



**T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI**

AKUT KORONER SENDROMDA ESANSİYEL YAĞ ASİTLERİ VE LİPİD MEDİYATÖRLERİN KLİNİK YERİ VE ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülbahar UZUN

Antalya, 2016



T.C.
AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

AKUT KORONER SENDROMDA ESANSİYEL YAĞ ASİTLERİ VE LİPİD MEDİYATÖRLERİN KLİNİK YERİ VE ÖNEMİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. Gülbahar UZUN

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Sebahat ÖZDEM

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2016

Bu çalışma, Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından 2012.04.0103.007 numaralı proje no ile desteklenmiştir.

TEŞEKKÜR

Uzmanlık eğitimimiz boyunca bilgi birikimlerini ve tecrübelerini bizden esirgemeyen başta Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı başkanımız Sayın Prof. Dr. S. Gültekin YÜCEL olmak üzere tüm Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyelerine saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Danışman hocam olduğu için kendimi şanslı hissettiğim, uzmanlık eğitim sürem boyunca hep yanımda olup bilgi ve tecrübelerini benden esirgemeyen, sadece mesleki alanda değil her alanda örnek aldığım, tez çalışmamda çok büyük desteği ve emeği olan Sayın Prof. Dr. Sebahat ÖZDEM'e bana kattığı her güzel şey için teşekkür ederim.

Uzmanlık eğitimim boyunca güleryüzlerini esirgemeyen çalışma arkadaşlarıma, tez çalışmamda emeği geçen Acil Tıp Anabilim Dalından Sayın Doç. Dr. Aslıhan (YÜRÜKTÜMEN) ÜNAL'a, Kardiyoloji Anabilim Dalından Sayın Doç. Dr. İbrahim BAŞARICI ve Sayın Yrd. Doç. Dr. Murathan KÜÇÜK'e, Halk Sağlığı Anabilim Dalından Sayın Prof. Dr. Levent DÖNMEZ'e saygı ve teşekkürlerimi sunarım.

Son olarak sevgileri ile, sıkıntılarımı azaltıp dünyamı güzelleştiren çekirdek aileme ve dostlarıma sonsuz teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Tablolar Dizini	x
Şekiller Dizini	xii
Grafikler Dizini	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1. Ateroskleroz Tanımı	5
2.2. Ateroskleroz Risk Faktörleri	5
2.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	5
2.4. Ateroskleroz Patofizyolojisi	6
2.5. Ateroskleroz ve İnflamasyon	9
2.6. Aterosklerotik Plak Sınıflaması	10
2.7. Vulnerable (Kırılgan, Frajil) Plak Tanımı	11
2.8. Vulnerable Plak Kriterleri	12
2.9. Akut Koroner Sendromlar	12
2.10. Aterosklerozda Etkili Olan ve/veya Olabilecek Önemli Bazı Mediyatör, Yapı ve Mekanizmalar	20
2.10.1. Oksidatif stres	20
2.10.2. Yağ asitleri	22
2.10.3. Lipid mediyatörler	27
2.10.4. İnflamatuvar parametreler	29
3. MATERYAL ve METOD	33
3.1. Olguların Seçilmesi	33
3.2. Dışlama Kriterleri	33
3.3. Örneklerin Alınması ve Saklanması	34
3.4. Biyokimyasal Ölçümler	35
3.5. Gensini Skoru Hesaplanması	46
3.6. İstatistiksel Analiz	46
4. BULGULAR	47
5. TARTIŞMA	66

6. SONUÇLAR	81
7. ÖZET	82
8. ABSTRACT	84
9. KAYNAKLAR	86
10. EKLER	99
Ek 1. Onam Formu	99



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

•OH	Hidroksil Radikali
15R-HETE	15R-hidroksieikosatetraenoik asit
AA	Araşidonik Asit
ACC	American College of Cardiology
ACCF	Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti Vakfı
ACE	Anjiyotensin Konverting Enzim
ADP	Adenozin Difosfat
AHA	Amerikan Kalp Birliği
AKS	Akut Koroner Sendrom
ALA	Alfa-Linolenik Asit
ALT	Alanin Aminotransferaz
AMI	Akut Miyokard İnfartüsü
AOPP	İleri Oksidasyon Protein Ürünleri
AP	Anjina Pektoris
ATP III	III. Yetişkin Tedavi Paneli
ATP	Adenozin Trifosfat
CD40	Cluster of Differentiation 40
CK-MB	Kreatin Kinaz MB Formu
CMV	Sitomegalovirüs
COX	Siklooksijenaz
CRP	C-Reaktif Protein
cTn	Kardiyak Troponin
Cu	Bakır
CV	Varyasyon Katsayısı
CX	Sirkumfleks Arter
Cys34	34 nolu Sistein Rezidüsü
D4D	Delta 4 Desatüraz
D5D	Delta 5 Desatüraz
D6D	Delta 6 Desatüraz
D9D	Delta 9 Desatüraz

DART	Diet And Reinfarction Trial
DGLA	Dihomo-Gama-Linolenik Asit
DHA	Dokozahexaenoik Asit
DM	Diyabetes Mellitus
DMA	Düşük Molekül Ağırlıklı
DTNB	5,5'-Dithiobis-2-Nitrobenzoic Asid
E	Erkek
ECLIA	Elektrokemilüminesans İmmünolojik Test
ECM	Ekstrasellüler Matriks
EDTA	Etilendiamin Tetra Asetik Asit
EFA	Esansiyel Yağ Asitleri
EIA	Enzim immünassay
EKG	Elektrokardiyografi
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbend Assay
EPA	Eikozopentaenoik Asit
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
FA	Yağ Asitleri
G6PD	Glikoz- 6- Fosfat Dehidrojenaz
GCMS	Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi
GISSI	Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto Miocardico
GK	Gliserokinaz
GLA	Gama Linolenik Asit
GM-CSF	Granülosit Makrofaj Koloni Stimüle Edici Faktör
GP	Glikoprotein
GPO	Gliserol Fosfat Oksidaz
GPX	Glutasyon Peroksidaz
GSH	Glutasyon
GSSG	Okside Glutasyon
H₂O₂	Hidrojen Peroksit
HCIO	Hipoklorik Asit
HCV	Hepatit C Virüsü

HDL	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
HL	Hiperlipidemi
hs-CRP	Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein
HSV	Herpes Simpleks Virüs
HT	Hipertansiyon
HUFA	Yüksek Oranda Doymamış Yağ Asitleri
ICAM-1	İntersellüler Adezyon Molekülü-1
IDL	Ara Dansiteli Lipoprotein
IL	İnterlökin
IMA	İskemi Modifiye Albümin
IV	İntravenöz
K	Kadın
K₂CO₃	Potasyum Karbonat
KABG	Koroner Arter Bypass Greftleme
KC	Karaciğer
KSN	Kombine Sonlanım Noktası
LA	Linoleik Asit
LAD	Sol Ön İnen Arter
LDH	Laktat Dehidrogenaz
LDL	Düşük Dansiteli Lipoprotein
LMCA	Sol Ana Koroner Arter
LOX	Lipoksijenaz
LPL	Lipoprotein Lipaz
LT	Lökotrien
MCP-1	Monosit Kemoatraktan Protein-1
M-CSF	Monosit Koloni Sitimüle Edici Faktör
MI	Miyokard İnfarktüsü
MMP	Matriks Metalloproteinaz
MPO	Myeloperoksidaz
MUFA	Monoansature Yağ Asitleri
n-3	Omega-3
n-6	Omega-6

NADP	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Fosfat
NADPH	Nikotinamid Adenin Dinükleotit Hidrojen Fosfat
NCEP	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
NF-kB	Nükleer Faktör kappa B
NO	Nitrik Oksit
NPD1	Nöroprotektin D1
NSTE-AKS	ST Elevasyonsuz Akut Koroner Sendrom
NSTEMI	ST Elevasyonsuz Akut Myokard İnfarktüsü
O⁻	Single Oksijen
O₂⁻	Süperoksit Anyon
OA	Oleik Asit
OM	Obtus Marjinal
OS	Oksidatif Stres
PD1	Protektin
PDGF	Platelet-Derived Growth Factor
PEG	Polietilenglikol
PG	Prostaglandin
PGI₂	Prostasiklin
PKG	Perkütan Koroner Girişim
PL	Posterolateral
PMNL	Polimorfonükleer Lökosit
PUFA	Poliansature Yağ Asitleri
RCA	Sağ Koroner Arter
RCCs	Reaktif Karbonil Bileşikleri
RNS	Reaktif Nitrojen Türleri
ROS	Reaktif Oksijen Türleri
sCD40L	Soluble CD40 Ligand
SD	Standart Sapma
SFA	Doymuş Yağ Asitleri
SOD	Süperoksid Dismutaz
SoDB	Sol Dal Bloğu
STEMI	ST Elevasyonlu Akut Miyokard İnfarktüsü

ST-T	ST-Segmenti-T Dalgası
TEKHARF	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TF	Doku Faktörü
TFA	Trans Yağ Asitleri
TLRs	Toll-Like Receptors
TNFα	Tümör Nekroz Faktörü α
t-SH	Total Sülfidril Grupları
TX	Tromboksan
USAP	Kararsız Angina Pektoris (Unstabil Angina Pektoris)
ÜRS	Üst Referans Sınırı
VCAM-1	Vasküler Hücre Adezyon Molekülü-1
VLDL	Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein
vWF	von Willebrand Faktörü
WHF	Dünya Kalp Federasyonu
WHO	Dünya Sağlık Örgütü

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Braunwald'e göre USAP sınıflaması	17
2.2. Üçüncü miyokard infarktüsü tanımı	19
3.1. hs-Troponin T kitine ait intra- assay ve inter- assay varyasyon katsayıları	35
3.2. hs-CRP kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları	36
3.3. 8-Isoprostan kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları	39
4.1. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı	47
4.2. Gruplar ve risk faktörleri	47
4.3. MI, USAP ve kontrol gruplarında karaciğer ve böbrek fonksiyon test sonuçları	48
4.4. MI, USAP ve kontrol gruplarında oksidan/antioksidan parametrelerin sonuçları	49
4.5. MI, USAP ve kontrol gruplarında lipid parametrelerin düzeyleri	50
4.6. MI, USAP ve kontrol gruplarında inflamatuvar parametre düzeyleri	51
4.7. MI, USAP ve kontrol gruplarında lipid mediyatör düzeyleri	51
4.8. Çalışma gruplarına ait yağ asidleri, yağ asidi grupları, yağ asitleri grupları/albumin ve desatüraz indeks oranları	53
4.9. MI grubu toplam % omega-3 yağ asitlerinin, diğer parametreler ile korelasyonu tablosu	54
4.10. MI grubu MUFA/SFA oranının diğer parametreler ile korelasyon tablosu	55
4.11. MI grubu PUFA/SFA oranının diğer parametreler ile korelasyon tablosu	55

4.12.	MI grubu D9D-(18) indeksinin diğer parametreler ile korelasyon tablosu	55
4.13.	MI grubu IMA değerlerinin diğer parametreler ile korelasyon tablosu	56
4.14.	MI grubu TAS değerlerinin diğer parametreler ile korelasyon tablosu	56
4.15.	MI grubu TOS değerlerinin diğer parametreler ile korelasyon tablosu	57
4.16.	TAS parametresinin bağımlı değişken olarak alındığı lineer regresyon analizinin, değerlendirme tablosu (model R ² = 0,615)	58
4.17.	TOS parametresinin bağımlı değişken olarak alındığı lineer regresyon analizinin, değerlendirme tablosu (model R ² = 0,221)	58
4.18.	MI grubu CD59 değerlerinin diğer parametreler ile korelasyon tablosu	59
4.19.	MI grubu % AA düzeylerinin diğer parametreler ile korelasyon tablosu	59
4.20.	TG değeri düşük ve yüksek olan MI'lı gruplarda parametrelerin ortalama±SD ve iki grup arası t-testi p değerleri	60
4.21.	IMA/albumin değeri düşük ve yüksek gruplarda parametrelerin ortalama±SD değerleri ve iki grup arası t-testi p değerleri	61
4.22.	NSTEMI ve STEMI grubu parametre karşılaştırma tablosu	62
4.23.	Hastane içi dönemde ve bir aylık takipte ortaya çıkan klinik olaylar	64
4.24.	MI grubunda hastanede kalış sırasında ortaya çıkan yeni olayların ilişkili olduğu parametreler ve korelasyon katsayıları	65

ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Şekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Aterosklerotik lezyon aşamaları	8
2.2. AKS sınıflaması ve patogenezi	13
2.3. AKS tanı algoritması	14
2.4. Yağ asitlerinin metabolizması	24



GRAFİKLER DİZİNİ

<u>Grafik</u>	<u>Sayfa</u>
3.1. 8-Isoprostan EIA kiti standart grafiği	39
3.2. IL-10 ELISA kiti standart grafiği	40
3.3. sCD40L ELISA kiti standart grafiği	40
3.4. CD59 ELISA kiti standart grafiği	41
3.5. Lipoksin A4 ELISA kiti standart grafiği	42
3.6. IL-6 ELISA kiti standart grafiği	42
3.7. Yağ asitleri analizi kromatogram örneği	43
3.8. IMA kiti standart grafiği	45
4.1. Grupların hs- troponin T değerleri	48
4.2. MI, USAP ve kontrol gruplarında lipid mediyatör (lipoksin A4, CD59, 8-isoprostan) düzeyleri	52
4.3. MI, USAP ve kontrol gruplarında sature yağ asitleri/albumin oranları	53
4.4. MI, USAP ve kontrol gruplarında monounsature yağ asitleri/albumin oranları	53
4.5. MI, USAP ve kontrol gruplarında D6D indeks değerleri	54
4.6. MI grubu trigliserid-AOPP parametreleri arasındaki korelasyonun grafiği	57
4.7. MI grubu trigliserid-TAS parametreleri arasındaki korelasyonun grafiği	58
4.8. MI, USAP ve kontrol gruplarında AA/DHA oranları	61

1. GİRİŞ ve AMAÇ

Akut koroner sendrom (AKS) genellikle aterosklerotik koroner arter hastalığı zemininde aterosklerotik plakın kararsız hale gelmesi ile oluşan, koroner arterde kısa süreli total-subtotal oklüzyon ve rezolüsyon ile karakterize, miyokardın perfüzyonunu bozan, miyokard infarktüsüne veya kardiyak ölüme ilerleme riski olan, acil bir durumdur [1]. Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'ne göre tüm ölümlerin yaklaşık 1/3'ü koroner kalp hastalıklarına bağlı olmaktadır [2]. Yapılan çalışmalar, tüm dünyada kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının 1990 ve 2020 yılları arasında, %28.9'dan %36.3'e yükseleceğini [3] ve koroner arter orijinli hastalıkların prevalansının giderek artması nedeniyle 2020 yılında mortalitenin major sebebi olacağını göstermektedir [4].

TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 2000 yılı verileri Türkiye'de koroner arter hastası sayısının 2000 yılı itibari ile yaklaşık iki milyon olduğunu ve ülkemizde her yıl yaklaşık 160.000 kişinin koroner arter hastalığı nedeniyle öldüğünü göstermektedir [5]. Türk Kardiyoloji Derneği'nin 2000 yılında yayınladığı rapora göre ise, aterosklerozun neden olduğu koroner arter hastalıkları ve inmeden kaynaklanan ölümlerin, tüm ölüm nedenlerinin %43'ünü oluşturduğu tahmin edilmektedir [6].

Kardiyovasküler hastalıkların altta yatan sebebi olan ateroskleroz, dislipidemi, hipertansiyon (HT), sigara gibi risk faktörlerini içermekte [2] ve vasküler duvarın inflamatuvar hastalığı olarak kabul edilmektedir [2, 4, 7]. Aterosklerozdan her arter etkileneceği gibi, esas hedef aort, koroner ve serebral arterlerdir [8]. Koroner arterlerde ateroskleroz, iskemik kalp hastalığı yakınmaları olmayan hastalarda bile çok yaygın bir otopsi bulgusudur. Her ne kadar iskemik kalp hastalığı gelişmekte olan ülkelerde önde gelen ölüm sebebi olsa da [9] birçok kişi ise ateroskleroz varlığını bilerek veya bilmeyerek onunla birlikte yaşamaktadır. Burada asıl önemli olan aterosklerozun neden geliştiği değil, sessiz aterosklerotik plakın yıllarca büyüdüktan sonra neden yırtıldığı ve neden aşırı trombojenik olduğudur [10].

Ateroskleroz vasküler duvarın inflamatuvar hastalığı [2, 4, 7] olarak kabul edildiği için, inflamasyon belirteçleri, koroner kalp hastalıklarının risk öngörüsünde ve takibinde geleneksel risk faktörlerinden bağımsız hatta onları tamamlayıcı bir rol üstlenmektedir.

Ateroskleroz; C-reaktif protein (CRP), proinflamatuvar sitokinler, metalloproteinazlar, adezyon molekülleri, selektinler gibi inflamatuvar belirteçlerin kronik yükselişiyle karakterize inflamatuvar bir hastalıktır [11]. Birçok hücre ve mediyatör arteriyel inflamasyon sürecine katılmaktadır: adipositler [CRP, adiponektin, interlökin-6 (IL-6)...], karaciğer (CRP, fibrinojen, serum amiloid A), endotel [vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1), interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), selektinler...], lökositler [IL-1, IL-6, IL-8, IL-10, matriks metalloproteinaz (MMP), tümör nekroz faktörü α (TNF α), myeloperoksidaz (MPO)...] ve trombositler [Cluster of differentiation 40 (CD40), Platelet-derived growth factor (PDGF), vb.] bu sürece katılan önemli yapılar salgırlar. Bu mediyatörlerin çoğu zarar verici özellikte olmasına rağmen [10], akut bir olay sonrası yükselen inflamasyon ara ürün ve sitokin düzeylerinin, kardiyak hasar tamirinde çok önemli olduğunu gösteren yayınlar da mevcuttur [12, 13].

Aterosklerotik lezyonların bir kısmı AKS ile sonuçlanırken bir kısmı zaman içerisinde gözden kaybolmaktadır. İnflamasyonun rezolüsyonu doku ve organ hasarını minimize etmektedir [7]. Bu olay koordineli ve aktif bir şekilde sürdürülmektedir [7, 14]. Rezolüsyonu sağlayan lokal etkili yeni endojen otokoidler tanımlanmış (lipoksinler, resolvinler, protektinler ve mareinler) olup, bunlar rezolüsyon öncesi lipid mediyatörleri (pro-resolving lipid mediators) olarak spesifiye edilmiştir. Bu mediyatörler aşırı inflamasyonu önleyerek dokunun hemostazına dönüşünü hızlandırmaktadırlar [14]. Ayrıca bu mediyatörlerin antiinflamatuvar etkilerinin de olduğu gösterilmiştir [7].

Son dönemde yapılan çalışmalar esansiyel yağ asitlerinin (omega-3 ve omega-6 yağ asitleri) birçok hastalıkta yararlı etkileri olduğunu göstermiştir [15]. Ayrıca çeşitli çalışmalarda omega-3 ve omega-6 yağ asidi dengesinin önemli olduğu ve kardiyovasküler hastalık riskini yansıttığı ifade edilmiştir [16].

Akut miyokard infarktüsü (AMI), mortalite ve morbiditenin en önemli nedenleri arasındadır ve mortalite oranı semptomların başlangıcında ve ilk saatlerde en yüksekken sonraki dönemlerde de görülmektedir. Reinfarktüs, aritmi ve iletim bozuklukları, pompa yetmezliği, tromboembolik olaylar, kapak yetmezlikleri, ventrikül anevrizması gibi kardiyak olaylar başlıca morbidite nedenleridir. USAP için de benzer durumlar söz konusudur [17]. Akut infarktüsün erken dönemlerinde yüksek riskli hastalar belirlenerek, yukarıda ifade edilen morbidite olayları açısından dikkatli davranmak gerekmektedir. İnflamasyonun aterosklerotik hastalık patogeneğinde ve aterotrombotik süreçte başrolde olduğu saptandıktan sonra, AKS'li hastalarda risk belirlenmesi yönündeki tüm dikkatler inflamasyon belirteçlerinin potansiyel rolleri üzerine odaklanmıştır [18-20].

Klinik risk değerlendirilmesinin yanı sıra, bazı biyobelirteçler de prognoz açısından bize bilgi verebilmektedir. AKS gelişmiş hastalarda tanı sırasında mortalite riski veya gelişebilecek diğer kardiyak olaylar hakkında bilgi sahibi olmak, hastaya olan yaklaşımı etkileyecek ve ne kadar agresif tedavi uygulanması gerektiği konusunda klinisyeni yönlendirebilecektir. Ayrıca tedaviyi belirlemede yol gösterecek olan en basit ve ucuz yöntemi bulmak, total maliyet ve klinik uygulanabilirlik açısından da fayda sağlayacaktır.

Bu bilgiler göz önüne alınarak bu tez çalışması, AKS'da yağ asitleri ve lipid mediyatörlerin serum/plazma düzeylerinin AKS hastalığının şiddeti, prognozu ve oluşturduğu klinik tablonun şekli ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmek için planlanmıştır.

Bu çalışmada;

1. Yağ asitleri ve lipid mediyatörlerinin, inflamatuvar/antiinflamatuvar diğer parametreler ile karşılaştırılması,
2. Yağ asitleri ve lipid mediyatörlerin AKS'lu hastaların kısa dönem prognozlarının (mortalite ve yeni kardiyovasküler olay) değerlendirilmesindeki yerinin belirlenmesi,
3. ST yükselmesi olan ve ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü (MI) gruplarının ayrımında yağ asitleri ve lipid mediyatörlerindeki olası farklılıkların değerlendirilmesi,

4. Yağ asitleri ve lipid mediyatörlerin AKS'lu hastalarda oksidatif stress parametreleri ile ilişkisinin belirlenmesi,
5. Sature, monoansature yağ asitleri (MUFA), poliansature yağ asitleri (PUFA)'nin AKS tanısında ve prognozunda yeri olup olmadığının değerlendirilmesi,
6. Lipid mediyatörlerin, semptomları bulunmayan ancak AKS açısından risk altındaki kişilerin tespit edilebilmesinde olası yararlarının değerlendirilmesi,
7. Lipid mediyatörler ve AKS ilişkisini gösteren az sayıda çalışma olması nedeniyle tıbbi literatüre katkıda bulunulması amaçlanmaktadır.



2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz Tanımı

Ateroskleroz yunanca bulamaç-püre anlamına gelen atero ve sertleşmek anlamına gelen skleroz kelimelerinden türetilmiştir [21]. İlk zamanlarda; damar duvarında pasif bir lipid depolanması ile karakterize ve bu deponun giderek artmasıyla damar tıkanıklığının olduğu bir hastalık olarak düşünülmüştür [22]. Günümüzde ise ateroskleroz, erken dönemde arterlerin intimasına lipid akümüasyonu ile karakterize [23], multifaktöriyel, başlangıçtan progresyonuna kadar her basamağında kronik inflamasyonun rol aldığı ve her risk faktörünün altında yatan inflamatuvar süreci hızlandırarak patogeneze katkıda bulunduğu bir hastalık olarak tanımlanmaktadır. Her boyutta damarı etkileyebilmekle birlikte, aterosklerozda asıl tutulan damarlar aort, koroner, serebral ve popliteal arterlerdir [21].

2.2. Ateroskleroz Risk Faktörleri

Risk faktörlerinin bilinmesi sağlıklı kişilerde hastalıktan korunmada, hastalarda ise hastalığın ilerlemesinin durdurulması ve tedavisi açısından fayda sağlamaktadır. Koroner arter hastalığı zemininde bulunan aterosklerozun progresyonunun durdurulması da klinik olay görülme riskini azaltacaktır. Bu nedenle ateroskleroz risk faktörlerinin bilinmesi önem taşımaktadır. Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2002'de yayınlanan III. Yetişkin Tedavi Paneli'nde (ATP III), koroner arter hastalığı risk faktörleri şu şekilde tanımlanmıştır [24].

2.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

1. Lipid risk faktörleri

- A) Yüksek LDL (Düşük dansiteli lipoprotein) kolesterol
- B) Yüksek trigliserid düzeyi

- C) Yüksek non-HDL kolesterol [VLDL (Çok düşük dansiteli lipoprotein) [trigliserit içeriği yüksek] ile LDL kolesterol kombinasyonu]
 - D) Düşük HDL (Yüksek dansiteli lipoprotein) kolesterol
 - E) Aterojenik dislipidemi
2. Non-lipid risk faktörleri
- A) Modifiye edilebilir risk faktörleri
 - i. Hipertansiyon
 - ii. Sigara
 - iii. Diyabetes Mellitus (DM)
 - iv. Fazla kilo / Obezite
 - v. Fiziksel inaktivite
 - vi. Aterojenik diyet
 - B) Modifiye edilemez risk faktörleri
 - i. Yaş
 - ii. Erkek cinsiyet
 - iii. Ailede erken koroner kalp hastalığı hikayesi
3. Gelişmekte olan risk faktörleri [Lipoprotein (a), küçük LDL partikülleri, HDL subtipleri, total kolesterol/HDL kolesterol, homosistein, bozulmuş açlık glikozu, trombojenik/hemostatik faktörler, inflamatuvar belirteçler...]

2.4. Ateroskleroz Patofizyolojisi

Aterosklerotik plaklar; intimanın orta ve yüksek derecede kalınlaşmasıyla oluşan içerisinde lipid, inflamatuvar hücreler, düz kas hücreleri ve bağ doku elamanlarının bulunduğu lezyonlardır. Bu plaklar tek başlarına göreceli olarak benign hastalık sayılabilmekle birlikte; plakta meydana gelen rüptür veya erozyon sonucu oluşan trombotik komplikasyonlar nedeniyle akut iskemik olaylarla sonuçlanmaktadır [25].

Aterosklerotik lezyonların öncülü, köpük hücrelerinin intimada birikmesiyle oluşan yağlı çizgilenmeler olarak bilinmektedir [8]. Yağlı çizgilenmeler infantlarda ve erken çocukluk çağında bile görülebilmektedir [8, 21]. Bazıları zamanla gerilerken [8], ilerlemiş lezyon (fibröz plaklar) erken yetişkin dönemde

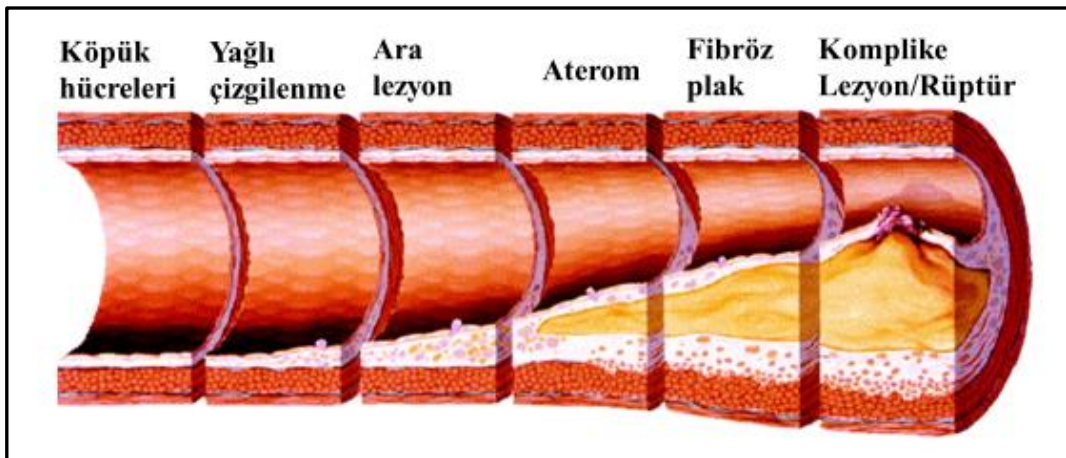
başlamakta ve yaşla birlikte olgun aterosklerotik plaklara dönüşmektedirler [8, 21]. Plaklar, ortasında bir kısmı ölmüş, ekstrasellüler lipid ve hücrel artıkları ortama bırakmış makrofaj ve düz kas hücrelerinden oluşmuş köpük hücreleri ve onları çevreleyen düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Zamanla plağın kollajen, elastin ve proteolikan içeriği artmakta ve bir kısmı intimal yüzeyde belirginleşerek düz kas hücreleriyle birlikte ‘fibröz cap’ oluşumunu sağlamaktadır [8].

Endotel hücreleri kan damarlarının iç yüzeyini döşeyen, metabolik olarak aktif olan yapılardır. Bu hücrelerin; vazomotor tonus kontrolü, kan hücreleri trafiği, hemostatik denge, permeabilite, proliferasyon, innate ve adaptif immünite gibi önemli fizyolojik görevleri de bulunmaktadır [26]. Erken aşamalarda (yağlı çizgilenmeler) intima lipid akümülyasyonundan kaynaklı endotel hasarı gelişmekte ve bu da endotelyal disfonksiyonun başlamasına neden olmaktadır. Bu erken lezyonlarda immün hücreler dominant olup bunlardan salınan sitokinler lezyonun progresyonunu sağlamaktadır [23]. Risk faktörleri varlığında da (sigara, HT, vb.) damar endoteli normal fonksiyonunu kaybedip aktive olmakta ve lökosit adezyon moleküllerini (normalde eksprese edilmeyen) eksprese edip, ortama inflamatuvar hücreleri çağırır. Ortama gelen monositler, makrofajlara dönüştükten sonra çoğalarak, inflamasyonun devamını sağlayan sitokinleri, büyüme faktörlerini, arteriyel ekstrasellüler matriksin yapısını bozan proteazları ve prokoagulan doku faktörü (TF)’nü salgılamaktadır [27].

Hiperkolesterolemisi olan hastalarda, LDL partikülleri hemodinamik basıncın etkisiyle giderek artan miktarda arter duvarına infiltre olmakta ve intima tarafından tutulmaktadır. Lokal enzimatik ve oksidatif modifikasyonlar sonucu LDL partikülleri inflamatuvar lipidlere dönüşerek endoteli, lökosit adezyon moleküllerini eksprese etmek üzere indüklemektedir [25]. Ayrıca okside LDL partikülünün monositler için kemotaktik, makrofajlar için de biriktikleri yerde immobilize edici etkisi olduğu bildirilmiştir [8]. Makrofajlar; yüzeylerinde bulunan reseptörler (çöpçü reseptörler) ile lipidleri alıp lipidle yüklü makrofajlara (köpük hücreleri) dönüşmektedirler [25]. Normal arter mediasında bulunan vasküler düz kas hücreleri, non-proliferatif kontraktıl fenotiplerini kaybederek proliferatif hücrelere dönüşmekte, kemotaktik uyarılarla intima göç edip artmış

ekstraselüler matriks (ECM) salgılanmasına neden olmakta [28] ve makrofajlar gibi lipidleri alarak köpük hücrelerine dönüşebilmektedirler [8].

Aterosklerozun ilerleyen aşamalarında endotel hücreleri, makrofajlar, düz kas hücrelerinin apoptoz ve nekroza uğraması nedeniyle plak içeriği değişmektedir. Frajlitesi artan plak, rüptüre olarak [25] yüksek derecede trombojenik olan nekrotik içeriğin dolaşıma katılmasına neden olmakta [2] ve bu da pıhtılaşma sürecini başlatmaktadır. Ayrıca plak rüptürü sonucu antitrombotik etkinliği olan endotel örtüsü ortadan kalkınca da, pıhtılaşma sürecine katkıda bulunmaktadır. Kandaki trombositler endotel altındaki kollajen ve von Willebrand faktörü (vWF) ile karşılaşmakta ve glikoprotein (GP) Ib reseptörleri ile buralara yapışmaktadırlar (adezyon). Etkileşen trombositlerde GP IIb/IIIa reseptör sayısı ve etkinliği artarak aktif ve daha yapışkan hale gelen trombositler daha fazla kümeleşip (agregasyon), bir yandan da içeriklerini salgılamaktadırlar. Salgılanan adenosin difosfat (ADP) ve tromboksan A2 gibi agregan maddeler trombositleri daha da etkinleştirerek trombosit kümesinin büyümesini sağlarken, fosfolipid gibi maddeler de pıhtılaşma kaskadını harekete geçirmektedir [29]. Ek olarak endotel disfonksiyonu sonucu, damar dilatasyonunu sağlayan nitrik oksidin (NO) salınımı ve biyoyararlılığı azalırken, endotelin-1, anjiyotensin ve oksidan vazoaktif maddelerin salınımı artış göstermektedir [30]. Bu durum plak üzerinde tromboza ve oklüzyona [2, 31], embolizasyona ve vazokontraksiyona [31] neden olarak AKS'larla sonuçlanabilmektedir [2, 31].



Şekil 2.1. Aterosklerotik lezyon aşamaları (Stary HC ve ark'larının makalesinden uyarlanmıştır) [32].

2.5. Ateroskleroz ve İnflamasyon

İnflamasyon çeşitli uyaranlara karşı lökosit aktivasyonu-dağılımı, hücre ve plazma kaynaklı mediyatörlerin artışı ile karakterize biyolojik bir cevaptır [33]. İnflamatuvar olaylar plak oluşumunun tüm basamaklarından ve endotel disfonksiyonu gelişiminden AKS oluşumuna kadar tüm süreçten sorumlu tutulmaktadır [34]. İnflamasyon endotel fonksiyon bozukluğuna, aterosklerotik plak progresyonuna, plak yırtılmasına ve tromboz nedeniyle damarın tıkanmasına neden olmaktadır. Makrofajlar, T lenfositler, dendritik hücreler ve mast hücreleri gibi pek çok hücre tipinin katıldığı bu olaylar tehlikeli bir döngüye yol açarak daha fazla inflamatuvar mediyatörün serbestleşmesine neden olmaktadır [10]. Bu inflamatuvar süreç aynı anda birden fazla plakta görülebilmektedir [35]. Ayrıca karaciğer (KC) ve adipositlerden salınan proinflamatuvar mediyatörler de arteriyel inflamasyona katkıda bulunmaktadır, dolayısıyla AKS gelişiminde ve patogenezinde hem lokal hem de sistemik inflamasyon rol oynamaktadır [10].

