

T.C.
ERCIYES ÜNİVERSİTESİ
BİLİMSEL ARAŞTIRMA PROJELERİ
KOORDİNASYON BİRİMİ



KORONER ARTER HASTALIKLARINDA KLİNİK VE GÖRÜNTÜLEME
BULGULARININ HYALÜRONİK ASİT, VERSİCAN VE BAZI OKSİDATİF
STRES PARAMETRELERİYLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ

Proje No: TTU-5482

Tıpta Uzmanlık Tez Projesi

SONUÇ RAPORU

Proje Yürütücüsü:

Prof. Dr. Sabahattin Muhtaroglu
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Araştırmacının Adı Soyadı:

Araş.Gör.Dr. Abdulbaki Irmak
Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Ocak 2016

KAYSERİ

Bu alışma Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenmiştir.



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

KORONER ARTER HASTALIKLARINDA
KLİNİK VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ
HİYALÜRONİK ASİT, VERSİKAN VE BAZİOKSİDATİF
STRES PARAMETRELERİYLE İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Dr. Abdulbaki IRMAK

KAYSERİ-2015



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

KORONER ARTER HASTALIKLARINDA
KLİNİK VE GÖRÜNTÜLEME BULGULARININ
HİYALÜRONİK ASİT, VERSİKAN VE BAZI OKSİDATİF
STRES PARAMETRELERİYLE İLİŞKİSİNİN
İNCELENMESİ

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Hazırlayan
Dr. Abdulkaki IRMAK

Danışman
Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU

KAYSERİ-2015

TEŞEKKÜR

Bu çalışmanın planlanmasında ve yürütölmesinde, değerli yardımlarını ve desteğini esirgemeyen, çok kıymetli danışman hocam Prof. Dr. Sabahattin Muhtaroglu'na teşekkürlerimi sunarım.

İhtisasım boyunca yetişmemizde emekleri olan tüm Biyokimya Anabilim Dalı Öğretim üyelerine teşekkür ederim.

Tez aşamalarında yardımlarını esirgemeyen Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof. Dr. Ali Ergin'e, hasta gruplarının belirlenmesinde ve numunelerin alınmasında emeği geçen Araş. Gör. Dr. Mustafa Fehmi Bireciklioğlu'na, çalışmanın istatistiklerinin yapılması aşamasındaki yardımlarından dolayı Doç. Dr. Ferhan Elmalı'ya ve tezin yazımı esnasında katkılarından dolayı Uzm. Dr. Didem Barlak Keti'ye teşekkür ederim.

Ayrıca her zaman olduğu gibi bu tezin hazırlanması esnasında bana destek olan ve beni yetiştirip bu günlere getiren aileme teşekkür ederim.

Dr. Abdulbaki IRMAK

İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. KORONER ARTER HASTALIKLARI	3
2.1.1. Stabil Angina Pektoris	4
2.1.2. Akut Koroner Sendromlar	6
2.1.2.1. Unstabil Angina Pektoris ve ST Yükselmesiz Miyokart Enfarktüsü	6
2.1.2.2. ST Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü	7
2.2. KORONER ARTER HASTALIKLARINDA PATOFİZYOLOJİ	8
2.2.1. Ateroskleroz Gelişimi	8
2.2.2. Akut Koroner Sendromların Gelişimi	13
2.3. KORONER ARTER HASTALIĞI GELİŞİMİNDE DİSLİPİDEMİ	15
2.4. KORONER ATEROSKLEROZUN DEĞERLENDİRİLMESİ	16
2.4.1. Gensini Skorunun Hesaplanması	17
2.5. ATEROSKLEROZ VE EKSTRASELÜLER MATRİKS	17
2.5.1. Hiyalüronik Asit	18
2.5.2. Versikan	19
2.5.3. MMP-9	21
2.5.4. Sistatin C	23
2.6. ATEROSKLEROZ VE OKSİDATİF STRES	24
2.6.1. Okside LDL	24
2.6.2. Paraoksonaz 1	25
2.6.3. Küçük Yoğun LDL	27
2.6.4. İskemi Modifiye Albümin	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	30
3.1. GEREÇ	30
3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI	30
3.2.1. Hasta Grubu	30
3.2.2. Kontrol Grubu	31
3.2.3. Numune Alımı ve Saklanması	31
3.2.4. Koroner Anjiyografik Değerlendirme	31
3.3. YÖNTEM	33
3.3.1. Rutin Analizler	33
3.3.2. Hiyalüronik Asit Ölçümü	33

3.3.3. Versikan Ölçümü	35
3.3.4. Matriks Metalloproteinaz-9 Ölçümü	37
3.3.5. Okside LDL Ölçümü	39
3.3.6. Paraoksonaz 1 Ölçümü	40
3.3.7. Küçük Yoğun LDL Ölçümü	43
3.3.8. İskemi Modifiye Albümin Ölçümü	44
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER	45
4. BULGULAR	46
4.1. RUTİN ANALİZ BULGULARI	46
4.2. BİYOKİMYASAL ANALİZ BULGULARI VE GENSİNİ SKORLARI	47
5. TARTIŞMA	61
6. SONUÇLAR	80
7. KAYNAKLAR	82
8. TEZ ONAY SAYFASI	103

KISALTMALAR

AKS	: Akut Koroner Sendrom
ANOVA	: Tek Yönlü Varyans Analizi
Apo A	: Apolipoprotein A
Apo B	: Apolipoprotein B
Apo E	: Apolipoprotein E
CCS	: Kanada Kalp Cemiyeti
CD 36	: Yüzey Farklılaşma Antijeni 36
CV	: Varyasyon Katsayısı
EKG	: Elektrokardiyografi
ESM	: Ekstraselüler Matriks
FGF	: Fibroblast Büyüme Faktörü
GAG	: Glukozaminoglikan
GPx	: Glutasyon Peroksidaz
HA	: Hiyalüronik Asit
HAS	: Hiyalüronik Asit Sentaz
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HMW-HA	: Yüksek Molekül Ağırlıklı Hiyalüronik Asit
HO	: Hem Oksijenaz
HOCl	: Hipokloroz Asit
hs-CRP	: Yüksek Duyarlılıklı C- Reaktif Protein
hs-troponin	: Yüksek Duyarlılıklı Troponin
ICAM-1	: İnterselüler Adezyon Molekülü-1
IL-1	: İnterlökin 1
IFN- γ	: İnterferon- γ
IVUS	: İntra Vasküler Ultrasonografi
İMA	: İskemi Modifiye Albümin
KAH	: Koroner Arter Hastalıkları
LAD	: Sol Ön İnen Arter

LCAT	: Lesitin Kolesterol Açıl Transferaz
LCX	: Sol Sirkumfleks Arter
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LMW-HA	: Düşük Molekül Ağırlıklı Hiyalüronik Asit
Lp(a)	: Lipoprotein(a)
LPL	: Lipoprotein Lipaz
MCP-1	: Makrofaj Kemoatraktan Protein-1
MI	: Miyokart Enfarktüsü
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
NADPH	: Nikotinamid Adenin Dinükleotid Fosfat
NO	: Nitrik Oksit
NSTEMI	: ST Yükselmesiz Miyokart Enfarktüsü
Ox-LDL	: Okside LDL
PBS	: Fosfat Tamponlu Tuz Çözeltisi
PDGF	: Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
PON	: Paraoksonaz
RCA	: Sağ Koroner Arter
SAP	: Stabil Angina Pektoris
sdLDL	: Küçük Yoğun LDL
SOD	: Superoksit Dismutaz
SOR	: Serbest Oksijen Radikalleri
SRA	: Scavenger Reseptör A
SRB-1	: Scavenger Reseptör B1
STEMI	: ST Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü
TMB	: Tetra Metil Benzidin
TNF- α	: Tümör Nekroz Faktör- α
TNF- β	: Tümör Nekroz Faktör- β
USAP	: Unstabil Angina Pektoris
VCAM-1	: Vasküler Cell Adezyon Molekülü-1
VDKH	: Vasküler Düz Kas Hücreleri
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti (CCS) Angina Sınıflaması	5
Tablo 2. Miyokart Enfarktüsünün Evrensel Sınıflaması.....	8
Tablo 3. Gensini Skorlarının Hesaplanmasında Kullanılan Veriler	32
Tablo 4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Rutin Analiz Bulguları.....	47
Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Analiz Bulguları ve Gensini Skorları	48

ŞEKİL LİSTESİ

	<u>Sayfa No</u>
Şekil 1. Ateroskleroz Gelişim Evreleri	12
Şekil 2. Akut Koroner Sendromlar	14
Şekil 3. Sol Ön İnen Arterde Belirgin Darlık	16
Şekil 4. Hiyalüronik Asitin Yapısında Tekrarlayan Disakkarit Ünitesi	18
Şekil 5. Versikanın Yapısı.....	20
Şekil 6. MMP-9'un Yapısı	22
Şekil 7. LDL'nin Oksidasyonu ve Ateroskleroz Gelişimi	24
Şekil 8. Albümin Kobalt Bağlama Testi	29
Şekil 9. Hiyalüronik Asit Standart Grafiği.....	34
Şekil 10. Versikan Standart Grafiği.....	36
Şekil 11. MMP-9 Standart Grafiği.....	38
Şekil 12. Ox-LDL Standart Grafiği	40
Şekil 13. PON1 Standart Grafiği	42
Şekil 14. Serum HDL-C Düzeylerinin Gruplar Arası Farkı.....	50
Şekil 15. Serum Versikan Düzeylerinin Gruplar Arası Farkı	50
Şekil 16. Serum MMP-9 Düzeylerinin Gruplar Arası Farkı	51
Şekil 17. Serum Ox-LDL Düzeylerinin Gruplar Arası Farkı.....	51
Şekil 18. Serum PON 1 Düzeylerinin Gruplar Arası Farkı.....	52
Şekil 19. Serum İMA Düzeylerinin Gruplar Arası Farkı.....	52
Şekil 20. Gensini Skorunun Gruplar Arası Farkı	53

Şekil 21. Total Kolesterol ve Versikan Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği	53
Şekil 22. LDL-C ile Versikan Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği	54
Şekil 23. SdLDL-C ile Versikan Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği	54
Şekil 24. Non-HDL-C ile Versikan Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği.....	55
Şekil 25. Ox-LDL ile MMP-9 Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği	55
Şekil 26. MMP-9 ile Gensini Skoru Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği.....	56
Şekil 27. HA ile Sistatin C Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği.....	56
Şekil 28. Versikan ile Sistatin C Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği	57
Şekil 29. PON1 ile Sistatin C Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği	57
Şekil 30. İMA ile MMP-9 Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği.....	58
Şekil 31. İMA ile Sistatin C Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği.....	58
Şekil 32. İMA ile Ox-LDL Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği	59
Şekil 33. İMA ile Gensini Skoru Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği.....	59
Şekil 34. İMA ile Versikan Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği.....	60

**KORONER ARTER HASTALIKLARINDA KLİNİK VE GÖRÜNTÜLEME
BULGULARININ HİYALÜRONİK ASİT, VERSİKAN VE BAZI OKSİDATİF STRES
PARAMETRELERİYLE İLİŞKİSİNİN İNCELENMESİ**

ÖZET

Amaç: Koroner arter hastalıklarında (KAH), hiyalüronik asit (HA) ve versikan düzeylerinin araştırılması, bu ekstrasellüler matriks (ESM) belirteçlerin oksidatif stres ve iskemik belirteçler ile ilişkisinin incelenmesi.

Gereç ve Yöntem: KAH tanısı konulan 60 hasta, stabil angina pectoris (SAP), unstabil angina pectoris/ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü (USAP/NSTEMI) ve ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI) olmak üzere 3 farklı gruba ayrıldı. Koroner anjiyografi sonucunda koroner arterleri normal olan 20 kişi kontrol grubu olarak seçildi. Her grupta; HA, versikan, matriks metalloproteinaz-9 (MMP-9), okside LDL (Ox-LDL), paraoksonaz 1 (PON1) seviyeleri ELISA ile ölçüldü. İskemi modifiye albümin (İMA) seviyeleri albümin kobalt bağlama metodu ile belirlendi. Küçük yoğun LDL (sdLDL) seviyeleri homojen metod ile ölçüldü. Hastaların anjiyografi sonuçlarına göre koroner darlığın bir göstergesi olan gensini skorları hesaplandı.

Bulgular: Serum HA düzeylerinin KAH alt tiplerinde bir farklılık göstermediği tespit edildi. Serum versikan düzeyinin USAP/NSTEMI grubunda kontrol ve diğer KAH gruplarına göre düşük olduğu görüldü. MMP-9, Ox-LDL ve İMA seviyelerinin akut koroner sendrom (AKS)'larda (USAP/NSTEMI ve STEMI) artmış olduğu belirlendi. Serum PON1 seviyelerinin STEMI grubunda azalmış olduğu gözlemlendi. sdLDL seviyelerinin çalışma gruplarında farklılık göstermediği tespit edildi. Serum HDL seviyelerinin AKS'lerde azalmış olduğu görüldü. İMA ve MMP-9 seviyelerinin gensini skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi.

Sonuç: Aterosklerotik plakların yapısında bulunan ESM moleküllerinin KAH'da serum seviyelerinin farklı olabileceği görüldü. MMP-9 ve İMA seviyelerinin AKS'de artmış olması, bu iki belirtecin AKS tanısında bir arada kullanılabileceğini gösterdi. Bu iki belirtecin gensini skorlarıyla korelasyon göstermesi, bu belirteçlerin anjiyografi öncesinde tanıya yardımcı olabileceğini ve anjiyografi sonrasında KAH takibinde faydalı olabileceğini gösterdi. HDL'nin KAH'da diğer lipid parametrelerinden üstün olduğu görüldü. Oksidatif stresin akut koroner sendromlarda artmış olduğu görüldü. Sonuçta, KAH tanısında bu belirteçlerin kullanımı faydalı olabilir.

Anahtar Kelimeler: Hyalüronik Asit, Versikan, MMP-9, Oksidatif Stres, İMA, Gensini Skoru, Koroner Arter Hastalıkları

EVALUATION OF RELATIONSHIP BETWEEN HYALURONIC ACID, VERSICAN AND SOME OXIDATIVE STRESS PARAMETERS WITH CLINICAL AND IMAGING FINDINGS IN CORONARY ARTERY DISEASES

ABSTRACT

Aim: Evaluation of hyaluronic acid (HA) and versican levels and investigation the relationship of this extracellular matrix (ECM) molecules with oksidative stress and ischemic markers in coronary artery diseases (CAD).

Materials and Merhods: 60 patients diagnosed with CAD were divided into following three groups: Group 1-stable angina pectoris (SAP); Group 2-unstable angina pectoris/non-ST myocardial infarction (USAP/NSTEMI); Group 3-ST elevation myocardial infarction (STEMI). The 20 patients with normal angiography were selected as a control group. The levels of HA, versican, matrix metalloproteinase-9 (MMP-9), oxidized LDL (Ox-LDL) and paraoxonase 1 (PON1) were measured by ELISA, and the levels of ischemia modified albumin (IMA) were measured by albumin cobalt binding assay. The levels of small dense LDL (sdLDL) were measured by a homogeneous assay in each groups. The gensini score, which is the indicator of coronary stenosis based on the result of angiography was calculated.

Results: Serum levels of HA did not show any difference among the groups. Serum levels of versican were significantly lower in USAP/NSTEMI group than the other groups. The levels of MMP-9, Ox-LDL and IMA in acute coronary syndromes (ACS) groups were significantly higher than the other groups. The decrease in serum level of PON1 was observed in STEMI group as compared to control group. The level of sdLDL did not show any difference among study groups. Serum levels of HDL were decreased in ACS as compared to control group. IMA and MMP-9 levels were positively correlated with gensini score.

Conclusion: We observed that the level of ECM molecules in atherosclerotic plaque could show difference in CAD. The elevated levels of MMP-9 and IMA in ACS which mean that these markers may be used in diagnosis of ACS. The showed correlation of this two markers with gensini scores could help to evaluate CAD before the angiography, and also it could help the following up of CAD after angiography. It was found that HDL is superior to other lipid parameters in CAD. Morover, the increased level of oxidative stress in CAD was observed. We could suggest that these parameters could be useful for the diagnosis of CAD.

Kewwords: Hyaluronic Asid, Versican, MMP-9, Oxidative Stress, IMA, Gensini Score, Coronary Artery Diseases

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalıkları (KAH), kalbi besleyen epikardiyal dolaşımdaki bir bozukluk sonucunda, kalp için gerekli doku perfüzyonunun sağlanamamasıdır (1). Dünyada ve ülkemizde ölüm sebepleri arasında KAH ilk sırada yer almaktadır (2, 3). Akut koroner sendrom (AKS)'larda erken tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilebilmesi ile mortalite ve morbiditenin azaltılması hedeflenmektedir.

Akut koroner sendromların gelişiminde aterosklerotik plaklardaki yırtılma, genellikle aterom plağındaki fibröz kapsülün dayanıklılığına bağlıdır. Deneysel ve klinik çalışmalarda ekstraselüler bir glikozaminoglikan (GAG) olan hiyalüronik asit (HA)'ın aterosklerotik plakların yapısında yer aldığı ve plak stabilitesinin sağlanmasında fonksiyonu olduğu bildirilmiştir (4). Başka bir ekstraselüler matriks (ESM) molekülü olan versikanın da aterosklerotik plaklarda HA ve lipoproteinler ile bağlandığı ve plak progresyonunda rol oynayabileceği gösterilmiştir (5).

Plaklardaki kararlılığın sağlanmasında fibröz kapsülün dayanıklılığını etkileyen pek çok faktör vardır. Matriks metalloproteinazlar (MMP) fibröz kapsüldeki proteinleri parçalayan başlıca enzimler olup; MMP'ler içerisinde MMP-9, ateroskleroz ve KAH ile ilişkisi yönüyle öne çıkan bir enzimdir (6).

Ateroskleroz gelişiminde etkili olabilecek sebeplerden bir diğeri de oksidatif strestir. Subendotelyal alandaki LDL oksidasyonunun, plakların oluşmasında, fibröz kapsülün parçalanmasında ve plak yırtılması sonucu oluşan trombotik komplikasyonlarda etkili olduğu bilinmektedir (7). Okside LDL (Ox-LDL)'nin oluşumunda ve plak içi lipit birikiminde küçük yoğun LDL (sdLDL) gibi LDL alt tipleri daha etkilidir (8, 9). LDL'yi okside eden faktörlerin yanında, oksidasyondan

koruyan faktörler de vardır. Paraoksonaz 1 (PON1), LDL'yi oksidasyondan korumakta dolayısıyla aterosklerozun engellenmesine katkı sağlamaktadır (10). Ayrıca yakın zamanlarda tekrardan gündeme gelen non-HDL'nin de risk faktörü olarak ele alınması önerilmektedir (11).

İskemik bir belirteç olan iskemi modifiye albümin (İMA) düzeylerinin AKS'de artmış olduğu ve erken dönemde tanı için faydalı olabileceği gösterilmiştir (12).

Günümüzde acil tedavi gerektiren miyokart enfarktüsü (MI)'nin tanısına yönelik troponin gibi biyomarkırlar mevcuttur. Fakat troponinin geç yükselmesi ve ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI) ve ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü (NSTEMI) gibi alt gruplarda ayırt edici özelliğinin olmaması, yeni biyomarkır arayışlarına yol açmaktadır. Özellikle NSTEMI hastalarında erken dönemde hem elektrokardiyografi (EKG) hem de laboratuvar bulgularının yetersiz olması, bu hastalıkların göğüs ağrısı yapabilecek diğer hastalıklarla karışmasına sebep olmaktadır.

Aterosklerotik plakların yapısı anlaşıldıkça ve plak içeriğindeki çok sayıdaki molekülün fonksiyonu aydınlatıldıkça bu ölümcül hastalıkların tanısında ve tedavisinde daha iyi sonuçlar alınacaktır.

Bu çalışmada KAH'ın alt grupları olan, stabil KAH ve AKS'lerde literatürde çok az araştırılan ve aterosklerotik plakların yapısında yer alan HA ve versikan düzeylerinin serumda incelenmesi; bu belirteçlerin oksidatif stres ve koroner anjiyografik görüntüleme bulgularıyla kıyaslanması, böylece KAH'ın tanı ve tedavisinin takibinde faydalı olabilecek yeni biyokimyasal parametrelerin araştırılması amaçlandı.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. KORONER ARTER HASTALIKLARI

Koroner arter hastalıkları (KAH), koroner arterlerdeki aterom plaklarına bağlı gelişen koroner kan akımında bozulma olarak tanımlanır (1). Gelişmiş ülkelerde ve ülkemizde her iki cinsiyet için de KAH en sık görülen ölüm sebebidir (3, 13). Dünyada yılda yaklaşık 7.3 milyon kişi KAH'a bağlı olarak ölmektedir (2). Amerika Birleşik Devletlerinde 15 milyon kişinin KAH olduğu bildirilmiştir. Bunların yarısı miyokart enfarktüsü (MI)'dür. Gelecek yıllarda da yaşlanan popülasyon, immobilizasyon, sağlıksız beslenme ve artan obezite gibi sebepler ile KAH'da daha da artış beklenmektedir. Amerika Birleşik Devletlerinde KAH'a bağlı olarak gerçekleşen toplam sağlık harcamalarının, 2030 yılında günümüzden 3 kat yüksek olacağı tahmin edilmektedir (14).

Ülkemizde de gelişmiş ülkelerde olduğu gibi iskemik kalp hastalıkları tüm ölüm sebeplerinin %21.7'sini oluşturarak ilk sırayı almaktadır. Ayrıca KAH bireyin toplum için üretken olduğu 30-40'lı yaşlarda da görülebildiği için indirek olarak topluma ve ülkeye ekonomik ve sosyal açıdan etkisi oldukça fazla olmaktadır. Bütün bu durumlar göz önüne alındığında KAH'ın gelişimini önleyecek tedbirlerin alınması, Dünya Sağlık Örgütü ve Sağlık Bakanlığı tarafından üzerinde durulan mevzulardır. Kardiyovasküler hastalıklarla mücadelede öne çıkan konular arasında yer alan toplumda tütün ve alkol kullanımının azaltılması; hipertansiyon, yüksek kolesterol, hareketsiz yaşam tarzı, yüksek kalorili sağlıksız beslenme ve obezite ile mücadele hem ülkemizde hem de dünyada bu hastalıkların önlenmesi açısından sağlık politikası haline gelmiştir (2, 3).

Bütün bu mücadelelerin yanında hastalığın erken tanı ve tedavisi için de araştırmalar yapılmaktadır. Bu araştırmaların başlıca amacı; yüksek riske sahip kişilerin önceden yapılan muayene ve analizler ile tespit edilip uygun tedavi seçeneklerinin belirlenebilmesi, MI esnasında tanıyı kolaylaştırabilecek yöntemlerin geliştirilmesi, girişimsel ve medikal uygun tedavi stratejilerinin belirlenebilmesi şeklinde sıralanabilir (15, 16)

Bu hastalıklar, kronik koroner arter hastalığı ve akut koroner sendrom (AKS) olarak başlıca iki ana gruba ayrılabilir. Kronik koroner arter hastalıklarının büyük çoğunluğunu ise stabil angina pectoris oluşturmaktadır (17).

2.1.1. Stabil Angina Pectoris

Angina pectoris, miyokartta iskemi varlığında hastanın göğüs ve çevresinde hissedilen ağrı ve rahatsızlıktır. Stabil anginalı hastaların %70'ini erkekler oluşturur (1). Stabil angina pectoris (SAP) sıklıkla egzersizle ortaya çıkar ve dinlenme ile geçer. Hastalar ağrıyı daha çok retrosternal bölgede hissederlerken, sol omuza ve bazen de sol kolun ulnar yüzeyine ve parmaklara kadar uzanabilir, nadir durumlarda boyuna ve çeneye de yayılabilir. Angina pectorisin egzersiz ile artması, dinlenme ve nitrogliserin ile geçmesi tipik özelliğidir. Angina şiddetinin derecelendirilmesi için genellikle Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti (CCS) tarafından düzenlenen sınıflama sistemi kullanılır (Tablo 1) (18, 19).

Angina pectoris, miyokardın oksijen ihtiyacının karşılanamaması sonucunda oluşur. Bunun en sık sebebi koroner kan akımındaki bozukluktur. Bazı kardiyak (sol ventrikül hipertrofisi, aort darlığı) ve non-kardiyak durumlarda (anemi) da angina görülmesine rağmen; çoğunlukla koroner arterlerdeki plaklara bağlı gelişir. Stabil angina düşünülen bir hastada elektrokardiyografi (EKG), egzersiz stres testi, nükleer görüntüleme ve laboratuvar verileri kardiyak iskemi ve risk açısından önemli bilgiler verebilir (20).

Tablo 1. Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti (CCS) Angina Sınıflaması

Sınıf	
I	Yürüme ve merdiven çıkma gibi sıradan etkinlikler anginaya neden olmaz. Ağrı ciddi, zorlu ve uzun egzersiz ile meydana gelir.
II	Günlük sıradan etkinliklerde hafif kısıtlama vardır. Angina hızlı yürüme, merdiven çıkma, yokuş yukarı yürüme, yemeklerden sonra yürümekle, soğukta ya da rüzgârda yürümekle, duygusal stres altında, uyandıktan sonraki ilk saatlerde görülebilir. Angina iki bloktan fazla yürümekle ve bir kattan fazla çıkmakla ortaya çıkar.
III	Günlük fiziksel aktivitelerde belirgin kısıtlama vardır. Düz yolda bir veya iki blok yürümekle ya da bir kat merdiven çıkmakla angina meydana gelebilir.
IV	Herhangi bir fiziksel aktivite, rahatsızlık olmadan yapılamaz. İstirahat halinde de angina olabilir.

Laboratuvar verileri, anginası olan bir hastada genellikle risk faktörlerini ve eşlik eden diğer hastalıkları tespit etmek için kullanılır. Angina şikayeti ile gelen bir hastada başlıca değerlendirilmesi gereken laboratuvar parametreleri şunlardır:

Tam Kan Sayımı: Özellikle aneminin değerlendirilmesi açısından bütün hastalarda tam kan sayımı çalışılmalıdır.

Açlık Glukozu ve Hemoglobin A1c: Diyabet ile KAH arasındaki ilişki yıllardır bilinen bir gerçektir. Bu yüzden angina düşünülen bir hastada diyabet ve glisemik kontrol açısından hemoglobin A1c'ye bakılmalıdır.

Lipit Profilinin Değerlendirilmesi: Yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve total kolesterol seviyeleri hastaların riskini belirlemek açısından muhakkak değerlendirilmesi gerekli olan testlerdir.

Böbrek Fonksiyon Testleri: Böbrek hastalıkları hipertansiyon ve kardiyovasküler hastalıklar ile yakın ilişkili olabileceği için angina düşünülen hastalarda kreatinin ve sistatin C gibi belirteçler ile böbrek fonksiyonları incelenmelidir (15).

Yüksek Duyarlılıklı C-Reaktif Protein (hs-CRP): Stabil KAH'ı olan hastalarda hs-CRP seviyeleri ile prognozun yakın ilişkisi nedeniyle hs-CRP düzeylerinin ölçülmesi tavsiye edilmektedir (1, 21).

Stabil anginalı hastalarda genellikle EKG normaldir. Angina esnasında ST depresyonu ve T dalga inversiyonu görülebilir. Dinlenim EKG'si normal olan ve KAH düşünülen hastalarda tanı için egzersiz stres testi faydalıdır. Fakat koroner arterlerdeki kan akım bozukluğunu kesin olarak gösterebilmek ve mevcut lezyonların yerini ve büyüklüğünü tespit edebilmek için koroner anjiyografi yapılması gerekir (22).

2.1.2. AKUT KORONER SENDROMLAR

Miyokartta ani olarak meydana gelen iskemi sonucunda görülen klinik bulgu ve belirtilerin tümü akut koroner sendrom olarak adlandırılır. Akut koroner sendromlar, unstabil angina pectoris (USAP), ST yükselmesiz miyokart enfarktüsü (NSTEMI) ve ST yükselmeli miyokart enfarktüsü (STEMI) olarak alt gruplara ayrılabilir (17).

2.1.2.1. Unstabil Angina Pectoris ve ST Yükselmesiz Miyokart Enfarktüsü

Akut MI'nın kliniği ve koroner trombüsün MI gelişimindeki yerinin tanımlanması 1900'li yılların başında yapılmıştır. Önceleri ayrı hastalıklar olduğu düşünülen stabil angina ve MI'nın zamanla koroner ateroskleroza ve aynı etyolojiye bağlı olarak ortaya çıktıkları anlaşıldı (23).

1937 yılında Eliaser ve Feil, stabil anginadan farklı olarak ciddi ve istirahat halinde anginası olan ve bazen MI gelişebilen çok sayıda hasta tanımladı. Bu sendromun MI ile stabil angina arasında bir ara form olduğu belirtildi ve değişik isimler ile anlatılmaya çalışıldı (23).

Unstabil angina terimi ilk defa 1971 yılında Fowler ve Conti ve ark tarafından stabil angina ve MI arasında karar verilemeyen hastalar için kullanıldı (23). 70'li yıllarda oldukça popüler olan bu konu hakkında ilk çığır açan ve kullanılan sınıflama, 1989 yılında Braunwald tarafından yapıldı. 2000'li yıllardan itibaren troponin kullanılmasıyla daha önceleri USAP olarak adlandırılan birçok hasta NSTEMI adı altında değerlendirilmeye başlandı (24). ST elevasyonu olmayan AKS'lerin klasik klinik bulguları şu şekildedir (25):

- İstirahat halinde başlayan ve 20 dakikadan uzun süren angina
- Son bir ay içerisinde, yeni başlayan angina (CCS Sınıf-2 ya da 3)
- Daha önce kararlı olan anginanın, CCS sınıf 3'e yükselmesi ve kararsız hale gelmesi
- MI sonrası oluşan angina

USAP'da ST depresyonu, T dalga inversiyonu gibi geçici EKG değişiklikleri görülebilir. EKG bulgularının normal olduğu durumlarda tanıyı koymak zor olabilir. Bu klinik özellikler varlığında CK-MB, troponin I veya troponin T gibi miyokart hasarını gösteren biyokimyasal belirteçler de varsa; bu durum NSTEMI olarak isimlendirilir. Biyokimyasal belirteçlerdeki artış, semptomların başlamasından en erken 3-4 saat sonra gerçekleştiği için hastanın semptomları başladığında ve hastaneye başvurduğu anda bu iki klinik durum birbirinden ayrılamayabilir. EKG'de T dalga inversiyonu ve ST depresyonu her iki durumda da iskeminin bir belirtisi olarak gözlenebilir. USAP ve NSTEMI hem klinik özellikleri ve EKG bulguları ile hem de patofizyolojik mekanizmaları ile birbirine çok benzer durumlardır. Bundan dolayı genellikle bu klinik durumların tedavisi aynıdır. Sınıflamalarda da bu iki klinik tablo ST yükselmesiz AKS'ler başlığı altında aynı kategori içerisinde değerlendirilir (24, 26).

2.1.2.2. ST Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü

ST yükselmeli MI; miyokardiyal iskemi sonucu oluşan tipik semptomlar, EKG'de ST yükselmeleri ve miyokardiyal nekrozun biyokimyasal belirteçlerinin kandaki düzeylerinin arttığı klinik bir sendrom olarak tanımlanır (26). Genellikle kalbi besleyen epikardiyal arterlerdeki aterom plaklarının ani olarak yırtılması sonucunda damarın tamamen tıkanmasıyla oluşur. Epikardiyal arterlerdeki tıkanıklık sonucunda miyokart hücrelerinde nekroz oluşur ve biyokimyasal belirteçlerin kandaki seviyelerinde artış meydana gelir (27).

ST yükselmeli MI'da semptomlar USAP ve NSTEMI ile benzerdir. STEMI'da şiddetli anginayla birlikte bazen terleme, dispne, bulantı, kusma da görülebilir. Ağrı dilaltı nitratlara yanıt vermez ve 20 dakikadan uzun sürer. Bundan dolayı göğüs ağrısıyla gelen hastalarda seri EKG çekimleri ve kardiyak belirteçlerin takibi, kardiyak dışı göğüs ağrılarının ayırt edilmesinde ve kardiyak sebepli göğüs ağrılarının tanısında son derece önemlidir. STEMI, diğer AKS'lerden prognoz,

tedavi, mortalite ve morbidite yönünden oldukça farklıdır. STEMI’da reperfüzyon gibi acil tedavi stratejileri gerekirken, diğer gruplarda gerekmemektedir (27).

Bu sınıflamalardan başka MI, patolojik, etyolojik ve klinik farklılıklara göre 5 gruba ayrılabilir. Bu sınıflama MI’nın evrensel sınıflaması olarak adlandırılır (28).

Tablo 2. Miyokart Enfarktüsünün Evrensel Sınıflaması

TİP 1) Spontan MI Plak rüptürü, erozyonu, fissürü ve diseksiyonu sonucunda oluşan damar içi trombüse bağlı olarak gerçekleşen MI
TİP 2) İskemik bir dengesizliğe bağlı MI Artmış oksijen ihtiyacı veya koroner arter spazmı, aritmi, hipotansiyon gibi azalmış O ₂ kaynağından dolayı, KAH dışı sebeplerden oluşan MI
TİP 3) Biyomarkır artışı olmadan ani kardiyak ölümle sonuçlanan MI
TİP 4a) Perkütan koroner girişim ile ilişkili MI
TİP 4b) Stent trombozu ile ilişkili MI
TİP 5) Koroner arter bypass greftleme ile ilişkili MI

2.2. KORONER ARTER HASTALIKLARINDA PATOFİZYOLOJİ

2.2.1. Ateroskleroz Gelişimi

Ateroskleroz; koroner, karotid, serebral arterleri, aorta ve ana dallarını ve ekstremitelerin ana arterlerini etkileyen inflamatuvar bir hastalıktır. Ateroskleroz insanlığın çok eski dönemlerinden beri görülmektedir. Eski Mısır ve Çin’e ait mumyalarda aterosklerotik lezyonların görüldüğü bildirilmiştir. Yazılı kaynaklarda ise ilk defa Leonardo Da Vinci tarafından aterosklerozun makroskopik özellikleri tanımlanmıştır. Yunanca ateroma (bulamaç) ve skleroz (sert) kelimelerinden oluşan ateroskleroz terimi, 1860 yılında Felix J. Marchand tarafından arterlerin iç yüzeyinde oluşan patolojik değişiklikleri tanımlamak için kullanıldı (29).

