



T.C.

SAKARYA ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

**ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANISI İLE  
TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN HASTALARDA GELİŞ SAATİNE  
GÖRE GECE VE GÜNDÜZ BAŞVURULARI ARASINDAKİ  
KLİNİKOPATOLOJİK FARKLILIKLARIN VE HASTALARIN  
ERKEN DÖNEM PROGNOZUNUN İNCELENMESİ**

DR. ÇAĞLA AKÇAY ÜRKMEZ

UZMANLIK TEZİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. MUHAMMED NECATİ MURAT AKSOY

2023-SAKARYA



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANISI İLE  
TAKİP VE TEDAVİ EDİLEN HASTALARDA GELİŞ SAATİNE  
GÖRE GECE VE GÜNDÜZ BAŞVURULARI ARASINDAKİ  
KLİNİKOPATOLOJİK FARKLILIKLARIN VE HASTALARIN  
ERKEN DÖNEM PROGNOZUNUN İNCELENMESİ**

DR. ÇAĞLA AKÇAY ÜRKMEZ

UZMANLIK TEZİ

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI

DANIŞMAN

Doç. Dr. MUHAMMED NECATİ MURAT AKSOY

2023-SAKARYA

## ONAY

**Kurum** : Sakarya Üniversitesi/Tıp Fakültesi

**Program türü** : Uzmanlık Tezi

**Anabilim Dalı** : Kardiyoloji

**Tez Sahibi** : Çağla AKÇAY ÜRKMEZ

**Sınav Tarihi** : **Saat:**

**Tez Başlığı** : ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Tanısı İle Takip ve Tedavi Edilen Hastalarda Geliş Saatine Göre Gece ve Gündüz Başvuruları Arasındaki Klinikopatolojik Farklılıkların Ve Hastaların Erken Dönem Prognozunun İncelenmesi

Bu çalışma, içerik ve kalite bakımından Uzmanlık Tezi olarak Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.

|                | Ünvan, Adı-Soyadı (Kurum adı) | İmza | Kabul/Red* |
|----------------|-------------------------------|------|------------|
| Danışman (Üye) |                               |      |            |
| Üye            |                               |      |            |
| Üye            |                               |      |            |

\* Red kararının gerekçesi onay sayfasının arkasında belirtilmelidir.

ONAY

“Bu tez ../../202.. tarihinde yukarıdaki jüri tarafından Oybirliği / Oyçokluğu ile kabul edilmiştir.”

../../2023

Tıp Fakültesi Dekanı

## BEYAN

Bu tezin kendi çalışmam olduğunu, planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik

dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynaklar listesine aldığımı, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını beyan ederim.

\*Bu çalışma T.C. Sakarya Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'ndan 07/05/2021 tarihinde onay alınarak hazırlanmıştır.

Tarih: .... / .... / .....

Adı-Soyadı

İmza

## TEŞEKKÜR

Sakarya Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda uzmanlık eğitimim boyunca bilgi, fikir ve tecrübelerinden faydalandığım anabilim dalı başkanımız Prof. Dr. Mehmet Akif ÇAKAR ve klinik şefimiz Prof. Dr. Mustafa Tarık AĞAÇ' a, bu süreçte mesleği sevdiren, emek ve zamanlarını esirgemeyen çok kıymetli hocalarım Prof. Dr. Ramazan AKDEMİR, Prof. Dr. Harun KILIÇ, Prof. Dr. Mehmet Bülent VATAN, Prof. Dr. Hüseyin GÜNDÜZ ve Doç. Dr. İbrahim KOCAYİĞİT'e,

Uzmanlık eğitimim boyunca motivasyonumu arttıran, kendisiyle çalışmaktan onur duyduğum, desteğini esirgemeyerek hayallerimin gerçeğe dönüşmesine yardımcı olan çok değerli hocam Prof. Dr. Ersan TATLI'ya, tez araştırmam ve eğitimim süresince bilgi ve tecrübelerinden faydalandığım, tezimin oluşturulmasında fikirlerini benden esirgemeyen, her konuda destekleyen, meslek hayatımın şekillenmesinde büyük emeği olan, en kıymetli yol göstericim, değerli abim; Doç. Dr. Muhammed Necati Murat AKSOY 'a,

Birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, asistanlık hayatıma renk katan başta Uzm. Dr. Perihan Varım olmak üzere tüm uzmanlarıma, bu zorlu asistanlık hayatını katlanabilir kılan, bu kliniğin bana kazandırdığı en değerli varlık olan canım arkadaşım Dr. Betül SARIBIYIK ÇAKMAK ve binlerce güzel anı biriktirdiğim, aile sıcaklığı ortamında çalışmamı sağlayan tüm asistan, hemşire, personel ve çalışma arkadaşlarıma,

Hekim olma yolunda karşılaştığım her zorlukta yanımda olan, desteğini her an hissettiğim, bana benden çok güvenen, biricik eşim, Onur ÜRKMEZ'e, bu günlere gelmemde çok büyük emekleri olan, her koşulda sevgilerini hissettiğim, bir ömür minnettar olacağım canım annem Sevim AKÇAY, babam İsmail AKÇAY ve abim Çağrı AKÇAY'a sonsuz teşekkürler.

Son olarak Türk kadınına değer veren, onu güçlü kabul eden ve bilimin aydınlık kapılarını aralamamızı sağlayan Türkiye Cumhuriyeti Kurucusu Ulu Önderim, Başöğretmenim, Mustafa Kemal ATATÜRK'e minnet ve şükranlarımı sunarım.

DR. Çağla AKÇAY ÜRKMEZ

# İÇİNDEKİLER

|                                                                                     |      |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------|
| BEYAN .....                                                                         | i    |
| TEŞEKKÜR.....                                                                       | ii   |
| İÇİNDEKİLER .....                                                                   | iii  |
| KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ.....                                                | v    |
| ŞEKİL LİSTESİ.....                                                                  | viii |
| TABLO LİSTESİ.....                                                                  | ix   |
| ÖZET.....                                                                           | x    |
| ABSTRACT.....                                                                       | xi   |
| 1.GİRİŞ VE AMAÇ .....                                                               | 1    |
| 2.GENEL BİLGİLER .....                                                              | 5    |
| 2.1. Ateroskleroz.....                                                              | 5    |
| 2.1.1 Ateroskleroz patogenezi .....                                                 | 6    |
| 2.1.1.1. Endotel disfonksiyonu.....                                                 | 6    |
| 2.1.1.2 Lökosit tutulumu .....                                                      | 7    |
| 2.1.1.3 Köpük hücre oluşumu .....                                                   | 7    |
| 2.1.1.4 Ateromun gelişim.....                                                       | 7    |
| 2.1.2 Ateroskleroz komplikasyonları.....                                            | 10   |
| 2.1.2.1 Arteryal stenoz gelişimi .....                                              | 10   |
| 2.1.2.2. Tromboz ve aterom komplikasyonları .....                                   | 10   |
| 2.1.2.3. Plak rüptürü ve tromboz.....                                               | 11   |
| 2.1.2.4. Plağın yüzeysel erozyonundan kaynaklanan tromboz .....                     | 12   |
| 2.1.2.5. Tromboz ve ateromda iyileşme .....                                         | 14   |
| 2.1.2.6. Aterogenezde rüptür ve inflamasyona karşı plak duyarlılığının doğası ..... | 14   |
| 2.2. Koroner Arter Hastalığı .....                                                  | 15   |
| 2.2.1. Akut koroner sendromlar .....                                                | 16   |
| 2.2.1.1. Akut koroner sendrom patofizyolojisi .....                                 | 16   |
| 2.2.1.2. Akut koroner sendrom risk faktörleri.....                                  | 18   |
| 2.3. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü .....                                        | 20   |
| 2.3.1. ST Yükselmeli miyokard infarktüsü tanı yöntemleri .....                      | 21   |

|                                                                    |    |
|--------------------------------------------------------------------|----|
| 2.3.1.1. Klinik bulgular .....                                     | 21 |
| 2.3.1.2. Elektrokardiyografi .....                                 | 22 |
| 2.3.1.3. Kardiyak biyobelirteçler.....                             | 23 |
| 2.3.2. ST Yükselmeli miyokard infarktüsünde sirkadiyen ritim ..... | 26 |
| 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER.....                                         | 28 |
| 3.1 Çalışma Popülasyonu .....                                      | 28 |
| 3.2. Yöntem .....                                                  | 29 |
| 3.3. Tanımlamalar .....                                            | 30 |
| 3.4. İstatiksel Yöntem .....                                       | 30 |
| 4. BULGULAR.....                                                   | 31 |
| 5. TARTIŞMA VE SONUÇ .....                                         | 37 |
| 6. KAYNAKLAR .....                                                 | 44 |
| 7. EKLER.....                                                      | 62 |
| EK-1: Etik kurul kararı .....                                      | 62 |
| EK- 2: Asgari bilgilendirilmiş gönüllü onam formu .....            | 63 |
| ÖZGEÇMİŞ .....                                                     | 66 |



## KISALTMALAR ve SİMGELER LİSTESİ

|               |                                                |
|---------------|------------------------------------------------|
| ACEİ          | : Anjiyotensin Dönüştürücü Enzim İnhibitörleri |
| ADP           | : Adenozin Difosfat                            |
| AF            | : Atriyal Fibrilasyon                          |
| AKS           | : Akut Koroner Sendrom                         |
| AMİ           | : Akut Miyokart İnfarktüsü                     |
| APO           | : Apolipoprotein                               |
| ARB           | : Anjiyotensin Reseptör Blokerleri             |
| ATP           | : Adenozin Trifosfat                           |
| BMS           | : Çıplak Metal Stent                           |
| CABG          | : Koroner Arter Bypass Grefti                  |
| CCS           | : Kronik Koroner Sendrom                       |
| CK            | : Kreatin Kinaz                                |
| CK-MB         | : Kreatin Kinaz Miyokardiyal Band              |
| CRP           | : Komplement Reaktif Protein                   |
| cTn           | : Kardiyak Troponin                            |
| DAPT          | : Dual Antiplatelet Tedavi                     |
| DES           | : İlaç Kaplı Stent                             |
| EKG           | : Elektrokardiyografi                          |
| ESM           | : Ekstrasellüler Matriks                       |
| GP            | : Glikoprotein                                 |
| HDL           | : Yüksek Yoğunluklu Kolesterol                 |
| Hs-cTn        | : Yüksek Duyarlıklı Kardiyak Troponin          |
| ICAM-1        | : Hücre İçi Adezyon Molekülü-1                 |
| IL            | : İnterlökin                                   |
| INF- $\gamma$ | : İnterferon-Gama                              |

|        |                                                   |
|--------|---------------------------------------------------|
| Iy     | : İntravenöz                                      |
| IVUS   | : İntravasküler Ultrasonografi                    |
| KAH    | : Koroner Arter Hastalığı                         |
| KBY    | : Kronik Böbrek Yetmezliği                        |
| KVH    | : Kardiyovasküler Hastalıklar                     |
| KY     | : Kalp yetersizliği                               |
| LBBB   | : Sol Dal Bloğu                                   |
| LDL-K  | : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterolü        |
| LP-A   | : Lipoprotein-A                                   |
| LVEF   | : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu              |
| LVH    | : Sol Ventrikül Hipertrofisi                      |
| MCP-1  | : Monosit Kemoatraktan Protein-1                  |
| M-CSF  | : Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör                  |
| MMP    | : Matriks Metalloproteinaz                        |
| MPO    | : Miyeloperoksidaz                                |
| MRA    | : Mineralkortikoid Reseptör Antagonistleri        |
| MVO    | : Mikrovasküler Oklüzyon                          |
| NE     | : Nötrofil Elastaz                                |
| NETs   | : Nötrofil Ekstrasellüler Tuzaklar                |
| NO     | : Nitrik Oksit                                    |
| NOD    | : Oligomerizasyon Domeyn                          |
| NSTYMI | : ST Segment Yükselmesi Miyokard İnfarktüsü       |
| NOS    | : Nitrit Oksit Sentaz                             |
| OCT    | : Optik Koherens Tomografi                        |
| ox LDL | : Okside Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterolü |
| PAH    | : Perifer Arter Hastalığı                         |
| PAI    | : Plazminojen Aktivatör İnhibitörü                |
| PAPP-A | : Gebelikle İlişkili Plazma Protein A             |
| PE     | : Pulmoner Emboli                                 |

|              |                                             |
|--------------|---------------------------------------------|
| PIGF         | : Plasental Büyüme Faktörü                  |
| PKG          | : Perkütan Koroner Girişim                  |
| STYMİ        | : ST Segment Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü |
| TCFA         | : İnce Fibröz Bir Başlık                    |
| TF           | : Doku Faktörü                              |
| TGF- $\beta$ | : Transforme Edici Büyüme Faktörü- Beta     |
| TIMP         | : Doğal Doku İnhibitörleri                  |
| TLR          | : Toll-like Reseptör                        |
| TNF- $\beta$ | : Tümör Nekroz Faktörü- $\beta$             |
| TxA2         | : Tromboksan-A2                             |
| UFH          | : Unfraksiyone Heparin                      |
| USAP         | : Unstabil Angina Pektoris                  |
| VCAM-1       | : Vasküler Hücre Adezyonu Molekülü-1        |
| VDKH         | : Vasküler Düz Kas Hücresi                  |
| VEGF         | : Vasküler Endotel Büyüme Faktörü           |
| VLDL         | : Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein          |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                            |    |
|----------------------------------------------------------------------------|----|
| Şekil 2.1. Aterosklerotik Plak Anatomisi .....                             | 8  |
| Şekil 2.2: Koroner Arter Enine Kesiti .....                                | 11 |
| Şekil 4.1. Gece ve Gündüz Saatlerine Göre Biyobelirteçlerin Dağılımı.....  | 33 |
| Şekil 4.2. Belirlenen Saat Aralıklarında Ölçülen Biyobelirteçler.....      | 35 |
| Şekil 4.3. 45 Yaş Altı ve Üstü Hastalarda Biyobelirteçlerin Dağılımı ..... | 36 |



## TABLO LİSTESİ

|                                                                                 |    |
|---------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 2.1.</b> Erozyondan ve Rüptürden Kaynaklanan Trombüs Farkları ..... | 11 |
| <b>Tablo 2.2.</b> Plak rüptürü ile ili  şkili durumlar .....                 | 12 |
| <b>Tablo 2.3.</b> Akut Koroner Sendrom Risk Faktörleri .....                   | 18 |
| <b>Tablo 2.4.</b> Akut Miyokard İnfarktüsüne Bağlı EKG Deėi  klikleri .....   | 22 |
| <b>Tablo 2.5.</b> Sgarbossa Kriterleri .....                                    | 23 |
| <b>Tablo 2.6.</b> AMİ Dı  şında Troponin Yüksekliğinin Diğer Nedenleri .....   | 25 |
| <b>Tablo 4.1.</b> Hastaların klinik özellikleri .....                          | 32 |
| <b>Tablo 4.2.</b> Gruplara göre parametrelerin kar  şıla  tırılması .....      | 33 |
| <b>Tablo 4.3.</b> Gruplara göre parametrelerin kar  şıla  tırılması .....      | 34 |
| <b>Tablo 4.4.</b> Ya   kategorilerine göre kar  şıla  tırmalar .....           | 36 |

## ÖZET

**GİRİŞ VE AMAÇ:** Çalışmamızda STYMİ hastalarında, sirkadiyen dağılıma göre hastaları gece ve gündüz başvuran hastalar olarak gruplandırarak, bu gruplar arasında koroner plakta destabilizasyonu başlatan patofizyolojik mekanizmalarda bir fark olup olmadığını ortaya çıkarmak amaçlanmaktadır. Daha önce yapılan çalışmalarda, plak yırtılmasında inflamasyonun ön planda olduğu kanıtlanmış olup, artmış MMP-1, MPO, hsCRP ve NE aktivitelerinin plak stabilitesini bozarak plak yırtılmasına yatkınlık yarattığı gösterilmiştir. Bu nedenle, çalışmamızda bahsi geçen vekil biyobelirteçler kullanılmıştır. Bahsi geçen patofizyolojik mekanizmalar arasında bir farklılık belirlenmesi amaçlanmıştır.

**GEREÇ VE YÖNTEM:** Çalışmaya, STYMİ tanısı ile hastanemize gelen ve primer PKG yapılan 88 hasta dahil edildi. Miyokart enfarktüsüne sebep olan total tıkalı arterde kan akımı sağlandığında, işlem girişim yerinden arteryal kan alındı. MPO, MMP-1, NE, hs-CRP seviyeleri ölçümü için örnekler alındı.

**BULGULAR:** Değerlendirmeler sonunda, sirkadiyen dağılıma göre gece ve gündüz olarak gruplandırılan hastalar arasında MMP-1 (6,8 [1,8-26,4] vs, (7,5 [1,8- 30,8] p=0.203), MPO (4,1 [1,8- 12,1] vs, (4,4 [1- 10,8] p=0.280), hs-CRP (5,7 [2,5 - 15,5] vs, (5,4 [0,8 - 15,2] p=0.370) , NE (14,1 [2,4 - 31,3] vs, (13,4 [5,3 - 65,3] p =0.854) arasında anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir.

**SONUÇ:** Çalışmamızda, mevcut biyobelirteçler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Araştırma konumuzun daha fazla hasta sayısı ile çalışılması daha anlamlı ve kesin sonuçlara ulaşmamıza yardımcı olabilir. Bu nedenle yukarda bahsi geçen yöntemlerin kullanılarak yapıldığı, daha büyük katılımlı olgu gruplarının izlendiği klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.

**Anahtar Kelimeler:** İnflamasyon, plak yırtılması, sirkadiyen dağılım

## ABSTRACT

### **Investigation Of Clinicopathological Differences Between Day And Night References According To The Time Of Arrival In Patients Followed And Treated With The Diagnosis Of ST Elevated Myocardial Infarctus And The Early Prognosis Of The Patients**

**INTRODUCTION AND AIM:** In our study, it is aimed to reveal whether there is a difference in the pathophysiological mechanisms that initiate the destabilization of coronary plaque between these groups by grouping the patients as patients presenting during the day and night according to the circadian distribution, in our study. MPO, hsCRP and NE activities have been shown to destabilize plaque and predispose to plaque rupture. Therefore, the aforementioned surrogate biomarkers were used in our study.

**MATERIALS AND METHODS:** 88 patients who came to our hospital with the diagnosis of STEMI and underwent primary PCI were included in the study. When blood flow was provided in the totally occluded artery causing myocardial infarction, arterial blood was drawn from the procedure site. Samples were taken for measurement of MPO, MMP-1, NE, hs-CRP levels.

**RESULTS:.** At the end of the evaluations, among the patients grouped as day and night according to the circadian distribution, MMP-1 (6.8 [ 1.8-26.4 ] vs, (7.5 [1.8 - 30.8] p=0.203), MPO (4.1 [1.8 - 12.1] vs, (4.4 [1 - 10.8] p=0.280), hs-CRP (5.7 [2.5 - 15.5] etc, ( 5.4 [0.8 - 15.2] p=0.370) NE (14.1 [2.4 - 31.3] vs, (13.4 [5.3 - 65.3] p =0.854) No significant difference was found between.

**CONCLUSION:** In our study, no significant difference was found among the available biomarkers. A larger number of patients and to get more detailed information about plaque morphology may help us to reach more meaningful and precise results. For this reason, there is a need for clinical studies using the above-mentioned methods and following larger case groups.

**Keywords:** Circadian distribution, inflammation, plaque rupture

## 1.GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH), KVH' larla ilgili çeşitli risk faktörleri için gelişmiş terapötik müdahalelere rağmen, dünya çapında hala önde gelen ölüm nedenidir ve her üç ölümden en az birinden sorumludur. (Reiner, 2017; Virani, 2020). Tipik bir kardiyak acil durum olan, miyokard infarktüsü (Mİ), miyokardiyal hücre nekrozu, uyarılmış inflamasyon ve lökosit akışının ardından bir dizi kardiyak yara iyileşmesine neden olan koroner arter stenozu ve trombogenezi içeren iskemik kalp hastalığının sonucudur. (Chapman, 2020) Gelişmekte olan ülkelerde, yılda 7,4 milyon ölüme yol açar. (Çuval, 2017; Prabhakaran, 2018)

Mİ, koroner arterlerdeki plak bozulması sonucu ortaya çıkar. Ateroskleroz, vakaların %90'ının altında yatan sebeptir. (Libby ve Theroux, 2005) Ateroskleroz, başlangıçta elastik ve müküler arterlerin intimasını tutan ve fibroenflamatuvar lipid plakların (ateromlar) varlığı ile karakterize kronik bir vasküler hastalıktır. Bir plağın büyümesi, üst üste binen akut olaylarla birlikte doğuştan gelen ve adaptif bağışıklığı içeren kronik, dinamik bir inflamatuvar süreçtir. En ciddi akut olaylar plak rüptürü ve aterosklerotik anevrizma rüptürüdür. (Libby, 2022) Plak rüptürü, koroner trombozun en yaygın nedenidir. Yırtılmış plaklar, lipitten zengin büyük bir çekirdek, az sayıda düz kas hücresi ve çok sayıda makrofaj içeren ince fibröz başlık, anjiyogenez, adventisyal yoğun inflamasyon ve dışa doğru yeniden şekillenme ile karakterize edilir (Libby ve Theroux, 2005). Plak destabilizasyonu ile ilgili altta yatan mekanizmalar tam anlamıyla anlaşılamamış olsa da çok sayıda anahtar moleküler ve hücrel mekanizma tanımlanmıştır.

İlk olarak, vasküler düz kas hücre (VDKH) apoptozisinin hızlanması plak instabilitesine neden olan olayların başında gelir. VDKH'leri, elastin ve kollajen gibi ekstrasellüler matriks proteinleri üreterek fibröz başlığın kalınlığını artırarak stabilitesini artırır. Fakat plak içine olan makrofaj, mast hücre ve sitotoksik T lenfosit infiltrasyonu VDKH ölümüne neden olurken proinflamatuvar sitokin ve proteaz salınımı artar. Sonuç olarak fibröz başlık inceler, inflamasyon tetiklenir ve nekrotik çekirdek genişler (Silvestre ve ark., 2014).



İkincisi, makrofaj ölümünün plak rüptürüne önemli bir katkı sağladığı düşünülmektedir. Çünkü apoptotik makrofajlar, rüptüre plakların fibröz başlıklarında stabil plaklara göre daha fazla görülür (Kolodgie ve ark., 2000). Makrofajlar, hidrolize olan lipoproteinleri yutar, sonrasında endoplazmik retikulumda köpük hücrelerinin yağ damlacıklarını oluşturmak üzere yeniden esterlenir. İlerlemiş aterosklerozda, endoplazmik retikuluma yönelik stres etkenleri, örneğin bozulmuş esterleşme ve oksitlenmiş kolesterole maruz kalma, apoptozu tetikler. Sonuç olarak nekrotik çekirdek genişler (Bornfeldt ve Tabas, 2016).

Üçüncüsü, makrofaj ve nötrofiller, fibröz başlığın mekanik olarak zayıf olmasında önemli bir rol oynarlar. İnflamatuvar çevre tarafından üretilen kemokinler sayesinde ortama gelen makrofaj ve nötrofiller, ekstrasellüler matriks proteinlerinin parçalanmasında rol alan matriks metalloproteinazları (MMP) üretirler (Silvestre ve ark., 2014).

Son olarak, neoanjiyogenez, ilerlemiş aterosklerotik plakların önemli bir özelliğidir ve plak zayıflamasında önemli bir katkısı olduğu düşünülür. İntimal kalınlığının artması nedeniyle oksijen difüzyonunun azalmasına bağlı oluşan hipoksi ile metabolik olarak yüksek oksijen gereksinimi olan aktif inflamatuvar hücrelerin neovaskülarizasyonu tetiklediği düşünülmektedir. Fakat oluşan bu yeni damarlar yapısal olarak daha zayıf ve yırtılmaya daha yatkındır (Daemen ve Sluimer, 2009; Sluimer ve ark., 2008)

Çok sayıda klinik çalışma, KVH ciddiyeti ve plak rüptür riskinin değerlendirilmesi için inflamatuvar biyobelirteçlerin yararını araştırmıştır. Erken epidemiyolojik çalışmalar, inflamatuvar biyobelirteçlerin (komplement- reaktif protein (CRP), adhezyon molekülleri, sitokinler) klinik kullanımını değerlendirmiştir (Zhang ve ark., 2001). Günümüzde, CRP ve troponin rutin olarak kullanılan plazma belirteçleri olmasına rağmen ikisinin de kullanımı kısıtlıdır. İleri düzeyde koroner arter hastalığı olan hastalarda miyokardiyal hasarı belirlemede kullanılan troponin, plak yırtılmasına yatkın hastaları belirlemede yetersiz kalmıştır. CRP, bir akut faz reaktanı ve spesifik olmayan inflamasyon belirteci olup, enfeksiyon ve travmaya yanıt olarak aktive lökositlerden; ateroskleroza yanıt olarak VDKH'lerinden salınır. CRP, yüksek derecede aterojenik olan okside düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterolü (LDL-K) doğrudan bağlar ve lipid yüklü plaklarda bulunur (Libby, 2002). Aterosklerotik

süreçte, monosit ve makrofajların infiltrasyonuna yol açan CRP, proinflatuar süreci tetikler (Libby ve ark., 2008). Aynı zamanda, endotelial nitrit oksit sentazı inhibe ederek vazoreaktiviteyi bozar (Jialal ve Verma, 2009).