Plaktaki inflamasyon yoğunluğunun artması ve özellikle fibröz cap içerisinde ilerlemiş olması plağın fissüre olma ihtimalini arttırmakta ve bu da vulnerable (kırılgan) plak oluşumuna neden olmaktadır [34]. Rüptüre plakların prevalansı ile bağlantılı olarak serumda artan çeşitli inflamatuvar biyobelirteçlerin [36] koroner arter hastalığının derecesi ve prognozu ile ilişkili olduğu rapor edilmiştir [37].

İnflamasyon süreci LDL kolesterolün intimada subendotelyal proteoglikanlar tarafından tutulması, okside olarak toksik bir yapıya dönüşmesi [38] ve köpük hücre oluşumu ile başlamaktadır. Okside LDL kolesterol, endotel hücreleri ve makrofajlarda ‘toll-like receptors’ (TLRs) ekspresyonunu uyarmaktadır. Bu da nükleer faktör kappa B (NF- κ B) aktivasyonu ile TNF- α , IL-1 β , monosit koloni stimüle edici faktör (M-CSF), granülosit makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1), doku faktörü ve VCAM-1, ICAM-1 genlerini indükleyerek [33] ortama daha fazla inflamatuvar hücrelerin gelmesini, endotele bu hücrelerin adezyonunu ve çeşitli sitokinlerin üretimi ile inflamasyonun başlamasını ve devamını sağlamaktadır. İnflamasyon ortamındaki IL-6, CRP ve diğer akut faz proteinlerinin salınımından en fazla sorumlu olan sitokindir.

Trombositlerin hemostazis ve trombozis durumlarındaki rollerine bakıldığında inflamasyonda son derece etkili olduğu keşfedilmiştir. Aterosklerozda trombosit ile indüklenmiş inflamasyonda soluble CD40 ligand (sCD40L) anahtar rol oynamaktadır. Trombositler üzerinde bulunan CD40 glikoproteini, sCD40 ligandın reseptörüdür [39]. Trombositler yüzeylerindeki reseptörler, salgıladıkları sitokinler, ko-stimülatör proteinler ve yüzeylerindeki adezyon molekülleri ile ateroskleroz gelişimine katkıda bulunmakta ve immün cevabı modüle etmektedirler. Okside LDL varlığında trombositler aktive olup sCD40L'ı da içeren sitokinleri salgılamaktadırlar [40].

TLR bir patern tanıma reseptörü olduğu için, bazı bakteri ve mantarlar bu reseptöre bağlanabilmekte [41] ve inflamasyonun gelişmesine neden olabilmektedir. Aterosklerotik plaklarda chlamydia pneumoniae varlığının tespit edilmesi [42] enfeksiyonların aterosklerozu tetikleyebileceği hipotezini ortaya koymuştur. Kardiyovasküler hastalıklarda sitomegalovirüs (CMV), chlamydia pneumoniae, helicobacter pylori gibi patojenler sıkça çalışılmış olup hastalık patogenezi ve progresyonu ile ilişkili bulunmuştur [43]. Ayrıca herpes simpleks virüs (HSV)-1/ HSV-2 ve hepatit C virüsü (HCV) enfeksiyonunun ateroskleroz ve AKS gelişme riskini arttırdığını gösteren çalışmalar da mevcuttur [44, 45].

2.6. Aterosklerotik Plak Sınıflaması

Akut kardiyovasküler olaylar, sıklıkla lümende belirgin bir darlık oluşturmeyen plakların erozyon ve rüptürü sonucu oluşmaktadır [46]. Amerikan Kalp Birliği (AHA= American Heart Association) aterosklerotik plakları tanımlamak için bir histopatolojik sınıflama sistemi oluşturmuş ve güncellemiştir.

Tip I Lezyon: Başlangıç lezyonudur. Makrofajların sayısını arttıracak kadar yeterli aterojenik lipoprotein içeren lezyonda, seyrek makrofaj köpük hücreleri görülür.

Tip II Lezyon: Çok sayıda makrofaj köpük hücre tabakaları ve lipid yüklü düz kas hücrelerini içeren bu lezyon yağlı çizgilenmeler olarak adlandırılır.

Tip III Lezyon: Tip II ve IV arası bir lezyondur. Lipid yüklü hücreler yanında, intimal düz kas hücreleri arasındaki bütünlüğü bozan

küçük ekstrasellüler lipid damlacıkları ve partiküller içerir. Semptom oluşturma potansiyeli bulunmaktadır.

Tip IV Lezyon: Ekstrasellüler lipid miktarı artmış ve genişlemiş lezyonlardır. aterom olarak adlandırılırlar.

Tip V Lezyon: Kalın fibromüsküler doku tabakası içerir.

Tip VI Lezyon: Plak yüzeyinde fissür, hematoma ve trombüs formasyonu bulunmaktadır. Komplike plaklar olarak da adlandırılmaktadır.

Tip VII Lezyon: Yoğun kalsifikasyon içeren plaklardır (kalsifiye plak).

Tip VIII Lezyon: Fibröz dokunun yoğun olduğu plaklardır. Lipid içeriği yok ya da çok azdır.

Tip I, II, III lezyonlar klinik olarak sessiz lezyonlardır. Tip IV lezyonlar kan lipid seviyesi çok yüksek olduğunda, lipid akümüasyonu nedeniyle hızlıca genişleyip lümeni daraltabilirler. Tip IV ve Tip V lezyonlar plak yüzeyinde fissür, trombüs ve hematoma formasyonu ile Tip VI lezyonlara dönüşebilirler. Çeşitli patolojik çalışmalar farklı klinik durumların ve fatal olayların genellikle Tip VI lezyonlardan kaynaklandığını göstermektedir [47, 48].

2.7. Vulnerable (Kırılgan, Fajil) Plak Tanımı

Koroner aterosklerotik lezyonların sınıflaması sonucu, istenmeyen klinik olaylara neden olan ‘vulnerable plak’ kavramı ortaya çıkmıştır [49]. Koroner arterlerdeki çoğu zaman lümeninde kritik düzeyde darlık oluşturmeyen plaklar, ince fibröz cap, lipid içeriğinin fazlalılığı (geniş lipid çekirdek), yüksek makrofaj aktivasyonu/içeriği ve serbest radikal salınımı nedeniyle komplikasyona yatkın hale gelerek vulnerable plak olarak adlandırılırlar. Bu plakların her hangi birindeki yaralanma akut olayları tetikleyerek [2, 30] AKS ile sonuçlanabilen trombotik olayların kaynağı olabilmektedir [50].

Girişimsel kardiyologlar ve kardiyovasküler patologlar koroner oklüzyona ve ölüme neden olan bütün plakları (histopatolojik özellikleri ne olursa olsun) ‘culprit (suçlu)’ lezyon olarak tanımlamışlardır. Culprit lezyon retrospektif bir tanımlama olduğu için (olay geliştirebilecek bir plağı tanımlamadığı için) yüksek riskli plak/komplikasyona hassas plak anlamına gelen vulnerable plak teriminin kullanılması daha uygun bulunmuştur. Yapılan otopsi çalışmaları ile culprit

plaklar incelenmiş ve vulnerable plakları tanımlamada kullanılabilecek majör ve minör kriterler belirlenmiştir. Majör kriterlerden en az birinin varlığı yeterli görülmüştür [51].

2.8. Vulnerable Plak Kriterleri [51]

Majör Kriterler

- Aktif inflamasyon (monosit/makrofaj ve/veya lenfosit infiltrasyonu)
- İnce fibröz cap ($<100\ \mu\text{m}$) ve geniş lipid çekirdek ($>\%40$)
- Endotel erozyonu ve yüzeyel trombosit agregasyonu
- Plak fissürü
- Stenoz ($>\%90$)

Minör Kriterler

- Yüzeyel kalsifik nodül
- Anjiyoskopide sarı plak görülmesi
- Plak içi hemoraji
- Endotel disfonksiyonu
- Pozitif remodeling (lümeni daraltan)

Yeni değerlendirmelere göre ani ölüm, AKS, MI gelişmesinde vulnerable plak tanımlaması yeterli görülmemekte; vulnerable kan ve vulnerable miyokardiyum değerlendirmelerinin de bulunduğu ‘vulnerable hasta’ kavramının kullanılmasının daha uygun olacağı düşünülmektedir [52].

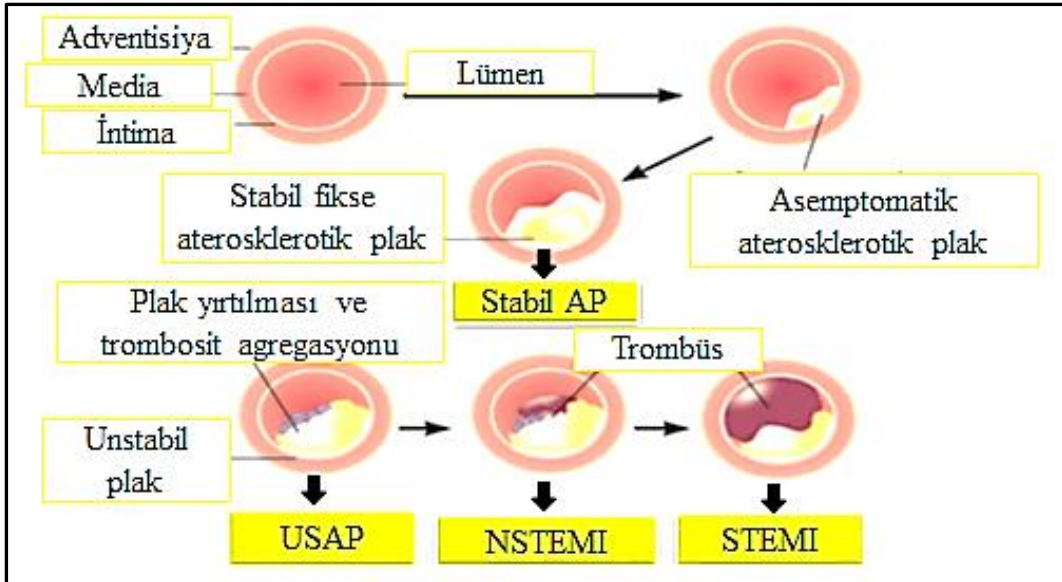
2.9. Akut Koroner Sendromlar

AKS genellikle koroner arterde miyokardın kan akımını bozacak bir blokaj olması nedeniyle, miyokardda kardiyak belirteçlerle belirlenebilen iskemi ve/veya nekroz gelişmesiyle sonuçlanan klinik durumdur [53]. Sıklıkla bu blokaj koroner aterosklerotik plakta gelişen erozyon veya ani rüptür sonucu kolesterolden zengin plak içeriğinin dolaşıma katılarak pıhtı oluşumunu tetiklemesiyle gerçekleşmektedir [53, 54]. Koroner arterde parsiyel kan akımının azaldığı bölgelerde trombositten zengin beyaz pıhtı, kan akımının çok azaldığı bölgelerde fibrinden zengin koagülasyon sisteminin de katıldığı kırmızı pıhtı, total

oklüzyonun olduğu bölgelerde ise beyaz pıhtı üzerinde kırmızı pıhtı oluşumu izlenmektedir [55].

AKS vakalarının yaklaşık üçte ikisi anjiyografik olarak kritik darlık oluşturmeyan (<%50 darlık) [56] ince fibröz cap bulunduran, lipid içeriği yüksek, makrofaj aktivasyonu/içeriği ve serbest radikal salınımı artmış vulnerable plaklardaki trombotik epizodlar sonucu oluşmaktadır [2, 30, 50]. Ayrıca intravasküler ultrasonografi çalışmaları %80'den fazla AKS vakasında birden fazla plak rüptürü olduğunu göstermiştir [35].

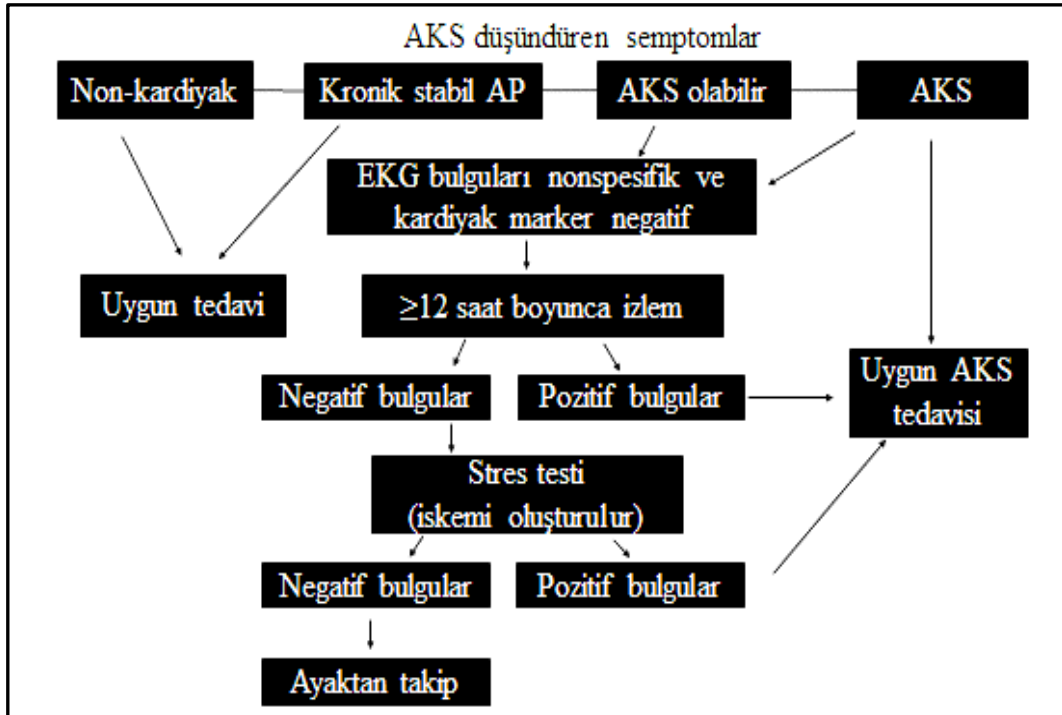
AKS tanımı genel bir tanım olmakla birlikte EKG bulgularına göre; ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsü (STEMI), ST elevasyonsuz akut miyokard infarktüsü (NSTEMI) veya kararsız angina pectoris (Unstabil Angina Pectoris, USAP) şeklinde sınıflandırılmaktadır [57]. İki kardiyoloji cemiyeti [AHA/ACC (American College of Cardiology)] 2014 yılında bu tanımlamalarla ilgili bir güncelleme yayınlamışlardır. Buna göre ilk etapta USAP ve NSTEMI hastalarını ayırmak çok zor olduğu için bu iki tanı ST elevasyonsuz akut koroner sendrom (NSTE-AKS) başlığı altında toplanmıştır [58]. AKS sınıflaması ve patogenezi Şekil 2.2'de özetlenmiştir.



Şekil 2.2. AKS sınıflaması ve patogenezi [53].

Amerika Birleşik Devletleri'nde AKS'nin görülme yaşı median değeri 68 yıl (çeyrekler arası aralık 56-79) olup erkek ile kadın oranı yaklaşık 3/2'dir [59]. Bu ülkede her yıl 780.000'den fazla kişide AKS görüldüğü tahmin edilmekte ve bunların yaklaşık %70'ini NSTE-AKS oluşturmaktadır [60]. NSTE-AKS'lerin STEMI'a göre daha fazla kardiyak ve non-kardiyak komorbiditeye sahip olduğu bildirilmiştir [58].

Klinik bulgular, EKG, kardiyak belirteç düzeyleri ve stress testi sonuçlarına göre tanı algoritması oluşturulmuştur. Başlangıçta hastalar ACC/AHA'nın belirlediği; non-kardiyak tanı, kronik stabil anjina pectoris (AP), AKS olabilir ve AKS olarak dört gruba ayrılmaktadır. AKS olabilecek grupta EKG bulguları non-spesifik ve kardiyak belirteç negatiftir. Bu hastalar ≥ 12 saat boyunca izlenir (seri EKG ve troponin ölçümleri). Bu sırada tanı için pozitif bulgular ortaya çıkarsa AKS olarak tedavi edilir. İzlem sırasında bulgu yoksa stres testi yapılarak iskemi yaratılır. Bulguların ortaya çıkıp çıkmadığına bakılır. Pozitif bulgu varlığında AKS kabul edilir yoksa ayaktan takip için taburcu edilir. Ayrıca AKS olduğu kabul edilip anlamlı EKG bulgusu ve biobelirteci negatif hastalar da aynı şekilde takip edilir [61]. Tanı algoritması Şekil 2.3'de özetlenmiştir.



Şekil 2.3. AKS tanı algoritması.

NSTE-AKS'nin yaygın klinik semptomu istirahatte başlayan veya minimum 10 dakikadan fazla süren basınç tipi göğüs ağrısıdır. Bu ağrı retrosternal alanda başlar ve her iki kol, çene ve boyuna yayılabilir. Ayrıca hastalar terleme, nefes darlığı, bulantı, karın ağrısı ve senkopla da acil servise başvurabilmektedirler [58]. NSTEMI-AKS gençlerde (25-40 yaş), yaşlılarda (>75 yaş), kronik böbrek yetmezliği, diabeti ve demansı olan kişilerde atipik olarak, epigastrik ağrı, yeni başlamış hazımsızlık, bıçak saplanır tarzda göğüs ağrısı, plöritik göğüs ağrısı ve artan dispne şeklinde kendini gösterebilir [62, 63]. STEMI'da ise genellikle mide bulantısı, nefes darlığı, terlemenin de eşlik ettiği göğüs ağrısı daha ciddi ve uzun sürelidir. Semptom başlangıcından hemen sonra ventiküler aritmiler görülebilir ve hastalar acil servise ulaşmadan ani kardiyak ölüm nedeniyle kaybedilebilirler [54].

NSTEMI-AKS; ST segment depresyonu, geçici ST elevasyonu, yeni T dalgası inversiyonu ve/veya göğüs ağrısı gibi diğer klinik semptomlar varlığında ST segment elevasyonu olmadan bir nekroz biobelirteci pozitifliği ile karakterizedir. NSTEMI ve USAP benzer patogeneze sahip olmakla birlikte miyokard iskemi düzeyi farklıdır. Nekroz biobelirteci pozitif olacak şekilde iskemi ilerlemişse NSTEMI olarak adlandırılmaktadır. Tanıya götürecek bir EKG bulgusu ve miyokardial nekrozu gösteren bir biobelirteç henüz tespit edilememişse hastanın klinik bulguları ve klinisyenin değerlendirmesiyle hasta USAP olarak kabul edilir [58]. hs-Troponin T ile ilgili gelişmeler önemli ölçüde USAP tanısını kısıtlarken NSTEMI tanı sıklığını arttırmıştır. NSTEMI-AKS kardiyak ölüm, infarktüs, reinfarktüs gibi heterojen klinik prezentasyonu olan bir durum olduğu için, hastaların ilk etapta risk sınıflamaları iyi yapılarak invaz-noninvaziv tedavi şekline karar vermek gerekmektedir [64, 65].

STEMI ise koroner arterin persistan total oklüzyonu sonucu uzamış iskeminin geniş miyokardiyal alanlarda nekroza yol açması sonucu nekroz biobelirteçlerinin serumda yükseldiği, EKG'de genellikle ST segment elevasyonunun görüldüğü klinik tablodur [54]. Erken dönem mortalitesi yüksek olduğu için erken dönemdeki revaskülarizasyon tedavisi çok önemlidir.

AKS sınıflandırılırken EKG bulguları önem taşımakta olup [57] tanı koymada, bazı kısıtlamaları bulunmaktadır. Ventrikülün posterior lateral, apikal duvarını değerlendirmede yeterli olmadığı için EKG'nin normal olması AKS olasılığını dışlamamaktadır [56].

Miyokardial nekroz sonucu hasarlanan kardiyomiyositlerden dolaşıma myoglobin, kardiyak troponin T ve I, kreatinin kinaz, laktat dehidrogenaz (LDH) gibi proteinler salınmaktadır. Bunlardan kardiyak troponin ve kreatin kinaz MB formu (CK-MB) miyokard infarktüsünde dolaşımda yükselen sensitif ve spesifik biyobelirteçlerdir. Bunlar altta yatan mekanizmayı göstermez, sadece miyokard hasarına işaret ederler. Eski miyokard infarktüs biobelirteçleri olan aspartat aminotransferaz (AST), LDH ve LDH izozimlerinin MI tanısında kullanımı artık önerilmemektedir [66]. Doku spesifitesi ve tanısal duyarlılığı diğer nekroz belirteçlerine göre daha yüksek olduğundan kardiyak troponinler akut koroner sendromlu hastalarda kullanımı tercih edilen belirteçlerdir [67]. Troponinler çizgili kaslarda Ca aracılı aktin-miyozin etkileşimi ile kas kasılması ve gevşemesini düzenleyen regülatuar proteinlerdir [68]. kardiyak nekrozun saptanmasında troponin T ve I açısından klinik fark yoktur [67]. Troponinler miyokard hasarından 2-4 saat içinde yükseldiği için erken ölçümlerde yükselmemiş kan değerleri bulunabilir. Bu nedenle hastalarda 6-9 saat sonra ölçümlerin tekrarlanması gerekmektedir [69]. Son dönemlerde analitik performansın artması troponin düzeylerinin yaklaşık 10 kat daha düşük seviyelerini ölçmeye imkan tanıdığı için 'high sensitive (yüksek sensitif)' troponin ölçümleri kullanıma girmiştir. Bu yüksek sensitif ölçümler semptom başlangıcından kısa süre sonra yükselen çok düşük düzeylerdeki serum troponin düzeylerini ölçmeye imkan tanımaktadır [70]. Bu nedenle tekrarlanan troponin ölçümlerinin 6 saat yerine, 3 saat arayla yapılması uygun görülmektedir [71].

USAP kabul edilen hastalar değerlendirilirken genellikle Braunwald sınıflaması kullanılmaktadır. Bu sınıflama, anjinanın klinik etkisinin ciddiyeti, hangi klinik koşullarda görüldüğü, semptomatik iskemik epizodların eşlik edip etmediği (geçici EKG değişiklikleri olup olmadığı) ve anjinanın nasıl bir tedavi prosedürü altında görüldüğü esasına dayanmaktadır [72]. Bu sınıflama Tablo 2.1'de gösterilmiştir. Bu sınıflama sisteminin prognoz ve anjiyografik histolojik

bulgularla korele olduğu prospektif klinik çalışmalarla doğrulanmıştır. Ancak kardiyak spesifik troponin T ve I'nın istirahat anjinasında erken riskin belirlenmesinde en iyi yöntem olduğu anlaşıldıktan sonra klinik kullanımı sınırlanmıştır [73].

Tablo 2.1. Braunwald'e göre USAP sınıflaması.

Ciddiyeti	Klinik Koşullar		
	A. Sekonder USAP (Miyokard iskemisini artıran, ekstrakardiyak bir durum var)	B. Primer USAP (ekstrakardiyak bir durum yok)	C. İnfarktüs sonrası USAP (AMI sonrası ilk 2 hafta içinde)
I. Yeni başlangıçlı ciddi anjina veya progresyon gösteren anjina (istirahat ağrısı yok)	IA	IB	IC
II. İstirahat ağrısı-subakut (son bir aydır istirahatte ağrı var, ama son 48 saatte ağrı yok)	IIA	IIB	IIC
III. İstirahat ağrısı-akut (son 48 saatte istirahat ağrısı var)	IIIA	IIIB	IIIC

***Alınan tedavi yoğunluğuna göre:**

1. Minimal antianjinal tedavi veya tedavi yokluğunda görülen USAP
2. Kronik stabil AP için standart tedavi alımı sırasında görülen USAP
3. İntravenöz (IV) nitrat dahil olmak üzere maksimal tolere edilebilen dozda 3 sınıf oral ilaç alımı sırasında görülen USAP

***EKG değişikliklerine göre:** EKG değişikliklerine göre hastalar iskemi sırasında geçici ST-T değişikliklerinin olup olmamasına göre iki gruba ayrılır.

Acil servise başvurmuş AKS tanılı hastalarda tedavi yaklaşımı altta yatan patofizyolojiye göre değişiklik göstermektedir. USAP/NSTEMI'da koroner arterdeki trombositten zengin beyaz pıhtının yarattığı parsiyel bir oklüzyondan dolayı tedavideki hedef antitrombotik tedavi ile ilerleyici trombozu engellemek, fibrinoliz ile koroner arterde oluşan stenozu azaltmak, revaskülarizasyon ile reoklüzyon/iskemiye önleyerek koroner kan akımının devamlılığını sağlamaktır. STEMI'da ise sorumlu olan koronerde fibrinden zengin kırmızı pıhtının yarattığı total oklüzyonun varlığı nedeniyle tedavide ilk amaç, koroner kan akımının farmakolojik ve katater bazlı revaskülarizasyonunu sağlamaktır [56, 64]. Diğer

koroner arterlerden kollaterallerin varlığı nekroz alanının genişliğini etkilese de iskemik miyokardın ilk 1 saat içinde yaklaşık yarısı, ilk 3 saat içinde ise 2/3'ü nekroze olmaktadır [54]. Bu nedenle hastaların en kısa zamanda acil servise ulaştırılması ve tedavilerinin hızlı bir şekilde yapılması çok önemlidir. Ayrıca tedaviye yön verirken aşağıdaki karşılaştırmaları da dikkate almak gerekmektedir:

- NSTE-AKS STEMI'dan daha sık görülmektedir.
- STEMI'da birçok klinik olay MI prezentasyonundan önce veya hemen sonra görülürken NSTE-AKS'de bu olaylar takip eden günlerde ve haftalarda görülebilmektedir.
- Hastane içi mortalite oranı STEMI'da daha yüksek iken, iki klinik durumun mortalite oranları 6 ay sonra birbirlerine benzer hale gelmektedir. Buna göre NSTE-AKS daha çok erken dönem ve ileri dönem tedavi yaklaşımı gerektirmektedir [64].

AKS başlığı altında incelenen miyokard infarktüsü, gösterdiği klinik, elektrokardiyografik (EKG), patolojik ve biyokimyasal özellikleriyle ilişkilendirilerek farklı şekillerde tanımlanabilir. MI terimi, kalp kası hücrelerinin uzamış iskemi nedeniyle nekrozunu ifade etmektedir [74]. Bu tanım dört kardiyoloji cemiyeti [ESC (Avrupa Kardiyoloji Derneği), ACCF (Amerikan Kardiyoloji Cemiyeti Vakfı), AHA, WHF (Dünya Kalp Federasyonu)] tarafından 2007 yılında güncellenmiştir [75]. Ancak miyokard nekrozu için daha hassas testlerin geliştirilmesi, perkütan koroner girişim veya kalp cerrahisi sonrası çok küçük miktardaki miyokard hasarı ve nekrozu gelişen hastalarda, yeni bir düzenleme gereğini beraberinde getirmiştir. Bu nedenle dört kardiyoloji cemiyeti tekrar biraraya gelerek 'Üçüncü Miyokard İnfarktüsü Tanımı'nı yayınlamışlardır [76]. Bu tanım Tablo 2.2'de gösterilmiştir.

Tablo 2.2. Üçüncü miyokard infarktüsü tanımı [76].

Akut miyokard infarktüsü için kriterler

Akut miyokard infarktüsü (MI) terimi, akut miyokard iskemisi ile uyumlu klinik bir durumda miyokard nekrozu kanıtları varsa kullanılmalıdır. Bu koşullar altında aşağıdaki kriterlerden herhangi biri MI tanısını karşılar:

- Kardiyak biyobelirteçlerden en az bir değer 99. persentil üst referans sınırının (ÜRS) üstünde olması ile birlikte, biyobelirteç değerlerinde [tercihen kardiyak troponin (cTn)] yükselme ve/veya düşüşün saptanması ve aşağıdakilerden en az birinin varlığı:
 - ◆ İskemi belirtileri.
 - ◆ Yeni veya yeni olduğu düşünülen anlamlı ST-segmenti-T dalgası (ST-T) değişiklikleri veya yeni sol dal bloğu (SoDB).
 - ◆ EKG’de patolojik Q dalgalarının gelişmesi.
 - ◆ Yeni canlı miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun, görüntüleme ile kanıtlanması.
 - ◆ Anjiyografi veya otopside intrakoronar trombüs belirlenmesi.
- Kardiyak biyobelirteçler ölçülemeden veya biyobelirteç değerleri yükselmeden gerçekleşen, miyokard iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni SoDB ile birlikte kardiyak ölüm.
- Perkütan koroner girişimle (PKG) ilişkili MI, bazal kardiyak troponin seviyesi normal ($\leq$ 99. persentil ÜRS) olan hastalarda kardiyak troponin değerinin (keyfi olarak tanımlanan)
 - 5x99. persentil ÜRS’ye yükselmesi veya bazal değerleri yüksek ve sabit veya düşmekte olan hastalarda cTn değerinde $> \%20$ artış olarak tanımlanır. Ek olarak, (i) miyokard iskemisi düşündüren belirtiler veya (ii) yeni iskemik EKG değişiklikleri veya (iii) işlem komplikasyonları ile uyumlu anjiyografik bulgular veya (iv) yeni canlı miyokard kaybı ya da yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtları gerekmektedir.
- Stent trombozu ile ilişkili MI, kardiyak biyobelirteçlerde en az bir değer > 99 . persentil ÜRS üstünde olması ile birlikte artış/veya düşüş gözlenmesi ve miyokard iskemisi varlığında anjiyografi ve/veya otopside tespiti olarak tanımlanır.
- Koroner arter baypas greftleme (KABG) ile ilişkili MI, bazal cTn değerleri normal ($\leq$ 99. persentil ÜRS) olan hastalarda kardiyak biyobelirteçlerin (keyfi olarak belirlenmiş) $>10 \times 99$. persentil ÜRS kadar yükselmesi olarak tanımlanır. Ek olarak, (i) yeni patolojik Q dalgaları veya SoDB, veya (ii) anjiyografik olarak belgelenen yeni greft veya yeni doğal koroner arter tıkanıklığı, veya (iii) yeni canlı miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareket bozukluğunun görüntüleme kanıtı gereklidir.

Geçirilmiş miyokard infarktüsü için kriterler

Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri, geçirilmiş MI tanısını karşılar:

- İskemik olmayan nedenlerin yokluğunda, belirtiler olsun olmasın, patolojik Q dalgaları.
- İskemik olmayan nedenlerin yokluğunda incelenmiş ve kasılma kusuru olan bölgesel canlı miyokard kaybının görüntüleme ile kanıtları.
- Geçirilmiş MI’nin patolojik bulguları.

2.10. Aterosklerozda Etkili Olan ve/veya Olabilecek Önemli Bazı Mediyatör, Yapı ve Mekanizmalar

2.10.1. Oksidatif stres

Aerobik metabolizma nedeniyle hücrelerde sürekli olarak reaktif oksijen türleri (ROS) oluşmaktadır. Antioksidan sistemler ile ROS arasında bir denge bulunmaktadır ve bu da vücudu ROS'un zararlı etkilerinden korumaktadır [77, 78]. Oksidatif stres (OS); oksidan sistem (aşırı serbest radikal üretimi) ile antioksidan sistem (serbest radikal nötralizasyonunun azalması) arasındaki dengenin oksidan yönde bozulması sonucu oluşmakta [79] ve organizmada protein, lipid ve DNA hasarına neden olmaktadır.

Moleküler oksijen sürekli olarak ROS adı altında toplanmış, süperoksit anyonu ($O_2^{\cdot-}$), hidroksil radikali ($\cdot OH$), hidrojen peroksit (H_2O_2), single oksijen ($O^{\cdot-}$) ve hipoklorik asit ($HClO$) adı verilen radikaller yanı sıra, reaktif nitrojen türleri (RNS) oluşumuna da neden olmaktadır [80]. Fizyolojik koşullarda immün sistemde mikroorganizmalara karşı [81] ve kardiyovasküler sistem fonksiyonunun sürdürülmesinde sinyal molekülü gibi davranması nedeniyle bir miktar ROS/RNS oluşumu gereklidir [80]. Oluşan bu radikallerin hücre ve dokulara hasar verici etkilerini azaltmak için vücutta, süperoksit dismutaz (SOD), glutatyon peroksidaz (GPX), katalaz, glutatyon (GSH), vitamin A, askorbik asit (vitamin C) ve alfa-tokoferol (vitamin E)'den oluşan enzimatik/nonenzimatik antioksidan sistem bulunmaktadır [81]. GSH/GSSG (redükte/okside glutatyon) ve NADPH (Nikotinamid adenin dinükleotit hidrojen fosfat)/NADP (Nikotinamid adenin dinükleotit fosfat) döngülerini sağlayan glutatyon redüktaz ve G6PD (glüköz- 6-fosfat dehidrojenaz) antioksidan sistemin sürdürülebilmesi için gereklidir [80].