Ateroskleroz gelişimiyle alakalı değişik hipotezler ortaya atılmıştır. Bunlardan en çok kabul göreni hasara yanıt hipotezidir. Bu hipotezde, damar iç yüzeyini döşeyen endotel hücrelerindeki zedelenmenin aterosklerozun patogenezinde ilk basamağı oluşturduğu kabul edilir. Normal ve aktif bir endotel dokusu; kan akımının, vasküler

tonusun ve inflamatuvar cevabın sağlanmasında görev alır. Endotel dokusunun en önemli özelliklerinden birisi nitrik oksit (NO) salgılamasıdır. NO güçlü bir vazodilatör olmasının yanında, inflamasyonda rol alan bazı sitokin ve kemokinleri baskılayarak ateroskleroz oluşumunu engellemektedir. Ayrıca endotel dokusu, plazminojen aktivatörü miktarını artırarak, damar duvarında negatif yükü sağlayarak, antikoagülan maddeler olan heparanları ve trombomodülinleri salgılayarak tromboz oluşumunu engeller (29, 30).

Ateroskleroz gelişiminde bilinen başlıca risk faktörleri; hipertansiyon, dislipidemi, diyabetes mellitus, hiperhomosisteinemi, sigara ve alkoldür. Bu risk faktörlerinin tümü endotel disfonksiyonuna neden olmaktadır (31).

Endoteldeki hasar sonucunda aktive olan endotel hücreleri, adezyon molekülleri üretmeye başlar. Bu moleküllerin en fazla bulunduğu yerler aterosklerozun en sık görüldüğü laminar kan akımının bozulduğu alanlardır. Endotel yüzeyinde bulunan E-selektin ve P-selektin glikoproteinleri, monosit yüzeyindeki P selektin glikoprotein ligand-1 molekülüne tutunur ve monositlerin endotele yapışmasını sağlar. Daha sonra vasküler hücre adezyon molekülü-1 (VCAM-1) ve interselüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1) gibi integrinler vasıtasıyla monositlerin endotele sıkı bir şekilde yapışması sağlanır. VCAM-1'in monositler için oldukça selektif olduğu, monosit toplanmasında rol oynadığı ve okside LDL (Ox-LDL) varlığında miktarının arttığı gösterilmiştir. Sonuçta endotel yüzeyine yapışan monositler makrofaj kemoatraktan protein-1 (MCP-1) gibi kemokinler vasıtasıyla subendotelyal alana geçerler (29, 32).

Normal endotel dokusunda bir zedelenme olduğunda lipoproteinlerin subendotelyal alana geçişi kolaylaşır. Kronik hiperlipidemi ve endotel hasarıyla birlikte lipoprotein partikülleri intima içerisinde birikmeye başlar, serbest oksijen radikalleri (SOR) ve bazı enzimler vasıtasıyla oksidasyona maruz kalırlar. LDL'nin oksidasyonunda endotel, düz kas hücreleri ve makrofajlar da etkilidir. Okside olan LDL, makrofajlar tarafından fagositoz yoluyla hücre içerisine alınır ve köpük hücrelerin oluşumu başlar. Normalde makrofajlar LDL'yi az miktarda fagosit ederler, okside olan LDL makrofajların çöpçü reseptörleri tarafından tanınır ve yoğun miktarda hücre içerisine alınır (32).

Makrofajlar tarafından Ox-LDL'nin hücre içerisine alınmasında görev alan çöpçü reseptörlerin başlıcaları scavenger reseptör A (SRA), scavenger reseptör B1 (SRB1), yüzey farklılaşma antijeni 36 (CD36) ve CD68'dir (33). Bu reseptörler içerisinde SRA ve CD36'nın modifiye olmuş LDL yıkımının %75-90'ından sorumlu olduğu bildirilmiştir (34). CD36 molekülü okside fosfolipitleri tanırken, SRA okside LDL'nin protein yapılarını tanır. Normal şartlarda hücre içerisine kolesterol alındığında, negatif feedback mekanizmalar çalışır ve hücre içerisine dışarıdan aşırı kolesterol alımı engellenir. SRA ve CD36 reseptörleri yoluyla makrofajlara Ox-LDL alındığında bu feedback mekanizmalar çalışmaz ve hücre içerisine aşırı miktarda kolesterol alınır (29).

Makrofajlar içerisine alınan okside LDL parçalanır, kolesterol esterleri ve yağ damlacıkları birikmeye başlar zamanla köpük hücrelerine dönüşürler (35). Köpük hücrelerinin yoğun bir şekilde intimada birikmesiyle ve başta T hücreleri olmak üzere diğer inflamatuvar hücrelerin de gelmesiyle yağlı çizgilenmeler oluşur. Bu lezyonlar makroskopik olarak da görülebilir (36, 37).

Yağlı çizgilenmeden sonra gerçekleşen bir diğer aşama damarın tunica media tabakasında bulunan vasküler düz kas hücreleri (VDKH)'nin köpük hücreleri ve yağlı çizgilenmelerin bulunduğu alana gelmeleridir. Endotelde gerçekleşen hasar sonucunda çok sayıda sitokin ve kimyasal mediatör salgınır ve bu uyarıcılar media tabakasında bulunan VDKH'yi uyarır. Uyarımda rol alan başlıca sitokin ve mediatörler; trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), trombin, interlekin-1 (IL-1) ve interferon- γ (INF- γ)'dır (38, 39).

Uyarılan düz kas hücreleri damar intimasına doğru göç ederler. Buna ilave olarak normalde kontraktıl fonksiyon gösteren düz kas hücreleri, uyarı ile birlikte ekstraselüler matriks (ESM) sentezleyen bir karakter kazanırlar. Sonuçta köpük hücreleri, ekstraselüler lipit damlacıkları, diğer inflamatuvar hücreler ve hücre yıkım ürünlerinin merkezde olduğu ve bunu çevreleyen bir fibröz kapsülden oluşan aterom plakları oluşur (36, 38). Fibröz kapsülün yapısında ise düz kas hücreleri, kollajen, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikan (GAG)'lar yer alır. Damar intimasında

oluşan bu aterosklerotik lezyonların makroskopik özelliği de damar lümenine doğru bir büyüme göstermeleridir (32).

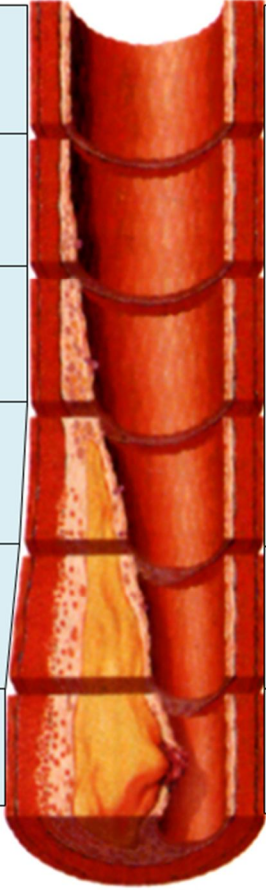
Aterosklerotik lezyonlar; içerisindeki hücrelere, lipidlerin birikimine ve hücreler arası matriks bileşenlerinin yapısındaki değişimlere göre sınıflandırılırlar. Amerikan Kalp Derneği, aterosklerotik lezyonları morfolojik ve klinik özelliklerine göre altı farklı evreye ayırmıştır. Tip 1 ve 2 lezyonlar erken, Tip 3 lezyonlar ara, Tip 4-6 lezyonlar ise ileri aterosklerotik lezyonlar olarak isimlendirilirler (37, 40).

Tip 1 Lezyon: Aterosklerozun ilk lezyonlarıdır. İntimada biriken lipidlerin mikroskopik olarak belirlenebildiği ilk aşamadır. Çıplak gözle görülemezler. Lezyonlar damar içerisinde adaptif intimal kalınlaşmanın olduğu yerlerde bulunurlar. Ayrıca bebeklerde ve çocuklarda bu lezyonların sıklıkla görüldüğü bildirilmiştir (37, 41).

Tip 2 Lezyon: Makroskopik olarak damar intimasında sarı çizgiler ve noktalar görülebildiği için yağlı çizgilenmeler olarak da adlandırılır. Mikroskopik olarak yoğun makrofaj hücreleri içerirken, az miktarda T hücreleri, mast hücreleri ve düz kas hücreleri içerirler (42, 43). Hiperkolesterolemi başta olmak üzere risk faktörlerinin devam etmesiyle bu lezyonlar daha ileri evrelere gelişebilir. Tip 1 ve 2 lezyonlar hem aterosklerozun başlangıç aşamaları olduğu için hem de hayatın erken yaşlarında görülebildiği için erken lezyonlar olarak da isimlendirilirler (37).

Tip 3 Lezyon: En belirgin özelliği ekstraselüler alanda makrofaj ve köpük hücrelerinin oluşturduğu tabakanın altında yer alan lipid birikiminin görülmesidir. Preateroma olarak da adlandırılan bu lezyon, iskemik olaylara sebep olabilecek ateroma lezyonundan önceki evredir. Tip 1-3 lezyonlar klinik olaylara sebep olmazlar (37).

Tip 4 Lezyon: Ateroma olarak da isimlendirilirler. İntimada ekstraselüler alanda yoğun lipid birikimi sonucunda oluşan lipid çekirdeğin etrafı inflamatuvar hücreler, düz kas hücreleri ve bağ dokusu ile çevrilir. Arter duvarını incelten lipid çekirdek damar lümeninde bir daralma yapmaz. Bu lezyonlar anjiyografik olarak görülemeyebilirler. Fakat üzerinde bazen trombüs gelişebilir ve komplike plağa ilerleyebilirler (40).

Başlangıç Lezyon		Lipit birikimi	Klinik olarak ortaya çıkmazlar
Yağlı Çizgilenme			Klinik sonuçları olabilir
Preateroma (Ara Lezyon)			
Ateroma		Düz kas hücre artışı ve kollajen sentezi	
Fibroateroma		Tromboz ve hematoma gelişimi	Akut koroner sendromlara sebep olur
Komplike Lezyon			

Şekil 1. Ateroskleroz Gelişim Evreleri (43)

Tip 5 Lezyon: Lipit çekirdeğin etrafında fibröz doku oluşmuştur ve fibroateroma olarak da isimlendirilirler. Bu lezyonlar büyük olduğu için damar lümenini daraltırlar ve anjiyografide görülebilirler. Bazen bu lezyonlar yoğun kalsifikasyon içerebilir ve bu durumda Tip 5b olarak da isimlendirilirler. Tip 5 lezyonların intimasında zamanla kollajenden zengin güçlü bir fibröz doku gelişirse, bu Tip 5c olarak isimlendirilir. Tip 5c lezyonlar diğer lezyonlara göre genellikle daha dayanıklıdır (40).

Tip 6 Lezyon: Plaklarda gerçekleşen yırtılmaya bağlı olarak trombüs ya da hemorajik alanların gelişmesiyle oluşan ve AKS'lere sebep olan komplike lezyonlardır (Şekil 1) (32, 40, 44).

Ateroskleroz gelişiminde lipoproteinlerin etkisi pek çok mekanizmayla ispatlanmıştır. Apolipoprotein (Apo) B içeren lipoproteinlerin aterojenik etkisinin yanı sıra Apo A içeren HDL'nin de ateroskleroz gelişimindeki koruyucu etkisinden söz etmek gerekir. HDL'nin antiaterojenik etkileri şu şekilde sıralanabilir:

-HDL'nin kolesterol transfer metabolizmasındaki başlıca antiaterojenik etkisi, aterosklerotik plaklardaki makrofajlardan kolesterolü karaciğere taşımasıdır (45).

-HDL yapısındaki antioksidatif mekanizmalar ile LDL'nin oksidasyonunu engelleyerek köpük hücre ve ateroskleroz oluşumunu azaltmaktadır. HDL bu antioksidatif etkisini üzerinde taşıdığı paraoksonaz (PON), lipoprotein ilişkili fosfolipaz A₂ ve glutatyon peroksidaz (Gpx) gibi enzimler ile gerçekleştirmektedir (46).

-HDL, inflamatuvar bir süreç olan aterosklerozda etkili olan VCAM-1 ve ICAM-1 gibi inflamatuvar sinyal moleküllerinin endotelden salınımını azaltarak ateroskleroz gelişimini azaltır (47, 48).

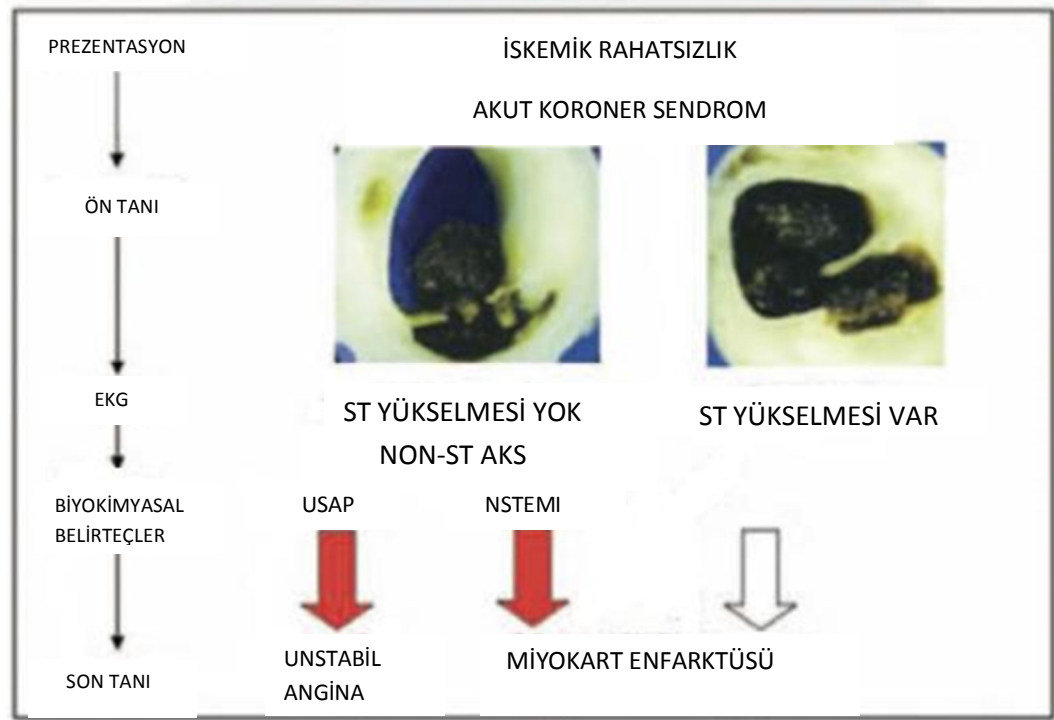
-HDL, damar hasarında, inflamasyonda ve ateroskleroz gelişiminde koruyucu etkisi olan NO'nun endotelden salınımını artırır (49).

-Komplike plakların ve AKS'lerin meydana gelmesinde trombüs yapısının oluşması önemli bir basamaktır. HDL'nin trombüs oluşumunu azaltıcı etkileri de gösterilmiştir. Hücre kültürlerinde HDL'nin prostaglandin ve prostasiklin salınımını artırdığı görülmüştür (50, 51). HDL koagülasyonu inhibe eden Protein C ve S'yi etkileyerek antikoagülan özellikler de göstermektedir (52).

2.2.2. Akut Koroner Sendromların Gelişimi

Akut koroner sendromlar, koroner arterlerde oluşan trombüse bağlı olarak miyokart perfüzyonun bozulmasıyla meydana gelir. Trombüsün damarı tamamen tıkadığı durumlarda hastanın kliniği STEMI şeklinde olurken, trombüsün damarı tamamen tıkamadığı durumlarda klinik olarak ST yükselmesiz AKS'ler şeklinde ortaya çıkmaktadır (Şekil 2) (26).

Koroner arterlerde oluşan trombüslerin büyük çoğunluğu plaklardaki fibröz kapsülün yırtılması sonucunda oluşurken, az bir kısmı ise plak üzerindeki endotel dokuda meydana gelen erozyon sonucunda oluşur. Oluşan trombüslerin çok az bir kısmı ise kalsifiye plaklara bağlı olarak gerçekleşir. Plakta meydana gelen rüptür sonrasında lipit çekirdek içerisindeki trombojenik maddeler kan içerisindeki koagülasyon faktörleriyle birleşir ve hızlı bir şekilde trombüs oluşur (53, 54).



Şekil 2. Akut Koroner Sendromlar (26)

Histolojik ve moleküler yapısı itibarıyla rüptüre eğilimli plaklara “kararsız plaklar” ismi verilir. Bu plakların en belirgin özellikleri, ince bir fibröz kapsül ve büyük bir nekrotik çekirdekten oluşmalarıdır (55).

Fibröz kapsül, yapısındaki kollajenden dolayı gerilmelere karşı dayanıklı bir yapı olup, kalınlığı ve içeriği plağın rüptüre dayanıklılığını belirleyen özellikleridir. Halen plak rüptürünün patolojik mekanizması kesin olarak bilinmemektedir. Fakat kapsül yapısını oluşturan ESM’nin metalloproteinazlar tarafından parçalanması, plak içerisindeki düz kas hücrelerinin apoptozisi ve damar içerisindeki akım stresinin plak yırtılmasında başlıca etkili mekanizmalar olduğu düşünülmektedir (56-61).

Plak erozyonunun sebebi hakkında plak rüptürüne göre daha az bilgi vardır. Endotel hücrelerinde meydana gelen apoptozisin plak erozyonuna sebep olduğunu gösteren çalışmalar vardır. Ayrıca hipokloroz asit (HOCl) başta olmak üzere, oksidatif stresin endotel apoptozisine sebep olduğu da bildirilmiştir (62, 63).

2.3. KORONER ARTER HASTALIĞI VE DİSLİPİDEMİ

Koroner arter hastalığı gelişiminde lipit profilindeki bozuklukların önemli bir yeri vardır. Dolaşımdaki LDL-C, total kolesterol ve trigliserit yüksekliği ve HDL-C düşüklüğü KAH ile ilgili başlıca lipit bozukluklarıdır (64).

Epidemiyolojik çalışmalarda yüksek serum LDL-C seviyelerinin aterojenik olduğu gösterilmiştir. Prospektif çalışmalarda LDL-C veya total kolesterol seviyelerindeki artma ile KAH gelişimi arasında direk bir ilişki olduğu ortaya konulmuştur (64, 65). Bunun yanında MI hastalarında LDL-C seviyeleri yüksek olanlarda tekrar MI gelişme ihtimalinin yüksek olduğu da ortaya çıkmıştır (66). Ayrıca KAH'ı olan bireylerin uzun yıllar takibinde mortalitede LDL-C ve total kolesterol seviyelerinin yüksekliğinin etkili olduğu gösterilmiştir (64, 67).

Lipit seviyelerini etkileyen ve aşırı kolesterol yüksekliği ile giden genetik hastalıklarda, başka herhangi bir risk faktörü olmasa da, KAH gelişmektedir. Bu durum KAH gelişiminde hiperkolesteroleminin etkisini gösteren güçlü bir kanıttır (64).

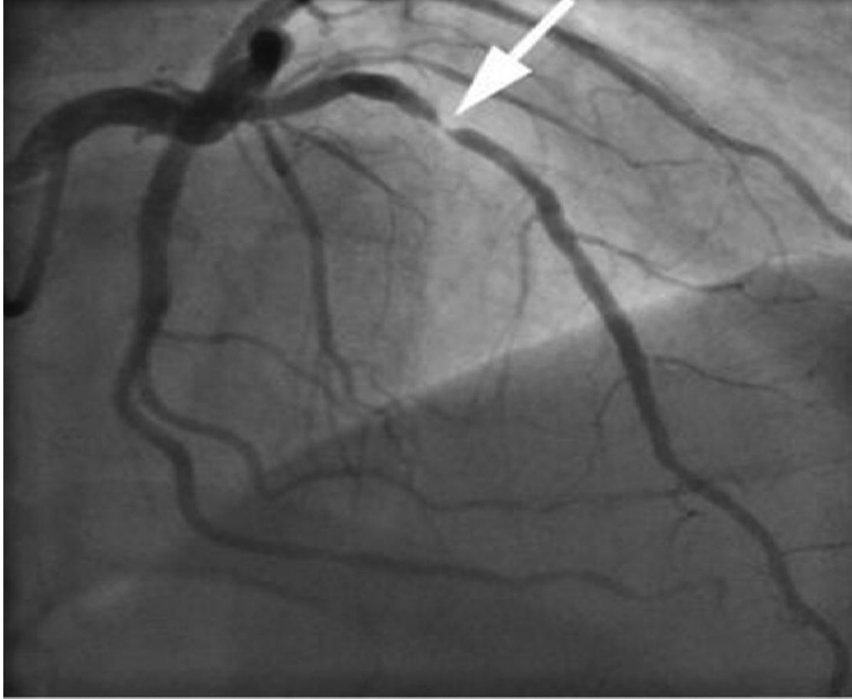
Prospektif çalışmalarda lipit metabolizmasında önemli bir yeri olan trigliseritin kan seviyelerinin artmasıyla KAH insidansı arasında pozitif bir korelasyon olduğu görülmüştür. Trigliserit seviyelerinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve trigliserit seviyelerindeki her 1 mmol/L (87 mg/dL)'lik artışın KAH riskini %30 oranında artırdığı tespit edilmiştir (64, 68).

HDL kolesterolün ateroskleroz ve KAH ile olan güçlü ilişkisi epidemiyolojik çalışmalarda gösterilmiştir. HDL-C seviyelerindeki artmanın KAH gelişimi açısından koruyucu etkisi bulunurken, düşük HDL-C seviyeleri ise KAH riskini artırmaktadır. HDL-C'deki her 1 mg/dL'lik artış KAH meydana gelme olasılığını %2-3 oranında azaltmaktadır. Tek başına düşük HDL-C seviyelerinin bağımsız bir risk faktörü olduğu da gösterilmiştir (64, 65, 69). Ayrıca Apo B içeren küçük yoğun LDL (sdLDL), lipoprotein a [Lp(a)] ve çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL)'in de KAH ile ilişkisi bulunmaktadır (64). Non-HDL kolesterol (non-HDL-C) kavramı bu lipit çeşitlerini içerdiğinden dolayı, özellikle trigliseriti yüksek hastalarda risk faktörü olarak değerlendirilmesi tavsiye edilmektedir (70, 71).

2.4. KORONER ATEROSKLEROZUN DEĞERLENDİRİLMESİ

Koroner anjiyografi, koroner anatomiye ve KAH'ı değerlendirmek için kullanılan en önemli tanı aracıdır. Anjiyografi ile plakların yerleşim yeri, damar çapındaki daralma ve plak yapısında trombus olması gibi değerlendirmeler yapılabilir (Şekil 3) (72, 73).

Anjiyografi ile lümen içi değerlendirme sağlıklı bir şekilde yapılabilir, fakat plakların intramural kısımları için yeterli bir değerlendirme yapılamamaktadır. Aterosklerotik plakların intramural yapısını, kalsifikasyonunu ve plak karakterini değerlendirmek için farklı görüntüleme metotları üzerinde de yoğun çalışmalar mevcuttur (74). Bunların yanında aterosklerotik plakların büyüklüğüne ve yerleşim yerlerine göre etkilenen miyokardiyal dokuyu belirlemek, hastanın prognoz ve riskini tespit etmek ve diğer risk faktörleriyle ilişkisini saptamak için çok sayıda koroner skorlama sistemi geliştirilmiştir. Bu skorlamalar içerisinde çalışmalarda en çok yer alan gensini skorlamasıdır (75). Bu skorlama ile lezyonların damar lümeninde oluşturduğu daralma yüzdesi, plağın bulunduğu arterin büyüklüğü ve plağın arterin hangi segmentinde yer aldığı dikkate alınarak, etkilenen miyokart dokusu hakkında bir değerlendirmede bulunulabilir (76).



Şekil 3. Sol Ön İnen Arterde Belirgin Darlık (72)

2.4.1. Gensini Skorunun Hesaplanması

Koroner arterlerdeki darlığın şiddetini ve önemini hesaplamak için kullanılan gensini skorlama sistemine göre : %25-49 arası darlık için 1 puan, %50-74 arası darlık için 2 puan, %75-89 arası darlık için 4 puan, %90-98 arası darlık için 8 puan, %99 darlık için 16, %100 darlık için 32 puan verilir. Bu puanlar, herbir koroner arter ve segment için tanımlanan katsayı ile çarpılır. Bu katsayılar şu şekildedir: Sol ana koroner arter için 5, proksimal sol ön inen arter (LAD) için 2.5; proksimal sirkumfleks arter için 2.5; LAD orta segment için 1.5; sağ koroner arter, distal LAD, birinci diyagonal dal, sirkumfleks arter orta ve distal bölümler ve obtus marjinal dalları için 1; diğerleri için 0.5'tir (75).

2.5. ATEROSKLEROZ VE EKSTRASELÜLER MATRİKS

Ekstraselüler matriks, hücrelere biyokimyasal ve yapısal destek sağlayan moleküllerden oluşan bir yapıdır. Damar duvar yapısının yarıdan fazlası ESM tarafından oluşturulur. Bunların çoğu da elastin ve kollajendir. Damar yapısında yer alan diğer ESM elemanları da mikrofibriller, fibronektin, proteoglikanlar ve glikoproteinlerdir. Bilindiği gibi damar duvarı intima, media ve adventisya tabakalarından oluşmaktadır. Bu tabakaların hepsi birbirinden farklı ESM bileşenleri içerirler (77).

Çok sayıda dokunun yapısında yer alan ESM proteinlerinin kardiyovasküler sistem içerisindeki başlıca görevi yapısal bütünlüğü sağlamaktır. Bunun yanında hücreler arası etkileşimde, hücre adezyonunda, apoptozda, inflamasyonda ve vasküler hasarda görev alırlar (78).

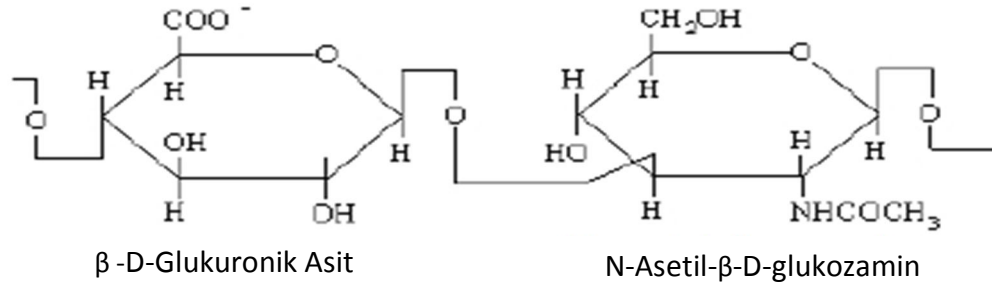
Aterosklerotik plaklarda fibröz kapsülün yapısındaki total proteinlerin %60'ını kollajen oluşturur. Bu kollajenlerin büyük çoğunluğunu oluşturan Tip I kollajenin plak stabilizasyonunda ve plağın rüptüre dayanıklılığında büyük önemi vardır. Kollajen genellikle plağın yapısal bütünlüğünü sağlayan bağ dokusu proteini olarak bilinmektedir. Fakat hasar durumunda sitokinlerin ve büyüme faktörlerinin salgılanmasında görev almak gibi fonksiyonları da vardır. Bugüne kadar damar hastalıklarının anlaşılması için yapılan çalışmalarda elastin ve kollajen öne çıkan

proteinler olsa da, diğer ESM elemanlarının da özellikle aterosklerotik damar hastalıklarında önemli fonksiyonları olduğu son yıllarda öne çıkan konulardır (79, 80).

2.5.1. Hiyalüronik Asit

Karl Meyer ve John Palmer 1934 yılında sığır gözündeki vitröz sıvıdan kimyasal bir madde izole etti ve bu maddeyi hiyalüronik asit olarak isimlendirdi. HA tıp alanında ilk defa 1950'li yıllarda göz ameliyatlarında kullanıldı. Bu yıllarda HA umbilikal korddan ve horoz gagasından izole edilmekteydi. İlerleyen zamanlarda HA'nın pek çok dokunun yapısında yer aldığı keşfedildi (81).

Hiyalüronik asit, ESM'de bulunan, negatif yüklü ve yüksek molekül ağırlıklı bir GAG olup; yapısında tekrarlayan disakkarit ünitesi, β -D-glukuronik asit ve N-asetil glukozamindir. Bu monomerler ünite içi β 1-3 ve üniteler arası β 1-4 bağlarıyla birbirine bağlanırlar (Şekil 4) (81-83).



Şekil 4. Hiyalüronik Asitin Yapısında Tekrarlayan Disakkarit ünitesi (81)

Organizmada yüksek molekül ağırlıklı HA (HMW-HA) ve düşük molekül ağırlıklı HA (LMWHA) olmak üzere iki farklı HA formu mevcuttur. Öncelikle HMW-HA formu sentezlenir ve bu formun parçalanmasıyla LMWHA oluşur. Diğer GAG'lar golgi ve endoplazmik retikulumda sentezlenirken, HA plazma membranının sitoplazmik yüzeyinde sentezlenir. Sentezden sorumlu HA sentazlar (HAS); HAS-1, HAS-2 ve HAS-3 olarak isimlendirilirler (83, 84).

Çok sayıda dokunun yapısında yer alan HA; vücutta en çok deri, umbilikal kord, vitröz humor ve sinovyal sıvıda bulunur. Bunların yanında akciğerler, böbrekler, beyin ve kaslar HA'nın fazlaca bulunduğu diğer dokulardır (81). Önceleri ESM'de

sadece vizkoziteyi artıran, kayganlaştırıcı olarak düşünölen HA'nın, zamanla bir sinyal molekülö olduğu da ortaya çıkmıştır. HA; doku yapısına katılmakla beraber hücre adezyonu, migrasyonu, farklılaşması ve proliferasyonunda rol alır (85). Doku rejenerasyonundaki ve yara iyileşmesindeki fonksiyonları üzerine de literatürde çok sayıda çalışma mevcuttur (86).

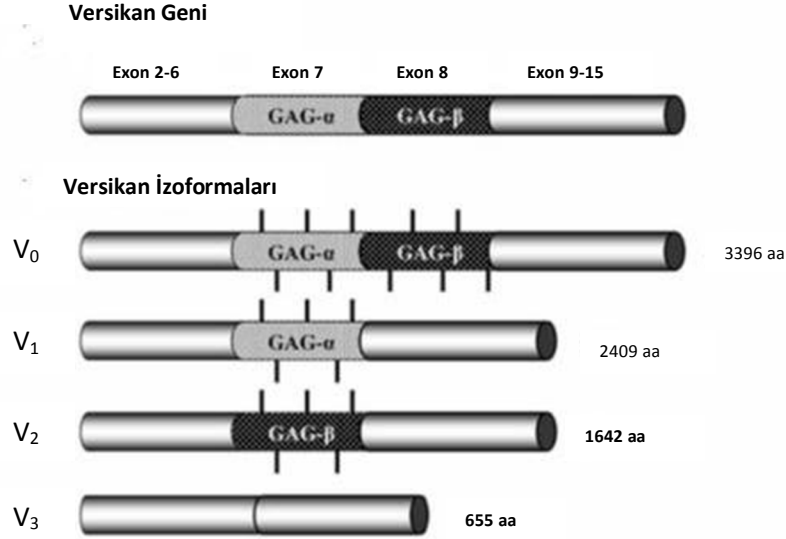
Son yıllarda HA'nın pek çok hastalıkla olan ilişkisi dikkat çeken bir konudur. HA'nın ateroskleroz ve damar hastalıklarıyla ilişkisini gösteren çalışmalar da mevcuttur. Endotelial hasar sonucunda artan IL-1, TNF- α ve TNF- β 'nin HAS-2 üzerinden HA sentezini artırdığı ve artan HA'nın aterosklerozdaki inflamatuvar hücreler olan monosit ve makrofajları artırdığı gösterilmiştir (87). Başka bir çalışmada transgenik HAS-2 farelerde aort tunica mediasında HA miktarının arttığı ve aterosklerozun ilerlediği gözlenmiştir (88). Benzer başka bir deneysel çalışmada da farmokolojik inhibitörlerle HA sentezi engellenmiş ve vasküler hasar sonucunda meydana gelen neointima oluşumunun azaldığı gözlenmiştir (89). HA reseptörleri olan CD44'den yoksun farelerde ise ateroskleroz gelişiminin belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir (90). Hücre kültüründe yapılan bir çalışmada ise Ox-LDL'nin aortik düz kas hücrelerinden HA sentezini HAS-2 ve HAS-3 üzerinden artırdığı gösterilmiştir (91).

2.5.2. Versikan

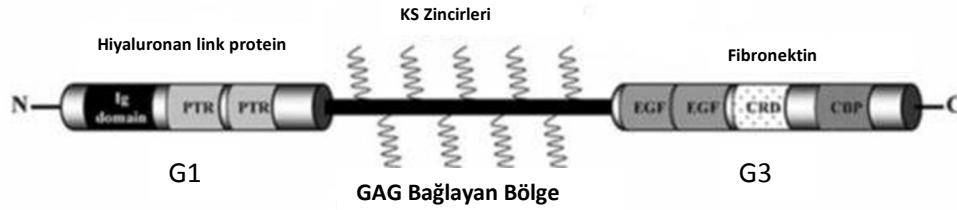
Versikan ESM'de yer alan bir proteoglikandır. İnsanda 5. kromozomda kodlanan versikan, HA ile bağlandığı için proteoglikanların hyalektan ailesi içinde yer alır. Diğer hyalektanlar gibi N-terminal G1 domain, C-terminal G3 domaini ve bunların arasında kalan GAG bağlayan bölgelerden oluşmaktadır. Versikanın G1 bölgesi HA bağlayıcı bölgeyi içerirken, G3 bölgesi epidermal büyüme faktörü benzeri bölge, lektin benzeri bölge ve kompleman düzenleyici bölgeden oluşmaktadır (92). Sentezlenmesi esnasında GAG bağlayan bölgeyi kodlayan mRNA'daki alternatif eşleşme sonucu V0,V1,V2 ve V3 olmak üzere 4 farklı versikan izoformları oluşabilir. Oluşan bu izoformların büyüklükleri sırasıyla 370, 263, 180 ve 74 kDa'dur. İzofomların herbiri farklı uzunlukta GAG bağlayan bölge içerirler (Şekil 5) (93-95).

