda da plazma düzeylerinin erken dönemde arttığına ilişkin araştırmalar vardır (80). Yapılan bu araştırmalardan birinde GPBB düzeyleri yüksek bulunan USAP'lı hastalarda, iskemi tanısında GPBB'nin uygun bir belirteç olduğu bildirilmiştir (76). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde USAP tanısı konulan hastalarda özellikle acil servise ilk başvuru anında (0. saat) GPBB'nin duyarlılığının miyogloblin, CKMB ve cTnl ile karşılaştırıldığında anlamlı olarak daha yüksek olduğu saptanmıştır. USAP'ta GPBB için sensitivite % 81.5 bulunurken, CKMB, miyogloblin ve cTnl için bu değerler sırasıyla % 29.6, % 29.6 ve % 48.1 olarak tespit edilmiştir. Bu hastalarda 6. ve 24. saatlerde de GPBB'nin duyarlılığında ki anlamlı yükseklik devam etmekteydi ve bu da GPBB'nin, miyokardiyal iskeminin erken tanısının yanı sıra geç dönem tanısı için de uygun bir kardiyak belirteç olduğunu göstermektedir.

Mair ve ark.'ı da (80) yaptıkları bir çalışmada USAP'lı hastalarda GPBB'nin erken salınımının bu yüksek riskli hastaları belirlemede yardımcı olabileceğini ve GPBB konsantrasyonunun bu hastaların tedavileri hakkında karar vermede rehber olabileceğini ileri sürmüşlerdir. Ancak GPBB'nin bu hastalarda, klinik öneminin ve özellikle de prognoza etkisinin değerlendirilmesi için yeni araştırmaların yapılmasına ihtiyaç vardır.

Aranan hastalığın hastada bulunmaması durumunda test sonucunun negatif olma olasılığı tanısal özgüllük (spesifite) olarak tanımlanır. GPBB beyinde de önemli miktarda bulunduğundan dolayı, miyokardiyal hasarın tanısındaki özgüllüğü azalmaktadır. Fakat, beyin hasarı olmayan ve kan – beyin bariyeri bozulmayan

AKS'lu hastalarda yapılan çalışmalarda (74, 76) GPBB'nin özgüllüğünün de duyarlılığı kadar yüksek olduğu saptanmıştır. Bizim alışmamızda ise hem AMI hem de USAP'lı hastalarda genel olarak GPBB'nin özgüllüğü cTnl ve CKMB'den daha düşük, ancak erken tanıda önemli bir kardiyak belirteç olduğu ileri sürülen miyoglobinden daha yüksek bulunmuştur. 0, 6 ve 24. saatlerde bulduğumuz özgüllük değerlerinin Petz ve ark'nın (74) buldukları özgüllük değerlerine oranla daha düşük olduğu saptanmıştır. Bunun nedeni de kontrol grubunun farklı kriterlere göre oluşturulması olabilir. Petz ve ark'ları kontrol grubunu oluştururken, labarotuar testleri (kan sayımı ve karaciğer enzimleri) normal bulunan sağlıklı insanları seçmişler ve kontrol grubuna CRP > 3mg/L ve malign hastalığı olanları dahil etmemişlerdir. Bizim alışmamızda ise by-pass operasyonu geçiren, malign veya nörolojik bir hastalığı bulunanlar ile karaciğer ve böbrek hastaları bulunanlar kontrol grubuna dahil edilmeyip, özellikle kontrol grubunda bulunan olguların yaş ortalamasının AKS grubundaki hastaların yaş ortalamasına yakın olmasına dikkat edilmiştir. Sağlıklı insanların lökosit, dalak, böbrek, mesane, testis, barsak ve aortunda da düşük miktarda GPBB bulunabileceği için, bu dokular da bazı patolojik durumlarda GPBB'nin potansiyel kaynakları olabilir (75).

Ayrıca viral hepatit veya siroz gibi bazı karaciğer hastalıklarında da, glikojen fosforilazın BB izoformunun "reexpression"u nedeniyle plazma GPBB düzeylerinde bir artış görülebilir (74).

Ratlarda fetal geleişim sırasında GPBB'nin "viscera"da predominant izoenzim olduğu ve geleişim sırasında GPLL izoenzimi ile yer değiştirdiği bildirilmiştir (143). Teorik olarak, testler için kullanılan monoklonal antikörlerin LL izoenzimi ile olası bir çapraz reaksiyon gösterebileceği gözönünde bulundurulmalıdır. Ancak Rabitzsch ve ark. (76) yaptıkları bir çalışmada bu olasılığı araştırarak, antikörler ve GPLL arasında çapraz reaktivite olmadığını göstermişlerdir.

GPBB, araştırılan diğer yeni iskemik kardiyak belirteçlerle karşılaştırıldığında potansiyel olarak daha avantajlı görülmektedir. İskemi modifiye albumin (IMA)

yüksek tanısal duyarlılığa sahip olmasına karşın kalp kasına özgül değildir (144). Kalp tipi yağ asidi bağlayan protein (h-FABP) ise iskelet kasında da eksprese edildiği için fiziksel egzersizden sonra sağlıklı insanlarda da plazma konsantrasyonları yüksek olarak saptanabilmektedir (145). Bu nedenle, miyokardiyal iskemide yüksek duyarlılık göstermesine karşılık, kardiyak özgüllüğünün düşük olduğu anlaşılmıştır (38).

Testin uygulandığı toplulukta pozitif sonucu olanların gerçekte hasta olma olasılığı pozitif tahmin değeri (pozitif prediktif değer) olarak tanımlanır. Bu çalışmada 0. saatte AMI'lü olgularımızda GPBB'nin pozitif tahmin değeri 89.1, USAP'lı olgularımızda ise 81.5 olarak saptanmıştır. Bu değerler cTnI ve CKMB'nin pozitif tahmin değerlerine göre daha düşük, miyoglobine göre ise daha yüksek bulunmuştur. 6. ve 24. saatler için de benzer sonuçlar elde edilmiştir. Rabitz ve ark'ı (76) ise AKS'lu olgularda GPBB'nin pozitif tahmin değerini CK ve cTnT'ye göre daha yüksek olarak saptamışlardır.

Testin uygulandığı toplulukta negatif sonucu olanların gerçekte hasta olmama olasılığı negatif tahmin değeri olarak tanımlanır. Çalışmamızda GPBB'nin 0. saatte AMI'lü olgularda 83.3 olarak saptadığımız negatif tahmin değeri, incelediğimiz diğer kardiyak belirteçlerin negatif tahmin değerlerine göre daha yüksektir. USAP'lı hastalarda ise hem 0. saat hem de 6. ve 24. saatlerde GPBB'nin negatif tahmin değeri diğer belirteçlere göre daha yüksek bulunmuştur.

Hastalığın varlığında tanımlanmış pozitif test sonucu (gerçek pozitif) olasılığının, hastalığın yokluğunda tanımlanmış pozitif test sonucu (yanlış pozitif) olasılığına oranı pozitif olabilirlik oranını gösterir. Bu oran pozitif sonuçların içindeki gerçek ve yanlış sonuçların oranını verir ve ne kadar yüksek olursa gerçek hastalar o kadar iyi ayırt edilebilirler. Rabitz ve ark'ı (76) GPBB'nin tanısal yeterliliğini araştırdıkları bir çalışmada, GPBB'nin pozitif olabilirlik oranını CKMB kütlesi ile aynı, cTnT ve CKMB aktivitesine göre ise yüksek bulmuşlardır. Bizim çalışmamızda ise 0. saatte hem AMI'lü hem de USAP'lı olgularda pozitif olabilirlik

oranı CKMB ve cTnI'dan daha düşük, miyoglobinden ise daha yüksek bulunmuştur.