Oksidatif stres ve neden olduğu lipid peroksidasyonu ateroskleroz, inflamasyon, kanser, nörodejeneratif hastalıklar gibi çeşitli patolojik süreçlerde yer almaktadır [82]. Ayrıca antioksidan ajanlar, anjiyotensin konverting enzim (ACE) inhibitörleri, lipid düşürücüler, fiziksel aktivite ile koroner ve periferik arterlerde endotel fonksiyonunun düzeldiğinin gösterilmesi ve giderek artan kanıtlar ateroskleroz gelişiminde önemli olan endotel disfonksiyonun büyük bir bölümünden de oksidatif stresin sorumlu olduğunu göstermektedir [83]. ROS;

endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve adventisiyada üretilmekte ve vazomotor fonksiyon, düz kas hücre büyümesi, adezyon molekülleri ekspresyonu, apoptozis, metallerproteinaz aktivasyonu ve lipid oksidasyonuna neden olmaktadır. ROS'un etkilediği bu olaylar aterosklerozun başlamasında ve ilerlemesinde yer alan temel patolojik süreçlerdir. Özellikle LDL oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu, endotel disfonksiyonu gelişmesinde önemli olmakla birlikte, birçok patofizyolojik durumda lipid ve protein oksidasyonu yer almaktadır [84]. Lipid oksidasyonunda ROS'un ana hedefi kolesterol ve poliansatüre yağ asitleridir. Lipid oksidasyonu sonucu oksiteroller, endoperoksitler, hidroperoksitler [79] ve lipid peroksidasyonu ile şeker glikoksidasyonu sonucunda reaktif karbonil bileşikler (RCCs) oluşur. Bu bileşikler proteinlerde çapraz bağların oluşmasıyla proteinin işlevini kaybetmesine neden olan karbonil stresini indüklemektedirler. Bu da doku ve hücrelerde hasara neden olarak inflamasyon ve apoptozisi tetiklemektedir [85].

LDL oksidasyonu Apo B üzerinden gerçekleşmekte ve normal LDL reseptörü okside LDL'yi tanıyamaz, okside LDL makrofajlardaki çöpçü reseptörler tarafından tanınmaktadır. Makrofajlar okside LDL'yi hücre içine aldığı anda aterosklerozdaki köpük hücre oluşumu başlamaktadır. Normal LDL'nin köpük hücresi oluşturabilmesi için gereken miktar, okside LDL'den yaklaşık 40 kat fazladır [84]. Gerek LDL-kolesterol gerekse fosfolipidlerin yapısında bulunan poliansatüre yağ asitlerinin oksidatif stres nedeniyle oksidasyonu, oksidatif stresin daha da artmasına neden olmaktadır.

Oksidatif stres/iskemi durumunda albumin yapısında değişiklikler oluşmaktadır. Yapısında değişiklikler oluşan bu albumin **iskemi modifiye albumin (IMA)** olarak adlandırılır. IMA; myokardial iskemi, iskelet kası iskemisi, pulmoner emboli ve inme durumlarında, iskemi gelişiminin ilk 5-10 dakikasında yükselmeye başlayan ve iskemi süresince yükselmeye devam eden bir belirteçdir. Özellikle AKS'de erken tanı amacıyla kullanılması yanı sıra prognoz göstergesi olarak da kullanılabileceği ifade edilmiştir [86].

Reaktif oksijen türleri, protein yapısındaki tirozin aminoasidini direkt olarak okside ederek ditirozin oluşumuna ve bu şekilde protein yapısında agregasyona ve fragmentasyona yol açarlar. Bu karşılıklı bağlar ile oluşan ürünlere "**İleri Oksidasyon Protein Ürünleri (AOPP)**" adı verilir [87]. Kimyasal yapısı halen

araştırılmakta olan AOPP'nin yüksek bir molekül ağırlığına sahip olduğu, disülfid köprüleri ve/veya tirozin çapraz bağlanmalarını içeren albumin agregatlarından oluştuğu ve saf albuminden farklı bir yapıda olduğu kromatografik ve elektroforetik tekniklerle gösterilmiştir. Bu nedenle oksidatif modifikasyona uğrayan albuminin son çapraz bağlanma ürünleri AOPP olarak tanımlanmıştır [88]. AOPP; oksidatif-karbonil stress ve inflamatuvar aktiviteye bağlı oksidatif hasarı göstermede uygun bir belirteç olarak kabul edilmektedir. IMA ve AOPP, reaktif oksijen türlerinin albumin yapısında oluşturduğu değişiklikleri yansıttığı için, AOPP'un da IMA gibi bir iskemi belirteci olarak kullanılabileceği düşünülebilir. Bu görüşle uyumlu olarak ST segment yüksekliği ile seyreden AKS'li hastalarda AOPP düzeylerinde anlamlı bir artış olduğu bildirilmiştir [89].

Total Sülfidril Grupları (t-SH), antioksidan kapasiteyi göstermek için kullanılabilen biyokimyasal bir belirteçtir. Artan oksidatif stresle beraber plazma ve membranlarda bulunan “-SH” grupları, serbest radikallerin etkisi ile okside olmakta ve redükte formlarında azalma gözlenmektedir [90-93].

2.10.2. Yağ asitleri

Non-esterifiye şekilde diyetle alınan yağ asitleri (FA) <96 oranında absorbe edilerek FA taşıyıcıları ile hücre içine alınıp yağ açıl-coA esterlerine dönüştürülürler [94]. Plazmada serbest halde (albumin ile kompleks yaparak) veya esterleşmiş (kolesterol veya trigliserid ile) halde bulunan [95] yağ asitleri hedef dokularda yağ açıl-coA şekline dönüştükten sonra üç ana metabolik yola girmektedir. Bunlardan ilki beta-oksidasyon metabolik yolu ile adenozin trifosfat (ATP) üretimidir. İkinci olarak bu yağ açıl-coA'lar trigliseridler ve kolesterol esterleri gibi nötral lipidler ile fosfolipidler ve sfingolipidler gibi polar lipidlerin sentezinde substrat olarak kullanılmaktadır. Son olarak elangasyon/desaturasyon tepkime kompleksinde kullanılarak poliansature yağ asitlerini (PUFA) oluşturmaktadırlar [94].

Diyetle yağ asitleri dört formda alınmaktadır. Bunlar; i) trans yağ asitleri (TFA): trans formda tek veya daha fazla çift bağ (C=C) içeren unsature yağ asitleri, ii) doymuş yağ asitleri (SFA): karbon zincirinde çift bağ bulunmaz, iii) monoansature yağ asitleri (MUFA): karbon zincirinde tek çift bağ içeren

doymamış yağ asitleri, iii) iki veya daha fazla çift bağ içeren PUFA'lardır. Oleik asit karbon zincirinde tek çift bağ içeren diyetle en bol bulunan MUFA'dır [96]. Esansiyel yağ asitleri (EFA) vücutta sentezlenemeyen diyetle dışarıdan alınması gereken yağ asitleridir [97]. Son dönemde yapılan çalışmalarda esansiyel yağ asitleri ve metabolitlerinin birçok hastalıkta yararlı etkileri olduğu [15], statin, tiyazid, beta blokör, anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri, aspirin, folik asit gibi ilaçların kombinasyonlarıyla benzer etkiler (antihipertansif, antiaritmik, antiaterosklerotik, antiinflamatuvar, sito/kardiyoprotektif) gösterdiği bildirilmiştir. Esansiyel yağ asitleri, omega-3 (n-3) ve omega-6 (n-6) yağ asidi gruplarının üyeleridirler. Bunlar aynı zamanda PUFA'lardır [98]. Esansiyel yağ asidi kökenli ve birbirine dönüşemeyen omega 3 ve 6 yağ asitlerinin birbirlerine zıt, son derece önemli fonksiyonları bulunmaktadır [16]. Linoleik asit (LA) ve alfa-linolenik asit (ALA) sırasıyla omega-6 ve omega-3 yağ asitleri olup her ikisi de 18 karbon (C) atomundan oluşmakta, LA iki, ALA üç çift bağ taşımaktadır. Diyetle omega-6 yağ asitleri; soya fasulyesi, mısır, ayçiçek, pamuk tohumu yağı gibi sıvı bitkisel yağlarda bol miktarda bulunurken, omega-3 yağ asitleri ise keten tohumu, kanola yağı gibi bitkisel yağlarda bir miktar [94] ve balık yağında bol miktarda bulunmaktadır [99]. LA ve ALA desaturasyon ve elangasyon reaksiyonları sonucu yüksek oranda doymamış yağ asitlerine (HUFA) dönüşmektedir. Omega-6 yağ asitlerinden olan linoleik asitten vücudumuzda; gama linolenik (GLA), dihomogama-linolenik asit (DGLA), araşidonik asit (AA) oluşmaktadır, AA aynı zamanda besinlerle de vücudumuza alınmaktadır. Omega-3 yağ asitlerinden olan alfa linolenik asit, yine omega-3 PUFA ailesinden olan eikozopentaenoik asit (EPA) ve dokozaheksaenoik asit (DHA)'e dönüşmektedir [94, 98]. Oluşan tüm bu yağ asitleri EFA değil PUFA'dır. EFA olan LA ve ALA'dır. Yağ asitlerinin metabolizması Şekil 2.4'de özetlenmiştir.

PUFA'lar hücre membranlarının yapısında bulunmakta ve hormon-reseptör bağlanmasında önemli bir unsur olan membran akışkanlığına, katkıda bulunmaktadır [94]. Bunun yanında eikozonoid oluşumu, iyon kanalı modülasyonu, pinositoz ve desaturaz gen regülasyonunda da önemli etkileri bulunmaktadır [101]. AA, dihomogama-linolenik asit, EPA, DHA membran gliserofosfolipidlerinin 2. pozisyonunda esterifiye olmuşlardır ve fizyolojik stres durumunda (büyüme faktörleri ve hormonlar membrandaki reseptörüne bağlandığında) fosfolipaz A2 etkisiyle membrandan ayrılıp doku spesifik eikozonoidlerin (prostaglandinler, tromboksanlar, lökotrienler) sentezine neden olmaktadır [94, 102]. Eikozonoidlerin sentezi siklooksijenaz (COX-1, yapısal enzim veya COX-2 indüklenebilir enzim), lipoksijenaz (5-, 12-, veya 15-LOX) ve sitokrom P450 monooksijenaz enzimleri aracılığıyla olmaktadır. DGLA varlığında prostaglandin (PG) E₁, PGF_{1 α} , AA varlığında PGE₂, PGI₂, tromboksan (TX) A₂, lökotrien (LT) B₄, LTC₄, LTD₄ ve EPA varlığında AA'dan farklı olarak daha az inflamatuvar özelliklere sahip PG'lerin 3 serisi ve LT'lerin 5 serisi sentezlenmektedir. Eikozonoid sentezini sağlayan enzimler substrat olarak daha çok AA'i kullanılırlar ve bu nedenle oluşan eikozonoidler daha çok proinflamatuvar özelliktedir. EPA'ya bağlı sentez ise EPA'nın hücre içinde yeterli miktarda bulunmasına bağlıdır [94]. EPA ve DHA sağlıklı kişilerde kanda tespit edilebilecek düzeylerde ancak, total yağ asitlerinin çok az kısmını oluşturacak miktarda bulunmaktadır [99]. Bu nedenle diyetle omega-3 FA alımının artırılması, oluşan eikozonoidlerin inflamatuvar değil antiinflamatuvar özellikte olanların artmasına neden olacaktır.

AA, proinflamatuvar etkili prostaglandin, lökotrien, tromboksan A2 yanında inflamasyonun çözülmesine yardımcı olan lipoksinlere de dönüşebilmektedir. EPA ve DHA da antiinflamatuvar etkili lipoksin, resolvin, protektin gibi lipid mediyatörlere dönüşmektedirler [98]. AKS tedavisinde kullanılan aspirin varlığında AA, EPA, DHA'lar lipoksin epimerlerine dönüşmektedir. Aspirinin potent antiinflamatuvar etkisi bu ürünlere de bağlıdır. Oluşan lipid mediyatörler endotelial NO üretimini arttırmakta [103] artan NO, lökositlerin endotel ile etkileşimini bloke etmekte, ayrıca potent vazodilatör ve antiagregan etkili olan prostasiklin (PGI₂) üretimini de arttırmaktadır [104]. Esansiyel yağ asitlerinin

plazma lipidlerine etkileri incelendiğinde omega-3 yağ asitlerinin trigliserid ve VLDL'yi düşürdüğü, HDL'de ciddi ve anlamlı bir artışa neden olduğu ama bu değişimin omega-6 yağ asitlerinde olmadığı ve omega-6 yağ asitlerinin lipoproteinlerin (VLDL, LDL) oksidasyon hassasiyetini arttırdığı gözlemlenmiştir [94]. Bunun yanında oksidatif stres durumunda oluşan radikallerin ana hedeflerinden biri PUFA'lardır [79]. Bu durum PUFA'ların yüksek derecede doymamışlıklarından ve kolaylıkla okside olabilmelerinden kaynaklanmaktadır [95]. Hücre membranlarında bulunan PUFA'ların oksidatif stres nedeniyle okside olması membrandaki eikozonoid oluşumu, iyon kanalı modülasyonu, pinositoz, gen regülasyonu ve membran akışkanlığını sağlama gibi etkilerini engelleyerek çeşitli hastalıkların patogenezinde yer almasına neden olmaktadır.

Çeşitli çalışmalarda omega-3 ve omega-6 yağ asidi dengesinin önemli olduğu ve kardiyovasküler hastalık riskini yansıttığı gösterilmiştir. Omega-6 yağ asitlerinden yaygın olarak çalışılan AA, trombosit aktivasyonu ve inflamatuvar süreçle bağlantılı olarak plak destabilizasyonuna neden olmaktadır. Buna zıt olarak EPA'nın plak stabilizasyonunu sağladığı çeşitli çalışmalarla netleştirilmiştir. Ayrıca AA/EPA oranları AMI sonrası kardiyak olayların prevalansı ile ilişkili bulunmuştur [16].

Omega-3 yağ asitlerinin kardiyovasküler etkilerinin incelendiği DART (Diet and reinfarction trial) ve GISSI (Gruppo Italiano per lo Studio della Sopravvivenza nell'Infarto miocardico) çalışmalarında, post-MI hastalara ya balıktan zengin diyet ya da balık yağı kapsülü ile tedavi uygulanmış, tedavi sonrası kardiyak mortalite ve tüm ölümlerde yaklaşık %30-45 oranında anlamlı bir azalma görülmüştür. Aynı zamanda bu çalışmalarda omega-3'ün fatal aritmilere karşı koruyucu olduğu sonucuna ulaşılmıştır [94]. Omega-3 yağ asitlerinin myokardiyumun elektriksel aktivitesini stabilize ederek ventriküler aritmi hassasiyetini ve buna bağlı ani kardiyak ölüm riskini azalttığı da bildirilmiştir [105].

2.10.3. Lipid mediyatörler

Protektinler: PUFA'den lipoksijenaz ve epoksijenazlar aracılığıyla genellikle proinflamatuvar lipid mediyatörleri sentezlenmektedir. Ancak son zamanlarda AA, EPA, DHA'den lipoksin, resolvin ve protektin isimli antiinflamatuvar lipid mediyatörlerinin de sentezlendiği gösterilmiştir. Bu moleküller rezolüsyonu sağlamakla birlikte inflamasyonun potent inhibitörleridir [106]. Protektinler (PD1), DHA'den sentezlenmektedirler ve antiinflamatuvar özelliklerini polimorfonükleer lökosit (PMNL) migrasyonunu durdurarak göstermektedirler [14]. Ayrıca PD1, T hücrelerinin migrasyonunu, sitokin salınımını ve hücrenin yaşam süresini de etkilemektedirler. Protektinler; periferik kanda CD4+ Th2 hücrelerinde, mikrogial hücrelerde, murin beyin hücreleri gibi farklı dokularda sentezlenebilmekte [107] ve sentezlendikleri dokulara göre farklı biyoaktiviteleri bulunmaktadır [108]. Retinal pigment epitelinde sentezlenen nöroprotektin D1 (NPD1) hücreleri apoptozisten korumaktadır [107].

Protektinin resolvinlerle birlikte, akut böbrek hasarı, astım, barsak hastalıkları, artrit gibi inflamatuvar hastalıklarda yararlı olduğu gösterilmiştir. Ancak protektinlerin aterosklerotik hastalıklardaki etki ve ilişkisi ile ilgili az sayıda çalışma bulunmaktadır [109]. Membrana bağlı olarak bulunan protektin, CD59 olarak da adlandırılmaktadır ve membran atak kompleksi oluşumunu engelleyerek kompleman aracılı hücre lizisini engellemektedir. Yapılan çalışmalarda aterosklerotik plaklarda da CD59 ekspresyonu gözlenmiş, yine yapılan bir başka çalışmada da statin tedavisi ile CD59 ekspresyonunun arttığı gösterilmiştir [110].

Lipoksinler: Lipoksinler, lipoksijenaz enzimleri (LO-5 ve LO-12/15) aracılığıyla AA'den üretilen eikozonoidlerdir. Nötrofiller, lipoksinin ara ürünü olan LTA₄'ü sentezlemekte (LO-5 aracılığıyla) ve oluşan LTA₄ trombosit (LO-12)-nötrofil etkileşimi ile lipoksinlere çevrilmektedir. Lipoksin A₄ ve lipoksin B₄ olmak üzere iki çeşit lipoksin bulunmaktadır. Lipoksinler lökosit dağılımını, endotele adezyonunu, lökotrien (LT) sentezinin negatif regülasyonunu sağlayarak inflamasyonun çözülmesine yardımcı olmaktadır. AA metabolizması ürünleri olan LT ve lipoksinler arasında ters ilişki bulunmaktadır. Bunların arasındaki denge inflamasyonun ve rezolüsyonun derecesini belirlemektedir [111].

LO enzim sistemi, lipoksinler yanında diğer rezolüsyonu sağlayan lipidlerin yapımında da görev almaktadır. İnsanlarda yapılan iki vaka-kontrol çalışmasına göre bu lipid mediyatörlerin sentezinden sorumlu 12/15-LO enzim ekspresyonunun artması kişileri koroner hastalıklardan korumaktadır [7]. Ayrıca bir çalışmada ciddi astım hastalarında lipoksin A4 yapımının bozulmasına bağlı olarak LT seviyelerinin, ciddi astım hastalarında ciddi olmayan astım hastalarına göre yüksek olduğu tespit edilmiştir. Ek olarak bir diğer çalışmada bronkoalveolar lavajda lipoksin A4 seviyesinin, ciddi astım hastalarında ciddi olmayan astım hastalarına göre daha düşük seviyede olduğu tespit edilmiştir [112]. Proinflamatuvar sitokin üretimine neden olan lipopolisakkaritle muamele edilen rat kökenli pulmoner mikrovasküler endotelial hücre kültüründe yapılan bir çalışmada lipoksin A4 ile inkübe edilmiş olanlarda, inkübe edilmeyenlere göre inflamatuvar sitokin üretimi baskılanmış olarak bulunmuştur [113]. Lipoksinlerin bu etkileri göz önünde bulundurulduğunda AKS'da lipoksin düzeylerinin ölçülmesinin hastalığın ciddiyeti ve prognozunu özellikle de mortalite riskini belirlemek açısından faydalı olabileceği düşünülmüştür.

8-İsoprostan (8-İso Prostaglandin F2 Alfa): Aktive trombositler, vasküler düz kas hücreleri ve farklı inflamatuvar hücreler, oksidatif stres nedeniyle reaktif oksijen radikalleri üretmektedirler. Bu radikaller protein, lipid ve DNA'yı etkilemektedir [114]. İsoprostanlar membrandaki poliansatüre yağ asitleri (PUFA)'lerinden serbest radikal etkisiyle oluşan bir prostaglandin izomer ailesidir. Fosfolipazlar tarafından membrandan ayrılarak, plazmada bulunabilmekte ve idrar ile atılmaktadırlar. 8-Isoprostan AA'ten siklooksijenaz yolundan bağımsız, radikal etkisiyle oluşan PGF2 alfa izomeridir [115]. 8-İsoprostan seviyesi ile oksidatif stres arasındaki ilişki çeşitli çalışmalarla gösterilmiştir ve 8-isoprostan seviyesi çeşitli kardiyovasküler risk faktörleri ile de yakından ilişkili bulunmuştur [116]. 8-İsoprostan *invivo* oksidatif stresi göstermede altın standart olarak kabul edilmektedir. Bunun dışında biyoaktif molekül olarak da işlevi vardır; tromboksan reseptörlerini uyararak ve trombosit aktivasyonuna katkıda bulunarak aterosklerotik lezyonun ilerlemesine neden olabilmektedir. Aterosklerotik plaklarda 8-isoprostan seviyelerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir [114].

2.10.4. İnflamatuvar parametreler

sCD40 ligand: CD40, TNF reseptörüne ait bir transmembran glikoproteindir [10]. CD40-CD40 ligand sistemi, lökositler, endotelyal hücreler, düz kas hücreleri, aktive lökositler gibi birçok hücre grubunda bulunmaktadır. CD40 ligand glikoprotein IIb/IIIa'nın bir ligandı olup arteriyel trombüs stabilitesi için gereklidir [117]. Çözünebilir CD40 (sCD40) ligandın birçoğu aktif trombositlerden kaynaklanmaktadır. Trombositler, CD40 aracılığıyla dentritik hücre olgunlaşmasını, B hücre izotip değişimini ve T hücre fonksiyonunu arttırmaktadır [10]. Ayrıca endotelyal hücre, makrofaj ve düz kas hücrelerinin doku faktörü üretimini indükleyerek koagülasyon kaskadının başlamasını kolaylaştırmaktadır [118]. sCD40 ligandı AKS patofizyolojisinde önemli rol oynamaktadır. Yapılan çalışmalarda sCD40 ligandı yüksek olan AKS hastalarında, prognoz daha kötü seyrettiği gösterilmiştir [10].

Albumin: Serum albumini plazma proteinlerinin yaklaşık %60'ını oluşturan, 66,438 Da ağırlığında küçük, multifonksiyonel, globüler bir proteindir. Antioksidan fonksiyonu ve yağ asitleri, ilaçlar, hemin, nitrik oksit gibi molekülleri plazmada taşıması nedeniyle transport fonksiyonu da bulunmaktadır [119, 120]. Albumin karaciğerde sentezlenip dolaşıma salınmaktadır ve yaklaşık her 23 saatte bir ekstrasvasküler alana geçip tekrar plazmaya geri dönmektedir. Bu nedenle önemli bir kısmı (yaklaşık %50'si) ekstrasvasküler alanda özellikle büyük oranda cilt ve kas dokusunda bulunmaktadır [121]. Plazma onkotik basıncının asıl sorumlusu olup, vücut kompartmanları arası sıvı dağılımının asıl modülatörüdür [122]. Ayrıca negatif akut faz reaktanı olup [120] kanser, iskemi, romatoid artrit gibi birçok hastalıkta biobelirteç olarak kullanılmaktadır [122].

585 amino asitten oluşan albuminin yapısında 6 metiyonin, 18 tirozin, 1 triptofan 35 sistein rezidüsü bulunmaktadır [121]. Albüminin primer yapısında bulunan 34 sistein rezidüsü 17 disülfid köprüsü ile tersiyer yapının oluşumunu sağlamaktadır, albuminde bir tane de serbest redoks reaktif sistein rezidüsü (Cys³⁴) bulunmaktadır [119]. Cys³⁴ oldukça reaktif olup plazmadaki total tiyollerin %80'ini oluşturmaktadır [123]. Albuminin antioksidan kapasitesinin %40-80'ini yapısında bulunan ve tiyol grupları içeren metiyonin ile sistein amino

asidlerine bağlıdır ve bu tiyol grupları oksidatif stres durumunda dolaşımdaki en önemli antioksidan yapılar olarak karşımıza çıkar [124]. Cys³⁴ sayesinde albumin plazmadaki reaktif karbonil türlerinin hedefi olmakta ve bu proaterojenik karbonil moleküllerinin detoksifiye edilmesini sağlamaktadır [125].

Albuminin yapısında üç homolog domain (I, II, III), her domainde de A ve B olarak adlandırılmış iki subdomain bulunmaktadır. Sekonder yapısının ise; %68'ini α -heliks oluşturmakta olup, hiç β - tabaka içermemektedir [122]. Albumin yapısındaki serbest Cys³⁴ tiyolu ile oksidatif stres nedeniyle oluşmuş ROS ve RNS'leri yakalayarak antioksidan etki göstermektedir [119]. Antioksidan etkisini aynı zamanda Cu ve Fe gibi metal iyonlarını bağlayarak bunların oksijenle reaksiyona girip ROS oluşturmalarını engelleyerek de gösterir [122]. Albuminin serbest Cys³⁴ tiyolu oksidatif modifikasyon sonucu sıklıkla; sistein, homosistein, sisteinil-glisin, glutamil-sistein, glutatyon (GSH) gibi düşük molekül ağırlıklı (DMA) tiyollere bağlanmaktadır [119]. Bu albumine bağlı DMA tiyoller de antioksidan etkiler göstermektedirler. Oksidatif stresin yüksek olduğu durumlarda ise albuminin serbest tiyolü sülfonik ve sülfonik aside okside olmakta bu oksidasyon dithiothreitol gibi ajanlarla geri döndürülememektedir [121]. Albumin ayrıca düşük konsantrasyonlarda nitroso-albumin şeklinde bulunmakta ve bu nedenle nitrik oksit rezervuarı görevi de üstlenmektedir [126, 127]. Albuminin bilirubin ile bağlanarak ta lipid peroksidasyonunu engelleyebilir bu da antioksidan etkilerinden biridir [123].

Aterosklerotik plakların, inflamatuvar ve pro-oksidan özellikte olduğu bilinmektedir. Plaktan ekstrakte edilen proteinlerin %70'inin albumin olduğu, bunun da plazmadakine benzer şekilde ama farklı oranlarda DMA tiyollerle bağlı olduğu ve özellikle de plak içi GSH ve glutamil-sistein bağlanma yüzdesinin plazmadakine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [119].

Fizyolojik koşullarda non-esterifiye serbest yağ asitlerinin %99'undan fazlası plazmada albumine bağlı taşınmaktadır. Yağ asitlerinin bağlanması lineer bir durum göstermez. Yağ asitleri albumin domainlerinin farklı bölgelerine bağlanmaktadır. Ve bu bağlanma albuminin varyantlarına, mutasyonlarına bağlı olarak farklı yerlere olabilmektedir [122]. Albuminin yapısındaki serbest tiyol reaktivitesi, ortamın pH'ı ve albumine bağlanan ligandlara bağlı olarak

değişmektedir [121]. Yağ asitleri albuminin uzun polar yan zincirlerle kaplanmış hidrofobik ceplerine bağlanırken bakır (Cu) albuminin N-terminal tripeptidine yüksek afinite ile bağlanmaktadır. Yağ asitlerinin albumine bağlanması Cys34'ü oksidasyon yönünde uyarmakta, okside olan Cys34 de albumine bağlı bakırın redoks aktivitesini arttırarak, serbest radikal oluşumunun arttırılmasına bu da hücrel hasar oluşmasına neden olmaktadır [128]. Yapılan çalışmalarda albumine yağ asidi bağlanmasının Cys34'ün oksidasyonu ile eşlenik reaksiyonlar olduğu gösterilmiştir [129]. Yüksek oranda yağ içeren diyetle beslenmiş farelerde yapılan bir çalışmada bu bilgileri destekler şekilde plazma yağ asidi düzeylerinin arttırılmasının plazma oksidatif stres faktörlerini arttırdığı gösterilmiştir [128].

hs-CRP: C-reaktif protein 23 kD'luk beş alt birimden oluşan pentraksin ailesine ait bir proteindir ve pnömokokal hücre duvarının C-polisakkaridine bağlanan bir proteinden ismini almıştır. CRP, karaciğerden IL-1 ve IL-6 etkisiyle sentezlenen bir akut faz reaktanıdır. Son yıllarda ateromatöz plaklardaki düz kas hücreleri ve makrofajlarda CRP üretiminin gösterilmesi ile, CRP proaterojenik bir faktör olarak kabul edilmiştir. CRP aynı zamanda endotel hücrelerinden sitokin, kemokin ve lökosit adezyon molekülü üretimini uyarıp, endotel disfonksiyonuna neden olmakta ayrıca nitrik oksid [10] ve prostasiklin üretiminin azalmasına da katkıda bulunmaktadır [130]. AKS olan veya bu riski taşıyanlarda CRP'nin eş zamanlı olarak endotel disfonksiyonunu, inflamasyonu, plak instabilitesini ve trombozu başlattığı da ileri sürülmüştür [10].

Enfeksiyon ve inflamasyonda yüksek CRP düzeyleri ölçülürken, kardiyovasküler hastalıklarda düşük düzeydeki yükseklikler risk ile ilişkilidir. Bunun için daha hassas yöntemlerle ölçüm yapılarak değerlendirilen CRP, yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP) olarak adlandırılmaktadır [130]. Klinikte kullanıma hazır tek inflamatuvar belirteç olan hs-CRP'nin, AKS'daki rolü onaylanmıştır [10]. Kardiyovasküler olaylar sonrası klinikte hs-CRP düzeyleri arasında yakın ilişki bulunmaktadır [11]. Yapılan çalışmalarda AMI geçirmiş hastalarda yüksek hs-CRP seviyelerinin mortalite oranlarını arttırdığı gösterilmiştir [10]. Plak rüptürü veya plak erozyonu ile aniden ölen hastalarda CRP seviyelerinin sadece postmortem serumda değil plağın kendisinde de yüksek düzeylerde olduğu bildirilmiştir [131].

IL-6: Makrofajlar ve yardımcı T hücreleri tarafından üretilen IL-6, diğer lenfositleri etkileyen ve karaciğerde akut faz proteinlerinin üretimini sağlayan bir sitokindir [132]. IL-6, IL-18 ile birlikte aterosklerozda plak progresyonu ve instabilitesi ile yakından ilişkili başlıca proinflamatuvar sitokindir. Yapılan çalışmalarda, yüksek IL-6 seviyesi olan kişilerde kardiyovasküler hastalık riskinin 2-3 kat artmış riski olduğu ve AKS olan hastalarda ise yüksek IL-6 düzeylerinin gelişebilecek klinik durumlar için prognostik önemi olduğu gösterilmiştir [130]. Yine akut koroner sendrom hastalarını içeren bir çalışmada yükselmiş IL-6 düzeylerinin artmış ölüm riski için bağımsız bir belirteç olduğu belirtilmiştir [133].

IL-10: IL-10, asıl etkisini monositler üzerinde gösteren antiinflamatuvar ve immünsupresif sitokin olarak bilinmektedir. Bu sitokin monosit/makrofajlar üzerinde üç önemli fonksiyonu etkilemektedir; antijen sunumu, immün mediatör salınması ve fagositoz. IL-10, kısaca monosit/makrofajların immünitedeki tüm efektör fonksiyonlarını suprese etmektedir [134]. İnterlökin ailesinden IL-4 ve IL-10 aynı zamanda araşidonik asit (AA), eikosapentaenoik asit (EPA), ve dokosaheksaenoik asit (DHA)'ten inflamasyonun rezolüsyonunu sağlayan lipoksin, resolvin, protektin, marein oluşumunu uyararak inflamasyonu suprese etmektedir. Bu etki eikozanoidlerin sentezini sağlayan lipoksijenazlar üzerinden olmaktadır [111]. IL-10 immünitede önemli bir sitokin olup monosit makrofajlar dışında diğer inflamatuvar hücreleri de etkilemektedir. Çeşitli hastalıkların patogeneğinde var olması nedeniyle, 'IL-10 fazlalığı ve eksikliği ile giden hastalıklar' şeklinde ayırım yapılmıştır. Fazlalığı özellikle enfeksiyon hastalıklarında immün supresyondan dolayı kötü prognoz ve mortalite ile sonuçlanırken; eksikliği kronik inflamatuvar barsak hastalıkları, romatoid artrit, psöriazis gibi inflamasyonun ön planda olduğu hastalıklarda kronik immün aktivasyonla sonuçlanmaktadır [135]. Yukarıda verilen bilgilerin ışığında IL-10 düzeylerinin, AKS oluşumu ve prognozunda yol gösterici olabileceği düşünülebilmektedir.

3. MATERYAL ve METOD

3.1. Olguların Seçilmesi

Çalışmaya Mart 2012 – Ağustos 2013 tarihleri arasında akut göğüs ağrısı ve/veya AKS tanısını düşündürecek diğer semptomlarla, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine başvuran USAP ve ESC, ACCF, AHA, WHF kriterlerine göre miyokard infarktüsü (MI) ve USAP tanısı almış, 18 yaşından büyük hastalar dahil edildi. MI grubuna 26 NSTEMI ve 55 STEMI olmak üzere toplam 81, USAP grubuna ise 20 hasta alındı. Kontrol grubu, hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımına uygun olarak seçilmiş 31 gönüllüden oluşturuldu. Aşağıdaki dışlama kriterlerine sahip olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi.

3.2. Dışlama Kriterleri

- Kardiyojenik şok
- Ciddi karaciğer hastalığı
- <18 yaş
- Semptom başlangıcından itibaren 24 saatten fazla süre geçmiş olanlar,
- Renal yetmezliği olanlar (serum kreatinin düzeyi >1,5 mg/dL),
- Önceden var olan kapak hastalığı bulunanlar,
- Hipertrofik kardiyomiyopatisi olanlar,
- Ciddi sistemik hipertansiyonu (sistolik>180 mmHg, diastolik>110 mmHg) bulunanlar,
- Refraktör ventriküler aritmisi olanlar,
- Yakınlarda geçirilmiş MI (< 4 hafta) öyküsü olanlar,
- Yakınlarda geçirilmiş miyokardiyal revaskülarizasyon cerrahisi (< 4 hafta) olanlar,
- Yakınlarda geçirilmiş perkütanöz koroner müdahale (< 2 hafta)
- Konjestif kalp yetmezliği tanısı/semptomları olanlar,
- Ciddi non-kardiyovasküler hastalıklar (enfeksiyon, sepsis, immünolojik/inflamatuvar hastalıklar, malignensi, serebrovasküler hastalık),

- Organ transplantasyon hikayesi olanlar veya transplantasyon için bekleyen hastalar,
- Düzenli olarak, vitamin, antioksidan, non-steroid antiinflamatuvar, antikoagülan ilaç kullananlar ve hormon replasman terapisi alanlar,
- Major travmaya maruz kalmış olanlar,
- Gebe olanlar.