Versikanın G1 bölgesi ile HA arasında bir bağlanma mevcuttur (96, 97). İmmunglobulin benzeri bölge ve HA bağlayan bölgeden meydana gelen G1 bölgesinin fazla eksprese edildiği durumda, hücre proliferasyonunun arttığı ve adezyonunun azaldığı gösterilmiştir (98, 99). Kültüre edilmiş fibroblastların periselüler matriksinde versikan, HA ve CD44'ün birlikte bulunduğu görülmüştür (100).

(A)



(B)



Ig Domain: İmmunglobülin, PTR: Prtoteoglikan Dizi Tekrarı, EGF: Epidermal Büyüme Faktörü, CRD: Karbonhidrat Tanıyan Bölge, CBP: Kompleman Bağlayıcı Protein Benzeri Bölge, KS Zincirleri: Kondroitin Sülfat Zincirleri (GAG Bağlayan bölgede yer alan aterojenik lipitleri bağlayan kısım)

Şekil 5. Versikanın Yapısı (95)

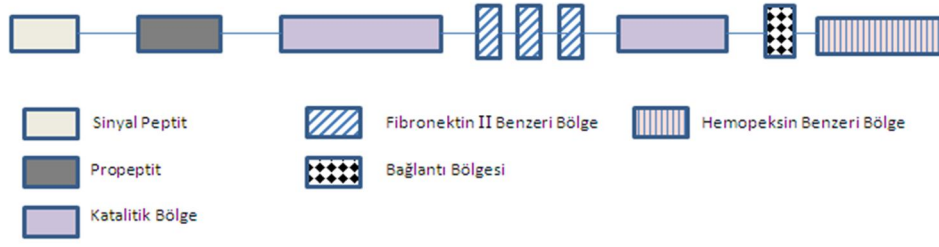
Bütün proteoglikanların LDL ile bağlandıkları bilinmektedir. Versikanın da diğer damar proteoglikanları gibi LDL ile bağlanarak, damar duvarı içerisinde lipit birikimine ve ateroskleroz gelişimine katkı yaptığı düşünülmektedir. Versikanda bulunan negatif yüklü GAG zincirlerinin, apolipoproteinlerdeki pozitif yüklü amino asitler ile etkileşime girmesi bir diğer özelliğidir (92).

Hücre kültürlerinde yapılan bir çalışmada endotelde bulunan ve kandaki lipidlerin metabolizmasında görev alan lipoprotein lipaz (LPL)'in ortamda bulunmasıyla Apo E ve Apo B içeren lipidlerin ESM içerisinde birikimlerinin artacağı gösterilmiştir (101). Yine hücre kültürlerinde yapılan başka bir çalışmada LPL'nin, hem LDL'ye hem de versikana bağlanarak, LDL'nin damar ESM'sinde birikmesine katkı yaptığı ortaya konulmuştur. Aynı çalışmada versikanın diğer proteoglikanlardan daha fazla LDL bağlama kapasitesinin olduğu gösterilmiştir. Bu durum versikanın diğer proteoglikanlardan daha uzun GAG zincirleri içermesine bağlanmıştır. Bu çalışmalar ile versikanın lipid metabolizmasındaki enzimler ve lipidler ile yakın ilişkisi olduğu tespit edilmiştir (102).

Bir çalışmada proteoglikanlara bağlanamayan LDL'leri olan transgenik fareler ile normal LDL'leri olan fareler ateroskleroz gelişimi açısından kıyaslanmış ve proteoglikan bağlaması defektif olanlarda aterosklerozun belirgin olarak azaldığı gözlenmiştir. Bu çalışma proteoglikanların, ateroskleroz gelişiminde önemli bir yeri olduğunu ortaya koymuştur (103).

2.5.3. Matriks Metalloproteinaz 9

Matriks metalloproteinazlar (MMP) ekstraselüler matriksi parçalayan çinko ve kalsiyum bağımlı enzimlerdir. MMP'ler yapısal ve proteolitik özelliklerine göre farklı gruplara ayrılabilir. Bu alt gruplar: kollajenazlar (MMP-1, 8, 13), gelatinazlar (MMP-2, 9), matrilizinler (MMP-7), stromelizinler (MMP-3), membran tipi metalloproteinazlar (MMP-14, 15, 16, 17) ve kalsiyum ve çinko bağımlı endopeptidazlardır (MMP-20). Genellikle hücrelerden inaktif proenzim halinde sentezlenirler. Proenzim molekülü; N-terminal propeptit, katalitik bölge ve C-terminal bölge olarak isimlendirilen üç ana yapıdan oluşmaktadır. Gelatinazlar (MMP-2, 9) diğer MMP'lerden farklı olarak katalitik bölgede üç adet fibronectin-II benzeri bölge içerirler. MMP'lerin çoğu sentezlendiğinde ve salındığında inaktif proenzim halindedir ve N-terminal propeptidin ayrılmasıyla aktivasyon kazanırlar (Şekil 6) (78).



Şekil 6. MMP-9'un Yapısı (78)

Kollajen, laminin, fibronektin, elastin ve proteoglikanlar gibi çeşitli ESM elemanlarını parçalamak, MMP'lerin başlıca fonksiyonudur. Bu enzimlerin en önemli etkisi aterosklerotik plaklardaki fibröz kapsülü parçalamaktır. MMP alt tiplerinin; plak büyümesi, stabilizasyonu ve destabilizasyonu ile ilgili farklı etkileri olduğu ortaya konulmuştur. Ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilgili olarak MMP ailesinden en dikkat çeken MMP-9'dur (78, 104, 105).

Aterosklerotik plaklar içerisindeki MMP-9'un kaynağı nötrofiller, makrofajlar ve düz kas hücreleridir. MMP-9 aterosklerotik plaklarda da bulunan tip I, tip IV, tip V kollajen gibi ESM elemanlarının yanı sıra versikan gibi proteoglikanları da parçalayabilmektedir. (106, 107).

Aterektomi örneklerinde MMP-9 seviyelerinin immünohistokimyasal yöntemle incelendiği bir çalışmada, USAP ve SAP'lı hastaların yaklaşık %75-83'ünde aterom plağında MMP-9'un pozitif olduğu görülmüştür. MMP-9 pozitif olan örneklerin hücre içi incelemesinde ise USAP'lı gruptan alınan örneklerin tamamında MMP-9 pozitif bulunurken, SAP'lı grupta bu oran ancak %33 olarak tespit edilmiştir. Böylece hücre içi aktif MMP-9 sentezinin plak stabilitesi üzerine etkili olabileceği gösterilmiştir (108).

Stabil KAH ve AKS'lerde serum MMP-9 seviyeleri karşılaştırıldığında, AKS'lerde MMP-9 seviyelerinin artmış olduğu bulunmuştur (6).

Acil servise başvuran AKS'li hastalarda yapılan bir çalışmada serum MMP-9 seviyeleri hastalığın erken ve geç saatlerinde yüksek duyarlılıklı troponin (hs-troponin) değerleriyle kıyaslanmıştır. Bu çalışmaya göre STEMI ve NSTEMI

hastalarında erken evrede serum MMP-9 seviyelerinin belirgin olarak arttığı ve hastalığın erken evresinde hs-troponinden daha üstün olabileceği gösterilmiştir (109).

2.5.4. Sistatin C

Serin ve sistein proteazların plak rüptürü ve damar hasarı ile ilişkili olduğu ortaya konulmuştur. Sistein proteazlardan katepsin C ve K başta olmak üzere, katepsinlerin aterosklerotik plakların yırtılmasında etkili olduğu gösterilmiştir. Sistatin C de katepsin inhibitörü oluşu nedeniyle aterosklerozla ilgili araştırmalara konu olmuştur (110).

Bütün çekirdekli hücrelerden salınan ve esasında böbrek yetmezliğinin değerlendirilmesinde kullanılan sistatin C; protein katabolizmasında, antijen sunumunda, kemik rezorbsiyonunda, hormon salınımında ve ESM parçalanmasında da görev alır (111).

Sistatin C ve Apo E'si olmayan (Apo E -/- , Sistatin C -/-) ateroskleroza meyilli farelerde, sistatin C'si olanlara göre (Apo E -/- , Sistatin C +/+) aterosklerotik plakların daha fazla büyüdüğü gösterilmiştir. Plak içeriğinde azalmış sistatin C'nin plak progresyonu ile ilişkili olabileceği ve sistatin C'nin ateroskleroz gelişiminde koruyucu olduğu ileri sürülmüştür (112).

Koroner ve karotid arterlerden elde edilen aterosklerotik plaklar üzerinde yapılan çalışmada sistatin C düzeyinin normal arterlere göre azalmış olduğu tespit edilmiştir. Plak içeriğindeki sistatin C düzeylerinin plak progresyonu ile ters orantılı olduğu görülmüştür (113).

Stabil KAH olan hastalarda yapılan bir çalışmada, katepsinleri inhibe ederek anti-anjiyogenik özellikler gösteren sistatin C'nin kolleteral damar oluşumunda negatif etkisinin olduğu anjiyografik incelemeler ile gösterilmiştir (114).

Bu araştırmalara ek olarak katepsinlerin ve sistatin C'nin anevrizma, tromboz, restenoz ve rüptür gibi vasküler olaylar ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar da mevcuttur (115).

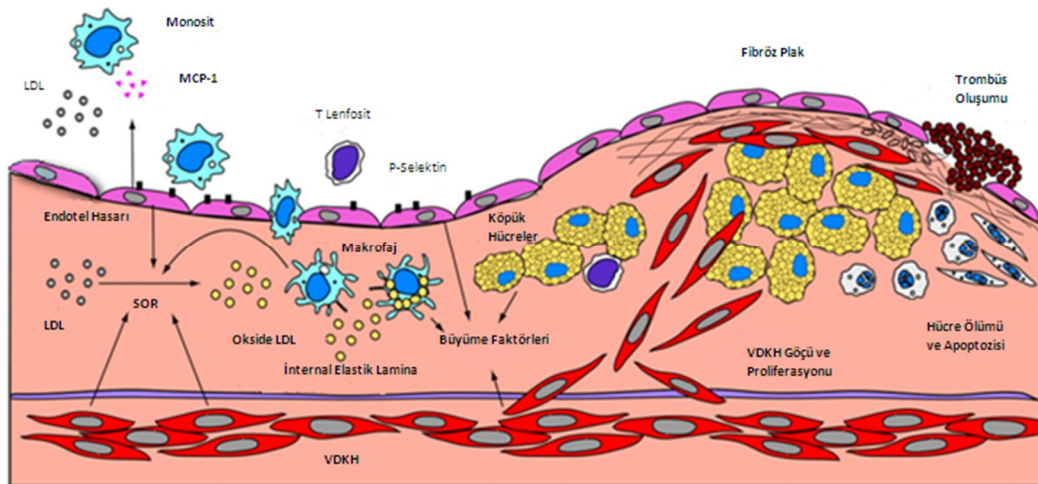
2.6. ATEROSKLEROZ VE OKSİDATİF STRES

Vücutta serbest radikallerin oluşumu ve parçalanması, belirli bir denge içerisinde gerçekleşir. Serbest radikaller ve antioksidan savunma sistemleri arasındaki dengesizliğin hücreler, dokular ve organlar için zararlı hale gelmesine oksidatif stres denir (116). Bu etki ayrıca lipitler, proteinler, karbonhidratlar ve DNA üzerinde görülebilir (117).

Oksidatif stres, ateroskleroz oluşumundaki en önemli etkisini endotel disfonksiyonu yaparak gösterir. Ateroskleroz ile ilgili risk faktörleri arasında yer alan obezite, sigara, hipertansiyon, diyabetes mellitus ve dislipideminin SOR'u artırdığı ve endotel disfonksiyonu yaptıkları bilinmektedir (118). SOR'un diğer etkisi ise ateroskleroz gelişimindeki vazoaaktif mediatörler ile etkileşime girmesidir. Üçüncü etkisi de köpük hücre oluşumunda önemli bir yeri olan Ox-LDL'nin meydana gelmesidir (119).

2.6.1. Okside LDL

Ateroskleroz gelişiminde kritik bir öneme sahip olan LDL, dolaşımdaiken antioksidan mekanizmalardan dolayı oksidasyona uğramaz. LDL oksidasyonunun çoğu, antioksidan mekanizmaların çok zayıf olduğu damar duvarı içerisinde gerçekleşir (120). Dolaşımdaki LDL, damarda subintimal alanda birikmeye başlar ve değişime uğrayarak Ox-LDL'ye dönüşür. Ox-LDL makrofajların çöpçü reseptörleri tarafından fagosit edilir ve aterosklerozda inflamatuvar olayların merkezinde rol alan köpük hücreleri oluşur (Şekil 7) (121, 122).



Şekil 7. LDL'nin Oksidasyonu ve Ateroskleroz Gelişimi (122)

Ayrıca LDL'yi oksidasyondan koruyan endojen ve eksojen antioksidan mekanizmalar mevcuttur. Endojen antioksidan enzimlerin başlıcaları superoksit dismutaz (SOD), GPx, katalaz, hem oksijenaz (HO), PON ve tiyoredoksin sistemdir. Vitamin C ve α -tokoferol (vitamin E) hem serbest radikalleri etkisiz hale getirerek hem de lipit peroksidasyon reaksiyonlarını bloke ederek LDL'yi oksidasyondan koruyan eksojen antioksidanlardır (121).

Ateroskleroz gelişiminde Ox-LDL'nin başlıca etkileri şunlardır:

- 1- Makrofajların endotel yüzeyine bağlanarak intima içerisine göçünü ve orada kalmasını sağlayan ICAM-1 ve VCAM-1 gibi adezyon moleküllerinin üretimini uyarır (123).
- 2- Endotel hücreleri ve makrofajlardan PDGF gibi büyüme faktörlerinin salınımını uyarak düz kas hücrelerinin hareketini ve çoğalmasını sağlar (124).
- 3- Düz kas hücrelerinden kollajen sentezini uyarır. Böylece aterosklerotik plaklardaki fibröz kapsülün oluşumuna ve plağın büyümesine katkı yapar. Aynı zamanda MMP-1 ve MMP-9 sekresyonunu artırarak fibröz kapsülün parçalanmasında rol alır. Böylece hem plak büyümesinde hem de plağın zayıflayarak yırtılmasında görev alır (125-127).
- 4- Endotel hücrelerindeki hasarı ve apoptozisi artırır. Böylece subendotelyal alana lipitlerin geçişini artırarak aterosklerozdaki lipit çekirdeklerin oluşumuna katkıda bulunur (128).
- 5- Endotelden NO salınımını azaltır ve prostasiklin salınımını artırır. Böylece trombosit adezyon ve agregasyonuna etki eder. Bunlara ilave olarak da doku plazminojen aktivatör salınımını azaltır ve doku plazminojen aktivatör inhibitör 1 salınımını artırır. Böylece endotelin fibrinolitik aktivitesini baskılar. Sonuçta Ox-LDL ileri aterosklerotik plaklardaki trombotik komplikasyonların meydana gelmesinde görev alır (129-132).

2.6.2. Paraoksonaz 1

Abraham Mazur 1946 yılında organofosfatları hidroliz eden bir enzimin varlığından bahsetmiştir. 1953 yılında da Aldridge; PON'u p-nitrofenilin asetat, propiyonat ve bütirat esterlerini hidroliz eden bir esteraz olarak tanımladı. Bu enzim organofosfat yapılı tarım ilacı olan parationun bir metaboliti olan paraksonu hidroliz ettiği için paraoksonaz olarak isimlendirildi. 1961 yılında da Uriel, ilk defa PON ile HDL

ilişkinini göstermiştir. İlerleyen yıllarda enzimin kardiyovasküler hastalıkla ilişkili olduğu ve antioksidan etkilerinin varlığı tespit edildi (133, 134).

İnsanlarda 7. kromozom üzerinde 3 ayrı PON geni yer alır. Bu genler PON1, PON2 ve PON3'tür. PON1 ile ilgili 2 tane polimorfizm tanımlanmıştır. İlkinde 55. pozisyondaki lösinin yerine metiyonin gelmesi, diğerinde 192. pozisyondaki glutaminin yerine arginin gelmesidir. Klinik çalışmalarda bu polimorfizmlerin kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkisi desteklenmiştir. Fakat kardiyovasküler hastalıklarda PON1 genotipi yerine PON1 konsantrasyonlarının daha değerli olduğu bulunmuştur. Ayrıca PON1 aktivite ve konsantrasyonları genetik faktörlerin yanında diyet ve ilaçlardan da etkilenmektedir (135).

Organofosfatları hidroliz ederek sinir sistemini koruması, PON1'in en iyi bilinen fonksiyonudur. Bunun yanında PON1 arilesterazların ve laktonların hidrolizini de katalizler. Homosistein tiolakton, okside fosfolipitler, okside poliansatüre yağ asidi türevleri ve lipit peroksitleri PON1 için fizyolojik substratlardır. PON1, lipitleri oksidatif stresten korur ve ateroskleroz gelişimini engeller. Ateroskleroza azaltıcı etkisini lipoproteinlerdeki, arter duvarındaki ve aterosklerotik lezyonlardaki okside lipitleri hidroliz ederek gösterir (10).

Karaciğerde sentezlenen PON1 hücre membranına tutunur ve dolaşım ile gelen HDL buradan PON1'i alarak yapısına katar. HDL üzerinde Apo A-1 ve klasterinle birlikte bulunan PON1, HDL'nin antioksidan aktivitesi ile ilişkilidir (136).

Çalışmalarda PON1'in LDL oksidasyonunu azalttığı ve bu anti-oksidatif etkisinin lesitin kolesterol açıl transferaz (LCAT) ve Apo-A1'den daha fazla olduğu gösterilmiştir (137).

Deneysel hayvan modelleri üzerinde, PON1 geni silinerek yapılan çalışmalarda aterosklerozun daha fazla olduğu gözlenmiştir (138). Yine PON1 geni olmayan transgenik farelerden alınan HDL'lerin *in vitro* ortamlarda LDL'yi oksidasyondan korumadığı tespit edilmiştir. Bu modellere ters olarak PON1 geninin fazla ekspresyonlandığı transgenik farelerde ise PON1 aktivitesinin daha fazla olduğu ve

HDL'nin LDL'yi oksidasyondan koruma kapasitesinin arttığı bulunmuştur (133, 139).

Makrofajlarda bulunan kolesterolün HDL'ye bağlanarak karaciğere taşınmasını sağlayan PON1; makrofajlarda lipit peroksidlerin üretilmesini yavaşlatır, Ox-LDL'nin hücre içine alımını ve köpük hücre oluşumunu engeller. Koroner arterlerden ve aorttan alınan aterom plaklarında, plağın büyüklüğü ile PON1 miktarının orantılı olduğu gözlenmiştir. Bu durumun artan lipit peroksidlerine karşı gerçekleşen bir dengeleme mekanizması olduğu ileri sürülmüştür (133, 140).

PON1, oksidatif strese karşı etkisini HDL üzerinde de gösterir. HDL yapısındaki lipit peroksidleri ve kolesterol linoleat hidroperoksidleri hidroliz ederek oksidatif hasara karşı korur (141).

2.6.3. Küçük Yoğun LDL

Yapısal büyüklük, yoğunluk ve elektriksel yüküne göre LDL farklı alt gruplara ayrılabilir. Başlıca fenotip A ve B olmak üzere LDL iki gruba ayrılabilir. Çapı 25.5 nm'den büyükler fenotip A; küçükler, fenotip B olarak isimlendirilir. Fenotip B LDL'ler küçük yoğun LDL (sdLDL) olarak da isimlendirilirler ve bu LDL'lerin dansitesi 1044-1063 g/mL'dir (142, 143).

Koroner arter hastalarının bir kısmında LDL-C seviyesinin referans aralık içerisinde olması, LDL'nin alt fraksiyonlarının bu hastalıklarla ilişkili olabileceğini düşündürmüştür. KAH, obezite, metabolik sendrom, ailesel lipoprotein metabolizma bozuklukları gibi hastalıklarda sdLDL'nin etkili olduğu ortaya konulmuştur (144-147). Ateroskleroz ve KAH gelişiminde LDL büyüklüğünün ve sdLDL'nin rol oynadığı kabul edilmektedir (64).

sdLDL'nin artmış aterojenitesini sağlayan mekanizmalar şunlardır:

-Karaciğerdeki LDL reseptörlerine bağlanması zayıftır. Bu sebeple plazmada daha uzun süre sirkülasyona maruz kalır (148).

-Serbest kolesterol içeriği düşük, çoklu doymamış yağ asidi içeriği yüksek olduğu ve plazmada uzun süre kaldığı için oksidasyona daha duyarlıdır (8, 149, 150).

-Yapısındaki sialik asitin azlığı nedeniyle vasküler proteoglikanlara bağlanma kapasitesi diğer LDL fenotiplerinden daha yüksektir. Böylece damar duvarı içerisinde birikimi daha kolaydır (151).

-Büyük LDL partiküllerine göre endotelden geçişi daha kolaydır (9).

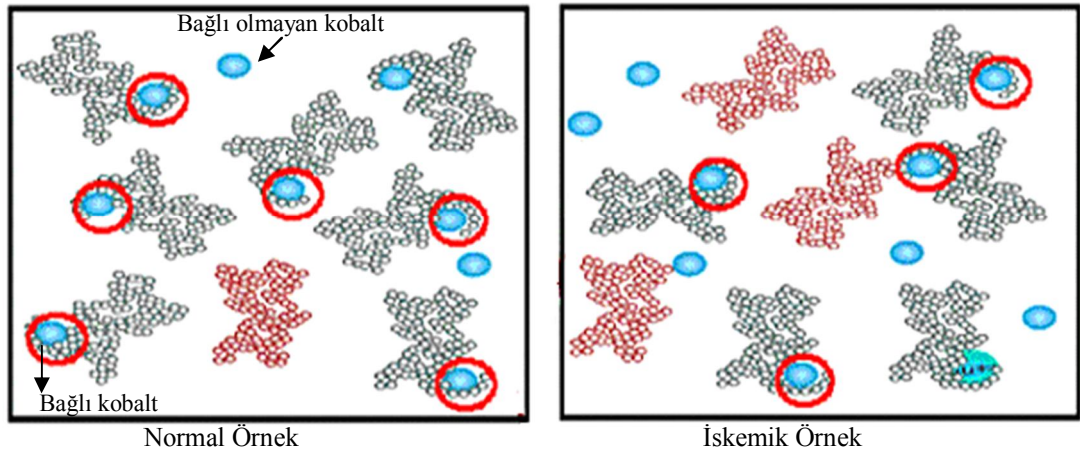
Kesitsel ve prospektif çalışmalar ile sdLDL'nin KAH ile ilişkisi gösterilmiştir. Quebec kardiyovasküler çalışma grubu hastalarında 2000'den fazla kişi üzerinde yapılmış prospektif bir çalışmada, lipit dışı ve lipit risk faktörlerinden (LDL-C, HDL-C, trigliserit ve Lp_(a)) bağımsız olarak sdLDL'nin KAH riskini artırdığı gösterilmiştir (152).

Framingham Offspring çalışmasındaki kadın hastalar ve kontrol grubu üzerinde yapılan bir araştırmada, KAH olan grupta sdLDL-C düzeylerinin kontrol grubuna göre arttığı saptanmıştır. Bu gruplar arasında LDL-C düzeylerinde bir farklılık gözlenmemiş olması, KAH için sdLDL'nin LDL-C'den daha iyi bir belirteç olduğu kanısını uyandırmıştır (153).

2.6.4. İskemi Modifiye Albümin

Albümin dolaşımdaki endojen ve ekzojen toksik maddeler için tampon görevi yapmaktadır. Albüminin N-terminal ucundaki aspartil-alanil-histidil-lizil sekansı bakır, kobalt, nikel gibi geçiş metallerini bağlayabilmektedir. İskemi durumunda albüminin N-terminal ucunun geçiş metallerini bağlama kapasitesinin azalması iskemi modifiye albümin (İMA) olarak adlandırılır (Şekil 8) (154, 155).

Serum albüminin İMA'ya dönüşümünde pek çok sebebin olabileceği ortaya konulmuştur. Bu sebeplerin başlıcaları hipoksi, asidoz, oksidatif stres ve iskemi-reperfüzyon hasarıdır (154, 156). Başlıca AKS'lerde arttığı belirlenen İMA düzeylerinin, serebrovasküler ve periferik damar hastalıklarında da yükseldiği belirlenmiştir (157, 158).



Şekil 8. Albümin Kobalt Bağlama Testi (155)

Akut MI'lı 538 hasta üzerinde yapılan bir çalışmada troponinin ve İMA'nın birlikte kullanımında sensitivitenin %100 olduğu gösterilmiştir (159). Yine göğüs ağrısıyla başvuran fakat EKG bulgusu olmayan hastalarda troponinin yanında İMA'nın da negatif olması, AKS'lerdeki negatif prediktif değeri %97'ye yükseltmiştir (12).

Hiperkolesterolemili hastalarda İMA düzeyinin arttığı, total kolesterol, LDL ve Ox-LDL ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir (160). Hiperkolesterolemili hastalar üzerinde yapılan başka bir çalışmada trigliserit yüksekliği ile serum İMA seviyelerinin ilişkili olduğu belirlenmiştir (161).

Bunların yanında stabil koroner arter hastalığı olanların serum İMA düzeylerinin kontrol grubuna göre artmış olduğu bildirilmiştir (162). Stabil KAH varlığını değerlendirmek için yapılan başka bir çalışmada ise göğüs ağrısı şikayeti olan hastalardan egzersiz öncesinde ve sonrasında İMA seviyelerine bakılarak egzersiz testi sonucu ile karşılaştırılmıştır. Bu çalışma ile egzersiz testi pozitif olanlarda İMA düzeyinin yükseldiği ve stabil KAH tanısında yardımcı olabileceği ortaya konulmuştur (163).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu tarafından onaylanan (15.08.2014 tarih, karar no: 2014/492) ve Erciyes Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu tarafından desteklenen (Proje no: 5482) bu çalışma, Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı ve Kardiyoloji Anabilim Dalında yapıldı.

3.1 GEREÇ

Çalışma sırasında saf su cihazları, derin dondurucu, vorteks, buzdolabı, kronometre, spektrofotometre (Shimadzu UV-1601), mikro ELISA okuyucu (BioTek ELx800), mikro ELISA yıkayıcı (BioTek ELx50), otomatik pipetler (Socorex), balon jojeler, polipropilen cam ve ependorf tüpler, beher, mezür ve cam pipetler kullanıldı. Çalışmada kullanılan tüm cam malzemeler Tıp III saf su ile yıkandıktan sonra bir gün boyunca %20'lik nitrik asit (HNO_3) içinde bekletildi ve sonrasında Tıp I ve II saf su ile yıkandı.

3.2. ÇALIŞMA GRUPLARI

3.2.1. Hasta Grubu

Ağustos 2014-Nisan 2015 tarihleri arasında Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniği Anjiyografi Ünitesinde anjiyografi yapılan ve KAH tanısı

konulan 60 hasta çalışmaya dahil edildi. Bu hastalar SAP (12 erkek, 8 kadın), USAP /NSTEMI (15 erkek, 5 kadın), STEMI (15 erkek, 5 kadın) olmak üzere üç alt gruba ayrıldı. Hastalara yapılacak testler hakkında bilgi verildi. Çalışmaya katılmayı kabul edenlerden Helsinki Deklerasyonu'na uygun olarak imzalı bilgilendirilmiş gönüllü olur formu alınıp çalışmaya dahil edildi.

Diyabet, kronik böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği, malignite, sistemik inflamatuvar hastalıklar, romatolojik hastalıklar, periferik vasküler hastalıklar, kalp yetmezliği, daha önceden kalp ameliyatı geçirmiş ya da koroner damarlarına stent yerleştirilmiş olanlar, daha önceden MI geçirmiş olanlar, daha önceden serebrovasküler hastalık geçirmiş olanlar, yaşı 18'den küçük ve 65'ten büyük olanlar çalışma dışında bırakıldı.

3.2.2. Kontrol Grubu

Koroner arter hastalığı şüphesi ile kardiyoloji kliniğinde anjiyografi yapılan ve koroner arterlerinde bir problem tespit edilmeyen, koroner arterleri normal görüntülenen 20 kişi (11 erkek, 9 kadın) kontrol grubu olarak seçildi.

3.2.3. Numune Alımı ve Saklanması

Çalışmaya dahil edilen SAP ve kontrol grubundan 12 saatlik açlık sonrasında sabah saat 8.00-9.00 arasında 1 adet jelli biyokimya tüpüne venöz kan örneği alındı. USAP/NSTEMI grubu ve STEMI grubu hastalardan anjiyografi öncesinde 1 adet jelli biyokimya tüpüne venöz kan örneği alındı. Tüpler 30 dakika sonra 2000 g'de 10 dakika santrifüj edildi. Ayrılan serum örnekleri alikotlanarak ependorf tüplerinde -80°C de analiz yapılacağı güne kadar bekletildi.

3.2.4. Koroner Anjiyografik Değerlendirme

Koroner anjiyografi işlemleri uzman kardiyologlar tarafından gerçekleştirildi. Koroner arterlerdeki darlığın şiddetini ve önemini hesaplamak için gensini skorlaması kullanıldı. Hastaların gensini skorları, Tablo 3'teki damar stenozuna

karşılık gelen skorlar ve her bir damar segmenti için belirlenen çarpım katsayıları kullanılarak hesaplandı.

Tablo 3. Gensini Skorunun Hesaplanmasında Kullanılan Veriler

<u>Lümen Stenoza (%)</u>	<u>Skor</u>
<25	0
25-49	1
50-74	2
75-89	4
90-98	8
99	16
100	32
<u>Lezyonun Bulunduğu Arter</u>	<u>Katsayı</u>
Sol Ana Koroner Arter	5
Sol Ön İnen Arter;	
Proksimal	2.5
Orta	1.5
Distal	1
Sirkumfleks Arter;	
Proksimal	2.5
Orta	1
Distal	1
Obtus Marjinal	1
Sağ Koroner Arter;	
Proksimal	1
Orta	1
Distal	1

3.3. YÖNTEM

3.3.1. Rutin analizler

Serum trigliserit, total kolesterol, LDL-C, HDL-C ve sistatin C düzeyleri, Roche Cobas 6000 cihazı ile ölçüldü. Total kolesterolden HDL-C'nin çıkarılmasıyla non-HDL-C hesaplandı. Serum hs-CRP seviyeleri Siemens BN II cihazı ile ölçüldü.

3.3.2. Hiyalüronik Asit Ölçümü

Serum HA düzeyleri CUSABIO marka ticari kit kullanılarak (katalog no: CSB-E04805h) sandviç tip ELISA yöntemi ile kit prospektüsündeki talimatlar takip edilerek ölçüldü.

Prensip: Antikor ile kaplı kuyucuklara serumda bulunan HA bağlanır. Daha sonra bağlanmış antijen antikor kompleksi üzerine enzim ile işaretli antikor eklenir. Oluşan antikor-antijen-antikor kompleksine enzim substratı eklenmesiyle meydana gelen rengin şiddeti serumdaki HA miktarı ile doğru orantılıdır.

Reaktifler ve Materyaller:

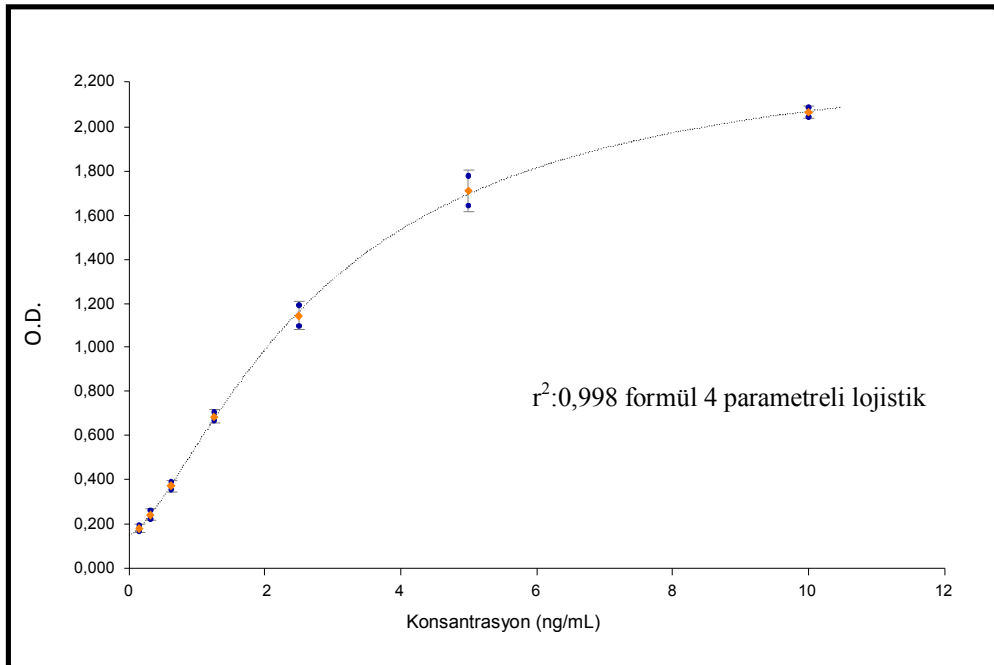
- 1-96 adet HA antikorlu ile kaplanmış kuyucuk
- 2-HA standardı
- 3-Numune dilüenti
- 4-Biotin-antikor dilüenti
- 5-Hrp-avidin dilüenti
- 6-Biyotin antikorlu
- 7-Hrp-avidin
- 8-Yıkama çözeltisi
- 9- Tetrametil benzidin (TMB) substrat çözeltisi
- 10-Stop çözeltisi

Çalışma Prosedürü:

Kullanılacak reaktifler ve serumlar öncelikle oda sıcaklığına getirildi. Serum örnekleri vortekslenerek homojen olmaları sağlandı. Liyofilize stok standart, numune dilüenti ile çözülüp, ardışık dilüsyonlar yapılarak yarı yarıya azalan standart seri

hazırlandı (10; 5; 2.5; 1.25; 0.625; 0.312 ve 0.156 ng/mL). Numune dilüenti son standart olarak kullanıldı (0 ng/mL). Numuneler, numune dilüenti ile 100 kat seyreltilerek kullanıma hazır hale getirildi.