Negatif olabilirlik oranı, negatif sonuçların içindeki yanlış ve gerçek sonuçların oranını verir ve bu oran ne kadar küçük olursa gerçek hastalar o kadar iyi ayırt edilebilir. Bizim çalışmamızda AMI'lü hastalarda 0. saatte negatif olabilirlik oranı GPBB için 0.09 olup karşılaştırılan diğer tüm kardiyak belirteçlerden belirgin olarak daha düşük bulunmuştur (cTnI: 0.37, CKMB: 0.34, miyoglobin: 0.39). Bu oran 6. saatte miyoglobine göre yine daha düşük bulunurken, CKMB ile aynı, cTnI'ya göre ise daha yüksek bulunmuştur. 24. saatte ise negatif olabilirlik oranı 0.25'e yükselmiştir. Ancak miyokardiyal iskeminin iyi bir göstergesi olduğu ileri sürülen GPBB'nin negatif olabilirlik oranı USAP'lı hastalarda tüm saatlerde cTnI, CKMB ve miyoglobinden daha düşük bulunmuştur. Bu da iskemili hastaların tanısında GPBB'nin iyi bir belirteç olabileceğini göstermektedir. Benzer şekilde Rabitz ve ark'ı da (76) AKS'lu hastalarda yaptıkları bir çalışmada GPBB'nin negatif olabilirlik oranını cTnT, CKMB kütlesi ve CK aktivitesine göre anlamlı olarak daha düşük saptamışlardır.

GPBB'nin tanısal yeterliliğini araştıran benzer çalışmalarda genellikle sadece duyarlılık ve özgüllük değerleri verilirken, bizim çalışmamızda olduğu gibi tahmin değerleri ile olabilirlik oranları bildirilmemiştir.

ROC eğrileri incelenen testlerin duyarlılık ve özgüllüğünden yararlanarak tanısal değerlerin kıyaslanmasında kullanılan grafiklerdir. Kalitatif olarak bakıldığında, eğri sol üst köşeye ne kadar yakınsa ve eğri altı alan ne kadar büyükse testin toplam yeterliliği de o ölçüde yüksektir. AMI'lü hastalarda özellikle 0. saatte GPBB'nin en yüksek eğri altı alana sahip olması, erken tanıda toplam yeterliliğinin yüksek olduğunu göstermektedir. Ancak 6. ve 24. saatlerde bu yeterlilik diğer belirteçlere göre azalmaktadır. USAP'lı hastalarda ise GPBB'nin incelenen tüm saatlerde eğri altı alanı ve toplam yeterliliği diğer belirteçlerden daha iyi bulunmuştur. AKS'da GPBB ile ilgili olarak yapılan benzer bir çalışmada (74) 0., 4. ve 6. saatlerde GPBB'nin eğri altı alanı cTnT, CKMB ve miyoglobinden

daha yüksek bulunurken, 36.saatte daha düşük bulunmuştur. Araştırmacılar eğri altı alandaki bu azalışı, GPBB'nin 6 – 20. saatlerdeki pik sonrası normal düzeylere dönmeye başlamasına bağlamışlardır.

AMI tanısı konulan hastalarda tedaviye erken dönemde başlanması mortalite ve morbiditeyi anlamlı olarak azaltır. Bu amaçla iskemik miyokardın erken reperfüzyonunun sağlanması infarkt alanını sınırlar ve direkt miyokardiyal korunmayı sağlar (146).

İskemik bir dokunun reperfüzyon ile yeniden kanlanmasını sağlamak doku nekrozunu önlemek açısından önemlidir (147). Ancak, tam yada kısmi kan akımındaki artışa bağlı olarak gelişen ani yoğun oksijen artışı, serbest oksijen radikallerinin üretimini arttırarak oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulmasına ve reperfüzyon hasarının gelişimine yol açabilmektedir (148). Bu olay kalpte geri dönebilir (miyokardiyal stunning) olabileceği gibi, geri dönülemez (miyokard infarktüsü) olayların başlangıcı da olabilir (96). İskemi – reperfüzyon hasarında, serbest oksijen radikallerinin üretiminin artmasına bağlı olarak, hücre membranlarında lipid peroksidasyonu ve membran proteinleri ile DNA fragmanlarında hasarın meydana geldiği yapılan çeşitli çalışmalarda da gösterilmiştir (149, 150).

Çalışmaya aldığımız 72 AKS'lu olgudan 45'i AMI tanısı alırken (STEMI ve non-STEMI), 27 hasta USAP tanısı almıştır. AMI tanısı alan hastalardan da trombolitik tedavi alması uygun olan 20 hastaya trombolitik tedavi başlanmıştır. Çalışmamızda, AMI'lü hastalarda protein oksidasyonunu gösteren serum protein karbonil düzeyleri ve lipid peroksidasyonunu gösteren serum malondialdehid (MDA) düzeyleri gibi oksidan parametreler kontrol grubuyla karşılaştırıldığında, anlamlı bir artış olduğu görülmüştür (Şekil 22). Lipid ve protein oksidasyonundaki artış ile antioksidan parametrelerde saptadığımız azalış AMI'lü hastalarda prooksidan ve antioksidan mekanizmalar arasındaki dengenin bozulduğunun bir göstergesidir (151).

Bu çalışmada trombolitik tedaviye başlanan hastalarda reperfüzyon hasarını değerlendirmek için 0., 2. ve 24. saatlerde oksidan ve antioksidan parametrelerdeki değişimler incelenmiştir. Trombolitik tedavi alan olgularda, trombolitik tedavi öncesi (0. saat) ile sonrası 2. saatte ve 24. saatte lipid ve protein oksidasyonu göstergeleri olan MDA ve protein karbonil düzeylerinde anlamlı bir artış tespit edilmiştir. Trombolitik tedavi almayan AMİ'lü olgularda ise anlamlı bir farklılık saptanmamıştır (Tablo 10). Bu bulgular reperfüzyon sırasında üretimi artan serbest oksijen radikalleri nedeniyle lipid ve protein oksidasyonunun arttığını göstermektedir (95). Muzakova ve ark'ı da (148) yaptıkları benzer bir çalışmada trombolitik tedavi uygulanan hastalarda plazma MDA düzeylerinin 90. dakikada arttığını saptamışlardır. Bazı araştırmacılar da, miyokardiyal proteinlerin kardiyak reperfüzyon sırasında okside olduğunu ve bunun da iskemi - reperfüzyon hasarına katkıda bulunabileceğini bildirmişlerdir (152, 153).

Bu çalışmada, AMİ'lü hastalarda serum total sialik asit düzeylerinde reperfüzyondan 2 saat sonra anlamlı bir artış olduğu tespit edilmiştir. Bu anlamlı artışın 24. saatte de devam ettiği görülmüştür. Trombolitik tedavi almayanlarda ise total sialik asit düzeylerindeki değişim anlamlı bulunmamıştır. Benzer şekilde, kardiyak cerrahi altındaki hastalarda reperfüzyonun 10. dakikası içinde total sialik asit düzeylerinde anlamlı bir artış olduğunu gösteren çalışma bulunmaktadır (116). Bu bulgular serum total sialik asit düzeylerinin trombolitik tedavinin başarısının non-invaziv takibinde kullanılabileceğini göstermektedir.

AMİ'lü hastalarda serum total sialik asit düzeylerindeki artışın nedeni, miyokardiyal hücre hasarı nedeniyle, hücre membranından veya hücreden sialik asit salınımının artmasına bağlı olabileceği gibi, sialidaz enzim aktivitesindeki artıştan da ileri gelebilir. Ayrıca, AMİ'de karaciğerden akut faz proteinlerinden bazılarının salınımının artması da bunda rol oynayabilir. Çünkü; glikoprotein yapısında olan akut faz proteinlerinin çoğunun oligosakkarid yan zincirlerinin terminal pozisyonunda sialik asit kalıntıları bulunmaktadır (154). Ayrıca, terminal kısmında sialik asit kalıntısı içeren başka proteinler, lipidler ve DNA da, serbest oksijen radikallerinin hedef molekülleri olabilmektedir. Reperfüzyonun başarılı

olduğu hastalarda üretimleri artan serbest oksijen radikalleri, bu yapılardan sialik asit kalıntılarının ayrılma ve salınımına neden olmaktadır. Benzer şekilde, serbest oksijen radikalleri tarafından LDL'nin yapısındaki sialik asidin uzaklaştırılması da bu artışa katkıda bulunmaktadır. Desialize LDL ise oksidatif değişikliklere daha duyarlı hale gelerek ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynamaktadır (155).

Biyokimyasal kardiyak belirteçler, AMI tanısında ve risk sınıflamasında kullanıldığı gibi, trombolitik tedavinin etkinliğinin non-invaziv izlenmesinde de önemli rol oynayabilir (42, 78).