Çalışmaya katılan hasta ve kontrol gruplarında; hs-Troponin T, CK-MB, yağ asitleri, lipid mediyatörler (CD59, lipoksin A4, 8-isoprostan), inflamasyon (sCD40L, IL-6, IL-10, hs-CRP) ve oksidatif stres (TAS, TOS, AOPP, t-SH, IMA) parametreleri, serum lipidleri (total kolesterol, HDL, LDL ve trigliserid), albümin, BUN ve kreatinin düzeyleri ölçüldü.

Akdeniz Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinasyon Birimi tarafından **2012.04.0103.007** numara ile kabul edilen çalışma, Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından **02.04.2012/45 (B.30.2.AKD.0.20.05.06/35)** sayılı karar ile onaylanmıştır. Çalışmaya dahil edilen tüm hastalardan/yakınlarından imzalı hasta onam formu alınmıştır. Bu aydınlatılmış onam formu **Ek-1**'de gösterilmiştir.

3.3. Örneklerin Alınması ve Saklanması

Semptom başlangıcından itibaren ilk 24 saatte acil servise başvuran hastalardan jelli biyokimya, etilendiamin tetra asetik asit (EDTA)'li, sitratlı koagülasyon ve 2 ml'lik EDTA'lı hemogram tüplerine venöz kan örnekleri alındı. EDTA'lı hemogram tüplerine alınan kanlardan hastaların hemogram ölçümleri, kan alınmasını takip eden 60 dakika içinde yapıldı. Diğer kan örnekleri +4°C'de 4000 rpm'de 4 dakika santrifüj edilerek, serum ve plazmaları ayrıldıktan sonra analiz yapılınca kadar -80°C'de saklandı.

3.4. Biyokimyasal Ölçümler

hs-Troponin T düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde ECLIA (Elektrokemilüminesans İmmünolojik Test) yöntemi ile Roche Elecsys 2010 cihazında ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Kullanılan kitin alt okuma limiti 3 pg/mL, üst okuma limiti 10.000 pg/mL olup, kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları (CV) Tablo 3.1’de gösterildi.

Tablo 3.1. hs-Troponin T kitine ait intra- assay ve inter- assay varyasyon katsayıları.

	Ortalama (pg/mL)	SD (pg/mL)	İntra- assay CV (%)	SD (pg/mL)	İnter- assay CV (%)
İnsan serumu-1	7,50	0,40	5,60	1,10	15,00
İnsan serumu-2	300,00	2,70	0,90	3,80	1,30
İnsan serumu-3	9044,00	63,50	0,70	115,00	1,30

ECLIA yöntemi ile hs-troponin T ölçümü, sandviç prensibine göre yapılır. Serum örneklerine rutenyum kompleksi ile işaretli monoklonal anti-kardiyak troponin T antikoru ve biotinlenmiş monoklonal anti-kardiyak troponin T antikoru eklendiğinde serumdaki troponin T reaksiyona girerek iki antikor arasında kalacak şekilde (sandviç) antikorlara bağlanır. Bu bağlanma ilk inkübasyon süresinde meydana gelir. İkinci inkübasyon süresinde streptavidin-kaplı mikropartiküller eklendikten sonra biyotin ile streptavidin etkileşerek kompleks katı faza bağlanmış hale gelir. Daha sonra reaksiyon karışımı, mikropartiküllerin elektrot yüzeyinde manyetik olarak yakalandıkları ölçüm hücresi içine aspire edilir. Elektroda manyetik olarak yakalanmayan maddeler ortamdan uzaklaştırıldıktan sonra elektrot üzerine voltaj uygulanarak kemilüminesans emisyonu indüklenir ve bu da bir foto-çoğaltıcı ile ölçülür. Sonuçlar kalibrasyon eğrisi ve ana eğri kullanılarak hesaplanır.

hs-CRP düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde nefelometrik metod ile Siemens Dade Behring BN II nefelometre cihazında ölçüldü (Siemens Healthcare Diagnostics Inc. Newark USA). Kullanılan kitin alt okuma limiti 0,175 mg/L idi. Kite ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları Tablo 3.2’de gösterildi.

Tablo 3.2. hs-CRP kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

	Ortalama (mg/L)	İnter-assay CV (%)	İnter-assay CV (%)	Toplam CV (%)
Örnek havuzu-1	0,69	2,30	2,30	3,10
Örnek havuzu-2	5,95	4,00	4,60	5,80

Serum örneklerine insan CRP'sine spesifik monoklonal antikorlarla kaplı polistiren partikülleri eklendiğinde, serumdaki CRP ile agregre olur. Örnek küvetinden ışık geçirildiğinde bu agregatlar ışık demetinin dağılmasına neden olur. Dağılan ışığın şiddeti CRP konsantrasyonu ile orantılıdır. Bu ışık şiddeti konsantrasyonu bilinen standardın ışık şiddeti ile karşılaştırılarak serumdaki CRP değeri hesaplanır.

Total kolesterol düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde enzimatik-kolorimetrik yöntemle Roche Cobas 8000 cihazında ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Kullanılan kitin alt okuma limiti 3 mg/dL olup, intra-assay CV: %0,8 (kontrol değeri: 231,00±1,90 mg/dL) ve inter-assay CV: %1,7 (kontrol değeri: 210,10±3,30 mg/dL) idi.

Serum örneklerine içerisinde kolesterol esteraz, kolesterol oksidaz ve peroksidaz bulunan reaktif pipetlenir. İlk olarak kolesterol esterleri kolesterol esteraz ile serbest yağ asitleri ve kolesterole ayrılır. Kolesterolün oksijenle girdiği kolesterol oksidaz tepkimesi sonucu ortaya çıkan H₂O₂'in peroksidaz tepkimesine girmesi sonucu kırmızı renkli bir bileşik oluşur. Kolesterol konsantrasyonu oluşan renkli bileşiğin renk yoğunluğuna bağlı olarak fotometrik olarak ölçülür.

HDL kolesterol düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde enzimatik-kolorimetrik yöntemle Roche Cobas 8000 cihazında ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Kullanılan kitin alt okuma limiti 3 mg/dL ve üst okuma limiti 120 mg/dL olup; intra-assay CV: %1,3 (kontrol değeri: 23,00±0,30 mg/dL) ve inter-assay CV: %2,6 (kontrol değeri: 23,00±0,62 mg/dL) idi.

Serumda bulunan diğer lipoproteinlerin arasından HDL kolesterolün direkt ölçülebilmesi için total kolesterol ölçümünden farklı aşamalar bulunmaktadır. Polietilenglikol (PEG) ile muamele edilmiş kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz enzimlerinin lipoproteinlere olan katalitik aktivitesi değişmektedir. PEG

ile modifiye edilmiş bu enzimler lipoproteinleri; HDL>şilomikronlar~VLDL>LDL sırası ile etkilemektedir. Ayrıca magnezyum iyonları ve sülfatlanmış α -siklodekstrin özellikle şilomikronlar ve VLDL'de kolesterol reaktivitesini azaltmaktadır.

Serum örneklerine ilk olarak magnezyum iyonları ve sülfatlanmış α -siklodekstrin içeren reaktif pipetlenir ve şilomikronlar, VLDL ve LDL, suda çözünebilir PEG ile modifiye edilmiş enzimlere dirençli kompleksler haline getirilir. PEG ile modifiye kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz eklenmesiyle başlayan reaksiyon sonucu oluşan H_2O_2 , peroksidaz ile tepkimeye girerek mor-mavi renkli bileşik oluşur. HDL kolesterol konsantrasyonu oluşan renkli bileşiğin renk yoğunluğuna bağlı olarak fotometrik olarak ölçülür.

LDL kolesterol düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde enzimatik-kolorimetrik yöntemle Roche Cobas 8000 cihazında ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Kullanılan kitin alt okuma limiti 3 mg/dL ve üst okuma limiti 550 mg/dL'dir. Kite ait intra-assay CV: %0,71 (kontrol değeri: $21,60 \pm 0,16$ mg/dL) ve %0,81 (kontrol değeri: $160,30 \pm 1,30$), inter-assay CV: %1,2 (kontrol değeri: $74,90 \pm 0,90$ mg/dL) ve %1,16 (kontrol değeri: $179,50 \pm 2,09$) idi.

Serum örneklerine non-iyonik deterjan eklenmesiyle kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz enzimlerinin lipoproteinlere afinitesi LDL>VLDL>şilomikronlar>HDL haline getirilir. Magnezyum ve bir şeker bileşiğinin eklenmesi ile şilomikronlar ve VLDL kolesterolün enzimatik reaksiyonu kısıtlanır. LDL kolesterolün kolesterol esteraz ve kolesterol oksidaz enzimleriyle reaksiyonu sonucu oluşan H_2O_2 , peroksidaz ile tepkimeye girerek mor-mavi renkli bileşik oluşur. LDL kolesterol konsantrasyonu oluşan renkli bileşiğin renk yoğunluğuna bağlı olarak fotometrik olarak ölçülür.

Trigliserid düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde enzimatik-kolorimetrik yöntemle Roche Cobas 8000 cihazında ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany). Kullanılan kitin alt okuma limiti 4 mg/dL ve üst okuma limiti 1000 mg/dL olup, intra-assay CV: %1,5 (kontrol değeri: $201,40 \pm 3,10$ mg/dL) ve inter-assay CV: %1,8 (kontrol değeri: $224,10 \pm 4,00$ mg/dL) idi.

Serum örneklerine lipoprotein lipaz (LPL), gliserokinaz (GK), gliserol fosfat oksidaz (GPO) ve peroksidaz içeren reaktif eklenir. Trigliseritler LPL etkisi ile gliserole, gliserol GK etkisi ile gliserol-3-fosfata, gliserol-3-fosfat ise GPO etkisi ile H₂O₂ oluşumuna neden olur. Oluşan H₂O₂'in peroksidaz ile tepkimeye girmesi sonucu kırmızı renkli bir bileşik oluşur. Trigliserid konsantrasyonu oluşan renkli bileşiğin renk yoğunluğuna bağlı olarak fotometrik olarak ölçülür.

non-HDL kolesterol hesaplanması: Yüksek trigliserid seviyelerine sahip kişilerde koroner kalp hastalık riskinin arttığının tesbit edilmesi trigliseridden zengin VLDL ve ara dansiteli lipoprotein (IDL)'nin aterojenik olabileceğini düşündürmektedir. Bu nedenle LDL ve VLDL kolesterol kombine edilerek non-HDL kolesterol olarak adlandırılmakta ve koroner kalp hastalıkları açısından risk faktörü olarak kabul edilmektedir. non-HDL kolesterol VLDL+LDL kolesterol toplamıdır. Ancak rutinde total kolesterolden HDL kolesterol çıkarılmasıyla hesaplanmaktadır.

$$\text{non-HDL kolesterol} = \text{Total kolesterol} - \text{HDL kolesterol}$$

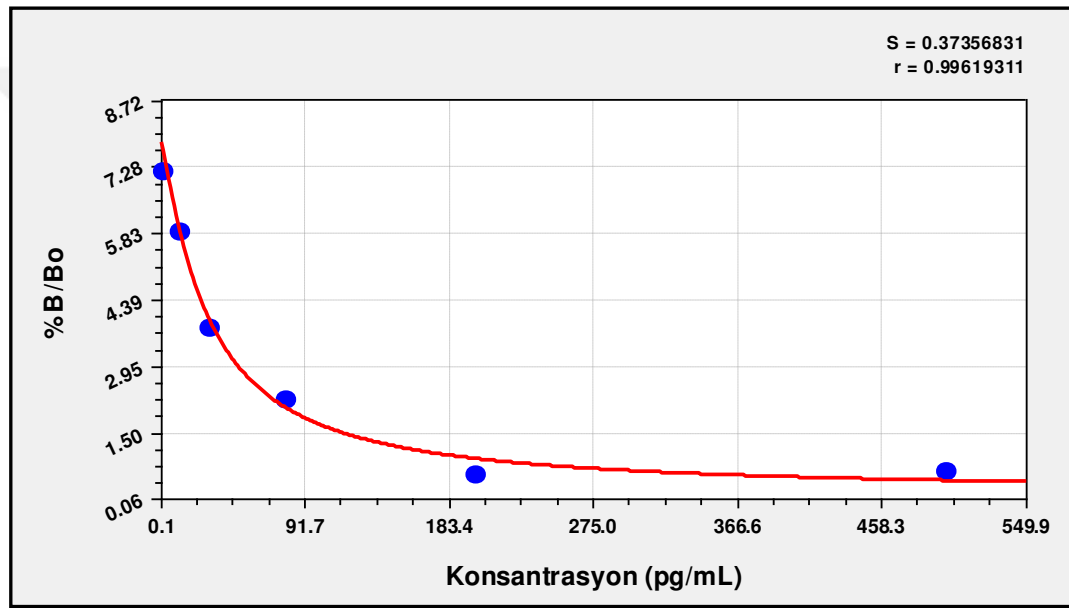
Diğer biyokimyasal parametrelerin ölçümü

Glukoz hekzokinaz metodu, kreatinin Jaffe metodu ve BUN spektrofotometrik-enzimatik yöntem ile Roche Cobas 8000 cihazında ölçüldü (Roche Diagnostics GmbH, Mannheim, Germany).

8-İsoprostan düzeyi ölçümü: Plazma örneklerinde Cayman marka kit (Cayman Chemical Company 1180 E.Ellsworth Rd.Ann Arbor, MI 48108) kullanılarak Enzim immünassay (EIA) yöntemi ile çalışıldı. Kitin 8-iso Prostoglandin F_{2α}'ya spesifitesi %100 idi. İntra-assay CV ve inter-assay CV değerlerinin konsantrasyona bağlı değişimi aşağıda (Tablo 3.3) gösterildi. Kit kullanılacağı zamana kadar -20°C'de saklandı.

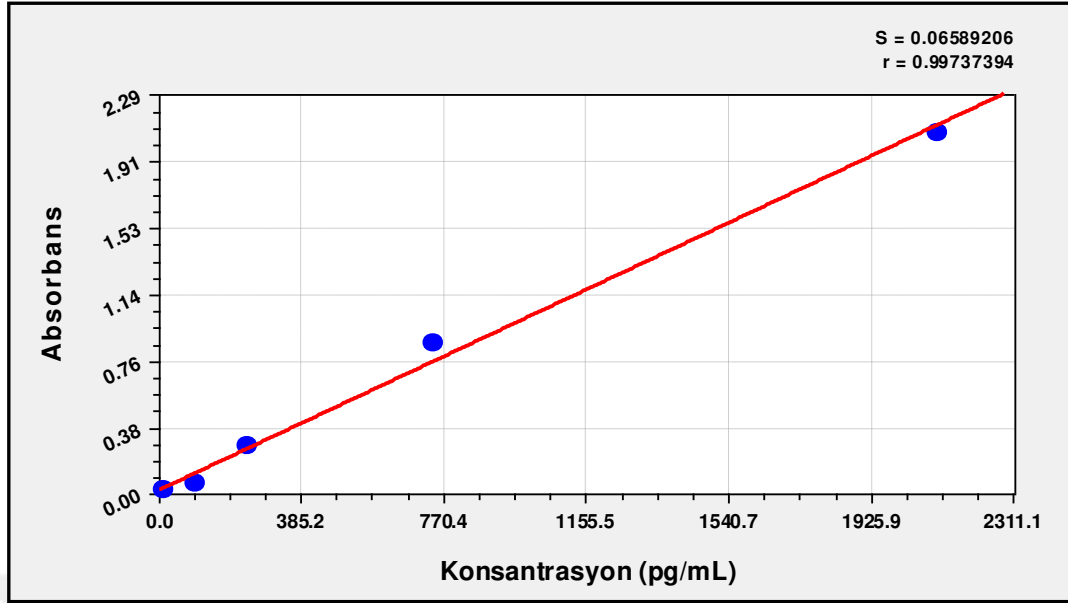
Tablo 3.3. 8-İsoprostan kitine ait intra-assay ve inter-assay varyasyon katsayıları.

Doz (pg/mL) Standart	%CV İntra-assay varyasyon	%CV İnter-assay varyasyon
500,00	12.6	10.5
200,00	11.7	16.4
80,00	9.5	20.2
32,00	6.4	24.3
12.80	7.2	15.5
5.10	20	12.5
2,00	19.9	9.6



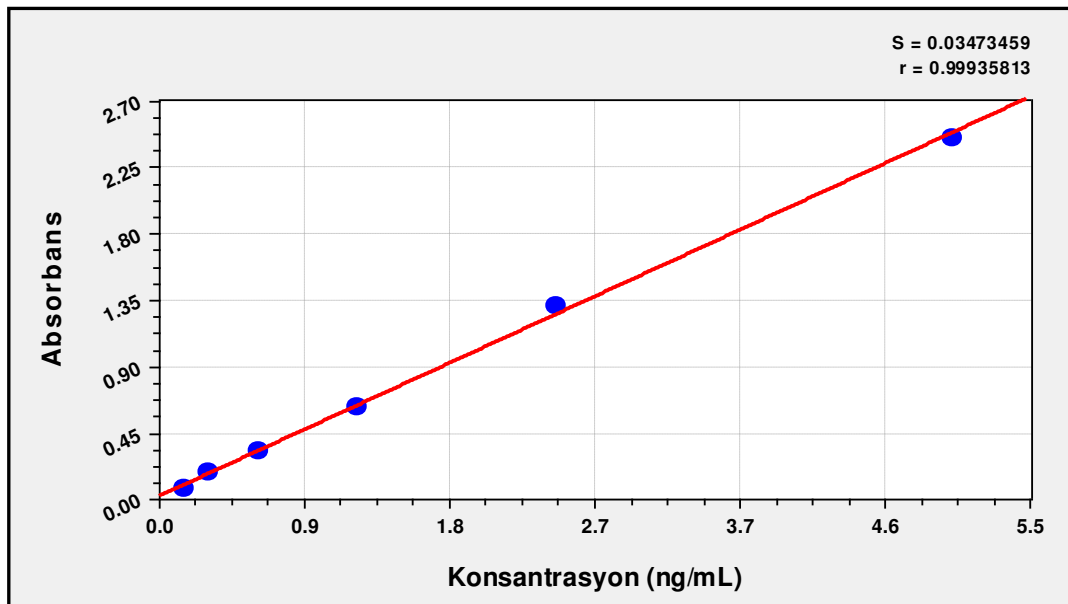
Grafik 3.1. 8-İsoprostan EIA kiti standart grafiği.

IL-10 düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde DIA Source marka (DIA Source ImmunoAssays S.A. - Rue du Bosquet, 2-B-1348 Louvain-la-Neuve-Belgium) rekombinant insan IL-10'una spesifik kit kullanılarak ELISA (Enzyme Linked Immunosorbend Assay) yöntemi ile çalışıldı. Kite ait (Cat.#KAP1321) intra-assay CV: %2.8 (kontrol değeri: 86.00±2.40 pg/mL) ve %3.7 (kontrol değeri: 324.00±12.00 pg/mL), inter-assay CV: %2.8 (kontrol değeri: 90.00±2.50 pg/mL) ve %2.7 (kontrol değeri: 335.00±9.00 pg/mL) idi. Kit kullanılacağı zamana kadar 2-8°C'de saklandı.



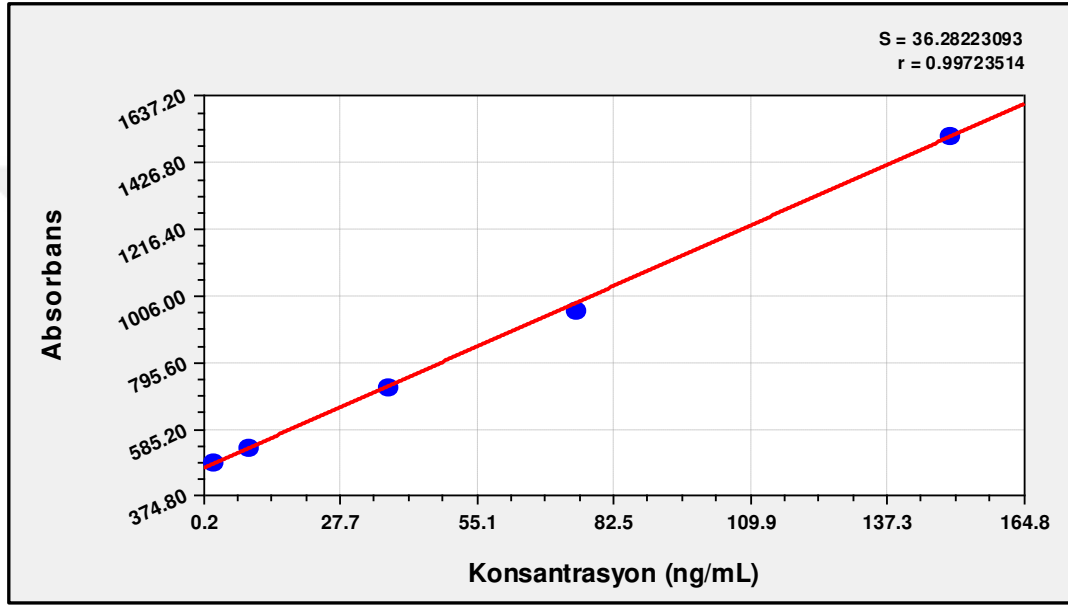
Grafik 3.2. IL-10 ELISA kiti standart grafiği.

sCD40L düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde Invitrogen marka (Invitrogen Corporation 7335 Executive Way, Frederick, MD 21704) kit kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Alt okuma limiti 0.062 ng/mL idi. Kite ait (Cat.#KHS4001) değişik konsantrasyonlarda hesaplanmış intra-assay ve inter-assay CV değerleri mevcut olup hesaplanan tüm intra-assay CV'ler: <%4.0 ve tüm inter-assay CV'ler: <%6.8 idi. Kit kullanılacağı zamana kadar 2-8°C'de saklandı.



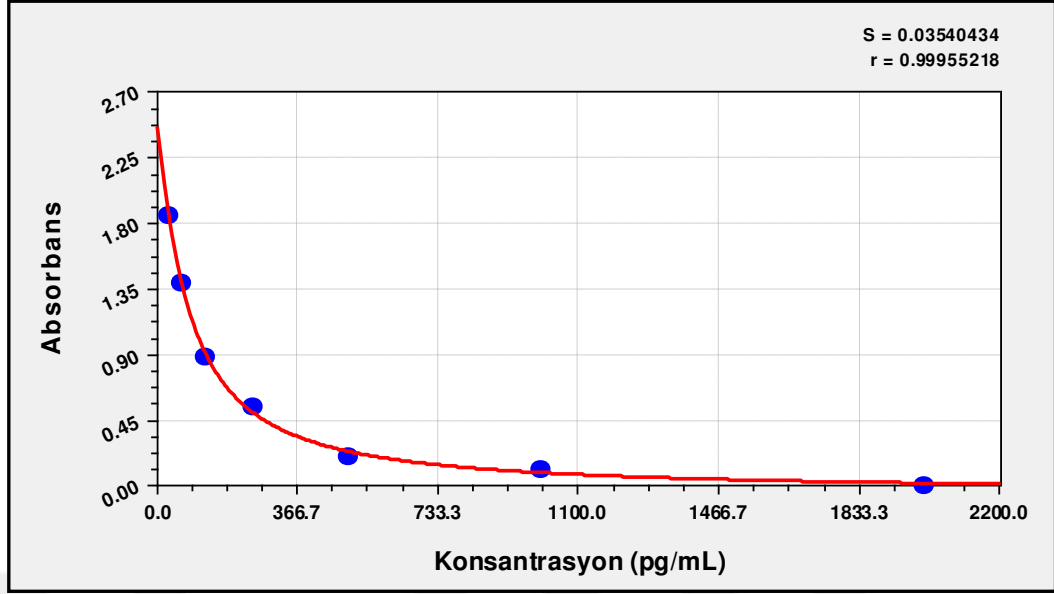
Grafik 3.3. sCD40L ELISA kiti standart grafiği.

Protektin (CD59) düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde CUSABIO marka kit kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Kite ait (Cat.# CSB-EL004947HU) intra-assay CV <%8 ve inter-assay CV <%10 olup kitin ölçüm aralığı 2.35 ng/mL-150 ng/mL idi. Kit kullanılacağı zamana kadar standart, biotin-antibody ve HRP-avidin reaktifleri -20°C’de, kitin diğer içerikleri ise 2-8°C’de saklandı.



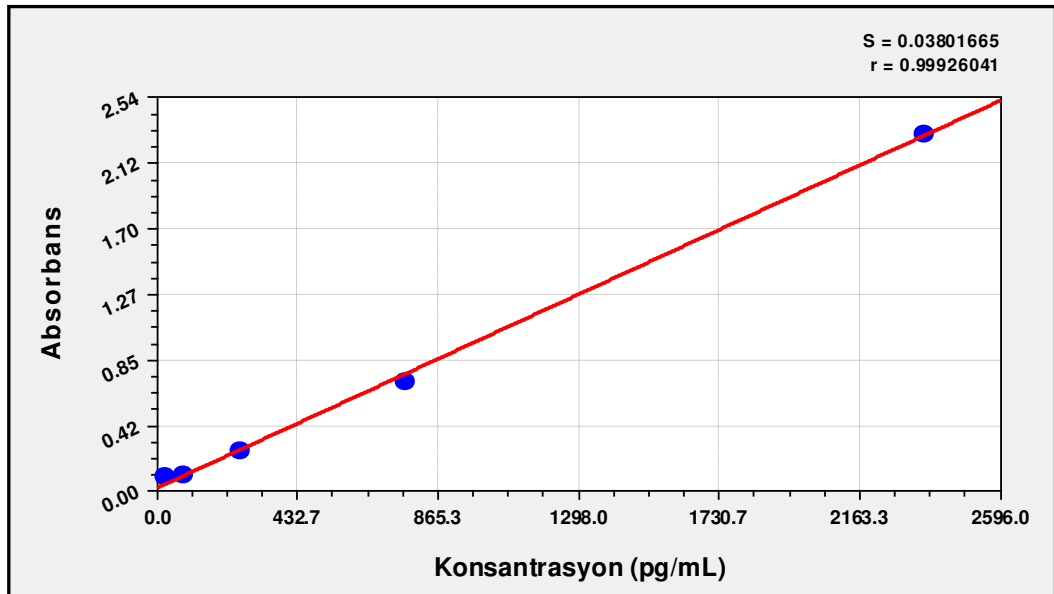
Grafik 3.4. CD59 ELISA kiti standart grafiği.

Lipoksin A4 düzeyi ölçümü: Plazma örneklerinde EIAab marka kit (EIAab Science Co. Ltd.) kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Kite ait (Cat.#E1452Ge) ölçüm aralığı 31.2 pg/mL -2000 pg/mL idi. Kit kullanılacağı zamana kadar -20°C’de saklandı.



Grafik 3.5. Lipoksin A4 ELISA kiti standart grafiği.

IL-6 düzeyi ölçümü: Serum örneklerinde DIA Source marka (DIA Source ImmunoAssays S.A. -Rue du Bosquet, 2-B-1348 Louvain-la-Neuve-Belgium) kit kullanılarak ELISA yöntemi ile çalışıldı. Kite ait (Cat.#KAP1261) intra-assay CV: %4.2 (kontrol değeri: 147,00±6,10 pg/mL) ve %4.3 (kontrol değeri: 623,00±27,00 pg/mL), inter-assay CV: %4.4 (kontrol değeri: 114,00±5,00 pg/mL) ve %5.4 (kontrol değeri: 270,00±15,00 pg/mL) idi. Kit kullanılacağı zamana kadar 2-8°C’de saklandı.

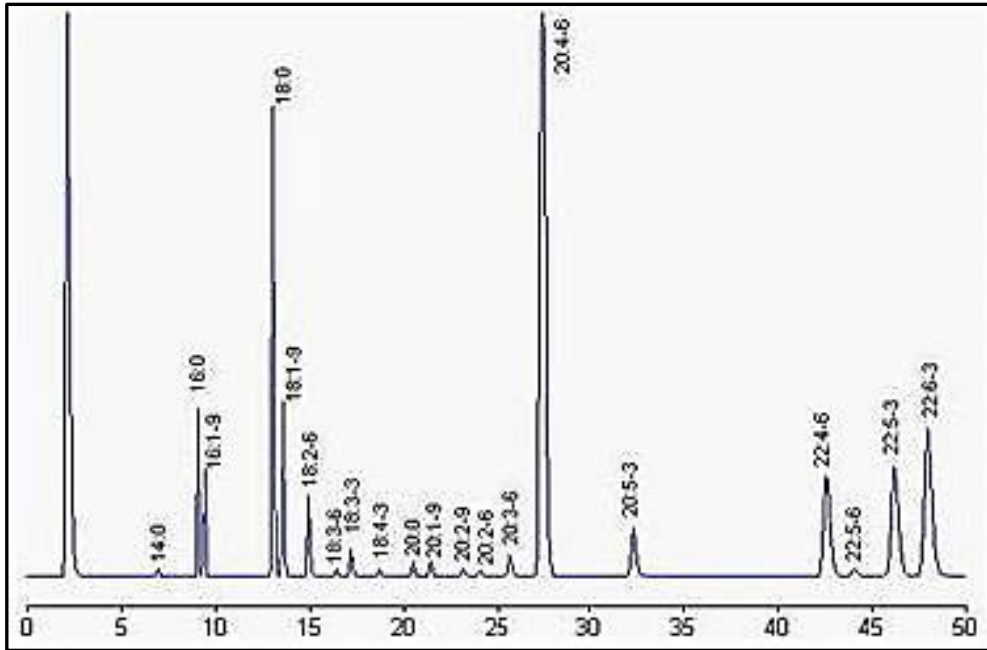


Grafik 3.6. IL-6 ELISA kiti standart grafiği.

Yağ asitleri ölçümü: Plazma örneklerinde Shimadzu Gaz Kromatografisi-Kütle Spektrometresi (GCMS) QP 2010 PLUS (SHIMADZU CORPORATION, Tokyo 101-8448, Japan) cihazında çalışıldı.

Ekstraksiyon: Teflon kapaklı hidroliz tüplerine 100 µL numune koyuldu. Üzerine mL metanol:benzen (4:1) eklendi. Tüplerin kapakları kapatılarak 1 dakika vortekslendi. Tüplere buz içerisinde, damla damla 200 µL asetilklorid eklendi. Tüplerin kapakları kapatılarak 1 dakika vortekslendi. 100°C’de 1 saat inkübasyona alındı. Bu aşamada örneklerde eksilme olup olmadığı inkübasyon öncesi ve sonrası tartılarak takip edildi, eksilen örnekler tekrar çalışmaya alındı. Inkübasyon bitiminde numuneler su altında soğutuldu. Tüm numunelere damla damla %6’lık potasyum karbonat (K₂CO₃) eklendi. Tüplerin kapakları kapatılarak 1 dakika vortekslendi. Santrifüj edilerek süpernatant insert-viale alındı ve GCMS sistemine 1 µL enjeksiyona verildi.

Metod: Çalışma için 30 m uzunluğunda 0,25 mm çapında 1 µm film kalınlığı olan trb5ms Vertical marka kolon kullanıldı. Kolon sıcaklığı 90°C’den 4°C artışlarla 280°C’ye kadar yükseltildi. Enjeksiyon volümü 1 µL idi.



Grafik 3.7. Yağ asitleri analizi kromatogram örneği.

Desatür az indekslerinin hesaplanması: Bu indeksler desatür azın oluşturduğu yağ asidinin, reaksiyona giren ilk yağ asidine bölünmesiyle hesaplanmaktadır. D9D-(18) indeksi: $C_{18:1n9}/C_{18:0}$, D9D-(16) indeksi: $C_{16:1}/C_{18:0}$ ve D6D indeksi: $C_{18:3n6}/C_{18:2n6}$ şeklinde hesaplandı [100].

Total Antioksidan Kapasite (TAS) düzeyi ölçümü: Erel [136, 137] tarafından geliştirilen tam otomatik bir yöntem olup, güçlü serbest radikallere karşı vücudun total antioksidan kapasitesini ölçen bir metottur. Bu yöntemin çalışma prensibi; Fe^{2+} -*o*-dianisidin kompleksi, hidrojen peroksid ile Fenton tipi reaksiyon oluşturarak OH radikalini oluşturur. Bu güçlü reaktif oksijen türü indirgenip, düşük pH’da renksiz *o*-dianisidin molekülüyle reaksiyona girerek sarı-kahverengi dianisidil radikallerini oluşturur. Dianisidil radikalleri ileri oksidasyon reaksiyonlarına katılıp renk oluşumunu artırır. Ancak örneklerdeki antioksidanlar bu oksidasyon reaksiyonlarını bastırarak renk oluşumunu durdururlar. Bu reaksiyon otomatik analizörde spektrofotometrik olarak ölçülerek, total antioksidan kapasite düzeyleri tespit edilir.