- 1- Standart seri ve dilüe numunelerden uygun kuyucuklara 100'er μ L konuldu. Yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 2 saat inkübe edildi.
- 2- Tüm kuyucuklardaki sıvı alındı. Herhangi bir yıkama işlemi yapılmadı.
- 3- Bütün kuyucuklara biyotin-antikor çalışma solüsyonu eklendi. Yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- 4- Her birinde 200 μ L yıkama tamponu ile 3 kere yıkama yapıldı.
- 5- Bütün kuyucuklara 100 μ L Hrp-avidin çalışma solüsyonu eklendi. Yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- 6- Her birinde 200 μ L yıkama tamponu ile 3 kere yıkama yapıldı.
- 7- Bütün kuyucuklara 90 μ L TMB substrat çözeltisi eklendi. 37°C'de 30 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- 8- Bütün kuyucuklara 50 μ L stop çözeltisi eklendi.
- 9- Kuyucuklarda oluşan renklerin absorbansı 450 nm dalga boyunda Biotek marka ELISA okuyucu kullanılarak okundu.



Şekil 9. Hiyalüronik Asit Standart Grafiği

Hesaplama: Elde edilen absorbans değerleri kullanılarak Gen 5 programı ile standart eğri grafiği çizildi ve numunelerin absorbansına karşılık gelen konsantrasyonlar hesaplandı. Kit prospektüsünde çalışma içi varyasyon katsayısı (CV): <%8, alışmalar arası CV: <%10 olarak belirtilmiştir.

3.3.3. Versikan ölümü

Serum Versikan düzeyleri USCNK marka ticari kit kullanılarak (katalog no: SEB817Hu) sandviç tip ELISA yöntemi ile kit prospektüsündeki talimatlar takip edilerek ölçüldü.

Prensip: Antikor ile kaplı kuyucuklara serumda bulunan versikan bağlanır. Daha sonra bağlanmış antijen antikor kompleksi üzerine enzim ile işaretli antikor eklenir. Oluşan antikor-antijen-antikor kompleksine enzim substratı eklenmesiyle meydana gelen rengin şiddeti serumdaki versikan miktarı ile doğru orantılıdır.

Reaktifler ve Materyaller:

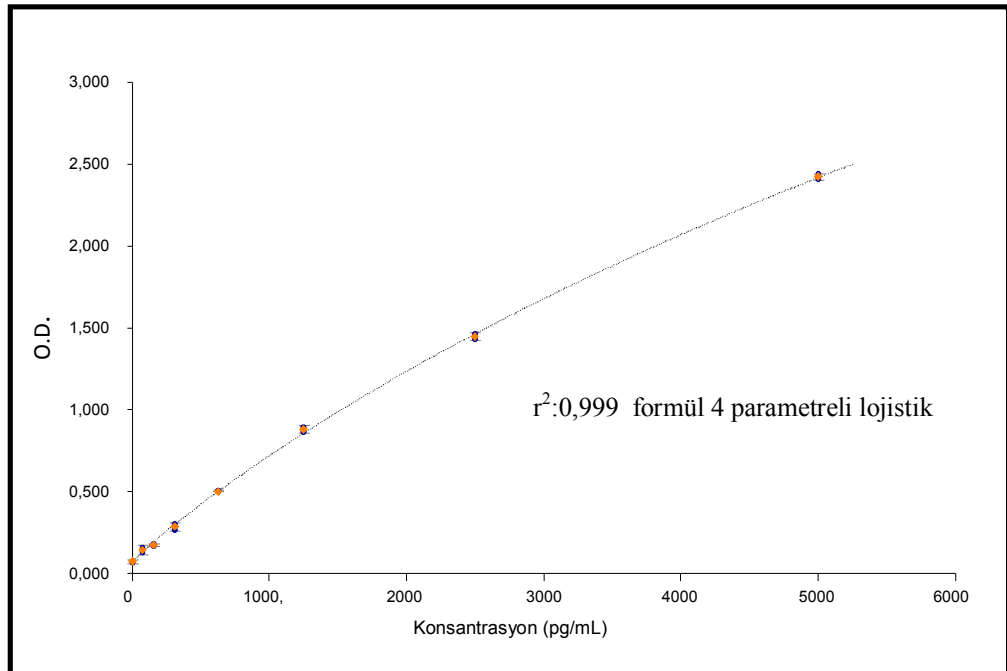
- 1-96 adet versikan antikoru ile kaplanmış kuyucuk
- 2-Versikan standardı
- 3-Standart dilüenti
- 4-Çalışma dilüenti A
- 5-Çalışma dilüenti B
- 6-Reaktif A
- 7-Reaktif B
- 8-Yıkama özeltisi
- 9-TMB substrat özeltisi
- 10-Stop özeltisi

Çalışma Prosedürü:

Kullanılacak reaktifler ve serumlar öncelikle oda sıcaklığına getirildi. Serumların vorteksle iyice karışması sağlandı. Liyofilize stok standart, standart dilüenti ile özölüp, ardışık dilüsyonlar yapılarak yarı yarıya azalan standart seri hazırlandı (5000; 2500; 1250; 625; 312; 156 ve 78 pg/mL). Standart dilüenti son standart olarak

kullanıldı (0 pg/mL). Numuneler, pH'sı 7.2 olan fosfat tamponlu tuz çözeltisi (PBS) ile 10 kat seyreltildi.

- 1- Standart seri ve numunelerden uygun kuyucuklara 100'er µL konuldu. Yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 2 saat inkübe edildi.
- 2- Tüm kuyucuklardaki sıvı alındı. Herhangi bir yıkama işlemi yapılmadı.
- 3- Bütün kuyucuklara 100 µL reaktif A eklendi. Yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- 4- Her birinde 350 µL yıkama çözeltisi ile 3 kere yıkama yapıldı.
- 5- Bütün kuyucuklara 100 µL reaktif B çalışma solüsyonu eklendi. Yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
- 6- Her birinde 350 µL yıkama tamponu kullanılarak 5 kere yıkama yapıldı.
- 7- Bütün kuyucuklara 90 µL TMB substrat çözeltisi eklendi. 37°C'de 25 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- 8- Bütün kuyucuklara 50 µL stop çözeltisi eklendi.
- 9- Kuyucuklarda oluşan renklerin absorbansı 450 nm dalga boyunda Biotek marka ELISA okuyucu kullanılarak okundu.



Şekil 10. Versikan Standart Grafiği

Hesaplama: Elde edilen absorbans değerleri kullanılarak Gen 5 programı ile standart eğri grafiği çizildi ve numunelerin absorbansına karşılık gelen konsantrasyonlar hesaplandı. Kit prospektüsünde çalışma içi CV: <%10, alışmalar arası CV: <%12 olarak belirtilmiştir.

3.3.4. Matriks Metalloproteinaz-9 Ölçümü

Serum MMP-9 düzeyleri EBIOSCIENCE marka ticari kit kullanılarak (katalog no: BMS2016/2) sandviç tip ELISA yöntemi ile kit prospektüsündeki talimatlar takip edilerek ölçüldü.

Prensip: Antikor ile kaplı kuyucuklara serumda bulunan MMP-9 bağlanır. Daha sonra bağlanmış antijen antikor kompleksi üzerine enzim ile işaretli antikor eklenir. Oluşan antikor-antijen-antikor kompleksine enzim substratı eklenmesiyle meydana gelen rengin şiddeti serumdaki MMP-9 miktarı ile doğru orantılıdır.

Reaktifler ve Materyaller:

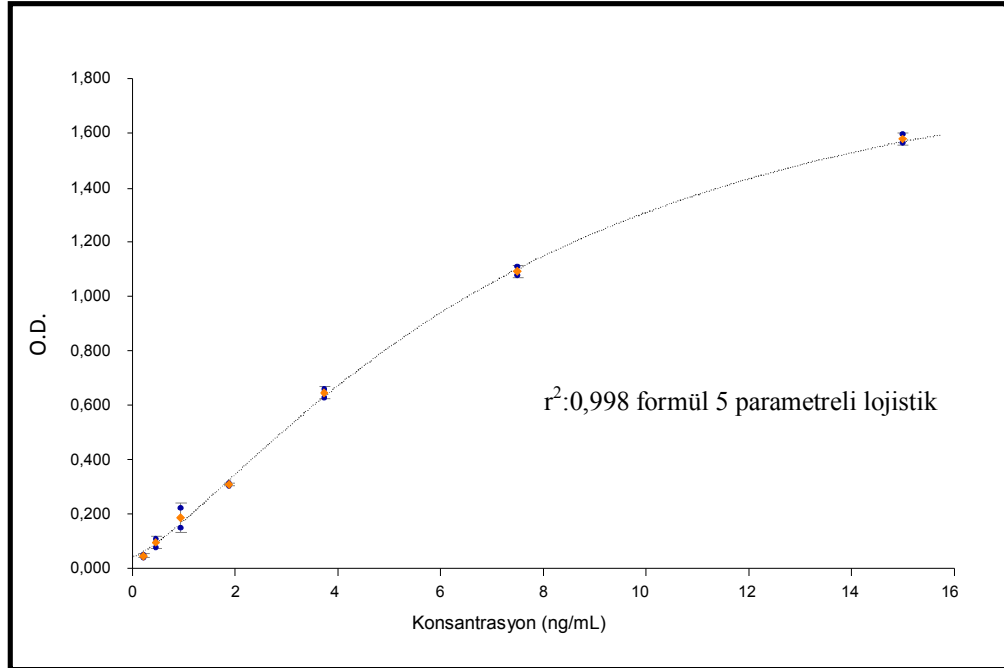
- 1-96 adet MMP-9 antikorı ile kaplanmış kuyucuk
- 2-MMP-9 standardı
- 3-Biotin antikor konjugatı
- 4-Streptavidin-Hrp
- 5-Çalışma tamponu
- 6-Yıkama özeltisi
- 7-TMB substrat özeltisi
- 8-Stop özeltisi

Çalışma Prosedürü:

Kullanılacak reaktifler ve serumlar öncelikle oda sıcaklığına getirildi. Serumların vorteksle iyice karışması sağlandı. Konsantre haldeki çalışma tamponu, saf su ile 20 kat sulandırılarak kullanıma hazırlandı. Liyofilize stok standart, saf su ile özölüp, çalışma tamponu ile ardışık dilüsyonlar yapılarak yarı yarıya azalan standart seri hazırlandı (15; 7.5; 3.75; 1.88; 0.94; 0.47 ve 0.23 ng/mL). Numuneler, alışma tamponu ile 250 kat seyreltilerek kullanıma hazır hale getirildi.

- 1- Bütün kuyucuklarda 400 µL yıkama tamponu ile 2 kere yıkama yapıldı.
- 2- Standart seri ve numunelerden uygun kuyucuklara 100'er µL konuldu.

- 3- Bütün kuyucuklara 50 µL biyotin konjugatı eklendi
- 4- Yapışkan bant ile kapatılarak 25°C'de 2 saat inkübe edildi.
- 5- Her birinde 400 µL yıkama çözeltisi ile 4 kere yıkama yapıldı.
- 6- Bütün kuyucuklara 100 µL streptavidin-hrp eklendi.
- 7- Yapışkan bant ile kapatılarak 25°C'de 2 saat inkübe edildi.
- 8- Her birinde 400 µL yıkama çözeltisi ile 4 kere yıkama yapıldı.
- 9- Bütün kuyucuklara 100 µL TMB substrat çözeltisi eklendi. 25°C'de 10 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- 10- Bütün kuyucuklara 100 µL stop çözeltisi eklendi.
- 11- Kuyucuklarda oluşan renklerin absorbansı 450 nm dalga boyunda Biotek marka ELISA okuyucu kullanılarak okundu.



Şekil 11. MMP-9 Standart Grafiği

Hesaplama: Elde edilen absorbans değeri kullanarak Gen 5 programı ile standart eğri grafiği çizildi ve numunelerin absorbansına karşılık gelen konsantrasyonlar hesaplandı. Kit prospektüsünde çalışma içi CV: %7.3, çalışmalar arası CV: %10.2 olarak belirtilmiştir.

3.3.5. Okside LDL Ölçümü

Serum Ox-LDL düzeyleri CUSABIO marka ticari kit kullanılarak (katalog no: CSB-E07931h) kompetitif ELISA yöntemi ile kit prospektüsündeki talimatlar takip edilerek ölçüldü.

Prensip: Ox-LDL ile kaplı kuyucuklara serum ve Ox-LDL için spesifik “horseradish peroksidaz” bağlı antikor birlikte eklenir. Numunedeki Ox-LDL ile kuyucuklardaki Ox-LDL arasında yarışmalı reaksiyon başlatılır. Yıkama ile serumdaki Ox-LDL'lere bağlanan antikorlar uzaklaştırılır. Substrat çözeltisi eklenerek renk oluşması sağlanır. Oluşan rengin şiddeti numunedeki Ox-LDL miktarı ile ters orantılıdır.

Reaktifler ve Materyaller:

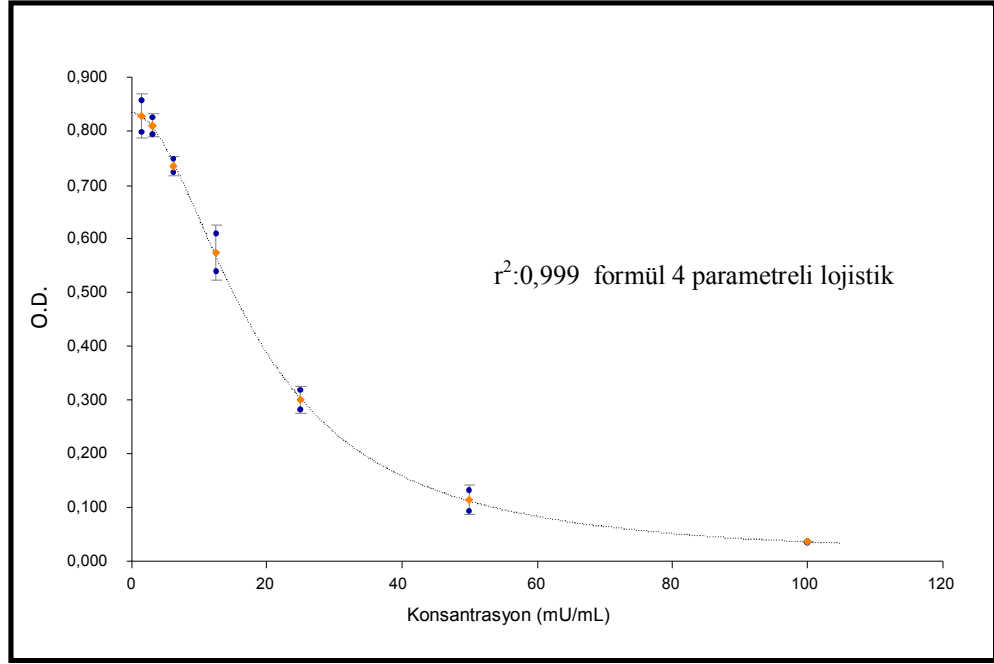
- 1-96 adet Ox-LDL antikorlu ile kaplanmış kuyucuk
- 2-Ox-LDL standardı
- 3-Numune dilüenti
- 4-Hrp konjugatı
- 5-Hrp konjugat dilüenti
- 6-Yıkama çözeltisi
- 7-TMB substrat çözeltisi
- 8-Stop çözeltisi

Çalışma Prosedürü:

Kullanılacak reaktifler ve serumlar öncelikle oda sıcaklığına getirildi. Serumların vorteksle iyice karışması sağlandı. Konsantre haldeki stok standart, numune dilüenti ile seyreltilerek yarı yarıya azalan konsantrasyonlarda standart seri hazırlandı (100; 50; 25; 12.5; 6.25; 3.12 ve 1.56 mU/mL). Numune dilüenti son standart olarak kullanıldı (0 ng/mL). Numuneler, numune dilüenti ile 200 kat seyreltilerek kullanıma hazır hale getirildi.

- 1- Standart seri ve numuneler, uygun kuyucuklara 50'şer µL konuldu.
- 2- Bütün kuyucuklara 50 µL Hrp-konjugatı eklendi.
- 3- Yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- 4- Her birinde 200 µL yıkama tamponu ile 5 kere yıkama yapıldı.

- 5- Bütün kuyucuklara 90 µL TMB substrat çözeltisi eklendi. 37°C’de 20 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- 6- Bütün kuyucuklara 50 µL stop çözeltisi eklendi.
- 7- Kuyucuklarda oluşan renklerin absorbansı 450 nm dalga boyunda Biotek marka ELISA okuyucu kullanılarak okundu.



Şekil 12. Ox-LDL Standart Grafiği

Hesaplama: Elde edilen absorbanslar kullanılarak Gen 5 programı ile standart eğri grafiği çizildi ve numunelerin absorbanslarına karşılık gelen konsantrasyonlar hesaplandı. Kit prospektüsünde çalışma içi CV: <%8, çalışmalar arası CV: <%10 olarak belirtilmiştir.

3.3.6. Paraoksonaz 1 Ölçümü

Serum Paraoksonaz 1 düzeyleri USCNK marka ticari kit kullanılarak (katalog no: SEA243Hu) sandviç tip ELISA yöntemi ile kit prospektüsündeki talimatlar takip edilerek ölçüldü.

Prensip: Antikor ile kaplı kuyucuklara serumda bulunan PON1 bağlanır. Daha sonra bağlanmış antijen antikor kompleksi üzerine enzim ile işaretli antikor eklenir. Oluşan

antikor-antijen-antikor kompleksine enzim substratı eklenmesiyle meydana gelen rengin şiddeti serumdaki PON1 miktarı ile doğru orantılıdır.

Reaktifler ve Materyaller:

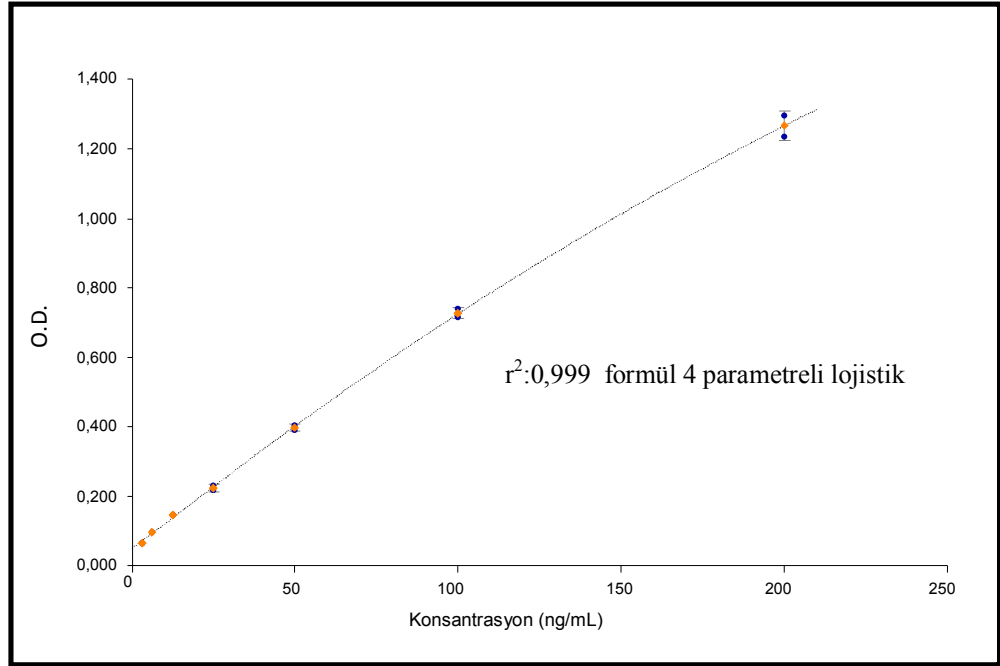
- 1-96 adet PON1 antikorı ile kaplanmış kuyucuk
- 2-PON1 standardı
- 3-Standart dilüenti
- 4-Çalışma dilüenti A
- 5-Çalışma dilüenti B
- 6-Reaktif A
- 7-Reaktif B
- 8-Yıkama çözeltisi
- 9-TMB substrat çözeltisi
- 10-Stop çözeltisi

Çalışma Prosedürü:

Kullanılacak reaktifler ve serumlar öncelikle oda sıcaklığına getirildi. Serumların vorteksle iyice karışması sağlandı. Liyofilize stok standart, standart dilüenti ile çözülüp, ardışık dölüsyonlar yapılarak yarı yarıya azalan standart seri hazırlandı (200; 100; 50; 25; 12.5; 6.25 ve 3.12 ng/mL). Standart dilüenti son standart olarak kullanıldı (0 ng/mL). Numuneler, PBS ile 100 kat seyreltilerek kullanıma hazır hale getirildi.

- 1- Standart seri ve numunelerden uygun kuyucuklara 100'er µL konuldu. Yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 2 saat inkübe edildi.
- 2- Tüm kuyucuklardaki sıvı alındı. Herhangi bir yıkama işlemi yapılmadı.
- 3- Bütün kuyucuklara 100 µL Reaktif A eklendi. Yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 1 saat inkübe edildi.
- 4- Her birinde 350 µL yıkama çözeltisi ile 3 kere yıkama yapıldı.
- 5- Bütün kuyucuklara 100 µL Reaktif B çalışma solüsyonu eklendi. Yapışkan bant ile kapatılarak 37°C'de 30 dakika inkübe edildi.
- 6- Her birinde 350 µL yıkama tamponu ile 5 kere yıkama yapıldı.

- 7- Bütün kuyucuklara 90 µL TMB substrat çözeltisi eklendi. 37°C’de 25 dakika karanlıkta inkübe edildi.
- 8- Bütün kuyucuklara 50 µL stop çözeltisi eklendi.
- 9- Kuyucuklarda oluşan renklerin absorbansı 450 nm dalga boyunda Biotek marka ELISA okuyucu kullanılarak okundu.



Şekil 13. PON1 Standart Grafiği

Hesaplama: Elde edilen absorbans değerleri kullanılarak Gen 5 programı ile standart eğri grafiği çizildi ve numunelerin absorbansına karşılık gelen konsantrasyonlar hesaplandı. Kit prospektüsünde çalışma içi CV: <%10, çalışmalar arası CV: <%12 olarak belirtilmiştir.

3.3.7. Küçük Yoğun LDL Kolesterol Ölçümü

Ölçüm Randox marka kit kullanılarak Roche Cobas 6000 cihazında yapıldı.

Reaktif ve Materyaller:

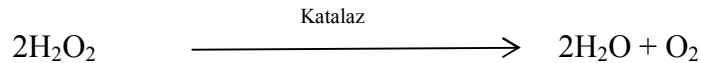
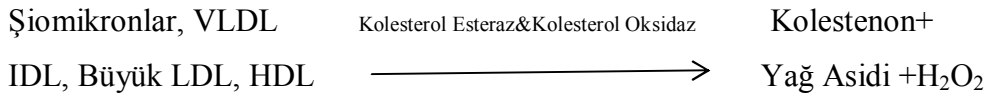
Kit içeriğinde R₁ ve R₂ olmak üzere iki adet reaktif bulunmaktadır.

Reaktif 1 (R ₁)	Reaktif 2 (R ₂)
♦Good Tamponu	♦Good Tamponu
♦Kolesterol Esteraz	♦Peroksidaz
♦Kolesterol Oksidaz	♦4-aminoantipirin
♦Sifingomiyelinaz	♦Sodyum Azid
♦Katalaz	
♦N-Etil-N-3-metilanilin	
♦Sığır Serum Albümini	

Prensip: Testin ölçüm prensibi iki basamaktan oluşmaktadır.

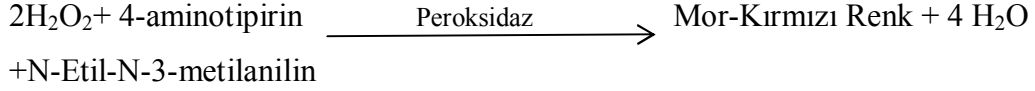
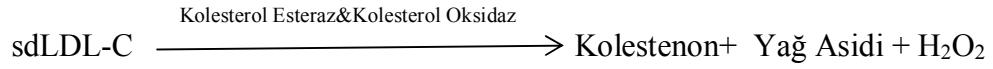
1.Basamak

Birinci basamakta non-sdLDL lipoproteinler (VLDL, IDL, Büyük LDL ve HDL) reaktif 1 içerisinde bulunan sürfaktan ve sifingomyelinaz ile ayrıştırılır. Non-sdLDL'lerden ayrılan kolesterol suya ve O₂'ye ayrılır. Kolesterol esterleri kolesterol esteraz tarafından hidrolizlenir ve kolesterol oksidaz ile oksitlenir. Oluşan hidrojen peroksitler katalaz tarafından su ve O₂'ye dönüştürülür.



2.Basamak

İkinci basamakta reaktif 2'de bulunan bir diğer sürfaktan ile sdLDL'deki kolesterol ayrıştırılır. Ayrışan kolesterol enzimatik reaksiyona katılır. Oluşan H₂O₂'nin katalaz ile parçalanmaması için sodyum azid ile inhibe edilir. Oluşan H₂O₂'nin peroksidaz ile vermiş olduğu mor-kırmızı rengin kolorimetrik olarak okunmasıyla sdLDL-C tayini yapılır.



Çalışma Prosedürü ve Hesaplama:

Kitler cihaza yüklendikten sonra üretici firmaya ait kalibratörler ile cihaz kullanıma hazırlandı. 3 farklı seviye kontrol ile cihazın sonuçlarının doğruluğu test edildikten sonra çalışma gruplarına ait numuneler ölçüldü. Kit prospektüsünde CV: <%3 olarak belirtilmiştir.

3.3.8. İskemi Modifiye Albümin Ölçümü

İMA ölçümü Bar-Or ve ark (154) tarafından geliştirilen metot kullanılarak yapıldı.

Prensip: Serum, Co (II) iyonları ile inkübe edilir. Albümin ve kobalt birbirine bağlanır. Albümine bağlanmayan serbest kobaltın renk oluşturması için ortama ditiyotireitol (DDT) eklenir. Oluşan kırmızı-kahverengi rengin şiddeti 470 nm dalga boyunda spektrofotometre ile ölçülür.

Reaktif ve Çözeltiler

1-9.72 mM DDT

2-4.2 mM Kobalt Klorür ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$)

3-0.154 M NaCl

Çalışma Prosedürü:

- 1- Numune ve numune körü tüplerine 200 μL serum konuldu.
- 2- Numune ve numune körü üzerine 50 μL kobalt klorür ($\text{CoCl}_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$) eklendi.
- 3- Tüpler, nazikçe karıştırılıp oda sıcaklığında 10 dk inkübe edildi
- 4- Numune tüplerine 50 μL DDT eklendi.
- 5- Numune körü tüplerine 50 μL saf su eklendi.
- 6- Tüpler 25°C’de 2 dakika inkübe edildi.
- 7- Numune ve numune körü tüplerine 1000 μL NaCl eklendi.

8- Numune ve numune körlerinin optik dansite (OD)'leri, 470 nm'de okundu.

Hesaplama: Numune ve numune körlerinin absorbanları kullanılarak ΔOD değerleri hesaplandı. İMA birimi, absorban ünitesi olarak tanımlandı (ABS U).

Çalışma gruplarında ölçülen İMA, serum örneklerinin OD değerleri (ABS U) şeklinde verildi. İMA tayininde kullanılan metodun CV değeri, % 3.9 bulundu.

3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER

Veriler IBM SPSS Statistics 22.0 (IBM Corp. Armonk, New York, ABD) istatistik paket programında değerlendirildi. Her gruptaki katılımcı sayısı tablolarda “*n*” olarak gösterildi. Verilerin normal dağılımı Shapiro Wilk testi ve Q-Q grafikleri ile değerlendirildi. Normal dağılım gösteren değişkenlerin özet istatistikleri aritmetik ortalama $\pm$ standart sapma ($\bar{x}\pm sd$) şeklinde verildi. Normal dağılım göstermeyen sayısal değişkenlerin özet istatistikleri için median (%25-%75 persentil) değerleri kullanıldı. Normal dağılım gösteren çalışma gruplarının karşılaştırılmasında tek yönlü varyans analizi (ANOVA), normal dağılım göstermeyen çalışma gruplarının karşılaştırılmasında ise Kruskal Wallis analizi kullanıldı. Çoklu karşılaştırmalarda parametrik olan ve parametrik olmayan Tukey testleri kullanıldı. Korelasyon analizleri Pearson ve Spearman testleri ile yapıldı. İstatistiksel testlerde anlamlılık seviyesi $p<0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı'nda STEMI, USAP/NSTEMI ve SAP tanısı konulan hastalardan 20'şer kişi hasta grupları olarak çalışmaya dahil edildi. Koroner anjiyografi yapılan ve normal koroner arter tanısı alan 20 kişi kontrol grubu olarak çalışma kapsamına alındı. Çalışma gruplarına ait veriler rutin analiz bulguları ve biyokimyasal çalışma bulguları şeklinde gösterildi.

4.1 Rutin Analiz Bulguları

Çalışma gruplarında ölçülen trigliserit, total kolesterol, LDL-C, non-HDL-C ve sistatin C seviyeleri arasında istatistiksel olarak fark görülmedi. HDL-C kolesterol seviyeleri ise STEMI ve USAP/NSTEMI gruplarında kontrol grubuna göre düşük bulundu ($p<0.05$) (Şekil 14). hs-CRP seviyeleri STEMI ve USAP/NSTEMI gruplarında kontrol grubuna göre yüksek bulundu ($p<0.05$) (Tablo 4).

Tablo 4. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Rutin Analiz Bulguları

Parametreler	Çalışma Grupları				<i>p</i> Değeri
	Kontrol (n=20)	SAP (n=20)	USAP/NSTEMI (n=20)	STEMI (n=20)	
Yaş (yıl)	51.4±6.8	57.5±5.7	54.3 ±7.1	54.2±8.5	0.750
Trigliserit (mg/dL)	155.0 (122.0-249.5)	212.5 (134.5-262.0)	143.5 (123.0-217.0)	188.5 (167.5-236.5)	0.405
T.Kolesterol (mg/dL)	209.3±43.0	228.7±43.8	191.4±45.2	204.7±35.1	0.052
HDL -C(mg/dL)	43.6±9.9	39.5±9.0	33.9±8.9*	35.4±8.6*	0.006
LDL-C (mg/dL)	131.8±38.7	150.8±38.5	122.1±37.4	128.0±36.9	0.101
Non-HDL-C (mg/dL)	165.7±42.0	189.1±43.9	157.5±41.7	168.9±38.3	0.109
Sistatin C (mg/L)	0.92 (0.85-1.01)	0.94 (0.84-1.17)	1.00 (0.91-1.21)	1.03 (0.88-1.35)	0.215
hs-CRP (mg/L)	2.80(1.30-3.28)	3.04(1.46-5.35)	4.24(2.42-41.71)*	3.36(2.46-11.99)*	0.043

* Kontrol grubuna göre $p<0.05$

4.2 Biyokimyasal Analiz Bulguları ve Gensini Skorları

Çalışma gruplarından ölçülen HA ve sdLDL-C seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmedi. Versikan seviyelerinin USAP/NSTEMI grubunda diğer 3 gruba göre düşük olduğu görüldü ($p<0.05$) (Şekil 15). MMP-9 seviyelerinin STEMI grubunda diğer 3 gruptan yüksek olduğu, USAP/NSTEMI grubunda SAP ve kontrol gruplarına göre yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$) (Şekil 16). Ox-LDL seviyelerinin STEMI grubunda SAP ve kontrol gruplarına göre yüksek olduğu ($p<0.05$), USAP/NSTEMI grubunda da SAP ve kontrol gruplarına göre yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 17). Serum PON1 düzeylerinin STEMI grubunda kontrol grubuna göre düşük olduğu görüldü ($p<0.05$) (Şekil 18). İMA seviyelerinin STEMI

grubunda SAP ve kontrol gruplarına göre yüksek olduğu ($p<0.05$), USAP/NSTEMI grubunda da SAP ve kontrol gruplarına göre yüksek olduğu tespit edildi ($p<0.05$) (Şekil 19). Gensini skorunun STEMI grubunda SAP grubuna göre yüksek olduğu belirlendi ($p<0.05$) (Şekil 20) (Tablo 5).

Tablo 5. Hasta ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Çalışma Bulguları ve Gensini Skorları

Parametreler	Çalışma Grupları				p Değeri
	Kontrol (n=20)	SAP (n=20)	USAP/NSTEMI (n=20)	STEMI (n=20)	
HA (ng/mL)	29.91 (19.45-39.60)	33.15 (29.60-41.25)	28.85 (23.70-45.25)	32.70 (25.65-39.55)	0.508
Versikan (pg/mL)	7076.1 (3418.1-8849.8)	8496.8 (4160.3-11990.8)	1469.7*¶ (978.9-2813.8)	7728.6‡ (6090.9-8626.7)	<0.001
MMP-9 (ng/mL)	698.50 (633.50-750.00)	627.50 (573.00-754.50)	1001.50*¶ (774.00-1145.00)	1282.00*¶‡ (1237.00-1389.00)	<0.001
Ox-LDL (U/mL)	8.57± 1.28	9.30± 2.01	11.26± 1.76*¶	10.90± 2.22*¶	<0.001
PON1 (ng/mL)	2918.81± 879.27	2567.66± 559.87	2432.28± 545.36	2123.90± 633.49*	0.004
sdLDL-C (mg/dL)	32.30 (24.20-54.85)	46.25 (32.15-70.55)	28.65 (17.05-42.60)	40.300 (31.40-51.75)	0.051
İMA (ABS U)	0.36 (0.34-0.50)	0.41 (0.38-0.48)	0.52*¶ (0.483-0.57)	0.54*¶ (0.46-0.61)	<0.001
Gensini Skoru	—	9.75(5.6-19.5)	20.25(4.25-32.0)	37.0(20.0-60.0)¶	<0.001

* Kontrol grubuna göre $p<0.05$

¶ SAP Grubuna göre $p<0.05$

‡USAP/NSTEMI grubuna göre $p<0.05$

Yapılan korelasyon analizleri sonucunda:

-HA ile hs-CRP ($\rho=0.256$; $p<0.05$) ve sistatin C ($\rho=0.298$; $p<0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi. HA ile diğer parametreler arasında bir korelasyon tespit edilmedi.