Bu çalışmada, trombolitik tedaviden sonra plazma GPBB düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu bulunmuştur. Bu artışın nedeni, başarılı trombolitik tedavinin sağladığı reperfüzyon sonrasında üretimleri artan serbest oksijen radikallerinin miyokardiyal hücre membran hasarına yol açması ve bunun sonucunda da kardiyomiyositlerden GPBB salınımının artması olabilir. GPBB, bu özelliği nedeniyle trombolitik tedavinin etkinliğinin non-invaziv olarak değerlendirilmesinde diğer kardiyak belirteçlerle birlikte kullanılabilir. Rabitz ve ark.'ı (76) da AMI'lü hastalarda GPBB düzeylerinin erken reperfüzyon takibinde etkili bir belirteç olarak kullanılabileceğini öne sürmüşlerdir.

Serbest oksijen radikallerinin dokular üzerindeki zararlı oksidatif etkileri antioksidanlar tarafından kontrol edilmektedir. Yapılan çeşitli çalışmalarda, iskemi reperfüzyon hasarına karşı antioksidanların yararlı etkileri olduğu bildirilmesine karşın (156, 157, 158), bazı çalışmalarda ise bu yararlı etkilerin saptanamadığı bildirilmiştir (159, 160). Bu çalışmada AMI'lü hastalarda PON, arilesteraz ve katalaz gibi antioksidan etkili enzimlerin kontrol grubuna göre anlamlı bir azalma gösterdiği bulunmuştur. Özellikle trombolitik tedavi uygulanan hastalarda tedaviden 2 saat sonra katalaz aktivitesinde anlamlı bir azalma saptanmıştır ($p<0.01$). Tedavi almayan olgularda ise bu azalış tespit edilememiştir. Trombolitik tedavi sonrası katalaz aktivitesinde görülen bu azalmanın nedeni, katalaz enziminin reperfüzyon hasarında oluşan hidrojen peroksidi hızla su ve moleküler oksijene parçalamak üzere kullanımının artması olabilir. Bunun yanısıra, üretimleri

artan serbest radikaller de katalaz enziminin inhibisyonuna veya tükenmesine yol açabilir. Katalaz enziminin reperfüzyon hasarı sırasında gelişen oksidatif strese karşı, hücrel savunmada ilk sırada yer aldığı da ileri sürülmüştür (161).

HDL-K' ün bir parçası olan PON enzimi, hem HDL' nin aterosklerozdan koruyucu etkisine katkıda bulunarak, hem de lipoprotein peroksidasyonunu ve LDL-K' ün oksidasyonunu önleyerek ateroskleroza karşı koruyucu bir rol oynamaktadır (162, 163). Yapılan çeşitli çalışmalarda AMI geçiren hastalarda PON ve arilesteraz enzim aktivitesinin daha düşük olduğu gösterilmiştir (164, 165). AKS'un şiddetinin artması ile PON aktivitesinde azalma olduğunu gösteren çalışmalar da vardır (166, 167). Bu çalışmada da AMI'lü hastalarda PON ve arilesteraz aktivitesinin kontrol grubuna göre anlamlı olarak azaldığı bulunmuştur. Trombolitik tedavi alan AMI'lü hastalarda ise özellikle trombolitik tedavi uygulandıktan sonra geç dönemde (24. saatte) serum PON ($p<0.05$) ve arilesteraz ($p<0.01$) aktivitelerindeki azalmanın anlamlı olduğu bulunmuştur. Hasta grubundaki olgularımızın HDL-K ve apo AI düzeylerinin düşük olması PON ve arilesteraz aktivitelerindeki azalmada rol oynayabileceği gibi, trombolitik tedavi sonrası üretimleri artan serbest radikaller de bu antioksidan etkili enzimlerin tüketilmesine ya da inhibisyonuna yol açabilir.

İskemi-reperfüzyon hasarında antioksidan etkili vitaminlerin rolünü araştıran çeşitli çalışmalarda, bazı araştırmacılar trombolitik tedavi uygulanan hastalarda tedavi sonrası 90. dakikada vitamin E ve karoten düzeylerinin anlamlı olarak azaldığını saptamışlar ve bu hastalara trombolitik tedavi öncesi antioksidan vitaminlerin (vit C, E ve β - Karoten) verilmesini önermişlerdir (90).

Bizim yaptığımız çalışmada ise trombolitik tedavi alan AMI'lü hastalarda, serum C ve E vitaminleri ile total karotenoid düzeylerinde tedaviden sonra hem 2. hem de 24. saatlerde anlamlı bir azalma olduğu saptanmıştır. Antioksidan etkili vitamin düzeylerindeki bu azalışın nedeni, reperfüzyon sırasında serbest oksijen radikallerinin üretimindeki artışa bağlı olarak kullanımlarının artması veya inhibisyona uğramaları olabilir. Benzer şekilde, Dhalla ve ark.'ı (161) da endojen

antioksidanların iskemi – reperfüzyon hasarı sonrası anlamlı olarak azaldığını bildirmişlerdir. Gasparetto ve ark.'ı (168) ise AMI'ü geçiren hastalarda antioksidan sistemin vitamin tedavisiyle desteklenmesinin oksidatif stresi azalttığını tespit etmişler ve iskemi reperfüzyon hasarına karşı çeşitli antioksidanların koruyucu etkileri olduğunu ileri sürmüşlerdir. Deney hayvanları üzerinde yapılan bir çalışmada da vitamin E ve alfa-lipoik asitin diete eklenmesi ile *in vivo* olarak iskemi-reperfüzyon hasarı sırasında gelişen lipid peroksidasyonunun azaldığı gözlemlenmiştir (169). Diğer yandan bazı araştırmacılar da vitamin eksikliğinin AMI için bir risk faktörü olabileceğini ileri sürmüşler ve koroner arter hastalığının önlenmesinde antioksidan vitaminlerin verilmesinin yararlı olabileceğini bildirmişlerdir (170, 171). Serdar ve ark'ları ise AKS'lu hastalarda oksidan ve antioksidan parametreleri inceledikleri çalışmalarında, hastalığın şiddeti ile paralel olarak oksidan parametrelerde artış, antioksidan enzim ve vitaminlerde ise azalış tespit etmişlerdir (112).

Sonuç olarak; göğüs ağrısı olan hastalarda tanının erken dönemde konulabilmesi için başvurulacak yöntemler güvenilir ve basit olmalıdır. Böylece erken dönemde tedaviye başlanması mortalite ve morbiditeyi de anlamlı olarak azaltacaktır.

Bu amaçla, miyokardiyal hasarın tespitinde hem erken hem de kesin bir tanı konulmasını sağlayacak biyokimyasal bir belirtece gereksinim duyulmaktadır. Son yıllarda, erken bir tanı belirteci olarak miyogloblin uygun görülmesine karşın, kardiyak troponinler kesin belirteçlerdir. Çalışmamızın sonuçlarına göre, diğer kardiyak belirteçlerle karşılaştırıldığında GPBB'nin hem AMI'lü hem de USAP'lı hastalarda erken dönemde (0.saat) tanısız duyarlılığı, negatif tahmin değeri ve "ROC" eğri altı alanı en yüksek, bunun yanında negatif olabilirlik oranı en düşük belirteç olması nedeniyle erken tanıda kullanılmasını önerebiliriz. Ancak, tanısız özgüllüğünün düşük bulunması nedeniyle GPBB'nin erken dönemde rutin bir tanı aracı olarak kullanılabilmesi için, yüksek tanısız özgüllüğe sahip cTnl ile birlikte değerlendirilmesi daha uygun olabilir. Ancak bu önerileri yapmadan önce GPBB'nin klinik performansının değerlendirildiği daha geniş hasta popülasyonlu

Çalışmaların yapılmasına, hızlı ve otomatize ölçüm metodlarının geliştirilmesine ve araştırılan diğer yeni kardiyak belirteçlerle tanısal yeterliliğini karşılaştıran çalışmaların yapılmasına gerek vardır.

GPBB, reperfüzyon tedavisinin başarisının izlenmesinde ve trombolitik tedavi alan hastaların non-invaziv değerlendirilmesinde de kullanılabilir. Ancak, GPBB'nin trombolitik tedavinin başarisını değerlendirmek amacıyla kullanılabilmesi için, tedavi sonrası daha sık aralıklarla plazma düzeylerinin ölçülerek pik zamanının belirlenmesi ve diğer kardiyak belirteçlerle de karşılaştırılması gerekmektedir. Bu amaçla yeni araştırmaların yapılmasına gereksinim vardır.