Total Oksidatif Stres (TOS) düzeyi ölçümü: Erel [136] tarafından geliştirilen tam otomatik kolorimetrik bir yöntemdir. Numunede bulunan oksidanlar ferroz iyon-*o*-dianisidin kompleksini ferrik iyonla oksitlerler. Ortamda bulunan gliserol bu reaksiyonu hızlandırır. Ferrik iyonlar asidik ortamda “xylenol orange” ile renkli bir kompleks oluşturur. Örnekte bulunan oksidanların miktarıyla ilişkili olarak oluşan rengin şiddeti spektrofotometrik olarak ölçülür.

Total Sülfidril Grupları (t-SH) düzeyi ölçümü: Ellman reaktifi, 5,5'-dithiobis-2-nitrobenzoic asid (DTNB) kullanılarak spektrofotometrik olarak ölçüldü [138].

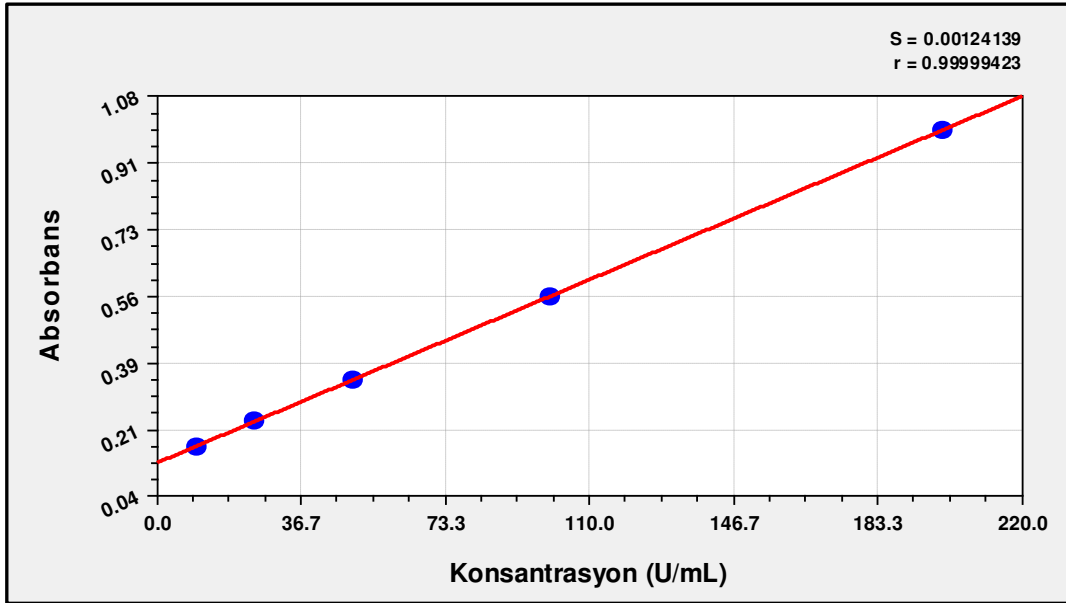
İlerlemiş Protein Oksidasyon Ürünleri (AOPP) düzeyi ölçümü: AOPP düzeyleri Witko-Sarsat V yöntemiyle spektrofotometrik olarak ölçüldü [139].

Serum İskemi Modifiye Albumin (IMA) düzeyi ölçümü: İskemi durumlarında serum albumin yapısında değişikliklerin oluştuğunun belirlenmesi, yeni bir serum iskemi belirtecinin bulunmasına olanak sağlamıştır. Albumin

yapısındaki son amino terminali, kobalt, bakır ve nikel gibi transisyon metallerinin bağlandığı bölgedir [140]. İskemi durumunda ortaya çıkan hipoksi, asidoz, serbest radikal hasarı ve membran bozulması gibi nedenler, bu transisyon metallerinin albuminin N-terminaline bağlanmalarını azaltır [141-143]. Yapısında değişiklik meydana gelmiş olan bu albumine "iskemi modifiye albumin (IMA)" adı verilir.

Yöntem: Serum IMA düzeyi albumin kobalt bağlanma testi [140] ile jelli düz biyokimya tüplerine alınan venöz kan örneklerinde ölçüldü.

Serum IMA ölçümü için 95 µl hasta serumu, 5 µl kobalt klorid ile karıştırılıp 5 dakika süreyle inkübe edildi, inkübasyon sırasında kobalt klorid konsantrasyonu 0.58 mmol/L olacak şekilde ayarlandı [140, 144]. Albumine bağlanmayan kobaltı belirlemek için inkübasyondan sonra ölçüm kuvvetine 25 µl ditiyotritol (son konsantrasyonu 1.67 mmol/L) eklenerek karıştırıldı ve bu şekilde ditiyotritolün, albumine bağlanmamış kobalt ile renkli kompleks oluşturması sağlandı. Oluşan renkli kompleks 500 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. 5-200 U/mL aralığında 5 noktalı kalibrasyon eğrisi çizildikten sonra absorbans değerleri bu kalibrasyon eğrisinde değerlendirildi.



Grafik 3.8. IMA kiti standart grafiği.

3.5. Gensini Skoru Hesaplanması

Stenoz skorlaması olarak bilinen Gensini skoru, Kardiyoloji Anabilim Dalında uzman doktor tarafından hesaplandı. Lezyonlara anjiyografik darlık derecesine göre; %0-25 arası darlık için 1 puan, %25-50 arası darlık için 2 puan, %50-75 arası darlık için 4 puan, %75-90 arası darlık için 8 puan, %90-99 arası darlık için 16 puan, %100 total lezyon için 32 puan verildi. Daha sonra, her bir darlığın bulunduğu damar bölgesinin beslediği miyokardiyal alanın fonksiyonel önemine göre tanımlanmış katsayı ile darlık derecesine göre verilen puanlar çarpıldı. Buna göre, sol ana koroner arter (LMCA) 5, proksimal sol ön inen arter (LAD) 2.5, proksimal sirkumfleks arter (CX) 2.5, LAD orta segment 1.5, sağ koroner arter (RCA), LAD distal, posterolateral (PL) arter, obtus marjinal (OM) arter 1; diğerleri 0.5 ile çarpıldı. Elde edilen değerler toplanarak gensini skoru hesaplandı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışmadan elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için **GraphPad Prism 5** ve **SPSS for windows 11.0** istatistik paket programları kullanıldı. Veriler sayı, yüzde ve aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma (SD) şeklinde sunuldu. Gruplar arası karşılaştırmalarda Student-t testi, değişkenler arasındaki korelasyonu değerlendirmede ise Pearson korelasyon analizi, bağımlı değişken ile bağımsız değişkenler arasındaki ilişkiyi incelemek amacıyla da çoklu regresyon analizi kullanıldı. Anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

MI grubuna 16 kadın (K), 65 erkek (E) olmak üzere toplam 81 hasta alındı, bunların yaş ortalaması $60,2 \pm 12,6$ olarak hesaplandı. USAP grubu 20 hastadan oluşturuldu, 3K ve 17E'ten oluşan bu grubun yaş ortalaması $59,3 \pm 14,2$ idi. Kontrol grubu ise hasta grubunun yaş ve cinsiyet dağılımına uygun olarak seçilmiş 7K ve 24E olmak üzere toplam 31 gönüllüden oluşturuldu. Kontrol grubunun yaş ortalaması $56,1 \pm 11,4$ idi (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Grupların yaş ve cinsiyet dağılımı.

Gruplar	Cinsiyet		Toplam (n)	Yaş (Ortalama $\pm$ SD)
	K	E		
MI	16	65	81	$60,2 \pm 12,6$
USAP	3	17	20	$59,3 \pm 14,2$
Kontrol	7	24	31	$56,1 \pm 11,4$

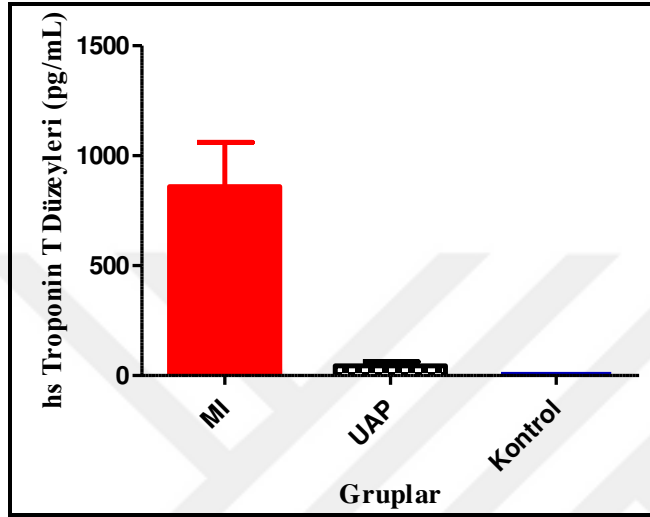
MI, USAP ve kontrol grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p > 0,05$).

Risk faktörleri değerlendirildiğinde MI grubunda 81 hastanın 46'sında (%57) sistemik hipertansiyon (HT), 26'sında (%32) diabetes mellitus (DM), 31'inde (%38) hiperlipidemi (HL), 34'ünde (%42) sigara içme öyküsü, 24'ünde (%30) aile öyküsü pozitif bulunurken, UAP grubundaki 20 hastanın; 9'unda (%45) sistemik hipertansiyon, 6'sında (%30) diabetes mellitus, 10'unda (50) hiperlipidemi, 7'sinde (%35) sigara içme öyküsü, 5'inde (%25) aile öyküsü pozitif. Kontrol grubundaki 31 kişiden 4'ünde (%13) sistemik hipertansiyon, 1'inde (%3) diabetes mellitus, 2'sinde (%6) hiperlipidemi, 8'inde (%26) sigara içme öyküsü, 4'ünde (%13) aile öyküsü pozitif bulundu (Tablo 4.2). **MI grubunun HT, DM, HL, USAP grubunun HT, DM, HL risk faktörlerine sahip olma açısından kontrol grubuna göre farklı olduğu görüldü ($p < 0,05$).**

Tablo 4.2. Gruplar ve risk faktörleri.

Gruplar	HT (n)	DM (n)	HL (n)	Sigara (n)	Aile öyküsü (n)
MI	46	26	31	34	24
USAP	9	6	10	7	5
Kontrol	4	1	2	8	4

hs-Troponin T değeri; MI grubunda $859,10 \pm 1815,00$ pg/mL, USAP grubunda $44,79 \pm 82,60$ pg/mL ve kontrol grubunda $5,81 \pm 2,39$ pg/mL olarak tespit edildi. MI ve USAP grupları arasında ($p < 0,05$), MI ve kontrol grubu arasında ($p = 0,01$), USAP ve kontrol grubu arasında ($p = 0,01$) serum hs-troponin T düzeyleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (Grafik 4.1).



Grafik 4.1. Grupların hs- troponin T değerleri (ortalama $\pm$ SD).

Çalışmaya dahil edilen hasta ve kontrol gruplarının böbrek ve karaciğer fonksiyon test sonuçları, ortalama $\pm$ SD olarak Tablo 4.3’de özetlendi. Serum BUN ve kreatinin düzeyleri sadece USAP ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark (sırasıyla $p = 0,008$ ve $p = 0,036$), alanin aminotransferaz (ALT) ve AST testlerinde ise sadece MI ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark bulundu (sırasıyla $p = 0,004$ ve $p = 0,012$).

Tablo 4.3. MI, USAP ve kontrol gruplarında karaciğer ve böbrek fonksiyon test sonuçları (ortalama $\pm$ SD).

Gruplar	BUN (mg/dL)	Kreatinin (mg/dL)	ALT (U/L)	AST (U/L)
MI	$16,03 \pm 6,38$	$0,97 \pm 0,27$	$24,88 \pm 11,93^*$	$39,75 \pm 45,47^*$
USAP	$17,68 \pm 5,37^{**}$	$1,03 \pm 0,27^{**}$	$31,94 \pm 44,72$	$32,71 \pm 43,36$
Kontrol	$14,42 \pm 2,92$	$0,90 \pm 0,15$	$17,87 \pm 9,18$	$18,97 \pm 4,79$

* MI grubunun ALT ve AST düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p = 0,004$ ve $p = 0,012$).

** USAP grubu BUN ve kreatinin düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla $p = 0,008$ ve $p = 0,036$).

Hasta ve kontrol grupları oksidatif stres durumunu yansıtan oksidan/antioksidan parametreler yönünden karşılaştırıldı. AOPP, t-SH, IMA ve TOS seviyeleri MI grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0,0005$, $p=0,0001$, $p=0,02$, $p<0,0001$). TAS seviyeleri ise MI grubunda kontrol grubundan istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p<0,0001$).

AOPP, t-SH, IMA, TOS seviyeleri USAP grubunda da, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla; $<0,0001$, $p<0,0001$, $p=0,0004$, $p<0,0001$). USAP ve kontrol grubu arasında TAS seviyeleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

IMA düzeyleri değerlendirilirken farklı albumin değerlerinden kaynaklanabilecek farkı ortadan kaldırmak için IMA sonuçları albümine bölündü. Hem MI hem de USAP grubundaki IMA/albumin oranları kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla: $p=0,009$, $p<0,0001$). MI ve USAP grupları arasında bakılan oksidatif stres parametreleri yönünden istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Grupların oksidatif stres parametreleri ortalama $\pm$ SD olarak Tablo 4.4’de özetlendi.

Tablo 4.4. MI, USAP ve kontrol gruplarında oksidan/antioksidan parametrelerin sonuçları.

	MI grubu	USAP grubu	Kontrol grubu
AOPP (umol/L)	44,97 $\pm$ 36,38*	53,9 $\pm$ 39,45***	20,7 $\pm$ 14,65
t-SH (umol/L)	821,8 $\pm$ 389,00*	901 $\pm$ 344,30***	534,8 $\pm$ 110,10
IMA (IU/ml)	82,62 $\pm$ 72,80*	84,25 $\pm$ 42,69***	51,01 $\pm$ 17,96
IMA/albumin	18,63 $\pm$ 16,55*	18,45 $\pm$ 8,54***	10,55 $\pm$ 3,97
TAS (mmol/L)	0,38 $\pm$ 0,14**	1,07 $\pm$ 3,18	0,49 $\pm$ 0,06
TOS (umol/L)	24,2 $\pm$ 9,35*	23,49 $\pm$ 10,54***	13,88 $\pm$ 1,45

*MI grubu AOPP, t-SH, IMA, IMA/albumin, TOS seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla: $p=0,0005$, $p=0,0001$, $p=0,02$, $p=0,009$, $p<0,0001$).

**MI grubu TAS seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı düşük bulundu ($p<0,0001$).

***USAP grubunda AOPP, t-SH, IMA, IMA/albumin, TOS seviyeleri, kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (sırasıyla: $p<0,0001$, $p<0,0001$, $p=0,0004$, $p<0,0001$, $p<0,0001$).

Grupların serum lipid profili karşılaştırıldığında, serum trigliserit düzeyi ile total kolesterol/HDL oranı MI grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla: $p=0,00025$ ve $p=0,004$). HDL düzeyi ise MI grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük idi ($p=0,0002$).

Total kolesterol, LDL, non-HDL, total kolesterol/HDL oranı MI grubunda USAP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0,037$, $p=0,002$, $p=0,018$, $p=0,039$).

LDL ve trigliserid düzeyleri USAP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek idi (sırasıyla: $p<0,05$ ve $p=0,0015$). Lipid profilindeki diğer parametreler açısından USAP ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ($p>0,05$).

Grupların lipid parametreleri, ortalama $\pm$ SD olarak Tablo 4.5’de özetlendi.

Tablo 4.5. MI, USAP ve kontrol gruplarında lipid parametrelerin düzeyleri.

	MI grubu	USAP grubu	Kontrol grubu
Total kolesterol (mg/dL)	200,6 $\pm$ 38,79*	180,6 $\pm$ 34,38	197,4 $\pm$ 28,81
HDL kolesterol (mg/dL)	40,85 $\pm$ 9,46**	43,95 $\pm$ 11,3	49,48 $\pm$ 13,34
LDL kolesterol (mg/dL)	139 $\pm$ 34,72*	111,9 $\pm$ 31,2***	128,8 $\pm$ 27,82
non-HDL kolesterol (mg/dL)	159,8 $\pm$ 39,2*	136,7 $\pm$ 35,87	147,9 $\pm$ 30,02
Total kolesterol / HDL	5,16 $\pm$ 1,51****	4,37 $\pm$ 1,46	4,3 $\pm$ 1,33
Trigliserid (mg/dL)	187,9 $\pm$ 87,95*****	208,8 $\pm$ 122,4***	123,3 $\pm$ 58,12

* Total kolesterol, LDL, non-HDL, MI grubunda USAP grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla: $p=0,037$, $p=0,002$, $p=0,018$).

** HDL düzeyleri MI grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu ($p=0,0002$).

***LDL düzeyleri USAP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük ($p<0,05$), trigliserid düzeyleri ise anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,0015$).

****Total kolesterol/HDL düzeyleri MI grubunda kontrol ve USAP grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu (sırasıyla: $p=0,004$ ve $p=0,039$).

***** Trigliserit düzeyi MI grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,00025$).

Çalışmaya dahil edilen hastaların inflamatuvar parametreleri değerlendirildiğinde hs-CRP, MI grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p=0,03$) ve albumin ise anlamlı derecede düşük tesbit edildi ($p<0,00001$).

IL-10 ve albumin değerleri ise USAP grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük bulundu (sırasıyla: $p=0,01$ ve $p=0,0002$).

sCD40L düzeyi MI ve USAP gruplarında kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla: $p<0,05$ ve $p=0,01$). Grupların inflamatuvar parametre düzeyleri ortalama $\pm$ SD olarak Tablo 4.6’da özetlendi.

Tablo 4.6. MI, USAP ve kontrol gruplarında inflamatuvar parametre düzeyleri.

	MI grubu	USAP grubu	Kontrol grubu
IL-6 (pg/mL)	81,24 $\pm$ 133,00	52,22 $\pm$ 48,23	34,18 $\pm$ 15,20
IL-10 (pg/mL)	11,51 $\pm$ 21,98	4,73 $\pm$ 5,84**	15,36 $\pm$ 17,19
hs-CRP (mg/L)	1,42 $\pm$ 2,99*	0,84 $\pm$ 1,89	0,24 $\pm$ 0,28
sCD40L (ng/mL)	1,49 $\pm$ 0,84*	1,61 $\pm$ 0,76**	1,14 $\pm$ 0,52
Albumin (g/dL)	4,46 $\pm$ 0,34*	4,49 $\pm$ 0,38**	4,88 $\pm$ 0,31

*hs-CRP ve sCD40L düzeyleri MI grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek (sırasıyla: $p=0,03$ ve $p<0,05$) ve albumin ise anlamlı derecede düşük tesbit edildi ($p<0,00001$).

**sCD40L düzeyleri USAP grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulundu ($p=0,01$), IL-10 ve albumin değerleri ise kontrol grubundan anlamlı düşük bulundu (sırasıyla: $p=0,01$ ve $p=0,0002$).

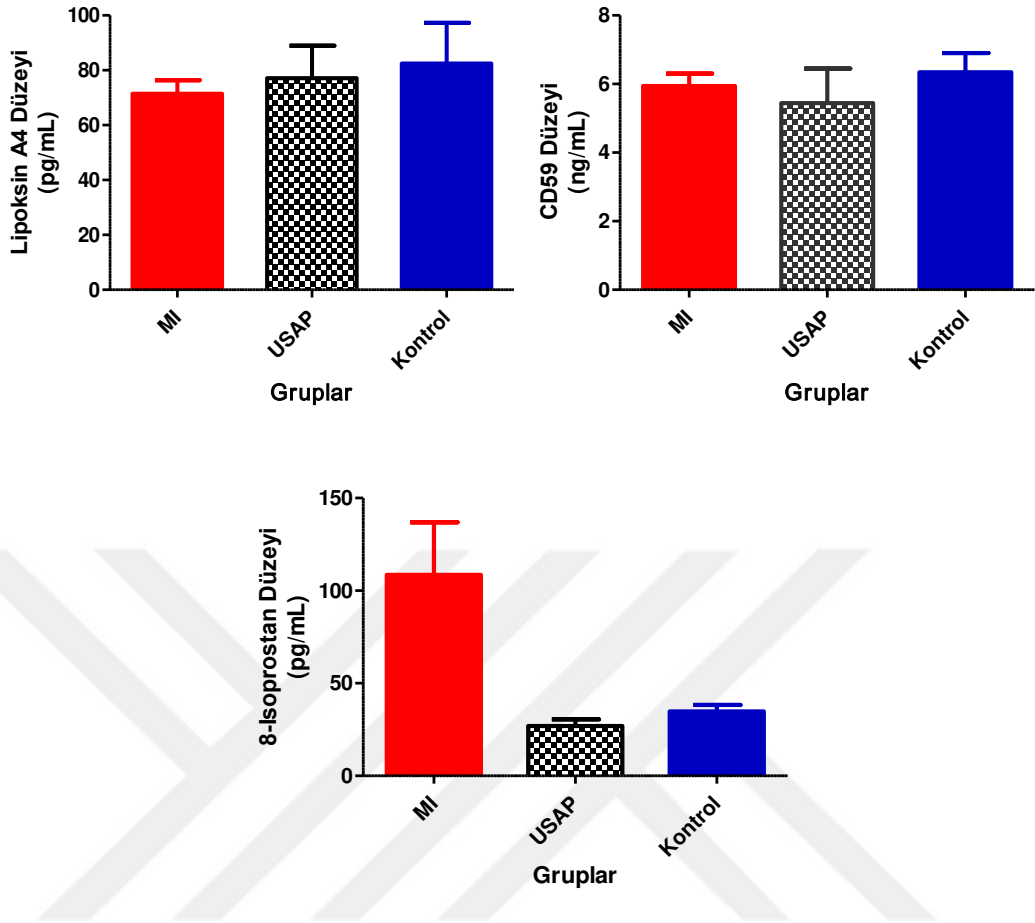
Gruplardaki lipid mediyatör düzeyleri karşılaştırıldığında; 8-İsoprostan, MI grubunda USAP ve kontrol gruplarından anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla: $p=0,012$ ve $p=0,006$). Lipoksin A4 ve CD59 parametreleri, kontrol grubunda daha yüksek olmasına rağmen, gruplar arasında fark istatistiksel olarak anlamlı değildi ($p>0,05$). Gruplardaki lipid mediyatör düzeyleri ortalama $\pm$ SD olarak Tablo 4.7’de özetlendi ve grafik olarak Grafik 4.2’de gösterildi.

Tablo 4.7. MI, USAP ve kontrol gruplarında lipid mediyatör düzeyleri.

	MI grubu	USAP grubu	Kontrol grubu
Lipoksin A4 (pg/mL)	71,48 $\pm$ 43,85	77,12 $\pm$ 52,97	82,46 $\pm$ 82,79
CD59 (ng/mL)	5,94 $\pm$ 3,24	5,44 $\pm$ 4,51	6,34 $\pm$ 3,14
8-İsoprostan (pg/mL)	107,2 $\pm$ 253,6*	26,89 $\pm$ 16,47**	43,02 $\pm$ 36,96

*8-İsoprostan düzeyleri; MI grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p=0,012$) tesbit edildi.

**8-İsoprostan düzeyleri; USAP grubunda, kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek ($p=0,006$) tesbit edildi.



Grafik 4.2. MI, USAP ve kontrol gruplarında lipid mediyatör (lipoksin A4, CD59, 8-isoprostan) düzeyleri (ortalama±SD).

Plazma % EPA, DHA, AA, SFA, MUFA, PUFA'lar, AA/EPA, SFA/albumin, MUFA/albumin, PUFA/albumin oranları ve desatüras indeksleri Tablo 4.8'de gösterildi. Bu % yağ asitleri ve yağ asidi gruplarında, çalışma grupları arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). SFA/albumin (Grafik 4.3), MUFA/albumin oranları (Grafik 4.4) ile D6D indeks (Grafik 4.5) değerleri ise MI grubunda, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulundu (sırasıyla; $p=0,003$, $p<0,0001$ ve $p=0,039$).

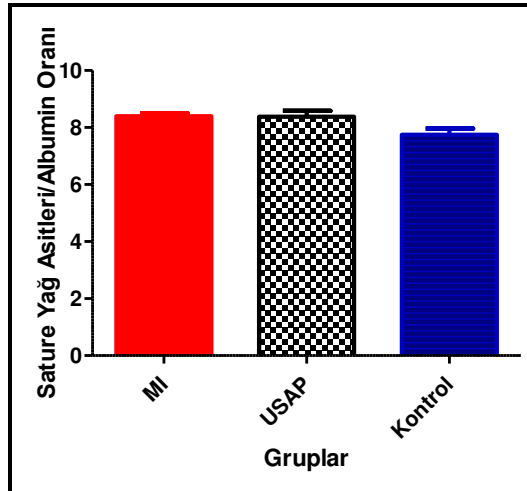
Tablo 4.8. Çalışma gruplarına ait yağ asitleri, yağ asidi grupları, yağ asitleri grupları/albumin ve desatüras indeks oranları (ortalama±SD).

	MI grubu	USAP grubu	Kontrol grubu
EPA (%)	3,39±2,75	3,73±3,08	3,41±2,43
DHA (%)	0,54±0,34	0,56±0,24	0,60±0,47
AA (%)	1,73±2,47	1,30±1,81	1,66±2,49
AA/EPA	17,23±53,81	40,35±79,31	7,86±30,50
AA/DHA	2,82±4,56	2,45±3,76	2,07±3,39
SFA (%)	37,21±2,82	37,44±3,26	37,76±6,42
MUFA (%)	26,04±4,66	24,76±4,74	22,82±9,62
PUFA (%)	7,19±1,92	6,86±1,95	7,06±2,53
Omega-3 Yağ Asitleri (%)	4,04±2,68	4,37±3,04	4,07±2,36
MUFA/SFA	0,70±0,13	0,66±0,13	0,63±0,28
PUFA/SFA	0,19±0,05	0,18±0,14	0,20±0,07
MUFA+PUFA/SFA	0,90±0,13	0,89±0,14	0,81±0,33
SFA/ Albumin	8,40±0,95*	8,38±0,94	7,75±1,20
MUFA/ Albumin	5,88±1,18**	5,51±0,94	4,53±2,10
PUFA/ Albumin	1,62±0,45	1,55±0,51	1,46±0,55
D9D-(16) İndeksi	0,003±0,002	0,002±0,002	0,005±0,011
D9D-(18) İndeksi	2,96±0,69	2,83±0,63	2,83±0,60
D6D İndeksi	0,043±0,023***	0,037±0,018	0,032±0,029

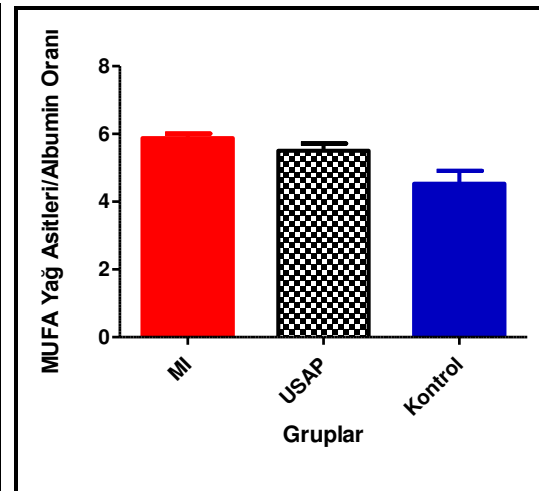
* MI grubunun SFA/ Albumin oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,003).

** MI grubunun MUFA/ Albumin oranı kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p<0,0001).

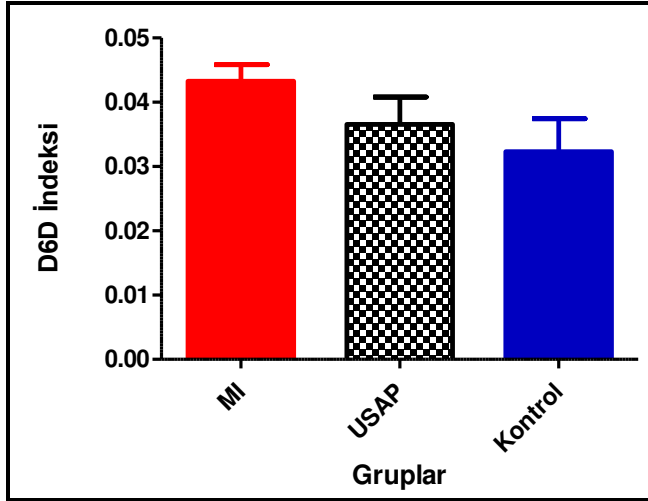
*** MI grubunun D6D indeksi kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu (p=0,039).



Grafik 4.3. MI, USAP ve kontrol gruplarında sature yağ asitleri/albumin oranları (ortalama±SD).



Grafik 4.4. MI, USAP ve kontrol gruplarında monounsature yağ asitleri/albumin oranları (ortalama±SD).



Grafik 4.5. MI, USAP ve kontrol gruplarında D6D indeks değerleri (ortalama±SD).

MI grubunda toplam % omega-3 yağ asitlerinin (EPA + DHA + ALA) diğer parametrelerle ilişkisi incelendiğinde; TAS ve IL-10 ile pozitif korele olduğu görüldü. Toplam % omega-3 yağ asitlerinin, diğer parametrelerle korelasyonları (p değeri ve korelasyon katsayıları) Tablo 4.9’da gösterildi.

Tablo 4.9. MI grubu toplam % omega-3 yağ asitlerinin, diğer parametreler ile korelasyonu tablosu.

	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
TAS (mmol/L)	0,034	0,246
Total kolesterol (mg/dL)	0,0064	-0,300
LDL (mg/dL)	0,025	-0,249
non-HDL kolesterol (mg/dL)	0,0035	-0,324
Total kolesterol/HDL	0,0099	-0,285
Trigliserid (mg/dL)	0,006	-0,302
AA (%)	<0,0001	-0,745
MUFA (%)	0,0029	-0,327

MI grubu hastaların MUFA/SFA oranının diğer parametreler ile korelasyonu incelendiğinde; AOPP ve trigliserid ile pozitif korelasyon, TAS ile ise negatif korelasyonu olduğu görüldü. MUFA/SFA oranının diğer parametrelerle korelasyonları (p değeri ve korelasyon katsayıları) Tablo 4.10’da gösterildi.

Tablo 4.10. MI grubu MUFA/SFA oranının diğer parametreler ile korelasyon tablosu.

	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
AOPP (umol/L)	0,002	0,338
TAS (mmol/L)	0,010	-0,296
Trigliserid (mg/dL)	0,001	0,357

MI grubunda PUFA/SFA oranı TAS ve HDL ile pozitif yönde korele iken, DM varlığı, AOPP, total kolesterol ve trigliserid ile negatif yönde korele izlendi. PUFA/SFA oranının diğer parametrelerle korelasyonları (p değeri ve korelasyon katsayıları) Tablo 4.11’de gösterildi.

Tablo 4.11. MI grubu PUFA/SFA oranının diğer parametreler ile korelasyon tablosu.

	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
DM	0,009	-0,290
AOPP (umol/L)	0,005	-0,317
TAS (mmol/L)	0,012	0,289
HDL (mg/dL)	0,004	0,319
Total kolesterol/HDL	0,012	-0,279
Trigliserid (mg/dL)	0,004	-0,317

MUFA’lardan oleik asitin metabolik yolunda görev alan D9D-(18) enzimine ait aktivite indeksinin diğer parametreler ile korelasyonu incelendiğinde; AOPP, total kolesterol, non-HDL kolesterol ve trigliserid ile pozitif yönde korelasyonu, TAS ile ise negatif korelasyonu olduğu görüldü. D9D-(18) indeksinin diğer parametrelerle korelasyonları (p değeri ve korelasyon katsayıları) Tablo 4.12’de gösterildi.

Tablo 4.12. MI grubu D9D-(18) indeksinin diğer parametreler ile korelasyon tablosu.

	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
AOPP (umol/L)	0,00024	0,404
TAS (mmol/L)	0,002	-0,354
Total kolesterol (mg/dL)	0,016	0,266
non-HDL kolesterol (mg/dL)	0,013	0,276
Trigliserid (mg/dL)	<0,0001	0,487

MI grubundaki hastalarda, iskemi varlığını değerlendirmede yol gösterici olarak kullanılan IMA değerlerinin oksidatif parametrelerden AOPP, t-SH, TOS ile pozitif, TAS ile negatif korelasyonunun olduğu, bunun yanında AA/EPA ve trigliserid ile pozitif yönde korele olduğu izlendi. IMA değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonları (p değeri ve korelasyon katsayıları) Tablo 4.13’de gösterildi.

Tablo 4.13. MI grubu IMA değerlerinin diğer parametreler ile korelasyon tablosu.

	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
AOPP (umol/L)	<0,0001	0,473
t-SH (Umol/L)	0,036	0,246
TAS (mmol/L)	0,0004	-0,407
TOS (umol/L)	0,023	0,270
Trigliserid (mg/dL)	0,006	0,321
AA/EPA	0,00012	0,433

MI grubunda birçok parametre ile anlamlı korelasyonu tesbit edilen TAS değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonları (p değeri ve korelasyon katsayıları) Tablo 4.14’de ve TOS değerlerinin korelasyonları Tablo 4.15’de özetlendi.