Makrofajlar tarafından üretilen miyeloperoksidazın (MPO) aterosklerotik süreçte katılımı ve plak progresyonuna katkısı iyi bilinmektedir. Yapılan çalışmalar, akut koroner sendroma (AKS) sebep olan yırtılmış plaklarda artan sayıda MPO üreten makrofajları belgelemiştir. (Sugiyama ve ark., 2001) MPO, çeşitli yollarla ürettiği oksidanlar sayesinde fonksiyonel olmayan yüksek yoğunluklu kolesterol (HDL) üretimine, aterojenik okside LDL-K oluşumuna ve MMP'lerin aktive olmasına neden olur. Bununla birlikte nitrik oksit (NO) biyoyararlanımını bozarak endotelial fonksiyon bozukluğuna sebep olur. MPO sahip olduğu bu pro-aterojenik özellikler ile aterosklerotik plak yırtılmasında rol oynar.

MMP'ler, hücre dışı matriks bileşenlerini parçalayan proteolitik enzimlerdir. MPO, MMP'lerin aktivasyonuna neden olarak plak stabilizasyonun bozulmasına ve MMP'nin doku inhibitörlerini (TIMP) inaktive ederek fibröz başlığın bozulmasına neden olur. MPO tarafından üretilen oksidan maddeler, özellikle MMP-1'in TIMP'ini inhibe eder ve hücre dışı matriksin zayıflamasına neden olur (Wang ve ark., 2007). Sonuç olarak makrofajlardan üretilen MMP'ler plak yırtılmasına, aterotromboza ve miyokart infarktüsüne katkıda bulunur.

Nötrofil elastaz (NE), nötrofil aktivasyonu üzerine azurofilik granüllerden salınan bir serin proteazdır. Bu serin proteazlar, istilacı patojenleri öldürebilir ve bakteriyel enfeksiyonun neden olduğu iltihabı giderebilirken: elastin, kollajen ve fibrinojeni de parçalayabilir. Bu nedenle miyokart infarktüsünden sonra kalp hasarına yol açabilir. NE, NO bağımlı bir mekanizma yoluyla interlökin-6 (IL-6) salınımını indükleyerek, inflamasyonu artırarak aterosklerotik plak stabilitesinin bozulmasına yardımcı olur. (Yu ve ark., 2003) Aynı zamanda MMP-9' u aktive ederek plak yırtılmasına ve aterotromboza katkıda bulunur (Jackson, 2010).

İnsanlarda sirkadiyen ritimler, kardiyovasküler sistemde kapsamlı bir şekilde incelenmiş olup kalp ve damarsal yapıdaki tüm hücre tiplerinde ve vücut ısısı, kalp hızı, kan basıncı, hormon seviyeleri gibi çok önemli biyolojik süreçlerde sirkadiyen saatlerin etkili olduğu yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Ek olarak kardiyovasküler

hastalığın insidansı, gelişim ve sonucu sirkadiyen ritme bağlıdır. Kan basıncı ve kalp hızı değerleriyle, epinefrin, norepinefrin, katekolamin ve kortizol seviyeleri sempatik otonomik aktivasyona bağlı sabah saatlerinde daha yüksektir. Benzer şekilde, fibrin yapım ve yıkım aşamasında görev alan enzim aktivitelerinin günlük varyasyonlarına bağlı sabah saatlerinde fibrinolitik aktivite daha yavaştır. Sonuç olarak, ST yükselmeli miyokard infarktüsünün (STYMI) başlama zamanı belirgin bir sirkadiyen periyodikliğe sahiptir ve olayların en yüksek insidansı sabahdır.

Çalışmamızın amacı STYMI hastalarında, sirkadiyen dağılıma göre hastaları gece ve gündüz başvuran hastalar olarak gruplandırıp, bu gruplar arasında koroner plakta destabilizasyonu başlatan patofizyolojik mekanizmalarda bir fark olup olmadığını araştırmaktır. Bunu araştırırken aterosklerotik plakları direk histolojik olarak inceleme olanağı olmadığından vekil biyobelirteçler kullanılacaktır. Yukarıda bahsedildiği gibi, yapılan çalışmalarda, plak yırtılmasında inflamasyonun ön planda olduğu kanıtlanmış olup, artmış MMP-1, MPO, hs-CRP ve NE aktivitelerinin plak stabilitesini bozarak plak yırtılmasına yatkınlık yarattığı gösterilmiştir.

## 2.GENEL BİLGİLER

### 2.1. Ateroskleroz

KVH'lar, dünyada önde gelen mortalite ve morbidite nedenidir. Kardiyovasküler hastalıkların çoğu biçimi, ana itici güç olan aterosklerozdan kaynaklanır (İbanez ve ark., 2021)

Ateroskleroz, tipik lezyonları olan arterlerin tunika intimasını etkileyen, kronik, inflamatuvar ve ilerleyici bir hastalıktır. (Tanrıverdi ve Tetik, 2017) Endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve beyaz kan hücreleri bu hastalığın gelişimindeki başlıca oyuncularlardır. Tek başına ateroskleroz nadiren ölümcüldür; akut koroner sendromlar ve inme gibi hayatı tehdit eden olayları hızlandıran, yırtılmış veya aşınmış bir aterosklerotik plak üzerine bindirilmiş trombozdur. (Falk, 2005)

Aterosklerozun patofizyolojisini anlayabilmek için öncelikli olarak normal endotel hücre özelliklerini, fonksiyonlarını ve normal arter yapısını bilmek gerekir. Arteriyel intimanın endotel hücresi, kanla temas yüzeyi oluşturur. Aynı zamanda arteriyel hastalıkların patogenezi sırasında sıklıkla ters giden vasküler homeostazda büyük önem taşıyan birçok mekanizmaya sahiptir. Normal arter duvarının ikinci ana hücre tipi olan düz kas hücresi, arteriyel hastalıkların patogenezinde, tedavilerin hedefi olarak, normal vasküler homeostazda birçok önemli fonksiyona sahiptir. Bu hücreler kasılır, gevşer ve böylece genellikle müküler arteriyoller düzeyde olmak üzere çeşitli arteriyel yatlardan kan akışını kontrol eder. Ancak anormal düz kas kasılması, kan akışını engelleyebilen aterosklerozun bir komplikasyonu olan vazospazma neden olabilir. Düz kas hücreleri normal vasküler homeostazda ve aterosklerotik lezyonların oluşumunda ve komplikasyonunda anahtar rol oynayan karmaşık arteriyel hücre dışı matrisin büyük kısmını sentezler. Bu hücreler ayrıca ateroskleroz ve restenoz dahil olmak üzere intimal hiperplastik lezyonların oluşumuna katkıda bulunarak göç edebilir ve çoğalabilir; perkütan girişim sonrası stent stenozu, veya ven greftlerini zorlaştıran anastomoz hiperplazisine neden olabilir. Düz kas hücrelerinin ölümü, ateromatöz plakların destabilizasyonunu teşvik edebilir veya ektatik yeniden şekillenmeyi ve

nihayetinde anevrizma oluşumunu destekleyebilir. (Libby, 2022). Normal bir arter standart olarak tunica intima, tunica media ve tunica adventisya olmak üzere toplam 3 katmandan oluşur. Tunika intima, endotel, bağ dokusu (kollajen, laminin, fibronektin ve diğer hücre dışı matris molekülleri) ve tunika intimayı tunika mediadan ayıran iç elastik lamina adı verilen bir bazal elastik doku tabakasından oluşur. Tunika media, vasküler düz kas hücrelerinin katmanlarının ve elastinden zengin ekstrasellüler matrisin varlığı ile karakterize edilir. İnternal elastik lamina ile tunica intima arasında bulunur. Damar tonusunu düzenleyen sinyallerin son alıcısıdır ve dış elastik lamina ile adventisyadan ayrılır. Tunica adventisya, damar duvarının dış tabakasıdır ve fibroblastlar, kollajen, mast hücreleri, sinir uçları ve vasa vasorumdan oluşur. Adventisya aynı zamanda üçüncül lenfoid organlar olarak bilinen ve lokal periarteriyel immün yanıtlara katkıda bulunabilen lenfosit kümelerini de içerir. (Libby, 2022)

### **2.1.1 Ateroskleroz patogenezi**

#### **2.1.1.1. Endotel disfonksiyonu**

Endotel disfonksiyonu, vasodilatasyon gibi endotel hareketlerinin bozulduğu, protrombotik ve proinflatuar bir süreci kapsamaktadır. Bu durum hipertansiyon, diyabet, koroner arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği, perifer arter hastalığı gibi kardiyovasküler hastalıkların birçok formu ile ilişkilidir (Endemann ve Schiffrin, 2004).

Endotelyal homeostasisin bozulması permeabiliteyi, vasokonstriksiyonu, koagülasyonu etkiler. İnflamasyonu ve immünolojik reaksiyonu tetikler. Endotel disfonksiyonunun, anjiyografik hastalık kanıtı olmasa bile aterosklerozun en erken belirtilerinden biri olduğu gösterilmiştir. Endotel fonksiyon bozukluğunun en erken ve daha önemli belirteçlerinden biri, NO aktivitesinin azalmasıdır. (Kaperonis ve ark., 2005). Nitrik oksit endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilir ve üretim kaynağına bağlı olarak koruyucu veya aterojenik etkiler sergileyen güçlü bir oksidandır. Endotelyal NOS (Nitrit oksit sentaz) tarafından üretilen nitrik oksit, damar genişletici ve ateroprotektiftir. Bununla birlikte, güçlü oksidatif özelliklerine bağlı olarak antimikrobiyal işlevlere hizmet eden makrofajlarda çok daha yüksek kapasiteli, potansiyel olarak proaterojeniktir. (Falk, 2005) Endotel hücrelerinde sentezlenen NO

aterosklerozda etkili olan adezyon molekülü intrasellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyonu molekülü-1 (VCAM-1), P-selektin ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) genlerinin ekspresyonunu azaltarak süreci inhibe edebilir. (Vanhoutte ve ark., 2009).

#### **2.1.1.2 Lökosit tutulumu**

Sağlıklı endotel lökositler ile bağlanmaz. Ancak aterojenik süreçler ile birçok endotel hücresi, monositler ve T-hücrelerinde bulunan glikokonjugatlar ve integrinler için reseptör görevi gören yüzey adezyon moleküllerin düzeyini (selektinler, ICAM'ler, VCAM'ler) arttırmaya başlar.

Ateroprotektif mekanizmaların bozulması, aterosklerozun başlamasına katkıda bulunur. Aterosklerozun neden olduğu türbülant akım ve gerilme stresi, ICAM-1 üretimini arttırabilir. Arteriyel düz kas hücreleri tarafından proteoglikanların üretimini teşvik edebilir. Lökositler, arter duvarına bağlandıktan sonra, intimaya göç etmeye başlar.

#### **2.1.1.3 Köpük hücre oluşumu**

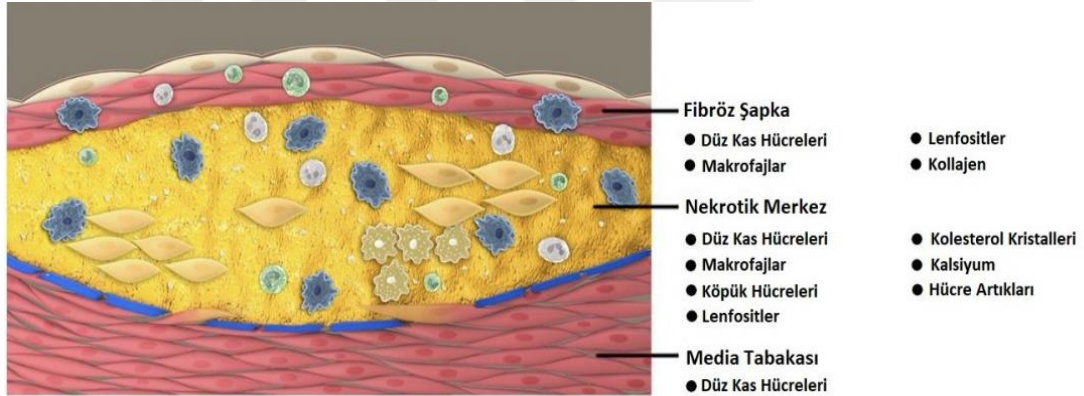
MCP-1, monositlerin intimaya göçünden sorumludur. İntimaya girdikten sonra, monositler makrofajlara dönüştürülür, aynı zamanda makrofaj koloni uyarıcı faktörün (M-CSF) etkisi altında yüzeylerinde modifiye lipoproteinler için çöpçü reseptörler üretmeye başlarlar. M-CSF, lipidlerin alınmasına ve monositlerin makrofaj köpük hücrelerine çoğalmasına ve farklılaşmasına yol açar (Kaperonis ve ark., 2005). Endotelyal hücrelerin tek tabakasının altında yer alan makrofaj köpük hücreleri ile T-hücrelerinden oluşan bu lezyon, yağlı çizgi olarak adlandırılan aterosklerozun ilk lezyonudur. (Libby, 2022)

#### **2.1.1.4 Ateromun gelişim**

Yağlı çizgi lezyonunun oluşumu, T hücrelerini aktive eder ve tümör nekroz faktörü-  $\beta$  (TGF-  $\beta$  ) ve gama- interferon gibi sitokinler ve fibrojenik araçlar düz kas hücrelerinin göçünü ve çoğalmasını teşvik edebilen büyüme faktörlerini salgılar. Uyarılan düz kas hücreleri hem bağ dokusu oluşumunu uyarır hem de monosit göçünü sağlayan çeşitli mediyatörler salgılar.

Plakta oluşan makrofaj-lipit bileşeni, T-lenfositler ve fibromusküler bileşenler VDKH'leri ve hücre dışı matris, subintimal bölgeye hücre göçü, hücre çoğalması ve fibröz dokunun aşırı üretimi, intimal kalınlaşmaya, ara lezyonlara yol açan bir kısır döngüye girer. Bunun sonucu olarak aterom yeniden yapılandırılmış olur. Her üç aktif hücre sınıfı da proinflamatuar mediatörleri serbest bırakır. IL-1, TNF ve CRP dahil inflammatuar sitokinler, lökositlerin endotele yapışmasına aracılık eden hücresel adezyon moleküllerinin ekspresyonunu indükler. Kademeli olarak, fibröz bir başlık ile kaplanan karakteristik lipitler ve nekrotik doku çekirdeği ile gelişmiş aterosklerotik lezyon oluşur.

Nekrotik çekirdek, lipit içeriklerini plak içine boşaltan makrofajların apoptozu ve nekrozundan oluşur. Fibröz başlık, tipik kontraktıl VDKH'lerin ortamdan göç etmesiyle oluşur. (Adalet, 2021; Kaperonis ve Liapis, 2005) Aterosklerotik plak yapısı şekil 2.1' de gösterilmiştir.



Aterom başlangıcındaki erken olaylardan, birincil olarak endotel disfonksiyonu, lökositlerin toplanması ve birikmesi sorumlu iken, ateromun daha karmaşık plaklara dönüşümünden VDKH'leri sorumludur. Aterosklerotik intimadaki VDKH'leri morfolojik olarak normal arter media tabakasındaki VDKH'lerinden farklıdır (Bennett ve ark., 2016). Ateromatöz lezyonlarda VDKH çoğalması normalden çok daha hızlı olmaktadır. VDKH çoğalmasına ek, bu hücrelerin apoptozisi de aterosklerotik plak komplikasyonuna katılabilir. Apoptoz, gelişen ateromda bulunan inflammatuar sitokinlere yanıt olarak ortaya çıkabilir. Programlanmış hücre ölümünü tetikleyebilen sitokinlere ek, ateromda bulunan T hücreleri bazı VDKH'lerinin ortadan

kaldırılmasına katılabilir. Özellikle plaklarda biriktiği bilinen bazı T hücresi popülasyonları, yüzeylerinde Fas ligandı ifade edebilir. Fas ligandı, VDKH'lerinin yüzeyinde Fas ile birleşebilir ve çözünür proinflamatuvar sitokinlerle birlikte DKH ölümüne yol açabilir. (Libby, 2022)

İlerlemiş aterosklerotik plağın hacminin çoğunu hücrelerin kendisinden ziyade ekstrasellüler matriks (ESM) oluşturur. Ateromda biriken ana ESM makromolekülleri, interstisyel kolajenleri (tip I ve III) ve proteoglikanları (agrekkan, dekorin ve versikan) içerir. Aterosklerotik plaklar içinde elastin lifleri de birikebilir. Arteriyel VDKH'leri tıpkı normal arterin gelişimi sırasında yaptıkları gibi, hastalık sırasında da ESM moleküllerini üretirler.

VDKH'lerinin birikmesinde olduğu gibi, ESM salgılanması da bir dengeye bağlıdır. Bu durumda, ESM moleküllerinin biyosentezinin dengeleyicisi, kısmen katabolik enzimler, özellikle MMP'ler tarafından katalize edilen parçalanmadır. ESM yıkımı, lezyon büyümesine eşlik eden arteriyel yeniden yapılanmada da muhtemelen rol oynar. Ateromatöz bir lezyonun erken yaşamında plaklar, lümen stenozuna yol açacak şekilde damar içine doğru değil, dışa doğru büyür. İntimanın damar dışına doğru büyümesi, tüm arterin kalibresinde bir artışa neden olur. Bu olay pozitif remodeling olarak adlandırılır ve ESM moleküllerinin yapım ve yıkım miktarının artışı rol oynamaktadır. (Libby, 2022)

Endotel migrasyonu ve replikasyonu nedeniyle, aterosklerotik plaklar büyüdükçe kendi mikrosirkülasyonlarını geliştirirler. Oluşan mikrovasküler yapılar, aterom plağında aşırı fazla üretilen, vasküler endotel büyüme faktörü (VEGF) , plasental büyüme faktörü (PIGF) gibi anjiyojenik peptitlere yanıt olarak oluşur. (Libby, 2022)

Anjiyogenez plak büyümesinde ve plak instabilitesine neden olduğundan plak patolojisinde çok önemli bir role sahiptir. Yeni oluşan damarlar kırılgandır ve yırtılabilir, bu da intraplak kanama nedeniyle plağın akut genişlemesine neden olur. Genellikle plağın odak alanlarında bulunan hemosiderin yüklü makrofajlar, uzak bir plak içi kanamanın ve/veya fibröz kapağın iyileşmiş bir fokal yırtılmasının kanıtıdır. (Maximilian ve ark., 2022)



Aterom plağı genişledikçe kalsifikasyon odakları oluşmaya başlar. Bazı VDKH'leri kemik morfogenetik proteinleri veya transforme edici büyüme faktörü- beta (TGF-  $\beta$ ) gibi sitokinlerin salgılarının artması ile kalsifikasyonu indükleyebilir. (Libby, 2022)

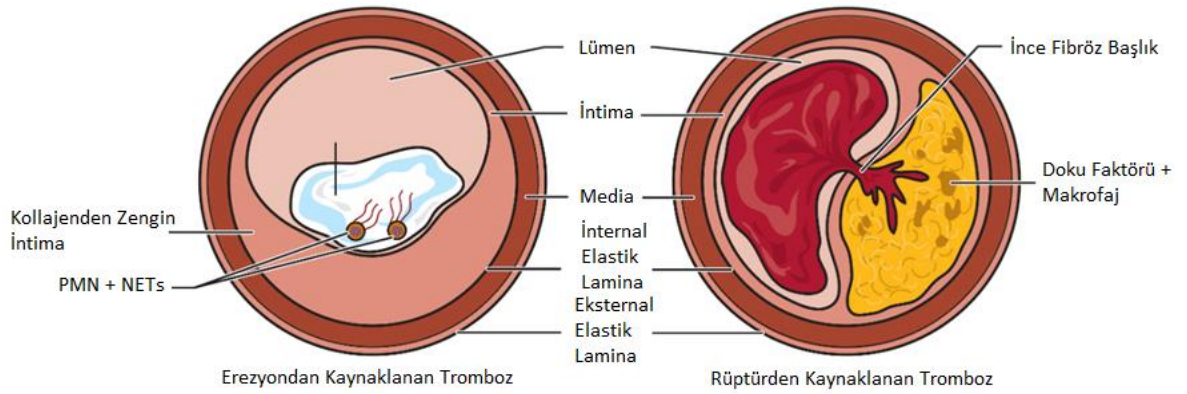
### **2.1.2 Ateroskleroz komplikasyonları**

#### **2.1.2.1 Arteryal stenoz gelişimi**

Daha fazla makrofaj ve lenfosit birikimi, daha fazla lipid birikimi, VDKH proliferasyonu, matriks makromoleküllerinin yeniden modellenmesiyle ESM genişlemesi, intraplak kanama ve mural trombüs oluşumu plak büyümesine neden olur. Merkezi nekrotik çekirdeğin genişlemesi, sitokinler tarafından devam eden makrofaj aktivasyonu ve makrofajların ve lenfositlerin akışını ve okside-LDL'nin çöpçü reseptör aracılı alımıyla hücre içi lipid birikimini teşvik eden nükleotid bağlanma ve oligomerizasyon domeyn-2'nin (NOD-2) aktivasyonu ve HDL aracılı kolesterol akışının inhibisyonu ile meydana gelebilir. Adventisyada, fibroblastlar, miyofibroblastlar ve inflamatuvar hücreler aktive olmaya devam eder ve kök/progenitör hücreler, plak ve çevre dokuyu doldurabilen VDKH miyofibroblastlarına ve makrofaj benzeri hücrelere, osteositler ve kondrositlere farklılaşır. Özellikle adipokin salgılayan aktive adipositler büyümeye katkıda bulunur. İleri plak büyümesi ciddi lümen stenozuna yol açar. Şiddetli lümen darlığı (koroner arterlerde %75 'ten fazla) ve/veya üst üste binen trombotik damar tıkanıklığı, kronik kalp hastalığı (anjina pectoris, AMİ, ani kardiyak ölüm), periferik arter hastalığı ve inme gibi hastalıklara yol açar. (Maximilian ve ark., 2022).

#### **2.1.2.2. Tromboz ve aterom komplikasyonları**

Akut miyokard infarktüslerinin yaklaşık üçte ikisini oluşturan ilk mekanizma, plağın fibröz başlığının yırtılmasıdır. İkinci bir mekanizma intimanın yüzeysel erozyonudur ve akut Mİ'lerinin dörtte biri ile üçte birini oluşturur. (Libby, 2022) Erozyon ve plak yırtılmasından kaynaklanan trombüs farkları tablo 2.1' de özetlenmiş olup, şekil 2.2' de gösterilmiştir.



**Şekil 2.2:** Koroner Arter Enine Kesiti

**Tablo 2.1.** Erozyondan ve Rüptürden Kaynaklanan Trombüs Farkları (Braunwald's Heart Disease adlı eserden alınmıştır.)

| Erozyondan kaynaklanan trombüs               | Rüptürden kaynaklanan trombüs    |
|----------------------------------------------|----------------------------------|
| Kalın ve sağlam fibröz başlık                | Fissure olmuş ince fibröz başlık |
| “Beyaz” fibrin-zengin trombüs                | “Kırmızı” fibrin zengin trombüs  |
| Tetikleyici faktör kollajen                  | Tetikleyici faktör TF            |
| Düz kas hücreleri baskın                     | Makrofajlar baskın               |
| Genellikle sapsız, nonokluzif trombüs        | Genellikle okluzif trombüs       |
| Nötrofil ekstraselüler tuzaklar (NETs) dahil | Daha az NET mevcut               |
| Daha çok NSTYMİ ‘a neden olur.               | Daha çok STYMİ ‘a neden olur.    |

### 2.1.2.3. Plak rüptürü ve tromboz

Plak rüptürü akut koroner olayların en sık nedenidir. Trombojenik nekrotik çekirdeğin dolaşımdaki kanla temas etmesine izin veren ince fibröz kapağın bozulması ile karakterizedir. Rüptüre eğilimli plakların histolojik özellikleri arasında büyük bir nekrotik çekirdek, ince (<65 µm) fibröz başlıklar, bir çok inflamatuvar hücre (makrofajlar, T lenfositler), pozitif vasküler yeniden şekillenme, artmış neovaskülarizasyon VDKH bulunur. Artan kanıtlar, inflamasyonun plak rüptürünün patogeneğinde anahtar bir rol oynadığı fikrini desteklemektedir. Plaklardaki makrofajlar, fibröz kapakları parçalayabilen proteolitik kolajenazları, matriks

metalloproteinazları (MMP-1, MMP-8, MMP-9) ,jelatinazları ve elastolitik enzimleri üretir. Makrofajlar ve aktif T lenfositler kollajen sentezini inhibe eden ve VDKH apoptozunu indükleyen interferon-gamayı (INF- $\gamma$ ) eksprese edebilir ve salgılayabilir. Bu nedenle, inflamatuvar yollar, plak istikrarsızlaşmasına önemli ölçüde katılır. (Asada ve ark., 2020)

VDKH'lerinin göreceli eksikliği, ölümcül Mİ 'lara neden olan plakları da karakterize eder. Daha önce açıklandığı gibi hem çözünür olan hem de T lenfositlerinin yüzeyi ile ilişkili olan inflamatuvar mediatörler, VDKH 'lerinin programlanmış ölümüne neden olabilir. Plaklar içindeki lokal inflamasyon bölgelerinde VDKH 'lerinin azalması muhtemelen plak yırtılma noktalarında göreceli VDKH eksikliğine katkıda bulunur. Bu hücreler, fibröz başlığın matriksini onarmak için şart olan yeni kollajeni ürettikleri için, VDKH 'lerinin eksikliği fibröz başlığın zayıflamasına ve bu plağın rüptür eğilimine katkıda bulunabilir. (Libby, 2022) Plak yırtılması ile ilişkili durumlar tablo 2.2' de gösterilmiştir.