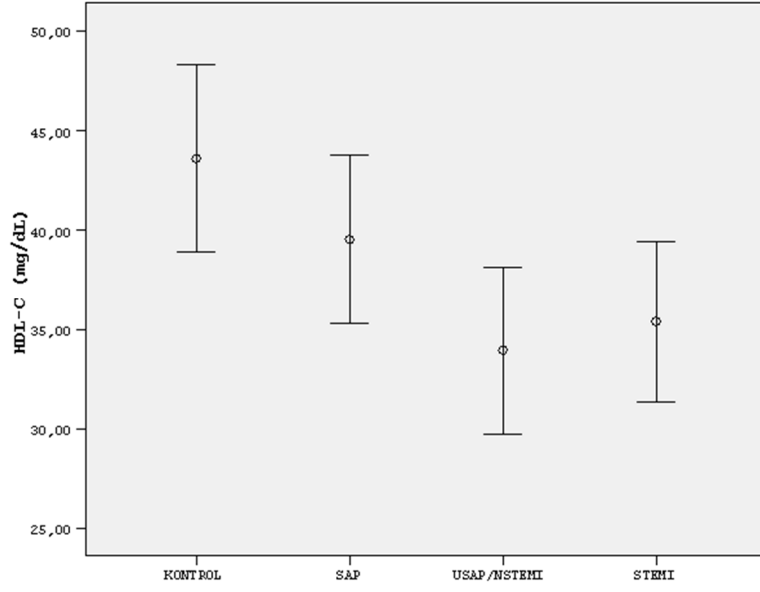
-Versikan ile total kolesterol ($\rho=0.318$; $p<0.05$), LDL-C ($\rho=0.334$; $p<0.05$), sdLDL-C ($\rho=0.390$; $p<0.05$), non-HDL-C ($\rho=0.315$; $p<0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon (Şekil 21, 22, 23, 24), sistatin C ($\rho=-0.235$; $p<0.05$) ve İMA ($\rho=-0.383$; $p<0.05$) ile negatif korelasyon gözlemlendi. Versikan ile diğer parametreler arasında bir korelasyon tespit edilmedi.

-MMP-9 seviyeleri ile Ox-LDL ($\rho=0.330$; $p<0.05$) (Şekil 25), İMA ($\rho=0.344$; $p<0.05$), hs-CRP ($\rho=0.249$; $p<0.05$) ve gensini skoru ($\rho=0.346$; $p<0.05$) (Şekil 26) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon görüldü. MMP-9 ile diğer parametreler arasında bir korelasyon tespit edilmedi.

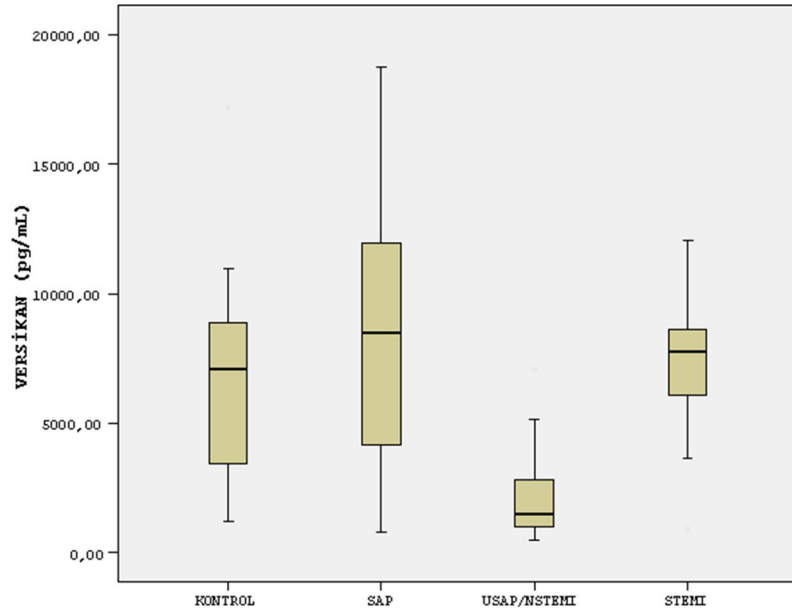
-Sistatin C seviyeleri ile HA ($\rho=0.298$; $p<0.05$) (Şekil 27), hs-CRP ($\rho=0.267$; $p<0.05$) ve İMA ($\rho=0.364$; $p<0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon olduğu görüldü. Sistatin C seviyeleri ile versikan ($\rho=-0.235$; $p<0.05$) (Şekil 28) ve PON1 ($\rho=-0.262$; $p<0.05$) (Şekil 29) arasında istatistiksel olarak anlamlı negatif korelasyon olduğu belirlendi. Sistatin C ile diğer parametreler arasında bir korelasyon görülmeydi.

-Ox-LDL ile MMP-9 ($\rho=0.330$; $p<0.05$) ve İMA ($\rho=0.272$; $p<0.05$) arasında istatistiksel olarak anlamlı pozitif korelasyon gözlemlendi. Ox-LDL ile diğer parametreler arasında bir korelasyon tespit edilmedi.

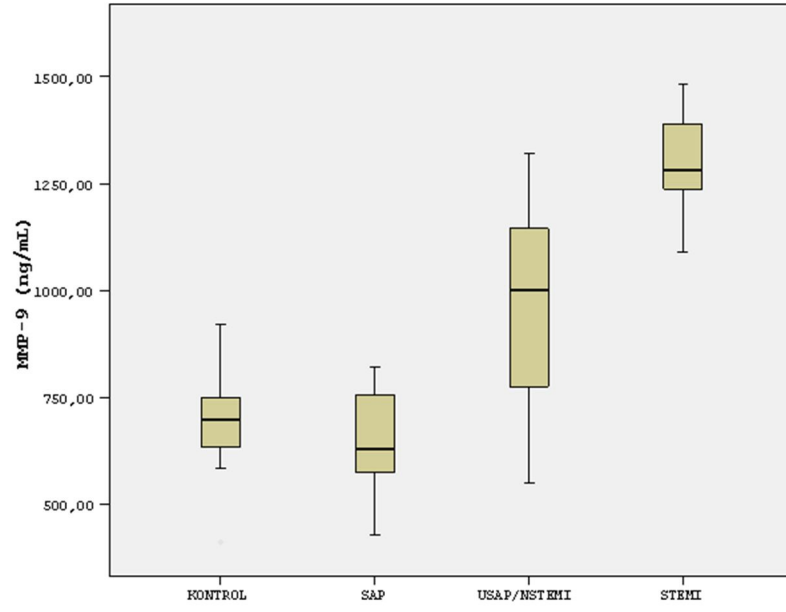
-İMA ile MMP-9 ($\rho=0.344$; $p<0.05$) (Şekil 30), sistatin C ($\rho=0.364$; $p<0.05$) (Şekil 31), Ox-LDL ($\rho=0.272$; $p<0.05$) (Şekil 32), hs-CRP ($\rho=0.343$; $p<0.05$) ve gensini skoru ($\rho=0.367$; $p<0.05$) (Şekil 33) arasında pozitif korelasyon olduğu görüldü. İMA seviyeleri ile versikan ($\rho=-0.383$; $p<0.05$) arasında negatif korelasyon tespit edildi (Şekil 34). İMA ile diğer parametreler arasında bir korelasyon görülmeydi.



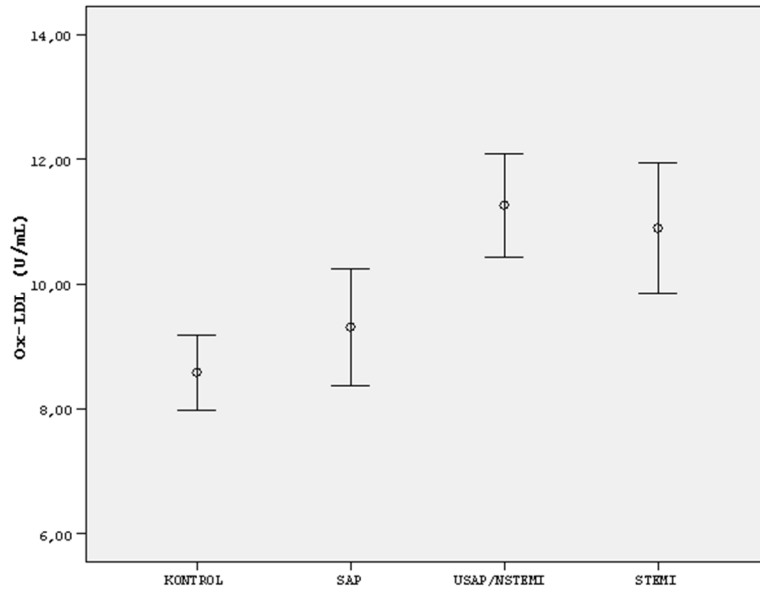
Şekil 14. Serum HDL-C Düzeylerinin Gruplar Arası Farkı



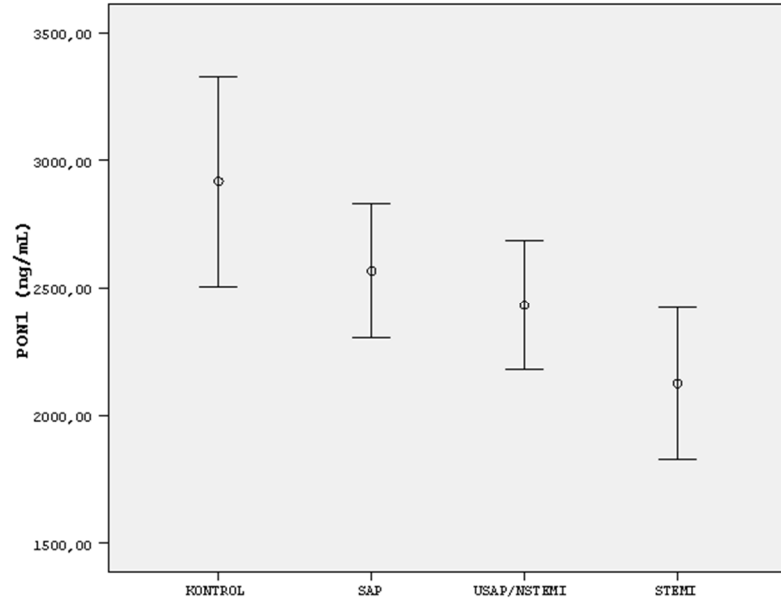
Şekil 15. Serum Versikan Düzeylerinin Gruplar Arası Farkı



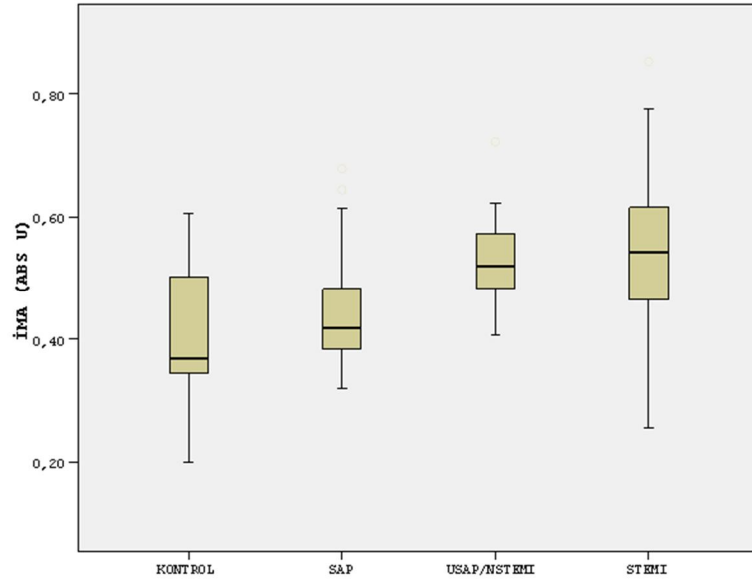
Şekil 16. Serum MMP-9 Düzeylerinin Gruplar Arası Farkı



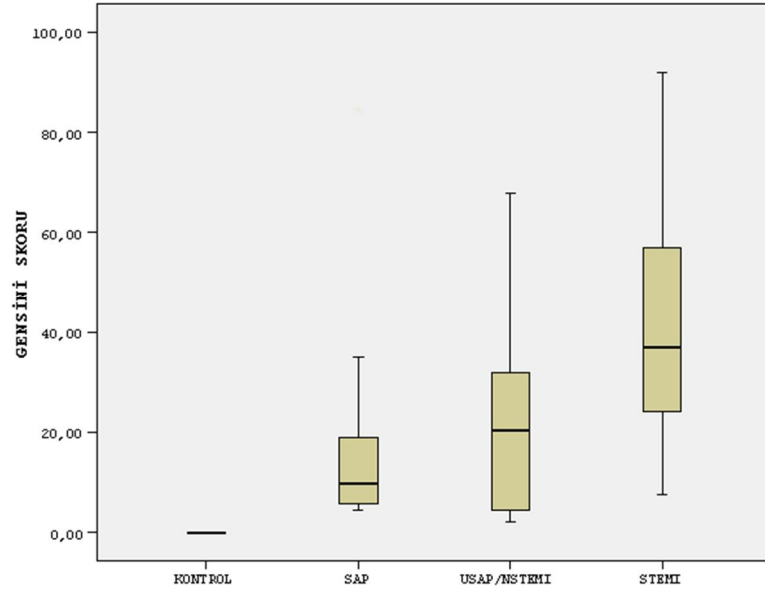
Şekil 17. Serum Ox-LDL Düzeylerinin Gruplar Arası Farkı



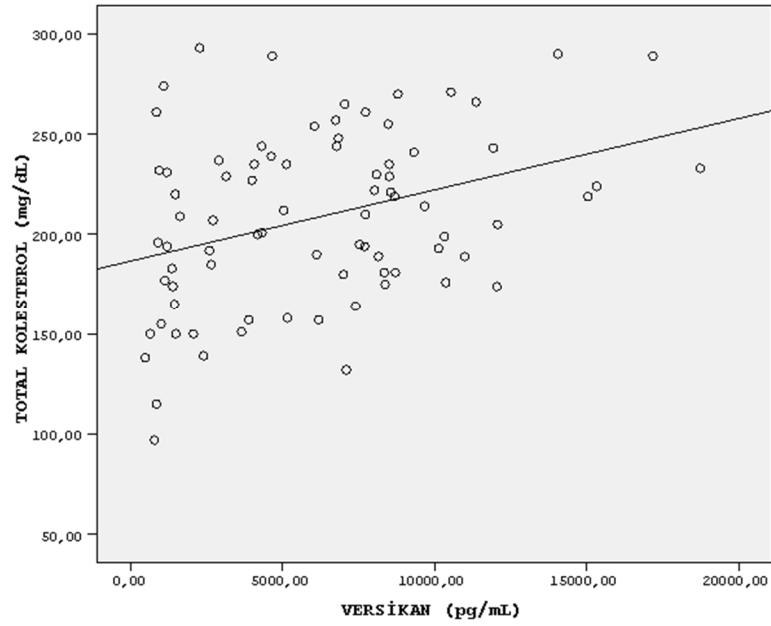
Şekil 18. Serum PON1 Düzeylerinin Gruplar Arası Farkı



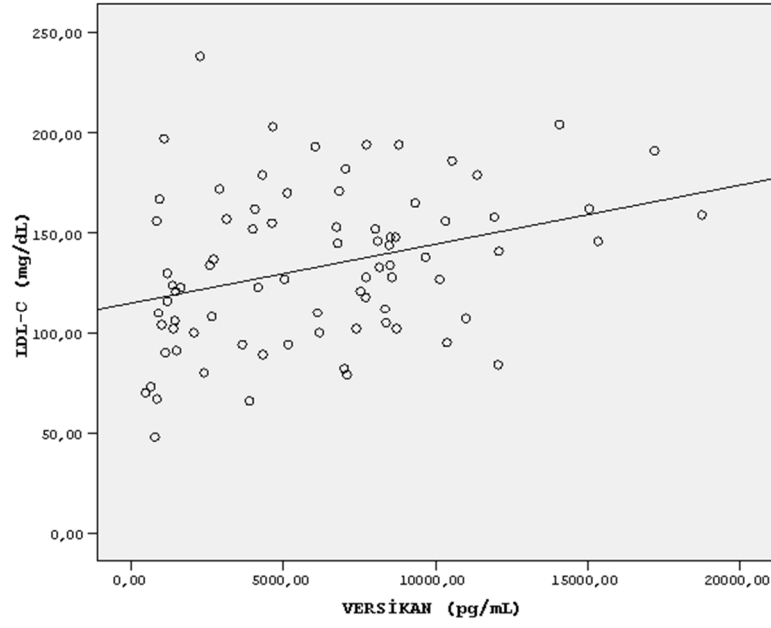
Şekil 19. Serum İMA Düzeylerinin Gruplar Arası Farkı



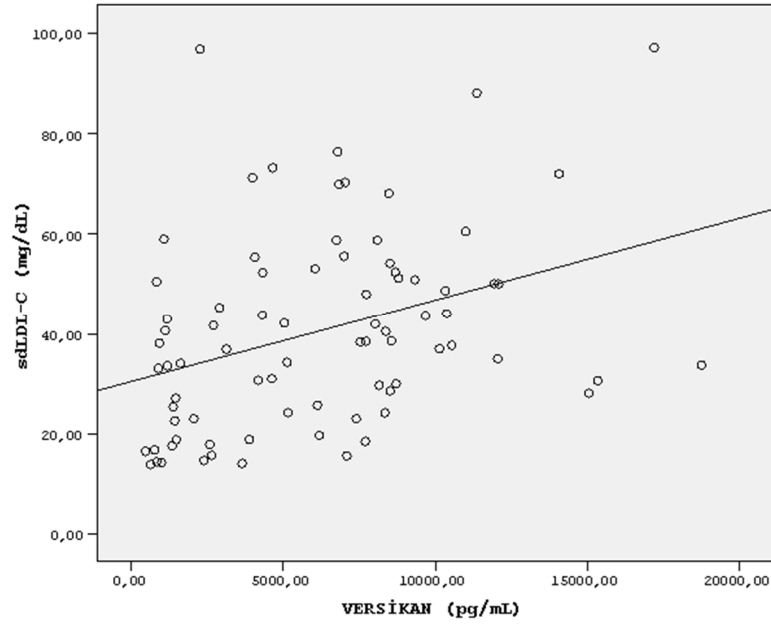
Şekil 20. Gensini Skorunun Gruplar Arası Farkı



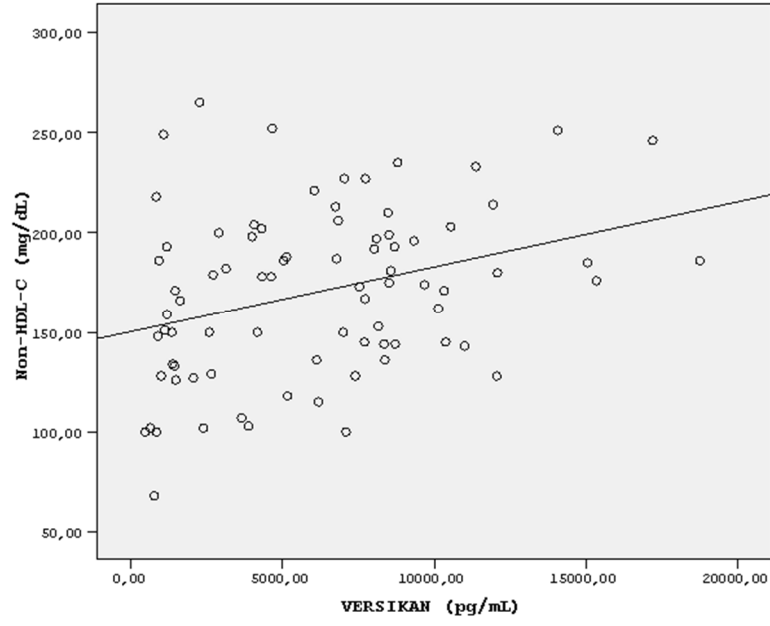
Şekil 21. Total Kolesterol ve Versikan Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği



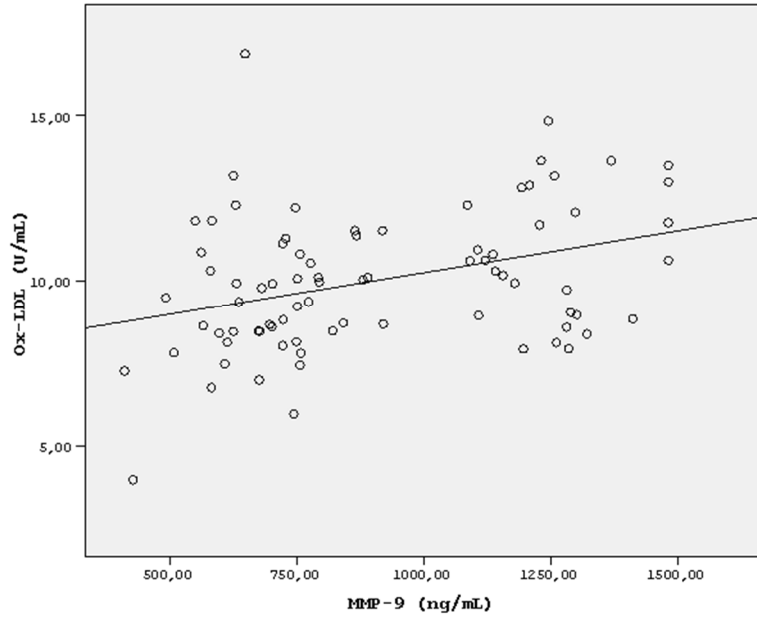
Şelil 22. LDL-C ile Versikan Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği



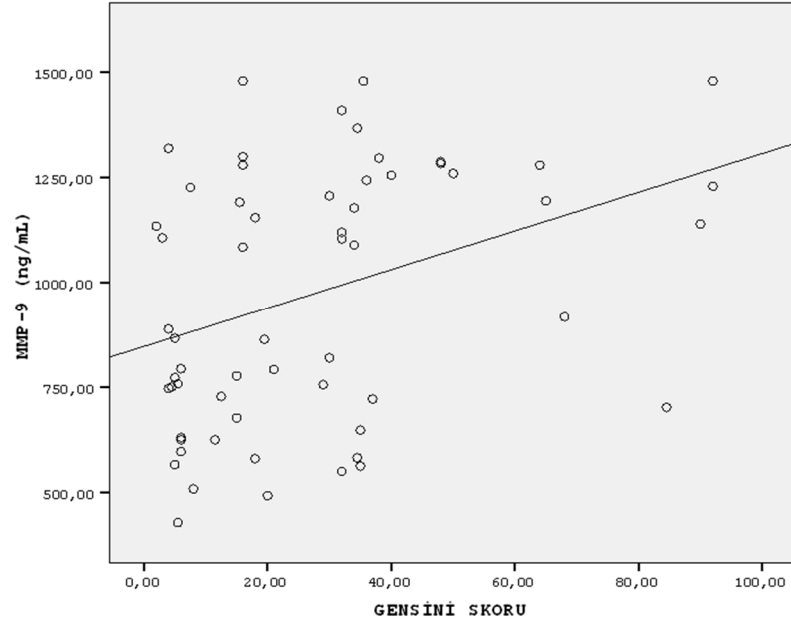
Şekil 23. sdLDL-C ile Versikan Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği



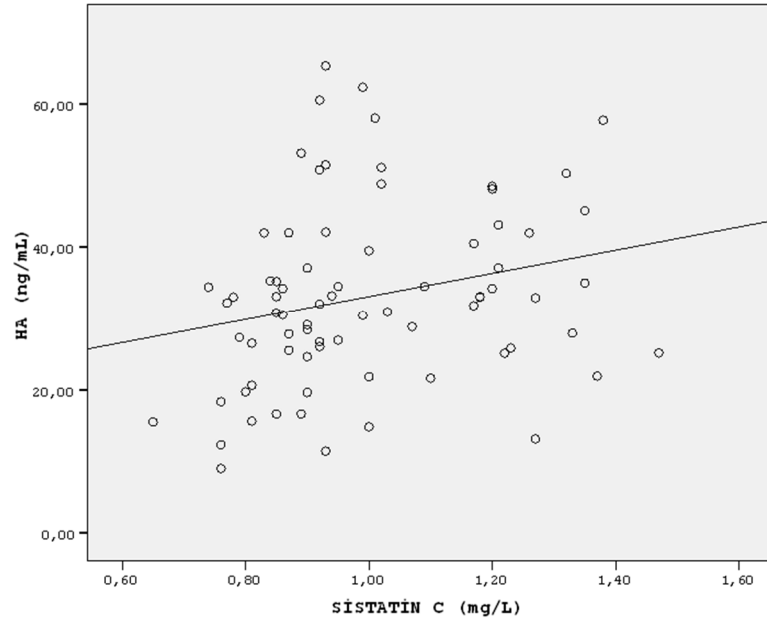
Şekil 24. Non-HDL-C ile Versikan Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği



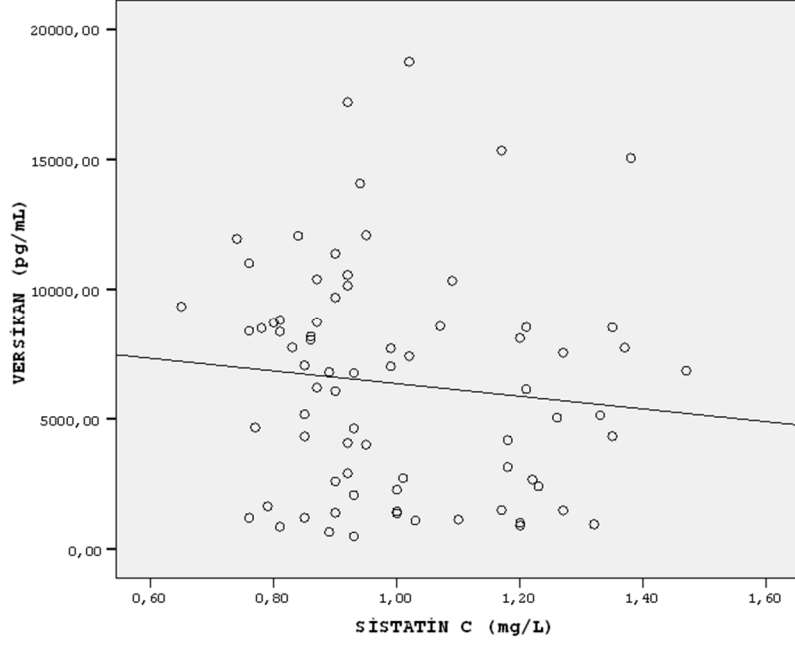
Şekil 25. MMP-9 ile Ox-LDL Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği



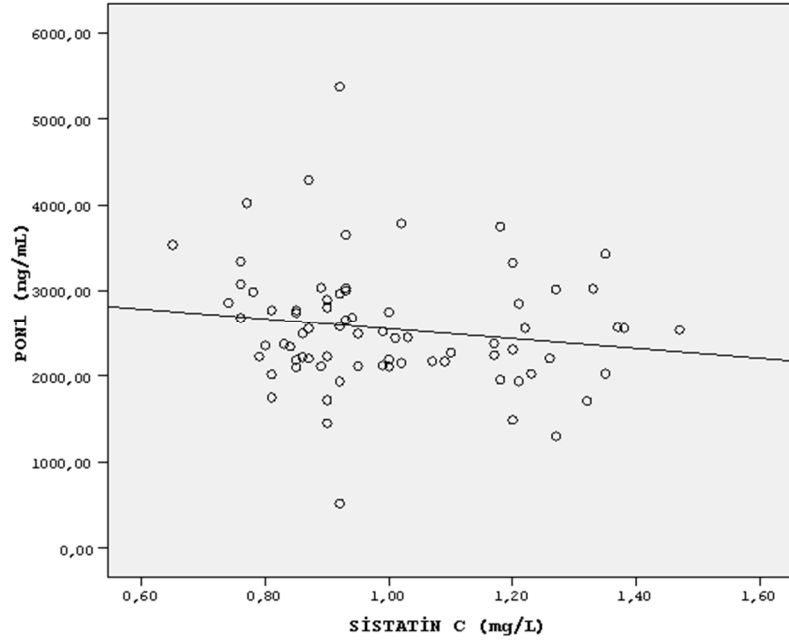
Şekil 26. MMP-9 ile Gensini Skoru Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği



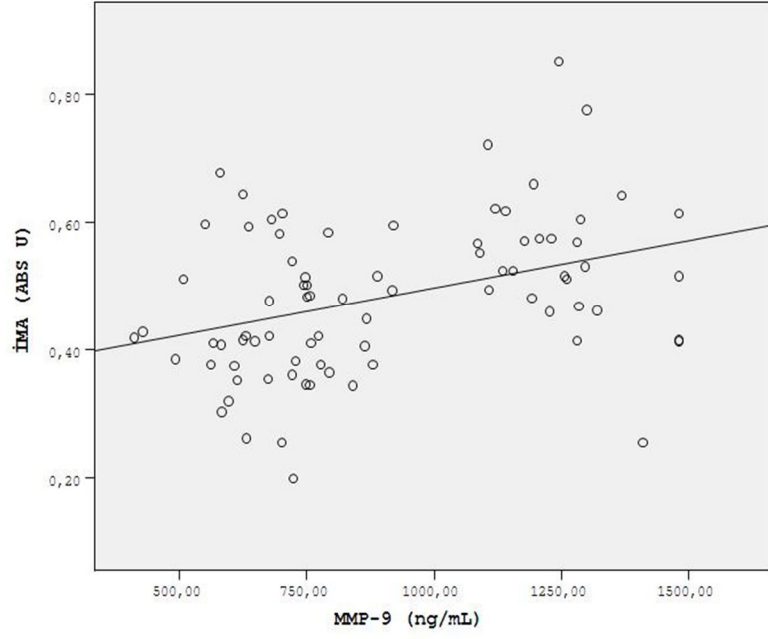
Şekil 27. HA ile Sistatin C Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği



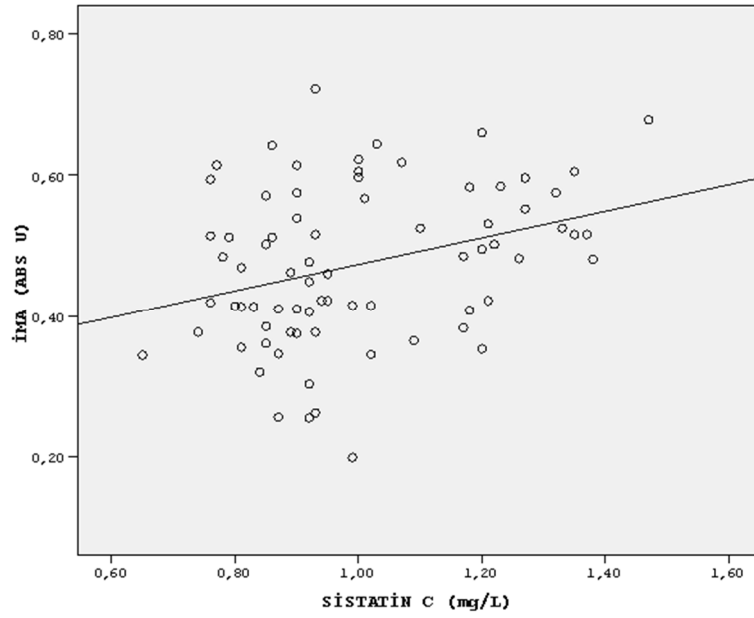
Şekil 28. Versikan ile Sistatin C Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği



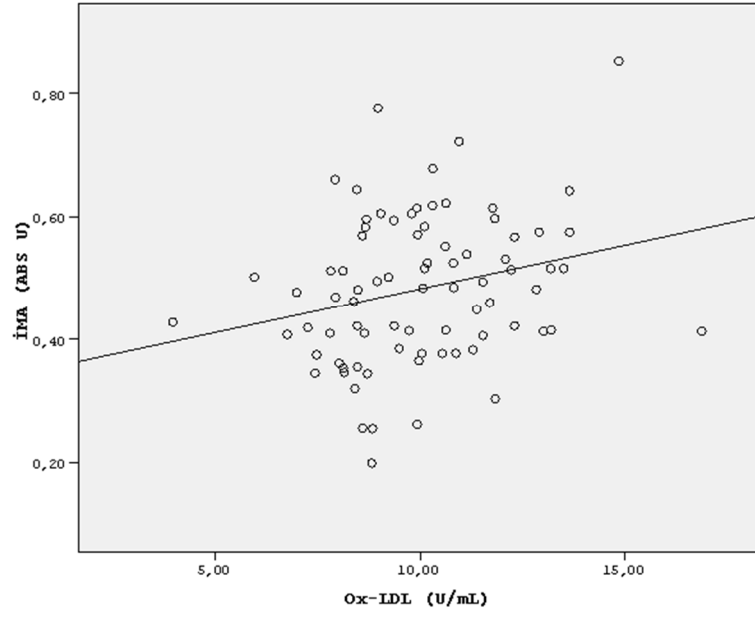
Şekil 29. PON1 ile Sistatin C Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği



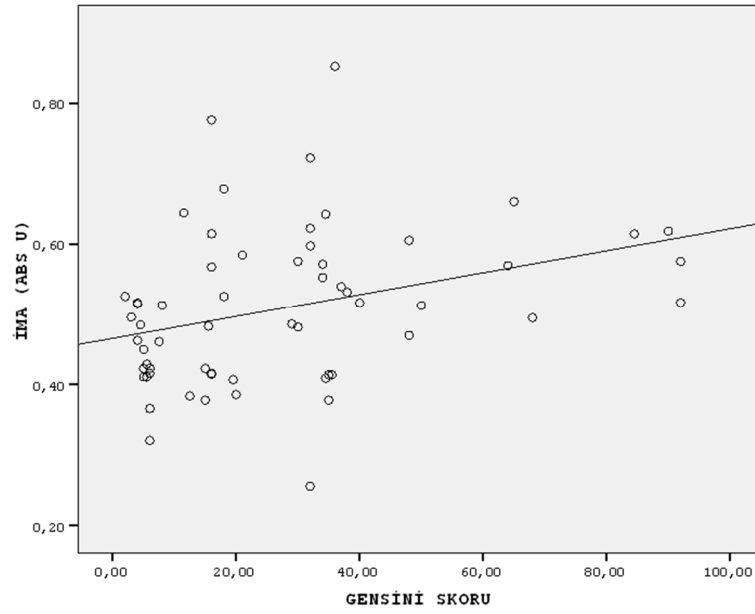
Şekil 30. İMA ile MMP-9 Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği



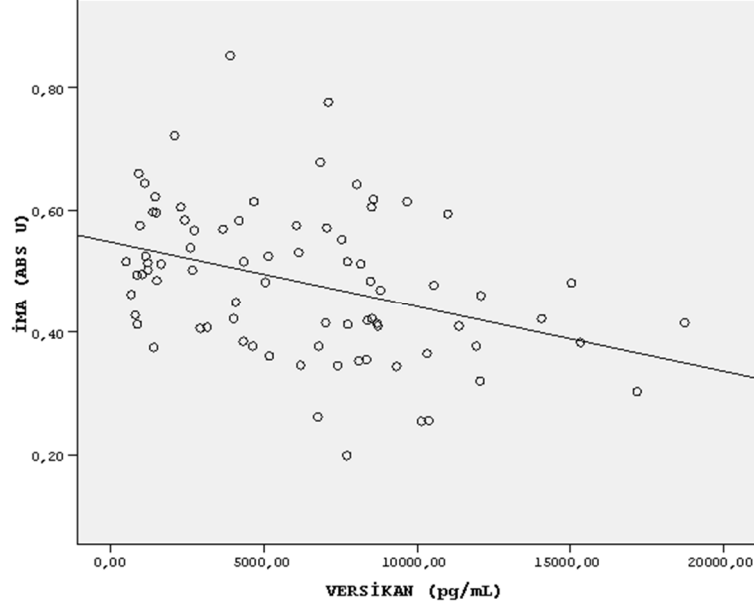
Şekil 31. İMA ile Sistatin C Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği



Şekil 32. İMA ile Ox-LDL Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği



Şekil 33. İMA ile Gensini Skoru Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği



Şekil 34. İMA ile Versikan Karşılaştırılmasında Korelasyon Grafiği

5. TARTIŞMA

Ateroskleroz, damar duvarı içerisinde gerçekleşen kronik inflamatuvar bir süreçtir. Ateroskleroz gelişiminden endotel hücreleri, makrofajlar, düz kas hücreleri, trombositler, SOR, hiperlipidemi, sitokinler, adezyon molekülleri ve ESM elemanları gibi pek çok faktör sorumludur. Bu süreçte rol alan ve ESM elemanlarından biri olan HA'nın bahsi geçen hücreler ve inflamatuvar moleküllerle ilişkisi son yıllarda yapılan çalışmalar ile daha ayrıntılı olarak ortaya konulmaya başlanmıştır (83).