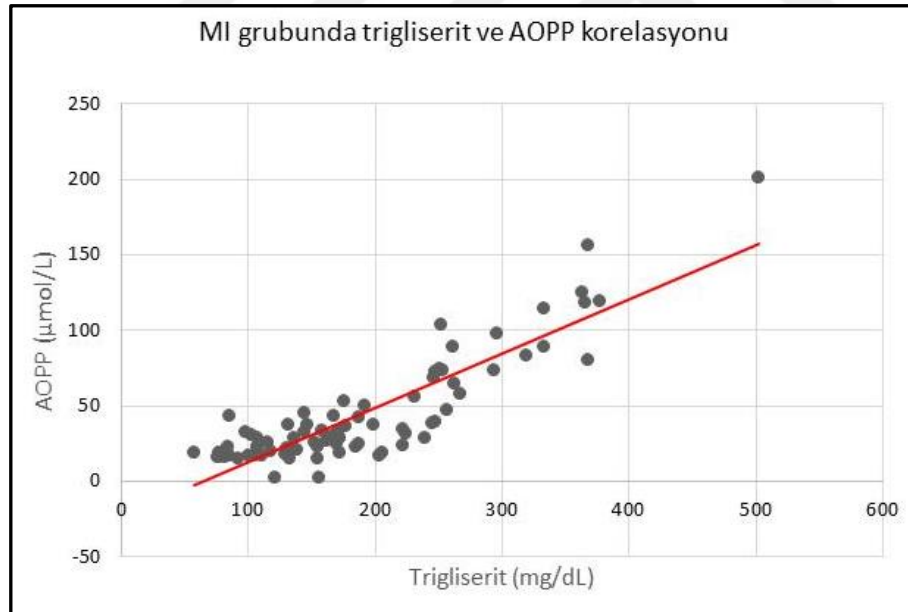
Tablo 4.14. MI grubu TAS değerlerinin diğer parametreler ile korelasyon tablosu.

	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
Sigara	0,021	-0,271
AOPP (umol/L)	<0,0001	-0,934
t-SH (umol/L)	<0,0001	-0,881
IMA (IU/ml)	0,0004	-0,407
TOS (umol/L)	<0,0001	-0,816
CD40L (ng/mL)	0,017	-0,276
Albumin (g/dL)	0,009	-0,300
Total kolesterol (mg/dL)	0,001	-0,394
HDL (mg/dL)	0,035	0,246
LDL (mg/dL)	0,019	-0,273
non-HDL kolesterol (mg/dL)	<0,0001	-0,438
Total kolesterol/HDL	<0,0001	-0,475
Trigliserid (mg/dL)	<0,0001	-0,787
D9D-(18)	0,002	-0,354
EPA (%)	0,038	0,241
PUFA (%)	0,002	0,359
EPA/AA	0,042	0,237
Omega-3 Yağ Asitleri / AA	0,048	0,231
Ağrı saati	0,037	0,244
Omega-3 Yağ Asitleri (%)	0,034	0,247

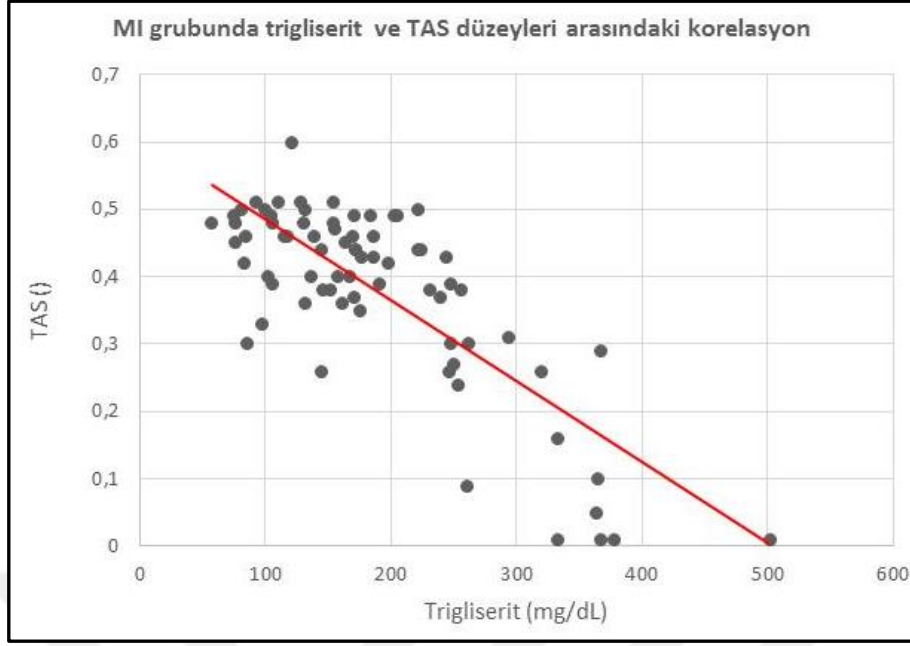
Tablo 4.15. MI grubu TOS değerlerinin diğer parametreler ile korelasyon tablosu.

	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
Sigara	0,019	0,278
AOPP (umol/L)	<0,0001	0,701
t-SH (umol/L)	<0,0001	0,912
IMA (IU/ml)	0,023	0,270
TAS (mmol/L)	<0,0001	-0,816
CD40L (ng/mL)	0,032	0,254
Total kolesterol (mg/dL)	0,042	0,240
non-HDL kolesterol (mg/dL)	0,027	0,261
Total kolesterol/HDL	0,027	0,261
Trigliserid (mg/dL)	<0,0001	0,481

MI grubundaki hastaların trigliserid düzeylerinin AOPP ve TAS değerleri ile korelasyonu incelendiğinde; AOPP ile güçlü pozitif, TAS ile güçlü negatif korelasyon bulundu (sırasıyla $p<0,0001$ ve $r= 0,877$, $p<0,0001$ ve $r= -787$). Bu korelasyonların grafikleri Grafik 4.6 ve 4.7’de gösterildi.



Grafik 4.6. MI grubu trigliserid-AOPP parametreleri arasındaki korelasyonun grafiği.



Grafik 4.7. MI grubu trigliserid-TAS parametreleri arasındaki korelasyonun grafiği.

TAS değeri bağımlı değişken, total kolesterol, trigliserid, toplam % omega-3 yağ asitleri, % AA ve % EPA ise bağımsız değişken olarak yapılan, lineer regresyon analizinde sadece trigliserid anlamlı değişken olarak bulundu. Trigliseridin bir birim artması TAS değerini 0,001 kat azaltmaktadır (Tablo 4.16). Aynı bağımsız değişkenler kullanılarak TOS için lineer regresyon analizi yapıldığında da trigliserid yine anlamlı değişken olarak bulundu. Trigliseridin bir birim artmasının TOS değerini 0,05 kat arttırdığı gösterildi (Tablo 4.17).

Tablo 4.16. TAS parametresinin bağımlı değişken olarak alındığı lineer regresyon analizinin, değerlendirme tablosu (model R²= 0,615).

	B	Standart hata	p değeri
Kesim noktası	0,605	0,023	<0,001
Trigliserid	-0,001	<0,001	<0,001

Tablo 4.17. TOS parametresinin bağımlı değişken olarak alındığı lineer regresyon analizinin, değerlendirme tablosu (model R²= 0,221).

	B	Standart hata	p değeri
Kesim noktası	14,904	2,245	<0,001
Trigliserid	0,050	0,011	<0,001

MI grubu lipoksin A4 değerleri % DHA ile pozitif yönde korele ($p=0,042$ ve $r=0,226$) iken hastaya takılan stent sayısı ile negatif korele bulundu ($p=0,03$ ve $r=0,281$). 8-İsoprostan değerlerinin ise hastaya takılan stent sayısı ile pozitif korele olduğu izlendi ($p=0,002$ ve $r=0,387$).

MI grubu hastaların CD59 değerlerinin diğer parametrelerle korelasyonu incelendiğinde; IL6 ile pozitif, albumin ve trigliserid ile negatif korelasyonu olduğu görüldü (Tablo 4.18).

Tablo 4.18. MI grubu CD59 değerlerinin diğer parametreler ile korelasyon tablosu.

	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
IL6 (pg/mL)	0,001	0,356
Albumin (g/dL)	0,005	-0,310
Trigliserid (mg/dL)	0,028	-0,244

MI grubu hastaların %AA değerlerinin diğer parametreler ile korelasyonu incelendiğinde özellikle yağ asidi grupları ve bunların oranları ile anlamlı korelasyonu olduğu görüldü. Bu korelasyonlar Tablo 4.19’da gösterildi.

Tablo 4.19. MI grubu % AA düzeylerinin diğer parametreler ile korelasyon tablosu.

	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
Total kolesterol (mg/dL)	0,029	0,243
D9D-(18)	0,029	0,245
EPA (%)	<0,0001	-0,788
DHA (%)	<0,0001	0,531
PUFA (%)	0,045	0,223
Omega-3 Yağ Asitleri (%)	<0,0001	-0,745

MI grubu 150 mg/dL trigliserid (TG) cut-off değeri kullanılarak TG değeri düşük ve yüksek olmak üzere iki alt gruba ayrıldığında; bakılan parametreler açısından iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı farklar bulundu. Bu parametrelerin ortalama $\pm$ SD değerleri ve gruplar arası anlamlılığı gösteren p değerleri Tablo 4.20’de gösterildi.

Tablo 4.20. TG değeri düşük ve yüksek olan MI'lı gruplarda parametrelerin ortalama±SD ve iki grup arası t-testi p değerleri.

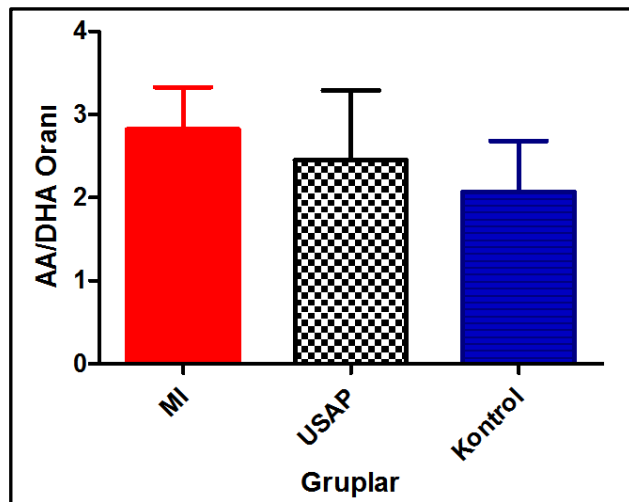
Parametre	TG <150 mg/dL (ortalama±SD)	TG>150 mg/dL (ortalama±SD)	p değeri
Yaş	64,29±12,9	57,66±11,77	0,02
AOPP (umol/L)	23,76±9,47	57,53±40,48	<0,0001
t-SH (Umol/L)	708,5±305,4	891,6±420,6	0,045
TAS (mmol/L)	0,45±0,07	0,34±0,15	0,0007
CD59 (ng/mL)	7,08±3,81	5,24±2,64	0,012
Total kolesterol (mg/dL)	179,5±36,17	213,7±34,62	<0,0001
HDL (mg/dL)	44,19±8,65	38,78±9,42	0,0114
LDL (mg/dL)	122,3±33,41	149,4±31,58	0,00043
non-HDL kolesterol (mg/dL)	135,3±34,72	174,9±34,02	<0,0001
Total kolesterol/HDL	4,17±0,96	5,77±1,47	<0,0001
Trigliserid (mg/dL)	109,1±25	236,8±76,68	<0,0001
D9D-(16)	0,00214±0,0015	0,0036±0,0023	0,0025
D9D-(18)	2,66±0,8	3,15±0,55	0,0018
EPA (%)	4,43±3,07	2,75±2,34	0,0068
MUFA (%)	24,37±5,49	27,08±3,77	0,01
PUFA (%)	7,87±2,54	6,77±1,28	0,0117
EPA/AA	218,2±157,7	131,8±123,2	0,0073
Omega-3 Yağ Asitleri /AA	239,9±172,1	146,6±135	0,0081
Omega-3 Yağ Asitleri (%)	5,1±3,04	3,4±2,21	0,0048

Ayrıca MI grubu IMA/albumin değerleri açısından ortadan ikiye bölündüğünde (IMA/albumin cut-off değeri 14 alınarak) elde edilen iki grup arasında birçok parametre açısından anlamlı farklar bulundu. Bu parametrelerin ortalama±SD değerleri ve gruplar arası anlamlılığı gösteren p değerleri Tablo 4.21'de gösterildi.

Tablo 4.21. IMA/albumin değeri düşük ve yüksek gruplarda parametrelerin ortalama±SD değerleri ve iki grup arası t-testi p değerleri.

Parametre	IMA/albumin: < 14 (ortalama±SD)	IMA/albumin: > 14 (ortalama±SD)	p değeri
AOPP (umol/L)	23,01±8,49	63,79±40,47	<0,0001
t-SH (Umol/L)	664,2±229,5	963,6±447,5	0,0006
IMA (IU/ml)	53,81±4,75	110,6±94,55	0,0006
IMA/albumin	12,04±1,2	25,04±21,47	0,0005
TAS (mmol/L)	0,46±0,05	0,31±0,15	<0,0001
TOS (umol/L)	20,8±5,92	27,41±10,84	0,0021
Total kolesterol (mg/dL)	188,2±34,46	210,6±39,54	0,0089
non-HDLkolesterol (mg/dL)	146,9±33,59	170,1±40,64	0,0073
Total kolesterol/HDL	4,7±1,14	5,52±1,67	0,015
Trigliserid (mg/dL)	135,3±42,75	230±92,38	<0,0001
Kreatinin (mg/dL)	1,07±0,32	0,89±0,2	0,0031
D9D-(16)	0,0023±0,0015	0,0037±0,0024	0,0055
MUFA+PUFA/SFA	0,86±0,14	0,93±0,12	0,027
D9D-(18)	2,71±0,68	3,17±0,64	0,0029
EPA (%)	4,3±2,96	2,67±2,35	0,0074
MUFA (%)	23,86±5,11	27,79±3,43	<0,0001
PUFA (%)	7,9±2,056	6,63±1,63	0,0027
EPA/AA	211,9±152,2	127,2±124,2	0,0072
DHA/AA	17,67±16,29	10,28±12,47	0,023
Omega-3 Yağ Asitleri/AA	233,6±165,9	141,2±136	0,0073
Omega-3 Yağ Asitleri (%)	4,95±2,94	3,32±2,22	0,0058
MUFA/SFA	0,65±0,14	0,75±0,10	0,00035
PUFA/SFA	0,21±0,06	0,18±0,05	0,0033

AA/DHA oranları MI ve USAP gruplarında kontrol grubundan daha yüksek olmasına rağmen (Grafik 4.8), gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).



Grafik 4.8. MI, USAP ve kontrol gruplarında AA/DHA oranları (ortalama±SD).

MI grubu NSTEMI ve STEMI olarak alt gruplara ayrıldığında iki grup arasında bakılan parametreler açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$). Grupların cinsiyet dağılımı, yaş ortalamaları, risk faktörleri açısından kaç kişi içerdikleri ve parametrelerin ortalama $\pm$ SD değerleri Tablo 4.22’de gösterildi.

Tablo 4.22. NSTEMI ve STEMI grubu parametre karşılaştırma tablosu.

	NSTEMI	STEMI
Cinsiyet	5K, 21E	11K, 44E
Yaş	60,19 $\pm$ 13,79	60,2 $\pm$ 12,07
GENSİNİ skoru	54,29 $\pm$ 36,11	66,38 $\pm$ 35,58
HT	16	30
DM	7	19
HL	9	22
Aile öyk	8	16
AOPP (umol/L)	37,84 $\pm$ 24,88	48,14 $\pm$ 40,26
t-SH (umol/L)	743,7 $\pm$ 212,2	857,8 $\pm$ 45,00
IMA (IU/ml)	68,96 $\pm$ 23,56	89,31 $\pm$ 86,85
IMA/albumin	15,95 $\pm$ 5,48	19,94 $\pm$ 19,78
TAS (mmol/L)	0,41 $\pm$ 0,09	0,37 $\pm$ 0,15
TOS (umol/L)	21,51 $\pm$ 5,99	25,46 $\pm$ 10,38
IL6 (pg/mL)	63,37 $\pm$ 39,51	89,69 $\pm$ 158,9
Lipoksin A4 (pg/mL)	69,11 $\pm$ 26,66	72,6 $\pm$ 50,16
IL10 (pg/mL)	9,18 $\pm$ 9,51	12,61 $\pm$ 25,88
CD40L (ng/mL)	1,53 $\pm$ 0,76	1,48 $\pm$ 0,88
CD59 (ng/mL)	5,29 $\pm$ 2,59	6,25 $\pm$ 3,49
8-İsoprostan (pg/mL)	33,15 $\pm$ 21,49	142,2 $\pm$ 301,9
hs-CRP (mg/dL)	1,96 $\pm$ 3,65	1,17 $\pm$ 2,65
Albumin (g/dL)	4,38 $\pm$ 0,43	4,496 $\pm$ 0,29
Total kolesterol (mg/dL)	191,2 $\pm$ 36,27	205,1 $\pm$ 39,46
HDL (mg/dL)	40,08 $\pm$ 9,19	41,22 $\pm$ 9,64
LDL (mg/dL)	130,6 $\pm$ 31,98	143 $\pm$ 35,54
non-HDL kolesterol	151,1 $\pm$ 36,43	163,9 $\pm$ 40,11
Total kolesterol/HDL oranı	4,98 $\pm$ 1,34	5,24 $\pm$ 1,59
Trigliserit (mg/dL)	174,3 $\pm$ 75,7	194,3 $\pm$ 93,14
hs-Troponin T (pg/mL)	412,5 $\pm$ 668,2	1070 $\pm$ 2129
AA (%)	1,14 $\pm$ 2,22	2,01 $\pm$ 2,56
EPA (%)	3,97 $\pm$ 2,69	3,13 $\pm$ 2,76
DHA (%)	0,52 $\pm$ 0,35	0,55 $\pm$ 0,33
SFA (%)	37,68 $\pm$ 2,44	36,98 $\pm$ 2,97
MUFA (%)	25,67 $\pm$ 6,35	26,22 $\pm$ 3,66
PUFA (%)	7,22 $\pm$ 2,25	7,18 $\pm$ 1,78
Omega-3 Yağ Asitleri (%)	4,58 $\pm$ 2,63	3,80 $\pm$ 2,68
D9D İndeksi-(16)	0,0028 $\pm$ 0,0023	0,0032 $\pm$ 0,0020
D9D İndeksi-(18)	2,897 $\pm$ 1,016	2,99 $\pm$ 0,48
D6D İndeksi	0,0398 $\pm$ 0,0253	0,0449 $\pm$ 0,0225

MI grubu hastaların acile başvuruları sırasındaki sahip oldukları ağrı saati ile hs-troponin T değerleri arasında anlamlı pozitif korelasyon izlendi ($p=0,008$ ve $r=0,296$).

Çalışmaya dahil edilen hastalar, hastanede kaldıkları dönemde (hastane içi) ve AKS nedeniyle acil servise başvurdıklarından bir ay sonra mortalite ve gelişebilecek kardiyovasküler olaylar açısından takip edildi. Gruplardaki hasta sayıları (n), takip edilebilen toplam hasta sayısı ve takipte klinik olay gelişen hasta sayıları Tablo 4.23’de özetlendi.



Tablo 4.23. Hastane içi dönemde ve bir aylık takipte ortaya çıkan klinik olaylar.

	Olay yok	Tüm nedenli mortalite	Kombine sonlanım noktası (KSN)	Destek gereksinimi	KSN+Destek gereksinimi	Toplam takip edilen hasta sayısı	Yeterli bilgiye ulaşamayan hasta sayısı
MI-hastane içi (n=81)	60	4	7	4	4	79	2
MI-1 ay (n=81)	63	1	3			67	14
USAP-hastane içi (n=20)	16					16	4
USAP-1 ay (n=20)	17					17	3
NSTEMI-hastane içi (n=26)	20	3	3			26	0
NSTEMI-1 ay (n=26)	18		2			20	6
STEMI-hastane içi (n=55)	40	1	4	4	4	53	2
STEMI-1 ay (n=55)	45	1	1			47	8

KSN: Non-fatal MI + Stroke + dekompanse kalp yetmezliği + acil Re-Vaskülarizasyon + potansiyel ciddi disritmiler (Kardiyak arrest veya Ventriküler taşikardi/Ventriküler fibrilasyon, Atrial fibrilasyon, 2-3 derece Atrioventriküler blok)

Destek gereksinimi: İntraortik balon pompası, Mekanik ventilasyon ihtiyacı, Geçici pacemaker ihtiyacı

MI grubu hastaların hastanede kalışları sırasında ortaya çıkan ölüm ve yeni olayların; gensini skorunun yüksekliği, hastada HT ve DM bulunması ve 8-isoprostan düzeylerinin yüksekliği ile ilişkili olduğu görüldü (Tablo 4.24). Hastanede kalış sırasında ölüm ve yeni olay görülen bu hastaların albumin düzeyleri, yeni olay görülmeyen gruptan anlamlı olarak düşük bulundu (sırasıyla: $4,32\pm0,39$ g/dL ve $4,50\pm0,31$ g/dL, $p<0.05$).

Tablo 4.24. MI grubunda hastanede kalış sırasında ortaya çıkan yeni olayların ilişkili olduğu parametreler ve korelasyon katsayıları.

	p değeri	Korelasyon katsayısı (r)
Gensini skoru	0,018	0,291
HT	0,030	0,246
DM	0,038	0,236
8-İsoprostan (pg/mL)	0,028	0,249

Çalışmaya dahil edilen hastalar, AKS nedeniyle acil servise başvurdıklarında ölçülen hs-troponin T düzeyleri ile bir ay sonra yeni olay gelişmesi arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edildi ($p=0,006$ ve $r=0,333$). Çalışmada ölçülen lipid mediyatörler, yağ asitleri ve oksidatif stres parametreleri ile bir ay sonra ortaya çıkan yeni olaylar arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı.

5. TARTIŞMA

KAH ve onun majör komplikasyonu olan AKS tüm dünyada önemli morbitide ve mortalite sebebidir [145]. AKS başlığı altında ele alınan MI, sık görülen ve oldukça ciddi durumlara neden olan bir tablodur. Göğüs ağrısı şikayeti, hastalık tanısında çok önemli olmakla birlikte MI nonspesifik semptomlarla da kendini gösterebilmektedir [63]. Günümüzde klinik prezentasyonun yanında EKG ve seri troponin ölçümleri AKS tanısı ve ayrımında çok önemli iki araçtır [145]. Bu çalışmada da acil servise göğüs ağrısı ile başvurmış hastalar EKG ve hs-troponin T ölçümlerine göre, AKS olarak kabul edilip çalışmaya dahil edilmiştir.

MI, USAP ve kontrol grubu arasında yaş ve cinsiyet açısından anlamlı bir fark olmaması nedeniyle değerlendirilen parametreler üzerine yaş ve cinsiyetin etkisinin minimuma indirilerek gruplar arası değerlendirmenin daha objektif olması sağlanmıştır. Çalışmamıza dahil edilen hastalar KAH risk faktörleri açısından değerlendirildiğinde MI ve USAP grubunda erkek hasta sayısının anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür. Diğer risk faktörlerinden HT, DM, HL, sigara (NCEP-ATPIII modifiye edilebilir risk faktörleri) ve aile öyküsü yönünden gruplar değerlendirildiğinde MI ve USAP gruplarında anlamlı fark bulunmamış, ancak MI ve USAP grubunun HT, DM ve HL varlığı nedeniyle kontrol grubundan anlamlı derecede farklı olduğu ve çok daha fazla risk faktörü içerdikleri görülmüştür.

AKS tanısında kardiyak troponinler, doku spesifitesi ve tanısal duyarlılığı diğer nekroz belirteçlerine göre daha yüksek olduğu için tercih edilmektedirler [67]. Bu çalışmada MI ve USAP gruplarında hs-troponin T düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,01$ ve $p=0,01$). MI tanısında myokardial nekroz varlığı belirginken USAP'ta olay myokardial iskemi düzeyindedir, çalışmamızda da MI grubu hs-troponin T düzeyleri USAP grubuna göre daha yüksek bulunmuştur ($p<0,05$). Ayrıca MI grubunda, hastaların ağrı saati uzadıkça hs-troponin T düzeylerinin de yükseldiği ve aralarında pozitif bir korelasyon olduğu dikkati çekmektedir ($p=0,008$ ve $r=0,296$). Bu da myokardiyak hasar süresinin uzamasıyla ilişkili olarak, troponin T artışının devam ettiğini göstermektedir.

Karaciğer ve böbrek fonksiyon testleri açısından kontrol ve hasta grupları değerlendirilmiş ve tüm grupların sonuçları referans değerler arasında bulunmuştur.

OS ve ROS, ateroskleroz patogeneğinde rol oynayan önemli unsurlardandır [146]. Artmış OS'in en bilinen etkileri; protein, lipid, DNA ve enerji üretiminde görevli enzimlerin hasarı nedeniyle oluşan hücre hasarı ve buna bağlı artmış nekroz ve apoptozis ile artmış hücre ölümüdür [147]. OS'de artmış ROS yapıları, tiyol grubu oksidasyonu ve lipid peroksidasyonu aracılığıyla protein ve lipid yapılarını modifiye etmektedir. Modifiye olmuş protein ve lipidler inflamatuvar reaksiyonlara neden olarak, aterosklerotik plak stabilizasyonunu ve AKS gelişimini etkilemektedirler [148]. Çalışmamızda protein oksidasyonunu gösteren AOPP ile vücuttaki total oksidan miktarını yansıtan TOS değerleri, MI ve USAP gruplarında kontrole göre anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,0005$, $p<0,0001$ ve $p<0,0001$, $p<0,0001$). TAS, OS'e karşı vücudun oluşturduğu total antioksidan düzeyini gösteren bir parametredir [146]. Çalışma grupları TAS açısından karşılaştırıldığında; MI grubu TAS düzeylerinin, kontrol grubundan anlamlı olarak düşük olduğu ($p<0,0001$), ancak USAP ve kontrol grupları arasında TAS açısından fark olmadığı tespit edilmiştir. Bu bulgularımız diğer araştırmacıların bulgularını desteklemiştir [149, 150]. Ayrıca TAS'ın yanında t-SH da antioksidan kapasiteyi göstermek için kullanılabilen biyokimyasal bir belirteçdir. Artan oksidatif stresle beraber plazma ve membranlarda bulunan “-SH” grupları, serbest radikallerin etkisi ile okside olmakta ve redükte formlarında azalma gözlenmektedir [90-93]. Ancak oksidatif hasarın akut döneminde reaktif t-SH artışı dikkati çekmektedir. Farelerde yapılan bir çalışmada, parasetamol toksisitesi sonucu ilk 24 saatte sülfidril gruplarının arttığı, sonrasında ise giderek azaldığı gözlenmiştir [151]. Çalışmamızda hastalardan kan örnekleri, oksidatif hasarın akut fazı döneminde (acil servise başvurdıkları anda) alındığı için MI ve USAP gruplarında t-SH seviyeleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p=0,0001$ ve $p<0,0001$). Bu çalışmada, MI ve USAP grubu bakılan oksidatif stres parametreleri açısından karşılaştırılmış ancak iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu da farklı AKS tablolarında oksidatif stresin benzer

şekilde yüksek olduğu ve oksidan/antioksidan parametrelerin farklı AKS klinik tablolarını ayırt etmede kullanılamayacağına işaret ettiği yönünde yorumlanmıştır.

MI grubunda ayrıca TAS ve TOS değerlerinin diğer parametrelerle anlamlı korelasyonları olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.14 ve Tablo 4.15). TAS'ın; HDL, plazmanın ana antioksidan proteini olan albumin, antiinflamatuvar etkileri olduğu bilinen EPA, PUFA, omega-3 yağ asitleri ve EPA/AA oranı ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. TAS değerleri ayrıca kardiyovasküler olaylarda aktivitesinin ve indeks oranının arttığı bilinen D9D-(18) ve KAH risk faktörlerinden trigliserid başta olmak üzere LDL, total kolesterol, non-HDL kolesterol, total kolesterol/ HDL ve AKS gelişiminde trombotik süreçte önemli rolü olan CD40L ile negatif korelasyon göstermiştir. TAS değeri bağımlı değişken kabul edilerek yapılan lineer regresyon analizinde TAS'ın bir kat trigliserid artışı ile 0,001 kat azaldığı gösterilmiştir. Yine TOS değeri bağımlı değişken kabul edilerek yapılan lineer regresyon analizinde 1 kat trigliserid artışının TOS düzeyinde 0,05 kat artışa neden olduğu da tespit edilmiştir. Ayrıca TOS değerlerinin, AOPP, t-SH, IMA, CD40L, total kolesterol, non-HDL kolesterol, total kolesterol/HDL ve trigliserid düzeyleri ile pozitif yönde korele olduğu gösterilmiştir. Bu bulgularımız trigliserid, total kolesterol ve HDL dışı lipoprotein artışının, oksidatif stres artışına neden olabileceği yönünde değerlendirilmiştir.

Oksidatif stress/iskemi varlığında, albuminin yapısında meydana gelen değişiklikler sonucu oluşan IMA'nın AKS'de erken tanı amacıyla kullanılması yanı sıra prognoz göstergesi olarak da kullanılabileceği yapılan çalışmalarda ifade edilmiştir [86]. Çalışmamızda IMA düzeylerinin MI ve USAP grubunda kontrol grubuna göre yüksek olduğu tespit edilmiştir ($p=0,02$ ve $p=0,0004$). Bireyler arası albumin düzeylerinden kaynaklanacak farkı ortadan kaldırmak için IMA düzeyleri albumine bölünmüş, bu oranın yine MI ve USAP grubunda, kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek olduğu görülmüştür ($p=0,009$ ve $p<0,0001$). IMA ile yapılan çalışmalarda iskemik göğüs ağrısı olanlarda non-iskemik göğüs ağrısı olanlara ve kontrol grubuna göre IMA düzeylerinin yüksek olduğu bulunmuştur [152]. Reddy ve ark'nın yaptığı çalışmada da benzer şekilde AKS hastalarında IMA seviyelerinin, non-iskemik göğüs ağrısı olanlara göre daha yüksek olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmada ayrıca AKS erken tanısı için troponin T pozitifliği

(cut-off >0,05 ng/mL) ile IMA yüksekliği karşılaştırılmış ve bir grup hastada IMA düzeylerinin yüksek olmasına rağmen troponin T'nin düşük (negatif) olduğunu tesbit etmişler ve AKS'nin erken tanısında iskemi ve nekroz varlığını göstermek için, IMA ve troponin T kombinasyonunun kullanılmasının yararlı olabileceğini belirtmişlerdir [153]. Çalışmamızda IMA'nın oksidatif parametrelerden AOPP, t-SH, TOS ile pozitif korele, TAS ile negatif korele olduğu görülmüş (Tablo 4.13) ve bu korelasyonlar hastalardaki oksidatif stres durumunu belirlemede IMA'nın da önemli bir belirteç olduğuna işaret etmiştir. Çalışmamızda ayrıca IMA düzeylerinin, AKS için risk faktörlerinden biri olan trigliserid düzeyleri ve inflamatuvar durumu yansıtan AA/EPA oranı ile de pozitif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir ($p=0,006$ $r=0,321$ ve $p=0,00012$ $r=0,433$). Bu bulgularımız trigliserid düzeyi ve AA/EPA oranındaki artışların oksidatif stres ile ilişkili olduğuna işaret etmektedir.

MI hastalarında serum lipid düzeyleri, aterosklerotik plak oluşumu üzerinden AKS gelişimini etkileyen önemli faktörlerdendir. Bunlardan LDL, serum total kolesterolünün %60-70'ini oluşturan majör aterojenik lipoproteindir ve NCEP'e göre kolesterol düşürücü tedavilerin asıl hedefidir. Total kolesterolün %20-30'unu oluşturan HDL'nin ateroskleroz gelişimine karşı koruyucu olduğu, düşük düzeylerinin ise başka aterojenik faktörlerin varlığını yansıttığına dair bazı kanıtlar bulunmaktadır. Trigliseridden zengin VLDL, total kolesterolün yaklaşık %10-15'ini oluşturmakta, LDL için prekürsör olmasının yanı sıra VLDL kalıntıları LDL'ye benzer şekilde aterojenik etkilerde göstermektedirler. Ayrıca VLDL ve LDL'nin kombinasyonu olan non-HDL kolesterol düzeyleri, ateroskleroz için risk faktörü olarak kabul edilmektedir [24]. Bu çalışmada HDL kolesterol seviyeleri; sırasıyla kontrol> USAP> MI grubu olarak birbirini izlemekte olup, bu sıralamada sadece kontrol grubunun HDL kolesterol düzeyi, MI grubundan anlamlı yüksek bulunmuştur ($p=0,0002$). Total kolesterol ve LDL kolesterol seviyeleri MI grubunda USAP grubuna göre yüksek bulunurken ($p=0,037$ ve $p=0,002$), LDL kolesterol düzeyi açısından MI ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunamamıştır ($p>0,05$). Ayrıca klasik bilgilerimizden farklı olarak, kontrol grubunun LDL kolesterol düzeyinin USAP grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0,049$) dikkat çekmiştir. Bu bulgularımıza

benzer şekilde, LDL kolesterol düzeyi <130 mg/dL (<3.4 mmol/L) olan AKS hastaları ile yaş ve cinsiyet uyumlu kontrol grubundan oluşturulmuş bir çalışmada retrospektif olarak, kan lipid düzeyleri incelenmiş ve AKS hastalarında kontrol grubuna göre trigliserid seviyelerinin yüksek, HDL kolesterol düzeylerinin ise düşük olduğu, non-HDL kolesterol açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark olmadığı bildirilmiştir [154]. Bizim çalışmamızda ise non-HDL kolesterol MI grubunda USAP grubuna göre yüksek ($p=0,018$) bulunmuş olup, diğer gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ayrıca çalışmamızda trigliserid seviyelerinin MI ve USAP grubunda kontrol grubuna göre oldukça yüksek olduğu gösterilmiştir ($p=0,0003$ ve $p=0,0015$). Yukarıdaki veriler ışığında AKS risk değerlendirmesinde, HDL kolesterol ve trigliserid düzeylerinin, LDL kolesterole göre daha yararlı olabileceği düşünülmüştür.