**Tablo 2.2.** Plak rüptürü ile ilişkili durumlar

**Plak rüptürü ile ilişkili durumlar**

---

Hemodinamik duvar stresi  
Endotelyal soyulma, ülserasyon, erozyon, fissur  
İnce fibröz başlık  
Fibröz başlıkta azalmış düz kas hücreleri  
Köpük hücreleri  
Nodüler kalsifikasyon  
Makrofajlar  
Metalloproteinazlar

---

**2.1.2.4. Plağın yüzeysel erozyonundan kaynaklanan tromboz**

Endotel hücrelerinin apoptozisi, yüzeysel erozyon alanlarında endotel hücrelerinin soyulmasına katkıda bulunabilir. Benzer şekilde bazal membranda bulunan fibriller olmayan kollajeni (örn. kollajen tip IV) parçalamada özelleşmiş bazı jelatinazlar gibi MMP'lar da endotel hücrelerinin alttaki bazal laminayla olan bağlarını kesebilir ve bunların soyulmasını teşvik edebilir.

Yüzeysel erozyona neden olan lezyonlar, plak yırtılmasına neden olanlardan oldukça farklı görünmektedir. Yüzeysel erozyonla ilişkili lezyonlar, rüptüre plakların özelliği olan kollajeni tükenmiş fibröz başlığın aksine, bol miktarda versikan ve hyaluronan içeren VDKH ve proteoglikan matriksi açısından zengindir (Asada ve ark., 2020).

Erozyona uğrayan lezyonlarda az sayıda makrofaj bulunurken, bu kronik inflamatuvar hücreler rüptüre plaklarda bol miktarda bulunur. Aksine, yüzeysel erozyonla karmaşık olan plaklar, akut inflamatuvar hücreler olan birçok granülosit içeren trombüslere sahiptir. Aktive edilmiş granülositler birçok pro-oksidan ve proinflamatuvar mediatörleri serbest bırakırlar ve öldüklerinde NETs 'leri oluşturmak için nükleer DNA'larını çıkarırlar. Bu DNA şeritleri, salınan nötrofil ürünlerinin çoğunu bağlar. Bu durum pro-oksidan, proinflamatuvar ve protrombotik ortamı şiddetlendirir.

Yapılan son çalışmalar bağışıklık reseptörü Toll-like reseptör 2'nin (TLR2) yüzeysel erozyona yatkınlık yaratabilecek endotel değişikliklerine işaret ettiğini göstermiştir. Aşınmış plakta bozulan kan akışı, TLR2'ye bağlı endotel hücre apoptozunu ve IL-8'in salgılanmasını tetikleyerek nötrofil alımına, NET'lerin aktivasyonuna ve salınmasına yol açar, endotel hücre tabakasının hasarını şiddetlendirir ve trombüs oluşumunu artırır. Ek olarak, biriken hyaluronik asit, endotel hücrelerinde apoptozu ve inflamasyonu indükler, ardından nötrofillerin yapışmasını sağlar. Hyaluronik asit ayrıca düz kas hücrelerinin replikasyonuna ve göçüne de yardım eder. (Luo ve ark., 2021)

Hücreli DNA, MPO ve NE içeren NET'ler, aktif nötrofillerin zarlarından çıkıntı yapan lifli ağlardır. Son yapılan çalışmalar, plak erozyonu olan hastalarda suçlu lezyonların yüzeyinde NET'lerin var olduğunu ortaya koymasının yanında daha yüksek MPO plazma seviyeleri sergilediğini gösterdi (Tan ve ark., 2020). Ek olarak MPO'nun yerel olarak endotel hücre apoptozu ve doku faktörü ekspresyonunu indükleyebilen güçlü bir pro-oksidan olan hipokloröz asit üretebildiği kanıtlandı. (Sugiyama ve ark., 2004)

#### **2.1.2.5. Tromboz ve ateromda iyileşme**

Çoğu plak bozulması, klinik olarak belirgin koroner olaylara yol açmaz. Ancak mural trombosit trombüsü, arteriyel oklüzyona neden olmadan plak erozyonlarını komplike hale getirebilir. Bu nedenle, tekrarlayan plak bozulması, in situ tromboz ve iyileşme döngüleri muhtemelen lezyon gelişimine ve plak büyümesine katkıda bulunur. Bu tür tromboz ve iyileşme epizotları, plak oluşum sürecinde bir VDKH proliferasyonu, migrasyonu ve matriks sentezi patlamasına neden olabilir. Sonuç olarak fibröz ve kalsifiye olmuş aterom, önceden rüptürle ilişkili özelliklerle lipid açısından zengin olan, ancak tromboz ürünlerinin aracılık ettiği bir yara iyileşme yanıtı nedeniyle lifli ve hiposellüler hale gelen bir plağın geç bir aşamasını temsil edebilir. (Libby, 2022)

#### **2.1.2.6. Aterogenezde rüptür ve inflamasyona karşı plak duyarlılığının doğası**

Hayatı tehdit eden tromboza sebep olan aterosklerotik plaklar “hassas “veya “yüksek riskli” plak olarak adlandırılır. (Libby, 2022) Hassas plaklar, aniden obstrüktif ve semptomatik hale gelen, obstrüktif olmayan ve sessiz koroner lezyonlar olarak tanımlanır. (Moreno, 2010)

Yüksek riskli aterom, doku faktörü taşıyan makrofajları içeren geniş bir lipid çekirdeğin üzerinde uzanan ince fibröz bir başlığa (TCFA) sahiptir. İltihaplı TCFA, hassas plak olarak adlandırılan en yaygın formdur ve akut koroner tromboz olaylarının %60- 70'ini oluşturur. (Virman ve ark., 2000). Fibröz kapak kırıldığında, kanın sıvı fazındaki pıhtılaşma proteinleri, plağın katı halindeki apoptotik hücrelerden türetilen doku faktörü ile ilişkili makrofajlara ve doku faktörü taşıyan mikropartiküllere erişim sağlar.

Bu olaylar, yırtılan plak üzerinde trombüs oluşumunu tetikler. Klinik sonuçlar, plağın çekirdeğindeki doku faktörü ve apoptoz miktarına ve kanın sıvı fazındaki plazminojen aktivatör inhibitörü (PAI)-1 ile fibrinojen seviyelerine bağlıdır. (Libby, 2022)

Kardiyovasküler risk ve hassas plak oluşumu için potansiyel bazı biyobelirteçler tanımlanmıştır. CRP monositlerde doku faktörü (TF) ekspresyonunun indüksiyonu yoluyla bir protrombotik durumu indüklediği ve CRP düzeylerinin plak rüptüründen ziyade kardiyovasküler hastalıkların daha kompleks olması için önemli bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. (Ji ve ark., 2014) Birçok sitokin, aterom oluşumu ve

komplikasyonları ile ilişkilendirilmiştir. Son yapılan çalışmalar, IL-18 inhibisyonunun, aterosklerozda belirgin bir azalmaya neden olduğu, plak stabilizasyonu için potansiyel faydaları olduğunu ve koroner arter hastalığı (KAH) tanısı alan hastalarda serum IL-18 seviyeleri ile gelecekte yaşanabilecek kardiyovasküler olaylar arasında güçlü bir bağ olduğunu kanıtlamıştır. (Elhage ve ark., 2003) Diğer prospektif çalışmalar, yüksek fibrinojen düzeylerinin artmış ölümcül KV komplikasyon riski ile ilişkili olduğu bulgularını desteklemiştir. (Blankenberg ve ark., 2002). Gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPP-A) serum konsantrasyonu, kararsız aterosklerotik plakların bir belirteci olarak öne sürülmüştür (Ojrzanowski ve ark., 2012). İlginç bir şekilde, daha yüksek PAPP-A düzeylerinin, KAH'lı (koroner arter hastalığı) hastalarda daha yüksek TCFA yükü ile ilişkili olduğu bulunmuştur (Wu ve ark., 2016). Bu nedenle PAPP-A, plak instabilitesini tahmin etmek için değerli bir biyobelirteç olabilir. MPO'nun, herhangi bir klinik durumda rutin ölçülmesi önerilmemesine rağmen, plakların oluşumuna ve yırtılmasına önemli bir katkıda bulunduğu öne sürülmüştür. (Abdo ve ark., 2016) Daha da önemlisi, matriks metalloproteinaz (MMP) çalışmaları, MMP-2, MMP-8 ve MMP-9'un, plak matriksinin yapısal bileşenlerini dejenere ederek plak yırtılmasına ve klinik olaylara katkıda bulunan proteazlar olduğu kabul etmiştir. (Lahdentausta ve ark., 2018; Wang ve ark., 2017)

## **2.2. Koroner Arter Hastalığı**

KAH, tıkalı veya tıkalı olmayan epikardiyal damarlarda aterosklerotik plak birikimiyle karakterize olan patolojik bir süreçtir. Bu süreç, yaşam tarzı değişiklikleri, medikal tedaviler ve hastalığın stabil kalmasını veya gerilemesi sağlamak için tasarlanmış invaziv müdahalelerle değiştirilebilir. (Knuuti ve Saraste, 2020)

KAH, gelişmiş ülkelerdeki en önemli ölüm nedenidir. Avrupa'da bir yılda yaklaşık 4 milyon kişi KAH sonucu hayatını kaybetmektedir. Bu ölümlerin %45'ini erkekler, % 55 'ini kadınlar oluşturur. (Townsend ve ark., 2015) Amerika'da ve Türkiye'de de durum benzer olup ölümlerin yaklaşık %42'si KAH'a bağlı olarak oluşmaktadır. (Virani ve ark., 2021) 2005 yayınlanan TEKHARF çalışmasının sonuçlarına göre KAH'ın neden olduğu ölümler Türkiye'de giderek artmaktadır. Avrupa ile

karşılaştırıldığında Türkiye’de KAH’a bağlı ölümlerin her iki cinsiyet için de daha yüksek olduğu saptanmıştır. (Onat ve ark., 2016)

KAH uzun ve stabil dönemlere sahip olabilirken tipik olarak plak yırtılması veya erozyonunun neden olduğu akut trombotik olay sebebiyle herhangi bir anda kararsız hale gelebilir. KAH süreci, akut koroner sendromlar (AKS) veya kronik koroner sendromlar (CCS) olarak sınıflandırılabilen çeşitli klinik tablolarla sonuçlanır. (Virani ve ark., 2021)

### **2.2.1. Akut koroner sendromlar**

AKS, koroner kan akımında gelişen ani azalma sonucu ortaya çıkan durumların miyokardda yarattığı iskemik durumları tanımlar. Unstabil angina pectoris (USAP) ve ST elevasyonu olmayan ST eleve miyokard enfarktüsünden (non-STYMI) STYMI kadar uzanan farklı klinik senaryolarda görülebilir. (Hasdai ve ark., 2002)

Bu klinik tablolar; 12 derivasyon EKG kaydı ve miyokard hasarını tespit eden biyokimyasal belirteçler aracılığıyla birbirinden ayrılır.

Aterotrombotik lezyon, AKS’nin ayırt edici patobiyolojik olayıdır. Kan akışındaki azalmaya tamamen tıkaçıcı bir trombüs veya tamamen tıkaçıcı olmayan bir trombüs neden olabilir. Mevcut iskemik değişiklik EKG ’de ST yükselmesi ile veya ST yükselmesi olmadan kendini gösterebilir. ST elevasyonu olmayan USAP ve Non-STYMI hastaları serum veya plazma kardiyak biyomarkerlarının (kardiyak troponin ) yüksekliğinin olup olmamasına bağlı olarak birbirinden ayrılır. Bu hastalarda geçici ST yükselmesi, devamlı veya geçici ST çökmesi, T dalgasında düzleşme veya negatifleşme görülebilirken tamamen normal EKG’de görülebilir. ST elevasyonu olan hastaların çoğunda iskemi veya kollateralizasyon süresine bağlı olarak, Q dalgalı MI gelişir. Ve bu hastalarda serum kardiyak troponini yüksek olarak saptanır. (Collet ve ark., 2021; Libby, 2022)

#### **2.2.1.1. Akut koroner sendrom patofizyolojisi**

AKS patogenezinde 4 farklı mekanizma rol alır. Bunlar:

- 1.Stabil olmayan aterosklerotik plağın dejenerasyonu
- 2.Koroner arterlerde vazokonstriksiyon

3.Aterosklerozun ilerlemesine bağlı epikardiyal koroner damarların ve damar içi stentlerin zamanla daralması

4.Oksijen sunum ve istek dengesinin istek lehine bozulması

Koroner arterlerdeki plağın dejenerasyonu; plağın yırtılması, erozyonu veya damar lümeninin içine kalsifik nodul uzanması sonucu ortaya çıkar. Epikardiyal arterlerde tamamen veya kısmi oklüzyona sebep olan aterosklerotik plak yırtılması AKS'ye neden olan en önemli mekanizmadır. Aterosklerotik plağın belirli anatomik özellikleri, rüptüre veya AKS 'ye neden olma olasılığını artırır. Bunlar; ince fibröz başlık, fazla sayıda inflamatuvar hücre ile doldurulmuş büyük bir lipid çekirdek, matriks metalloproteinaz fazlalılığı ve düz kas hücre eksikliğidir." Hassas plak "olarak adlandırılan bu plaklar anatomik olarak obstrüksiyona sebep olmayabilecekleri gibi trombozu tetikleyene kadar sessiz kalabilirler. (Makki ve ark., 2015)

Plak erozyonu; makrofaj aktivasyonu sonucu, endotel hücrelerinin damar duvarına yapışmasını engelleyen proteazların üretimi ile endotel hücre ölümüne neden olması sonucu ve/veya oksidatif stres veya aterom ilişkili aktive lökositten salgılanan MPO'nun bir ürünü olan hipokloroz asit nedeniyle başlayan endotel hücre apoptozisi sonucu oluşur. (Gallego, 2014) ESM fazlalığı, lipid içeriği ve inflamatuvar hücre içeriğinin az olması bu plakların başlıca özellikleridir. (Davies, 2000)

Plak dejenerasyonu sonucu, trombüs formasyonu oluşumunu sağlayan, trombosit ve koagülasyon kaskad aktivasyonuna neden olan subendotelyal kollajen açığa çıkar. Ayrıca aktive trombositlerden salınan adenosin difosfat (ADP) ve tromboksan A2 (TxA2), trombositlerin aktivasyonunun ve adezyonunun daha da artmasına neden olur. Bunun sonucunda trombosit ve fibrinlerden oluşan trombüsler meydana gelir. Oluşan trombusün distal embolizasyonu veya koroner oklüzyonu sonucu koroner mikro dolaşımda kan akışının azalmasına bağlı olarak miyokardiyal iskemi ortaya çıkar.

"Kalsifiye nodül ", lümene doğru çıkıntı yapan nodüler kalsifikasyonlar sonucu oluşan, plak dejenerasyonu ile ilişkilendirilen nadir görülen bir koroner tromboz sebebidir. Genellikle yaşı bireylerde ve kıvrımlı, aşırı kireçlenmiş arterlerde görülür. (Gallego ve ark., 2014)



### 2.2.1.2. Akut koroner sendrom risk faktörleri

Yapılan araştırmalar bir bireyde meydana gelen ateroskleroz olasılığını arttıran çevresel koşulların, biyolojik ajanların, hastalık ve genetik durumlarının tanımlanmasına yol açmıştır. Tanımlanan risk faktörleri değiştirilebilen veya tedavi edilebilen ve değiştirilemeyen risk faktörleri olmak üzere ikiye ayrılmaktadır. Ek olarak son zamanlarda yapılan araştırmalarda tanımı yapılan yeni risk faktörleri vardır. AKS risk faktörleri tablo 2.3' de gösterilmiştir.

**Tablo 2.3.** Akut Koroner Sendrom Risk Faktörleri

|             |                           |                    |
|-------------|---------------------------|--------------------|
| Cinsiyet    | Hipertansiyon             | CRP                |
| Yaş         | Diyabetes Mellitus        | Lipoprotein A(LpA) |
| İrk         | İnsülin Direnci           | Fibrinojen         |
| Aile Öyküsü | Sigara ve Alkol Kullanımı | Homosistein        |
| Menapoz     | Dislipidemi               |                    |
|             | Obezite                   |                    |
|             | Sedanter Yaşam            |                    |
|             | Depresyon                 |                    |

Değiştirilemeyen risk faktörleri:

Ateroskleroz gelişiminde değiştirilemeyen en önemli risk faktörü, yaştır. Kadınlarda 55, erkeklerde 45 yaş sonrası AKS gelişme riski artmaktadır. (Onat ve ark., ,2016) Erkeklerde 70 yaşına kadar kümülatif KAH riski %35 ve 90 yaşına kadar %49'dur. Kadınlar tipik olarak KAH'ı erkeklerden yaklaşık 10 yıl sonra geliştirirler ve kümülatif risk 70 ve 90 yaşlarında sırasıyla %24 ve %32'dir.(Scheuner, 2003) Koroner arter hastalığının erkeklerde daha erken ortaya çıkmasının nedeninin östrojenin kardiyoprotektif etkisi olduğu düşünülmektedir. Bu nedenle erken menapoz, kardiyovasküler hastalık riskini artırır. (Yadav ve ark., 2010)

Değiştirilebilir risk faktörleri

KAH için en önemli, bağımsız risk faktörlerinden bir tanesi sigara. Akut trombüs nedeniyle meydana gelen ani kardiyak ölümlerin üçte ikisini sigara içen bireyler

oluşturmaktadır. Bilinen KAH'ı olan kişilerin sigarayı bırakması, tekrarlayan Mİ ve kardiyak ölüm riskini %30- 50 oranında azaltır. (Abroug ve ark., 2020)

Hipertansiyon ateroskleroz için önemli risk faktörlerinden biridir. Renin-anjiyotensin sisteminin ana ürünü ve güçlü bir vazokonstriktör olan anjiyotensin II, protein sentezini ve düz kas hücre hipertrofisini artırır. Aynı zamanda düz kas lipoksijenaz aktivitesini de artırır, bu da inflamasyonu ve LDL oksidasyonunu artırarak aterogenezi hızlandırır. Yapılan çalışmalarda sistolik kan basıncındaki her 5 mmHg azalmanın kardiyovasküler hastalık geliştirme riskini %17 azalttığı gösterilmiştir. (Herrington ve ark., 2016)

Diyabetes mellitusun endotel disfonksiyonu ve inflamasyona sebep olarak ateroskleroza hızlandırdığı ve kardiyovasküler komplikasyonlarda rol oynadığı düşünülmektedir. Tipik olarak diyabeti olan hastalarda trigliserit değerleri yükselmekte, HDL düşmekte ve aterojenik küçük ve yoğun LDL kolesterol parçacıkları artmaktadır. Unstabil anjinası olan diyabetik hastaların koroner plaklarında makrofaj infiltrasyonunun ve trombüs oluşumunun arttığı gösterilmiştir. Yapılan son çalışmalara göre, 20 yıllık takipler sonucunda aterosklerotik KHVH gelişme oranının diyabetik hastalarda, diyabetik olmayanlara göre 2–3 kat artmıştır.

Dislipidemi ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli faktördür. Hiperkolesterolemide, ateroskleroz gelişiminde önemli olan ilk etken monosit kemotaksisi iken diğeri inflamasyondur. LDL ve okside LDL (oxLDL) gibi modifiye formları endotel ve altta yatan düz kas hücreleri üzerinde zararlı bir etkiye sahiptir. oxLDL oluşumundan sonra makrofajlar oxLDL'yi kontrolsüz şekilde hücre içine alarak köpük hücrelerini oluşturur. Köpük hücrelerinin birikmesi ve düz kas hücre kemotaksisinin ve profilerasyonunun artması sonucu intima kalınlaşır. Bunun sonucunda vazodilatatör mekanizma daha fazla bozulurken vazokonstriksiyon artar. Böylece aterosklerotik olaylar zinciri başlatılır. (Tetik ve Tanrıverdi, 2017) LDL yüksekliği kardiyovasküler hastalık riskinin değerlendirilmesinde en çok kullanılan parametredir. Medikal tedavi ile LDL 'yi 1 mmol/ L azaltmak, kardiyovasküler hastalık olay riskini %23 oranında azaltır. (Butany ve Maximilian, 2022)

Diğer risk faktörleri:

Aterosklerozdaki biyobelirteçler genellikle, enflamasyon, nörohormonlar, hemostaz, endotel disfonksiyonu ve lipid metabolizması dahil olmak üzere ateroskleroz patogenezinde önemli kabul edilen biyolojik olarak farklı yollarda veya süreçlerde bulunan spesifik moleküllerdir. Bu moleküller lipidler, inflamatuvar ajanlar, homosistein, fibrinojen, PAI-1 gibi moleküllerdir. Bunların içinde en kolay tespit edilebilen ve üzerinde çalışılan biyobelirteç CRP'dir. CRP aterosklerozun ilerlemesi sırasında aterogenezin erken evrelerinde saptanabilir hale gelir ve birikir. Endotelial NO üretimini inhibe ederek plak instabilitesine katkıda bulunduğu gibi trombosit aktivasyonunu arttırarak trombüs büyümesini indükler. (Badimon ve ark., 2018)

Birkaç çalışma, yüksek serum fibrinojen düzeylerinin KAH ile sıkı bir şekilde ilişkili olduğunu kanıtlamıştır. Fibrinojen, enflamasyon şiddetini arttırarak, aterosklerotik plak oluşumunu teşvik eden proinflamatuvar sitokinlerin üretimine yol açan trombosit aktivasyonunu ve damar duvar geçirgenliğini arttırarak aterosklerotik plak gelişimini kolaylaştırır. (Surma ve ark., 2021)

Lipoprotein-A (Lp-A) ve homosistein konsantrasyonu ile koroner kalp hastalığı gelişme riski arasında pozitif ilişkiler olduğu yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. LpA'nın trombozu, enflamasyonu ve köpük hücre oluşumunu destekleyebileceği, homosisteinin de kardiyovasküler endotelium ve düz kas hücreleri üzerindeki olumsuz etkileriyle kardiyovasküler hastalıklara aracılık ettiği bildirilmiştir. (Alam ve Ganguly, 2015)

### **2.3. ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü**

Dünya çapında, iskemik kalp hastalığı en sık görülen mortalite sebebidir ve görülme sıklığı giderek artmaktadır. Ek olarak, Avrupa'da son 30 yılda iskemik kalp hastalığı mortalitesinde genel bir azalma eğilimi olmuştur. Ülkeler arasında büyük farklılıklar olmakla birlikte, iskemik kalp hastalığı Avrupa'da yaklaşık 1,8 milyon yıllık ölümden ve tüm ölümlerin %20'sinden sorumludur. (Ibáñez ve ark., 2018) Türk erişkinler kalp hastalıkları ve risk faktörleri (TEKHARF) çalışmasında iskemik kalp hastalığının tüm ölümlerin %43'ünü oluşturduğu gösterilmiştir. (Onat, 2011)

STYMİ hastalarında mortalite, ileri yaş, Killip sınıfı, tedavi gecikmesi, tedavi stratejisi, STYMİ öyküsü, diyabetes mellitus, böbrek yetmezliği, sol ventrikül

ejeksiyon fraksiyonu (LVEF), hastalıklı koroner arter sayısı gibi birçok faktörden etkilenir. Son zamanlarda yapılan çalışmalar, reperfüzyon tedavisi, birincil perkütan koroner girişim (PKG), modern antitrombotik tedavi ve ikincil korumanın daha fazla kullanılmasına paralel olarak STYMI 'yi takiben akut ve uzun vadeli mortalitede bir düşüşü vurgulamış olsa da ölüm oranı önemli olmaya devam etmektedir.