Kan akımının ve damar bütünlüğünün sağlanmasında endotel hücreleri ile birlikte glikokaliks tabakasının önemi büyüktür. Damar lümeni ve endotel hücreleri arasında yer alan glikokaliks tabakası; HA, versikan, proteoglikanlar ve glikolipitlerden oluşan ağ şeklinde bir yapıdır. Bu tabakanın başlıca fonksiyonları damar geçirgenliğini ve lökosit adezyonunu düzenlemek, NO salınımında rol almak ve koagülasyonu inhibe etmektir (164-168). Hiyalüronidaz enzimi ya da SOR tarafından HA parçalanırsa veya glikokaliks tabakasında bir hasar gelişirse ateroskleroz başta olmak üzere bir takım damar hastalıklarının ortaya çıkması kaçınılmaz olacaktır (169).

Ateroskleroz gelişiminde ilk basamağı oluşturan endotel hasarı sonrasında HA'nın endotel fonksiyonuna olumlu katkı yaptığı gösterilmiştir. Nagy ve ark (170) HA sentezinin inhibe edildiği proinflamatuvar (Apo E knockout) farelerde glikokaliks tabakasının hasarlandığını, endotelyal tabakanın fonksiyonunun bozulduğunu ve aterosklerozun hızlandığını göstermişlerdir.

Ateroskleroz gelişimi esnasında normalde tunika mediada bulunan VDKH tunika intimaya doğru göç eder ve HA ile diğer ESM elemanlarını sentezler. Bu işlem HA sentezleyebilen HAS 1-2-3 olarak isimlendirilen çeşitli enzimler tarafından yapılmaktadır. Bu alt tiplerle sentezlenmiş HA formlarının birbirinden farklı fonksiyonları olabileceği tespit edilmiştir. HAS-1 ile sentezlenmiş HA'nın interselüler alanda lökosit bağlayıcı özelliği olduğu, lökosit adezyon ve agregasyonunda görev aldığı gösterilmiştir. Böylece HAS-1 vasıtasıyla sentezlenen HA'nın inflamatuvar süreçte daha aktif rol oynadığı söylenebilir (171). Ayrıca HA'nın moleküler büyüklüğünün de inflamasyon üzerine etkisi vardır. HMW-HA'nın antiinflamatuvar etkisi varken, LMW-HA'nın inflamasyonu tetikleyici etkisi olduğu belirtilmektedir (169).

Hiyalüronidaz 1 ve 2, HA'nın küçük parçalarının oluşumundan sorumlu enzimlerdir (172). Bunula birlikte SOR'un HA ile diğer GAG'ları ve kollajen, laminin gibi ESM elemanlarını parçalayabildiği belirtilmiştir (169, 173, 174). Çalışmalarda HA'nın SOR'ları bağlayabildiği ve oksidatif strese koruduğu gösterilmiştir (175). Ayrıca SOD sayesinde HA'nın SOR tarafından parçalanmasının engellendiği bildirilmiştir (176).

LDL'nin oksidasyonu ve makrofajlar tarafından fagositozu ateroskleroz gelişiminde kilit basamaklardandır. Viola ve ark (91)'in yaptıkları çalışmada ortama Ox-LDL eklenmesiyle VDKH'dan HA sentezinin arttığı gözlenmiş ancak buna sebep olan moleküler mekanizmalar yeterince aydınlatılamamıştır. Ox-LDL ile HA arasındaki ilişkiyi gösteren bir diğer çalışmada; LMW-HA'nın, makrofajlar tarafından Ox-LDL'nin fagositozunu artırdığı ve köpük hücre oluşumuna katkı sağladığı gösterilmiştir (177).

Ateroskleroz ile HA ilişkisini gösteren çok az sayıda klinik çalışma vardır. Bot ve ark (4), karotid arter örneklerinden elde edilen aterom plaklarında HA, CD44 ve MMP-9 düzeylerini ve bu markırların plak stabilitesiyle ilişkisini araştırmışlardır. Total HA miktarının plak stabilitesiyle ilişkili olmadığını; fakat LMW-HA ve CD44'ün, MMP-9 aktivitesi ve kararsız plak oluşumuyla ilişkili olduğunu ortaya koymuşlardır. Başka bir çalışmada, stabil KAH olan hastalar ile kontrol grubunda

plazma HA düzeyleri karşılaştırılmış ve bu hastalarda HA miktarının arttığı gösterilmiştir (178).

Bu çalışmada; kontrol, SAP, USAP/NSTEMI ve STEMI grupları arasında serum HA düzeyleri yönünden bir fark bulunmadı. Yapılan literatür taramasına göre AKS’lerde serum HA miktarını gösteren herhangi bir çalışmaya rastlanmadı. Ayrıca hs-CRP ile HA arasında tespit edilen pozitif korelasyona dayanarak HA’nın inflamasyon ile ilişkili olabileceği söylenebilir. Literatürde; deneysel ortamda Ox-LDL’nin HA miktarını artırdığı gösterilmesine rağmen, bu çalışmada HA ile Ox-LDL ve MMP-9 arasında herhangi bir korelasyon gözlenmedi. Bu durum ölçülen markırların aterosklerotik plaktan kana geçişindeki yetersizliğe bağlı olabilir. Aterom plaklarından yapılan direk incelemeyle bu belirteçler arasındaki ilişki daha net olarak ortaya konabilir.

Yapılan çalışmalarda HA parçacıklarının farklı fonksiyonlarının olabileceği ve HA’nın sentezlenmesinde rol alan enzimlerin HA fonksiyonlarına etki edebileceği gösterilmiştir (4, 169, 171). Bu çalışmada değerlendirilen HA miktarı literatürde olmayan bir bilgiyi ortaya koymuştur. Fakat HA’nın KAH’daki fonksiyonlarını anlamak için, HA’nın gerek sentezini gerekse yıkımını etkileyen moleküler mekanizmalar üzerine daha ayrıntılı çalışmalar yapılması gerekmektedir.

Versikan, normal kan damarlarının ESM’sinde yer alan ve damar hastalıklarında artan bir proteoglikandır. Versikanın, ateroskleroz gelişiminde pek çok basamakta rolü olduğunu gösteren ve damar hasarı ile ilişkisini ortaya koyan çalışmalar mevcuttur. Damar hastalıklarının gelişiminde versikanın HA ile birlikte yer aldığı ve HA’ya bağlı olarak bulunduğu da gösterilmiştir (5).

Gutierrez ve ark (179), koroner arterden elde edilen 36 adet aterosklerotik plağı immünohistokimyasal olarak incelemişlerdir. Plaklar içerisinde versikanın fibröz kapsül boyunca düzensiz olarak yer aldığını, lipit çekirdek içerisinde bulunmadığını ve VDKH ile aynı alanlarda yer aldığını göstermişlerdir. Versikanın nekrotik çekirdek içerisinde bulunmayıp çekirdeğin kenarında birikmiş olması, versikan ile lipitlerin etkileşimine ve lipit birikimi üzerine etkisi şeklinde yorumlanmaktadır.

Proteoglikanlar, GAG zincirlerindeki negatif yüklü karboksil ve sülfat grupları vasıtasıyla pozitif yüklü Apo B ile etkileşime girerek lipoproteinleri bağlama özelliğine sahiptir (180). Bu bağlanma lipoprotein yapısıyla ilişkili olarak farklı olabilir. Örneğin sdLDL, diğer lipoproteinlere göre proteoglikanlara daha fazla bağlanmaktadır (151). Ayrıca bağlanmada proteoglikanların yapısı da önemlidir. Uzun yan zincirlere ve çok sayıda kondroitin sülfat zincirlerine sahip olan versikanın, diğer vasküler proteoglikanlara göre, LDL bağlama kapasitesi daha fazladır (181).

Bu çalışmada lipit parametreleri ile versikan arasında bir ilişki olup olmadığı incelendi. Sonuçta versikan düzeyi ile total kolesterol, LDL-C, non-HDL-C ve sdLDL-C seviyelerinin pozitif korelasyon gösterdiği, HDL-C ile herhangi bir ilişki göstermediği tespit edildi. Bu sonuç daha önce yapılan çalışmalar ile uyumludur ve versikanın lipit birikiminde etkili olabileceğinin bir kanıtı olarak düşünülebilir.

Literatürde versikan ile ilgili yapılmış klinik çalışmalar oldukça sınırlıdır. Ateroskleroz ve damar hasarı ile ilişkisi deneysel olarak incelenmiş olan versikan, bu çalışma ile ilk defa KAH alt tiplerinde araştırıldı. Sonuçta versikanın kontrol, SAP ve STEMI gruplarına göre, USAP/NSTEMI grubunda azalmış olduğu tespit edildi. Bilindiği gibi AKS'lerin kardiyak dışı göğüs ağrılarında ayrılmasında başta kardiyak troponin olmak üzere biyomarkırların katkısı aşıkardır. Bununla birlikte bu hastalıkların tanısında, spesifik ve daha hızlı tanı belirteçlerinin arayışları devam etmektedir. Bu çalışmadan elde edilen veri, göğüs ağrısıyla gelen bir hastada serum versikan düzeyinin USAP/NSTEMI tanısına erken dönemde katkı sağlayabileceğidir. Çünkü bu hastalıkların erken tanısına yönelik hızlı ve spesifik bir tanı aracı ya da bir biyomarkır mevcut değildir. Günümüzde NSTEMI tanısında en çok kullanılan troponin seviyeleri en erken 3-4 saatte yükselmekte ve bu durum acil servislerde tanının gecikmesine yol açabilmektedir. USAP/NSTEMI grubunda elde edilen versikan düşüklüğü, bu hastalıkların tanı ve tedavisinin hızlanmasına yardımcı olabilir, dolayısıyla yapılan ek tetkikleri azaltabilirken morbidite ve mortalitesinin azalmasına da katkı sağlayabilir.

Versikan, gerek ateroskleroz gelişiminde gerekse damar hasarı sonrasında, diğer ESM elemanları, sitokinler ve adezyon molekülleri ile etkileşmektedir. Bunun

yanında inflamatuvar süreçte ve trombüs oluşumunda da bir takım görevleri olduğu gösterilmiştir (182, 183). Koroner arter hastalıklarında aterosklerotik plak yapısının birbirinden farklı olabileceği gösterilmiştir. Ayrıca AKS'lerin meydana gelmesinde plak yırtılması ve trombüs oluşumu majör etkindir. Fakat STEMI ve NSTEMI hastalarındaki rüptür mekanizması aynı gibi gözükse de, STEMI'da total oklüzyon söz konusu iken, NSTEMI'da parsiyel olması günümüzde net olarak açıklanamamaktadır (184). Plak yapıları, trombüs oluşum mekanizması ve versikanın moleküler yapısındaki ayrıntılar daha iyi anlaşıldıkça; USAP/NSTEMI grubunda versikan düşüklüğünü açıklamak daha kolay olacaktır.

AKS'lerin tanısında MMP-9 enziminin ismi ön plana çıktığı için bu çalışmada versikan ile MMP-9 ilişkisi incelendi ve herhangi bir korelasyon tespit edilmedi. Versikanın alt tiplerinin farklı fonksiyonları ve konsantrasyonları dikkate alınarak daha geniş hasta gruplarında, gerek serumda gerekse aterosklerotik örneklerde incelemeler yapılabilir.

Fukuda ve ark (6), USAP ve MI'lı hastalarda hasarlı plakları, intravasküler ultrasonografi (IVUS) ile değerlendirdikleri bir çalışmada MMP-9'un bağımsız bir risk faktörü olduğunu ve plak rüptürü olan hastalarda serum MMP-9 seviyesinin yüksek olduğunu tespit etmişlerdir.

Kobayashi ve ark (109) AKS'li hastaları; STEMI ve NSTEMI şeklinde gruplandırarak yapmış oldukları çalışmada, erken evrede MMP-9 seviyelerinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada NSTEMI hastalarında da erken dönemde MMP-9 seviyelerinin arttığını belirlemişlerdir. Ayrıca MMP-9 ile hs-troponinin tanısal duyarlılık ve özgüllüğü karşılaştırılmış, MMP-9'un erken dönemde hs-troponinden daha duyarlı olduğu gösterilmiştir. Simova ve ark (185) da AKS'de MMP-9 seviyelerinin ilk 24 saatte yüksek seyrettiğini fakat 6 ay sonra azaldığını göstermişlerdir.

Kobayashi ve ark (109)'ın çalışmalarının dezavantajı ise hastalara 24 saatlik süre içerisinde perkütan koroner girişim yapılmış olmasıdır. Bu işleme bağlı olarak MMP-9 seviyelerinin hangi düzeyde etkilendiği net değildir. Sonuçta MMP-9'un MI'da

erken dönemde belirgin artması, MI hastalarının acil servislerde tanısını hızlandırmak açısından önemli bir bulgudur.

Bu çalışmada, MMP-9 düzeylerinin diğer gruplara göre STEMI grubunda belirgin olarak arttığı gösterildi. Bunun yanında MMP-9 seviyeleri USAP/NSTEMI grubunda SAP ve kontrol grubuna göre de anlamlı olarak yüksek bulundu. Bu bulgu literatürdeki benzer çalışmalar ile uyumludur. Önceki çalışmalarda MMP-9 ile hs-CRP düzeylerinin KAH'da korele ve her iki belirtecin kararsız plak yapısı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (6, 186). Bu çalışmada önceki çalışmalar ile uyumlu olarak hs-CRP ile MMP-9 arasında bir korelasyon olduğu tespit edildi.

Setianto ve ark (187), STEMI ve NSTEMI hastalarında serum MMP-9 düzeylerini ve 1562C>T polimorfizmi ile ilişkisini incelemiş ve STEMI hastalarında belirgin olarak 1562C>T polimorfizminin olduğunu göstermişlerdir. Literatürde MMP-9 seviyelerinin AKS'nin ciddiyeti ile ilişkili olduğu görülmektedir. Bu bulgular, genetik polimorfizmlerden MMP-9 seviyelerinin etkilenebiliyor olması açısından önemlidir ve genetik çalışmalar ile riskli kişilerin önceden belirlenmesi sağlanabilir. Bu konuda daha çok hasta üzerinde çalışmaların yapılması gereklidir.

Bu çalışmada hasta gruplarından MMP-9 ile ilgili elde edilen sonuçlar literatürle uyumlu olmasına rağmen, MMP-9 konsantrasyonu ile ilgili yayınlar arasında ciddi farklılıklar olduğu görülmektedir. Bu çalışmada STEMI grubundaki değerler 1000 (ng/mL)'in üzerinde iken, diğer çalışmalarda 100 (ng/mL)'ün altında (185, 186), 100-300 (ng/mL) arasında (6,109) ya da 1000 (ng/mL)'in üzerinde (188) bulunmuştur. Bu durumun ana sebebi farklı marka kitlerin kullanılmış olmasıdır. Her kitin antikoru farklı olabileceği için enzimin farklı yerine bağlanacaktır. Bu durumda ölçülen değerlerin aktif veya parçalanmış enzimlere ait olduğu da şu an bilinmemektedir. Acil servislerde MMP-9 kullanılması durumunda standardize yöntemlerin geliştirilmesi zorunlu olacaktır. Literatürde MMP-9 seviyelerinin çok farklı olmasının bir diğer sebebi de MMP-9'un başta romatolojik hastalıklar ve kanser gibi hastalıklardan etkilenmesidir.

Plak rüptürü ile ilişkili olabilecek enzimler MMP'ler ile sınırlı değildir. Sistein proteinazların da plak rüptürü ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Bütün nükleuslu hücrelerden salgılanan sistatin C, matriks proteinlerini parçalayan katepsin

sisteinlerin inhibitörüdür. Sistatin C esasında böbrek yetmezliğinin erken belirteci olarak kullanılsa da kardiyovasküler hastalıklarla da ilişkili olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur (189).

Imai ve ark (190), sistatin C düzeyleri ile erken evre ateroskerozun ve plak yapısının ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Plazma sistatin C seviyelerinin MI'da, USAP ve kontrol gruplarına göre azaldığı tespit edilmiştir (191). Ge ve ark (192) ise, MI ve USAP'da plazma sistatin C düzeylerinin kontrol grubu ve SAP'a göre artmış olduğunu göstermişlerdir.

Doğaner ve ark (193) stabil KAH'da koroner darlığın şiddeti ile sistatin C düzeyleri arasında negatif bir ilişki tespit etmişlerdir. Doğaner ve ark'dan farklı olarak, Niccoli ve ark (194), koroner aterosklerotik yükün artışıyla serum sistatin C düzeylerinin yükseldiğini belirlemişlerdir. Ayrıca Albert ve ark (195), ateroskleroz kaynaklı periferik vasküler hastalıklar ile sistatin C düzeyini incelemişler ve herhangi bir ilişki gözlememişlerdir. Shalia ve ark (196), MI hastalarında MMP-9 ve sistatin C seviyelerinin negatif bir korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir.

Bu çalışmada önceki çalışmalardan farklı olarak, sistatin C düzeyleri bakımından KAH alt grupları arasında herhangi bir fark belirlenmedi. Koroner darlığın bir göstergesi olan gensini skoru ile sistatin C seviyeleri kıyaslandı ve herhangi bir korelasyon olmadığı tespit edildi. Ayrıca sistatin C ve MMP-9 arasında da herhangi bir korelasyon gözlenmedi.

Hem literatürdeki çalışmalarda hem de bu çalışmada KAH ve sistatin C ilişkisi açısından farklı sonuçlar ortaya çıkmıştır. Sistatin C'nin proteinaz inhibitörü olması sebebiyle plak yapısı, progresyonu ve rüptürü ile ilişkili olabileceği doku kesitlerinde gösterilmiştir. Fakat sistatin C'nin serum düzeyini etkileyebilecek başta böbrek fonksiyonları olmak üzere çok sayıda faktör olabileceği için hem AKS tanısında hem de SAP hastalarında risk belirleme açısından dezavantajları olan bir belirteçtir. Bu çalışmada hs-CRP ile sistatin C arasında tespit edilen korelasyon; Ge ve ark (192) ile, Dandana ve ark (197)'ın KAH'da yapmış oldukları çalışmalara uyumluydu. Bu sonuca göre inflamasyon ile sistatin C düzeylerinin ilişkili olduğu söylenebilir. Ayrıca ESM molekülleri olan HA ve versikan ile sistatin C düzeyleri arasında bir korelasyon olduğu gözlemlenmiştir. Bu sonuç literatürde olmayan bir bilgiyi ortaya

koymuştur. Fakat bu belirteçlerin ilişkisini açıklamak için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Ehara ve ark (198) yapmış oldukları çalışmada, AKS'li hastalarda serum Ox-LDL düzeylerinin artmış olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada USAP'lı hastalardan elde edilen plaklardan yapılan immünohistokimyasal incelemede Ox-LDL pozitif makrofajların plaklar içerisinde artmış olduğu görülmüştür. Ehara ve ark (7) yapmış oldukları başka bir çalışmada da; MI'dan ölen kişilerden elde edilen koroner arter örneklerinden yapılan immünohistokimyasal incelemede Ox-LDL ve CD36'nın belirgin pozitifliğini göstermişlerdir. Pang ve ark'ın yaptığı çalışmada KAH ve hipertansiyonlu hastalarda serum Ox-LDL seviyelerinin arttığı tespit edilmiştir (199).

Başka bir çalışmada MI'lı hastalarda başvuru anında ve ilerleyen zamanlarda Ox-LDL ölçümleri yapılmış, başvuru anındaki Ox-LDL seviyelerinin 2. ve 40. günde yapılan ölçümlere göre daha yüksek olduğu görülmüştür. Aynı çalışmada sol sirkumfleks arter (LCX)'deki lezyonlara bağlı gelişen MI'larda Ox-LDL seviyesinin sol ön inen arter (LAD) ve sağ koroner arter (RCA)'deki lezyonlara bağlı gelişen MI'lara göre daha düşük olduğu görülmüştür. Bu açıdan lezyonun bulunduğu arterin büyüklüğü ile Ox-LDL arasında bir korelasyonun varlığından bahsedilmiştir (200).

Johnston ve ark (201) yaptığı bir çalışmada AKS ile gelen hastalarda Ox-LDL'nin 2 yıllık prognoz üzerine etkisini araştırmışlar ve Ox-LDL düzeyleri yüksek olan AKS hastalarında gelecekte MI gelişme riskinin artmış olduğunu tespit etmişlerdir. Ox-LDL seviyesinin mortalite üzerine ise bir etkisinin olmadığı gözlenmiştir. Aynı çalışmada Ox-LDL'nin diğer markırlar ile olan ilişkileri de incelenmiş ve ilk değerlendirmede troponin T ile birlikte kullanımının ilerleyen süreçte MI gelişme ihtimalini hesaplamada anlamlı olduğu ortaya konulmuştur. Ayrıca Ox-LDL ile CRP arasında bir ilişki belirlenmemiş, CRP'nin akut MI esnasında plak yapısından ziyade sistemik inflamatuvar koşullar nedeniyle artabileceği yorumu yapılmıştır.

Zhang ve ark (202) STEMI, NSTEMI ve USAP hastalarında; KAH şiddeti arttıkça Ox-LDL ve hs-CRP düzeylerinin arttığını belirlemişler, ayrıca hs-CRP ile Ox-LDL seviyeleri arasında bir korelasyon tespit etmişlerdir.

Başka bir çalışmada Braunwauld sınıflamasına göre USAP hastaları gruplandırılmış ve Braunwauld sınıf I'den III'e doğru gittikçe Ox-LDL seviyelerinin artmış olduğu gösterilmiştir. Aynı çalışmada Ox-LDL seviyelerinin hipertansiyon, sigara içimi ve diyabetes mellitus gibi durumlardan etkilenmediği tespit edilmiştir (203).

Ox-LDL, inflamatuvar olayların gerçekleşmesinde yer almakta, dolayısıyla aterosklerotik plağın büyümesinde etkili olmaktadır. Ayrıca prostasiklin salınımını artırıp, NO miktarını azaltarak trombüs oluşumuna da katkı yapmaktadır. Önceki çalışmalar, plak rüptürü ve komplike lezyonun varlığı ile Ox-LDL seviyelerinin arttığını göstermiştir. Gerek STEMI'da gerekse NSTEMI ve USAP'da klinik tablonun sorumlusu komplike aterosklerotik lezyonlardır. Bu açıdan bakıldığında Ox-LDL'nin bu hastalıkların gelişimindeki fonksiyonu aşıkardır.

Napeleao ve ark (200)'ın STEMI hastalarında yaptıkları çalışmada, Ox-LDL seviyelerinin zamanla azalmış olması bu görüşü desteklemektedir. Fakat Gruzdeva ve ark (204), yine STEMI'lı hastalarda 1. ve 12. günlerde yaptıkları ölçümlerde 12. günde Ox-LDL seviyelerinin daha da artmış olduğunu göstermişlerdir. Bu konuda literatürde çelişkili bilgiler mevcuttur.

Bu çalışmada diğer araştırmalarda olduğu gibi STEMI ve USAP/NSTEMI hastalarında Ox-LDL seviyelerinin kontrol grubundan ve SAP'lı hastalardan daha yüksek olduğu görülmüştür. Bu durum plak rüptürü ve komplike plağın varlığı ile Ox-LDL seviyesinin korele olduğu görüşüyle uyumludur. Hastalardan bir defa kan alındığı için Ox-LDL düzeylerinin zamanla değişimi konusunda bir değerlendirme yapılamadı. Bu konuda sağlıklı bilgilere ulaşmak için çok sayıda ve aynı hastalardan alınan seri numunelerde ölçüm yapılması gerekmektedir.

Literatürde CRP ve Ox-LDL arasında da çelişkili bilgiler mevcuttur. Johnston ve ark (201)'in yapmış oldukları çalışmada CRP ile Ox-LDL arasında bir ilişki ortaya konulamamıştır. Zhang ve ark (202), hs-CRP ile Ox-LDL düzeylerinin AKS'li hastalarda korele olduğunu ve bu iki markırın birlikte kullanımının AKS şiddeti ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir.

Bu çalışmada hs-CRP ile Ox-LDL arasında bir korelasyon olmadığı görülmüştür. Bu durum hs-CRP düzeyinin aterosklerozdan ziyade sistemik birçok faktöre bağlı olabileceğinden kaynaklanabilir. Ayrıca Zhang ve ark'ın yaptıkları çalışmada numunelerin alınış saati ve diyabetli hastaların çalışmaya dahil edilmesi gibi etkenler çalışmamızdaki sonuçların farklılığını açıklayabilir. Ox-LDL ve hs-CRP ilişkisinin ortaya konulabilmesi için geniş hasta popülasyonlarında ve AKS gelişiminden sonra belirli saatlerde Ox-LDL ve hs-CRP ölçümleri yapılarak daha doğru bilgilerin ortaya konulması sağlanabilir.

Bittner ve ark (205), oksidatif stresin, MMP-9 aktivitesini arttığını göstermişlerdir. Xu ve ark (127) da, Ox-LDL'nin makrofajlarda MMP-9 ekspresyonunu artırdığını tespit etmişlerdir.

Bu çalışmada Ox-LDL ile MMP-9 arasındaki ilişki değerlendirildi ve iki belirtecin serum düzeylerinin pozitif korelasyon gösterdiği belirlendi. Plak rüptürü ile olan ilişkisi önceki çalışmalarda ortaya konulan bu iki belirtecin serum düzeylerinin yüksek ve birbiriyle korele olması literatürle uyumludur. Dolayısıyla AKS'lerin tanısında bu iki markırın birlikte kullanılması yararlı olabilir.

Vücuttaki oksidatif hasarı ve antioksidan mekanizmaların değerlendirilmesinde günümüze kadar çok sayıda biyokimyasal parametre tanımlanmıştır. LDL'yi oksidasyondan koruyan antioksidan etkenlerden birisi de PON1'dir. PON1'in aktivitesi, serum konsantrasyonları ve PON1 genindeki polimorfizmler, oksidatif hasar ve ateroskleroz gelişiminde etkilidir. PON1'in HDL ile yakın ilişkili olduğu ve ateroskleroz gelişimindeki koruyucu etkisi bilinmektedir (135).

Serdar ve ark (206) MI'lı hastalarda PON aktivitesinin kontrol grubuna göre düşük olduğunu tespit etmiş, fakat STEMI ve NSTEMI grupları arasında herhangi bir fark gösterememişlerdir. Aynı çalışmada lipit peroksidlerin AKS'de artmış olduğu gözlenmiş ve PON'daki azalmış aktivitenin serbest radikallere bağlı gerçekleştiği görüşü desteklenmiştir.

Şentürk ve ark (207) AKS’de PON aktivitesinin azaldığını ve PON aktivitesinin gensini skoru ile ilişkili olduğunu göstermişler, 2 ve 3 damarında darlık olanların daha düşük PON aktivitesine sahip olduklarını tespit etmişlerdir.

Ayub ve ark (208), MI’lı hastalarda PON1 konsantrasyonu ve aktivitesini kontrol grubuna göre düşük olduğunu ve bu düşüklüğün 42. güne kadar devam ettiğini göstermişlerdir. Aynı çalışmada MI’da 2. saatten itibaren PON1’de belirgin bir azalma olduğu ortaya konulmuş ve bu azalmanın 42. güne kadar devam ettiği görülmüştür.

Mackness ve ark (209) da, KAH’da serum PON1 konsantrasyonu ve aktivitesinin azaldığını göstermişlerdir. Aynı çalışmada gen polimorfizmleri de değerlendirilmiş fakat herhangi bir ilişki bulunamamıştır.

Bu çalışmada literatür ile uyumlu olarak PON1 konsantrasyonlarının STEMI’lı hastalarda kontrol grubuna göre azalmış olduğu gösterildi. Fakat AKS’ler kendi içerisinde kıyaslandığında STEMI ile USAP/NSTEMI grupları arasında bir fark görülmedi. Elde edilen bu veri, Serdar ve ark (206)’ın sonuçlarıyla uyumluydu. Ayrıca PON1 seviyeleri ile sistatin C arasında negatif bir korelasyon olduğu gözlemlendi. Varga ve ark (210), böbrek yetmezliğinde PON1’in sistatin C ile ilişkili olduğunu göstermişlerdir. Dandana ve ark’ın (197) yapmış oldukları çalışmada oksidatif stres parametreleri ile sistatin C seviyelerinin pozitif korele olduğu tespit edilmiştir. Önceki araştırmalardan farklı olarak, bu çalışmada antioksidan bir enzim olan PON1 ile sistatin C seviyelerinin KAH’da negatif korelasyon gösterdiği belirlendi. Ayrıca, oksidatif stres ile ilişkili belirteçler olan Ox-LDL ile PON1 düzeyleri arasında bir korelasyon olmadığı görüldü. Bu durum LDL’nin serumda oksidasyona dirençli olup, subentotelyal alanda oksidasyona uğradığı ve plak hasarı sonucunda geri difüzyon ile seruma karıştığı görüşünü desteklemektedir. Her ne kadar STEMI hastalarında PON1 seviyesinin azalmış olması serumdaki antioksidan kapasitenin azalmış olduğunun bir göstergesi olsa da, PON1 ile Ox-LDL arasında bir korelasyon olmaması serum Ox-LDL seviyesinin serumdaki oksidatif durumu değerlendirmek için iyi bir parametre olmadığını göstermektedir. Fakat plak rüptürü ve prognoz açısından Ox-LDL öne çıkan bir belirteçtir.

LDL alt tiplerinin oksidasyona olan eğilimleri farklıdır. sdLDL hem daha küçük olması hem de oksidasyona daha duyarlı olması sebebiyle ateroskleroz gelişiminde etkili rol alır. Bu yüzden sdLDL ve KAH ilişkisini inceleyen kapsamlı çalışmalar yapılmıştır (8, 9).

Koba ve ark (211), AKS, stabil KAH ve vazospastik angina alt gruplarında sdLDL düzeylerinin farklılık göstermediğini; fakat bu gruplarda kontrole göre daha yüksek olduğunu tespit etmişlerdir. Aynı çalışmada sdLDL'nin; trigliserit, LDL-C, total kolesterol gibi diğer KAH etkenlerinden bağımsız olarak arttığı gösterilmiştir. Ancak sdLDL seviyelerinin koroner lezyonların sayısı ve darlığın derecesiyle ilişkili olmadığı ortaya konulmuştur. Ayrıca KAH'da HDL-C seviyelerinin düşük olduğu görülmüştür.

Koba ve ark (212), yapmış oldukları başka bir çalışmada insülin direnci, vücut kütle indeksi, hemoglobin A1c, HDL-C, LDL-C, total kolesterol seviyeleri farklı olmayan hastalarda sdLDL-C düzeylerinin KAH'da yükselmiş olduğunu ve damar darlık derecesi ile ilişkili olarak arttığını göstermişlerdir.

Bu çalışmada gerek AKS alt tipleri, gerek SAP grubunda kontrol grubuna göre sdLDL-C düzeyleri açısından anlamlı bir fark tespit edilmedi. Literatürde sdLDL'nin başta diyabet olmak üzere diğer endokrin hastalıklar ile ilişkili olabileceği gösterilmiştir. Koba ve ark (212)'ın çalışmasında diyabetli hastaların yer alması, hastaların yaşının üst sınırının 85 olması, daha önceden bypass ameliyatı geçirmiş hastaların yer alması gibi etkenler, bu çalışmadaki sonuçların farklılığını açıklayabilir. Çalışmamızda söz konusu hastaların dahil edilmemesi, sdLDL-C'nin diğer hastalıklardan bağımsız olarak KAH'da incelenmesini sağlamıştır.

Hoogeveen ve ark (213), yapmış oldukları ARIC (Toplumda ateroskleroz riski) çalışmasında 11 yıl süreyle takip edilen 11149 hastada sdLDL-C düzeylerini incelemişlerdir. ARIC çalışmasında LDL-C'si 100'ün altında olan hastalarda, sdLDL-C düzeyi yüksek ise KAH gelişme ihtimalinin %63 arttığı belirtilmiştir. Bu sonuç sdLDL-C'nin diğer LDL tiplerine üstünlüğünü göstermektedir. Ayrıca aynı çalışmada inflamatuvar bir markır olan hs-CRP ile sdLDL-C düzeylerinin ilişkili olduğu bildirilmiştir.

Bu çalışmada hem USAP/NSTEMI hem de STEMI grubunda hs-CRP seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulundu. Fakat AKS'lerde hs-CRP seviyesinin başka etkenlerden dolayı da yükselmiş olabileceği akılda tutulmalıdır. Ayrıca hs-CRP ile sdLDL-C arasındaki korelasyon değerlendirildi fakat herhangi bir ilişki belirlenemedi. Bu durum hasta sayısının az olmasından kaynaklanmış olabilir.

Ai ve ark (153)'ın Framingham Offspring hastalarında yaptığı prospektif çalışmada LDL-C'den bağımsız olarak sdLDL-C düzeylerinin artması ile KAH'nın arttığı gösterilmiştir.

Bu çalışmada sdLDL-C seviyeleri açısından, KAH alt gruplarında herhangi bir fark gözlenmediği tespit edildi. Ayrıca STEMI ve USAP/NSTEMI hasta gruplarında kontrol grubuna göre HDL-C seviyelerinin düşük olduğu görüldü. Bu durum HDL-C'nin risk gösterme açısından LDL-C ve sdLDL-C'den daha faydalı olabileceğinin göstergesi olabilir. Framingham Offspring ve ARIC gibi geniş kapsamlı çalışmaların ortaya koyduğu sdLDL'nin önemini göz önünde tutarken, çalışmamızdan anlaşılacağı gibi HDL-C'nin önemini de hatırlamakta fayda vardır.

Bilindiği gibi sdLDL oksidasyona daha duyarlıdır. Bu çalışmada Ox-LDL ile sdLDL-C seviyeleri arasında bir ilişki bulunamadı. Bu durum LDL oksidasyonunu etkileyen çok sayıda faktör olabileceğini göstermektedir.

Ateroskleroz geliştikten sonra sdLDL seviyesi yüksek olanlarda AKS gelişme ihtimali bilinmeyen bir konudur. Aterom plaklarının stabilitesiyle sdLDL arasındaki ilişki hakkında net bir bilgi yoktur. Kwon ve ark (214) yapmış oldukları çalışmada AKS gelişen hastalarda LDL çapının küçük olduğunu göstermişlerse de, literatürde bu konuyla ilgili daha sağlıklı bilgilere ihtiyaç vardır.

Ox-LDL ve sdLDL'nin KAH'daki etkisini incelerken rutin lipit profilinin değerlendirilmesi ve diğer belirteçler ile olan ilişkisi de ihmal edilmemelidir.

Kumar ve ark (215), 165 akut MI ve 165 kontrol grubundan oluşan çalışmalarında, MI grubunda; serum HDL-C seviyelerinin düşük, total kolesterol, LDL-C ve trigliserit seviyelerinin ise yüksek olduğunu göstermişlerdir.

Karthikeyan ve ark (216), 15152 kişi üzerinde yapmış oldukları çalışmada MI'da ilk 24 saatte alınan örneklerde, kontrol grubuna göre LDL-C'nin arttığını, HDL-C'nin azaldığını ve trigliserit seviyelerinin ise herhangi bir farklılık göstermediğini tespit etmişlerdir.

Kulsoom ve ark (217), 50 MI hastası ve 50 sağlıklı kişiden oluşan çalışma gruplarında LDL-C'nin farklılık göstermediğini, fakat HDL-C seviyelerinin daha düşük olduğunu göstermişlerdir.

Khan ve ark (218), STEMI ve NSTEMI hastalarında total kolesterol, trigliserit, LDL-C ve HDL-C seviyelerini, kontrol grubuna göre daha düşük bulmuşlardır.

Bu çalışmada STEMI, USAP/NSTEMI ve SAP gruplarında kontrol grubuna göre trigliserit, LDL-C ve total kolesterol seviyeleri bakımından bir fark tespit edilmedi. HDL-C düzeylerinin STEMI ve USAP/NSTEMI gruplarında kontrol grubuna göre azalmış olduğu bulundu. Literatürde AKS'lerde lipit seviyeleri ile ilgili farklı sonuçların olduğu görülmektedir.

Geniş kapsamlı çalışmalar, LDL ve sdLDL gibi LDL alt tiplerinin ateroskleroz ve KAH oluşumundaki etkisini ortaya koymuştur. Fakat bu çalışmadan ve diğer benzer sonuçların görüldüğü araştırmalardan, LDL-C'si ve total kolesterolü normal ya da düşük bireylerin de, KAH açısından risk altında olabileceği sonucu çıkarılabilir.

Bu çalışmada HDL-C önceki çalışmalar ile uyumlu olarak AKS'lerde kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük bulundu. Bu sonuç HDL-C'nin koruyucu etkisini doğrulamaktadır.

Bunun yanında HDL'nin fonksiyonu üzerine yapılmış çalışmalar da dikkat çekmektedir. HDL'nin aynı konsantrasyonlarda olduğu durumlarda farklı etki kapasitelerinin olabileceği görüşü son yıllarda önem kazanmıştır (219).

Hedrick ve ark (220) yaptığı çalışmada deneysel ortamda glukoz içerisinde bekletilen HDL'deki Apo A-1'in glikozile olduğunu ve antiinflamatuvar fonksiyonunu kaybederek oksidatif bir yapıya dönüştüğünü göstermişlerdir. Aynı çalışmada

glukoza maruz kalma sonucunda HDL'deki PON aktivitesinde de bir azalmanın olduğunu belirtmişlerdir. Glukoza maruz kalmış HDL'lerin Ox-LDL tarafından indüklenen monosit göçünü ise inhibe etmediği görülmüştür.

Akut faz reaksiyonlarının da HDL fonksiyonları üzerine etkisi olabileceğini gösteren çalışmalar vardır. Van Lenten ve ark (221), akut faz etkisi olan cerrahi operasyonların HDL fonksiyonları üzerine etkisini araştırmışlardır. Cerrahiden önce hasta serumlarından izole edilen HDL'nin antiinflamatuvar etkisi olduğunu ve LDL tarafından indüklenen monosit göçünü inhibe ettiğini, fakat cerrahiden 2-3 gün sonra HDL'nin bu fonksiyonları yapamadığını göstermişlerdir. Aynı hastalardan elde edilen bu farklı HDL etkisi, akut faz reaksiyonları ile HDL üzerindeki proteinlerin yapısının değişmesine bağlanmaktadır. AKS'lerde de akut faz reaktanlarının artışı mevcut HDL'lerin fonksiyonlarını etkilemiş olabilir.

Günümüzde HDL'nin farklı alt tipleri tanımlanmıştır. Bu alt tiplerin kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde farklı etkileri olabileceği belirtilmiştir (222, 223). Ayrıca proteomik çalışmalarla; HDL yapısındaki proteinlerin lipid metabolizmasındaki fonksiyonlarına ilave olarak akut faz reaksiyonlarında ve proteinaz inhibisyonunda görev aldıkları gösterilmiştir (224). Yine lipidomik çalışmalar ile HDL üzerinde yer alan 200 kadar lipid çeşidi tanımlanmıştır. Ancak bu lipidlerin fonksiyonları tam olarak bilinmemektedir (225). Proteomik, lipidomik ve genetik çalışmalar ile HDL'nin şu andaki bilinen fonksiyonlarına ek olarak daha ayrıntılı bilgiler ortaya konabilir. Bu çalışmada ve benzer pek çok çalışmada görüldüğü gibi HDL'nin KAH'da önemli bir parametre olduğu aşıkardır. Fakat bu çalışmada ESM molekülleri ve oksidatif stres parametreleri ile HDL-C seviyeleri arasında bir ilişki tespit edilemedi. HDL'nin yapısında yer alan proteinleri ve lipidleri belirleyecek moleküler çalışmalarla, ESM moleküllerinin ve oksidatif stres belirteçlerinin HDL ile ilişkisi daha detaylı ortaya konabilir.

Moleküler analizler ile HDL'nin yanısıra LDL ve diğer Apo B içeren lipidlerin de fonksiyonlarını tam olarak anlayabilmek ve KAH ile ilişkilerini daha ayrıntılı olarak ortaya koyabilmek için çok sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.

Aterojenik özellikleri iyi bilinen LDL ve sdLDL gibi kolesterollerin yanında Apo B içeren IDL, VLDL, Lp(a), şilomikron artıkları gibi diğer lipoproteinlerin de ateroskleroz gelişiminde etkili oldukları bilinmektedir. Aterojenik özellikleri yüksek

olan bu lipitlerin etkisini değerlendirmek için non-HDL-C hesaplanması günümüzde tavsiye edilmektedir (11). Ayrıca non-HDL-C KAH riskini değerlendirmede LDL-C'den daha üstün olduğu belirtilmektedir. (226, 227). Bu çalışmada gruplar arasında non-HDL-C açısından anlamlı bir fark bulunamadı. Bu durum hasta gruplarının trigliserit değerinin yüksek olmayışından ve hasta sayımızın az olmasından kaynaklanabilir. Bununla birlikte Apo B içeren lipitlerin damar içerisinde birikmesine sebep olan versikan ile non-HDL-C arasında pozitif korelasyon görüldü.

Roy ve ark (228), acil servise başvuran göğüs ağrılı hastalarda İMA düzeylerini incelemişlerdir. Troponin pozitifliği ve EKG bulgusu olmayan hastalarda İMA seviyelerinin, AKS'li olgularda non-kardiyak göğüs ağrısı olanlara göre belirgin arttığı gösterilmiştir. Aynı alışmada AKS'ler NSTEMI ve USAP olarak ayrılmış ve bu iki grup arasında fark bulunamamıştır.

Lee ve ark (229), acil servise AKS şüphesiyle başvuran 413 hasta üzerinde yaptıkları bir çalışmada, akut korner sendromlu hastalarda diğer hastalara göre anlamlı olarak İMA düzeylerinin yüksek olduğunu göstermişlerdir. Aynı alışmada İMA'nın AKS tanısında sensitivitesinin %93 ve spesifitesinin %35 olduğu tespit edilmiştir. İMA'nın CK-MB, myoglobin ve troponin T ile birlikte kullanılmasıyla sensitivitesinin %94.5, spesifitesinin de %45 olduğu belirlenmiştir.

Peacock ve ark (12)'in yaptığı bir meta analizde 1800 hasta incelenmiştir. İMA'nın diğer kardiyak belirteçler ve EKG ile birlikte kullanımının, AKS'lerin dışlanmasıyla negatif prediktif değerinin %97 olduğu gösterilmiştir.

Reddy ve ark (230)'in yaptıkları çalışmada NSTEMI ve USAP hastalarında non-kardiyak göğüs ağrısı olan hastalara göre, İMA düzeylerinin artmış olduğu gözlemlenirken; USAP ve MI grupları arasında bir fark olmadığı bulunmuştur.

Bu çalışmada da STEMI ve USAP/NSTEMI gruplarında İMA seviyelerinin SAP ve kontrol grubuna göre artmış olduğu belirlendi. Bu bulgular literatürdeki çalışmalar ile uyumlu olarak İMA'nın kardiyak iskemi için sensitivitesi yüksek bir belirteç olduğunun göstergesidir.

Kazanis ve ark (162), İMA seviyelerinin stabil KAH'da kontrol grubuna göre artmış olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada, Kazanis ve ark (162)'dan farklı olarak SAP ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Bu konudaki farklılıklar; hasta sayısının kısıtlı olmasına ya da Kazanis ve ark (162)'ın stabil KAH grubunda, İMA seviyelerini artıran başka hastalıkların bulunmasına bağlı olabilir. Ayrıca bu çalışmadaki SAP'lı hasta grubunda, Kazanis ve ark 162)'ın grubuna göre koroner darlıklar farklı oranda olabilir. Bu konuda yeterli bilgi sahibi olmak için geniş hasta grubunda, koroner arter darlık indeksleriyle ilişkili olarak ve standardize edilmiş metotlar ile SAP ve İMA arasındaki ilişki incelenmelidir.

Bu çalışmada KAH'ta İMA ile hs-CRP seviyeleri arasında korelasyon olduğu tespit edildi. Bu iki belirtecin korelasyonu diyabetli hastalarda ortaya konulmuştu (231). Bu bulgu inflamasyon ile İMA seviyelerinin ilişkili olduğunu göstermektedir. Ayrıca İMA ile sistatin C seviyeleri arasında tespit ettiğimiz pozitif korelasyon, aterosklerozdan ziyade böbrek fonksiyonlarına bağlı olabilir. İMA'nın versikan düzeyleriyle negatif, MMP-9 ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Bu sonuç literatürde ilk defa gösterilmiştir. Fakat versikanın iskemi ile ilişkisi bilinmeyen bir konudur ve bu konuda daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır. MMP-9 ile İMA arasında korelasyon görülmesi iskemik dokunun büyüklüğü ile serum MMP-9 seviyesi arasında ilişki olduğu şeklinde yorumlanabilir. Böylece hastalar acil servise başvurdıkları anda MMP-9 ve İMA düzeyleri değerlendirilerek iskeminin derecesi ve prognoz hakkında erken dönemde bilgi sahibi olunabilir.

Bu çalışmada koroner arterlerdeki darlığın bir göstergesi olan gensini skoru klinik durumun ağırlıyla ilişkili olarak STEMI grubunda SAP grubuna göre daha yüksek bulundu. Ayrıca, plak rüptürü ile ilişkili bir belirteç olan MMP-9 ve iskemiye duyarlı bir belirteç olan İMA'nın gensini skoru ile pozitif korelasyon gösterdiği tespit edildi. Sonuç olarak, İMA ve MMP-9'un erken dönemde birlikte değerlendirilmesi, anjiyografi yapılmadan önce damar darlığı hakkında bilgi verebilir. Ayrıca bu belirteçler, anjiyografi sonrasında da hastaların takibinde kolaylıklar sağlayabilir.

Jin ve ark (232)'ın yapmış oldukları çalışmada Ox-LDL ile gensini skorunun korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir. Akçay ve ark (233) da, metabolik sendromlu KAH'da PON1 seviyesinin gensini skoru ile negatif korelasyonu olduğunu

göstermişlerdir. Şentürk ve ark (207)'ın yaptığı çalışmada da gensini skoru ile PON1 aktivitesinin negatif korelasyon gösterdiği tespit edilmiştir.

Bu çalışmada oksidatif stres belirteçleri olan Ox-LDL ve PON1 ile gensini skoru arasında herhangi bir ilişki bulunmadı. Diğer çalışmalardan farklı olarak bu çalışmada, daha önceden MI geçirmiş olan ve herhangi bir sebeple koroner damarlarına stent yerleştirilmiş olan hastalar ve diyabetliler yer almamıştır. Jin ve ark (232)'ın çalışmalarında ise bu hastaların dışlandığına dair bir bilgi yoktur. Hedrick ve ark (220), diyabeti olan ve olmayan KAH'lı gruplar arasında PON seviyelerinin farklı olduğunu göstermişlerdir. Dolayısıyla PON1 ve Ox-LDL düzeyleri hastaların daha önceki kardiyak problemlerine ve diyabete bağlı olarak etkilenmiş olabilir.

Koba ve ark (211), 671 KAH'lıda gensini skoru ile sdLDL arasında bir ilişki olmadığını tespit etmişler, ancak KAH'da yaptıkları başka bir çalışmada bir korelasyondan söz etmişlerdir (212). Çalışmamızda ise Koba ve ark (211)'ın yapmış oldukları ilk çalışmayla uyumlu olarak sdLDL-C ile gensini skoru arasında herhangi bir korelasyon bulunmadı. Çalışmamız ile Koba ve ark (212)'ın sdLDL-C ile gensini skorunu anlamlı korele buldukları çalışma arasında bir takım farklılıklar mevcuttur. Koba ve ark (212)'ın yaptığı çalışmada önceden MI geçirmiş hastaların dahil edilmiş olması ve MI grubunun alt tiplerinin belirtilmemiş olması, çalışmaya dahil edilme yaşının yüksek olması gibi farklılıklar korelasyon sonuçlarını etkilemiş olabilir.

Ayrıca ESM elemanları olan HA ve versikanın, gensini skoru ile korelasyonu incelendiğinde; herhangi bir ilişki bulunamadı. Versikan ve HA, plak yapısında bulunsa da, bu belirteçlerin aterosklerotik plağın büyüklüğü, komplike plakta oluşan trombüsün büyüklüğü ve buna bağlı olarak etkilenen miyokart dokusu ile ilişkilerini açıklamak için literatürdeki veriler yeterli değildir. Ayrıca ESM elemanlarının, özellikle de HA'nın, sadece damar yapısında olmayıp, pek çok dokunun yapısında olabileceği ve bunlara bağlı olarak sonuçların etkilebileceği de göz ardı edilmemelidir. Sonuçta bu iki belirtecin serum seviyelerinin gensini skoru ve KAH alt grupları ile ilişkisi literatürde mevcut olmayan bir bilgidir. Bu açıdan elde edilen sonuç literatüre katkı sağlayabilir.

Aterosklerotik plaklar, pozitif yeniden şekillenme ile damar dışına doğru büyüyebilir. Bu durumda anjiyografi, plak varlığını ya da büyüklüğünü değerlendirmede yetersiz kalabilir. Çünkü anjiyografi ile ancak damar lümeni değerlendirilebilmektedir. Anjiyografi ile mevcut olan plakların daha az sayıda gösterilme sebeplerinden bir tanesi de, plaklı alanın karşılaştırıldığı referans bölgelerde de değerlendirilemeyen plakların bulunabilmesidir. Ayrıca hassas plakların karakteristik özellikleri olan lipitten yoğun çekirdek ve ince fibröz kapsül gibi özellikler de anjiyografi ile değerlendirilememektedir. Bu kısıtlamalardan etkilenmemek ve daha değerli bilgiler elde etmek için aterosklerozun damar duvarı içerisindeki yapısını değerlendirebilecek ileri görüntüleme metotları ile plakların yapısını inceleyerek bu çalışmadaki biyokimyasal belirteçler ile çok sayıda hasta üzerinde kıyaslamak anlamlı olabilir.

6. SONUÇLAR

- İnflamatuvar olaylarda, ateroskleroz gelişiminde ve aterosklerotik plak stabilizasyonunda fonksiyonu olduğu gösterilen HA'nın, KAH'ın alt gruplarında anlamlı bir farklılığının olmadığı gözlemlendi.
- Damar yapısında HA ve diğer GAG'lar ile bir arada bulunma özelliği gösteren versikanın USAP/NSTEMI hasta grubunda kontrol, SAP ve STEMI gruplarına göre anlamlı düzeyde azalma gösterdiği tespit edildi.
- Versikan ile total kolesterol, LDL-C, sdLDL-C ve non-HDL-C'nin ilişkili olduğu gösterildi.
- Plak rüptürü ile ilgili bir belirteç olan MMP-9'un KAH alt gruplarında klinik tablonun şiddetiyle ilişkili olarak arttığı ve iskemik bir belirteç olan İMA ile korele olduğu belirlendi.
- İnflamatuvar bir belirteç olan hs-CRP düzeylerinin STEMI, USAP/NSTEMI gruplarında yükselmiş olduğu gösterildi. hs-CRP'nin HA, sistatin C, MMP-9 ve İMA ile korele olduğu tespit edildi.
- Sistatin C seviyelerinin KAH alt tiplerinde farklılık göstermediği fakat ateroskleroz ve kalp hastalıklarıyla ilgili belirteçler ile korele olduğu gösterildi.
- Ox-LDL ile MMP-9 seviyelerinin USAP/NSTEMI ve STEMI gruplarında artmış olduğu ve bu iki belirtecin korelasyon gösterdiği tespit edildi.
- sdLDL-C seviyelerinin çalışma gruplarında anlamlı bir farklılık göstermediği belirlendi.

- Çalışma grupları arasında trigliserit, LDL-C, non-HDL-C ve total kolesterol seviyeleri açısından anlamlı bir farklılığın olmadığı tespit edildi.
- STEMI ve USAP/NSTEMI gruplarında HDL-C seviyesinin düşük olduğu görüldü. Bu sonuç HDL-C'nin başta LDL-C olmak üzere diğer lipit parametrelerine göre daha değerli bir parametre olduğunu göstermektedir.
- İskemik bir belirteç olan İMA'nın STEMI ve USAP/NSTEMI gruplarında kontrol ve SAP gruplarına göre artmış olduğu gösterildi.
- İMA ile MMP-9, sistatin C, Ox-LDL düzeylerinin pozitif; versikan düzeylerinin negatif korelasyon gösterdiği bulundu.
- Koroner arterlerdeki darlığın bir göstergesi olan gensini skoru ile MMP-9 ve İMA düzeylerinin korelasyon gösterdiği belirlendi.
- Oksidatif stres ile ilişkili parametrelerden biri olan Ox-LDL'nin AKS'lerde artmış olduğu ve antioksidan bir parametre olan PON1'in de STEMI'da azalmış olduğu tespit edildi.

7. KAYNAKLAR

1. Elliott MA, Selwyn AP, Loscalzo J. Ischemic heart disease. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J (eds), Harrison Principles of Internal Medicine (18th ed) Mc Graw Hill, 2012, pp. 1998-2015.
2. World Health Organization. Global atlas of cardiovascular disease prevention and control. Geneva Switzerland: World Health Organization; 2011.
3. Sağlık Bakanlığı, Temel Sağlık Hizmetleri Genel Müdürlüğü, Türkiye kalp ve damar hastalıklarını önleme ve kontrol programı, Ankara, 812, 2010.
4. Bot PT, Pasterkamp G, Goumans MJ, et al. Hyaluronic acid metabolism is increased in unstable plaques. Eur J Clin Invest 2010; 40: 818-27.
5. Wight TN, Merrilees MJ. Proteoglycans in atherosclerosis and restenosis: key roles for versican. Circ Res 2004; 94: 1158-67.
6. Fukuda D, Shimada K, Tanaka A, et al. Comparison of levels of serum matrix metalloproteinase-9 in patients with acute myocardial infarction versus unstable angina pectoris versus stable angina pectoris. Am J Cardiol 2006; 97: 175-80.
7. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Pathophysiological role of oxidized low-density lipoprotein in plaque instability in coronary artery diseases. J Diabetes Complications 2002; 16: 60-4.
8. Tribble DL, Holl LG, Wood PD, Krauss RM. Variations in oxidative susceptibility among six low density lipoprotein subfractions of differing density and particle size. Atherosclerosis 1992; 93: 189-99.

9. Rajman I, Eacho PI, Chowienczyk PJ, Ritter JM. LDL particle size: an important drug target? *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48: 125-33.
10. Aviram M, Vaya J. Paraoxonase 1 activities, regulation, and interactions with atherosclerotic lesion. *Curr Opin Lipidol* 2013; 24: 339-44.
11. Jacobson TA, Ito MK, Maki KC, et al. National lipid association recommendations for patient-centered management of dyslipidemia: part 1- full report. *J Clin Lipidol* 2015; 9: 129-69.
12. Peacock F, Morris DL, Anwaruddin S, et al. Meta-analysis of ischemia-modified albumin to rule out acute coronary syndromes in the emergency department. *Am Heart J* 2006; 152: 253-62.
13. Nowbar AN, Howard JP, Finegold JA, Asaria P, Francis DP. 2014 global geographic analysis of mortality from ischaemic heart disease by country, age and income: statistics from World Health Organisation and United Nations. *Int J Cardiol* 2014; 174: 293-8.
14. Go AS, Mozaffarian D, Roger VL, et al. Heart disease and stroke statistics- 2014 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2014; 129: 28-292.
15. Task Force M, Montalescot G, Sechtem U, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: The Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2013; 34: 2949-3003.
16. O’Gara PT, Kushner FG, Ascheim DD, et al. ACCF/AHA guideline for the management of ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 78-140
17. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J (eds), *Harrison Principles of Internal Medicine* (18th ed) Mc Graw Hill, 2012, pp. 2015-35.
18. Campeau L. The Canadian Cardiovascular Society grading of angina pectoris revisited 30 years later. *Can J Cardiol* 2002; 18: 371-9.
19. Campeau L. Letter: Grading of Angina Pectoris. *Circulation* 1976; 54(3): 522-3

20. Morrow DA, Gersh BJ, Braunwald E. Kronik koroner arter hastalığı. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds)(Çeviri editörleri: Aslanger E, Şirinoğlu I), Braunwald Kalp Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevleri, 2008, pp. 1281-1335.
21. Hemingway H, Philipson P, Chen R, et al. Evaluating the quality of research into a single prognostic biomarker: a systematic review and meta-analysis of 83 studies of C-reactive protein in stable coronary artery disease. PLOS Med 2010; 7: e1000286.
22. Tousoulis D, Androulakis E, Kontogeorgou A, et al. Insight to the pathophysiology of stable angina pectoris. Curr Pharm Des 2013; 19: 1593-600.
23. Braunwald E, Morrow DA. Unstable angina: is it time for a requiem? Circulation 2013; 127: 2452-7.
24. Deckers JW. Classification of myocardial infarction and unstable angina: a re-assessment. Int J Cardiol 2013; 167: 2387-90.
25. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). Eur Heart J 2011; 32: 2999-3054.
26. Anderson JL, Adams CD, Antman EM, et al. 2012 ACCF/AHA focused update incorporated into the ACCF/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non-ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J Am Coll Cardiol 2013; 61: 179-347.
27. Antman EM, Braunwald E. ST Elevasyonlu miyokardiyal infarktüs: Patoloji, patofizyoloji ve klinik özellikler. In: Zipes DP, Libby P, Bonow RO, Braunwald E (eds)(Çeviri editörleri: Aslanger E, Şirinoğlu I), Braunwald Kalp Hastalıkları Nobel Tıp Kitabevleri, 2008, pp. 1141-65.
28. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. Glob Heart 2012; 7: 275-95.

29. Cullen P, Rauterberg J, Lorkowski S. The pathogenesis of atherosclerosis. *Handb Exp Pharmacol* 2005; 170: 3-70.
30. Behrendt D, Ganz P. Endothelial function. From vascular biology to clinical applications. *Am J Cardiol* 2002; 90: 40-8.
31. Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Endothelial function: a critical determinant in atherosclerosis? *Circulation* 2004; 109 (21 Suppl 1): 27-33.
32. Zengin H. Ateroskleroz Patogenezi. *J Exp Clin Med* 2012; 29: 101-6.
33. Li AC, Glass CK. The macrophage foam cell as a target for therapeutic intervention. *Nat Med* 2002; 8: 1235-42.
34. Nicholson AC. Expression of CD36 in macrophages and atherosclerosis: the role of lipid regulation of PPAR gamma signaling. *Trends Cardiovasc Med* 2004; 14: 8-12.
35. Cullen P, Fobker M, Tegelkamp K, et al. An improved method for quantification of cholesterol and cholesteryl esters in human monocyte-derived macrophages by high performance liquid chromatography with identification of unassigned cholesteryl ester species by means of secondary ion mass spectrometry. *J Lipid Res* 1997; 38: 401-9.
36. Hansson GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med* 2005; 352: 1685-95.
37. Stry HC, Chandler AB, Glagov S, et al. A definition of initial, fatty streak, and intermediate lesions of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1994; 89: 2462-78.
38. Rudijanto A. The role of vascular smooth muscle cells on the pathogenesis of atherosclerosis. *Acta Med Indones* 2007; 39: 86-93.
39. Schachter M. Vascular smooth muscle cell migration, atherosclerosis, and calcium channel blockers. *Int J Cardiol* 1997; 62 (Suppl 2): 85-90.
40. Stry HC, Chandler AB, Dinsmore RE, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-74.
41. Stry HC. Evolution and progression of atherosclerotic lesions in coronary arteries of children and young adults. *Arteriosclerosis* 1989; 9 (Suppl 1): 19-32.

42. Katsuda S, Boyd HC, Fligner C, Ross R, Gown AM. Human atherosclerosis. III. Immunocytochemical analysis of the cell composition of lesions of young adults. *Am J Pathol* 1992; 140: 907-14.
43. Walker LN, Reidy MA, Bowyer DE. Morphology and cell kinetics of fatty streak lesion formation in the hypercholesterolemic rabbit. *Am J Pathol* 1986; 125: 450-9.
44. Pepine CJ. The effects of angiotensin-converting enzyme inhibition on endothelial dysfunction: potential role in myocardial ischemia. *Am J Cardiol* 1998; 82: 23-7.
45. Ohashi R, Mu H, Wang X, Yao Q, Chen C. Reverse cholesterol transport and cholesterol efflux in atherosclerosis. *QJM* 2005; 98: 845-56.
46. Navab M, Anantharamaiah GM, Reddy ST, et al. Mechanisms of disease: proatherogenic HDL- an evolving field. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2006; 2: 504-11.
47. Cockerill GW, Rye KA, Gamble JR, Vadas MA, Barter PJ. High-density lipoproteins inhibit cytokine-induced expression of endothelial cell adhesion molecules. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1987-94.
48. Ashby DT, Rye KA, Clay MA, et al. Factors influencing the ability of HDL to inhibit expression of vascular cell adhesion molecule-1 in endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 1450-5.
49. Yuhanna IS, Zhu Y, Cox BE, et al. High-density lipoprotein binding to scavenger receptor-BI activates endothelial nitric oxide synthase. *Nat Med* 2001; 7: 853-7.
50. Fleisher LN, Tall AR, Witte LD, Miller RW, Cannon PJ. Stimulation of arterial endothelial cell prostacyclin synthesis by high density lipoproteins. *J Biol Chem* 1982; 257: 6653-5.
51. Spector AA, Scanu AM, Kaduce TL, et al. Effect of human plasma lipoproteins on prostacyclin production by cultured endothelial cells. *J Lipid Res* 1985; 26: 288-97.
52. Griffin JH, Kojima K, Banka CL, Curtiss LK, Fernandez JA. High-density lipoprotein enhancement of anticoagulant activities of plasma protein S and activated protein C. *J Clin Invest* 1999; 103: 219-27.
53. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med* 2013; 368: 2004-13.

54. Virmani R, Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, Schwartz SM. Lessons from sudden coronary death: a comprehensive morphological classification scheme for atherosclerotic lesions. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2000; 20: 1262-75.
55. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation* 2012; 125: 1147-56.
56. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matrix metalloproteinases and matrix degrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1994; 94: 2493-503.
57. Libby P. Coronary artery injury and the biology of atherosclerosis: inflammation, thrombosis, and stabilization. *Am J Cardiol* 2000; 86 (Suppl): 3-9.
58. Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, et al. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and -3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation* 1999; 99: 2503-9.
59. Geng YJ, Henderson LE, Levesque EB, Muszynski M, Libby P. Fas is expressed in human atherosclerotic intima and promotes apoptosis of cytokine-primed human vascular smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 2200-8.
60. Bennett MR, Evan GI, Schwartz SM. Apoptosis of human vascular smooth muscle cells derived from normal vessels and coronary atherosclerotic plaques. *J Clin Invest* 1995; 95: 2266-74.
61. Slager CJ, Wentzel JJ, Gijzen FJ, et al. The role of shear stress in the destabilization of vulnerable plaques and related therapeutic implications. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2005; 2: 456-64.
62. Sugiyama S, Kugiyama K, Aikawa M, et al. Hypochlorous acid, a macrophage product, induces endothelial apoptosis and tissue factor expression: involvement of myeloperoxidase-mediated oxidant in plaque erosion and thrombogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2004; 24: 1309-14.
63. Libby P. The molecular mechanisms of the thrombotic complications of atherosclerosis. *J Intern Med* 2008; 263: 517-27.

64. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-421.
65. Wilson PW, D'Agostino RB, Levy D, et al. Prediction of coronary heart disease using risk factor categories. *Circulation* 1998; 97: 1837-47.
66. Wong ND, Wilson PW, Kannel WB. Serum cholesterol as a prognostic factor after myocardial infarction: The Framingham Study. *Ann Intern Med* 1991; 115: 687-93.
67. Pekkanen J, Linn S, Heiss G, et al. Ten-year mortality from cardiovascular disease in relation to cholesterol level among men with and without preexisting cardiovascular disease. *N Engl J Med* 1990; 322: 1700-7.
68. Hokanson JE. Hypertriglyceridemia and risk of coronary heart disease. *Curr Cardiol Rep* 2002; 4: 488-93.
69. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation* 1989; 79: 8-15.
70. Ercan M, Oguz E, Yilmaz FM, et al. An alternative marker of low-density lipoprotein cholesterol in coronary artery disease: non-high-density lipoprotein cholesterol. *Turk J Med Sci* 2015; 45: 153-8.
71. Stefanutti C, Labbadia G, Athyros VG. Hypertriglyceridaemia, postprandial lipaemia and non-HDL cholesterol. *Curr Pharm Des* 2014; 20: 6238-48.
72. Sechtem U, Achenbach S, Friedrich M, Wackers F, Zamorano JL. Non-invasive imaging in acute chest pain syndromes. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 69-78.
73. Gibson CM, de Lemos JA, Murphy SA, et al. Combination therapy with abciximab reduces angiographically evident thrombus in acute myocardial infarction: a TIMI 14 substudy. *Circulation* 2001; 103: 2550-4.
74. Barış N, Sipahi İ, Tuzcu EM. Koroner Aterosklerozun Görüntülenmesinde İntravasküler Ultrasonografi Beklentilerimizin Ne Kadarını Karşılıyor. *Fırat Tıp Dergisi* 2006; 11: 1-5.
75. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol* 1983; 51: 606.

76. Neeland IJ, Patel RS, Eshtehardi P, et al. Coronary angiographic scoring systems: an evaluation of their equivalence and validity. *Am Heart J* 2012; 164: 547-52.
77. Xu J , Shi GP. Vascular wall extracellular matrix proteins and vascular diseases. *Biochim Biophys Acta* 2014; 1842: 2106-19.
78. Chistiakov DA, Sobenin IA, Orekhov AN. Vascular extracellular matrix in atherosclerosis. *Cardiol Rev* 2013; 21: 270-88.
79. Ponticos M, Smith BD. Extracellular matrix synthesis in vascular disease: hypertension, and atherosclerosis. *J Biomed Res* 2014; 28: 25-39.
80. Bou-Gharios G, Ponticos M, Rajkumar V, Abraham D. Extra-cellular matrix in vascular networks. *Cell Prolif* 2004; 37: 207-20.
81. Necas J, Bartosikova L, Brauner P, Kolar J. Hyaluronic acid (hyaluronan): a review. *Veteriarni Medicina* 2008; 53: 397-411.
82. Tırnaksız F, Kaymak Y, Hyalüronik Asit. *Türkiye Klinikleri J Dermatoloji* 2008; 18: 9-16.
83. Sadowitz B, Seymour K, Gahtan V, Maier KG. The role of hyaluronic acid in atherosclerosis and intimal hyperplasia. *J Surg Res* 2012; 173: 63-72.
84. Lee JY , Spicer AP, Hyaluronan: a multifunctional, megaDalton, stealth molecule. *Curr Opin Cell Biol* 2000; 12: 581-6.
85. Toole BP, Wight TN, Tammi MI. Hyaluronan-cell interactions in cancer and vascular disease. *J Biol Chem* 2002; 27: 4593-6.
86. Neuman MG, Nanau RM, Oruna-Sanchez L, Coto G. Hyaluronic acid and wound healing. *J Pharm Pharm Sci* 2015; 18: 53-60.
87. Vigetti D, Genasetti A, Karousou E, et al. Proinflammatory cytokines induce hyaluronan synthesis and monocyte adhesion in human endothelial cells through hyaluronan synthase 2 (HAS2) and the nuclear factor-kappaB (NF-kappaB) pathway. *J Biol Chem* 2010; 285: 24639-45.
88. Chai S, Chai Q, Danielsen CC, et al. Overexpression of hyaluronan in the tunica media promotes the development of atherosclerosis. *Circ Res* 2005; 96: 583-91.
89. Kashima Y, Takahashi M, Shiba Y, et al. Crucial role of hyaluronan in neointimal formation after vascular injury. *PLOS One* 2013; 8: e58760.

90. Cuff CA, Kothapalli D, Azonobi I, et al. The adhesion receptor CD44 promotes atherosclerosis by mediating inflammatory cell recruitment and vascular cell activation. *J Clin Invest* 2001; 108: 1031-40.
91. Viola M, Bartolini B, Vigetti D, et al. Oxidized low density lipoprotein (LDL) affects hyaluronan synthesis in human aortic smooth muscle cells. *J Biol Chem* 2013; 288: 29595-603.
92. Wu YJ, La Pierre DP, Wu J, Yee AJ, Yang BB. The interaction of versican with its binding partners. *Cell Res* 2005; 15: 483-94.
93. Dours-Zimmermann MT, Zimmermann DR. A novel glycosaminoglycan attachment domain identified in two alternative splice variants of human versican. *J Biol Chem* 1994; 269: 32992-8.
94. Zako M, Shinomura T, Ujita M, Ito K, Kimata K. Expression of PG-M(V3), an alternatively spliced form of PG-M without a chondroitin sulfate attachment in region in mouse and human tissues. *J Biol Chem* 1995; 270 (8): 3914-8.
95. Karangelis DE, Kanakis I, Asimakopoulou AP, et al. Glycosaminoglycans as key molecules in atherosclerosis: the role of versican and hyaluronan. *Curr Med Chem* 2010; 17: 4018-26.
96. Zimmermann DR, Ruoslahti E. Multiple domains of the large fibroblast proteoglycan, versican. *EMBO J* 1989; 8: 2975-81.
97. Matsumoto K, Shionyu M, Go M, et al. Distinct interaction of versican/PG-M with hyaluronan and link protein. *J Biol Chem* 2003; 278(42): 41205-12.
98. Sotoodehnejadnematalahi F, Burke B. Structure, function and regulation of versican: the most abundant type of proteoglycan in the extracellular matrix. *Acta Med Iran* 2013; 51: 740-50.
99. Yang BL, Zhang Y, Cao L, Yang BB. Cell adhesion and proliferation mediated through the G1 domain of versican. *J Cell Biochem* 1999; 72: 210-20.
100. Yamagata M, Saga S, Kato M, Bernfield M, Kimata K. Selective distributions of proteoglycans and their ligands in pericellular matrix of cultured fibroblasts. Implications for their roles in cell-substratum adhesion. *J Cell Sci* 1993; 106: 55-65.

101. Saxena U, Klein MG, Vanni TM, Goldberg IJ. Lipoprotein lipase increases low density lipoprotein retention by subendothelial cell matrix. *J Clin Invest* 1992; 89: 373-80.
102. Olin KL, Potter-Perigo S, Barrett PH, Wight TN, Chait A. Lipoprotein lipase enhances the binding of native and oxidized low density lipoproteins to versican and biglycan synthesized by cultured arterial smooth muscle cells. *J Biol Chem* 1999; 274: 34629-36.
103. Skalen K, Gustafsson M, Rydberg EK, et al. Subendothelial retention of atherogenic lipoproteins in early atherosclerosis. *Nature* 2002; 417: 750-4.
104. Halade GV, Jin YF, Lindsey ML. Matrix metalloproteinase (MMP)-9: a proximal biomarker for cardiac remodeling and a distal biomarker for inflammation. *Pharmacol Ther* 2013; 139: 32-40.
105. Siefert SA, Sarkar R. Matrix metalloproteinases in vascular physiology and disease. *Vascular* 2012; 20: 210-6.
106. Konstantino Y, Nguyen TT, Wolk R, et al. Potential implications of matrix metalloproteinase-9 in assessment and treatment of coronary artery disease. *Biomarkers* 2009; 14: 118-29.
107. Passi A, Negrini D, Albertini R, Miserocchi G, De Luca G. The sensitivity of versican from rabbit lung to gelatinase A (MMP-2) and B (MMP-9) and its involvement in the development of hydraulic lung edema. *FEBS Lett* 1999; 456: 93-6.
108. Brown DL, Hibbs MS, Kearney M, Loushin C, Isner JM. Identification of 92-kD gelatinase in human coronary atherosclerotic lesions. Association of active enzyme synthesis with unstable angina. *Circulation* 1995; 91: 2125-31.
109. Kobayashi N, Hata N, Kume N, et al. Matrix metalloproteinase-9 for the earliest stage acute coronary syndrome. *Circ J* 2011; 75: 2853-61.
110. Li X, Liu Z, Cheng Z, Cheng X. Cysteinyll cathepsins: multifunctional enzymes in cardiovascular disease. *Chonnam Med J* 2012; 48: 77-85.
111. Yetkin E, Waltenberger J. Cathepsin enzymes and cystatin C: do they play a role in positive arterial remodeling? *Stroke* 2009; 40: 26-7.
112. Bengtsson E, To F, Hakansson K, et al. Lack of the cysteine protease inhibitor cystatin C promotes atherosclerosis in apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 2151-6.

113. Shi GP, Sukhova GK, Grubb A, et al. Cystatin C deficiency in human atherosclerosis and aortic aneurysms. *J Clin Invest* 1999; 104: 1191-7.
114. Shen Y, Ding FH, Zhang RY, et al. Serum cystatin C reflects angiographic coronary collateralization in stable coronary artery disease patients with chronic total occlusion. *PLOS One* 2015; 10: e0137253.
115. Cheng XW, Huang Z, Kuzuya M, Okumura K, Murohara T. Cysteine protease cathepsins in atherosclerosis-based vascular disease and its complications. *Hypertension* 2011; 58: 978-86.
116. Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. *Exp Physiol* 1997; 82: 291-5.
117. Ho E, Galougahi KK, Liu CC, Bhindi R, Figtree GA. Biological markers of oxidative stress: Applications to cardiovascular research and practice. *Redox Biol* 2013; 1: 483-91.
118. Antoniades C, Tousoulis D, Tentolouris C, Toutouzas P, Stefanadis C. Oxidative stress, antioxidant vitamins, and atherosclerosis. From basic research to clinical practice. *Herz* 2003; 28: 628-38.
119. Bonomini F, Tengattini S, Fabiano A, Bianchi R, Rezzani R. Atherosclerosis and oxidative stress. *Histol Histopathol* 2008; 23: 381-90.
120. Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. *Clin Chim Acta* 2010; 411: 1875-82.
121. Lee R, Margaritis M, Channon KM, Antoniades C. Evaluating oxidative stress in human cardiovascular disease: methodological aspects and considerations. *Curr Med Chem* 2012; 19: 2504-20.
122. Madamanchi NR, Vendrov A, Runge MS. Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005; 25: 29-38.
123. Cominacini L, Garbin U, Pasini AF, et al. Antioxidants inhibit the expression of intercellular cell adhesion molecule-1 and vascular cell adhesion molecule-1 induced by oxidized LDL on human umbilical vein endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 1997; 22: 117-27.
124. Stiko-Rahm A, Hultgardh-Nilsson A, Regnstrom J, Hamsten A, Nilsson J. Native and oxidized LDL enhances production of PDGF AA and the surface expression of PDGF receptors in cultured human smooth muscle cells. *Arterioscler Thromb* 1992; 12: 1099-109.

125. Jimi S, Saku K, Uesugi N, Sakata N, Takebayashi S. Oxidized low density lipoprotein stimulates collagen production in cultured arterial smooth muscle cells. *Atherosclerosis* 1995; 116: 15-26.
126. Rajavashisth TB, Liao JK, Galis ZS, et al. Inflammatory cytokines and oxidized low density lipoproteins increase endothelial cell expression of membrane type 1-matrix metalloproteinase. *J Biol Chem* 1999; 274: 11924-9.
127. Xu XP, Meisel SR, Ong JM, et al. Oxidized low-density lipoprotein regulates matrix metalloproteinase-9 and its tissue inhibitor in human monocyte-derived macrophages. *Circulation* 1999; 99: 993-8.
128. Sata M, Walsh K. Oxidized LDL activates fas-mediated endothelial cell apoptosis. *J Clin Invest* 1998; 102: 1682-9.
129. Allison BA, Nilsson L, Karpe F, Hamsten A, Eriksson P. Effects of native, triglyceride-enriched, and oxidatively modified LDL on plasminogen activator inhibitor-1 expression in human endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 1354-60.
130. Liao JK, Shin WS, Lee WY, Clark SL. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *J Biol Chem* 1995; 270: 319-24.
131. Kugiyama K, Sakamoto T, Misumi I, et al. Transferable lipids in oxidized low-density lipoprotein stimulate plasminogen activator inhibitor-1 and inhibit tissue-type plasminogen activator release from endothelial cells. *Circ Res* 1993; 73: 335-43.
132. Thorin E, Hamilton CA, Dominiczak MH, Reid JL. Chronic exposure of cultured bovine endothelial cells to oxidized LDL abolishes prostacyclin release. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 453-9.
133. Karakurt Ö, Çağırıcı G, Akdemir R. Paraoksonaz ve Ateroskleroz. *Türkiye Klinikleri J Cardiovasc Sci* 2012; 24: 128-33.
134. Uysal S, Akyol S, Hasgöl R, Armutçu F, Yiğitoğlu R. Çok Yönlü Bir Enzim: Paraoksonaz. *Yeni Tıp Dergisi*, 2011. 28: 136-41.
135. Rosenblat M, Aviram M. Paraoxonases role in the prevention of cardiovascular diseases. *Biofactors* 2009; 35: 98-104.
136. Gupta N, Gill K, Singh S. Paraoxonases: structure, gene polymorphism & role in coronary artery disease. *Indian J Med Res* 2009; 130: 361-8.

137. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN. Paraonase and coronary heart disease. *Atheroscler Suppl* 2002; 3: 49-55.
138. Shih DM, Xia YR, Wang XP, et al. Combined serum paraonase knockout/apolipoprotein E knockout mice exhibit increased lipoprotein oxidation and atherosclerosis. *J Biol Chem* 2000; 275: 17527-35.
139. Oda MN, Bielicki JK, Ho TT, et al. Paraonase 1 overexpression in mice and its effect on high-density lipoproteins. *Biochem Biophys Res Commun* 2002; 29: 921-7.
140. Mackness B, Hunt R, Durrington PN, Mackness MI. Increased immunolocalization of paraonase, clusterin, and apolipoprotein A-I in the human artery wall with the progression of atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997; 17: 1233-8.
141. Aviram M, Rosenblat M, Bisgaier CL, et al. Paraonase inhibits high-density lipoprotein oxidation and preserves its functions. A possible peroxidative role for paraonase. *J Clin Invest* 1998; 101: 1581-90.
142. Rizzo M, Berneis K. Low-density lipoprotein size and cardiovascular risk assessment. *QJM* 2006; 99: 1-14.
143. Hirano T, Ito Y, Saegusa H, Yoshino G. A novel and simple method for quantification of small, dense LDL. *J Lipid Res* 2003; 44: 2193-201.
144. Ayyobi AF, McGladdery SH, McNeely MJ, et al. Small, dense LDL and elevated apolipoprotein B are the common characteristics for the three major lipid phenotypes of familial combined hyperlipidemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1289-94.
145. Kathiresan S, Otvos JD, Sullivan LM, et al. Increased small low-density lipoprotein particle number: a prominent feature of the metabolic syndrome in the Framingham Heart Study. *Circulation* 2006; 113: 20-9.
146. Magkos F, Mohammed BS, Mittendorfer B. Effect of obesity on the plasma lipoprotein subclass profile in normoglycemic and normolipidemic men and women. *Int J Obes* 2008; 32: 1655-64.
147. Nikolic D, Katsiki N, Montalto G, et al. Lipoprotein subfractions in metabolic syndrome and obesity: clinical significance and therapeutic approaches. *Nutrients* 2013; 5: 928-48.

148. Galeano NF, Al-Haideri M, Keyserman F, Rumsey SC, Deckelbaum RJ. Small dense low density lipoprotein has increased affinity for LDL receptor-independent cell surface binding sites: a potential mechanism for increased atherogenicity. *J Lipid Res* 1998; 39: 1263-73.
149. Chait A, Brazg RL, Tribble DL, Krauss RM. Susceptibility of small, dense, low-density lipoproteins to oxidative modification in subjects with the atherogenic lipoprotein phenotype, pattern B. *Am J Med* 1993; 94: 350-6.
150. de Graaf J, Hak-Lemmers HL, Hectors MP, et al. Enhanced susceptibility to in vitro oxidation of the dense low density lipoprotein subfraction in healthy subjects. *Arterioscler Thromb* 1991; 11: 298-306.
151. Anber V, Griffin BA, McConnell M, Packard CJ, Shepherd J. Influence of plasma lipid and LDL-subfraction profile on the interaction between low density lipoprotein with human arterial wall proteoglycans. *Atherosclerosis* 1996; 124: 261-71.
152. St-Pierre AC, Ruel IL, Cantin B, et al. Comparison of various electrophoretic characteristics of LDL particles and their relationship to the risk of ischemic heart disease. *Circulation* 2001; 104: 2295-9.
153. Ai M, Otokozawa S, Asztalos BF, et al. Small dense LDL cholesterol and coronary heart disease: results from the Framingham Offspring Study. *Clin Chem* 2010; 56: 967-76.
154. Bar-Or D, Lau E, Winkler J. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia-a preliminary report. *J Emerg Med* 2000; 19: 311-5.
155. Sbarouni E, Georgiadou P, Kremastinos DT, Voudris V. Ischemia modified albumin: is this marker of ischemia ready for prime time use? *Hellenic J Cardiol* 2008; 49: 260-6.
156. Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischaemia modified albumin. *Heart* 2006; 92: 113-4.
157. Abboud H, Labreuche J, Meseguer E, et al. Ischemia-modified albumin in acute stroke. *Cerebrovasc Dis* 2007; 23: 216-20.
158. Hacker M, Hoyer HX, la Fougere C, et al. Effects of peripheral vascular intervention on ischemia-modified albumin. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 375-9.

159. Collinson PO, Gaze DC, Bainbridge K, et al. Utility of admission cardiac troponin and "Ischemia Modified Albumin" measurements for rapid evaluation and rule out of suspected acute myocardial infarction in the emergency department. *Emerg Med J* 2006; 23: 256-61.
160. Duarte MM, Rocha JB, Moresco RN, et al. Association between ischemia-modified albumin, lipids and inflammation biomarkers in patients with hypercholesterolemia. *Clin Biochem* 2009; 42: 666-71.
161. Klafke JZ, Porto FG, Batista R, et al. Association between hypertriglyceridemia and protein oxidation and proinflammatory markers in normocholesterolemic and hypercholesterolemic individuals. *Clin Chim Acta* 2015; 448: 50-7.
162. Kazanis K, Dalamaga M, Nounopoulos C, et al. Ischemia modified albumin, high-sensitivity C-reactive protein and natriuretic peptide in patients with coronary atherosclerosis. *Clin Chim Acta* 2009; 408: 65-9.
163. Kalay N, Cetinkaya Y, Basar E, et al. Use of ischemia-modified albumin in diagnosis of coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2007; 18: 633-7.
164. Chappell D, Dorfler N, Jacob M, et al. Glycocalyx protection reduces leukocyte adhesion after ischemia/reperfusion. *Shock* 2010; 34:133-9.
165. Mulivor AW, Lipowsky HH. Role of glycocalyx in leukocyte-endothelial cell adhesion. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2002; 283: 1282-91.
166. Yen W, Cai B, Yang J, et al. Endothelial surface glycocalyx can regulate flow-induced nitric oxide production in microvessels in vivo. *PLOS One* 2015; 10: e0117133.
167. Kumagai R, Lu X, Kassab GS. Role of glycocalyx in flow-induced production of nitric oxide and reactive oxygen species. *Free Radic Biol Med* 2009; 47: 600-7.
168. Reitsma S, Slaaf DW, Vink H, van Zandvoort MA, oude Egbrink MG. The endothelial glycocalyx: composition, functions, and visualization. *Pflugers Arch* 2007; 454: 345-59.
169. Jiang D, Liang J, Noble PW. Hyaluronan as an immune regulator in human diseases. *Physiol Rev* 2011; 91: 221-64.
170. Nagy N, Freudemberger T, Melchior-Becker A, et al. Inhibition of hyaluronan synthesis accelerates murine atherosclerosis: novel insights into the role of hyaluronan synthesis. *Circulation* 2010; 122: 2313-22.

171. Wilkinson TS, Bressler SL, Evanko SP, Braun KR, Wight TN. Overexpression of hyaluronan synthases alters vascular smooth muscle cell phenotype and promotes monocyte adhesion. *J Cell Physiol* 2006; 206: 378-85.
172. Harada H, Takahashi M. CD44-dependent intracellular and extracellular catabolism of hyaluronic acid by hyaluronidase-1 and -2. *J Biol Chem* 2007; 282: 5597-607.
173. Agren UM, Tammi RH, Tammi MI. Reactive oxygen species contribute to epidermal hyaluronan catabolism in human skin organ culture. *Free Radic Biol Med* 1997; 23: 996-1001.
174. Fuchs B, Schiller J. Glycosaminoglycan degradation by selected reactive oxygen species. *Antioxid Redox Signal* 2014; 21: 1044-62.
175. Ke C, Sun L, Qiao D, Wang D, Zeng X. Antioxidant activity of low molecular weight hyaluronic acid. *Food Chem Toxicol* 2011; 49: 2670-5.
176. Gao F, Koenitzer JR, Tobolewski JM, et al. Extracellular superoxide dismutase inhibits inflammation by preventing oxidative fragmentation of hyaluronan. *J Biol Chem* 2008; 283: 6058-66.
177. Tabata T, Mine S, Okada Y, Tanaka Y. Low molecular weight hyaluronan increases the uptake of oxidized LDL into monocytes. *Endocr J* 2007; 54: 685-93.
178. Xi W, Zhou Y, Lv S, et al. Plasma hyaluronan and collateral development in patients with coronary artery disease. *Coron Artery Dis* 2010; 21: 228-32.
179. Gutierrez P, O'Brien KD, Ferguson M, et al. Differences in the distribution of versican, decorin, and biglycan in atherosclerotic human coronary arteries. *Cardiovasc Pathol* 1997; 6: 271-8.
180. Tannock LR, King VL. Proteoglycan mediated lipoprotein retention: a mechanism of diabetic atherosclerosis. *Rev Endocr Metab Disord* 2008; 9: 289-300.
181. Williams KJ. Arterial wall chondroitin sulfate proteoglycans: diverse molecules with distinct roles in lipoprotein retention and atherogenesis. *Curr Opin Lipidol* 2001; 12: 477-87.
182. Wight TN, Kang I, Merrilees MJ. Versican and the control of inflammation. *Matrix Biol* 2014; 35: 152-61.

183. Kolodgie FD, Burke AP, Farb A, et al. Differential accumulation of proteoglycans and hyaluronan in culprit lesions: insights into plaque erosion. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2002; 22: 1642-8.
184. Ino Y, Kubo T, Tanaka A, et al. Difference of culprit lesion morphologies between ST-segment elevation myocardial infarction and non-ST-segment elevation acute coronary syndrome: an optical coherence tomography study. *JACC Cardiovasc Interv* 2011; 4: 76-82.
185. Simova J, Skvor J, Slovak D, Mazura I, Zvarova J. Serum levels of matrix metalloproteinases 2 and 9 in patients with acute myocardial infarction. *Folia Biol* 2013; 59: 181-7.
186. Guo C, Zhang S, Zhang J, et al. Correlation between the severity of coronary artery lesions and levels of estrogen, hs-CRP and MMP-9. *Exp Ther Med* 2014; 7: 1177-80.
187. Setianto BY, Mubarika S, Irawan B, Astuti I. Association between high serum matrix metalloproteinase-9 and MMP-9 (1562C>T) polymorphism in patients with ST-elevation acute myocardial infarction. *Cardiol Res* 2012; 3: 222-9.
188. Setianto BY, Achmad AF, Purnomo LB. Serum matrix metalloproteinase-9 levels in acute coronary syndrome patients with and without hyperglycemia. *Acta Med Indones* 2014; 46: 83-9.
189. Salgado JV, Souza FL, Salgado BJ. How to understand the association between cystatin C levels and cardiovascular disease: Imbalance, counterbalance, or consequence? *J Cardiol* 2013; 62: 331-5.
190. Imai A, Komatsu S, Ohara T, et al. Serum cystatin C is associated with early stage coronary atherosclerotic plaque morphology on multidetector computed tomography. *Atherosclerosis* 2011; 218: 350-5.
191. Noto D, Cefalu AB, Barbagallo CM, et al. Cystatin C levels are decreased in acute myocardial infarction: effect of cystatin C G73A gene polymorphism on plasma levels. *Int J Cardiol* 2005; 101: 213-7.
192. Ge C, Ren F, Lu S, et al. Clinical prognostic significance of plasma cystatin C levels among patients with acute coronary syndrome. *Clin Cardiol* 2009; 32: 644-8.
193. Doganer YC, Aydogan U, Aydogdu A, et al. Relationship of cystatin C with coronary artery disease and its severity. *Coron Artery Dis* 2013; 24: 119-26.

194. Niccoli G, Conte M, Della Bona R, et al. Cystatin C is associated with an increased coronary atherosclerotic burden and a stable plaque phenotype in patients with ischemic heart disease and normal glomerular filtration rate. *Atherosclerosis* 2008; 198: 373-80.
195. Albert MA, Rifai N, Ridker PM. Plasma levels of cystatin-C and mannose binding protein are not associated with risk of developing systemic atherosclerosis. *Vasc Med* 2001; 6: 145-9.
196. Shalia KK, Mashru MR, Shah VK, Soneji SL, Payannavar S. Levels of cathepsins in acute myocardial infarction. *Indian Heart J* 2012; 64: 290-4.
197. Dandana A, Gammoudi I, Chalghoum A, et al. Clinical utility of serum cystatin C in predicting coronary artery disease in patients without chronic kidney disease. *J Clin Lab Anal* 2014; 28: 191-7.
198. Ehara S, Ueda M, Naruko T, et al. Elevated levels of oxidized low density lipoprotein show a positive relationship with the severity of acute coronary syndromes. *Circulation* 2001; 103: 1955-60.
199. Pang H, Han B, Li ZY, Fu Q. Identification of molecular markers in patients with hypertensive heart disease accompanied with coronary artery disease. *Genet Mol Res* 2015; 14: 93-100.
200. Napoleao P, Selas M, Toste A, et al. Serial changes in oxidized low-density lipoprotein associated with culprit vessel in ST-elevation myocardial infarction-a promising marker? *Rev Port Cardiol* 2009; 28: 303-8.
201. Johnston N, Jernberg T, Lagerqvist B, Siegbahn A, Wallentin L. Oxidized low-density lipoprotein as a predictor of outcome in patients with unstable coronary artery disease. *Int J Cardiol* 2006; 113: 167-73.
202. Zhang YC, Wei JJ, Wang F, Chen MT, Zhang MZ. Elevated levels of oxidized low-density lipoprotein correlate positively with C-reactive protein in patients with acute coronary syndrome. *Cell Biochem Biophys* 2012; 62: 365-72.
203. Yamashita H, Ehara S, Yoshiyama M, et al. Elevated plasma levels of oxidized low-density lipoprotein relate to the presence of angiographically detected complex and thrombotic coronary artery lesion morphology in patients with unstable angina. *Circ J* 2007; 71: 681-7.

204. Gruzdeva O, Uchasova E, Dyleva Y, et al. Multivessel coronary artery disease, free fatty acids, oxidized LDL and its antibody in myocardial infarction. *Lipids Health Dis* 2014; 13: 111.
205. Bittner A, Alcaïno H, Castro PF, et al. Matrix metalloproteinase-9 activity is associated to oxidative stress in patients with acute coronary syndrome. *Int J Cardiol* 2010; 143: 98-100.
206. Serdar Z, Serdar A, Altin A, Eryilmaz U, Albayrak S. The relation between oxidant and antioxidant parameters and severity of acute coronary syndromes. *Acta Cardiol* 2007; 62: 373-80.
207. Senturk T, Sarandol E, Gullulu S, et al. Association between paraoxonase 1 activity and severity of coronary artery disease in patients with acute coronary syndromes. *Acta Cardiol* 2008; 63: 361-7.
208. Ayub A, Mackness MI, Arrol S, et al. Serum paraoxonase after myocardial infarction. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1999; 19: 330-5.
209. Mackness B, Davies GK, Turkie W, et al. Paraoxonase status in coronary heart disease: are activity and concentration more important than genotype? *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 1451-7.
210. Varga E, Seres I, Harangi M, et al. Serum cystatin C is a determinant of paraoxonase activity in hemodialyzed and renal transplanted patients. *Dis Markers* 2009; 26: 141-8.
211. Koba S, Hirano T, Kondo T, et al. Significance of small dense low-density lipoproteins and other risk factors in patients with various types of coronary heart disease. *Am Heart J* 2002; 144: 1026-35.
212. Koba S, Hirano T, Ito Y, et al. Significance of small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations in relation to the severity of coronary heart diseases. *Atherosclerosis* 2006; 189: 206-14.
213. Hoogeveen RC, Gaubatz JW, Sun W, et al. Small dense low-density lipoprotein-cholesterol concentrations predict risk for coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk In Communities (ARIC) study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2014; 34: 1069-77.
214. Kwon SW, Yoon SJ, Kang TS, et al. Significance of small dense low-density lipoprotein as a risk factor for coronary artery disease and acute coronary syndrome. *Yonsei Med J* 2006; 47: 405-14.

215. Kumar A, Nagtilak S, Sivakanesan R, Gunasekera S. Cardiovascular risk factors in elderly normolipidemic acute myocardial infarct patients-a case controlled study from India. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2009; 40: 581-92.
216. Karthikeyan G, Teo KK, Islam S, et al. Lipid profile, plasma apolipoproteins, and risk of a first myocardial infarction among Asians: an analysis from the Interheart Study. *J Am Coll Cardiol* 2009; 53: 244-53.
217. Kulsoom B, Nazrul SH. Association of serum C-reactive protein and LDL:HDL with myocardial infarction. *J Pak Med Assoc* 2006; 56: 318-22.
218. Khan HA, Alhomida AS, Sobki SH. Lipid profile of patients with acute myocardial infarction and its correlation with systemic inflammation. *Biomark Insights* 2013; 8: 1-7.
219. Fisher EA, Feig JE, Hewing B, Hazen SL, Smith JD. High-density lipoprotein function, dysfunction, and reverse cholesterol transport. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2012; 32: 2813-20.
220. Hedrick CC, Thorpe SR, Fu MX, et al. Glycation impairs high-density lipoprotein function. *Diabetologia* 2000; 43: 312-20.
221. Van Lenten BJ, Hama SY, de Beer FC, et al. Anti-inflammatory HDL becomes pro-inflammatory during the acute phase response. Loss of protective effect of HDL against LDL oxidation in aortic wall cell cocultures. *J Clin Invest* 1995; 96: 2758-67.
222. Salonen JT, Salonen R, Seppanen K, Rauramaa R, Tuomilehto J. HDL, HDL2, and HDL3 subfractions, and the risk of acute myocardial infarction. A prospective population study in eastern Finnish men. *Circulation* 1991; 84: 129-39.
223. Buring JE, O'Connor GT, Goldhaber SZ, et al. Decreased HDL2 and HDL3 cholesterol, Apo A-I and Apo A-II, and increased risk of myocardial infarction. *Circulation* 1992; 85: 22-9.
224. Vaisar T, Pennathur S, Green PS, et al. Shotgun proteomics implicates protease inhibition and complement activation in the antiinflammatory properties of HDL. *J Clin Invest* 2007; 117: 746-56.
225. Kontush A, Lhomme M, Chapman MJ. Unraveling the complexities of the HDL lipidome. *J Lipid Res* 2013; 54: 2950-63.

226. Boekholdt SM, Arsenault BJ, Mora S, et al. Association of LDL cholesterol, non-HDL cholesterol, and apolipoprotein B levels with risk of cardiovascular events among patients treated with statins: a meta-analysis. *JAMA* 2012; 307: 1302-9.
227. Grundy SM, Arai H, Barter P, et al. An International Atherosclerosis Society Position Paper: global recommendations for the management of dyslipidemia-full report. *J Clin Lipidol* 2014; 8: 29-60.
228. Roy D, Quiles J, Aldama G, et al. Ischemia Modified Albumin for the assessment of patients presenting to the emergency department with acute chest pain but normal or non-diagnostic 12-lead electrocardiograms and negative cardiac troponin T. *Int J Cardiol* 2004; 97: 297-301.
229. Lee YW, Kim HJ, Cho YH, et al. Application of albumin-adjusted ischemia modified albumin index as an early screening marker for acute coronary syndrome. *Clin Chim Acta* 2007; 384: 24-7.
230. Reddy CB, Cyriac C, Desle HB. Role of "Ischemia Modified Albumin" (IMA) in acute coronary syndromes. *Indian Heart J* 2014; 66: 656-62.
231. Jia ZT, Liu CY, Li H. Changes of the concentration of serum ischemia modified albumin and high sensitivity C-reactive protein in type 2 diabetic patients with retinopathy. *Zhonghua Yan Ke Za Zhi* 2009; 45: 805-8.
232. Jin W, Zhao Y, Yan W, et al. Elevated circulating interleukin-27 in patients with coronary artery disease is associated with dendritic cells, oxidized low-density lipoprotein, and severity of coronary artery stenosis. *Mediators Inflamm* 2012; 2012: 506283
233. Akcay AB, Camsari A, Ozcan T, et al. The relationship between paraoxonase-1 activity and coronary artery disease in patients with metabolic syndrome. *Turk Kardiyol Dern Ars* 2011; 39: 371-7.

ERCIYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ETİK KURULUN ADI	: ERCİYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU
AÇIK ADRES	: Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Melikgazi/KAYSERİ
TELEFON	: 0 352 437 49 10 - 11
FAKS	: 0 352 437 52 85
E-POSTA	: byancar@erciyes.edu.tr

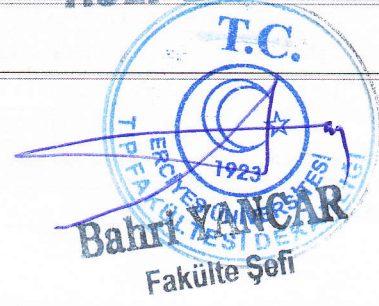
BAŞVURU BİLGİLERİ	ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Koroner arter hastalıklarında klinik ve görüntüleme bulgularının hyalüronik asit, versican ve bazı oksidatif stres parametreleriyle ilişkisinin incelenmesi			
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜNÜN KODU				
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Sabahattin Muhtaroglu			
	KOORDİNATÖR SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖRÜN ÜNVANI/ADI/SOYADI	Prof.Dr. Sabahattin Muhtaroglu			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı/Kayseri			
	DESTEKLEYİCİ				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMCİLCİSİ				
	ARAŞTIRMA FAZİ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
FAZ 3		☐			
FAZ 4		☐			
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	Yeni Bir Endikasyon	☐			
	Yüksek Doz Araştırması	☐			
	Diğer İse Belirtiniz	☒	Uzmanlık Tezi		
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEKMERKEZ ☒	ÇOKMERKEZ ☐	ULUSAL ☒	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	BELGE ADI	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	BELGE ADI		Açıklama
	TÜRKÇE ETİKET ÖRNEĞİ	☐	
	SIGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐	
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFERFORMU	☐	
	HASTA KARTI/GÜNLÜKLERİ	☐	
	ILAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
SONUÇ RAPORU	☐		



ASLI GIBIDIR



DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	GÜVENLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER	☐	

KARAR BİLGİLERİ	Karar No : 2014/492	Karar Tarihi : 15.08.2014
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmacının/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup, araştırmacının/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir.	

ERCİYES ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU

ÇALIŞMA ESASI	Klinik Araştırmalar Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu
---------------	--

ETİK KURUL BAŞKANI UNVANI/ADI/SOYADI : Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL

ETİK KURUL ÜYELERİ

Ünvanı / Adı Soyadı Ek Üyeliği	Uzmanlık Dalı	Kurumu	Cinsiyeti	İlişki (*)	Katılım (**)	İmza
Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Sami AYDOĞAN	Fizyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Karamehmet YILDIZ	Anest. ve Rean.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Salih KUK	Tıbbi Parazitoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Prof. Dr. Kemal DENİZ	Patoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☐ H ☒	
Doç. Dr. Musa KARAKÜKÇÜ	Çocuk Sağ. ve Hast.	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Hüseyin ARINÇ	Kardiyoloji	Kayseri Eğitim Hastanesi	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Erdem KILIÇ	Ağız, Diş ve Çene Cerrahisi	E.Ü. Diş Hek. Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Doç. Dr. Aydın ÜNAL	İç Hastalıkları	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yard. Doç. Dr. Afra YILDIRIM	Radyoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yard. Doç. Dr. Zafer SEZER	Farmakoloji	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Yard. Doç. Dr. Ferhan ELMALI	Biyoistatistik	E.Ü. Tıp Fak.	E ☒ K ☐	E ☒ H ☐	E ☒ H ☐	
Av. Zafer Tuğrul SARIASLAN	Avukat	Hukuk Müşaviri	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Ecz. Şükran TERZİ	Eczacı	Serbest Eczacı	E ☐ K ☒	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	
Serkan KARACA	Sivil Üye	Öğretmen	E ☒ K ☐	E ☐ H ☒	E ☒ H ☐	

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı: Prof. Dr. Ruhan DÜŞÜNSEL

İmza:

8. TEZ ONAY SAYFASI

Araş. Gör. Dr. Abdalbaki Irmak'ın “Koroner Arter Hastalıklarında Klinik ve Görüntüleme Bulgularının Hiyalüronik Asit, Versikan ve Bazı Oksidatif Stres Parametreleriyle İlişkisinin İncelenmesi” konulu tezi 02/11/2015 tarihinde aşağıdaki jüri tarafından oy birliğı ile kabul edilmiştir.

Jüri Başkanı

Prof. Dr. Sabahattin MUHTAROĞLU (Danışman)

Prof. Dr. Kader KÖSE

Doç. Dr. Çiğdem KARAKÜKCÜ