Trombolitik tedavi uygulanan AMI'l hastalarda, reperfüzyona bağlı olarak üretimleri artan serbest oksijen radikallerinin yol açtığı hasarın göstergeleri olan lipid peroksidasyonu ürünü (MDA), protein oksidasyon ürünü (protein karbonilleri) ve total sialik asit düzeylerindeki artış, buna karşılık antioksidan enzim ve vitaminlerdeki azalma, oksidan ve antioksidan sistemler arasındaki dengenin bozulduğunu göstermektedir. Bu nedenle, trombolitik tedavi alan AMI'l hastaların tedavi protokollerine antioksidanların eklenmesi önerilebilir. Ayrıca MDA, protein karbonilleri ve total sialik asit düzeyleri trombolitik tedavinin başarisının non-invaziv değerlendirilmesinde de kullanılabilir.

EKLER

1. Etik kurul onay yazısı.

T.C.
ULUDAĞ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU

Toplantı Tarihi: 04 Temmuz 2006

Toplantı Sayısı: 2006-15





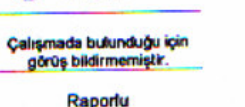
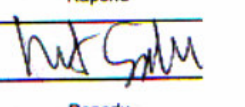
Karar No 24: Fakültemiz Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Doç.Dr.Zehra Serdar ve Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr.Akın Serdar'ın sorumluluğunda yürütülecek olan "Akut Koroner Sendromun Erken Tanısında Glikojen Fosforilaz BB İzoenziminin Rolü İle Trombolitik Tedavinin Oksidan ve Antioksidan Parametrelerde Yol Açtığı Değişimin İncelenmesi" isimli çalışma görüşüldü.

- a) Bu çalışmada, kalp dokusuna spesifik ve kalp kası hücre hasarında kan düzeylerinin erken dönemde arttığı bildirilen Glikojen fosforilaz BB (GPBB) izoenziminin AKS'un (Akut Koroner Sendromu) erken tanısındaki rolünün incelenmesi ve tanıda halen kullanılan diğer parametrelerle karşılaştırılması amaçlanmaktadır.
- b) Dosyada kabul edilebilir bir araştırma protokolu bulunmaktadır.
- c) Dosyada kabul edilebilir bir adet "Bilgilendirilmiş Olur Formu" bulunmaktadır.
- d) Dekanlık tarafından uygun bulunduğu takdirde, çalışmanın yürütüğe konabileceğine usul ve esas yönünden Etik Kurulumuzca müsaade edilmiştir.
- e) Etik Kurul Kararının bir nüshası, Dekanlıktaki Etik kurul dosyasına konmalı, Dekanlıkça uygun görülüyor ise bir nüshası da kendilerine tebliğ edilmelidir.
- f) Etik Kurul tarafından onaylanmış (Etik Kurul kaşesi bulunan) Bilgilendirilmiş Olur Form'larının çalışmada kullanılmasına,
- g) Doç.Dr.Zehra Serdar ve Prof.Dr.Akın Serdar'a Dekanlık onayından sonra çalışmanın yürütüğe konabileceğinin bildirilmesine oybirliği ile karar verildi.

Çalışmadaki Yardımcı Araştırmacılar: Prof.Dr.Melahat Dirican, Doç.Dr.Emre Sarandöl, Uzm.Dr.Erol Armağan, Dr.Aysun Altın, Dr.Ufuk Eryılmaz

Araştırma Yardımcıları: -

ETİK KURUL ÜYELERİ

| Ünvanı, Adı Soyadı, | Etik Kurul Üyelikliği | Uzmanlık Dalı | Çalışma ile ilgili (var/yok) | İmza |
|-----------------------------|-----------------------|------------------------------------|------------------------------|---|
| Prof. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL | Başkan | Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji | Yok |  |
| Prof. Dr. Ayşegül DEMİRHAN | Üye | Deontoloji | Yok |  |
| Prof.Dr. Mine Sibel GÜRÜN | Başkan Yrd. | Farmakoloji ve Klinik Farmakoloji | Yok |  |
| Prof. Dr. Selim Giray NAK | Raportör | İç Hastalıkları (Gastroenteroloji) | Yok |  |
| Prof. Dr. Fahir ÖZKALEMKAŞ | Üye | İç Hastalıkları (Hematoloji) | Yok | İzinli |
| Prof.Dr.İrfan KIRIŞTIOĞLU | Üye | Çocuk Cerrahisi | Yok |  |
| Doç.Dr.Gülâydan FILİZ | Üye | Patoloji | Yok | Raporlu |
| Doç.Dr.Zehra SERDAR | Üye | Biyokimya | Var | Çalışmada bulunduğu için görüş bildirmemiştir. |
| Doç.Dr.Betül Berrin SEVINİR | Üye | Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları | Yok | Raporlu |
| Doç.Dr.Davit SABA | Üye | Kalp Damar Cerrahisi | Yok |  |
| Avukat Murat GÜNEY | Üye | Hukuk Müşaviri | Yok | Raporlu |

B.30.2.ULU.0.01.00.01.02.020/ 6892

Etik Kurul Kararı.

12 Temmuz 2006

Sayın
Doç.Dr.Zehra SERDAR
Biyokimya Anabilim Dalı
Öğretim Üyesi

Fakültemiz Etik Kurulunun 04 Temmuz 2006 tarih ve 2006-15/24 nolu karar ile usul ve esas yönünden uygun görülen "**Akut Koroner Sendromun Erken Tanısında Glikojen Fosforilaz BB İzoenziminin Rolü İle Trombolitik Tedavinin Oksidan ve Antioksidan Parametrelerde Yol Açtığı Değişimin İncelenmesi**" isimli çalışmanız Dekanlığımızca da uygun görülmüştür.

Bilgilerinizi ve gereğini rica ederim.


Prof. Dr. Müfit PARLAK
Dekan

EK:
-Etik Kurul Kararı (2 adet)
-Bilgilendirilmiş Olur Formu (1 adet)

KAYNAKLAR

1. Christenson RH, Azzazy HM. Biochemical markers of the acute coronary syndromes. Clin Chem. 1998; 44: 1855 – 1864.
2. Onat A, Albayrak S, Karabulut A ve ark. TEKHARF 2006 taramasında ölüm ve koroner olaylar: Kadınlarda mortalitede azalma, koroner kalp hastalığı genel prevalansında artma. Türk Kardiyol Dern Arş 2007; 35:149 - 153 .
3. Pehlivanoğlu S, Binici G. Koroner arter hastalığında primer ve sekonder korunma “yaşam şeklinin değiştirilmesi” In: Binici G, Can L, K lt rsoy H (ed) ve ark. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma Birinci baskı, İstanbul; Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş. 2001; 231 – 285.
4. Onat A. Ulusal Kalp Sağlığı Politikası Kalp – Damar Hastalıklarından Korunma Stratejileri. Türk Kardiyol Dern Arş. 2004; 32: 596 – 602.
5. Woo KS, Chook P, Lolin YI et al. Hyperhomocysteinemia is risk factor for endothelial dysfunction in humans. Circulation 1997; 96: 2542 – 2544.
6. Stampfer MJ, Malinow MR, Willent WC, Newcomer LM, Upson B, Ullmann D, Tishler PV, Hennekens CH. A prospective study of plasma homocysteine and risk of myocardial infarction in US physicians. JAMA 1992; 268: 877 – 881.
7. Stampfer MJ, Malinow MR. Can lowering homocysteine levels reduce cardiovascular risk ?. N Engl J Med 1995; 332: 328 – 329.
8. Soydan İ. Yangı (inflamasyon) ve ateroskleroz In: Binici G, Can L, K lt rsoy H (ed) ve ark. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma Birinci baskı, İstanbul; Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş., 2001; 67 – 175.
9. Guo HC, Chapman MJ, Bruckert E, Farriaux JP, De Gennes JL. Lipoprotein (a) in homozygous hypercholesterolemia: density profile, particle heterogeneity and apolipoprotein (a) phenotype. Atherosclerosis 1991; 86: 69 – 83.
10. Beisiegel U, Niendorf A, Wolf K, Rablin T, Rath M. Lipoprotein (a) in the arterial wall. Eur Heart J. 1990; 11: 174 – 183.
11. Thompson SG, Fechrup C, Squire E, Heysa U, Breithard G, Van De Loo JCV, Kienast J. Antithrombin III and Fibrinogen as Predictors of Cardiac Events in Patients With Angina Pectoris Arterioscler Thromb Vasc Biol. 1996; 16: 357 – 362.

12. Meade TW. Fibrinogen and other clotting factors in cardiovascular disease. In: Francis RB Jr, ed. Atherosklerotic vascular disease, hemostasis and endothelial function. New York: Marcel Dekker, 1992: 1 – 34.
13. Meade TW, Ruddock V, Stirling Y, et al. Fibrinolytic activity, clotting factors and long – term incidence of ischaemic heart disease in the Northwick Park Heart Study. *Lancet* 1993; 342: 1076 – 1081.
14. Miller GJ. Hemostasis and cardiovascular risk: The British and European experience. *Arch Pathol Lab Med* 1992; 116: 1318 – 1323.
15. Tousoulis D, Antoniadou C, Bosniakou E et al. Differences in inflammatory and thrombotic markers between unstable angina and acute myocardial infarction. *Int J Cardiol.* 2007; 115 (2): 203 – 207.
16. Thaulow E, Erikssen J, Sandvik L, Stormorken H, Cohn PF. Blood platelet count and function are related to total and cardiovascular health in apparently health men. *Circulation* 1991; 84: 613 – 617.
17. Elwood PC, Renaud S, Sharp DS, Beswick AD, O'Brien JR, Yarnell JW. Ischaemic heart disease and platelet aggregation. The Caerphilly Collaborative Heart Disease Study. *Circulation* 1991; 83: 38 – 44.
18. Hoffman RM, Garewall HS. Antioxidants and the prevention of coronary heart disease. *Arch Intern Med.* 1995; 155: 241 – 248.
19. Wu D, Kago T, Martin KR, Meydani M. Effect of vitamin E on human aortic cell production of chemokines and adhesion to monocytes. *Atherosclerosis* 1999; 147: 297 – 307.
20. Kamineneni R, Alpert JS. Acute coronary syndromes: initial evaluation and risk stratification. *Prog Cardiovasc Dis.* 2004; 46(5): 379 – 392.
21. Alpman A, Oral D. Akut miyokard infarktüsü. In: İliçin G, Ünal S, Biberöğlü K, Akalın S, Süleymanlar G, Erol Ç (ed). *Kardiyovasküler Hastalıklar*. Birinci baskı, Ankara; Güneş Kitabevi Ltd. Şti., 1996; 322 – 340.
22. Holvoet P. Endothelial dysfunction, oxidation of low – density lipoprotein and cardiovascular disease. *Thromb Haemostasis* 1999; 3(4): 287 – 293.
23. Heinecke JW. Oxidants and antioxidants in the pathogenesis of atherosclerosis: implications for the oxidized low – density lipoprotein hypothesis. *Atherosclerosis* 1998; 141: 1 – 15.
24. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi In: Binici G, Can L Kültürsoy H (ed) ve ark. *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma* Birinci baskı, İstanbul; Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş. 2001; 31 – 61.

25. Farugi RM, Di Corleto PE. Mechanisms of monocyte recruitment and accumulation. *Br Heart J*. 1993; 69: 19 – 29.
26. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture; Mechanisms Leading to Myocardial Infarction: Insights From Studies of Vascular Biology. *Circulation* 1994; 90 (4): 2126 – 2146.
27. Davies MJ, Thomas AC. Plaque fissuring-the cause of acute myocardial infarction, sudden ischemic death and crescendo angina. *Br Heart J* 1985; 53: 363 – 373.
28. Gibbons RJ, Chatterjee K, Daley J, et al. ACC/AHA/ ACP-ASIM guidelines for the management of patients with chronic stable angina: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on Management of Patients With Chronic Stable Angina). *J Am Coll Cardiol* 1999; 33: 2092 – 2197.
29. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(3): 959- 969.
30. Hamm CW, Bertrand M, Braunwald E. Acute coronary syndrome without ST elevation: implementation of new guidelines. *The Lancet* 2001; 358: 1533 – 1538.
31. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1087 – 1092.
32. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707 – 713.
33. Brush JE, Brand DA, Acampora D, Chalmer B, Wackers FJ. Use of the initial electrocardiogram to predict in-hospital complications of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1985; 312(18): 1137 – 1141.
34. Pozen MW, D'Agostino RB, Selker HP, Sytkowski PA, Hood WB. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 310(20): 1273 – 1278.
35. Sekler HP, Griffith JL, D'Agostino RB. A time – insensitive predictive instrument for acute myocardial infarction mortality: A multicenter study. *Med Care* 1991; 29: 1196 – 1211.

36. Mc Carthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: A review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 365 – 373.
37. Mc Queen MJ, Holder D, El-Maraghi NR. Assessment of the accuracy of serial electrocardiograms in the diagnosis of myocardial infarction *Am Heart J*. 1983; 105 (2): 258 – 261.
38. Apple FS, Alan HB. Wu, Mair J et al. Future biomarkers for detection of ischemia and risk stratification in acute coronary syndrome. *Clin Chem* 2005; 51(5): 810 – 824.
39. Casey PE. Markers of myocardial injury and dysfunction. *AACN Clin Issues* 2004; 15: 547 – 557.
40. Scirica BN, Morrow BA. Troponins in acute coronary syndromes. *Semin Vasc Med* 2003; 3: 363 – 374.
41. Achar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary syndrome. *Am Fam Physician* 2005; 72: 119 – 126.
42. Karras DJ, Kane DL. Serum markers in the emergency department diagnosis of acute myocardial infarction. *Emerg Med Clin North Am* 2001;19: 321 – 337.
43. Adams J, Abendschein DS, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury: is MB the choice for the 1990's? *Circulation* 1993; 88: 750 – 763.
44. Davies MJ, Thomas A. Thrombosis and acute coronary artery lesions in sudden cardiac ischemic death. *N Engl J Med* 1984; 310: 1137 – 1140.
45. Kolodgie FD, Virmani R, Burke AP, Farb A, Weber DK, Kutys R, Fim AV, Gold HK. Pathologic assessment of the vulnerable human coronary plaque. *Heart* 2004; 90:1385 – 1391.
46. Gotlieb AI. Atherosclerosis and acute coronary syndromes. *Cardiovasc Pathol* 2005; 14: 181 – 184.
47. Crowther MA. Pathogenesis of Atherosclerosis. *American society of hematology* 2005; 1: 436 – 441.
48. Ritchie ME. Nuclear factor-kappa B is selectively and markedly activated in humans with unstable angina pectoris. *Circulation* 1998; 98:1707 – 1713.
49. Rus HG, Niculescu F, Vlaicu R. Tumor necrosis factor-alpha in human arterial wall with atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1991; 89: 247–254.

50. Iversen PO, Nicolaysen A, Kvernebo K, Benestad HB, Nicolaysen G. Human cytokines modulate arterial vascular tone via endothelial receptors. *Pflugers-Arch.* 1999; 439 (1-2): 93 – 100.
51. Yudkin JS, Kumari M, Humphries SE, Mohamed-Ali V. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: is interleukin-6 the link? *Atherosclerosis* 2000; 148: 209 – 214.
52. Holvoet P. Oxidative modification of low-density lipoproteins in atherothrombosis. *Acta Cardiol* 1998; 53: 253 – 260.
53. Takahiko N, Ueda M, Haze K et al. Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 2894 –2900.
54. Forman MB, Virmani R, Puett DW. Mechanisms and therapy of myocardial reperfusion injury. *Circulation* 1990; 81(4): 69 – 78.
55. Thompson MM, Squire IB. Matrix metalloproteinase-9 expression after myocardial infarction: physiological or pathological. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 495 – 498.
56. Blankenberg S, Rupprecht HJ, Poirier O, et al. Plasma concentrations and genetic variation of matrix metalloproteinase 9 and prognosis of patients with cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 107: 1579 – 1585.
57. Davies MJ, Gordon JL, Gearing AJ. The expression of the adhesion molecules ICAM-1, VCAM-1, PECAM, and E-selectin in human atherosclerosis. *J Pathol.* 1993; 171(3): 223 – 229.
58. Mach F, Schönbeck U, Sukhova GK, Bourcier T, Bonnefoy JY, Pober JS, Libby P. Functional CD40 ligand is expressed on human vascular endothelial cells, smooth muscle cells, and macrophages: implications for CD40-CD40 ligand signaling in atherosclerosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1997; 94:1931–1936.
59. Tjwa M, Luttun A, Autiero M, Carmeliet P. VEGF and PlGF: two pleiotropic growth factors with distinct roles in development and homeostasis. *Cell Tissue Res* 2003; 314: 5 – 14.
60. Heeschen C, Dimmeler S, Fichtlscherer S, Hamm CW, Berger J, Simoons ML, Zeiher AM. Prognostic value of placental growth factor in patients with acute chest pain. *JAMA* 2004; 291: 435 – 441.
61. Lawrence JB, Oxving C, Overgaard Mt et al. The insulin-like growth factor (IGF)-dependent IGF binding protein-4 protease secreted by human fibroblasts is pregnancy-associated plasma protein-A. *Proc Nat Acad Sci U S A* 1999; 96: 3149 – 3153.

62. Qin QP, Laitinen P, Majamaa-Voltti K, Eriksson S, Kumpula EK, Pettersson K. Release patterns of pregnancy associated plasma protein A (PAPP-A) in patients with acute coronary syndromes. *Scand Cardiovasc J* 2002; 36 : 358 – 361.
63. Liuzzo G, Biasucci LM, Gallimore JR, Grillo RL, Rebuffi AG, Pepys MB, Maseri A. The prognostic value of CRP and serum amyloid A protein in severe unstable angina. *N Eng J Med* 1994, 331: 417 – 424.
64. Lagrand WK, Visser CA, Hermens WT, Niessen HW, Verheugt FW, Wolbink GJ, Hack CE. C-reactive protein as a cardiovascular risk factor: more than an epiphenomenon? *Circulation* 1999; 100: 96 – 102.
65. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. Novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia —a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311 – 315.
66. Bar-Or D, Curtis G, Rao N, Bampos N, Lau E. Characterization of the Co²⁺ and Ni²⁺ binding amino-acid residues of the N-terminus of human albumin. *Eur J Biochem* 2001; 268: 42 – 47.
67. Christenson RH, Duh SH, Sanhai WR et al. Characteristics of an albumin cobalt binding test for assessment of acute coronary syndrome patients: a multicentric study. *Clin Chem* 2001; 47: 464 – 470.
68. Aslan D, Apple FS. Ischemia modified albumin: clinical and analytical update. *Lab Med* 2004; 35: 1 – 5.
69. Wu AHB. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *MLO Med Lab Obs* 2003; 6: 36 – 40.
70. Kleinfeld AM, Prothro D, Brown D, Davis Rc, Richierie GV, DeMaria A. Increases in serum unbound free fatty acid concentrations following coronary angioplasty. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1350 – 1354.
71. Alhasmi JA. Diagnostic accuracy of a bedside qualitative immunochromatographic test for acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med*. 2006; 24: 149 – 155.
72. Van Nieuwenhoven FA, Kleine AH, Wodzig WH et al. Discrimination between myocardial and skeletal muscle injury by assessment of the plasma ratio of myoglobin over fatty acid-binding protein. *Circulation* 1995; 92(10): 2848 – 2854.
73. Wu AHB, Crosby P, Fagen G et al. Ischemia modified albumin, free fatty acids, whole blood choline, B-type natriuretic peptide, glycogen phosphorylase BB, and cardiac troponin. In: Wu AHB, ed. *Cardiac markers*. Totowa, NJ: Humana Press, 2003; 259 – 278.

74. Peetz D, Post F, Schinzel H, et al: Glycogen phosphorylase BB in acute coronary syndromes. *Clin Chem Lab Med* 2005; 43: 1351 – 1358.
75. Mair J: Glycogen phosphorylase isoenzyme BB to diagnose ischaemic myocardial damage. *Clin Chim Acta* 1998; 272: 79 – 86.
76. Rabitzsch G, Mair J, Lechleitner P, et al: Immunoenzymometric assay of human glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of ischemic myocardial injury. *Clin Chem* 1995; 41: 966 – 978.
77. Krause EG, Hartwig A, Rabitzsch G: On the release of glycogen phosphorylase from heart muscle: Effect of substrate depletion, ischemia and of imipramine. *Biomed Biochim Acta* 1989; 48: 77 – 82.
78. Krause EG, Rabitzsch G, Noll F, Mair J, Puschendorf B: Glycogen phosphorylase isoenzyme BB in diagnosis of myocardial ischaemic injury and infarction. *Mol Cell Biochem* 1996; 160: 289 – 295.
79. Schulze W, Krause EG, Wollenberger A: On the fate of glycogen phosphorylase in the ischemic and infarcting myocardium. *J Mol Cell Cardiol* 1971; 2: 241 – 251.
80. Mair J, Puschendorf B, Smidt J, Lechleitner P, Dienstl F, Noll F, Krause EG, Rabitzsch G. Early release of glycogen phosphorylase in patients with unstable angina and transient ST-T alterations. *Br Heart J* 1994; 72: 125 – 127.
81. Mair P, Mair J, Krause EG, Balogh D, Puschendorf B, Rabitzsch G: Glycogen phosphorylase isoenzyme BB mass release after coronary artery bypass grafting. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1994; 32: 543 – 547.
82. Alexander RW. Akut Miyokardial İnfarktusu Hastaların Tanı ve Tedavisi In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, O’rourke RA, Roberts R, Sonnenblich AH. *Hurst Kalp Hastalıkları El Kitabı Dokuzuncu baskı. İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri* 2001: 161 – 213.
83. Kayaalp O. Antitrombotik İlaçlar: Antikoagulan İlaçlar, Antitrombotik İlaçlar ve Fibrinolitik Tedavi In: O. Kayaalp (ed). *Tıbbi Farmakoloji, Dördüncü baskı, Ankara; Feryal Matbaacılık, 1988; 1323 – 1364.*
84. Türk Kardiyoloji Derneği 1996 TKD Akut Miyokard İnfarktüsünde Trombolitik Tedavi Klavuzu.
85. Serdar OA, Yeşilbursa D, Kazazoğlu AR ve ark. Trombolitik tedavi ve olgularımız *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi* 2001; 1: 1 – 7.
86. Fox KA: Management of acute coronary syndromes: an update. *Heart* 2003; 90: 698 – 706.

87. The TIMI. Study Group Thrombolysis in Myocardial Infarction (TIMI) trial. Phase I findings. *N Engl J Med* 1985; 312: 932 – 936.
88. Zabel M, Hohnloser SH, Koster V, Prinz M, Kasper W, Just H. Analysis of creatine kinase, CK-MB, myoglobin, and troponin T time–activity curves for early assessment of coronary artery reperfusion after intravenous thrombolysis. *Circulation* 1993; 87: 1542 – 1550.
89. Miyata M, Abe S, Arima S et al. Rapid diagnosis of coronary reperfusion by measurement of myoglobin level every 15 min in acute myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23: 1009 – 1015.
90. Muzakova V, Kandar R, Vojtisek P et al. Antioxidant vitamin levels and glutathione peroxidase activity during ischemia/reperfusion in myocardial infarction *Physiol Res* 2001; 50: 389 – 396.
91. Davies SW, Ranjadayalan K, Wickens DG, Dormandy TL, Timmis AD. Lipid peroxidation associated with successful thrombolysis. *Lancet* 1990; 335: 741 – 743.
92. Young IS, Purvis JA, Lightbody JH, Adgey AJ, Trimble Er. Lipid peroxidation and antioxidant status following thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 1993; 14: 1027 – 1033.
93. Grech ED, Dodd NJF, Bellamy CM, Perry RA, Morrison WL, Ramsdale DR. Free-radical generation during angioplasty reperfusion for acute myocardial infarction. *Lancet* 1993; 341: 990 – 992.
94. Ambrosio G, Tritto I. How important is oxidative stress in ischemia, reperfusion, and heart failure? *Dialog Cardiovasc Med* 1998; 3: 25 – 31.
95. Levy Y, Bartha P, Amotz A, Brook JG, Dankner G, Lin S, Hammerman H. Plasma antioxidants and lipid peroxidation in acute myocardial infarction and thrombolysis. *J Am Coll Nutr.* 1998; 17(4): 337 – 341.
96. Demircan G, Dıraman E, Demircan S. Kalp hastalıklarında oksidatif stresin rolü *Türk Kardiyol Dern Arş* 2005; 33: 488 – 492.
97. Bolli R. Mechanism of myocardial “stunning”. *Circulation* 1990; 82: 723 – 738.
98. Southorn PA, Powis G. Free radicals in medicine. I. Chemical nature and biologic reactions. *Mayo Clin Proc* 1988; 63(4): 381 – 389.
99. Laguerre M, Lecomte J, Villeneuve P. Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: existing methods, new trends and challenges. *Prog Lipid Res.* 2007 Sep; 46(5): 244 – 282.

100. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl Med* 1992; 326: 310 – 318.
101. Nand N, Budhiraja N, Singh GP, Sharma M, Aggarwal HK. Lipid peroxidation and vitamin E in ischemic heart disease. *J Assoc Physicians India* 1997; 45: 839 – 842.
102. Coughlan JG, Flitter WD, Holley AE, Norell M, Mitchell AG, Ilesley CD, Slater TF. Detection of free radicals and cholesterol hydroperoxides in blood taken from the coronary sinus of man during percutaneous transluminal coronary angioplasty. *Free Rad Res Comm* 1991; 14: 403 – 417.
103. Kayalı R, Çakatay U. Basic mechanisms of protein oxidation. *Cerrahpaşa J Med* 2004; 35: 83 – 89.
104. Berlett BS, Stadtman ER. Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *J Biol Chem* 1997; 272: 203 – 213.
105. Stadtman ER, Levine RL. Free radical-mediated oxidation of free amino acids and amino acid residues in proteins. *Amino Acids*, 2003; 25: 207 – 218.
106. Shacter E. Quantification and significance of protein oxidation in biological samples. *Drug Metab Rev* 2000; 32: 307 – 326.
107. Davies MJ, Fu S, Wang H, Dean RT. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Radic Biol Med* 1999; 27: 1151 – 1163.
108. Dean RT, Fu S, Stocker R, Davies MJ. Biochemistry and pathology of radical – mediated protein oxidation *Biochem J* 1997; 324: 1 – 18.
109. Stadtman ER, Levine RL. Protein oxidation . *Ann N Y Acad Sci* 2000; 899: 191 – 208.
110. Halliwell B, Gutteridge JM, Cross CE. Free radicals, antioxidants and human disease: where are we now? *J Lab Clin Med* 1992; 119: 598 – 620.
111. Skvarilova M, Bulava A, Stejskal D, Adamovska S, Bartek J. Increased level of advanced oxidation products (AOPP) as a marker of oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Biomed Pap* 2005; 149: 83 – 87.
112. Serdar Z, Serdar A, Altın A, Eryılmaz U, Albayrak S. The relation between oxidant and antioxidant parameters and severity of acute coronary syndromes. *Acta Cardiol* 2007; 62(4): 373 – 380.

- 113.** Srinivasan KN, Pugalendi KV, Sambandam G, Ramakrishna RM, Krishnan S, Venugopal PM. Comparison of glycoprotein components, tryptophan, lipid peroxidation and antioxidant in borderline and severe hypertension and myocardial infarction. *Clin Chim Acta* 1998; 275 : 197 – 203.
- 114.** Nigam PK, Narain VS, Kumar A. Sialic acid in cardiovascular diseases *Indian Journal of Clinical Biochemistry* 2006; 21(1): 54 – 61.
- 115.** Lindberg G, Rastam L, Gullberg B, Lundblad A, Nilsson-Ehle P, Hanson BS. Serum concentrations of total sialic acid and sialoglycoproteins in relation to coronary heart disease risk markers. *Atherosclerosis* 1993; 103: 123 – 129.
- 116.** Berkan O, Sagban M. Sialic acid or troponin T to detect perioperative myocardial damage in patients undergoing elective coronary artery bypass grafting *Circ J* 2002; 66: 1019 – 1023.
- 117.** Allain P, Olivier E, Le Bouil A, Benoit C, Geslin P, Tadei A. Increase of sialic acid concentration in the plasma of patients with coronary disease. *Presse Med* 1996; 25: 96 – 98.
- 118.** Gökmen SS, Kılıçlı G, Özçelik F, Gülen S. Serum total and lipid – bound sialic acid levels following acute myocardial infarction. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 1249 – 1255.
- 119.** Abrescia P, Golino P. Free radicals and antioxidants in cardiovascular diseases. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2005; 3(1): 159 – 171.
- 120.** Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 104: 365 – 372.
- 121.** Petersen SV, Enghild JJ. Extracellular superoxide dismutase: structural and functional considerations of a protein shaped by two different disulfide bridge patterns. *Biomed Pharmacother* 2005; 59 (4): 175-182.
- 122.** Fita JM. The active center of catalase. *J Mol Biol* 1985; 185: 21 – 37.
- 123.** Bompard GJ, Prevot DS, Bascands JL. Rapid automated analysis of glutathione reductase, peroxidase, and s-transferase activity. *Clin Biochem* 1990; 23: 501 – 504.
- 124.** Billecke S, Draganov D, Counsell R, Stetson P, Watson C, Hsu C, La Du BN. Human serum paraoxonase (PON1) isozymes Q and R hydrolyze lactones and cyclic carbonate esters. *Drug Metab Dispos* 2000; 28(11): 1335 – 1342.

125. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL. Paraonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581 – 1590.
126. Ng CJ, Shih DM, Hama SY, Villa N, Navab M, Reddy ST. The paraonase gene family and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med* 2005; 38: 153 – 163.
127. Krajcovicova-Kudlackova M, Paukova V, Bacekova M, Dusinska M. Lipid peroxidation in relation to vitamin C and vitamin E levels. *Cent Eur J Public Health* 2004; 12(1): 46 – 48.
128. Robert FC. Vitamin C: the nontoxic, nonrate-limited, antioxidant free radical scavenger . *Med Hypotheses* 1985; 18: 61 – 77.
129. Gutteridge JMC. Lipid peroxidation and antioxidants as biomarkers of tissue damage. *Clin Chem.* 1995; 41: 1819 – 1828.
130. Sethi R, Takeda N, Nagano M, Dhalla NS. Beneficial Effects of Vitamin E Treatment in Acute Myocardial Infarction. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2000; 5(1): 51 – 58.
131. Di Mascio P, Murphy ME, Sies H. Antioxidant defense systems: the role of carotenoids, tocopherols, and thiols. *Am J Clin Nutr* 1991; 53: 194 – 200.
132. Grundy SM. Hiperlipidemini tanı ve tedavisi. In: Alexander RW, Schlant RC, Fuster V, O'Rourke RA, Sonnenblick EH. *Hurst Kalp Hastalıkları El Kitabı Dokuzuncu baskı.* İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri 2001: 125 – 152.
133. Young IS, Trimble ER. Measurement of malondialdehyde in plasma by high performance liquid chromatography with fluorimetric detection. *Ann Clin Biochem* 1991; 28: 504 – 508.
134. Reznick AZ, Packer L. Oxidative damage to proteins: Spectrophotometric method for carbonyl assay. *Methods Enzymol* 1994; 233: 357 – 363.
135. Sydow G. A simplified quick method for determination of sialic acid in serum. *Biomed Biochem Acta* 1985; 44: 1721.
136. Eckerson HW, Wyte CM, La Du BN. The human serum paraonase/arylesterase polymorphism. *Am J Hum Genet.* 1983; 35: 1126 – 1138.
137. Goth L. A simple method for determination of serum catalase activity and revision of reference range. *Clin Chim Acta.* 1991; 196: 143 – 151.
138. Mc Cormick DB, Greene HL. Tietz Text Book of Clinical Chemistry. In: Burtis CA, Ashwood ER (eds). *Vitamins.* 3rd edition. Philadelphia: WB. Saunders Co. 1999: 999 – 1029.

139. Teissier E, Walters-Laporte E, Duhem C, Luc G, Fruchart JC, Duriez P. Rapid quantification of α -tocopherol in plasma and low- and high density lipoproteins. *Clin Chem* 1996; 42(3): 430 – 435.
140. Nethononda MR, Essop MR, Mbewu AD, Galpin JS. Coronary artery disease and risk factors in black South Africans- a comparative study. *Ethn Dis* 2004; 14(4): 515 – 519.
141. Hennekens CH. Risk factors for coronary heart disease in women. *Cardiol Clin* 1998; 16(1): 1 – 8.
142. Rosengren A, Wallentin L, Simoons M, Gitt AE, Behar S, Battler A, Hasdai D. Cardiovascular risk factors and clinical presentation in acute coronary syndromes. *Heart* 2005; 91: 1141 – 1147.
143. Richter F, Bohme HJ, Hofmann E. Changes of glycogen phosphorylase isozyme pattern, in rat tissues during pre- and postnatal development. *Biomed Biochim Acta* 1988; 47: 743 – 752.
144. Lee YW, Kim HJ, Cho YH, Jhin HB, Choi TY, Lee YK. Application of albumin-adjusted ischemia modified albumin index as an early screening marker for acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2007; 384: 24 – 27.
145. Alhadi HA, Fox KA. Do we need additional markers of myocyte necrosis: the potential value of heart fatty-acid binding protein. *QJM* 2004; 97:187 – 198.
146. Simoons ML: Risk -Benefit of Thrombolysis. *Cardiol Clin* 1995; 13: 347 – 354.
147. Taşkıran A, Eskiocak S, Ege T, Duran E, Gülen Ş. Koroner Bypass Operasyonunda Miyokard Doku Hasarının ve Oksidan Stresin Araştırılması. *Turk J Biochem* 2004; 29 (2):193 – 198.
148. Muzakova V, Kandar R, Vojtisek P, Skalicky J, Cervinkova Z. Selective antioxidant enzymes during ischemia/reperfusion in myocardial infarction. *Physiol Res* 2000; 49: 315 – 322.
149. Chevion M, Berenshtein E, Stadtman ER. Human studies related to protein oxidation: Protein carbonyl content as a marker of damage. *Free Rad Res* 2000; 33: 99 – 108.
150. Grune T, Reinheckel T, Davies KJ. Degradation of oxidized proteins in mammalian cells. *FASEB J* 1997; 11: 526 – 534.

- 151.** Devasagayam TP, Tilak JC, Bolor KK, Sane KS, Ghaskadbi SS, Lele RD. Free radicals and antioxidants in human health: current status and future prospects. *J Assoc Physicians India* 2004; 52: 794 – 804.
- 152.** Tatarikova Z, Kaplan P, Matejovicova M, Lehotsky J, Dobrota D, Flameng W. Effect of ischemia and reperfusion on protein oxidation in isolated rabbit hearts. *Physiol Res* 2005; 54: 185 – 191.
- 153.** S.R. Powell, E.M. Gurzenda, M.A. Wingertzahn and R.A. Wapnir, Promotion of copper excretion from the isolated perfused rat heart attenuates post-ischemic cardiac oxidative injury. *Am. J. Physiol.* 1999; 277: 956 – 962.
- 154.** Crook M, Haq M, Haq S, Tutt P. Plasma sialic acid and acute phase proteins in patients with myocardial infarction. *Angiology* 1994; 45: 709 - 715.
- 155.** Millar JS. The sialylation of plasma lipoproteins. *Atherosclerosis* 2001; 154: 1 – 13.
- 156.** Miwa K, Igawa A, Nakagawa K, Hirai T, Inoue H. Consumption of vitamin E in coronary circulation in patients with variant angina. *Cardiovasc Res* 1999; 41: 291 – 298.
- 157.** Persad S, Takeda S, Panagia V, Dhalla NS. β -adrenoceptor-linked signal transduction in ischemic-reperfused heart and scavenging of oxyradicals. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29; 545 – 558.
- 158.** Price JE, Fowkes FG. Antioxidant vitamins in the prevention of cardiovascular disease. The epidemiological evidence. *Eur Heart J* 1997; 18: 719 – 727.
- 159.** Marchioli R. Antioxidant vitamins and prevention of cardiovascular disease: laboratory, epidemiological and clinical trial data. *Pharmacol Res* 1999; 40: 227 – 238.
- 160.** Tribble DL. AHA Science Advisory. Antioxidant consumption and risk of coronary heart disease: emphasis on vitamin C, vitamin E, and beta-carotene: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 99: 591 – 595.
- 161.** Dhalla NS, Elmoselhi AB, Hata T, Makino N. Status of myocardial antioxidants in ischemia-reperfusion injury. *Cardiovasc Res* 2000; 47: 446 – 456.
- 162.** Mackness B, Durrington PN, Mackness MI. Human serum paraoxonase. *Gen Pharmacol* 1998; 31: 329 – 336.
- 163.** Navab M, Hama-Levy S, Van Lenten BJ. Oxidized LDL induces an increased apolipoprotein J / PON ratio. *J Clin Invest* 1997; 99: 2005 – 2019.

- 164.** Göçmen AY, Gümüşlü S, Semiz E. Association between paraoxonase-1 activity and lipid peroxidation indicator levels in people living in the Antalya region with angiographically documented coronary artery disease. *Clin Cardiol* 2004; 27(7): 426 – 430.
- 165.** Mackness B, Davies GK, Turkie W, Lee E, Roberts DH, Hill E, Roberts C, Durrington PN, Mackness MI. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype ? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21(9):1451 – 1457.
- 166.** Yesilbursa D, Serdar Z, Dirican M, Serdar A, Gullulu S, Cordan J. Susceptibility of apolipoprotein B-containing lipoproteins to oxidation and antioxidant status in acute coronary syndromes. *Clin Cardiol* 2000; 23: 655 – 658.
- 167.** Kabaroglu C, Mutaf I, Boydak B, Ozmen D, Habif S, Erdener D, Parildar Z, Bayindir O. Association between serum paraoxonase activity and oxidative stress in acute coronary syndromes. *Acta Cardiol* 2004; 59: 606 – 611.
- 168.** Gasparetto C, Malinverno A, Culacciati D, Gritti D, Prosperini PG, Specchia G, Ricevuti G. Antioxidant vitamins reduce oxidative stress and ventricular remodeling in patients with acute myocardial infarction. *Int J Immunopathol Pharmacol* 2005; 18: 487 – 496.
- 169.** Coombes JS, Powers SK, Demirel HA et al. Effect of combined supplementation with vitamin E and alpha-lipoic acid on myocardial performance during in vivo ischaemia-reperfusion. *Acta Physiol Scand* 2000; 169: 261 – 269.
- 170.** Herbaczynska-Cedro K, Kosiewicz-Wasek B, Cedro K, Wasek W, Panczenko-Kresowska B, Wartanowicz M. Supplementation with vitamins C and E suppresses leukocyte oxygen free radical production in patients with myocardial infarction. *Eur Heart J* 1995; 16: 1044 – 1049.
- 171.** Singh RB, Niaz MA, Sharma JP, Kumar R, Bishnoi I, Begom R. Plasma levels of antioxidant vitamins and oxidative stress in patients with acute myocardial infarction. *Acta Cardiol* 1994; 49: 441 – 452.

TEŞEKKÜRLER

Uzmanlık eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini hiçbir zaman esirgemeyen, eğitimim ve tezimin hazırlanmasındaki katkılarından dolayı değerli hocam ve tez danışmanım Doç. Dr. Zehra SERDAR'a şükranlarımı ve saygılarımı sunarım. Biyokimya Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Melahat DİRİCAN'a, bilgi ve deneyimlerini paylaşarak zamanlarını ve emeklerini harcayan kürsümüzün tüm öğretim üyelerine teşekkürlerimi sunarım.

Tezimi hazırlamamdaki destekleri için Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Osman Akın SERDAR'a, değerli katkıları ve desteklerinden dolayı Araştırma Görevlisi Dr. Gökhan BİLGİLİ'ye, istatistiksel analizlerin yapılmasındaki katkılarından dolayı Araştırma Görevlisi Güven ÖZKAYA'ya teşekkür ederim.

Beraber görev yaptığım dostluklarını, arkadaşlıklarını unutmayacağım sevgili iş arkadaşlarıma ve ayrıca Uludağ Üniversitesi Tıbbi Tahliller, Eğitim ve Araştırma Merkez ve Acil Laboratuvarı teknisyenlerine ve elemanlarına, yardımları ve destekleri için teşekkür etmeyi bir borç bilirim.

Hiçbir zaman sevgi ve desteğini esirgemeyen anneme , babama, kardeşlerime ve eşime, ayrıca mutluluk kaynağım kızım Nisa ve oğlum Berke'ye teşekkür eder ve sevgilerimi sunarım.

Son olarak bu çalışmaya katılmayı kabul eden tüm kişilere teşekkür ederim.

ÖZGEÇMİŞ

1973 yılında Bursa Karacabey’de doğdum. İlkokulu Karacabey Cumhuriyet İlköğretim okulunda, ortaokul ve liseyi Bursa Kız Lisesinde 1990 yılında tamamladım. Aynı yıl Trakya Üniversitesi Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimine başladım ve 1996 yılında tıp doktoru olarak mezun oldum. Yedi yıl Bursa Harmancık İlçesinde pratisyen hekimlik yaptıktan sonra 2003 yılında Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya Anabilim Dalında uzmanlık eğitimime başladım.