Ateroskleroz başlangıcı olan, plak formasyonu ve endotel disfonksiyonu gelişiminden AKS gelişimine kadar tüm süreçte inflamatuvar olaylar yer almaktadır. Ateroskleroz patogenezindeki bu inflamatuvar süreç, aterosklerotik plaklarda makrofajlar, T hücreleri, dentritik hücreler ile mast hücrelerin varlığı ve dolaşımda artmış inflamatuvar biobelirteçlerin gösterilmesi ile ispatlanmıştır [34]. IL-6 inflamasyonun akut fazında monosit ve makrofajlardan, kronik inflamasyon boyunca da T hücrelerinden salınan [155] önemli bir inflamatuvar sitokindir. Çalışmamızda bu bilgiyle uyumlu olarak IL-6 düzeyleri MI grubunda en yüksek, kontrol grubunda en düşük bulunmuş, USAP grubunda MI grubundan daha düşük olmasına rağmen, USAP ve MI grupları arası istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Albumin serumda bulunan en önemli antioksidan protein olup OS nedeniyle oluşmuş serbest radikalleri yakalamakta ve ayrıca DMA tiyollerini bağlayarak bu antioksidan etkisini arttırmaktadır. Ayrıca aterosklerotik plaklardan ekstrakte edilen proteinlerin büyük çoğunluğunun albumin olduğu ve bu plaklarda bulunan albuminin GSH ve glutamil-sistein bağlanma yüzdesinin plazmadakine göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir [119]. Yaptığımız çalışmada negatif akut faz reaktanı olan albuminin MI ve USAP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı şekilde azaldığı gösterilmiştir ($p<0,0001$ ve $p=0,0002$). Bu azalma inflamatuvar ve pro-oksidan özellikteki aterosklerotik plaklardaki OS'i azaltmak amaçlı serumdan

albumin geçişi ile ilgili veya oksidatif stres ve inflamasyon sırasında yapısı değişen albuminin dolaşımdan kolay uzaklaştırılması veya oksidatif stres ve inflamasyon durumlarında daha az albumin sentez edilmesi ile açıklanabilir. Kurtul A ve ark.'nın AKS hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada SYNTAX risk skorlamasına göre hastalar düşük ve yüksek riskli olmak üzere ikiye ayrılmış ve serum albumin düzeyleri, yüksek risk grubunda düşük risk grubuna göre anlamlı olarak düşük tespit edilmiştir [156]. Çalışmamızda da yukarıdaki verileri destekler şekilde, MI grubu hastalarda hastanede kaldıkları süre içerisinde yeni olay gelişen 19 kişide; albumin düzeylerinin, yeni olay gözlenmeyen grupla kıyaslandığında anlamlı olarak düşük olduğu grlmştir ($p<0.05$). Yine alışmamızda pozitif akut faz reaktanı olan hs-CRP değerleri gruplar arası karşılaştırıldığında, sadece MI grubunda kontrole göre yüksek olduğu ($p=0.03$); USAP grubunda ise kontrol grubu ile kıyaslandığında anlamlı olmayan bir yükseklik olduğu grlmştir ($p>0.05$). CRP hasarlanmış hücrelerin plazma membranlarına bağlanan bir proteindir. Yapılan alışmalar ile kümeleşmiş CRP proteinlerinin LDL ve VLDL kolesterolü seçici bir şekilde bağlayarak, o bölgedeki aterojenik birikime katkıda bulunduğu gösterilmiştir. CRP'nin aynı zamanda komplemanı aktive ederek inflamatuvar etkiler gösterdiği de ifade edilmiştir [34]. Plak rüptürü veya plak erozyonu ile ani ölüm gözlenen hastalarda, CRP düzeylerinin sadece postmortem serumda değil, plağın kendisinde de yüksek düzeylerde olduğu bildirilmiştir [131]. Yapılan bir diğer çalışmada AKS hastaları HDL seviyelerine göre üç gruba ayrılmış (ok düşük, düşük, normal) ve çok düşük HDL grubunda diğer iki gruba (düşük ve normal) göre hs-CRP düzeylerinin yüksek; albumin düzeylerinin ise düşük olduğu tespit edilmiştir. Ayrıca albumin için ≤ 3.5 g/dL ve hs-CRP için de 10 mg/L'nin üstündeki düzeylerin HDL kolesterolün düşük olduğuna işaret ettiği de bildirilmiştir [157].

IL-10 monosit/makrofajların immünitedeki tüm efektör fonksiyonlarını suprese ederek [134] araşidonik asit (AA), eikosapentaenoik asit (EPA), ve dokosaheksaenoik asit (DHA)'ten inflamasyonun rezolüsyonunu sağlayan lipoksin, resolvin, protektin ve marein oluşumunu arttırarak antiinflamatuvar ve immünsupresif etki gösteren bir sitokindir [111]. Yapılan bir çalışmada AKS hastalarında, plak hasarı ile IL-10 seviyeleri arasında negatif bir ilişki olduğu

gösterilmiştir [158]. Çalışmamızda IL-10 düzeyleri, sadece USAP grubunda kontrole göre anlamlı olarak düşük bulunurken ($p=0,01$), diğer gruplar arasında anlamlı bir fark tespit edilmemiştir. Bu bulgumuz Eren E. ve ark'larının çalışmalarını teyit etmiştir [159]. IL-10, bir immün regülatör sitokindir ve antiinflamatuvar, antitrombotik, antiaterosklerotik ve plak kırılganlığını önleyici etkileri olduğu gösterilmiştir. USAP grubunda köpük hücreleri ve kısmen T lenfosit olmasına rağmen tam olarak aterosklerotik süreç tamamlanmamış durumdadır ve IL-10 düzeyinin USAP hastalarında düşük bulunmuş olması bu sitokinin akut inflamasyon da değil kronik inflamasyonda rol aldığına işaret etmektedir. Bu bulgumuza zıt olarak Brunetti ve ark'ları göğüs ağrısı süresi <3 saat olan AKS hastalarında yapmış oldukları bir çalışmada başvuru, 12 saat sonra ve 24 saat sonra alınan kan örneklerinde sitokin düzeylerini (IL-2, IL-8, IL-10, IFN- γ ve TNF- α) değerlendirmiş. ve gruplar arasında (başvuru, 12 saat sonra ve 24 saat) kıyaslanabilir fark olduğunu ve IL-10 düzeylerinin de zamana bağlı şekilde arttığını göstermişlerdir [160]. IL-6 düzeyleri MI grubunda daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı fark bulunmamıştır, bu bulgumuz inflamatuvar yanıt aşamasının henüz tamamlanmamış olması, IL-6'nın geniş bir sirkadyen ritme sahip olması ve kısa yarı ömrü olması ile açıklanabilir [158].

Tromboz ve inflamasyon birbirleriyle ilişkili patofizyolojik süreçlerdir. Son dönemlerde giderek artan kanıtlar, trombositler ile lenfositler arasında tromboz, inflamasyon ve aterogeneze karşılıklı bir ilişki olduğunu göstermiştir. Her iki hücre tipinde de aterogeneze yer alan intrasellüler fosfolipid metabolizması ve CD40-CD40 ligand aracılı sinyal sistemi mevcuttur [161]. Aktive trombositlerden salınan sCD40L'in endotelial hücre, makrofaj ve düz kas hücrelerinin doku faktörü üretimini indükleyerek koagülasyon kaskadının başlamasını kolaylaştırdığı [118] ve glikoprotein IIb/IIIa'nın bir ligandı olarak arteriyel trombüs stabilitesini sağladığı bildirilmiştir [117]. Ayrıca sCD40L'in T ve B lenfositlerin fonksiyonlarını da arttırdığı ifade edilmiştir [161]. Çalışmamızda sCD40L düzeyleri MI ve USAP grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,05$ ve $p=0,01$). Bu verimiz AKS'li hastalarda tromboz ve inflamasyonun varlığını desteklemiştir. Fong ve ark'larının AKS hastalarında yaptığı çalışmada CRP, myeloperoksidaz ve sCD40L düzeyleri stabil anjina

pektoris hastalarına göre anlamlı olarak yüksek bulunmuş ve periferel kandan ölçülen bu parametrelerin koroner kandaki düzeyleri yansıttığı ifade edilmiştir. Araştırmacılar bu bulgular ışığında, CRP, myeloperoksidaz ve sCD40L'nin plak vulnerabilitesini yansıtabilecek potansiyel biobelirteçler olabileceğini belirtmişlerdir [162]. Ayrıca CD40L'in, makrofajları köpük hücre oluşumu yönünde uyardığını gösteren çalışmalar mevcut olup, bu etkileri ile CD40L'in ateroskleroz etiyolojisine katkıda bulunabileceği de ifade edilmiştir [163].

AA ve EPA'dan sentezlenen lipoksinlerin ise lökosit dağılımını, endotele adezyonunu, lökotrien (LT) sentezinin negatif regülasyonunu sağlayarak inflamasyonun çözülmesine yardımcı olmadıkları bildirilmiştir. AA metabolizması ürünleri olan LT ve lipoksinler arasında ters ilişki bulunduğu ve bunlar arasındaki dengenin inflamasyonun ve rezolüsyonun derecesini belirlediği ifade edilmiştir. Lipoksin A4 ve lipoksin B4 olmak üzere iki çeşit lipoksin bulunmaktadır [111]. Ayrıca lipoksin epimeri olan 'aspirin-triggered lipoxin (ATL) de benzer etkiler göstermektedir [167]. Aspirin asetilasyon yolu ile COX-1'de inhibisyon yaparken, COX-2'de fonksiyon değişikliğine neden olmaktadır. Monosit ve endotel hücrelerinde aspirin varlığında COX-2 katalizi ile lipoksin epimerlerinin oluşmasını sağlayan, LO-5 substratı olan 15R-hidroksieikosatetraenoik asit (15R-HETE) oluşumu gerçekleşmekte bundan da ATL oluşmaktadır [168]. Lipoksinler koroner aterosklerotik plaklarda da sentezlenmekte ve aspirin tedavisi ile düzeyleri artmaktadır [167]. Farelerde yapılan bir çalışmada lipoksin, resolvin, protektin biyosentezinden sorumlu olan 12/15-LO seviyelerinin artmasının ateroskleroz gelişimini engellediği gösterilmiştir [7]. Ayrıca farklı bir çalışmada ATL'nin endotel hücrelerinde NAD(P)H oksidaz aracılı, ROS üretimini baskıladığı bu sayede kardiyovasküler hastalık gelişimi ve ilerlemesinde koruyucu rolü olabileceği sonucuna varılmıştır [169]. Çalışmamızda lipoksin A4 düzeyleri, kontrol grubunda en yüksek, MI grubunda en düşük (kontrol>USAP>MI) düzeylerde olarak tespit edilmiş ancak bu farklılık istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır ($p>0,05$).

Artmış lipid peroksidasyonu ateroskleroz gelişimi için önemli mekanizmalardan biridir [170]. Aktive trombositler, vasküler düz kas hücreleri ve farklı inflamatuvar hücreler, oksidatif stres nedeniyle reaktif oksijen radikalleri üretmektedirler [114]. İsoprostanlar membrandaki poliansatüre yağ asitleri (PUFA)'lerinden serbest radikal etkisiyle oluşan bir prostaglandin izomer ailesidir. 8-Isoprostan AA'ten siklooksijenaz yolundan bağımsız, radikal etkisiyle oluşan PGF₂ alfa izomeridir [115]. Serbest AA'dan oluşan prostoglandinlerin aksine, membrana bağlı AA'den oluşan isoprostanlar bu sayede depolanabilmekte, fosfolipaz A2 etkisi ile membrandan ayrılarak dolaşıma katılıp idrarla atılabilmektedirler [171]. AA bütün hücre tiplerinde bulunabildiği için 8-

isoprostan ölçümü genel oksidatif stres durumunu yansıtmakta ve oksidatif stresi göstermede en doğru yöntem olarak kabul edilmiştir [172]. 8-İsoprostan bunun yanında, tromboksan reseptörlerini uyarak ve platelet aktivasyonuna katkıda bulunarak, aterosklerotik lezyonun ilerlemesine de neden olabilmektedir. Bu bilgiyi destekler şekilde yapılan çalışmalarda aterosklerotik plaklarda 8-isoprostan düzeylerinin yüksek olduğu tespit edilmiştir [114]. Serbest radikallerin etkisi ile birer PUFA olan EPA ve DHA'dan da farklı isoprostanoidler sentezlendiği gösterilmiştir [172]. Szuldrzyński K. ve ark'ları yapmış oldukları çalışmada, 8-isoprostan düzeylerinin AKS hastalarında, stabil anjina pectoris hastalarına göre daha yüksek olduğunu ve bu yüksekliğin trombosit aktivasyonu ile korele olduğunu göstermişlerdir [114]. Çalışmamızda, 8-isoprostan düzeylerinin MI ve USAP gruplarında kontrole göre oldukça yüksek olduğu tesbit edilmiştir ($p=0,012$ ve $p=0,006$). MI grubuna ait 8-isoprostan düzeyleri, USAP grubundan da daha yüksek olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

Omega-3 ve omega-6 yağ asitleri esansiyel yağ asitleri olup PUFA grubunda sınıflanmaktadırlar [98]. Saturasyonlarına göre yağ asitleri SFA, MUFA, PUFA olarak ifade edilmektedirler. Klinik çalışmalarda en çok kullanılan PUFA grubundan EPA, DHA ve ALA, omega-3 yağ asitleri olarak, AA ve LA ise omega-6 yağ asitleridir ve metabolizmalarında D6D enzimleri rol almaktadır. MUFA metabolizmasında ise yağ asidi karbon sayısına göre D9D-(18) ve D9D-(16) enzimleri yer almaktadır.

PUFA'ların hücre membranlarının yapısında olup, membran akışkanlığına katkıda bulunup [94], eikozonoid oluşumu, iyon kanalı modülasyonu, pinositoz ve desaturaz gen regülasyonunda da önemli etkileri olduğu bildirilmiştir [101]. AA (n-6) varlığında sentezlenen eikozonoidlerin (PG'lerin 2 ve LT'lerin 4 serisi, EPA (n-3) varlığında sentezlenen eikozonoidlerden (PG'lerin 3 serisi ve LT'lerin 5 serisi) daha çok proinflamatuvar özellik gösterdikleri bildirilmiştir [94]. Buna bağlı olarak vücutta oluşan eikozonoidlerin inflamatuvar özelliklerini azaltmak için diyetle omega-3 yağ asidi alımının arttırılması omega-6 yağ asidi alımının ise azaltması önerilmiştir.

Çeşitli çalışmalarda omega-3 ve omega-6 yağ asidi dengesinin önemli olduğu ve kardiyovasküler hastalık riskini yansıttığı gösterilmiştir. AA'nın plak destabilizasyonuna neden olduğu buna zıt olarak EPA'nın plak stabilizasyonunu sağladığı, AA/EPA oranlarının AMI sonrası kardiyak olayların prevalansı ile ilişkili olduğu farklı çalışmalarda gösterilmiştir [16]. Omega-3 yağ asitlerinin myokardiyumun elektriksel aktivitesini stabilize ederek ventriküler aritmi hassasiyetini ve buna bağlı ani kardiyak ölüm riskini azalttığı da bildirilmiştir [105]. Ayrıca esansiyel yağ asitlerinden özellikle omega-3 grubu, inflamasyonun çözülmesinde önemli olan lipid mediyatörlerin (lipoksin, resolvin, protektin) üretimine neden olmaktadır [164]. Bu bilgiler doğrultusunda omega-3 yağ asitlerinin inflamasyon oluşumunu azaltarak, oluşmuş inflamasyonun çözülmesini ve plazma membran stabilitesini sağlayarak, patogenezinde inflamasyonun yer aldığı hastalıklara karşı koruyucu olduğu ve ilgili komplikasyonları azalttığı söylenebilir.

Çalışmamızda % EPA, DHA, AA yağ asitleri, SFA, MUFA, PUFA yağ asidi grupları ve omega-3 yağ asitleri (EPA+DHA+ALA) karşılaştırıldığında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Sakamoto ve ark.'ları yaptıkları çalışmada EPA, DHA, EPA/AA oranlarının *stabil KAH, daha önce geçirilmiş AKS+stabil KAH, AKS erken faz* hasta gruplarında giderek azaldığını göstermişlerdir [173]. Sakamoto ve ark. yaptığı bu çalışmada, akut inflamatuvar olayların baskın olduğu *AKS erken faz* grubunda omega-3 yağ asitlerinin diğer gruplara kıyasla daha düşük olduğu gösterilmiştir. Çalışmamızda AA/EPA, AA/DHA oranları değerlendirilmiş ve gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Ancak AA/DHA oranının inflamatuvar olayların daha yoğun olduğu düşünülen MI grubunda en yüksek, kontrol grubunda ise en düşük olduğu (MI>USAP>kontrol) tespit edilmiştir. AA/DHA oranının artması değerlendirilen hasta grubunda inflamasyonun arttığına işaret etmektedir. Ayrıca omega-3/omega-6 oranını yansıtan DHA/AA oranının AKS ile ilişkisini değerlendiren çok merkezli gözlemsel bir çalışmada DHA/AA oranına bağlı olarak hastaların klinik özelliklerinin değiştiği; düşük DHA/AA oranı olanların yüksek DHA/AA oranı olanlara göre daha fazla AKS riskine sahip olduğu ve bunun özellikle erkek hastalarda daha belirgin olduğu gösterilmiştir [174]. AKS

ile ilgili birçok çalışmada omega-3 ve omega-6 yağ asitlerini değerlendirmek için, AA/DHA yerine DHA/AA ve EPA/AA oranları kullanılmıştır. Ancak inflamatuvar durumu değerlendirmek amaçlı, AA/DHA oranı da farklı çalışmalarda ifade edilmiştir.

Çalışmamızda ayrıca yağ asidi grupları oranlanarak da değerlendirme yapılmıştır. MUFA/SFA, PUFA/SFA, MUFA+PUFA (unsatüre yağ asitleri)/SFA oranları arasında gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). SFA'ların total kolesterol ve LDL kolesterolü arttırdığı, PUFA'ların ise azalttığı gösterilmesine rağmen, MUFA'dan zengin diyetlerle yapılan birçok çalışmada plazma lipidleri açısından farklı sonuçlar (arttırır, azaltır, etkilemez) elde edilmiştir [175]. Çalışmamızda MI grubunda MUFA/SFA oranında artış saptanmış olup, bu artışının oksidatif stres parametrelerinden AOPP düzeyi ve serum lipidlerinden trigliseridin artışı ile ($p=0,02$ $r=0,338$ ve $0,001$ $r=0,357$), serum TAS düzeylerinin ise azalması ile ilişkili olduğu gösterilmiştir ($p=0,01$ $r= -0,296$). Çalışma gruplarımız arasında MUFA/SFA açısından fark bulunmasa da MI grubunda en yüksek, kontrol grubunda en düşük oranları tespit etmiş olmamız bu oranın, AKS gelişiminde rolü olan artmış trigliserid ve oksidatif stres parametrelerinden biri olan AOPP düzeyi ile pozitif ve antioksidan durumu gösteren TAS düzeyi ile de negatif ilişkisi olması MUFA/SFA oranının AKS gelişme riskini yansıtabilecek önemli bir parametre olabileceğini düşündürmektedir.

Yapılan çalışmalar, diyetle SFA yerine PUFA alımının kardiyovasküler hastalık riskini azalttığını, serum PUFA/SFA oranının artmasının serum kolesterol düzeyini düşürdüğünü göstermiştir [176]. Çalışmamızda benzer olarak MI grubunda PUFA/SFA oranının total kolesterol/HDL oranı ve trigliserid düzeyleri ile negatif korelasyonunun olduğu gösterilmiştir ($p=0,012$ $r= -0,279$ ve $p=0,004$ $r= -0,317$). Ayrıca yine PUFA/SFA oranı ile HDL ve TAS ile pozitif, DM varlığı ve AOPP düzeyleri ile ise negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.11). SFA alımı daha çok kırmızı et tüketimi ile olmakta ve bu beslenme tarzı beraberinde daha fazla demir iyonunun alınmasına, bu da oksidatif reaksiyonlara neden olmaktadır [176]. SFA'nın kolesterol ve trigliserid seviyelerini ve

beraberinde vücuttaki OS'i arttırması ateroskleroz gelişmesi ve ilerlemesinde önemli rolü olduğuna işaret etmektedir.

Plazmada yağ asitleri albumine bağlı taşındıkları için albuminden kaynaklanabilecek etkileri azaltmak amacıyla yağ asidi gruplarını albumine oranlayarak grupları tekrar değerlendirildiğimizde, MI grubunda SFA/albumin ve MUFA/albumin oranları kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur ($p=0,003$ ve $p<0,0001$). Ancak PUFA/albumin oranları açısından gruplar arası anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). SFA/albumin ve MUFA/albumin oranlarında gruplar arası farklılıkların oluşması albumin değerlerinin yağ asidi düzeylerini ve etkilerini değiştirebileceği şeklinde yorumlanmıştır.

PUFA metabolizmasında desatürazlar yağ asidi zincirindeki çift bağ sayısını arttırarak, daha ansature yağ asitlerinin oluşmasını sağlamaktadır. Desaturaz aktivitesini direkt ölçmek mümkün olmadığı için [177] desatürazların aktiviteleri, desatüraz indeksi hesaplanarak değerlendirilebilmektedir. Diabetes mellitus, kardiyovasküler olaylar ve kanser varlığında D6D aktivitesinin arttığı; inflamasyon varlığında ise tüm desatüraz aktivitelerinin hs-CRP ile korele şekilde arttığı gösterilmiştir [177]. Çalışmamızda da yukardaki bilgiyi destekler şekilde, MI grubunun D6D indeksinin kontrol grubuna göre yüksek olduğu gösterilmiştir ($p=0,039$). Ayrıca çalışmamızda D9D indeksi de değerlendirilmiş ancak gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$).

D9D indeksi açısından gruplar arasında anlamlı fark bulunmamasına rağmen; D9D-(18) indeksinin MI grubunda serum lipid düzeyleri ile pozitif bir korelasyon gösterdiği, desatüraz indeks artışının trigliserid ile non-HDL kolesterol düzeyinde anlamlı bir artışa neden olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada artmış D9D aktivitesinin, obezite ve insülin rezistansı ile ilişkili olduğu bu bağlamda, tip 2 diabet ve kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunduğu ifade edilmiştir [178]. Genel sağlık kontrolü nedeniyle hastaneye başvurmış kişilerde yapılan başka bir çalışmada D9D aktivitesinin serum trigliserid ve apo B düzeyleri ile pozitif korele olduğu bulunmuştur [100]. Ayrıca çalışmamızda D9D indeksindeki artışın oksidatif stres parametrelerindeki (AOPP, TOS, IMA, t-SH) artış, antioksidan kapasitedeki azalma ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (Tablo 4.12).

Çalışmamızda MI grubunda omega-3 yağ asitleri, AA ve MUFA aralarında negatif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Ayrıca AA ile total kolesterol ve D9D- (18) arasında pozitif korelasyonunun varlığı ($p=0,029$ $r=0,243$ ve $p=0,029$ $r=0,245$) bu parametrelerin ateroskleroz gelişimine katkılarının olabileceği yönünde değerlendirilmiştir.

Bu çalışmada IM ve USAP gruplarında trigliserid düzeylerinin kontrol grubuna göre oldukça yüksek olması ve trigliseridin oksidatif parametrelerle olan ilişkisi, KAH fizyopatolojisinde trigliseridin rolünün kolesterol ve LDL ile kıyaslandığında daha önemli olduğuna işaret etmiştir. Bu nedenle MI grubu trigliserid için 150 mg/dL cut-off kabul edilip, iki grup oluşturulduğunda (Tablo 4.20) trigliserid seviyesi >150 mg/dL olan grupta; oksidatif stresi gösteren parametrelerden AOPP ve t-SH'nin arttığı TAS'ın azaldığı, kan lipidlerinden LDL, non-HDL kolesterol, total kolesterol, total kolesterol/HDL oranının arttığı, HDL seviyelerinin azaldığı, inflamasyonu çözen lipid mediyatörlerden CD59'un azaldığı, D9D aktivitelerinin arttığı, antiinflamatuvar etkili lipidlerden omega-3 yağ asitleri, EPA, PUFA değerlerinin azalıp, MUFA değerlerinin arttığı, EPA/AA, omega-3 yağ asitleri/AA oranlarının azaldığı dikkati çekmektedir. Bu bulgularımız MI'da mihenk taşının trigliserid olduğunu trigliseriddeki artışın inflamasyon ve oksidatif stresi tetikleyerek ateroskleroz ve AKS oluşumuna neden olduğuna işaret etmektedir. Aynı şekilde MI grubu IMA/albumin oranları açısından ikiye ayrıldığında (Tablo 4.21) IMA/albumin>14 olan grupta; kan lipidlerinden özellikle trigliserid başta olmak üzere, non-HDL kolesterol, total kolesterol, total kolesterol/HDL oranının arttığı, D9D aktivitelerinin arttığı, antiinflamatuvar etkili lipidlerden omega-3 yağ asitleri, EPA, PUFA değerlerinin azalıp, MUFA değerlerinin arttığı, EPA/AA, DHA/AA, omega-3 yağ asitleri/AA, PUFA/SFA oranlarının azaldığı, MUFA/SFA oranlarının ise arttığı ayrıca oksidatif stresi gösteren parametrelerden AOPP, TOS ve t-SH'nin arttığı TAS'ın azaldığı, dikkati çekmektedir. Bu bulgularımızda yukarıda belirttiğimiz gibi trigliseridin aterosklerozdaki etkinliğini ve çoklu doymamış yağ asitlerinin düşük ve MUFA düzeylerinin artmış olmasının da ateroskleroza katkıda bulunduğunu, trigliserid ve IMA/albumin oranları yüksek olan kişilerde ateroskleroz fizyopatolojik sürecinin daha ileri bir evrede olduğu söylenebilir.

AKS tanısı alan hastalarda hastane içi ve bir ay sonraki prognozları değerlendirildiğinde; MI grubunda hastane içi dönemde 4, bir ay sonrası ise 1 hasta kaybedilmiştir. USAP grubunda mortalite izlenmemiştir. Gruplar arası yeni olay (KSN, destek gereksinimi) gelişimi değerlendirildiğinde; USAP grubundaki hastaların hiçbirinde yeni olay gözlenmemiş ancak MI grubunda 19 hastada yeni olay ve ölüm ortaya çıkmıştır (Tablo 4.23). Bu bulgularımız MI tablosunun USAP tablosuna göre daha ağır klinik bir tablo olduğunu teyit etmiştir. Ayrıca MI grubu hastaların hastanede kalışları sırasında ortaya çıkan ölüm ve yeni olaylar gensini skoru yüksekliği, HT ve DM bulunması ve 8-isoprostan düzeylerinin yüksekliği ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tablo 4.24). Ayrıca ölüm ve yeni olay gelişimi olan grupta albumin düzeylerinin düşük olduğu da yukarıda belirtilmişti. Bu bilgiler ışığında hastaların sahip oldukları risk faktörleri ve damar lezyonlarının ciddiyeti arttıkça, oksidatif stres yükseldikçe ve albumin düzeyleri düştükçe hastaların daha kötü prognoza sahip oldukları söylenebilir. Hastaların 1 ay sonraki değerlendirilmelerinde 1 ölüm ve 3 KSN olayı ortaya çıkmıştır, ancak istatistiksel olarak yeterli sayı olmadığı için bu dönem için değerlendirme yapılmamıştır.

MI grubu NSTEMI ve STEMI olarak ikiye ayrıldığında gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p>0,05$). Bu da her iki MI grubunda olayın temelde aynı patofizyoloji ile açıklanması olarak yorumlanmıştır.

6. SONUÇLAR

Çalışmamızda AKS’da trigliserid düzeyinin belirgin artmış olduğu, bu artışa MUFA/albumin ve SFA/albumin düzeylerinin, oksidatif stres, inflamatuvar parametrelerin artışının da eşlik ettiği rezolüsyonu sağlayan lipid mediyatörlerin (CD59 ve lipoksin A4) düzeylerindeki değişimin ise anlamlı düzeyde olmadığı gösterilmiştir. AKS vakaları, farklı klinik tablolar ve farklı şiddet düzeylerinde karşımıza çıkmış olsa da; hem MI (NSTEMI ve STEMI) hem de USAP gruplarında inflamasyon, oksidatif stres, yağ asitleri, yağ asidi olmayan lipidler, lipid mediyatörler, risk faktörleri ateroskleroz-AKS pazılının şuan için bildiğimiz en önemli parçalarıdır, ancak henüz pazılın tüm parçaları ortaya çıkarılmamış olup, çalışmamız bu parçaların ortaya çıkarılmasına katkıda bulunmuştur.

7. ÖZET

Akut Koroner Sendromda Esansiyel Yağ Asitleri ve Lipid Mediyatörlerin Klinik Yeri ve Önemi

Giriş-Amaç: Akut koroner sendrom (AKS), genellikle aterosklerotik koroner arter hastalığı zemininde aterom plağının kararsız hale gelmesi ile oluşan, koroner arterde kısa süreli total-subtotal oklüzyon ve rezolüsyon ile karakterize, miyokardın perfüzyonunu bozan, miyokard infarktüsüne (MI) veya kardiyak ölüme ilerleme riski olan, acil bir durumdur. Kardiyovasküler hastalıkların altta yatan sebebi olan ateroskleroz, vasküler duvarın inflamatuvar bir hastalığıdır. Günümüzde, inflamasyonun rezolüsyonunu sağlayan lokal etkili yeni lipid mediyatörler tanımlanmış (lipoksinler, resolvinler, protektinler, vb.) olup, bu mediyatörler aşırı inflamasyonu önleyerek dokunun hemostazına dönüşünü hızlandırmaktadırlar. Esansiyel yağ asitlerinden omega-3 yağ asitleri, lipid mediyatörlerin ve daha az inflamatuvar özelliği olan eikozanoidlerin sentezini sağlayarak, antiinflamatuvar özellikler göstermektedirler.

Ateroskleroz gelişiminde, oksidatif stresin rolü son derece önemlidir. Serum lipid ve esansiyel yağ asidi dengesindeki değişikliklere bağlı olarak oluşan inflamatuvar yanıtın derecesi, patogenezi yönlendirerek AKS oluşumuna zemin hazırlamaktadır. Bu çalışma AKS’da yağ asitleri, lipid mediyatörler ve lipidlerin serum/plazma düzeylerinin AKS hastalığının şiddeti, prognozu ve oluşturduğu klinik tablonun şekli ile ilişkili olup olmadığını değerlendirmek amacıyla planlanmıştır.

Metod-Bulgular: Çalışmaya 81 MI ve 20 anstabil anjina pektoris (USAP) tanısı almış AKS hastası ve 31 kişiden oluşan kontrol grubu dahil edildi. Trigliserid düzeyleri, MI ve USAP hastalarında kontrole göre anlamlı yüksek bulundu ($p=0,00025$ ve $p=0,0015$). Yağ asit grupları albumine oranlanarak değerlendirildiğinde; MUFA/albumin ve SFA/albumin düzeyleri ($p<0,0001$ ve $p=0,003$) ve oksidatif stres parametreleri, MI grubunda kontrole göre anlamlı olarak yüksek bulundu. Lipid mediyatörlerden CD59 ve lipoksin A4 düzeyleri

kontrol grubunda daha yüksek olmasına rağmen gruplar arasında anlamlı bir fark bulunmadı ($p>0,05$).

Sonuç: AKS'da serum trigliserid düzeyleri ile MUFA/albumin ve SFA/albumin oranlarının yüksek bulunduğu, bu yüksekliklerin oksidatif stres ve inflamasyon parametreleri ile ilişkili oldukları gösterildi. İnflamasyonun rezolüsyonunu sağlayan lipid mediyatörlerin ise gruplar arasında anlamlı bir fark oluşturacak kadar değişmediği görüldü.

Anahtar kelimeler: Akut koroner sendrom, lipid mediyatörler, yağ asitleri, oksidatif stres, inflamasyon

8. ABSTRACT

The Clinical Role and Importance of Essential Fatty Acids and Lipid Mediators in Acute Coronary Syndromes

Introduction-Aim: Acute coronary syndrome (ACS) is an emergency that is usually caused by the instability of atherosclerotic plaque in the floor of atherosclerotic coronary artery disease. ACS which has a risk of cardiac death or myocardial infarction (MI) is characterized by total-subtotal occlusion and resolution in the coronary arteries. Atherosclerosis which is the underlying cause of cardiovascular disease is an inflammatory disease of vascular wall. Nowadays, new lipid mediators (lipoxins, resolvins, protectins, etc.) that provide effective local resolution of the inflammation have been identified. These mediators provide tissue hemostasis by preventing excessive inflammation. Omega-3 fatty acids from the essential fatty acids have shown anti-inflammatory properties by providing the synthesis of lipid mediators and eicosanoids with less inflammatory properties.

The role of oxidative stress is extremely important in progression of atherosclerosis. The degree of inflammatory response developed due to changes in the balance of serum lipids and essential fatty acids provides a basis for ACS by directing the pathogenesis of ACS. This study was planned to evaluate whether serum / plasma levels of fatty acids, lipid mediators and lipids were associated with prognosis, severity and clinical picture of ACS.