STYMI'in ortaya çıkma ve genel sağkalım açısından cinsiyetler arasında farklılıklar olduğu bilinen bir gerçektir. Bu farklılıklar sadece biyolojik farklılıklara değil, aynı zamanda fiziksel aktivite veya diyet gibi yaşam tarzı alışkanlıkları da dahil olmak üzere sosyokültürel ve davranışsal yönlerle atfedilebilir. Cinsiyetler demografik olarak farklılık gösterir, kadınlar daha yaşlıdır ve STYMI sırasında daha fazla kardiyovasküler komorbiditeye sahiptir. Genel olarak, kadınlar erkeklerden daha kötü bir sonuca sahiptir, bu genellikle daha ileri yaş ve daha fazla olan komorbidite oranlarıyla açıklanır. (Fischer ve ark., 2022)

STYMI'in en sık sebebi önceden var olan bir aterosklerotik plağın rüptüre olması sonucu trombüs oluşması ve buna bağlı damar lümeninin tamamen veya tama yakın tıkanmasıdır. 20 dakikadan fazla koroner oklüzyon kardiyak miyositlerde geri dönüşümsüz hasara sebep olur. Bu tablo klinikte STYMI olarak tanımlanmaktadır. USAP ve NSTYMI gibi diğer AKS'lerden farklı olarak STYMI'da sorumlu koroner arter tam tıkalıdır ve nekroz transmuraldır. (Mehta ve ark., 2009)

### **2.3.1. ST Yükselmeli miyokard infarktüsü tanı yöntemleri**

#### **2.3.1.1. Klinik bulgular**

STYMI'in en spesifik ve en fazla görülen semptomu, sıkışma, yanma veya baskı tarzında olan substernal bölgede hissedilen göğüs ağrısıdır. Ağrı genelde 30 dakikadan uzun sürer, hatta bazen saatler sürebilir. Tanımlanan göğüs ağrısı dinlenmekle ve nitrogliserinle geçmediği gibi pozisyonla da değişmez. Sol omza, sol kola, boyna, çeneye, sırtta, epigastrik bölgeye yayılabilir. Sol kolda uyuşma ile de kendini gösterebilir. Özellikle yaşlı, kadın ve diyabeti olan hastalar; nefes darlığı, halsizlik, sersemlik, çarpıntı gibi atipik semptomlarla başvurabilirler. Mide bulantısı, kusma, şişkinlik hissi gibi gastrointestinal semptomlar özellikle inferior miyokard infarktüsü ile ilişkilidir. Miyokard infarktüsü ile gelen hastalarda yoğun ağrı sebebi ile ölüm

korkusu ve anksiyete hakimdir. Sempatik aktivasyona bağlı soğuk terleme veya solukluk görülebilir.

Fizik muayene, akut Mİ tanısında çok katkı sağlamaz ancak akut Mİ'ı taklit eden diğer hastalıkların dışlanması, risk sınıflandırılmasında ve akut Mİ'nin mekanik komplikasyonlarının değerlendirilmesinde oldukça önemlidir. İnferior MI ile başvuran hastalar bradikardik ve hipotansif olabilirken anterior Mİ ile gelen hastalarda hipertansiyon ve taşikardi hakimdir. Akciğer oskültasyonunda kreptan rallerin duyulması veya solunum seslerinin azalması, 3. veya 4. Kalp seslerinin duyulması, jugüler venöz dolgunluğun artması gibi kalp yetmezliği ve pulmoner ödem bulgularının saptanması klinik riski yüksek olan hastaları saptamada oldukça önemlidir. (Manual ve ark., 2018)

### 2.3.1.2. Elektrokardiyografi

STYMI tanısından şüphelenildiğinde, erken STYMI tanısını ve triyajını kolaylaştırmak amacıyla mümkün olan en kısa sürede 12 derivasyonlu bir EKG alınmalı ve yorumlanmalıdır. EKG şüpheliyse veya klinik MI şüphesini destekleyecek kanıt göstermiyorsa, EKG'ler tekrarlanmalı ve mümkünse önceki kayıtlarla karşılaştırılmalıdır. (Ibáñez ve ark., 2017) Akut Mİ' a bağlı EKG değişiklikleri tablo 2.4' de gösterilmiştir.

**Tablo 2.4.** Akut Miyokard İnfarktüsüne Bağlı EKG Değişiklikleri

---

**En az iki ardışık derivasyonda:**

---

- 40 yaş altı erkeklerde > 2,5 mm ST segment yükselmesi olması
  - 40 yaş üstü erkeklerde >2 mm ST segment yükselmesi olması
  - Kadınlarda V2-V3 derivasyonlarında  $\geq 1,5$  mm ve/ veya diğer derivasyonlarda, sol ventrikül hipertrofisi (LVH) veya sol dal bloğu (LBBB) yokluğunda  $\geq 1$  mm ST segment yükselmesi olması
- 

İnferior Mİ'lı hastalarda, eşlik eden sağ ventrikül enfarktüsünü belirlemek için sağ prekordiyal derivasyonların (V3-R ve V4-R) kaydedilmesi önerilir.

---

Posterior miyokard enfarktüsünde V1-V3 derivasyonlarında  $\geq 0,5$  mm ST çökmesine eşlik eden T dalga pozitifliği, V7-V9 derivasyonlarında  $\geq 0,5$  mm ST segment yükselmesi görülür.

---

---

aVR ve/veya V1 derivasyonlarında ST segment yükselmesi, sekiz veya daha fazla yüzey derivasyonunda  $\geq 1$  mm ST depresyonu sol ana koroner veya eşdeğeri lezyonu veya çok damar hastalığını düşündürür.

---

LBBB veya ventriküler pacemakerı olan hastalarda EKG ile STYMİ tanısı koymak daha zor olabilir. LBBB' de STYMİ tanısı koymada kullanılan Sgarbossa kriterleri tablo 2.5' de gösterilmiştir.

**Tablo 2.5. Sgarbossa Kriterleri**

---

**LBBB’de STYMİ tanısı koymada kullanılan Sgarbossa kriterleri:**

- pozitif QRS kompleksi olan derivasyonlarda aynı yönlü olan  $\geq 1$  mm ST segment yükselmesi (5 puan )
  - V1-V3 derivasyonlarında  $>1$  mm aynı yönlü ST çökmesi (3 puan)
  - Negatif QRS kompleksi olan derivasyonlarda  $> 5$  mm ters yönlü ST segment yükselmesi. (2 puan)
- Toplamda  $\geq 3$  puan miyokard infarktüsü tanısı koymak için %90 özgüllüğe sahiptir.

---

Kalp pili bulunan hastalarda,EKG LBBB özelliği gösterdiğinden STYMİ tanısı koymak için Sgarbossa kriterleri kullanılır.

---

AMİ şüphesi yüksek olan, LBBB’lu hastalar, LBBB tanısının daha önceden bilinip bilinmemesinden bağımsız olarak, STYMI hastaları ile benzer şekilde tedavi edilmelidir. (Collet ve ark., 2021)

### **2.3.1.3. Kardiyak biyobelirteçler**

#### **2.3.1.3.1 Miyogloblin**

Miyogloblin, kalp ve iskelet kas hücrelerinde bol miktarda bulunan, oksijen taşıyan, demir bağlayıcı bir proteindir. Düşük moleküler ağırlığı ve hızlı kinetiği sebebiyle akut olayın başlamasından sonraki erken dönemde, 30 dakikada, yükselir. Bu nedenle AMİ’de yükselen ilk belirteçtir. Tüm AMİ hastalarında 6-10 saat içinde yükselir. 12 saat içinde değeri maksimuma ulaşır. 24 saat içinde böbreklerden hızla uzaklaştırılır. (Aydın ve ark., 2019) Böbrek yetmezliği, nöromusküler bozukluklar, kas içi enjeksiyon, yorucu egzersiz gibi AMİ ile ilgili olmayan durumlarda da yükselebildiği için spesifikliğı oldukça düşüktür. Buna rağmen miyogloblin serum seviyesinin hızlı

kinetiği, reperfüzyon ve yeniden infarktüs teşhisi için belirteç olarak kullanılması açısından önemlidir. (Hasic ve ark., 2006)

#### **2.3.1.3.2. Kreatin Kinaz ve Kreatin Kinaz Miyokardiyal Band (CK ve CK-MB)**

CK, kreatin ve adenozin trifosfatın (ATP), kreatin fosfat ve ADP geri dönüşümlü dönüşümünü katalize eden bir enzimdir. CK, mitokondri ve kas hücrelerinde sitozolde bulunur. CK-BB, CK-MB, CK-MM olmak üzere üç izoenzimi vardır. CK-MM tüm dokularda bulunan baskın formdur. CK-BB; beyin, böbrek ve gastrointestinal sistemde bulunur. CK-MB kalp, iskelet kası, ince bağırsak, diyafram, rahim, dil ve prostatta bulunabilir. Miyokarddaki toplam CK'nın yaklaşık %20 si MB formundadır. Bu durum MB izoenziminin Mİ teşhisinde spesifikliğini arttırmış olsa da az miktarda diğer organlarda da olması Mİ tanısında kullanımını sınırlamaktadır. CK-MB, miyokardiyal hasardan 4-9 saat sonra artmaya başlar, 24 saat sonra en yüksek noktasına ulaşır ve 48-72 saat sonra normal seviyesine geri döner. Toplam CK ve CK-MB seviyeleri infarkt boyutu ile ilişkilidir ve prognozun önemli belirleyicileridir.

Yapılan bazı çalışmalarda CK-MB'nin dönüştüğü CK-MB<sub>2</sub>/ CK-MB<sub>1</sub> oranının > 1,5 olmasının ilk 6 saatte %91 duyarlılık ve özgüllükle AMİ tanısı koydurabileceğini göstermiştir. (Aydin ve ark., 2019)

CK-MB, kardiyak troponin ile karşılaştırıldığında, Mİ'dan sonra daha yüksek hızda bir düşüş gösterir bu nedenle miyokardiyal hasarın zamanlaması ve erken reinfarktüsün belirlenmesi için yarar sağlayabilir. (Libby, 2022)

Böbrek yetmezliği, maligniteler, pulmoner emboli, kas içi enjeksiyonlar, astım, iskelet kası yaralanmaları, astım, kalp dışı cerrahilerin çoğu CK-MB'de yanlış pozitif sonuçlara neden olur. (Maghamiour ve ark., 2014)

#### **2.3.1.3.3. Kardiyak Troponinler**

Günümüzde AMİ tanısında kullanılan en önemli kardiyak proteinler kardiyak troponinlerdir (cTn). cTn kompleksi kas kasılmasının düzenlenmesinde önemli bir rol oynar. Bu kompleks, kalsiyumu bağlayan cTn-C, aktomiyosinin ATPaz aktivitesini inhibe eden cTn-I ve aktomiyosin ile etkileşime giren cTn-T olmak üzere üç izoformdan oluşur. cTn-I ve cTn-T, yalnızca kalp kasında bulunur ve miyokardiyal

hasarın spesifik ve hassas biyobelirteçleri olduğu doğrulanmıştır. Klinik pratikte, geleneksel cTn yerine yüksek duyarlıklı cTn (hs-cTn) testleri önerilir. AMİ hastalarında hs-cTn 3-12 saat içinde artmaya başlar, 5-14 gün kadar devam eder. (Wang ve ark., 2020)

Troponinler, kardiyomiyosit hasarının kantitatif belirteçleridir ve AMİ olasılığı, cTn seviyesindeki artışla artar. Hastalar acil serviste test edildiğinde, hs-cTn testlerinin negatif prediktif değeri, AMİ dışlanması için > %95'tir. Bu test 3 saat sonra tekrarlanırsa, negatif prediktif değeri yaklaşık %100'e yükselir. Bu nedenle hs-cTn, AMİ'nün daha erken dışlanmasını kolaylaştırarak, acil serviste kalış süresinin kısılmasına ve AMİ tanısı alan hastalar için daha erken tedaviye olanak sağlayarak daha iyi sonuçlar sağlar.

Yüksek troponin düzeyleri miyokardiyal hasarı yansıtmakla beraber etiyolojiyi aydınlatmaz. AMİ dışında troponin yükselmesine sebep olan birçok neden vardır. Bunlar Tablo 2.6'da özetlenmiştir.

**Tablo 2.6. AMİ Dışında Troponin Yüksekliğinin Diğer Nedenleri**

|                                      |                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Oksijen arz/talep uyumsuzluğu</b> | Tasi/bradikardiler, hipertansif kriz, anemi, hipovolemi, hipotansiyon, hipertrofik kardiyomiyopati, yorucu egzersiz, aort diseksiyonu veya aort kapak hastalığı                                                      |
| <b>Doğrudan miyokardiyal hasar</b>   | Kardiyak kontüzyon, kardiyak prosedürler (kardiyoversiyon, kardiyak pacing, ablasyon, biyopsi) kemoterapi, miyokardit, perikardit, kardiyak infiltratif hastalıklar (amiloidoz, sarkoidoz) kardiyak transplantasyonu |
| <b>Plazmada troponin birikimi</b>    | Akut veya kronik böbrek yetmezliği                                                                                                                                                                                   |
| <b>Sistemik süreçler</b>             | Sepsis, sistemik inflamatuvar süreçler, yanıklar, hipotiroidizm, nöbetler, intraserebral kanama, inme                                                                                                                |

Yüksek özgüllüğü korumak için, akut hs-cTn yükselmesini kronik olandan ayırt etmek önemlidir. hs-cTn yükselmesinin akut nedenleri, hs-cTn 'de önemli bir artış veya düşüş ile ilişkilidir. Akut kardiyomiyosit hasarı, AMİ, şok, miyokardit, pulmoner



emboli, stres kardiyomiyopatide ani troponin salınımı olur iken yapısal kalp hastalığı olan hastalarda hs-cTn'nin 99. persentilde veya üzerinde, önemli bir artış veya düşüş olmaksızın kronik, stabil yükselmeleri yaygındır. Bu, sol ventrikül hipertrofisi, kalp kapak hastalığı, stabil konjestif kalp yetmezliği, pulmoner hipertansiyon, stabil anjina veya klinik olarak stabil kardiyomiyopatinin diğer formları olan hastalarda gözlenmiştir. (Garg ve ark., 2017)

### **2.3.2. ST Yükselmeli miyokard infarktüsünde sirkadiyen ritim**

Tüm türler, ortamdaki günlük değişikliklere en iyi şekilde uyacak biçimde davranışlar düzenler ve bu da aydınlık/karanlık döngüsünü izleyen belirgin aktivite/dinlenme döngülerine yol açar. Beyin, otonom sinir sistemi, kalp ve damarlardaki endojen, yaklaşık 24 saatlik sirkadiyen ritimler, bu beklenen davranışsal döngüler sırasında kardiyovasküler sistemi optimal işlev için hazırlar. Bununla birlikte, kardiyovasküler sirkadiyen ritimler, iki ucu keskin bir bıçak olabilir. Sabah verilen normal güçlendirilmiş yanıtlar, uykudan aktiviteye geçişe yardımcı olabilir, ancak bu tür abartılı yanıtlar, olumsuz kardiyovasküler olaylara duyarlı bireylerde potansiyel olarak tehlikelidir. Gerçekten de inme, miyokard infarktüsü ile ani kardiyak ölüm olaylarının hepsinin günlük kalıpları vardır ve en sık olarak sabahları görülür. Ayrıca sirkadiyen saatin kronik olarak bozulması, gece vardiyasında olduğu gibi, artmış kardiyovasküler riske katkıda bulunur. (Thosar ve ark., 2018) İnsanlarda gündüz ve gecenin farklı saatlerinde değerlendirilen kan basıncı, kalp hızı gibi kardiyovasküler değişkenlerin (Degaute ve ark.,1991) ayrıca dolaşımdaki katekolaminler, (Deegan ve Turton, 1974) kan pıhtılaşma belirteçleri (Angleton ve ark., 1989) ve vasküler endotel fonksiyonu (Otto, 2004) gibi diğer değişkenlerin bir gece/gündüz modeline sahip olduğu bulunmuştur. Tipik sabah davranışları (örneğin, uykudan uyanma, gece boyunca uzandıktan sonra ani duruş değişikliği, artan aktivite, psikolojik stres) sempatik tonusta, vazokonstriksiyonda, perifer arter direncinde, kalp hızı ve kan basıncında, trombosit agregasyonunda artışa neden olurken, trombolitik aktivitede azalmaya ve parasempatik tonus ve vasküler endotel fonksiyonunda bozulmaya neden olur. Sabahları yapılan bu tür kardiyovasküler değişiklikler, sağlıklı bireylerde avantajlı olabilir, ancak duyarlı kişilerde olumsuz bir kardiyovasküler olayı hızlandırmayla ilişkilendirilebilir. (Thosar ve ark., 2018)

Plazma epinefrin, norepinefrin, kortizol, kardiyak vagal tonus ve kalp hızı gibi kan basıncı düzenleyicileri de sirkadiyen ritimler sergiler. (Burgess ve ark., 1997)

Gündüz ve gece saatlerinde olan trombosit aktivasyonu ve fibrinolizin dinamik dengesi, sabah saatlerindeki tıkaçıcı trombüs için artmış riske katkı sağlayabilir. Örneğin, en yüksek trombosit agregasyonu ve en yüksek PAI-1 konsantrasyonu sabahları meydana gelir. Bu da sirkadiyen saatin sabahları fibrinolitik aktiviteyi azaltmada rolü olduğunu düşündürür. (Tofler, 1987) Sirkadiyen ritmin, trombosit agregasyon yolunun son kısmı olan GPIIb -IIIa ile trombosit aktivasyonu üzerinde de etkileri vardır. (Scheer, 2011) Bu nedenlerle sabahları artan pıhtılaşma, olumsuz kardiyovasküler olay riskini arttırabilir.

İnsanlarda vasküler endotel fonksiyonu sabahları nispeten bozulur ve bu durum potansiyel olarak sabahları olumsuz kardiyovasküler olaylarda artışa neden olur. (Etsuda, 1999)

Sirkadiyen saatin tekrarlanan değişmesi (örneğin, gece vardiyası) sağlığa zararlıdır. Vardiyalı çalışma, kardiyak hastalıklar da dahil olmak üzere birçok kronik hastalık için bağımsız bir risk faktörüdür. (Knutsson ve ark., 1986) İnsanlarda, davranışların ve sirkadiyen saatin geçici olarak yanlış ayarlanması inflamasyonu arttırır ve glukoz regülasyonunu bozar. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıkla potansiyel ilgisi vardır. (Morris ve ark., 2016)

### 3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

#### 3.1 Çalışma Popülasyonu

Çalışmaya başlamadan önce çalışmanın protokolü Dünya Tıp Birliği Helsinki Bildirgesi ışığında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu tarafından gözden geçirildi ve 07.05.2021 tarihinde onaylandı. (ETİK KURUL NO: E-16214662-050.01.04-28531-92) Çalışma kesitsel, tanımlayıcı bir çalışma olarak planlandı. Nisan 2021 – Haziran 2022 tarihleri arasında Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran ve dahil edilme kriterlerini karşılayıp STYMİ tanısı ile primer PKG yapılan 88 hasta çalışmaya dahil edildi.

2017 ESC STYMİ kılavuzuna göre, en az iki ardışık derivasyonda, V2-3 derivasyonunda ST segmentleri 40 yaş altı erkeklerde  $>2,5\text{mm}$ , 40 yaş üzeri erkeklerde  $>2\text{ mm}$  olması, kadınlarda ST segment yükselmesinin  $>1,5\text{ mm}$  olması ve/veya diğer derivasyonlarda  $>1\text{ mm}$  olması, inferior miyokart infarktüsünde V3R ve V4R derivasyonlarında ST elevasyonu olması ve posterior miyokart infarktüsünde V1-3 derivasyonlarında ST depresyonu, V7-9 derivasyonlarında  $>0,5\text{ mm}$  ST segment yükselmesi olması STYMİ tanısını koymada EKG kriterleri olarak belirlendi. (Ibáñez ve ark., 2017)

#### Çalışmaya dahil edilme kriterleri:

- 1) 18 yaş üstü ve 75 yaş altındaki hastalar
- 2) 2017 ESC kılavuzuna göre STYMİ tanısı konan ve primer perkütan girişim yapılan hastalar

#### Çalışmadan dışlama kriterleri:

- 1) 18 yaş altındaki ve 75 yaş üstündeki hastalar
- 2) Kronik karaciğer hastalığı olanlar
- 3) Akut böbrek yetmezliği olanlar
- 4) Kronik böbrek yetmezliği olanlar

- 5) Malnutriyonu olanlar
- 6) Malignitesi olanlar
- 7) Aktif kanaması olan hastalar
- 8) Kronik inflamatuvar hastalığı olanlar (Sistemik lupus eritematosus, Romatoid artrit, Crohn hastalığı, Ülseratif kolit vb.)
- 9) Akut ciddi enfeksiyöz hastalığı olanlar
- 10) Daha önce koroner arter hastalık ve kalp yetersizliği tanısı konmuş hastalar
- 11) Başka bir nedenle antiagregan, antikoagülan, antiinflamatuvar ve statin tedavisi alan hastalar

### 3.2. Yöntem

Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne başvuran STYMİ tanısı alan hastalara zaman kaybedilmeden ve sıklıkla transport sürecinde çalışmaya ilişkin bilgi verildi ve onamları alındı. Onamları alınan hastalar PKG yapılmak amacıyla kateter laboratuvarına alındı. Hastaların tümüne başlangıçta 300 mg asetil salisilik asit, 180 mg tikagrelor (tikagrelor kontrendike ise 600 mg klopidoğrel), 5000 IU UFH verildi. Miyokart enfarktüsüne sebep olan total tıkalı arterde tel veya balon sonrası kan akımı sağlandığında, işlem girişim yerinden (radyal veya femoral) yaklaşık 5 mL arteriyel kan alındı. MPO, MMP-1, NE, hs-CRP seviyeleri ölçümü için antikoagülansuz tüplere alınan örnekler, pıhtılaşma süreci tamamlandıktan sonra 3000 RPM'de 15 dakika santrifüje edilerek serumlarına ayrıldı. Örnekler porsiyonlanıp çalışma gününe kadar -80 °C'de muhafaza edildi. Numuneler, Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Biyokimya Laboratuvarında ELISA yöntemi ile çalışıldı.

Hastalar PKG yapıldıktan sonra Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde takip edildi. İşlem sonrası takipleri ve tetkikleri Koroner Yoğun Bakım Ünitesinde hastalar monitörize takip edilirken gerçekleştirildi. Hastalardan detaylı anamnez alındı. Fizik muayeneleri yapıldı. Rutin laboratuvar tetkikleri alındı. Hastaların yaş, cinsiyet, sigara içme durumları, KAH, hipertansiyon, diyabet varlığı, kullandıkları ilaçlar, boy ve kiloları kaydedildi. Hastanın göğüs ağrısının ne zaman başladığı, semptomunun ne kadar sürdüğü, ağrının kaçınıcı saat veya dakikasında acile başvurduğu sorgulandı.

### 3.3. Tanımlamalar

Koroner arter hastalığı, herhangi bir nedenle daha öncesinden yapılan koroner anjiyografisinde koroner arterlerde %50 ve üzeri darlık olan olgular şeklinde belirlendi.

Hastalarda LDL kolesterol seviyesinin 55 mg/dL'nin üzerinde olması ya da hastanın lipit düşürücü ilaç kullanması HL olarak tanımlandı.

Diyabetes mellitus, hastanın insülin ya da oral antidiyabetiklerle tedavi altında olması ya da açlık plazma glukozunun 126 mg/dL'nin üzerinde olması, oral glukoz yükleme testinde ikinci saat kan şekerinin 200 mg/dL'nin üzerinde olması, HbA1C değerinin %6,5'un üzerinde olması olarak tanımlandı.

Kronik böbrek hastalığı, glomerüler filtrasyon hızının (GFR) 60 mg/dL'nin altında olması ya da hastanın rutin hemodiyaliz programında olması olarak tanımlandı.

Son dönem böbrek yetmezliği, GFR'nin 15 mg/dL'nin altında olması ya da hastanın rutin hemodiyaliz programında olması olarak tanımlandı.

Sigara maruziyeti, halen sigara kullanan, daha öncesinde kullanmış bırakmış bütün hastalar şeklinde belirlendi.

Hipertansiyon, poliklinik kontrollerinde kan basıncı 140/90 mm Hg üzerinde seyreden ya da antihipertansif ilaç kullanımı olan olgular şeklinde tanımlandı.

### 3.4. İstatiksel Yöntem

Veriler IBM SPSS V23 ile analiz edildi. Normal dağılıma uygunluk Shapiro-Wilk Testi ile incelendi. İkili gruplarda normal dağılıma uymayan parametrelerin karşılaştırılmasında Mann Whitney U Testi kullanıldı. Üç ve üzeri gruplarda normal dağılıma uymayan parametrelerin karşılaştırılmasında Kruskal Wallis Testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Pearson Ki-Kare Testi kullanıldı ve çoklu karşılaştırmalar Bonferroni Düzeltmeli Z Testi ile yapıldı. Analiz sonuçları kategorik değişkenler için frekans (yüzde) şeklinde, nicel değişkenler için ortalama  $\pm$  standart sapma ve ortanca (minimum – maksimum) şeklinde sunuldu. Önem düzeyi  $p < 0,050$  olarak alındı.

#### 4. BULGULAR

88 hastanın dahil edildiği çalışmada yas ortalaması gece grubunda  $54,11 \pm 9,32$  iken gündüz grubunda  $54,25 \pm 9,70$  olarak hesaplanmıştır. Gece grubundaki hastaların %22,7 si kadın, %77,3'ü erkek, gündüz grubundaki hastaların %29,5'i kadın, %70,5'i erkek olarak hesaplanmıştır. Gece grubunda, hastaların %52,3'ünde hipertansiyon, %27,3'ünde diyabet, %61,4'ünde sigara kullanma, %56,8'inde hiperlipidemi öyküsü saptanmış iken, gündüz grubundaki hastaların %47,7'sinde hipertansiyon, %22,7'ünde diyabet, %70,5'inde sigara kullanma, %75'inde hiperlipidemi öyküsü saptanmıştır. Çalışmaya katılan hastaların klinik özellikleri tablo 4.1' de gösterilmiştir.

Gece grubunda ortalama hs-CRP değeri 5,7 iken gündüz grubunda 5,4 olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortalama hs-CRP değerleri gruplara göre farklılık göstermemektedir ( $p=0,370$ ). Gruplara göre ortalama MPO değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0,280$ ). Gece grubunda ortalama değer 4,1 iken gündüz grubunda 4,4 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre ortalama NE değerleri arasında istatistiksel olarak fark olmadığı tespit edilmiştir ( $p=0,854$ ). Gece grubunda ortalama değer 14,1 iken gündüz grubunda 13,4 olarak elde edilmiştir. Gece grubunda ortalama MMP-1 değeri 6,8 iken gündüz grubunda 7,5 olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortalama MMP-1 değerleri gece ve gündüz gruplarında farklılık göstermemektedir ( $p=0,203$ ). Gündüz (08.00-20.00) ve gece (20.00-08.00) olarak ayrılan gruplarda parametrelerin karşılaştırılması tablo 4.2' de gösterilmiş olup bu gruplar arasında ölçülen biyobelirteçler şekil 4.1' de şematize edilmiştir.

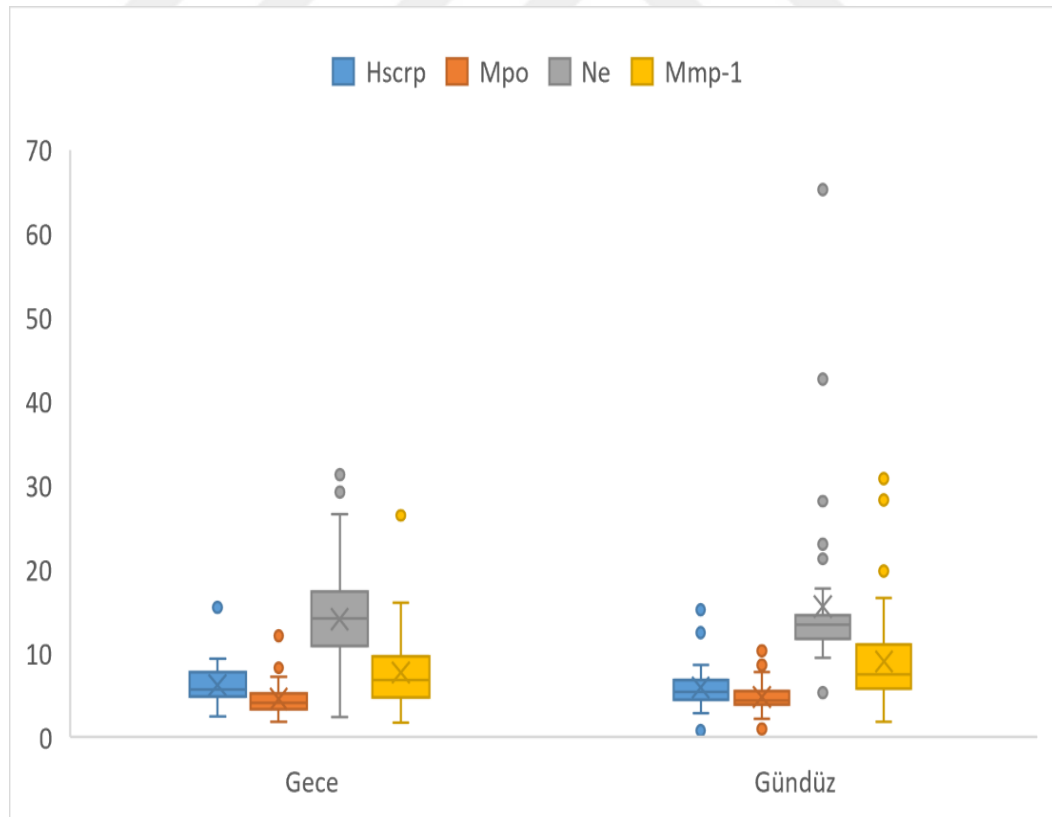
**Tablo 4.1.** Hastaların klinik özellikleri

|                         | <b>Grup Gece<br/>(n=44)</b> | <b>Grup Gündüz<br/>(n=44)</b> | <b>P değeri</b> |
|-------------------------|-----------------------------|-------------------------------|-----------------|
| <b>Yaş</b>              | 54,11 ± 9,32                | 54,25± 9,70                   | 0,947           |
| <b>Cinsiyet</b>         |                             |                               |                 |
| <b>K</b>                | 10 (22,7)                   | 13 (29,5)                     | 0,467           |
| <b>E</b>                | 34 (77,3)                   | 31 (70,5)                     |                 |
| <b>HT</b>               | 23 (52,3)                   | 21 (47,7)                     | 0,670           |
| <b>DM</b>               | 12 (27,3)                   | 10 (22,7)                     | 0,622           |
| <b>Sigara</b>           | 27 (61,4)                   | 31 (70,5)                     | 0,368           |
| <b>HL</b>               | 25 (56,8)                   | 33 (75,0)                     | 0,072           |
| <b>SVH</b>              | 0 (0)                       | 1 (2,3)                       | 1,000           |
| <b>PAH</b>              | -                           | -                             |                 |
| <b>Anterior MI</b>      | 14 (31,8)                   | 13 (29,5)                     | 0,817           |
| <b>Anterolateral MI</b> | 1 (2,3)                     | 6 (13,6)                      | 0,110           |
| <b>Posterior MI</b>     | 4 (9,1)                     | 6 (13,6)                      | 0,739           |
| <b>Lateral MI</b>       | 3 (7,0)                     | 3 (7,0)                       | 0,977           |
| <b>Kulprit Lezyon</b>   |                             |                               |                 |
| <b>Cx</b>               | 9 (20,5)                    | 8 (18,2)                      |                 |
| <b>LAD</b>              | 14 (31,8)                   | 16 (36,4)                     |                 |
| <b>LAD-CX</b>           | -                           | 1 (2,3)                       | 0,618           |
| <b>LAD-RCA</b>          | 1 (2,3)                     | -                             |                 |
| <b>LMCA-LAD-</b>        | -                           | 1 (2,3)                       |                 |
| <b>CX</b>               | 20 (45,5)                   | 17 (38,6)                     |                 |
| <b>RCA</b>              | -                           | 1 (2,3)                       |                 |
| <b>RCA-CX</b>           |                             |                               |                 |

**Tablo 4.2.** Gruplara göre parametrelerin karşılaştırılması

|       | Gece (20.00-08.00) |                      | Gündüz (08.00-20.00) |                      | Test İst.* | p     |
|-------|--------------------|----------------------|----------------------|----------------------|------------|-------|
|       | Ortalama $\pm$ SS  | Ortanca (Min - Maks) | Ortalama $\pm$ SS    | Ortanca (Min - Maks) |            |       |
| HSCRp | 6,2 $\pm$ 2,2      | 5,7 (2,5- 15,5)      | 5,9 $\pm$ 2,3        | 5,4 (0,8- 15,2)      | 1076,000   | 0,370 |
| MPO   | 4,5 $\pm$ 1,9      | 4,1 (1,8- 12,1)      | 4,8 $\pm$ 1,9        | 4,4 (1- 10,8)        | 838,000    | 0,280 |
| NE    | 14,1 $\pm$ 6,2     | 14,1 (2,4- 31,3)     | 15,6 $\pm$ 9,6       | 13,4 (5,3- 65,3)     | 990,500    | 0,854 |
| MMP-1 | 7,7 $\pm$ 4,8      | 6,8 (1,8- 26,4)      | 9 $\pm$ 5,9          | 7,5 (1,8- 30,8)      | 815,000    | 0,203 |

\*Mann Whitney U testi

**Şekil 4.1.** Gece ve Gündüz Saatlerine Göre Biyobelitelerinin Dağılımı

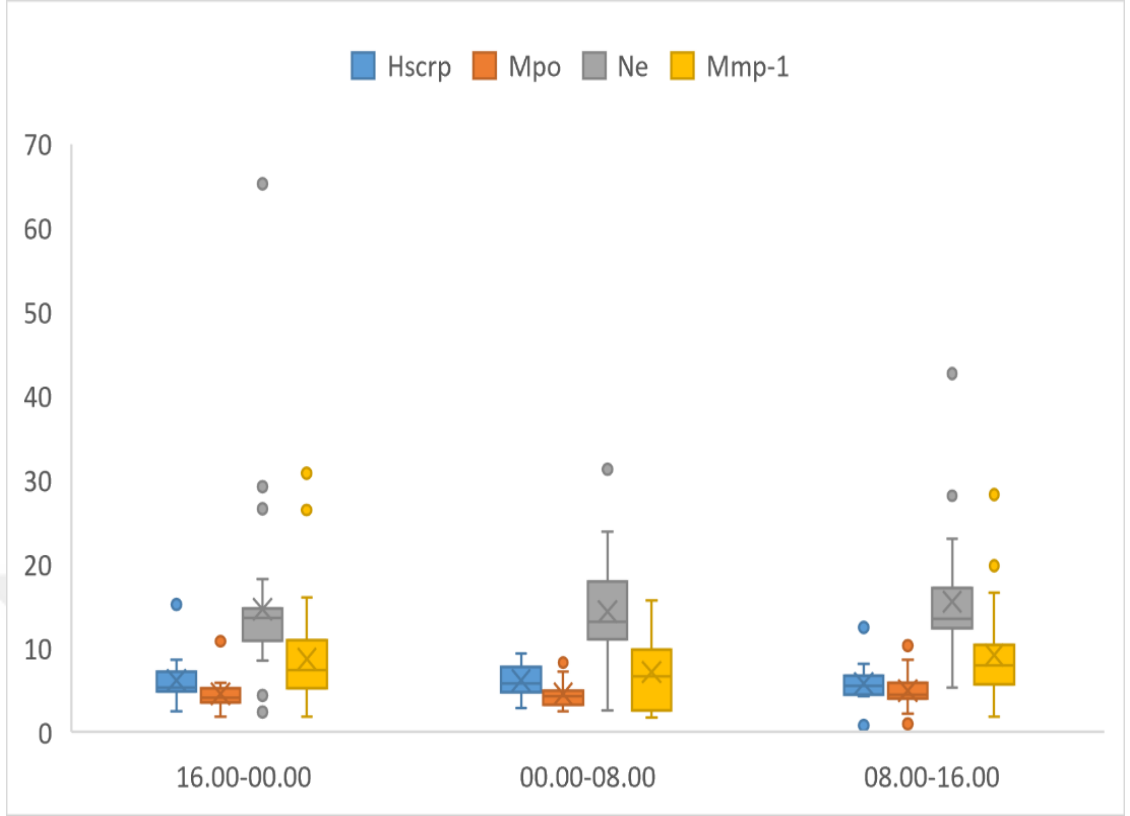


Gruplara göre hs-CRP ortanca değerleri farklılık göstermemektedir ( $p=0,640$ ). 08.00-16.00 saatleri arasında hs-CRP ortanca değeri 5,48 iken 16.00-00.00 saatleri arasında ortanca değer 5,34, 00.00-08.00 saatleri arasında ortanca değer 5,81 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre MPO ortanca değerleri farklılık göstermemektedir ( $p=0,402$ ). 08.00-16.00 saatleri arasında MPO ortanca değeri 4,51 iken 16.00-00.00 saatleri arasında ortanca değer 4,09, 00.00-08.00 saatleri arasında ortanca değer 4,26 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre NE ortanca değerleri farklılık göstermemektedir ( $p=0,626$ ). 08.00-16.00 saatleri arasında NE ortanca değeri 13,55 iken 16.00-00.00 saatleri arasında ortanca değer 13,64, 00.00-08.00 saatleri arasında ortanca değer 13,17 olarak elde edilmiştir. Gruplara göre MMP-1 ortanca değerleri farklılık göstermemektedir ( $p=0,332$ ). 08.00-16.00 saatleri arasında MMP-1 ortanca değeri 7,98 iken 16.00-00.00 saatleri arasında ortanca değer 7,42, 00.00-08.00 saatleri arasında ortanca değer 6,62 olarak elde edilmiştir. 08.00-16.00, 16.00-00.00, 00.00-08.00 olarak ayrılan gruplarda parametrelerin karşılaştırılması tablo 4.3' de gösterilmiş olup bu gruplar arasında ölçülen biyobelirteçler şekil 4.2' de şematize edilmiştir.

**Tablo 4.3.** Gruplara göre parametrelerin karşılaştırılması

|        | 08.00-16.00      |                      | 16.00-00.00       |                     | 00.00-08.00      |                      | Test İst. | p     |
|--------|------------------|----------------------|-------------------|---------------------|------------------|----------------------|-----------|-------|
|        | Ortalama + SS    | Ortanca (Min - Maks) | Ortalama + SS     | Ortanca (Min- Maks) | Ortalama + SS    | Ortanca (Min - Maks) |           |       |
| HSC RP | 5,78 $\pm$ 2,02  | 5,48 (0,81- 12,44)   | 6,18 $\pm$ 2,79   | 5,34 (2,49- 15,48)  | 6,15 $\pm$ 1,72  | 5,81 (2,89- 9,4)     | 0,894     | 0,640 |
| MPO    | 4,95 $\pm$ 1,96  | 4,51 (0,95- 10,33)   | 4,55 $\pm$ 1,99   | 4,09 (1,85- 12,09)  | 4,58 $\pm$ 1,68  | 4,26 (2,5- 9,39)     | 1,821     | 0,402 |
| NE     | 15,52 $\pm$ 7,14 | 13,55 (5,28- 42,65)  | 14,62 $\pm$ 10,03 | 13,64 (2,4- 65,27)  | 14,35 $\pm$ 5,79 | 13,17 (2,56- 31,28)  | 0,935     | 0,626 |
| MMP -1 | 9,17 $\pm$ 5,63  | 7,98 (1,87- 28,29)   | 8,72 $\pm$ 5,91   | 7,42 (1,83- 30,81)  | 7,13 $\pm$ 4,27  | 6,62 (1,76- 15,71)   | 2,205     | 0,332 |

\*Kruskall-Wallis H testi

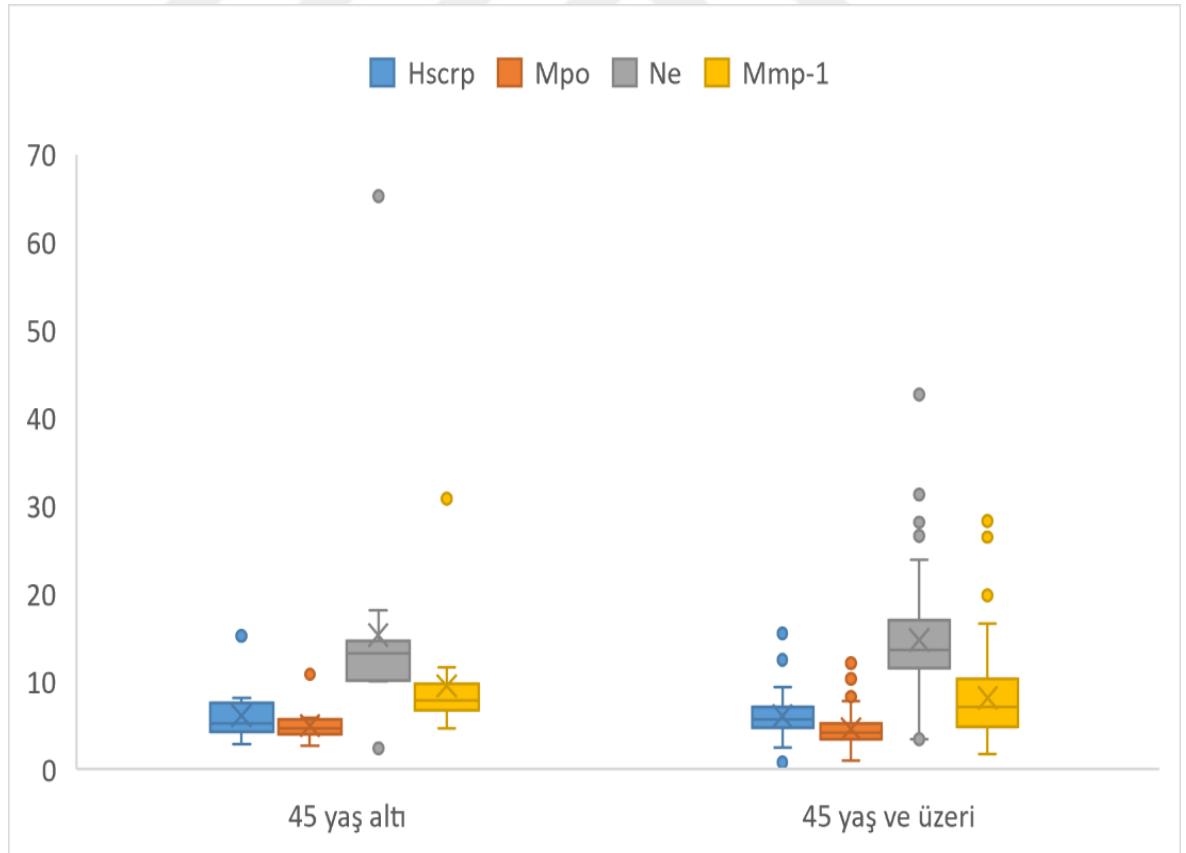


**Şekil 4.2.** Belirlenen Saat Aralıklarında Ölçülen Biyobelirteçler

45 yaş altında olanların ortalanca hs-CRP değeri 5,2 iken 45 yaş ve üzeri olanlarda bu değer 5,7 olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortalanca değerler yaş kategorilerine göre farklılık göstermemektedir ( $p=0,484$ ). 45 yaş altında olanların ortalanca MPO değeri 4,7 iken 45 yaş ve üzeri olanlarda bu değer 4,2 olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortalanca değerler yaş kategorilerine göre farklılık göstermemektedir ( $p=0,282$ ). 45 yaş altında olanların ortalanca NLE değeri 13,2 iken 45 yaş ve üzeri olanlarda bu değer 13,6 olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortalanca değerler yaş kategorilerine göre farklılık göstermemektedir ( $p=0,329$ ). 45 yaş altında olanların ortalanca MMP-1 değeri 7,9 iken 45 yaş ve üzerinde olanlarda bu değer 7,1 olarak elde edilmiştir. Elde edilen ortalanca MMP-1 değerleri yaş kategorilerine göre farklılık göstermemektedir ( $p=0,277$ ). Yaş kategorilerine göre yapılan karşılaştırmalar tablo 4.4' de gösterilmiş olup 45 yaş altı ve üstü hastalar arasında mevcut biyobelirteçlerin dağılımı şekil 4.3'de şematize edilmiştir.

**Tablo 4.4.** Yaş kategorilerine göre karşılaştırmalar

|        | 45 yaş altı     |                        | 45 yaş ve üzeri |                        | Test İst. * | p     |
|--------|-----------------|------------------------|-----------------|------------------------|-------------|-------|
|        | Ortalama<br>±SS | Ortanca (Min-<br>Maks) | Ortalama<br>±SS | Ortanca (Min-<br>Maks) |             |       |
| HSCRIP | 6,1 ±2,9        | 5,2 (2,9- 15,2)        | 6 ±2,1          | 5,7 (0,8- 15,5)        | 484,000     | 0,484 |
| MPO    | 5 ±1,9          | 4,7 (2,7- 10,8)        | 4,6 ±1,9        | 4,2 (1- 12,1)          | 645,000     | 0,282 |
| NE     | 15,3 ±<br>14,5  | 13,2 (2,4- 65,3)       | 14,7 ±6,1       | 13,6 (3,4- 42,7)       | 459,000     | 0,329 |
| MMP-1  | 9,5 ±6,2        | 7,9 (4,6- 30,8)        | 8,2 ±5,2        | 7,1 (1,8- 28,3)        | 646,000     | 0,277 |



**Şekil 4.3.** 45 Yaş Altı ve Üstü Hastalarda Biyobelirteçlerin Dağılımı

## 5. TARTIŞMA VE SONUÇ

Çalışmamızda STYMİ ile başvuran ve sirkadiyen dağılıma göre gece ve gündüz olarak gruplandırılan hastalar arasında koroner plağın destabilizasyonuna katkıda bulunarak plak yırtılmasına neden olduğu kanıtlanmış biyobelirteçler (MMP-1, MPO, hs-CRP, NE) arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır. KAH olasılığını arttıran hipertansiyon, diyabet, hiperlipidemi gibi risk faktörlerine sahip hasta grupları arasında aynı biyobelirteçler çalışılmış olup bu gruplar arasında da anlamlı bir farklılık bulunamamıştır. Çalışmamız sirkadiyen dağılıma göre gruplandırılan hastalar arasında plak patofizyolojisindeki farkı inceleyen literatürde bilinen ilk çalışmadır.

Miyokardiyal hücre hasarı trombosit aktivasyonu, polimorfonükleer nötrofillerin aktivasyonu ve inflamasyon ile ilişkilidir. Polimorfonükleer notrofiller MPO'yu dolaşıma salarak AKS hastalarında daha yüksek MPO düzeyine neden olur. (Buffon ve ark., 2002; Jaremove ark., 2000) MPO, MMP'leri aktive ederek (Fu ve ark., 2001) ve MMP inhibitörlerini devre dışı bırakarak (Shabani ve ark., 1998) plak fibröz başlığının zayıflamasını destekler, böylece plak rüptürüne yatkınlık artar. MPO, LDL kolesterol oksidasyonunu arttırmanın yanı sıra, koroner damar dilatasyonunu bozan ve kardiyak iskemiye kötüleştiren endotel kaynaklı NO biyoyararlanımını sınırlayarak koroner aterosklerotik plağı destabilize eder. Çok sayıda birincil çalışma, dolaşımdaki MPO konsantrasyonunun KAH ile ilişkisini araştırmıştır. Değerlendirilen 20 çalışmadan 15 'i yüksek MPO protein konsantrasyonu ile KAH varlığı ve/veya şiddeti arasında pozitif bir ilişki bulurken, beş çalışma hiçbir ilişki bulamamıştır. Zhang ve ark. koroner anjiyografi ile teşhis edilen ve önceki MI, önceki perkütan koroner girişim (PCI) veya en az bir koroner arterde >%50 darlık olarak tanımlanan KAH varlığı ile plazma MPO arasında pozitif bir ilişki bildiren ilk kişilerdi. (Zhang ve ark., 2001) Kaya ve arkadaşları, STYMİ ile gelen 73 hastada plazma MPO'sunun yaş ve cinsiyet olarak eşleştirilmiş sağlıklı kontrole göre anlamlı derecede yüksek olduğunu gözlemlemiştir. (Kaya ve ark., 2012) Bu çalışmalar MPO'yu ölçmek için venöz kan toplamıştır. KAH patolojisindeki potansiyel olarak önemli rolü göz önüne alındığında, MPO'nun akut yükselmeleri, plak yırtılmasından hemen önce nötrofillerin ve makrofajların aktivasyonunu temsil edebilir. (Teng ve ark., 2017) Goldmann ve ark.

akut Mİ 'lı hastalarda semptomların başlamasından iki saat sonra ve muhtemelen miyokard hasarı meydana gelmeden önce bile MPO'nun büyük ölçüde yükseldiğini gözlemlediler. (Goldmann ve ark., 2009) Mevcut çalışmalara dayanarak, vücudun sirkadiyen ritim özeliğine bağlı olarak özellikle sabaha karşı artmış olan plak yırtılma olasılığını kandaki MPO aktivitesi ile göstermeyi hedefledik. Fakat gündüz (08.00-20.00) ve gece (20.00-08.00) saatleri arasında gelen STYMİ hastaları arasında MPO düzeylerinde anlamlı bir fark saptayamadık. Bunun üzerine hasta gruplarını 08.00-16.00, 16.00- 00.00 ve 00.00-08.00 olarak ayırdık ve bu gruplar arasındaki MPO seviyeleri karşılaştırdık. Fakat anlamlı bir sonuç elde edemedik. Sonuçların anlamlı çıkmamasının sebeplerinden bir tanesi hasta sayısının yetersizliği olabilir. Ek olarak, MPO seviyesi STYMİ'dan hemen sonra önemli ölçüde daha yüksek olduğundan, hastanın hastaneye başvuru süresine göre değişen numune toplanma zamanlaması değişken sonuçlarda rol oynayabilir. Aynı zamanda MPO 'nun aterosklerotik plak spesifik olmaması nedeniyle vücutta herhangi bir yerde bilinmeyen nötrofil ve makrofaj aktivitesini gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda incelediğimiz bir diğer parametre olan MMP-1, plak destabilizasyonunda yer alan, özellikle tip 1 ve 3 kollajeni parçalayan, enflamatuar uyaranlara yanıt olarak makrofaj, VDKH ve endotel hücrelerinden salınan bir enzimdir. MMP-1 ve MMP-9, özellikle aterosklerotik plakların hassas omuz bölgelerinde ve köpük hücre oluşum alanlarında saptanır. (Acemi, 2008; Sukhova ve ark., 1999) Birkaç çalışma, MMP aşırı üretiminin, plak rüptürüne yatkın olan aterosklerotik lezyonlarda hücre dışı matriksin yıkımı ile pozitif ilişkili olduğunu göstermiştir. Örneğin, Sukhova ve arkadaşları, ateromatöz plaklarda artan kollajen yıkımında, interstisyel kollajenazlar MMP-1 ve MMP-13 'ün aracılık ettiğini göstermiştir. (Sukhova ve ark., 1999) Benzer şekilde Nikkari ve ark.larının yaptığı çalışmada, MMP-1 'in plağın ana yapısal kollajenlerini bozabileceğinden, plağın bütünlüğü için kritik olan bölgelerde makrofajlar tarafından üretilen bu proteazların plakların genişlemesine, yırtılmasına ve kanamasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. (Nikkari ve ark., 1995) Ayrıca aterosklerotik plaklarda yırtılmaya eğilimli bölgelerde makrofaja bağlı köpük hücrelerinin biriktiğinin gösterilmesinin makrofaj kökenli MMP'lerin plağın rüptür ve frajilitesinde temel rol aldığını düşündürmektedir. (Iguchi ve Kuzuya, 2003) Tanindi ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada STYMİ ile

gelen hastalarda MMP-1 ve MMP-9 seviyeleri stabil KAH'lı olanlara kıyasla yüksek saptanmıştır. (Tanindi ve ark., 2011) Bu bulgular bazı histolojik çalışmaların sonuçları ile uyumludur. (Alsheikh-Ali ve ark., 2010; Sluijter ve ark., 2006) Literatürdeki bu çalışmalara dayanarak gece ve gündüz saatlerinde gelen hastalar arasında plak destabilizasyonundaki farkı MMP-1 enzim aktivitesi ile göstermeyi hedefledik. Ancak hasta gruplarımız arasında MMP-1 aktiviteleri arasında anlamlı bir fark saptayamadık. Tanindi ve arkadaşlarının yapmış olduğu aynı çalışmada MMP-1 düzeyleri diyabetik alt grupta anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen bizim çalışmamızda hipertansiyonu, diyabeti veya hiperlipidemisi olan hastalar ayrı ayrı incelenmiş fakat MMP-1 seviyelerinde anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Hasta sayımızın azlığı anlamlı sonuçlar elde edemememizdeki en büyük nedendir. Aynı zamanda aldığımız kan örneklerinin teknik yetersizlikten ötürü intrakoroner değil femoral veya radyal girişim yerinden alınmış olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Bunu destekleyen; MMP-1, MMP-9 ve MMP-8 düzeylerinin savunmasız plaklarda stabil plaklara göre daha yüksek olduğunu bildiren ve STYMI hastalarının sorumlu koroner arterinden alınan kan örneğinde, aynı hastaların periferik damarlarından alınan kan örneklerine kıyasla daha yüksek MMP-9 seviyeleri bildiren klinik bir çalışma mevcuttur. (Higo ve ark., 2005) Lehrke ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada MMP-1 serum düzeylerinin toplam plak yükü ile pozitif ilişkili olduğu gösterilmiştir. Elde edilen sonuçlar, MMP-1'in aterosklerotik plaklardan önemli ölçüde salındığı kavramını desteklese de MMP-1 serum seviyelerinin belirli bir plak morfolojisi için ayırt edici gücünün eksik olması, MMP-1'in morfolojilerinden bağımsız olarak tüm plaklarda benzer şekilde mevcut olduğunu düşündürür. (Lehrke ve ark., 2009) Bu da çalışmamızda anlamlı MMP-1 sonuçları elde edememe nedenimizi açıklayabilen bulgulardan bir tanesidir. Hirohata ve arkadaşlarının yapmış olduğu çalışmada STYMI ile başvuran 13 hastada başvuru anında ve sonraki 14 gün boyunca serum MMP-1 konsantrasyonları ölçülmüş ve başvuru anındaki MMP-1 konsantrasyonlarının tespit edilemeyecek derecede düşük olduğu gözlenirken, MI 'ı takip eden günlerde MMP-1 konsantrasyonunun arttığı tespit edilmiştir. (Hirohata ve ark., 1997) Bu nedenle hastanın semptom başlama zamanını takiben, hastaneye başvuru süresine göre değişen numune toplanma zamanlaması anlamlı sonuçlar elde edememizde rol oynamış olabilir. MPO ile benzer şekilde, MMP-1'in de aterosklerotik plak spesifik olmaması nedeniyle vücutta

herhangi bir yerde bilinmeyen nötrofil ve makrofaj aktivitesini gösterebileceği göz önünde bulundurulmalıdır.

Çalışmamızda incelediğimiz bir diğer biyobelirteç olan nötrofil elastaz, nötrofil degranülasyonu sonucu hücre dışı ortama salınan bir serin proteazdır. (Zhang ve ark., 2022) Mİ 'da nötrofil alımı süreci sırasında, nötrofil degranülasyonunun, Mİ sırasında nötrofillerin düzenleyici işlevi için çok önemli bir adım olduğuna dair çeşitli raporlar bildirilmiştir. Shi ve ark., nötrofil degranülasyonunun koroner kalp hastalığı ile ilişkili en kritik süreçlerden biri olduğu sonucuna varmıştır. (Shi ve ark., 2017) Hoenderdos ve ark. hipoksinin, zararlı proteinlerin ve proteazların hücre dışı ortama kaymasına yol açan nötrofil degranülasyonunu arttırdığını ve ağır doku yaralanmalarına neden olduğunu göstermiştir. (Hoenderdos, 2016) Dollery ve arkadaşları, ince bir fibröz başlık ve makrofaj açısından zengin omuz bölgesi gibi morfolojik kırılganlık özelliklerine sahip ateromatöz plakların, fibröz plaklara ve özellikle normal arterlere göre daha fazla NE içerdiğini kanıtlamıştır. Aynı çalışmada NE'in hassas plakların omuzlarında bulunan enzimler olan MMP-2,3 ve 9'u aktive edebildiği, TIMP-1'i etkisiz hale getirerek MMP'lerin inhibisyonunu önlediği ve böylece plak yırtılmasına katkıda bulunduğu gösterilmiştir. (Wang ve ark., 2022) Wang ve arkadaşlarının yaptığı, 234 adet STYMI hastasının dahil edildiği bir çalışmada STYMI olan hastalarda daha yüksek NE değeri saptanmıştır. Özellikle immunohistokimyasal boyamalarla kanıtlanan NE pozitif alanının, stabil plaklara kıyasla ayrılmış embolilerde önemli ölçüde arttığını ortaya koymuştur. (Wang ve ark., 2022) AMİ 'ne neden olan aterosklerotik plaklarda nötrofillerin belirgin varlığını kanıtlayan ve nötrofillerin aterosklerotik plakların destabilizasyonuna aracılık etmede rol oynadığını kuvvetle düşündüren bu çalışmalar sonucunda, çalışmamızda belirlediğimiz hasta grupları arasında plak patofizyolojisindeki farkı belirlemede NE'dan yararlanmak istedik. Fakat anlamlı sonuçlar elde edemedik. Wang ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada plak yırtılması ve plak erozyonu olan tüm numunelerde belirgin nötrofil infiltrasyonu tespit edilmiştir. Çalışmamızda anlamlı sonuç elde edememe nedenlerimizden biri bu olabilir. Ayrıca bu çalışmada alınan örnekler direkt olarak otopsi yapılan vakaların koroner arterlerinden alınmış veya AKS ile gelen hastalarda aterektomi sonrasında elde edilmiştir. Biz ise işlem girişim yerlerinden aldığımız arteriyal kanlarda mevcut parametreyi çalıştık. Direkt olarak aterosklerotik plak

üzerindeki NE aktivitesini ölçemediğimizden, arteriyel kandan çalışılan örneklerin vücutta herhangi bir yerde olan ve bilinmeyen nötrofil aktivitesini gösterebilme ihtimali, anlamlı sonuçlara ulaşmamızı engellemiş olabilir.

İlk gözlemsel çalışmalar, akut koroner sendromlu hastaların artmış inflamatuvar belirteçlere (lökosit, nötrofili, artmış eritrosit sedimentasyon hızı, fibrinojen, CRP) sahip olduğunu göstermiştir. (Gogo ve ark., 2005) CRP, çeşitli klinik ortamlarda miyokarda enfarktüsü, inme ve vasküler ölümü güçlü ve bağımsız bir şekilde tahmin eder. Ek olarak, son çalışmalar, CRP'nin aterosklerotik lezyon oluşumunda yer alan hücre fonksiyonlar üzerinde doğrudan proaterojenik etkilere sahip olduğunu göstermektedir; endotel hücre aktivasyonunu, düşük yoğunluklu lipoprotein makrofajlar tarafından alımını desteklediğini kanıtlanmıştır. (Pasceri ve ark., 2000; Verma ve ark., 2002) Montero ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada CRP'nin endotel MMP-1 ve -10 üretimini indüklediği ve yüksek CRP düzeylerinin in vivo artmış MMP-1 ve -10 üretimi ile ilişkili olduğu ve inflamasyon ile aterosklerotik plak destabilizasyonu arasında bir bağlantı sağladığını gösterilmiştir. Literatürde var olan bu çalışmalara dayanarak, gece ve gündüz saatlerinde gelen AMİ hastaları arasında var olduğunu düşündüğümüz plak destabilizasyonundaki farkı, hs-CRP değerleri arasındaki fark ile göstermeyi hedefledik. Fakat çalışmamız sonucunda anlamlı bir farklılık saptayamadık. CRP'nin, akut inflamatuvar yanıt sırasında hepatositler tarafından üretildiği bilinmesine rağmen yapılan birkaç çalışma aterosklerotik dokunun kendisinin de CRP salgılayabileceğini ileri sürmüştür. (Calabro ve ark., 2003). Bu nedenle, çalışmamızda kullandığımız kan örneklerinin intrakoroner değil sistemik arteriyel yoldan alınmış olması sonuçlarımızı etkilemiş olabilir. Yine de Fong ve arkadaşlarının AKS patogenezinin sorumlu CRP ve diğer belirteçlerin yerini araştırmak için yapmış olduğu çalışmada, intrakoroner ve sistemik venöz kanda bakılan CRP değerlerinde anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. (Fong ve ark., 2015) Bu durum, CRP gibi inflamatuvar belirteçlerin esas olarak koroner olmayan bölgeden salındığını düşündürmektedir. Bu nedenle, vücutta bilinmeyen mevcut herhangi bir inflamasyon benzer şekilde çalışmamızın sonucunu etkilemiş olabilir. Ek olarak, bazal CRP değerlerinin, sigara içen, diyabeti ve hipertansiyonu olan hastalarda yüksek olduğu bilinmektedir. (Mugabo ve ark., 2010; Ohsawa ve ark., 2005; Shafi ve ark., 2010). Çalışmamıza dahil olan hastaların sigara, diyabet ve hipertansiyon gibi CRP



değerlerini etkileyen faktörlerin varlığı da anlamlı sonuçlar elde edemememizin bir diğer nedeni olabilir.

Çalışmamız yaklaşık bir yılda toplam 88 hasta ile tamamlanmıştır. Vaka sayısının düşüklüğü çalışmamız açısından kısıtlayıcı en önemli faktördür. Çalışmamızda olgu gruplarının seçimleri olguların klinik durumları, EKG’de ST segment elevasyonunun ve koroner anjiyografide total damar tıkanıklığının olup olmamasına göre yapılmıştır. Koroner anjiyografi ile karşılaştırıldığında, intravasküler ultrasonografi (IVUS) plak morfolojisi hakkında daha ayrıntılı veriler sunmaktadır. (Bangalore, 2013) Benzer şekilde, damar yapısını ayrıntılı olarak değerlendirmek için en güçlü in-vivo görüntüleme yöntemi olarak ortaya çıkan koroner optik koherens tomografi (OCT), koroner arter hastalığının patogenezi hakkında fikir veren yararlı bir araştırma aracıdır. Çalışmamızda klinik yetersizlikten ötürü IVUS ve OCT kullanılamamış olması çalışmamız açısından kısıtlayıcı önemli bir diğer faktördür. Kullandığımız biyobelirteçlerin her ne kadar plak oluşum aşamasında yer aldıkları ispatlanmış olsa da hiçbiri aterosklerotik plak spesifik değildir. Çalışmaya aldığımız hastalarda aktif enfeksiyon veya bilinen sistemik inflamatuvar hastalık olmamasına dikkat etmemize rağmen, seçilen biyobelirteçler vücutta herhangi bir yerde mevcut olan fakat bilinmeyen bir nötrofil veya makrofaj aktivitesini gösterebilir.

Çalışmamızda plak destabilizasyonuna katkıda bulunarak plak yırtılmasına neden olduğu kanıtlanmış olan çeşitli biyobelirteçler kullanılarak, sirkadiyen ritme göre gruplandırılmış gece ve gündüz saatlerinde gelen AMİ hastaları arasında plak destabilizasyonunu başlatan patofizyolojik mekanizmalarda bir fark olup olmadığı araştırılmak istenmiş olup, mevcut biyobelirteçler arasında anlamlı bir farklılık saptanmamıştır. Araştırma konumuzun daha fazla hasta sayısı ile çalışılması ve plak morfolojisi hakkında daha ayrıntılı bilgi almak amacıyla koroner anjiyografi sırasında OCT ve IVUS ’tan yararlanmak, daha anlamlı ve kesin sonuçlara ulaşmamıza yardımcı olabilir. Ek olarak alınan örneklerin sistemik dolaşım yerine koroner anjiyografi sırasında, mikro kateter kullanılarak direkt olarak infarkta neden olan koroner arterden alınmaları ile daha doğru sonuçlar elde edilebilir. Gece ve gündüz saatlerinde gerçekleşen miyokart enfarktüsleri arasında plak destabilizasyonunu başlatan patofizyolojik mekanizmalarda bir farklılık saptanması tedavide farklılıklar yaratabilir ve miyokart enfarktüsünün önlenmesi için yeni hedefler oluşturabilir. Bu nedenle

yukarda bahsi geçen yöntemlerin kullanılarak yapıldığı, daha büyük katılımlı olgu gruplarının izlendiği klinik çalışmalara ihtiyaç vardır.



## 6. KAYNAKLAR

- Abdo, A. I., Rayner, B. S., van Reyk, D. M., & Hawkins, C. L. (2017). Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase oxidants induces endothelial dysfunction. *Redox biology*, 13, 623–632.
- Abroug, H., El Hraiech, A., Mehrez, O., Ben Fredj, M., Zemni, I., Ben Salah, A., Azaiez, M., Jomaa, W., Maatouk, F., & Belguith, A. (2020). Acute coronary syndrome: factors predicting smoking cessation. *Eastern Mediterranean health journal* = *La revue de sante de la Mediterranee orientale* = *al-Majallah al-sihhiyah li-sharq al-mutawassit*, 26(3), 315–322. Acute Coronary Syndrome Nader Makki, MD1 , Theresa M. Brennan, MD2 , and Saket Girotra, MD, SM2
- Adalet, K., pratik klinik kardioloji tanı tedavi. Ateroskleroz patofizyolojisi. 2021. 271-275.
- Alsheikh-Ali, A. A., Kitsios, G. D., Balk, E. M., Lau, J., & Ip, S. (2010). The vulnerable atherosclerotic plaque: scope of the literature. *Annals of internal medicine*, 153(6), 387–395.
- Ambrose, J. A., & Barua, R. S. (2004). The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. *Journal of the American College of Cardiology*, 43(10), 1731–1737.
- Amsterdam, E. A., Wenger, N. K., Brindis, R. G., Casey, D. E., Jr, Ganiats, T. G., Holmes, D. R., Jr, Jaffe, A. S., Jneid, H., Kelly, R. F., Kontos, M. C., Levine, G. N., Liebson, P. R., Mukherjee, D., Peterson, E. D., Sabatine, M. S., Smalling, R. W., Zieman, S. J., & ACC/AHA Task Force Members (2014). 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. *Circulation*, 130(25), e344–e426.
- Angleton, P., Chandler, W. L., & Schmer, G. (1989). Diurnal variation of tissue-type plasminogen activator and its rapid inhibitor (PAI-1). *Circulation*, 79(1), 101–106.
- Asada, Y., Yamashita, A., Sato, Y., & Hatakeyama, K. (2020). Pathophysiology of atherothrombosis: Mechanisms of thrombus formation on disrupted atherosclerotic plaques. *Pathology international*, 70(6), 309–322.
- Aydın, S., Ugur, K., Aydın, S., Sahin, İ., & Yardim, M. (2019). Biomarkers in acute myocardial infarction: current perspectives. *Vascular health and risk management*, 15, 1–10.
- Badimon, L., Peña, E., Arderiu, G., Padró, T., Slevin, M., Vilahur, G., & Chiva-Blanch, G. (2018). C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Frontiers in immunology*, 9, 430.
- Bajraktari, A., Bytyçi, I., & Henein, M. Y. (2020). The Relationship between Coronary Artery Wall Shear Strain and Plaque Morphology: A Systematic Review and Meta-

Analysis. *Diagnostics* (Basel, Switzerland), 10(2), 91.  
<https://doi.org/10.3390/diagnostics10020091>

Bangalore, S., & Bhatt, D. L. (2013). Coronary intravascular ultrasound. *Circulation*, 127(25), e868–e874.

Bennett, M. R., Sinha, S., & Owens, G. K. (2016). Vascular Smooth Muscle Cells in Atherosclerosis. *Circulation research*, 118(4), 692–702.

Black H. R. (2003). The burden of cardiovascular disease: following the link from hypertension to myocardial infarction and heart failure. *American journal of hypertension*, 16(9 Pt 2), 4S–6S.

Blankenberg, S., Tiret, L., Bickel, C., Peetz, D., Cambien, F., Meyer, J., Rupprecht, H. J., & AtheroGene Investigators (2002). Interleukin-18 is a strong predictor of cardiovascular death in stable and unstable angina. *Circulation*, 106(1), 24–30.

Bonnefoy, E., Steg, P. G., Boutitie, F., Dubien, P. Y., Lapostolle, F., Roncalli, J., Dissait, F., Vanzetto, G., Leizorowicz, A., Kirkorian, G., CAPTIM Investigators, Mercier, C., McFadden, E. P., & Touboul, P. (2009). Comparison of primary angioplasty and pre-hospital fibrinolysis in acute myocardial infarction (CAPTIM) trial: a 5-year follow-up. *European heart journal*, 30(13), 1598–1606.

Buffon, A., Biasucci, L. M., Liuzzo, G., D'Onofrio, G., Crea, F., & Maseri, A. (2002). Widespread coronary inflammation in unstable angina. *The New England journal of medicine*, 347(1), 5–12.

Burgess, H. J., Trinder, J., Kim, Y., & Luke, D. (1997). Sleep and circadian influences on cardiac autonomic nervous system activity. *The American journal of physiology*, 273(4), H1761–H1768.

Burke, A. P., Kolodgie, F. D., Zieske, A., Fowler, D. R., Weber, D. K., Varghese, P. J., Farb, A., & Virmani, R. (2004). Morphologic findings of coronary atherosclerotic plaques in diabetics: a postmortem study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(7), 1266–1271.

Calabró, P., Willerson, J. T., & Yeh, E. T. (2003). Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 108(16), 1930–1932.

Calloway, H. E., Moubayed, S. P., & Most, S. P. (2017). Cost-effectiveness of Early Division of the Forehead Flap Pedicle. *JAMA facial plastic surgery*, 19(5), 418–420.

Cantor, W. J., Fitchett, D., Borgundvaag, B., Ducas, J., Heffernan, M., Cohen, E. A., Morrison, L. J., Langer, A., Dzavik, V., Mehta, S. R., Lazzam, C., Schwartz, B., Casanova, A., Goodman, S. G., & TRANSFER-AMI Trial Investigators (2009). Routine early angioplasty after fibrinolysis for acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*, 360(26), 2705–2718.

Chapman, A. R., Adamson, P. D., Shah, A. S. V., Anand, A., Strachan, F. E., Ferry, A. V., Lee, K. K., Berry, C., Findlay, I., Cruikshank, A., Reid, A., Gray, A., Collinson, P. O., Apple, F., McAllister, D. A., Maguire, D., Fox, K. A. A., Vallejos, C. A., Keerie, C., Weir, C. J., ... High-STEACS Investigators (2020). High-Sensitivity Cardiac Troponin and the Universal Definition of Myocardial Infarction. *Circulation*, 141(3), 161–171.

Chen, Z. M., Jiang, L. X., Chen, Y. P., Xie, J. X., Pan, H. C., Peto, R., Collins, R., Liu, L. S., & COMMIT (CLOpidogrel and Metoprolol in Myocardial Infarction Trial) collaborative group (2005). Addition of clopidogrel to aspirin in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* (London, England), 366(9497), 1607–1621.

Chilian W. M. (1997). Coronary microcirculation in health and disease. Summary of an NHLBI workshop. *Circulation*, 95(2), 522–528.

Chin, C. T., Roe, M. T., Fox, K. A., Prabhakaran, D., Marshall, D. A., Petitjean, H., ... & TRILOGY ACS Steering Committee. (2010). Study design and rationale of a comparison of prasugrel and clopidogrel in medically managed patients with unstable angina/non-ST-segment elevation myocardial infarction: the TaRgeted platelet Inhibition to cLarify the Optimal strateGY to medicallY manage Acute Coronary Syndromes (TRILOGY ACS) trial. *American heart journal*, 160(1), 16-22.

Choudhury, T., West, N. E., & El-Omar, M. (2016). ST elevation myocardial infarction. *Clinical medicine* (London, England), 16(3), 277–282.

Cohen, M., Boiangiu, C., & Abidi, M. (2010). Therapy for ST-segment elevation myocardial infarction patients who present late or are ineligible for reperfusion therapy. *Journal of the American College of Cardiology*, 55(18), 1895–1906.

Collet, J. P., Thiele, H., Barbato, E., Barthélémy, O., Bauersachs, J., Bhatt, D. L., Dendale, P., Dorobantu, M., Edvardsen, T., Folliguet, T., Gale, C. P., Gilard, M., Jobs, A., Jüni, P., Lambrinou, E., Lewis, B. S., Mehilli, J., Meliga, E., Merkely, B., Mueller, C., ... ESC Scientific Document Group (2021). 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *European heart journal*, 42(14), 1289–1367.

Crnko, S., Du Pré, B. C., Sluijter, J. P. G., & Van Laake, L. W. (2019). Circadian rhythms and the molecular clock in cardiovascular biology and disease. *Nature reviews. Cardiology*, 16(7), 437–447.

Cruz Ferreira, R., Pereira-da-Silva, T., Patrício, L., Bezerra, H., & Costa, M. (2016). Coronary optical coherence tomography: A practical overview of current clinical applications. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*, 35(2), 105–112.

Davies M. J. (2000). The pathophysiology of acute coronary syndromes. *Heart* (British Cardiac Society), 83(3), 361–366.

Dahl-Jørgensen, K., Larsen, J. R., & Hanssen, K. F. (2005). Atherosclerosis in childhood and adolescent type 1 diabetes: early disease, early treatment. *Diabetologia*, 48(8), 1445–1453.

Degaute, J. P., van de Borne, P., Linkowski, P., & Van Cauter, E. (1991). Quantitative analysis of the 24-hour blood pressure and heart rate patterns in young men. *Hypertension (Dallas, Tex.: 1979)*, 18(2), 199–210.

Dollery, C. M., Owen, C. A., Sukhova, G. K., Krettek, A., Shapiro, S. D., & Libby, P. (2003). Neutrophil elastase in human atherosclerotic plaques: production by macrophages. *Circulation*, 107(22), 2829–2836.

Elhage, R., Jawien, J., Rudling, M., Ljunggren, H. G., Takeda, K., Akira, S., Bayard, F., & Hansson, G. K. (2003). Reduced atherosclerosis in interleukin-18 deficient apolipoprotein E-knockout mice. *Cardiovascular research*, 59(1), 234–240.

Emerging Risk Factors Collaboration, Erqou, S., Kaptoge, S., Perry, P. L., Di Angelantonio, E., Thompson, A., White, I. R., Marcovina, S. M., Collins, R., Thompson, S. G., & Danesh, J. (2009). Lipoprotein(a) concentration and the risk of coronary heart disease, stroke, and nonvascular mortality. *JAMA*, 302(4), 412–423.

Endemann, D. H., & Schiffrin, E. L. (2004). Endothelial dysfunction. *Journal of the American Society of Nephrology: JASN*, 15(8), 1983–1992.

Etsuda, H., Takase, B., Uehata, A., Kusano, H., Hamabe, A., Kuhara, R., Akima, T., Matsushima, Y., Arakawa, K., Satomura, K., Kurita, A., & Ohsuzu, F. (1999). Morning attenuation of endothelium-dependent, flow-mediated dilation in healthy young men: possible connection to morning peak of cardiac events. *Clinical cardiology*, 22(6), 417–421.

Faeh, D., Chiolero, A., & Paccaud, F. (2006). Homocysteine as a risk factor for cardiovascular disease: should we (still) worry about Swiss medical weekly, 136(47-48), 745–756.

Falk E. (2006). Pathogenesis of atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(8 Suppl), C7–C12.

Fischer, A. J., Feld, J., Makowski, L., Engelbertz, C., Kühnemund, L., Günster, C., Dröge, P., Ruhnke, T., Gerß, J., Freisinger, E., Reinecke, H., & Köppe, J. (2022). ST-Elevation Myocardial Infarction as a First Event. *Deutsches Arzteblatt international*, 119(16), 284–292.

Fong, S. W., Few, L. L., See Too, W. C., Khoo, B. Y., Nik Ibrahim, N. N., Yahaya, S. A., Yusof, Z., Mohd Ali, R., Abdul Rahman, A. R., & Yvonne-Tee, G. B. (2015). Systemic and coronary levels of CRP, MPO, sCD40L and PlGF in patients with coronary artery disease. *BMC research notes*, 8, 679.

Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). (2019). *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*, 72(1), 72.

Fu, X., Kassim, S. Y., Parks, W. C., & Heinecke, J. W. (2001). Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7). A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase. *The Journal of biological chemistry*, 276(44), 41279–41287.

Ganguly, P., & Alam, S. F. (2015). Role of homocysteine in the development of cardiovascular disease. *Nutrition journal*, 14, 6.

García-Prieto, J., Villena-Gutiérrez, R., Gómez, M., Bernardo, E., Pun-García, A., García-Lunar, I., Crainiciuc, G., Fernández-Jiménez, R., Sreeramkumar, V., Bourio-Martínez, R., García-Ruiz, J. M., Del Valle, A. S., Sanz-Rosa, D., Pizarro, G., Fernández-Ortiz, A., Hidalgo, A., Fuster, V., & Ibanez, B. (2017). Neutrophil stunning by metoprolol reduces infarct size. *Nature communications*, 8, 14780.

Garg, P., Morris, P., Fazlanie, A. L., Vijayan, S., Dancso, B., Dastidar, A. G., Plein, S., Mueller, C., & Haaf, P. (2017). Cardiac biomarkers of acute coronary syndrome: from history to high-sensitivity cardiac troponin. *Internal and emergency medicine*, 12(2), 147–155.

Gerrity, R. G., Naito, H. K., Richardson, M., & Schwartz, C. J. (1979). Dietary induced atherogenesis in swine. Morphology of the intima in prelesion stages. *The American journal of pathology*, 95(3), 775–792.

Gogo, P. B., Jr, Schneider, D. J., Terrien, E. F., Watkins, M. W., Sobel, B. E., & Dauerman, H. L. (2005). Relation of leukocytosis to C-reactive protein and interleukin-6 among patients undergoing percutaneous coronary intervention. *The American journal of cardiology*, 96(4), 538–542.

Goldmann, B. U., Rudolph, V., Rudolph, T. K., Holle, A. K., Hillebrandt, M., Meinertz, T., & Baldus, S. (2009). Neutrophil activation precedes myocardial injury in patients with acute myocardial infarction. *Free radical biology & medicine*, 47(1), 79–83.

Griffin, Brian P.; Menon, Venu, *Manual of Cardiovascular Medicine*, 2018, 5th Ed.

Gudbjartsson, D. F., Thorgeirsson, G., Sulem, P., Helgadóttir, A., Gylfason, A., Saemundsdóttir, J., Björnsson, E., Norddahl, G. L., Jonasdóttir, A., Jonasdóttir, A., Eggertsson, H. P., Gretarsdóttir, S., Thorleifsson, G., Indridason, O. S., Pálsson, R., Jonasson, F., Jonsdóttir, I., Eyjolfsson, G. I., Sigurdardóttir, O., Olafsson, I., ... Stefansson, K. (2019). Lipoprotein(a) Concentration and Risks of Cardiovascular Disease and Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(24), 2982–2994. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.10.019>

Hasdai, D., Behar, S., Wallentin, L., Danchin, N., Gitt, A. K., Boersma, E., Fioretti, P. M., Simoons, M. L., & Battler, A. (2002). A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin; the Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS). *European heart journal*, 23(15), 1190–1201.

Hasić, S., Jadrić, R., Kiseljaković, E., Radovanović, J., & Winterhalter-Jadrić, M. (2006). Comparison of creatine kinase activity and myoglobin blood level in acute myocardial infarction patients. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 6(1), 19–23.

Heitzer, T., Ylä-Herttuala, S., Luoma, J., Kurz, S., Münzel, T., Just, H., Olschewski, M., & Drexler, H. (1996). Cigarette smoking potentiates endothelial dysfunction of forearm resistance vessels in patients with hypercholesterolemia. Role of oxidized LDL. *Circulation*, 93(7), 1346–1353.

Herrington, W., Lacey, B., Sherliker, P., Armitage, J., & Lewington, S. (2016). Epidemiology of Atherosclerosis and the Potential to Reduce the Global Burden of Atherothrombotic Disease. *Circulation research*, 118(4), 535–546.

Higo, S., Uematsu, M., Yamagishi, M., Ishibashi-Ueda, H., Awata, M., Morozumi, T., Ohara, T., Nanto, S., & Nagata, S. (2005). Elevation of plasma matrix metalloproteinase-9 in the culprit coronary artery in patients with acute myocardial infarction: clinical evidence from distal protection. *Circulation journal: official journal of the Japanese Circulation Society*, 69(10), 1180–1185.

Hira, R. S., Bhatt, D. L., Fonarow, G. C., Heidenreich, P. A., Ju, C., Virani, S. S., Bozkurt, B., Petersen, L. A., Hernandez, A. F., Schwamm, L. H., Eapen, Z. J., Albert, M. A., Liang, L., Matsouaka, R. A., Peterson, E. D., & Jneid, H. (2016). Temporal Trends in Care and Outcomes of Patients Receiving Fibrinolytic Therapy Compared to Primary Percutaneous Coronary Intervention: Insights from the Get With The Guidelines Coronary Artery Disease (GWTG-CAD) Registry. *Journal of the American Heart Association*, 5(10), e004113. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.004113>

Hirohata, S., Kusachi, S., Murakami, M., Murakami, T., Sano, I., Watanabe, T., Komatsubara, I., Kondo, J., & Tsuji, T. (1997). Time dependent alterations of serum matrix metalloproteinase-1 and metalloproteinase-1 tissue inhibitor after successful reperfusion of acute myocardial infarction. *Heart (British Cardiac Society)*, 78(3), 278–284.

Hoenderdos, K., Lodge, K. M., Hirst, R. A., Chen, C., Palazzo, S. G., Emerenciana, A., Summers, C., Angyal, A., Porter, L., Juss, J. K., O'Callaghan, C., Chilvers, E. R., & Condcliffe, A. M. (2016). Hypoxia upregulates neutrophil degranulation and potential for tissue injury. *Thorax*, 71(11), 1030–1038.

Jialal, I., Verma, S., & Devaraj, S. (2009). Inhibition of endothelial nitric oxide synthase by C-reactive protein: clinical relevance. *Clinical chemistry*, 55(2), 206–208.

Ibanez, B., Fernández-Ortiz, A., Fernández-Friera, L., García-Lunar, I., Andrés, V., & Fuster, V. (2021). Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PESA) Study: JACC Focus Seminar 7/8. *Journal of the American College of Cardiology*, 78(2), 156–179.

Ibáñez, B., James, S., Agewall, S., Antunes, M. J., Bucciarelli-Ducci, C., Bueno, H., Caforio, A. L. P., Crea, F., Goudevinos, J. A., Halvorsen, S., Hindricks, G., Kastrati, A., Lenzen, M. J., Prescott, E., Roffi, M., Valgimigli, M., Varenhorst, C., Vranckx, P.,



& Widimský, P. (2017). 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Revista espanola de cardiologia (English ed.)*, 70(12), 1082.

Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. (1994). *Lancet (London, England)*, 343(8893), 311–322.

Ioannidis, J. P., & Katritsis, D. G. (2007). Percutaneous coronary intervention for late reperfusion after myocardial infarction in stable patients. *American heart journal*, 154(6), 1065–1071.

Jackson, P. L., Xu, X., Wilson, L., Weathington, N. M., Clancy, J. P., Blalock, J. E., & Gaggar, A. (2010). Human neutrophil elastase-mediated cleavage sites of MMP-9 and TIMP-1: implications to cystic fibrosis proteolytic dysfunction. *Molecular medicine (Cambridge, Mass.)*, 16(5-6), 159–166.

Järemo, P., Hansson, G., & Nilsson, O. (2000). Elevated inflammatory parameters are associated with lower platelet density in acute myocardial infarctions with ST-elevation. *Thrombosis research*, 100(6), 471–478.

Ji, Y., Fish, P. M., Strawn, T. L., Lohman, A. W., Wu, J., Szalai, A. J., & Fay, W. P. (2014). C-reactive protein induces expression of tissue factor and plasminogen activator inhibitor-1 and promotes fibrin accumulation in vein grafts. *Journal of thrombosis and haemostasis: JTH*, 12(10), 1667–1677.

Jolly, S. S., James, S., Džavík, V., Cairns, J. A., Mahmoud, K. D., Zijlstra, F., Yusuf, S., Olivecrona, G. K., Renlund, H., Gao, P., Lagerqvist, B., Alazzoni, A., Kedev, S., Stankovic, G., Meeks, B., & Frøbert, O. (2017). Thrombus Aspiration in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction: An Individual Patient Meta-Analysis: Thrombectomy Trialists Collaboration. *Circulation*, 135(2), 143–152.

Kalla, K., Christ, G., Karnik, R., Malzer, R., Norman, G., Prachar, H., Schreiber, W., Unger, G., Glogar, H. D., Kaff, A., Laggner, A. N., Maurer, G., Mlczoch, J., Slany, J., Weber, H. S., Huber, K., & Vienna STEMI Registry Group (2006). Implementation of guidelines improves the standard of care: the Viennese registry on reperfusion strategies in ST-elevation myocardial infarction (Vienna STEMI registry). *Circulation*, 113(20), 2398–2405.

Kalluri, A. S., Vellarikkal, S. K., Edelman, E. R., Nguyen, L., Subramanian, A., Ellinor, P. T., Regev, A., Kathiresan, S., & Gupta, R. M. (2019). Single-Cell Analysis of the Normal Mouse Aorta Reveals Functionally Distinct Endothelial Cell Populations. *Circulation*, 140(2), 147–163. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.118.038362>

Kapronis, E. A., Liapis, C. D., Kakisis, J. D., Dimitroulis, D., & Papavassiliou, V. G. (2006). Inflammation and atherosclerosis. *European journal of vascular and*

endovascular surgery: the official journal of the European Society for Vascular Surgery, 31(4), 386–393.

Kastrati, A., Dibra, A., Spaulding, C., Laarman, G. J., Menichelli, M., Valgimigli, M., Di Lorenzo, E., Kaiser, C., Tierala, I., Mehilli, J., Seyfarth, M., Varenne, O., Dirksen, M. T., Percoco, G., Varricchio, A., Pittl, U., Syväne, M., Suttorp, M. J., Violini, R., & Schömig, A. (2007). Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. bare-metal stents in patients with acute myocardial infarction. *European heart journal*, 28(22), 2706–2713.

Kaya, M. G., Yalcin, R., Okyay, K., Poyraz, F., Bayraktar, N., Pasaoglu, H., Boyaci, B., & Cengel, A. (2012). Potential role of plasma myeloperoxidase level in predicting long-term outcome of acute myocardial infarction. *Texas Heart Institute journal*, 39(4), 500–506.

Keeley, E. C., Boura, J. A., & Grines, C. L. (2003). Primary angioplasty versus intravenous thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: a quantitative review of 23 randomised trials. *Lancet (London, England)*, 361(9351), 13–20.

Knutsson, A., Akerstedt, T., Jonsson, B. G., & Orth-Gomer, K. (1986). Increased risk of ischaemic heart disease in shift workers. *Lancet (London, England)*, 2(8498), 89–92.

Kolodgie, F. D., Narula, J., Burke, A. P., Haider, N., Farb, A., Hui-Liang, Y., Smialek, J., & Virmani, R. (2000). Localization of apoptotic macrophages at the site of plaque rupture in sudden coronary death. *The American journal of pathology*, 157(4), 1259–1268.

Kones R. (2011). Primary prevention of coronary heart disease: integration of new data, evolving views, revised goals, and role of rosuvastatin in management. A comprehensive survey. *Drug design, development and therapy*, 5, 325–380.

Kumar V, Abbas A, Aster J. Robbins Temel Patoloji In: Tuzlalı PDS, Güllüoğlu DDM, Çevikbaş PDU, editors. 9 ed: Nobel Tıp Kitapevleri 2014. p. 327-64.

Kuzuya, M., & Iguchi, A. (2003). Role of matrix metalloproteinases in vascular remodeling. *Journal of atherosclerosis and thrombosis*, 10(5), 275–282.

Lahdentausta, L., Leskelä, J., Winkelmann, A., Tervahartiala, T., Sorsa, T., Pesonen, E., & Pussinen, P. J. (2018). Serum MMP-9 Diagnostics, Prognostics, and Activation in Acute Coronary Syndrome and Its Recurrence. *Journal of cardiovascular translational research*, 11(3), 210–220.

Lehrke, M., Greif, M., Broedl, U. C., Lebherz, C., Laubender, R. P., Becker, A., von Ziegler, F., Tittus, J., Reiser, M., Becker, C., Göke, B., Steinbeck, G., Leber, A. W., & Parhofer, K. G. (2009). MMP-1 serum levels predict coronary atherosclerosis in humans. *Cardiovascular diabetology*, 8, 50.

Libby, P., & Hansson, G. K. (2019). From Focal Lipid Storage to Systemic Inflammation: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 74(12), 1594–1607. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2019.07.061>

Libby P. (2002). Inflammation in atherosclerosis. *Nature*, 420(6917), 868–8

Libby, P., Nahrendorf, M., Pittet, M. J., & Swirski, F. K. (2008). Diversity of denizens of the atherosclerotic plaque: not all monocytes are created equal. *Circulation*, 117(25), 3168–3170.

Libby, P., & Theroux, P. (2005). Pathophysiology of coronary artery disease. *Circulation*, 111(25), 3481–3488.

Libby P. *The Vascular Biology of Atherosclerosis Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 12th edition, 2022, 24, 425-441

Linton, M. F., Yancey, P. G., Davies, S. S., Jerome, W. G., Linton, E. F., Song, W. L., Doran, A. C., & Vickers, K. C. (2019). The Role of Lipids and Lipoproteins in Atherosclerosis. In K. R. Feingold (Eds.) et. al., *Endotext*. MDText.com, Inc.

Lovren, F., Teoh, H., & Verma, S. (2015). Obesity and atherosclerosis: mechanistic insights. *The Canadian journal of cardiology*, 31(2), 177–183.

Luo, X., Lv, Y., Bai, X., Qi, J., Weng, X., Liu, S., Bao, X., Jia, H., & Yu, B. (2021). Plaque Erosion: A Distinctive Pathological Mechanism of Acute Coronary Syndrome. *Frontiers in cardiovascular medicine*, 8, 711453.

Maghamiour, N., & Safaie, N. (2014). High Creatine Kinase (CK)-MB and Lactate Dehydrogenase in the Absence of Myocardial Injury or Infarction: A Case Report. *Journal of cardiovascular and thoracic research*, 6(1), 69–70.

Makki, N., Brennan, T. M., & Girotra, S. (2015). Acute coronary syndrome. *Journal of intensive care medicine*, 30(4), 186–200.

Mehta, S. R., Granger, C. B., Boden, W. E., Steg, P. G., Bassand, J. P., Faxon, D. P., Afzal, R., Chrolavicius, S., Jolly, S. S., Widimsky, P., Avezum, A., Rupprecht, H. J., Zhu, J., Col, J., Natarajan, M. K., Horsman, C., Fox, K. A., Yusuf, S., & TIMACS Investigators (2009). Early versus delayed invasive intervention in acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*, 360(21), 2165–2175.

Montero, I., Orbe, J., Varo, N., Beloqui, O., Monreal, J. I., Rodríguez, J. A., Díez, J., Libby, P., & Páramo, J. A. (2006). C-reactive protein induces matrix metalloproteinase-1 and -10 in human endothelial cells: implications for clinical and subclinical atherosclerosis. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(7), 1369–1378.

Moreno P. R. (2010). Vulnerable plaque: definition, diagnosis, and treatment. *Cardiology clinics*, 28(1), 1–30.

Morris, C. J., Purvis, T. E., Hu, K., & Scheer, F. A. (2016). Circadian misalignment increases cardiovascular disease risk factors in humans. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 113(10), E1402–E1411.

Morrison, L. J., Verbeek, P. R., McDonald, A. C., Sawadsky, B. V., & Cook, D. J. (2000). Mortality and prehospital thrombolysis for acute myocardial infarction: A meta-analysis. *JAMA*, 283(20), 2686–2692.

Mugabo, Y., Li, L., & Renier, G. (2010). The connection between C-reactive protein (CRP) and diabetic vasculopathy. Focus on preclinical findings. *Current diabetes reviews*, 6(1), 27–34.

Nallamothu, B. K., & Bates, E. R. (2003). Percutaneous coronary intervention versus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction is timing (almost) everything. *The American journal of cardiology*, 92(7), 824–826.

Newby A. C. (2008). Metalloproteinase expression in monocytes and macrophages and its relationship to atherosclerotic plaque instability. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 28(12), 2108–2114.

Newby A. C. (2016). Metalloproteinase production from macrophages - a perfect storm leading to atherosclerotic plaque rupture and myocardial infarction. *Experimental physiology*, 101(11), 1327–1337.

Nikkari, S. T., O'Brien, K. D., Ferguson, M., Hatsukami, T., Welgus, H. G., Alpers, C. E., & Clowes, A. W. (1995). Interstitial collagenase (MMP-1) expression in human carotid atherosclerosis. *Circulation*, 92(6), 1393–1398.

Nordmann, A. J., Hengstler, P., Harr, T., Young, J., & Bucher, H. C. (2004). Clinical outcomes of primary stenting versus balloon angioplasty in patients with myocardial infarction: a meta-analysis of randomized controlled trials. *The American journal of medicine*, 116(4), 253–262.

Onoda, T., Kato, K., Itai, K., Yoshida, Y., Ogawa, A., Kawamura, K., & Hiramori, K. (2005). CRP levels are elevated in smokers but unrelated to the number of cigarettes and are decreased by long-term smoking cessation in male smokers. *Preventive medicine*, 41(2), 651–656.

Ojrzanowski, M., Figiel, Ł., Peruga, J. Z., Sahni, S., & Kasprzak, J. D. (2018). Relative value of serum pregnancy-associated plasma protein A (PAPP-A) and GRACE score for a 1-year prognostication: A complement to calculation in patients with suspected acute coronary syndrome. *Advances in clinical and experimental medicine: official organ Wroclaw Medical University*, 27(11), 1573–1580.

Onat, A., Kaya, A., Akbaş Şimşek, T., Şimşek, B., Tusun, E., Karadeniz, Y., & Can, G. (2016). Twenty-five years of the TARF study: The 2015 survey, and temporal trends in mortality and loss to follow-up. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi: Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, 44(5), 365–370.

Onat, A., Murat, S. N., Çiçek, G., Ayhan, E., Ornek, E., Kaya, H., Gümrükçüoğlu, H. A., Doğan, Y., & Can, G. (2011). Türkiye'de ölüm ve koroner hastalık insidansının bölgesel dağılımları: TEKHARF 2010 taraması sonuçları [Regional distribution of all-cause mortality and coronary disease incidence in Turkey: findings of Turkish Adult Risk Factor survey 2010]. *Türk Kardiyoloji Dernegi arsivi : Turk Kardiyoloji Derneginin yayin organidir*, 39(4), 263–268.

Otto, M. E., Svatikova, A., Barretto, R. B., Santos, S., Hoffmann, M., Khandheria, B., & Somers, V. (2004). Early morning attenuation of endothelial function in healthy humans. *Circulation*, 109(21), 2507–2510.

Park, J., Choi, K. H., Lee, J. M., Kim, H. K., Hwang, D., Rhee, T. M., Kim, J., Park, T. K., Yang, J. H., Song, Y. B., Choi, J. H., Hahn, J. Y., Choi, S. H., Koo, B. K., Chae, S. C., Cho, M. C., Kim, C. J., Kim, J. H., Jeong, M. H., Gwon, H. C., ... KAMIR-NIH (Korea Acute Myocardial Infarction Registry–National Institutes of Health) Investigators (2019). Prognostic Implications of Door-to-Balloon Time and Onset-to-Door Time on Mortality in Patients with ST -Segment-Elevation Myocardial Infarction Treated with Primary Percutaneous Coronary Intervention. *Journal of the American Heart Association*, 8(9), e012188. <https://doi.org/10.1161/JAHA.119.012188>

Pasceri, V., Willerson, J. T., & Yeh, E. T. (2000). Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 102(18), 2165–2168.

Picariello, C., Lazzeri, C., Attanà, P., Chiostri, M., Gensini, G. F., & Valente, S. (2011). The impact of hypertension on patients with acute coronary syndromes. *International journal of hypertension*, 2011, 563657.

Pizarro, G., Fernández-Friera, L., Fuster, V., Fernández-Jiménez, R., García-Ruiz, J. M., García-Álvarez, A., Mateos, A., Barreiro, M. V., Escalera, N., Rodriguez, M. D., de Miguel, A., García-Lunar, I., Parra-Fuertes, J. J., Sánchez-González, J., Pardillos, L., Nieto, B., Jiménez, A., Abejón, R., Bastante, T., Martínez de Vega, V., ... Ibanez, B. (2014). Long-term benefit of early pre-reperfusion metoprolol administration in patients with acute myocardial infarction: results from the METOCARD-CNIC trial (Effect of Metoprolol in Cardioprotection During an Acute Myocardial Infarction). *Journal of the American College of Cardiology*, 63(22), 2356–2362.

Poznyak, A., Grechko, A. V., Poggio, P., Myasoedova, V. A., Alfieri, V., & Orekhov, A. N. (2020). The Diabetes Mellitus-Atherosclerosis Connection: The Role of Lipid and Glucose Metabolism and Chronic Inflammation. *International journal of molecular sciences*, 21(5), 1835.

Prabhakaran, D., Anand, S., Watkins, D., Gaziano, T., Wu, Y., Mbanya, J. C., Nugent, R., & Disease Control Priorities-3 Cardiovascular, Respiratory, and Related Disorders Author Group (2018). Cardiovascular, respiratory, and related disorders: key messages from Disease Control Priorities, 3rd edition. *Lancet* (London, England), 391(10126), 1224–1236.

Pu, J., Mintz, G. S., Biro, S., Lee, J. B., Sum, S. T., Madden, S. P., Burke, A. P., Zhang, P., He, B., Goldstein, J. A., Stone, G. W., Muller, J. E., Virmani, R., & Maehara, A. (2014). Insights into echo-attenuated plaques, echolucent plaques, and plaques with spotty calcification: novel findings from comparisons among intravascular ultrasound, near-infrared spectroscopy, and pathological histology in 2,294 human coronary artery segments. *Journal of the American College of Cardiology*, 63(21), 2220–2233. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.02.576>

Rafieian-Kopaei, M., Setorki, M., Douadi, M., Baradaran, A., & Nasri, H. (2014). Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. *International journal of preventive medicine*, 5(8), 927–946.

Reiner Ž. (2017). Hypertriglyceridaemia and risk of coronary artery disease. *Nature reviews. Cardiology*, 14(7), 401–411.

Ridker P. M. (2007). C-reactive protein and the prediction of cardiovascular events among those at intermediate risk: moving an inflammatory hypothesis toward consensus. *Journal of the American College of Cardiology*, 49(21), 2129–2138.

Roe, M. T., Armstrong, P. W., Fox, K. A., White, H. D., Prabhakaran, D., Goodman, S. G., Cornel, J. H., Bhatt, D. L., Clemmensen, P., Martinez, F., Ardissino, D., Nicolau, J. C., Boden, W. E., Gurbel, P. A., Ruzyllo, W., Dalby, A. J., McGuire, D. K., Leiva-Pons, J. L., Parkhomenko, A., Gottlieb, S., ... TRILOGY ACS Investigators (2012). Prasugrel versus clopidogrel for acute coronary syndromes without revascularization. *The New England journal of medicine*, 367(14), 1297–1309.

de Rueda, C., Díez-Villanueva, P., Bonanad, C., & Alfonso, F. (2022). Circadian Rhythms and Acute Coronary Syndrome in the Elderly. *Frontiers in bioscience (Landmark edition)*, 27(3), 82.

Sacks, F. M., Lichtenstein, A. H., Wu, J. H. Y., Appel, L. J., Creager, M. A., Kris-Etherton, P. M., Miller, M., Rimm, E. B., Rudel, L. L., Robinson, J. G., Stone, N. J., Van Horn, L. V., & American Heart Association (2017). Dietary Fats and Cardiovascular Disease: A Presidential Advisory from the American Heart Association. *Circulation*, 136(3), e1–e23.

Sagris, M., Antonopoulos, A. S., Theofilis, P., Oikonomou, E., Siasos, G., Tsalamandris, S., Antoniadou, C., Brilakis, E. S., Kaskas, J. C., & Tousoulis, D. (2022). Risk factors profile of young and older patients with myocardial infarction. *Cardiovascular research*, 118(10), 2281–2292.

Santos-Gallego, C. G., Picatoste, B., & Badimón, J. J. (2014). Pathophysiology of acute coronary syndrome. *Current atherosclerosis reports*, 16(4), 401.

Saraste, A., & Knuuti, J. (2020). ESC 2019 guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: Recommendations for cardiovascular imaging. *ESC-Leitlinien 2019 für die Diagnose und Therapie von chronischen Koronarsyndromen: Empfehlungen für die kardiovaskuläre Bildgebung. Herz*, 45(5), 409–420.

Scheer, F. A., Michelson, A. D., Frelinger, A. L., 3rd, Evoniuk, H., Kelly, E. E., McCarthy, M., Doamekpor, L. A., Barnard, M. R., & Shea, S. A. (2011). The human endogenous circadian system causes greatest platelet activation during the biological morning independent of behaviors. *PloS one*, 6(9), e24549.

Scheuner M. T. (2003). Genetic evaluation for coronary artery disease. *Genetics in medicine: official journal of the American College of Medical Genetics*, 5(4), 269–285.

Schwartz S. M. (1999). The intima: A new soil. *Circulation research*, 85(10), 877–879.

Sesso, H. D., Buring, J. E., Rifai, N., Blake, G. J., Gaziano, J. M., & Ridker, P. M. (2003). C-reactive protein and the risk of developing hypertension. *JAMA*, 290(22), 2945–2951.

Shabani, F., McNeil, J., & Tippet, L. (1998). The oxidative inactivation of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) by hypochlorous acid (HOCl) is suppressed by anti-rheumatic drugs. *Free radical research*, 28(2), 115–123.

Shafi Dar, M., Pandith, A. A., Sameer, A. S., Sultan, M., Yousuf, A., & Mudassar, S. (2010). hs-CRP: A potential marker for hypertension in Kashmiri population. *Indian journal of clinical biochemistry: IJCB*, 25(2), 208–212.

Shi, Y., Yang, S., Luo, M., Zhang, W. D., & Ke, Z. P. (2017). Systematic analysis of coronary artery disease datasets revealed the potential biomarker and treatment target. *Oncotarget*, 8(33), 54583–54591.

Silvestre-Roig, C., de Winther, M. P., Weber, C., Daemen, M. J., Lutgens, E., & Soehnlein, O. (2014). Atherosclerotic plaque destabilization: mechanisms, models, and therapeutic strategies. *Circulation research*, 114(1), 214–226.

Sluijter, J. P., Pulskens, W. P., Schoneveld, A. H., Velema, E., Strijder, C. F., Moll, F., de Vries, J. P., Verheijen, J., Hanemaaijer, R., de Kleijn, D. P., & Pasterkamp, G. (2006). Matrix metalloproteinase 2 is associated with stable and matrix metalloproteinases 8 and 9 with vulnerable carotid atherosclerotic lesions: a study in human endarterectomy specimen pointing to a role for different extracellular matrix metalloproteinase inducer glycosylation forms. *Stroke*, 37(1), 235–239.

Sluimer, J. C., & Daemen, M. J. (2009). Novel concepts in atherogenesis: angiogenesis and hypoxia in atherosclerosis. *The Journal of pathology*, 218(1), 7–29.

Sluimer, J. C., Gasc, J. M., van Wanroij, J. L., Kisters, N., Groeneweg, M., Sollewijn Gelpke, M. D., Cleutjens, J. P., van den Akker, L. H., Corvol, P., Wouters, B. G., Daemen, M. J., & Bijnen, A. P. (2008). Hypoxia, hypoxia-inducible transcription factor, and macrophages in human atherosclerotic plaques are correlated with intraplaque angiogenesis. *Journal of the American College of Cardiology*, 51(13), 1258–1265.

Stub, D., Smith, K., Bernard, S., Nehme, Z., Stephenson, M., Bray, J. E., Cameron, P., Barger, B., Ellims, A. H., Taylor, A. J., Meredith, I. T., Kaye, D. M., & AVOID

Investigators (2015). Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. *Circulation*, 131(24), 2143–2150.

Sugiyama, S., Kugiyama, K., Aikawa, M., Nakamura, S., Ogawa, H., & Libby, P. (2004). Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 24(7), 1309–1314.

Sugiyama, S., Okada, Y., Sukhova, G. K., Virmani, R., Heinecke, J. W., & Libby, P. (2001). Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *The American journal of pathology*, 158(3), 879–891.

Sukhova, G. K., Schönbeck, U., Rabkin, E., Schoen, F. J., Poole, A. R., Billingham, R. C., & Libby, P. (1999). Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation*, 99(19), 2503–2509.

Surma, S., & Banach, M. (2021). Fibrinogen and Atherosclerotic Cardiovascular Diseases-Review of the Literature and Clinical Studies. *International journal of molecular sciences*, 23(1), 193.

Szumner, K., Wallentin, L., Lindhagen, L., Alfredsson, J., Erlinge, D., Held, C., James, S., Kellerth, T., Lindahl, B., Ravn-Fischer, A., Rydberg, E., Yndigegn, T., & Jernberg, T. (2017). Improved outcomes in patients with ST-elevation myocardial infarction during the last 20 years are related to implementation of evidence-based treatments: experiences from the SWEDEHEART registry 1995-2014. *European heart journal*, 38(41), 3056–3065. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx515>

Tabas, I., & Bornfeldt, K. E. (2016). Macrophage Phenotype and Function in Different Stages of Atherosclerosis. *Circulation research*, 118(4), 653–667.

Tan, Y., Yang, S., Chen, R., Sheng, Z., Zhou, P., Liu, C., Zhao, H., Song, L., Li, J., Zhou, J., Chen, Y., & Yan, H. (2020). High Plasma Myeloperoxidase Is Associated with Plaque Erosion in Patients with ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *Journal of cardiovascular translational research*, 13(6), 908–915.

Tanindi, A., Sahinarslan, A., Elbeg, S., & Cemri, M. (2011). Association of matrix metalloproteinase-1, matrix metalloproteinase-9, tissue inhibitor of matrix metalloproteinase-1, and interleukin-6 with epicardial and myocardial perfusion. *Coronary artery disease*, 22(4), 253–258.

Tanrıverdi, B. (2017). Savaş Tetik Ş. Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharm J*, 21(1), 1-9.

Teng, N., Maghzal, G. J., Talib, J., Rashid, I., Lau, A. K., & Stocker, R. (2017). The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox report: communications in free radical research*, 22(2), 51–73.



Teng, N., Maghzal, G. J., Talib, J., Rashid, I., Lau, A. K., & Stocker, R. (2017). The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox report: communications in free radical research*, 22(2), 51–73.

Thosar, S. S., Butler, M. P., & Shea, S. A. (2018). Role of the circadian system in cardiovascular disease. *The Journal of clinical investigation*, 128(6), 2157–2167.

Tofler, G. H., Brezinski, D., Schafer, A. I., Czeisler, C. A., Rutherford, J. D., Willich, S. N., Gleason, R. E., Williams, G. H., & Muller, J. E. (1987). Concurrent morning increase in platelet aggregability and the risk of myocardial infarction and sudden cardiac death. *The New England journal of medicine*, 316(24), 1514–1518.

Townsend, N., Nichols, M., Scarborough, P., & Rayner, M. (2015). Cardiovascular disease in Europe--epidemiological update 2015. *European heart journal*, 36(40), 2696–2705.

Tubaro M. (2018). ESC 2017 STEMI Guidelines: a step forward for a better cure. *European heart journal. Cardiovascular pharmacotherapy*, 4(3), 133–135.

Turton, M. B., & Deegan, T. (1974). Circadian variations of plasma catecholamine, cortisol and immunoreactive insulin concentrations in supine subjects. *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry*, 55(3), 389–397.

Valgimigli, M., Ariotti, S., & Costa, F. (2015). Duration of dual antiplatelet therapy after drug-eluting stent implantation: will we ever reach a consensus. *European heart journal*, 36(20), 1219–1222.

Van de Werf, F., Barron, H. V., Armstrong, P. W., Granger, C. B., Berioli, S., Barbash, G., Pehrsson, K., Verheugt, F. W., Meyer, J., Betriu, A., Califf, R. M., Li, X., Fox, N. L., & ASSENT-2 Investigators. Assessment of the Safety and Efficacy of a New Thrombolytic (2001). Incidence and predictors of bleeding events after fibrinolytic therapy with fibrin-specific agents: a comparison of TNK-tPA and rt-PA. *European heart journal*, 22(24), 2253–2261.

Van de Werf, F., Bax, J., Betriu, A., Blomstrom-Lundqvist, C., Crea, F., Falk, V., Filippatos, G., Fox, K., Huber, K., Kastrati, A., Rosengren, A., Steg, P. G., Tubaro, M., Verheugt, F., Weidinger, F., Weis, M., & ESC Committee for Practice Guidelines (CPG) (2008). Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *European heart journal*, 29(23), 2909–2945.

Vanlandewijck, M., He, L., Mäe, M. A., Andrae, J., Ando, K., Del Gaudio, F., Nahar, K., Lebouvier, T., Laviña, B., Gouveia, L., Sun, Y., Raschperger, E., Räsänen, M., Zarb, Y., Mochizuki, N., Keller, A., Lendahl, U., & Betsholtz, C. (2018). A molecular atlas of cell types and zonation in the brain vasculature. *Nature*, 554(7693), 475–480. <https://doi.org/10.1038/nature25739>

Vanhoutte, P. M., Shimokawa, H., Tang, E. H., & Feletou, M. (2009). Endothelial dysfunction and vascular disease. *Acta physiologica* (Oxford, England), 196(2), 193–222.

Verma, S., Li, S. H., Badiwala, M. V., Weisel, R. D., Fedak, P. W., Li, R. K., Dhillon, B., & Mickle, D. A. (2002). Endothelin antagonism and interleukin-6 inhibition attenuate the proatherogenic effects of C-reactive protein. *Circulation*, 105(16), 1890–1896.

Virani, S. S., Alonso, A., Aparicio, H. J., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Cheng, S., Delling, F. N., Elkind, M. S. V., Evenson, K. R., Ferguson, J. F., Gupta, D. K., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Lee, C. D., Lewis, T. T., Liu, J., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2021). Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report from the American Heart Association. *Circulation*, 143(8), e254–e743.

Virani, S. S., Alonso, A., Benjamin, E. J., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., Kwan, T. W., Lackland, D. T., Lewis, T. T., ... American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee (2020). Heart Disease and Stroke Statistics-2020 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 141(9), e139–e596.

Virmani, R., Kolodgie, F. D., Burke, A. P., Farb, A., & Schwartz, S. M. (2000). Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 20(5), 1262–1275.

Wang, J., Tan, G. J., Han, L. N., Bai, Y. Y., He, M., & Liu, H. B. (2017). Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction. *Journal of geriatric cardiology: JGC*, 14(2), 135–150.

Wang, L., Pan, J., Sun, Y., Zong, S., Zhang, R., Li, Y., Yu, Z., Liu, J., & Zang, S. (2022). Increased Neutrophil elastase and proteinase 3 are closely associated with occurrence and severity of stroke and acute myocardial infarction in patients with type 2 diabetes mellitus. *Diabetes research and clinical practice*, 186, 109853.

Wang, X. Y., Zhang, F., Zhang, C., Zheng, L. R., & Yang, J. (2020). The Biomarkers for Acute Myocardial Infarction and Heart Failure. *BioMed research international*, 2020, 2018035.

Wang, Y., Nanda, V., Direnzo, D., Ye, J., Xiao, S., Kojima, Y., Howe, K. L., Jarr, K. U., Flores, A. M., Tsantilas, P., Tsao, N., Rao, A., Newman, A. A. C., Eberhard, A. V., Priest, J. R., Ruusalepp, A., Pasterkamp, G., Maegdefessel, L., Miller, C. L., Lind, L., ... Leeper, N. J. (2020). Clonally expanding smooth muscle cells promote atherosclerosis by escaping efferocytosis and activating the complement cascade.

Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 117(27), 15818–15826. <https://doi.org/10.1073/pnas.2006348117>

Wang, Y., Rosen, H., Madtes, D. K., Shao, B., Martin, T. R., Heinecke, J. W., & Fu, X. (2007). Myeloperoxidase inactivates TIMP-1 by oxidizing its N-terminal cysteine residue: an oxidative mechanism for regulating proteolysis during inflammation. *The Journal of biological chemistry*, 282(44), 31826–31834.

Wiviott, S. D., Braunwald, E., McCabe, C. H., Montalescot, G., Ruzyllo, W., Gottlieb, S., Neumann, F. J., Ardissino, D., De Servi, S., Murphy, S. A., Riesmeyer, J., Weerakkody, G., Gibson, C. M., Antman, E. M., & TRITON-TIMI 38 Investigators (2007). Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *The New England journal of medicine*, 357(20), 2001–2015.

Wu, X. F., Yang, M., Qu, A. J., Mintz, G. S., Yang, Y., Shang, Y. P., Gao, H., Zhang, Y. C., Ge, C. J., Wang, L. Y., Wang, L., & Pu, J. (2016). Level of Pregnancy-associated Plasma Protein-A Correlates with Coronary Thin-cap Fibroatheroma Burden in Patients with Coronary Artery Disease: Novel Findings From 3-Vessel Virtual Histology Intravascular Ultrasound Assessment. *Medicine*, 95(3), e2563.

Yadav, P., Joseph, D., Joshi, P., Sakhi, P., Jha, R. K., & Gupta, J. (2010). Clinical profile & risk factors in acute coronary syndrome. *National journal of community medicine*, 1(02), 150-152.

Yu, X., Kennedy, R. H., & Liu, S. J. (2003). JAK2/STAT3, not ERK1/2, mediates interleukin-6-induced activation of inducible nitric-oxide synthase and decrease in contractility of adult ventricular myocytes. *The Journal of biological chemistry*, 278(18), 16304–16309.

Yusuf, S., Mehta, S. R., Chrolavicius, S., Afzal, R., Pogue, J., Granger, C. B., Budaj, A., Peters, R. J., Bassand, J. P., Wallentin, L., Joyner, C., Fox, K. A., & OASIS-6 Trial Group (2006). Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*, 295(13), 1519–1530.

Zhang, N., Aiyasiding, X., Li, W. J., Liao, H. H., & Tang, Q. Z. (2022). Neutrophil degranulation and myocardial infarction. *Cell communication and signaling: CCS*, 20(1), 50.

Zhang, R., Brennan, M. L., Fu, X., Aviles, R. J., Pearce, G. L., Penn, M. S., Topol, E. J., Sprecher, D. L., & Hazen, S. L. (2001). Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*, 286(17), 2136–2142.

Zhang, R., Brennan, M. L., Fu, X., Aviles, R. J., Pearce, G. L., Penn, M. S., Topol, E. J., Sprecher, D. L., & Hazen, S. L. (2001). Association between myeloperoxidase levels and risk of coronary artery disease. *JAMA*, 286(17), 2136–2142.

Zhang, T., Chen, J., Tang, X., Luo, Q., Xu, D., & Yu, B. (2019). Interaction between adipocytes and high-density lipoprotein: new insights into the mechanism of obesity-induced dyslipidemia and atherosclerosis. *Lipids in health and disease*, 18(1), 223.



## 7. EKLER

### EK-1: Etik kurul kararı

Evrak Tarih ve Sayısı: 07.05.2021-28531



T.C.  
SAKARYA ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ  
Tıp Fakültesi Dekanlığı  
Fakülte Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : E-16214662-050.01.04-28531-92  
Konu : Etik Kurul Başvuru Dosyası Hk.

07.05.2021

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Muhammed Necati Murat AKSOY

Sağlık Bakanlığı Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi  
Kardiyoloji Anabilim Dalı

İlgi : 27.03.2021 tarihli ve 92 sayılı başvurunuz.

Destekleyicisi olduğunuz "Akut Koroner Sendrom İle Gelen Hastalarda Geliş Saatine Göre Gece ve Gündüz Başvuruları Arasındaki Klinikopatolojik Farklılıkların ve Hastaların Erken Dönem Prognozunun İncelenmesi" isimli klinik araştırma başvuru dosyanız ile ilgili belgeler araştırmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş olup; etik ve bilimsel açıdan bir sakınca bulunmadığına etik kurul üyelerince karar verilmiştir ve uygun bulunmuştur.

Bilgilerinize rica ederim.

Prof. Dr. Cemil BİLİR  
Etik Kurulu Başkanı

Ek: 21.04.2021 tarih ve 04 sayılı Etik Kurul Kararı (3 sayfa)

Güvenli Elektronik  
İmzalı Aslı İle Aynıdır.  
07.05.2021

Bu belge, güvenli elektronik imza ile imzalanmıştır.

Doküman Kodu: BSL5D/0950 Pin Kodu: 90222

Belge Takip Adresi : <http://193.140.253.232/envision/Sorgula/BelgeDogrulama.aspx?eD=BSL5D/0950&eS=28531>

Adres: Sakarya Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı, Korucuk Kampüsü, Korucuk.

Adapazarı/Sakarya

Telefon No: 264 295 6630 Faks No: 264 295 6629

e-Posta: [tip@sakarya.edu.tr](mailto:tip@sakarya.edu.tr) Elektronik Ağ: [www.tip.sakarya.edu.tr](http://www.tip.sakarya.edu.tr)

Bilgi için: Yücel Demir  
Unvanı: Birim Evrak Sorumlusu

Telefon No: 2953129



## **EK- 2: Asgari bilgilendirilmiş gönüllü onam formu**

### **ASGARİ BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ ONAM FORMU**

**Çalışmanın Adı:** “Akt koroner sendrom ile gelen hastalarda geliş saatine göre gece ve gündüz başvuruları arasındaki klinikopatolojik farklılıkların ve hastaların erken dönem prognozunun incelenmesi”

Bir araştırma çalışmasına katılmanız istenmektedir. Çalışmaya katılıp katılmama kararı tamamen size aittir. Katılmak isteyip istemediğinize karar vermeden önce araştırmanın neden yapıldığını bilgilerinizin nasıl kullanılacağını çalışmanın neleri içerdiğini ve olası yararlarını, risklerini ve rahatsızlık verebilecek konuları anlamanız önemlidir. Lütfen aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. Eğer çalışmaya katılmaya karar verirsiniz imzalamanız için size bu Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu verilecektir. Çalışmadan herhangi bir zamanda ayrılmakta özgürsünüz.

#### **Çalışmanın Konusu ve Amacı:**

Akut koroner sendrom ile takip edilen hastalarda epikardiyal koroner arterlerde akut koroner sendroma sebep olacak total veya subtotal oklüzyon patogenezinde farklı mekanizmalar rol oynamaktadır. Hastaların bir kısmında koroner arterlerdeki sorumlu lezyonlarda inflamasyon bulgularının baskın olduğu aterosklerotik plaklara rastlanırken bir kısmında ise plak fissürü veya rüptürü gibi mekanik plak rüptürünün ve trombozunun baskın olduğu patofizyolojik mekanizmalara rastlanmaktadır. Bu iki farklı mekanizmanın klinik olarak önemi net olarak bilinmemekle beraber hastalarda akut koroner olayın başlangıç zamanını etkileyebileceği öngörülmüştür. İnflamasyon ile “shear stress“ mekanizmaları arasında ayrıma gidebilmek için indirekt bir yöntem olan biyokimyasal parametreler kullanılabilir. Bu çalışmanın amacı hem akut koroner olayların patofizyolojisinde diurnal ritmin bir etkisinin olup olmadığını hem de hastaların hastaneye başvuru zamanlarının (gece vs. gündüz) kısa vadede klinik sonlanım noktalarında fark oluşturup oluşturmadığını ortaya koymaktır.

### **Çalışma İşlemleri:**

Çalışmamız, Sakarya Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi'nde akut koroner sendrom ile gelen hastalar üzerinde yapılacaktır. Yaklaşık 200 hastanın, 6 aylık süre zarfında çalışmaya dâhil edilmesi planlanmaktadır. Çalışmaya katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, hastanın matriks metalloproteinaz ve nötrofil lökosit esteraz seviyesine bakılacaktır. Sonrasında hastanın kan sonuçları değerlendirilecektir. Bu işlemlerle ilgili olarak sizlerden herhangi bir maddi yükümlülük istenmeyecektir. Bu durum, çalışmadan gönüllü olarak ayrılmak istemeniz halinde de geçerlidir.

### **Çalışmaya Katılmanın Olası Riskleri Nelerdir?**

Yukarıda anlatılan tetkikler akut koroner sendrom ile gelen hastalardan kan yoluyla alınarak bakılacaktır. Hasta açısından bilinen herhangi bir hayati risk oluşturmamaktadır.

### **Kişisel Bilgilerim Nasıl Kullanılacak?**

Bu formu imzalayarak araştırmaya katılım için onay vermiş olacaksınız.

Bununla birlikte kimlik bilgileriniz çalışmanın herhangi bir aşamasında açıkça kullanılmayacaktır. Doldurduğunuz anketlere verdiğiniz cevaplar ve araştırma süresince görsel/işitsel cihaz kullanılarak edinilen her türlü bilgi yalnızca bilimsel amaçlar için kullanılacaktır. Bilgileriniz ancak istenildiği takdirde etik kurul, veri izleme komitesi veya sağlık otoriteleri ile paylaşılacaktır. Bilgileriniz, yukarıda belirtilen kurumların dışında hiçbir kurum ile paylaşılmayacaktır. Çalışmamızın yayınlanması durumunda dahi kimlik bilgileriniz yayınlanmayacak ve kamuoyu ile paylaşılmayacaktır. Eğer araştırmanın amacı ile ilgili verilen bu bilgiler dışında, şimdi veya sonra daha fazla bilgiye ihtiyaç duyarsanız araştırmacıya şimdi sorabilir veya aşağıda yer alan iletişim adreslerinden ulaşabilirsiniz.

### **Soru ve Problemler için Başvurulacak Kişiler:**

DR. MUHAMMED NECATİ MURAT AKSOY 05327020071

DR. ÇAĞLA AKÇAY ÜRKMEZ 05364957065

Çalışmaya Katılma Onayı

Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi biliyorum. Söz konusu araştırmaya, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı kabul ediyorum.

Gönüllü Adı Soyadı: Tarih ve İmza:

Adres ve Telefon:

Tanık 1 Adı Soyadı: Tarih ve İmza:

Adres ve Telefon:

Araştırmacı 2 Adı Soyadı: Tarih ve İmza:

Adres ve Telefon:

Yasal Temsilci Soyadı: Tarih ve İmza:

Adres ve Telefon:

1: Gönüllünün bilgilendirilme işlemine başından sonuna dek tanıklık eden kişi

2: Gönüllüyü araştırma hakkında bilgilendiren kişi



## ÖZGEÇMİŞ

|                     |                   |                  |                |
|---------------------|-------------------|------------------|----------------|
| Adı                 | Çağla             | Soyadı           | AKÇAY ÜRKMEZ   |
| Doğum Yeri          |                   | Doğum Tarihi     |                |
| Uyruğu              |                   | Tel              |                |
| E-mail              |                   |                  |                |
|                     |                   |                  |                |
| Eğitim Düzeyi       |                   |                  | Mezuniyet Yılı |
| Lisans              |                   |                  |                |
| İş Deneyimi         |                   |                  |                |
| Görevi              | Kurum             | Süre (Yıl - Yıl) |                |
| Pratisyen Hekim     |                   | 2017-2018        |                |
| Araştırma görevlisi |                   | 2018-2023        |                |
|                     |                   |                  |                |
| Yabancı Dilleri     | Okuduğunu Anlama* | Konuşma*         | Yazma*         |
|                     |                   |                  |                |

\*Çok iyi, iyi, orta, zayıf olarak değerlendiriniz.