Method-Results: The study included 81 patients with MI, 20 patients with unstable angina pectoris (USAP) and a group consisting of 31 people. Triglyceride levels were significantly higher in MI and USAP patients compared the control group ($p=0,00025$ and $p=0,0015$). When the fatty acid groups were evaluated as a ratio of albumin; MUFA/albumin and SFA/albumin ratios were significantly higher in MI group compared to control group ($p<0,0001$ and $p=0,003$). Oxidative stress parameters were also significantly higher in MI

compared to control group. Although CD59 and lipoxin A4 levels were higher in control group, there was no significant differences between the groups ($p>0,05$).

Conclusion: Serum triglyceride levels, MUFA/albumin and SFA/albumin ratio were found to be higher in ACS and these elevations were shown to be associated with oxidative stress and inflammation parameters. It was also seen that the lipid mediators that provide the resolution of inflammation have not changed enough to create a significant difference between the groups.

Key words: Acute coronary syndrome, lipid mediators, fatty acids, oxidative stress, inflammation



9. KAYNAKLAR

1. Akıllı A. Hipertansiyonla Mücadele Derneği X. Ege Hipertansiyon Haftası Hipertansiyon Eğitim Kursu 2008, 29-31 Mayıs.
2. Mizuno YJ, Mason RRP. Inflammation and the development of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb* 2011; 18(5): 351-8.
3. Hennekens C. Increasing Burden of Cardiovascular Disease Current Knowledge and Future Directions for Research on Risk Factors. *Circulation* 1998; 24: 97(11): 1095-102.
4. Chen Y. Long-term prognostic value of myeloperoxidase on acute coronary syndrome: a meta-analysis. *Arch Med Res* 2011; 42(5): 368-74.
5. Onat AVA. On Yıllık TEKHARF Çalışması Verilerine Göre Türk Erişkinlerinde Koroner Kökenli Ölüm ve Olayların Prevelansı Yüksek. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 8-19.
6. Türk Halkında Kalp Kökenli Ölümler. *Türkiye Kalp Raporu, Yenilik Basımevi* 2000; 11-5.
7. Merched AJ. Atherosclerosis: evidence for impairment of resolution of vascular inflammation governed by specific lipid mediators. *FASEB J* 2008; 22(10): 3595-606.
8. Kumar V, Robbins SL. *Basic Pathology* 2000, 6. baskı.
9. Muller JE. Triggers, acute risk factors and vulnerable plaques: the lexicon of a new frontier. *J Am Coll Cardiol* 1994; 23(3): 809-13.
10. EJ T. *Akut Koroner Sendromlar* 2008, 3. baskı.
11. Muller K. Impact of inflammatory markers on platelet inhibition and cardiovascular outcome including stent thrombosis in patients with symptomatic coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2010; 213(1): 256-62.
12. Whicher J, Biasucci L, Rifai N. Inflammation, the acute phase response and atherosclerosis. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37(5): 495-503.
13. Van Lente F. Markers of inflammation as predictors in cardiovascular disease. *Clin Chim Acta* 2000; 293(1-2): 31-52.
14. Serhan CN. Novel anti-inflammatory--pro-resolving mediators and their receptors. *Curr Top Med Chem* 2011; 11(6): 629-47.
15. Konukoğlu D. Omega-3 ve omega-6 yağ asitlerinin özellikleri, etkileri ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkileri. *Türk Aile Hek Derg* 2008; 12(3): 121-9.

16. Ueeda M. Association of serum levels of arachidonic acid and eicosapentaenoic acid with prevalence of major adverse cardiac events after acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2011; 26(2): 145-52.
17. Özmen F. Akut Koroner Sendrom. Hacettepe İç Hastalıkları Kitabı 2003.
18. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.
19. Pearson TA. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003; 107(3): 499-511.
20. Blake GJ, Ridker PM. C-reactive protein and other inflammatory risk markers in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41(4 Suppl S): 37-42.
21. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007; 58(5): 513-22.
22. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz ve enflamasyonun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2009; 37(4): 1-6.
23. Halvorsen B. Atherosclerotic plaque stability--what determines the fate of a plaque? *Prog Cardiovasc Dis* 2008; 51(3): 183-94.
24. National Cholesterol Education Program Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute National Institutes of Health, September 2002(NIH Publication No. 02-5215).
25. Vancraeynest D. Imaging the vulnerable plaque. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(20): 1961-79.
26. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: I. Structure, function, and mechanisms. *Circ Res* 2007; 100(2): 158-73.
27. Libby P. Inflammation in atherosclerosis: transition from theory to practice. *Circ J* 2010; 74(2): 213-20.
28. Badimon L, Storey RF, Vilahur G. Update on lipids, inflammation and atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2011; 105 Suppl 1: 34-42.
29. Öngen Z. Akut Koroner Sendromlar: Kavramı, Sınıflaması, Risk Düzeyi Belirlemesi ve Tedavi ilkeleri. *Kardiyoloji Gündemi*, 2008. Sempozyum Dizisi (No: 64): 103-12.

30. Mallat Z. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101(8): 841-3.
31. Magnani G. From vulnerable plaque to vulnerable patient. *G Ital Cardiol (Rome)* 2010; 11(12 Suppl 3): 6-9.
32. Stary HC. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92(5): 1355-74.
33. Moreira DM. Role of vascular inflammation in coronary artery disease: potential of anti-inflammatory drugs in the prevention of atherothrombosis. Inflammation and anti-inflammatory drugs in coronary artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2015; 15(1): 1-11.
34. Centurion OA. Serum biomarkers and source of inflammation in acute coronary syndromes and percutaneous coronary interventions. *Cardiovasc Revasc Med* 2016; 17(2): 119-28.
35. Rioufol G. Multiple atherosclerotic plaque rupture in acute coronary syndrome: a three-vessel intravascular ultrasound study. *Circulation* 2002; 106(7): 804-8.
36. Buffon A. Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347(1): 5-12.
37. Cetin MS. Monocyte to HDL Cholesterol Ratio Predicts Coronary Artery Disease Severity and Future Major Cardiovascular Adverse Events in Acute Coronary Syndrome. *Heart Lung Circ* 2016.
38. Santos-Gallego CG, Picatoste B, Badimon JJ. Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Curr Atheroscler Rep* 2014; 16(4): 401.
39. Gerdes N. Platelet CD40 Exacerbates Atherosclerosis by Transcellular Activation of Endothelial Cells and Leukocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2016; 36(3): 482-90.
40. Ahmadsei M. Immune-mediated and lipid-mediated platelet function in atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol* 2015; 26(5): 438-48.
41. Edfeldt K. Expression of toll-like receptors in human atherosclerotic lesions: a possible pathway for plaque activation. *Circulation* 2002; 105(10): 1158-61.
42. Ramirez JA. Isolation of *Chlamydia pneumoniae* from the coronary artery of a patient with coronary atherosclerosis. The *Chlamydia pneumoniae*/Atherosclerosis Study Group. *Ann Intern Med* 1996; 125(12): 979-82.
43. Charakida M, Tousoulis D. Infections and atheromatous plaque: current therapeutic implications. *Curr Pharm Des* 2013; 19(9): 1638-50.

44. Wu YP. Herpes Simplex Virus Type 1 and Type 2 Infection Increases Atherosclerosis Risk: Evidence Based on a Meta-Analysis. *Biomed Res Int* 2016; 2630865.
45. Olubamwo OO. Hepatitis C and risk of coronary atherosclerosis - A systematic review. *Public Health* 2016.
46. Hetterich H. AHA classification of coronary and carotid atherosclerotic plaques by grating-based phase-contrast computed tomography. *Eur Radiol* 2015.
47. Stary HC. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15(9): 1512-31.
48. Stary HC. Natural history and histological classification of atherosclerotic lesions: an update. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20(5): 1177-8.
49. Kaluski E. Clinical applicability of coronary atherosclerotic lesion characterization. *Minerva Cardioangiol* 2011; 59(3): 255-70.
50. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* 2000; 83(3): 361-6.
51. Naghavi M. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. *Circulation* 2003; 108(14): 1664-72.
52. Naghavi M. From vulnerable plaque to vulnerable patient: a call for new definitions and risk assessment strategies: Part II. *Circulation* 2003; 108(15): 1772-8.
53. Bobadilla RV. Acute Coronary Syndrome: Focus on Antiplatelet Therapy. *Crit Care Nurse* 2016; 36(1): 15-27.
54. The acute management of myocardial infarction with ST-segment elevation. National Clinical Guideline Centre, 2013 Clinical guideline 167(Methods, evidence and recommendations).
55. Mizuno K. Angioscopic evaluation of coronary-artery thrombi in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326(5): 287-91.
56. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc* 2009; 84(10): 917-38.
57. Müderrisoğlu HY. Akut Koroner Sendromlar ve Sınıflaması. *Türk Kardiyoloji Dergisi*, Akut Koroner Sendromlar, Ek Sayı 2001; 4(3): 12-5.
58. Amsterdam EA. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College

- of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64(24): 139-228.
59. Peterson ED. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA* 2006; 295(16): 1912-20.
 60. Go AS. Heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2013; 127(1): 6-245.
 61. Anderson JL. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-Elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction) developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007; 50(7): 1-157.
 62. Canto JG. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 90(3): 248-53.
 63. Culic V. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002; 144(6): 1012-7.
 64. Task Force for, D. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28(13): 1598-660.
 65. Silva FM. Acute management of unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *Einstein (Sao Paulo)* 2015; 13(3): 454-61.
 66. Alpert JS. 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): 959-69.
 67. Kaya T. Kardiyak Biyobelirteçleri Nasıl Yorumlayalım? *Türkiye Klinikleri J Cardiol* 2009; 2(2): 26-37.
 68. Daubert MA, Jeremias A. The utility of troponin measurement to detect myocardial infarction: review of the current findings. *Vasc Health Risk Manag* 2010; 6: 691-9.
 69. Morrow DA. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers in acute coronary syndromes. *Clin Chem* 2007; 53(4): 552-74.
 70. Smulders M. Acute chest pain in the high-sensitivity cardiac troponin era: A changing role for noninvasive imaging? *Am Heart J* 2016; 177: 102-11.

71. Biener M. Comparison of a 3-hour versus a 6-hour sampling-protocol using high-sensitivity cardiac troponin T for rule-out and rule-in of non-STEMI in an unselected emergency department population. *Int J Cardiol* 2013; 167(4): 1134-40.
72. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80(2): 410-4.
73. Hamm CW, Braunwald E. A classification of unstable angina revisited. *Circulation* 2000; 102(1): 118-22.
74. ST segment yükselmesi olan hastalarda Akut Miyokard İnfarktüsünün Tedavisi. ESC çalışma grubu raporu, 2003. Türk Kardiyoloji Derneği.
75. Thygesen K. Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116(22): 2634-53.
76. Thygesen K. Third universal definition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(16): 1581-98.
77. Kadota K. Decreased sulfhydryl groups of serum albumin in coronary artery disease. *Jpn Circ J* 1991; 55(10): 937-41.
78. Soszynski M, Bartosz G. Decrease in accessible thiols as an index of oxidative damage to membrane proteins. *Free Radic Biol Med* 1997; 23(3): 463-9.
79. Negre-Salvayre A. Pathological aspects of lipid peroxidation. *Free Radic Res* 2010; 44(10): 1125-71.
80. Kurian GA. The Role of Oxidative Stress in Myocardial Ischemia and Reperfusion Injury and Remodeling: Revisited. *Oxid Med Cell Longev* 2016; 2016: 1656450.
81. Lubrano V, Balzan S. Enzymatic antioxidant system in vascular inflammation and coronary artery disease. *World J Exp Med* 2015; 5(4): 218-24.
82. Gueraud F. Chemistry and biochemistry of lipid peroxidation products. *Free Radic Res* 2010; 44(10): 1098-124.
83. Heitzer T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 2001; 104(22): 2673-8.
84. Alique M. LDL biochemical modifications: a link between atherosclerosis and aging. *Food Nutr Res* 2015; 59: 29240.
85. Negre-Salvayre A. Advanced lipid peroxidation end products in oxidative damage to proteins. Potential role in diseases and therapeutic prospects for the inhibitors. *Br J Pharmacol* 2008; 153(1): 6-20.
86. Shen XL. Assessment of ischemia-modified albumin levels for emergency room diagnosis of acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2011; 149(3): 296-8.

87. Gil-del Valle L. Altered redox status in patients with diabetes mellitus type I. *Pharmacol Res* 2005; 51(4): 375-80.
88. Yazıcı C, Köse K. Kronik Böbrek Yetmezliğinde 'Oksidatif stres ve Biyomarker'ları. *Türk Nefroloji Dializ ve Transplantasyon Dergisi* 2004; 13(3): 117-24.
89. Skvarilova M. Increased level of advanced oxidation products (AOPP) as a marker of oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub* 2005; 149(1): 83-7.
90. Giugliano D, Ceriello A, Paolisso G. Oxidative stress and diabetic vascular complications. *Diabetes Care* 1996; 19(3): 257-67.
91. Baynes JW. Role of oxidative stress in development of complications in diabetes. *Diabetes* 1991; 40(4): 405-12.
92. Wolff SP. Diabetes mellitus and free radicals. Free radicals, transition metals and oxidative stress in the aetiology of diabetes mellitus and complications. *Br Med Bull* 1993; 49(3): 642-52.
93. Murakami K. Impairment of glutathione metabolism in erythrocytes from patients with diabetes mellitus. *Metabolism* 1989; 38(8): 753-8.
94. Russo GL. Dietary n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids: from biochemistry to clinical implications in cardiovascular prevention. *Biochem Pharmacol* 2009; 77(6): 937-46.
95. Burtis CA. Lipitler, Lipoproteinler, ve Apoproteinler. *Tietz, Klinik Kimyada Temel İlkeler* 2005; 462-93.
96. Hammad S, Pu S, Jones PJ. Current Evidence Supporting the Link Between Dietary Fatty Acids and Cardiovascular Disease. *Lipids* 2016; 51(5): 507-17.
97. Das UN. A defect in the activity of Delta6 and Delta5 desaturases may be a factor in the initiation and progression of atherosclerosis. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2007; 76(5): 251-68.
98. Das UN. Essential fatty acids and their metabolites could function as endogenous HMG-CoA reductase and ACE enzyme inhibitors, anti-arrhythmic, anti-hypertensive, anti-atherosclerotic, anti-inflammatory, cytoprotective, and cardioprotective molecules. *Lipids Health Dis* 2008; 7: 37.
99. Duvall MG, Levy BD. DHA- and EPA-derived resolvins, protectins, and maresins in airway inflammation. *Eur J Pharmacol* 2015.
100. Kim SR, Jeon SY, Lee SM. The association of cardiovascular risk factors with saturated fatty acids and fatty acid desaturase indices in erythrocyte in middle-aged Korean adults. *Lipids Health Dis* 2015; 14: 133.

101. Nakamura MT, Nara TY. Gene regulation of mammalian desaturases. *Biochem Soc Trans* 2002; 30(Pt 6): 1076-9.
102. Harris WS, Assaad B, Poston WC. Tissue omega-6/omega-3 fatty acid ratio and risk for coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2006; 98(4A): 19-26.
103. Das UN. Essential fatty acids: biochemistry, physiology and pathology. *Biotechnol J* 2006; 1(4): 420-39.
104. Wang W, Diamond SL. Does elevated nitric oxide production enhance the release of prostacyclin from shear stressed aortic endothelial cells? *Biochem Biophys Res Commun* 1997; 233(3): 748-51.
105. Lee KW, Lip GY. The role of omega-3 fatty acids in the secondary prevention of cardiovascular disease. *QJM* 2003; 96(7): 465-80.
106. Singer P. Anti-inflammatory properties of omega-3 fatty acids in critical illness: novel mechanisms and an integrative perspective. *Intensive Care Med* 2008; 34(9): 1580-92.
107. Levy BD. Resolvins and protectins: natural pharmacophores for resolution biology. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2010; 82(4-6): 327-32.
108. Kohli P, Levy BD. Resolvins and protectins: mediating solutions to inflammation. *Br J Pharmacol* 2009; 158(4): 960-71.
109. Chen Y. Endogenous pro-resolving and anti-inflammatory lipid mediators: the new hope of atherosclerotic diseases. *Med Hypotheses* 2008; 71(2): 237-40.
110. Ma XW. Decreased expression of complement regulatory proteins, CD55 and CD59, on peripheral blood leucocytes in patients with type 2 diabetes and macrovascular diseases. *Chin Med J (Engl)* 2009; 122(18): 2123-8.
111. Das UN. Lipoxins as biomarkers of lupus and other inflammatory conditions. *Lipids Health Dis* 2011; 10: 76.
112. Bhavsar PK. Corticosteroid suppression of lipoxin A4 and leukotriene B4 from alveolar macrophages in severe asthma. *Respir Res* 2010; 11: 71.
113. Wu SH. Signal pathway involved in inhibition by lipoxin A(4) of production of interleukins induced in endothelial cells by lipopolysaccharide. *Inflamm Res* 2008; 57(9): 430-7.
114. Szuldrzynski K. Elevated levels of 8-iso-prostaglandin F2alpha in acute coronary syndromes are associated with systemic and local platelet activation. *Pol Arch Med Wewn* 2010; 120(1-2): 19-24.
115. Song WL. Novel eicosapentaenoic acid-derived F3-isoprostanes as biomarkers of lipid peroxidation. *J Biol Chem* 2009; 284(35): 23636-43.

116. LeLeiko RM. Usefulness of elevations in serum choline and free F2)-isoprostane to predict 30-day cardiovascular outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol* 2009; 104(5): 638-43.
117. Heeschen C. Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2003; 348(12): 1104-11.
118. Packard RR, Libby P. Inflammation in atherosclerosis: from vascular biology to biomarker discovery and risk prediction. *Clin Chem* 2008; 54(1): 24-38.
119. Lepedda AJ. Human serum albumin Cys34 oxidative modifications following infiltration in the carotid atherosclerotic plaque. *Oxid Med Cell Longev* 2014; 2014: 690953.
120. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005; 41(6): 1211-9.
121. Turell L. Oxidation of the albumin thiol to sulfenic acid and its implications in the intravascular compartment. *Braz J Med Biol Res* 2009; 42(4): 305-11.
122. Fanali G. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med* 2012; 33(3): 209-90.
123. Turell L, Radi R, Alvarez B. The thiol pool in human plasma: the central contribution of albumin to redox processes. *Free Radic Biol Med* 2013; 65: 244-53.
124. Engin A. Farklı Şiddetteki Cerrahi Travmalara Erken Yanıtta Serum Albumin ve Homosisteininin Önemi. *Türk Biyokimya Dergisi [Turkish Journal of Biochemistry–Turk J Biochem]* 2010; 35 (2): 77-82.
125. Aldini G. Albumin is the main nucleophilic target of human plasma: a protective role against pro-atherogenic electrophilic reactive carbonyl species? *Chem Res Toxicol* 2008; 21(4): 824-35.
126. Tsikas D, Frolich JC. S-nitrosoalbumin plasma levels in health and disease: facts or artifacts? Value of analytical chemistry in nitric oxide clinical research. *Circ Res* 2002; 90(3): 39.
127. Rassaf T, Feelisch M, Kelm M. Circulating NO pool: assessment of nitrite and nitroso species in blood and tissues. *Free Radic Biol Med* 2004; 36(4): 413-22.
128. Yamato M. Fatty acids increase the circulating levels of oxidative stress factors in mice with diet-induced obesity via redox changes of albumin. *FEBS J* 2007; 274(15): 3855-63.
129. Takabayashi K. Coupling between fatty acid binding and sulfhydryl oxidation in bovine serum albumin. *Eur J Biochem* 1983; 136(2): 291-5.

130. Battistoni A, Rubattu S, Volpe M. Circulating biomarkers with preventive, diagnostic and prognostic implications in cardiovascular diseases. *Int J Cardiol* 2012; 157(2): 160-8.
131. Burke AP. Elevated C-reactive protein values and atherosclerosis in sudden coronary death: association with different pathologies. *Circulation* 2002; 105(17): 2019-23.
132. Levinson WJ. *Tıbbi Mikrobiyoloji ve İmmünoloji* 2004, 7.baskı.
133. Lindmark E. Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: effects of an early invasive or noninvasive strategy. *JAMA* 2001; 286(17): 2107-13.
134. Sabat R. IL-10 family of cytokines. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21(5): 315-24.
135. Sabat R. Biology of interleukin-10. *Cytokine Growth Factor Rev* 2010; 21(5): 331-44.
136. Erel O. A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem* 2004; 37(2): 112-9.
137. Erel O. A new automated colorimetric method for measuring total oxidant status. *Clin Biochem* 2005; 38(12): 1103-11.
138. Koster JF, Biemond P, Swaak AJ. Intracellular and extracellular sulphhydryl levels in rheumatoid arthritis. *Ann Rheum Dis* 1986; 45(1): 44-6.
139. Witko-Sarsat V. Advanced oxidation protein products as a novel marker of oxidative stress in uremia. *Kidney Int* 1996; 49(5): 1304-13.
140. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19(4): 311-5.
141. McCord JM. Oxygen-derived free radicals in postischemic tissue injury. *N Engl J Med* 1985; 312(3): 159-63.
142. Cobbe SM, Poole-Wilson PA. The time of onset and severity of acidosis in myocardial ischaemia. *J Mol Cell Cardiol* 1980; 12(8): 745-60.
143. Berenshtein E. Patterns of mobilization of copper and iron following myocardial ischemia: possible predictive criteria for tissue injury. *J Mol Cell Cardiol* 1997; 29(11): 3025-34.
144. Bar-Or D, Lau E, Rao N. Reduction in the cobalt binding capacity of human albumin with myocardial ischemia (Abstract). *Ann Emerg Med* 1999; 34: 56.
145. Ahlin F. MicroRNAs as circulating biomarkers in acute coronary syndromes: A review. *Vascul Pharmacol* 2016; 81: 15-21.

146. Yazici S. Using oxidant and antioxidant levels to predict the duration of both acute peripheral and mesenteric ischemia. *Perfusion* 2014; 29(5): 450-5.
147. Bagatini MD. Oxidative stress versus antioxidant defenses in patients with acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 2011; 26(1): 55-63.
148. Turan T. The relation between intensity and complexity of coronary artery lesion and oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Anatol J Cardiol* 2015; 15(10): 795-800.
149. Kaneda H. Increased level of advanced oxidation protein products in patients with coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2002; 162(1): 221-5.
150. Aksoy S. Oxidative stress and severity of coronary artery disease in young smokers with acute myocardial infarction. *Cardiol J* 2012; 19(4): 381-6.
151. Mladenovic D. Liver antioxidant capacity in the early phase of acute paracetamol-induced liver injury in mice. *Food Chem Toxicol* 2009; 47(4): 866-70.
152. Mehta MD. A synergistic role of ischemia modified albumin and high-sensitivity troponin T in the early diagnosis of acute coronary syndrome. *J Family Med Prim Care* 2015; 4(4): 570-5.
153. Bhakthavatsala Reddy C, Cyriac C, Desle HB. Role of "Ischemia Modified Albumin" (IMA) in acute coronary syndromes. *Indian Heart J* 2014; 66(6): 656-62.
154. Koncsos P. Changes in triglyceride, HDL-C, and non-HDL-C levels in patients with acute coronary syndrome. *Wien Klin Wochenschr* 2016.
155. Dmitrieva OS. Interleukins 1 and 6 as Main Mediators of Inflammation and Cancer. *Biochemistry (Mosc)* 2016; 81(2): 80-90.
156. Kurtul A. Usefulness of Serum Albumin Concentration to Predict High Coronary SYNTAX Score and In-Hospital Mortality in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Angiology* 2016; 67(1): 34-40.
157. Gonzalez-Pacheco H. Levels of High-Density Lipoprotein Cholesterol are Associated With Biomarkers of Inflammation in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol* 2015; 116(11): 1651-7.
158. Battes LC. Circulating cytokines in relation to the extent and composition of coronary atherosclerosis: results from the ATHEROREMO-IVUS study. *Atherosclerosis* 2014; 236(1): 18-24.
159. Eren E. No association between vitamin D levels and inflammation markers in patients with acute coronary syndrome. *Adv Med Sci* 2015; 60(1): 89-93.

160. Brunetti ND. Early inflammatory cytokine response: a direct comparison between spontaneous coronary plaque destabilization vs angioplasty induced. *Atherosclerosis* 2014; 236(2): 456-60.
161. Li N. Platelet-lymphocyte cross-talk. *Journal of Leukocyte Biology* 2008; 83.
162. Fong SW. Systemic and coronary levels of CRP, MPO, sCD40L and PIGF in patients with coronary artery disease. *BMC Res Notes* 2015; 8: 679.
163. Yuan M. Soluble CD40 ligand promotes macrophage foam cell formation in the etiology of atherosclerosis. *Cardiology* 2015; 131(1): 1-12.
164. Serhan CN. Systems approach with inflammatory exudates uncovers novel anti-inflammatory and pro-resolving mediators. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2008; 79(3-5): 157-63.
165. Wu G. Complement regulator CD59 protects against atherosclerosis by restricting the formation of complement membrane attack complex. *Circ Res* 2009; 104(4): 550-8.
166. Li B. Molecular mechanism of inhibitory effects of CD59 gene on atherosclerosis in ApoE (-/-) mice. *Immunol Lett* 2013; 156(1-2): 68-81.
167. Back M, Weber C, Lutgens E. Regulation of atherosclerotic plaque inflammation. *J Intern Med* 2015; 278(5): 462-82.
168. Hohlfeld T, Schror K. Antiinflammatory effects of aspirin in ACS: relevant to its cardiocoronary actions? *Thromb Haemost* 2015; 114(3): 469-77.
169. Nascimento-Silva V. Aspirin-triggered lipoxin A4 blocks reactive oxygen species generation in endothelial cells: a novel antioxidative mechanism. *Thromb Haemost* 2007; 97(1): 88-98.
170. Minuz P, Fava C, Lechi A. Lipid peroxidation, isoprostanes and vascular damage. *Pharmacol Rep* 2006; 58 Suppl: 57-68.
171. Pratico D. Prostanoid and isoprostanoid pathways in atherogenesis. *Atherosclerosis* 2008; 201(1): 8-16.
172. Milatovic D, Aschner M. Measurement of isoprostanes as markers of oxidative stress in neuronal tissue. *Curr Protoc Toxicol* 2009; Chapter 12: Unit 12 14.
173. Sakamoto A. Aberrant serum polyunsaturated fatty acids profile is relevant with acute coronary syndrome. *Heart Vessels* 2016; 31(8): 1209-17.
174. Nishizaki Y. Association between the docosaheptaenoic acid to arachidonic acid ratio and acute coronary syndrome: a multicenter observational study. *BMC Cardiovasc Disord* 2016; 16(1): 143.

175. Chang NW, Huang PC. Comparative effects of polyunsaturated- to saturated fatty acid ratio versus polyunsaturated- and monounsaturated fatty acids to saturated fatty acid ratio on lipid metabolism in rats. *Atherosclerosis* 1999; 142(1): 185-91.
176. Kaikkonen JE. High serum n6 fatty acid proportion is associated with lowered LDL oxidation and inflammation: the Cardiovascular Risk in Young Finns Study. *Free Radic Res* 2014; 48(4): 420-6.
177. Camps J. Oxidative stress and inflammation in non-communicable diseases- molecular mechanisms and perspectives in therapeutics. *Advances in Experimental Medicine and Biology* 2014; 824.
178. Cho JS. Serum phospholipid monounsaturated fatty acid composition and Delta-9-desaturase activity are associated with early alteration of fasting glycemic status. *Nutr Res* 2014; 34(9): 733-41.



10. EKLER

Ek 1. Onam Formu.

AKDENİZ ÜNİVERSİTESİ ETİK KURULU AYDINLATILMIŞ ONAM FORMU

Katılımcı / Gönüllünün Protokol Numarası:

1. Araştırmayla İlgili Bilgiler:

- a. Araştırmanın Adı: Akut Koroner Sendromda Esansiyel Yağ Asitleri ve Lipid Mediyatörlerin Klinik Yeri ve Önemi
- b. Araştırmanın İçeriği: Kalp krizi geçiren hastaların ve sağlıklı olan kişilerin kanlarında hastalıkla ilgili maddeleri değerlendirmek
- c. Araştırmanın Amacı: Kalp krizi geçiren hastaların kanlarında ölçülen maddelerin seviyeleri ile hastalık ciddiyetinin belirlenebilmesi, duruma göre tedavinin ne şekilde olacağının belirlenebilmesi, kalp krizi tedavisi sonrası ilgili başka rahatsızlıkların gelişip gelişmeyeceğinin belirlenmesi.
- d. Araştırmanın Nedeni:
 - () Bilimsel araştırma
 - (x) Tez çalışması
- e. Araştırmanın Öngörülen Süresi: 2 yıl
- f. Araştırmaya Katılması Beklenen Katılımcı/Gönüllü Sayısı: 180
- g. Araştırmada İzlenecek Deneysel İşlemler:
Ölçülecek maddelere uygun tüplere gönüllü kişilerden kan örnekleri alınması ve bu maddelerin miktarının ölçülmesi

2. Gönüllünün/Katılımcının Uygulama Sırasında Karşılaşabileceği Riskler ve Rahatsızlıklar:

Yukarıda açıklanan araştırma sırasında uygulanacak olan işlemlerin bana aşağıda belirtilen riskleri ve rahatsızlıkları getirebileceğinin bilincindeyim:
Kişilerden araştırma amacıyla alınacak kan örnekleri hastanın tanısı için alınan kanlarla birlikte alınacağından hastaya ek bir işlem yapılmayacaktır.

3. Gönüllüler/Katılımcılar İçin Araştırmadan Beklenen Yarar

Kişilerin tedavi süresince/sonrası kalp krizi ile ilgili başka bir rahatsızlık gelişme riskini öğrenmesi

4. Araştırma Konusundaki Soruların Cevaplandırılması:

Araştırmanın yürütülmesi sırasında olası yan etkiler, riskler ve zararlar ile haklarım konusunda bilgi almak için ařaēıda belirtilen kişiyle baēlantı kurmam yeterli olacaktır.

Adı- Soyadı Doç. Dr. Sebahat ÖZDEM Tlf: 0242 249 6409
Dr. Gülbahar UZUN Tlf: 0242 249 6392

5. Zararların Karşılanması:

Bu çalışmaya katıldığım için zarar görecek olursam, gerekli olan tıbbi bakımın sorumlu araştırmacı tarafından yerine getirileceēi, uygulanan işleme baēlı olarak gelişebilecek her tür hasara (sakatlanma ve ölüm dahil) karşı güvencede olduēum, masraflarımın Doç. Dr. Sebahat ÖZDEM tarafından karřılanacaēı bana bildirildi.

6. Araştırma Giderleri:

Araştırma kapsamındaki bütün işlemler için benden ya da baēlı bulunduēum sosyal güvenlik kuruluşundan hiçbir ücret istenmeyecektir.

7. Gönüllülük, alışmayı Reddetme ve çalışmadan ekilme Hakkı, çalışmadan çıkarılma:

- a. Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama altında olmaksızın gönüllü olarak katılıyorum.
- b. Araştırmaya katılmayı reddetme hakkına sahip olduēum bana bildirildi.
- c. Sorumlu araştırmacıya haber vermek kaydıyla, hiçbir gerekçe göstermeksizin istediēim anda bu çalışmadan ekilebileceēimin bilincindeyim.
- d. Çalışmanın yürütücüsü olan araştırmacı ya da destekleyen kuruluş, çalışma programının gereklerini yerine getirmedeki ihmalim nedeniyle ya da araştırma prosedürüne baēlı olarak onayımı almadan beni çalışma kapsamından çıkarabilir.

8. Gizlilik:

Çalışma süresince tutulan bütün kayıtlar ve dosya bilgileri gerektiēinde, ---fırması ve yöneticilerine ulaştırılacaktır. Bu çalışmadan elde edilen bilgiler, verilere gereksinimi olan öteki ülkelerin hkmetlerine ve ilgili birimlerine iletilebilir. Çalışmanın sonuçları bilimsel toplantılar ya da yayınlarda sunulabilir. Ancak, bu tür durumlarda kimliğim kesin olarak gizli tutulacaktır.

9. Çalışmaya Katılma Onayı:

Yukarıda yer alan ve araştırmadan önce gönüllüye / katılımcıya verilmesi gereken bilgileri gösteren Aydınlatılmış Onam Formu adlı metni kendi anadilimde okudum ya da bana okunmasını sağladım. Bu bilgilerin içeriği ve anlamı, yazılı ve sözlü olarak açıklandı. Aklıma gelen bütün soruları sorma olanağı tanındı ve sorularıma doyurucu cevaplar aldım. Çalışmaya katılmadığım ya da katıldıktan sonra çekildiğim durumda, hiçbir yasal hakkımdan vazgeçmiş olmayacağım. Bu koşullarla, söz konusu araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın gönüllü olarak katılmayı kabul ediyorum.

Bu metnin imzalı bir kopyasını aldım.

Gönüllünün / Katılımcının Adı- Soyadı:

Yaş ve Cinsiyeti:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

Tarih:

Velayet ya da vesayet altında bulunanlar için;

Veli ya da Vasinin Adı- Soyadı:

İmzası:

Adresi (varsa telefon ve/veya fax numarası):

.....

Tarih:

Açıklamaları Yapan Araştırmacının Adı- Soyadı :

İmzası :

Tarih :

Onam alma işlemine başından sonuna kadar tanıklık eden kuruluş görevlisinin

Adı- Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih: