

**T.C.
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ MERAM TIP FAKÜLTESİ
KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI**

Prof.Dr. Hasan GÖK

KARDİYOLOJİ ANABİLİM DALI BAŞKANI

**AKUT ST YÜKSELMELİ MİYOKARD İNFARKTÜSÜ HASTALARINDA PLAZMA
OSTEOPONTİN VE SERUM FETÜİN-A DÜZEYLERİNİN ARAŞTIRILMASI**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Kadriye ZENGİN

Tez Danışmanı
Prof. Dr. Mehmet Sıddık ÜLGEN

KONYA 2008

İÇİNDEKİLER

| | |
|--|----|
| 1. İÇİNDEKİLER..... | 2 |
| 2. GİRİŞ..... | 4 |
| 3. GENEL BİLGİLER..... | 5 |
| 3.1. ATEROSKLEROZ..... | 5 |
| 3.2. İSKEMİK KALP HASTALIKLARININ KLİNİK ŞEKİLLERİ..... | 10 |
| 3.2.1. ST yükselmesiz akut koroner sendromlar..... | 11 |
| 3.2.2. ST yükselmeli akut koroner sendromlar..... | 12 |
| 3.3. AKUT KORONER SENDROMLARDA GÜNCEL RİSK FAKTÖRLERİ..... | 20 |
| 3.3.1. Homosistein..... | 21 |
| 3.3.2. CRP..... | 21 |
| 3.3.3.Fetuin-A (a2-Heremans Schmid glycoprotein)..... | 22 |
| 3.3.4.Osteopontin | 25 |
| 4. METERYAL METOT | 27 |
| 5. BULGULAR..... | 31 |
| 7. TARTIŞMA..... | 39 |
| 8. ÖZET..... | 46 |
| 9. SUMMARY..... | 47 |
| 10. KAYNAKLAR..... | 49 |
| 11. TEŞEKKÜR..... | 57 |

KISALTMALAR

AKS: Akut koroner sendrom

AMİ: Akut myokard infarktüsü

KAH: Koroner arter hastalığı

PDGF: Trombosit kaynaklı büyüme faktörü

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

TGF: Transforming growth factor

PTKA: Perkütan Transluminal Koroner Anjiyoplasti

STYMI: ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü

NSTYMI: ST Yükselmez Miyokard İnfarktüsü

hs CRP: Yüksek Duyarlı C-Reaktif Protein.

VLDL: Çok Düşük Dansiteli Lipoprotein

HDL: Yüksek Dansiteli Lipoprotein

EF: Ejeksiyon fraksiyonu

LVDç: Sol ventrikül diyastolik çap

SKB: Sistolik kan basınçları

DKB: Diyastolik kan basınçları

AST: Aspartat aminotransferaz

ALT: Alanin aminotransferaz

Cx: Sirkümfleks Koroner Arter

RCA: Sağ Koroner Arter

SAA: Sol Atriyal Apendiks

SAKA: Sol Ana Koroner Arter

ESM: Ekstraselüler matriks

2-GİRİŞ

Kardiyovasküler hastalıklar dünya çapında, mortalite ve morbiditenin majör nedenidir. Tek başına ateroskleroz batı dünyasındaki ölümlerin yarısından fazlasında rol alır. Koroner ateroskleroz, iskemik kalp hastalığına (İKH) yol açabilir ve arteriyel lezyonlara trombus eklendiğinde, İKH'nın en ağır formu olan akut myokard infarktüsü (AMİ) gelişir ki, bu durum tek başına gelişmiş ülkelerdeki ölümlerin % 20-25'inden sorumludur.

Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde 1990 yılından beri yürütülen TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasının 12 yıllık izlem verilerine göre, Türkiye'de 2 milyon koroner arter hastasının (KAH) bulunduğu ve yılda 160 bin yurttaşımızın KAH'dan öldüğü tahmin edilmektedir (1). TEKHARF çalışması, erişkinlerimizde yıllık KAH mortalitesini erkeklerde binde 5.2, kadınlarda binde 3.2 olarak bulmuştur.

Son yıllarda KAH'a yol açan risk faktörlerini tanımlamada büyük gelişmeler kaydedilmiştir. Yapılan geniş epidemiyolojik çalışmalar sonucunda hastalığa yol açan majör risk faktörleri belirlenmiştir. Ancak toplumdaki KAH prevalansını ve bazı hastalarda gelişen prematür KAH'ın nedenini açıklamada bu klasik risk faktörleri tek başlarına yeterli olamamaktadır. Örneğin AMİ veya kararsız anjinalı hastaların yaklaşık yarısı klasik kardiyovasküler risk faktörlerini taşımazlar. Bu gözlem, bu konudaki bilgilerimizi tamamlayacak ve risk tabakalandırmasını daha yeterli bir şekilde yapmamızı sağlayabilecek yeni risk faktörlerinin araştırılmasını hızlandırmıştır. Temel tıp araştırmalarından sağlanan ve giderek artan kanıtlar aterosklerozun, basitçe, damar duvarındaki bir lipid birikimini göstermekten öte, inflamatuvar bir hastalık olduğunu düşündürmektedir (2). Koroner ateroskleroz gelişiminde inflamasyonun önemli olduğu, ilk kez 1966 yılında Constantinides'in plak histolojik spesimenlerinde yoğun bir inflamasyon ve makrofaj infiltrasyonu göstermesi ile anlaşılmıştır (3). Bugün için, inflamasyonla ilişkili 20'den fazla "hücre adezyon molekülü" ve

yaklaşık 50 proinflamatuvar stokin tanımlanmıştır ve bunların önemli bir kısmı insan aterosklerotik plaklarında saptanmıştır.

Bu çalışmanın amacı; ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STYMI) sonrası primer perkütan girişime (PTKA) alınan hastalarda, bilinen risk faktörlerinin (lipit profili, diyabet, sigara vb.) yanı sıra matriks selüler protein olan osteopontin, kalsifikasyon inhibitörü olan fetuin-A gibi yeni kan parametrelerinin AMI gelişimi, KAH yaygınlığı ve sol ventrikül fonksiyonları ile olan ilişkisini araştırmaktır.

3- GENEL BİLGİLER

3.1-Ateroskleroz

Tanım: Ateroskleroz; arteriyal duvarda progresif ekstraselüler matriks (kollajen, elastik lifler, glikozaminoglikanlar), düz kas, T lenfosit, makrofaj gibi hücreler ve lipit birikimi ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. Aterosklerozun anlaşılabilmesi için aterosklerotik hastalıkların altında yatan nedenin, yani aterom plağının, oluşumuna neden olan olayların, arter duvarında yaptığı değişikliklerin ve plağın komplike olmasını tetikleyen etmenlerin bilinmesinde yarar vardır.

Yakın zamana kadar aterom plağının sadece yağ, kireç ve fibröz dokudan oluştuğu düşünülürdü. Ancak son yıllarda moleküler biyoloji ve hücre biliminde elde edilen çarpıcı gelişmeler ile durumun böyle olmadığı anlaşıldı. Artık aterom plağının dinamik ve yaşayan bir oluşum olduğu bilinmektedir. Damar duvarının yapısında bulunan hücreler, buraya göç eden kan hücreleri (makrofaj, T lenfosit), bunların salgıladıkları çeşitli maddeler (interlökin-1, tümör nekroz faktör- α), infeksiyon ajanları ve bütün bu sıralananların birbirleriyle etkileşimi, aterom plağına dinamik bir özellik verir.

Normal arter yapısı: Normal bir arter 3 tabaka içerir; luminal yüzü endotel ile dış yüzü gevşek bağ dokusu ile kaplıdır. Orta tabakada ise elastik laminalar arasında yer alan çevresi kollagen ve proteoglikanlar ile dolu düz kas hücreleri yer alır (4).

İntima kan ile temas eden tek tabaka endotel hücreleri ve düz kas hücreleri arasına giren ekstraselüler matriksi içerir (4).

Media arterin müküler duvarı olup internal ve eksternal elastik lamina ile çevrelenmiştir. Müküler arterlerin mediasında birbirine tutunmuş düz kas hücrelerinin oluşturduğu spiral tarzda tabakalar yer alır.

Adventisya kollajen ve elastik lif demetleri ile fibroblastlar ve bir miktar düz kas hücresi ihtiva eden yoğun kollajen yapıya sahiptir. Vasküler bir dokudur, çok sayıda sinir lifide içerir. Ayrıca media tabakasının 2/3'ünü besleyen vasa vasorumları da içermektedir (5).

Aterogeneze rol alan hücreler

Endotel hücresi: Endotel, arter duvarı ile kan elemanları arasında düzgün kesintisiz bir sınır oluşturan tek sıra dizilmiş hücrelerden oluşan bir tabakadır. Endotel hücrelerinin damar permeabilitesini düzenleme, nontrombojenik bir yüzey sağlama (PGI₂ yapımı ve yüzeyinin heparan sülfat ile kaplı olması), vazoaktif maddelerin (nitrik oksit (NO), endotelin), büyüme faktörleri ve konnektif dokunun yapımı gibi fonksiyonları vardır. Endotel hücreleri ayrıca aterogeneze rol oynayan trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), tümör nekrozis faktör- α (TNF- α) ve interlökin-1 (IL-1) gibi çok sayıda maddenin sentezinden sorumludur.

Düz kas hücreleri: Normal arter duvarının media tabakasında yer alan düz kas hücrelerinin esas görevi arter tonusunu sağlamaktır. Aterosklerotik plağın gelişimi sırasında mediadan intimaya geçen bu hücreler, lezyonun fibroproliferatif sürecinde görev alır.

Makrofajlar: Makrofajlar, dolaşımdaki monositlerden türeyen fagositik hücrelerdir. Monositi kandan intimaya çeken güç, okside LDL (düşük dansiteli lipoprotein) partiküllerinin uyarıcılığı ile

oluşan bazı kemotaktik maddelerdir. Dokuya geçen monosit, makrofaja dönüşür. Makrofajlar bir kez lezyona yerleştikten sonra kendileri de pek çok madde salgılayarak, yeni makrofajların gelmesini, düz kas hücreleri, fibroblast ve monositlerin çoğalmasını ve bağ dokusu sentezini uyarırlar. Makrofajlar, scavenger (çöpçü) reseptör aracılığıyla okside LDL'yi fagosite edip parçalarlar. Oluşan kolesterol bileşikleri, kolesterol esterleri şeklinde depolanırlar. Ancak hücrenin kolesterol yüklenmesiyle, scavenger reseptörlerde bir azalma olmadığından, depolanma işi hücrenin ölümüne dek sürer. Böylelikle lipid damlacıkları ile dolan makrofajlar köpük hücrelerine dönüşür.

Trombositler: Çekirdeksiz hücreler olduklarından protein üretememelerine karşın, trombositler içerdikleri granüllerde (α granüller) çok sayıda değişik mitojenler, sitokinler ve vazoaaktif maddeler taşırlar. Yüksek katekolamin düzeyi, stres ve sigara trombosit agregasyonunu artırıp degranülasyona ve bu maddelerin salıverilmesine neden olur. Yine de, trombositlerin asıl etkisi, aterosklerozun bu erken evrelerinde değil, ilerlemiş lezyonun tehlikeli bir komplikasyonu olan trombüs oluşumundadır.

T-Lenfositleri: Aterosklerotik lezyonlarda hem CD4+ hem de CD8+ hücrelerin bulunması, aterosklerozun patogenezinde bağışıklık sistemine, hatta belki de otoimmüniteye ilişkin bileşenlerin de rol oynayabileceği fikrini doğurmaktadır.

Aterogeneizde hücresel olaylar

A-Endotel disfonksiyonu: Bütün risk faktörleri; oksidatif stres, mekanik, hemodinamik şimik etkiler sonucu ve okside LDL partiküllerinin endotele zarar vermesiyle endotel disfonksiyonu oluşur. Endotel hücrelerinde asimetrik dimetilarginin yıkımının azalması ve yüksek kolesterol düzeyi ile endotelden serbest oksijen radikallerinin salgılanmasının artması NO sentezini inhibe eder. Böylece trombosit agregasyonu kolaylaşır, endotele bağımlı vazodilatasyon bozulur, endotelin düzeyi artar, vazokonstriksiyon gelişir

B-LDL'nin oksidasyonu: Kronik hiperlipidemide dolaşımdaki düşük molekül ağırlıklı lipoproteinler endotel hücreleri tarafından alınarak oksitlenir. Okside LDL; endotel hücreleri ve düz kas hücrelerine sitotoksik etki gösterir. Dolaşımdaki monositler için kemotaktiktir. Endotel adhezyon moleküllerinin (VCAM-1; vascular cell adhesion molecule, ICAM; intercellular adhesion molecule) üretimini uyararak monosit ve T-lenfositlerin damar duvarına yapışmasını kolaylaştırır. Plak içindeki makrofajların motilitesini inhibe ederek, lezyondaki makrofaj sayısının artmasına yardımcı olur. İmmünojeniktir, antikor oluşumunu etkiler.

C-Köpük Hücre Oluşumu: LDL molekülünün ilk modifikasyonu endotel hücresinde olur. LDL daha sonra makrofajlardan salgılanan lipooksijenaz, reaktif oksijen türevleri etkisiyle tekrar okside edilir. Endotel hasarından sonra, monositler endotel hücrelerinin arasından kemotaktik yolla subendotelial bölgeye migrasyon gösterirler, burada scavenger hücreler olan makrofajlara değişim gösterirler. Böylelikle makrofajlar, okside LDL partiküllerini fagosite edip parçalar ve kolesterol esterleri biçiminde depo eder. Hücrenin kolesterol yüklenmesi, çöpçü reseptör sayısında bir azalmaya neden olmadığından, bu depolanma devam eder. Sonuçta köpük hücreleri oluşur.

D- Lipid çekirdeğinin (lipid core) oluşumu: Lezyon ilerledikçe hücre dışında da lipid birikmeye başlar. Aktif plakta lipid çekirdek çevresinde metalloproteinaz üreten makrofaj kümeleri vardır. Metalloproteinazlar bağ dokusunun yıkımından sorumludur. Sonuçta oluşan lipid çekirdek, intima tabakasının bağ dokusu yapısı içinde kolesterol ve hücre yıkım ürünleri ile dolu boşluklardır.

E- Fibröz başlık (fibrous cap) oluşumu: Olgunlaşmış aterom plağında lipid çekirdeğinin üstü fibröz bir başlıkla örtülüdür. Fibröz başlık çoğunlukla düz kas hücreleri ve onların ürettiği bağ dokusundan oluşur. Düz kas hücrelerinin mediadan göçü ve proliferasyonu, PDGF, FGF gibi büyüme faktörlerinin uyarısı ile gerçekleşir. Bugün artık fibröz başlığın dinamik bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan, düz kas hücreleri bir yandan sitokinle kontrol edilen kollajen yapımı

sürerken, diğer yandan proteazlar tarafından sürekli bağ dokusu yıkımı olmaktadır. Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlıktan oluşan ilerlemiş lezyona fibroaterom adı verilir.

F- Plak vaskülarizasyonu: Normal media damarsız bir yapıdır. Ancak intimal kalınlaşma olduğunda, adventisya tabakasından lezyonun tabanına doğru yönelen yeni damarlanmalar olur. Transforming growth factor- α 1 (TGF- α 1), hücre proliferasyonu, diferansiyasyonu, ekstrasellüler matriks gen ekspresyonunun düzenlenmesinde kritik rol alarak plak vaskülarizasyonunu artırır.

Aterosklerozun lezyonları:

Yağlı çizgi, intima kalınlaşması ve fibröz plak diye üçe ayrılır.

Yağlı çizgi: Makrofaj ve düz kas hücrelerinden köken alan, vakuollü stoplazmalı köpüksü hücrelerin intimal agregatlarıdır. Her ne kadar yağlı çizgiler tam gelişmiş ateromların öncü lezyonları olabiliyorlarsa da, bazıları hiç şüphesiz geriler. Bugün ilerleme gösteren yağlı çizgilerin, adaptif intimal kalınlaşma denilen ve herkesde doğumdan itibaren özellikle bifürkasyonlarda varolan, kalın intima segmenti üzerinde yerleşenler olduğu düşünülmektedir. Bu evrede, lipidlerin lezyona girişi ile çıkışı arasında dinamik bir denge vardır.

Fibröz plak: Ateroskleroz lezyonunun en ileri biçimidir. Makroskopik olarak beyaz renklidir. Mikroskopik olarak bu lezyonda da büyük miktarlarda düz kas hücreleri, makrofajlar ve T-lenfositler bulunur. Fibröz başlığın temel işlevi lümendeki kan ile lezyonun merkezindeki aterojenik lipid çekirdeği birbirinden ayırmaktır. Lümene doğru büyür ve lümeni kritik düzeyde daraltırsa klinik bulguların ortaya çıkmasına neden olur.

Aterosklerotik lezyonlar genelde arterlerin dallanma noktalarında, kan akımının yönlendirildiği bölgelerde meydana gelmektedir (4).

Plağın yapısı ve oluşturdukları klinik tablo arasındaki ilişki:

Kararlı (stable) aterosklerotik plak: Bir aterom plağının kararlı diye nitelendirilmesi, komplike olma riskinin düşük olduğunu anlatır. Kalınlığı plağın her bölgesinde eşit olan bir fibröz başlık,

plağı kararlı kılar ve mekanik travmalara direnme yeteneği kazandırır. Plaktaki çevresel gerilme stresini azaltır. Lipid çekirdek plağın toplam hacminin %40'ından azdır. Lezyondaki inflamasyon hücrelerinin sayısı azdır. Bu aşamada klinik olayları başlatacak plak rüptürü henüz yoktur.

Kararsız (unstable; vulnerable) aterosklerotik plak: Kararlı plağın aksine kolay hasar görebilecek, bir başka deyişle komplikasyon riski yüksek plaklar kararsız plak olarak nitelendirilir. Plağın toplam hacminin %40'ından daha büyük olan lipid çekirdek, çok sayıdaki inflamasyon hücreleri (makrofaj ve T-lenfosit), düz kas hücresi ve kollajen içeriği azalmış ince bir fibröz başlık, fibröz başlık üzerindeki çevresel duvar stresinde artma kararsız plağın özellikleridir. Kararsız plaklar bütün aterosklerotik plakların %10-20 kadarını oluştururken, AKS sorumlu olan plakların %80-90 oluşturur. Kararsız plakların yaralanmaya en açık bölgeleri, omuz bölgeleri diye nitelendirilen, fibröz başlığın damar duvarı ile birleştiği bölgelerdir. İnflamasyon hücreleri en yoğun olarak buralarda birikmiştir. Plağı kararsız kılan da inflamasyon hücrelerinin etkinliği ile düz kas hücrelerinin onarım hızı arasındaki dengedir. Makrofajlar, doğrudan doğruya dokundukları düz kas hücrelerinde apoptozisi uyarır. Bunun yanında makrofajlar proteolitik enzimler de salgılar. Metalloproteinaz (kollajenaz, jelatinaz, stromelizin) denen bu enzimler, fibröz başlığın kollajen matriksini parçalarlar. Yaralanarak fibröz başlığını yitirmiş olan plaktaki prokoagülan maddeler, kan elemanları ve pıhtılaşma faktörleri ile karşılaşp trombüs oluşumunu tetikler.

3.2-İSKEMİK KALP HASTALIKLARININ KLİNİK ŞEKİLLERİ:

KAH şu klinik şekillerden biriyle karşımıza çıkabilir:

- 1- Kronik koroner sendromlar
 - a-Semptomsuz KAH (sessiz iskemi)
 - b- Kararlı angina
- 2- Akut koroner sendromlar
 - a- Kararsız Angina/ varyant angina
 - b- ST yükselmesiz Mİ

c- ST yükselmeli Mİ

d-Ani ölüm

AKS koroner arter kan akımının akut azalması sonucu miyokardiyal iskeminin neden olduğu klinik tabloların tamamını ifade eder. AMİ ise uzamış iskemi sonucu meydana gelen geri dönüşümsüz kalp kası nekrozudur. Geçen 30 yıl içerisinde, gerek insidans ve gerekse mortalitesinde belirgin düşüş sağlanmış olsa da günümüzde yine ana ölüm sebeplerinden biridir (bütün ölümlerin %25'inden sorumludur). AMİ'den ölümlerin çoğu medikal tedaviye başlamadan önce gelişse de hastane içi mortalite oranı %10-15'tir.

AKS tanısı hızlı olarak konulmalıdır. AKS olduğu düşünülen bir hasta, EKG monitorizasyonu ve gerektiğinde hemen defibrilasyonun yapılabileceği bir ortamda tutulmalıdır. Değerlendirme sırasında öncelik reperfüzyon tedavisi gereken AMI hastalarının belirlenmesidir. Bu hastaların hiç zaman kaybetmeden trombolitik tedavi alması veya perkütan girişimle damarının açılması gerekir. Diğer hastalarda ise risk belirlenmesi yapıp tedavi yaklaşımı ona göre planlanmalıdır. Yüksek riskli hastalar koroner yoğun bakım ünitesinde, orta riskli bir hasta acil serviste veya yataklı bir serviste monitörizasyonun mümkün olduğu bir yerde takip edilmelidir.

3.2.1-ST Yükselmesiz AKS:

Kararsız angina : İstirahat anginası, yeni başlangıçlı şiddetli angina veya şiddeti artan angina olarak ortaya çıkabilir. Semptomlar ST yükselmeli AKS'dakilere benzer şekildedir ve çoğunlukla 30 dakikadan daha az sürer. Atipik başvuru şikayetleri (halsizlik, dispne, kalp yetersizliği, baş dönmesi) kadın, diyabetik hastalar ve yaşlılarda daha sıktır. 30 dakikadan uzun süren semptomlar sıklıkla artmış kardiak enzimler ve AMİ ile ilişkilidir.

ST yükselmesiz Mİ : ST yükselmesiz Mİ (NSTYMI)'ın en sık nedeni plak rüptürü olan bölgede gelişen tıkaçıcı olmayan trombüsteki platelet agregatlarının mikrovasküler embolizasyonudur. ST yükselmeli Mİ (STYMI)'ın aksine bir epikardiyal koroner arterin tam tıkanması nadirdir, myokard

nekrozunun yaygınlığı daha azdır ve Q dalgası vakaların ancak küçük bir kısmında gelişir. EKG'de iskemik ST depresyonu, T dalga inversiyonu, non-spesifik ST-T değişiklikleri olabilir. Ancak EKG tamamen normal de olabilir. Bu klinik sendromlar nadiren Q dalgalı MI'a çevrilir (~%25).

3.2.2. ST Yükselmeli AKS :

Etiyoloji

Miyokard infarktüsünün %85'i aterosklerozla daralmış bir koroner arteri tıkayan akut bir trombüsle oluşur. Miyokard iskemisi ve infarktüsünü hazırlayan ateroskleroz dışı diğer mekanizmalar da bulunabilir (Tablo-I).

Tablo-3.1 Miyokard infarktüsünün sebepleri

| | |
|----|--|
| 1. | Ateroskleroz (% 98) |
| 2. | Vaskülit sendromları |
| 3. | Koroner emboli (infektif endokardit, suni kapak vb. sebeplerle) |
| 4. | Konjenital koroner arter anomalileri |
| 5. | Koroner arter travma veya anevrizması |
| 6. | Ciddi koroner arter spazmı (primer veya nikotin, kokainle uyarılmış) |
| 7. | Kan viskozite artışı (polisitemia vera, esansiyel trombositemia) |
| 8. | Miyokard oksijen talebinde aşırı artma (aort darlığı gibi) |

Fizyopatoloji;

Akut iskemik olayların altında yatan bu olaylar dizisi "ateroskleroz" ve "tromboz " diye adlandırılabilen iki ayrı süreç gibi görünmekle birlikte, birbirleriyle sıkı bir etkileşim hatta bağımlılık içinde olmaları nedeniyle günümüzde artık aterotromboz olarak adlandırılmaktadır.

Hasarlı endotel bölgesinde genellikle lökositler ve trombositler birlikte yer alarak hemostatik/trombotik yanıt ile inflamatuvar yanıt ilişkisini oluşturur.

Aterotrombotik sürecin önemli hücreleri olan endotel, lökosit ve trombosit yüzeylerinde beliren, inflamasyon ve trombozun ortaya çıkışına katkıda bulunan bu proteinler 3 grupta toplanır.

1.Selektinler; görevi lökosit ve trombositlerin endotel hücresi ile etkileşimlerini düzenlemektir. P selektin trombositlerin, E selektin endotel hücresinin inflamasyon ile uyarılması sonucu belirirken, lökositlerin uyarılması ile yüzeylerinde L-selektin düzeyi artar.

2.Adezyon molekülleri; immünoglobülin üst ailesinde yer alır. VCAM-1, ICAM 1-2 ve trombosit adezyon molekülü, hem hücrelerin plağa tutunmasını sağlarken, hemde kronik inflamatuvar süreçte rol alır.

3.İntegrinler; trombosit-endotel, trombosit- lökosit ve endotel-lökosit arasındaki ilişkide rol alır.

Lipoprotein-inflamasyon ilişkisi; LDL kolesterol ve Lipoprotein(a) düzeylerinin yükselmesi monositlerin endotele adezyonu ve makrofajlara dönüşümünü uyarır (6). Bu olay hiperlipidemi ile inflamasyon arasındaki bağın oluşmasında kritik rol oynar

İnflamasyon tromboz ilişkisi:

Trombositler hem normal hemostazı sürdürmede hem de patolojik tromboz oluşumunda çok önemli rolü olan kan hücreleridir. Trombositler ve lökositlerin endotele adezyonunu başlatan primer molekül von Willebrand faktör (vWF) ve P selektindir. Bu iki madde de trombositte bulunan aynı granülde depo edilir (Weibel-Palade cisimcikleri). Bu granülden her iki maddenin birlikte açığa çıkması tromboz inflamasyon ilişkisinin en önemli özelliğidir.

Herhangi bir şekilde hasara uğrayan vasküler duvarda subendotelial tabaka ortaya çıkar. Özellikle vWF etkisi ile trombositler damar duvarına yapışmaya başlar. Bu arada şekil değiştirerek aktive olmaya başlayan trombositler çeşitli proinflamatuvar stokinlerini ve adezyon moleküllerini salgılamaya başlarlar. Trombositlerin agregasyonu ile önce hemostatik tıkaç oluşur. Sonra pıhtılaşma sistemi devreye girerek önce gevşek sonra stabil pıhtı oluşturarak hemostatik stabilizasyon sağlanmış olur.

Trombositlerin inflamatuvar aktiviteleri:

Trombositler tarafından salınan 3 önemli madde inflamatuvar aktivitenin oluşumunda çok önemli rol oynar. Bunlar PDGF, histamin, P selektin' dir.

PDGF düz kas hücreleri tarafından IL6 salgılanmasını, düz kas hücreleri ve fibroblastların çağalmasını, monositlerin inflamasyon alanına gelmelerini uyarır. **P selektin** monosit ve lökositlerin lezyon bölgesine gelip trombositlerle kümelenmesini sağlar. **Histamin:** Mast hücreleri, bazofil ve trombositler tarafından salgılanır. Trombositlerin P selektin eksprese etmelerine ve agregasyonuna neden olur.

İnflamasyon gerek lokal gerekse sistemik olarak tromboz oluşumunu uyarır. Endotelin prokögulan ve antikoagulan özellikleri arasındaki dengeyi bozar. Lokal yoldan stokinler aracılığı ile endotel hücrelerinde ve makrofajlarda doku faktörü ekspresyonunu uyardığı gibi dolaylı olarak fibröz kapsülde yırtılmaya ve trombüs oluşumuna yol açar. Sistemik olarak ise interlökin 6 (IL-6) aracılığıyla akut faz reaktanları yapımı uyarılır ve bunlar arasında yer alan fibrinojen, plazminojen aktivatör inhibitör-1 gibi maddelerin etkisi ile protombotik durum oluşur (6). Ekstraselüler matriks komponentlerini parçalayan bir grup endopeptidaz olan matriks metallaproteinaz 1, matriks metallaproteinaz 2'de agregasyona eğilimi artırır.

Plak yırtılması olduğu zaman trombojenik substrat serbest kalır. Koroner lümen trombosit agregatları, fibrin, kırmızı kan hücreler ile obstrükte olur. Yeterli kolleteral ağ koroner oklüzyonun sessiz epizodu ile sonuçlanır ve nekroz önlenir. Eğer tam oklüzyon oluşursa etkilenen koroner arter tarafından beslenen miyokardiyal duvarda tamamen yada tamamına yakın kalınlığında geniş nekroz zonuna yol açar. İnfarktüs dokusunun yaygınlığı şu faktörlerle ilişkilidir:

1. Tıkanmış damarla perfüze olan miyokard kitlesi
2. Etkilenmiş bölgenin oksijen gereksinimi
3. Kollateral damarların yeterliliği

4. İskemiye geri döndürebilen doku yanıtının derecesi.

İskemik infarktüs, sıklıkla subendokardiyumdan başlar. Dışa, epikardiyuma doğru yayılır. Miyositlerin senkron kontraksiyonu kaybolur. Kontraktilitenin azaldığı bölgeye hipokinetik, kaybolduğu bölgeye akinetik, sistol esnasında paradoks hareket (balonlaşma) gösteren bölgeye diskinetik ve diyastolde bile dışa doğru balonlaşan bölgeye anevrizma denir. AMİ'nin geç döneminde ventriküllerin kontraktilitesi hızla bozulur ve genellikle kalp debisi düşer. Ventrikülün sağlam segmentleri, başlangıçta dilate olarak Frank Starling mekanizmasına göre atım volümünü arttırmaya çalışır. Transmural infarktüslerin %30'unda zamanla nekrotik bölgenin progresif incelmeye ve dilatasyonu ile karakterize yayılım oluşur. Bu dilatasyon, diskinetik segment (anevrizma) gelişmesine yol açabilir veya kan stazı nedeniyle ventrikülün bu bölgesi içinde trombus oluşabilir. Yeni çalışmalar sol ventrikül anevrizmalarının %60-75'nin ilk 24-36 saat içinde geliştiğini göstermiştir. Trombolitik ajanlar, tıkaçıcı trombusu eriterek iskemi süresini kısaltırlar ve böylece geri dönüşümsüz harabiyet görmemiş distal miyokard liflerini kurtarırlar.

Klinik özellikler

Hastalarda yaş, cinsiyet, sol ventrikül sistolik fonksiyonu, diyabetes mellitus (DM) ve eşlik eden diğer hastalıkların bulunması önemli prognoz belirleyicileridir.

Yaş: erkeklerde 55, kadınlarda 65'in üzerinde olması prognozu olumsuz yönde etkileyen bir faktördür. Yaşlılarda KAH'a daha yaygın olup, sol ventrikül fonksiyon bozukluğu ve eşlik eden hastalık daha fazladır. Yaşlılarda nefes darlığı senkopla başvuru gençlere göre daha çoktur.

Cinsiyet: Kadınlarda AMİ'nün prognozu daha kötüdür. Kadınlar STYMI presentasyonu daha geç yaşlarda olur ve hastaneye daha geç başvuru söz konusudur.

Sol ventrikül sistolik disfonksiyonu: Hastalarda S3 duyulması, akciğerde krepitan rallerin saptanması, yeni veya şiddeti artan mitral yetersizliği üfürümü duyulması, hipotansiyon ya da DM

olması riskin yüksek olduğunu gösterir. STYMI sabah 6, öğle 12. saatleri arasında pik yapar Bu saatlerde plazma katekolamin, kortizol düzeyi yüksektir, trombosit agragasyonu eğilimini artırır.

Hikaye:

Ağrı: şiddetli, dayanılmaz, sıklıkla 30 dakikadan fazla göğüs kafesinde ezici baskı tarzında, ağırlık hissi veren, sıkıştırıcı vasıfta göğüs ağrısı mevcuttur. Sıklıkla retrosternal bölgede ve her iki anterior göğüse ve sol kolun ulnar kısmına yansır. Bazı hastalarda ağrı epigastriyumdadır ve abdominal rahatsızlık şeklinde ortaya çıkar. Ağrı bazen üst ekstremitelere, çene, boyuna, interskapüler bölgeye yayılır. Inferior MI daha sık olarak vagal refleks aktivasyonu ve Bezold-Jarisch refleksinin (sol ventrikülde bulunan reseptörlerin aktivasyonu) sonucu bulantı, kusma, bradikardi oluşur. Bunun yanında soğuk terleme, halsizlik, olabilir.

Fizik Muayene

Genel görünüş: hastalarda anksiyeteli, ıstıraplı yüz görüntüsü mevcut. Sıklıkla göğüs kafesini ovalar ya da sıkıca kavrar pozisyonundadırlar (Levin bulgusu). Sol kalp yetmezliği ve sempatik sitümüstasyon varlığında soğuk terleme ve soluk deri mevcuttur.

Kalp hızı: Sol ventrikül yetmezliği ve altta yatan ritime göre kalp hızı bradikardiden taşikardiye kadar değişir. Sıklıkla sinüs taşikardisi (100-110 atım /dak) şeklindedir.

Kan basıncı: Hastaların çoğu normotansiftir. Fakat ilk bir saatte artan sempatik tonus ve anksiyete nedeniyle hipertansif olabilir. Yaygın infarkt olanlarda sol ventrikül disfonksiyonu sonucu kan basıncı akut olarak düşer. Inferior MI da parasempatik sitümüstasyon sonucu hipotansiyon, bradikardi olur. Fakat anterior MI da sempatik aktivasyon, hipertansiyon ve taşikardi olur.

Ateş ve solunum: Doku nekrozuna cevap olarak 4-8 saatte vücut sıcaklığı yükselir (Rektal ısı 38,3 38,9), 4-5. günde ateş düşer. MI'dan sonra solunum hafifçe artar. Tedavi ile azalır fakat kalp yetmezliği olanlarda artmaya devam eder

İskemi Göstergeleri

a- Elektrokardiyografi: AKS şüphesi olan durumlarda tek bir EKG'den ziyade seri EKG çekilmelidir. Hastanın daha önceki EKG örnekleri ile karşılaştırmalı inceleme, istirahat sırasında septomlara eşlik eden geçici ST segment değişikliğinin ($>0.05\text{mV}$) olması, ardından semptomların kaybolması ile oluşan bu değişikliklerin ortadan kalkması akut iskeminin güçlü bir bulgusudur. Elektrokardiyografide ST segment yüksekliği (ardışık ≥ 2 derivasyonda, $\geq 0.1\text{mV}$) akut transmural iskeminin bulgusu olup ST segment depresyonu olan vakalar kararsız angina ya da NSTYMI olabilir. Bu ayırım tamamen kardiyak belirleyicilerle sayesinde yapılabilir. TIMİ III çalışmasında 0.5mm 'den fazla ST segment değişikliği olan hastalarda, sadece T dalgası değişikliği olan veya EKG değişikliği olmayanlara göre Mİ ve ölüm riski iki kat artmıştır.

b-Miyokard hücre nekroz göstergeleri: Miyokardiyal hücreler nekroza uğradığında, membran bütünlüğü bozulur ve hücre içi makromoleküller kardiyak interstisyuma, oradan da dolaşıma geçerler. Bu makromoleküllere serum kardiyak belirleyicileri denir.

1- Kardiyak troponinler; Troponin kompleksi 3 altgruptan oluşur. Troponin C: kalsiyuma bağlanır, Troponin I (TnI) aktine bağlanır aktin miyozin bağlanmasını inhibe eder. Troponin T (TnT) tropomiyozine bağlanır (7). Kardiyak spesifik troponinler normalde sağlıklı bireylerin serumlarında bulunmadığından özellikle ST yüksekliği ve CK-MB yüksekliği olmayan hastalarda, minör hasar veya Q dalgasız Mİ tanısında yardımcı olurlar. TnT 10-14 güne kadar Tn I ise 7-10 güne kadar yüksek kalabilir. Miyokardiyal hasarı tespit etmede TnT ve TnI eşit duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. Böbrek yetmezlikli hastalarda TnT yükselebilir ve yalancı pozitif sonuçlara neden olabilir (14-15). TnI'ya göre böbrek yetmezlikli hastalarda TnT daha yüksek seyretmektedir. Bu nedenle Mİ şüphesi olan böbrek yetmezlikli hastalarda TnI daha iyi bir belirleyici olabilir (8). Kardiyak troponinler konjestif kalp yetmezliği ve alkolik sirozda da yükselebilir. Troponin düzeylerinin artması, tek başına veya ilave klinik parametrelerle kötü prognozun bağımsız bir göstergesidir. Troponin

düzeyleri ile ölüm riski arasında doğrusal bir ilişki saptanmıştır. CAPTURE ve FRISC çalışmalarında troponin düzeyi yüksek olan ve ST segment yüksekliği göstermeyen hastaların düşük molekül ağırlıklı heparin veya glikoprotein IIb-IIIa inhibitörü tedavisinden daha fazla yarar gördükleri gösterilmiştir.

2- Kreatin Kinaz (CK) ve İzofomları; Kreatinin kinaz vücutta yaygın olarak bulunmaktadır. Bu nedenle özgünlüğü düşüktür. Miyokard infarktüsünde 4-8 saatte yükselir. Maksimum düzeye 18-24 saat içerisinde ulaşır, 36-40 saatte normal düzeylere gelir. Kas hastalıkları, alkol intoksikasyonu, DM, iskelet kası travmaları, ağır egzersiz, kas içine enjeksiyonlar ve pulmoner emboli yalancı pozitif yükselmelere neden olabilir (9).

CK'nın 3 izoenzimi vardır; böbrek ve beyin CK-BB, kasda daha çok CK-MM, CK-MB kalp kasında hem MB hem de MM formu bulunur. Ayrıca CK-MB formu ince bağırsaklar, dil, diyafragma, uterus ve prostat bezinde de küçük oranlarda bulunur. Ağır egzersiz durumlarında hem total CK hemde CK-MB yükselir. CK-MB/CK oranının 2.5 olması iskelet kasından çok kalp kası kökenli olduğunu düşündürür. Miyokard infarktüsünde, CK-MB'si yüksek olanların normal olanlara göre prognozu daha kötüdür. Miyokard infarktüsü dışında kalp kasına zarar veren miyokardit, kardiyak travma, kardiyak kateterizasyon, şok ve kalp cerrahisinde de CK-MB yükselebilir.

3- Miyoglobin: Miyoglobin düşük molekül ağırlıklı bir protein olup, kalp ve iskelet kaslarında bulunur. Kardiyak spesifik değildir, fakat nekrotik miyokardiyumda CK-MB'den daha erken salınır ve 2 saat içinde dolaşımda artar. Serumdaki yüksekliği kısa sürer (24 saat). Bu nedenle nondiagnostik EKG'si olanlarda; göğüs ağrısının ilk 4-8 saatinde miyoglobin yüksekliği diğer belirleyicilerle kombine edilmedikçe Mİ lehine düşünülmez (10). İlk 2-3 saatte başvuran hastalarda özellikle miyoglobin, CK-MB izoformları Mİ'ünün erken tanısı için en yararlı testlerdir

d-Serum lipitleri

İlk 24-48 saatte total kolesterol ve HDL düşer. HDL deki düşüş daha fazladır. Serum lipit düzeylerinin doğru tespiti ancak 8 hafta sonra yapılabilir.

e-Beyaz küre yüksekliği göğüs ağrısından 2 saat sonra başlar, 2-4 günlerde pik yapar. 1. haftada normale döner. Geniş MI'da 20000 / ml ye ulaşır.

f-Eritrosit sedim hızı 1-2 günlerde normaldir. 4-5 günden sonra yükselir. Haftalarca yüksek kalır. İskemi sonrasında görülen mortalite ile sol ventrikül rezidüel fonksiyonel kapasitesi direkt ilişki göstermektedir. Bu nedenle iskemi sonrası sol ventrikül fonksiyonunun değerlendirilmesi, mortalitenin tayininde değerli yöntemdir. Sol ventrikül fonksiyonu, yatak başı muayenesi bulgularının Killip sınıflamasına göre değerlendirilmesi ve ekokardiyografide ejeksiyon fraksiyonunun tayini ile elde edilir (11)

h- Killip sınıflaması ve hastane içi mortalite

| | | Sıklık (%) | Mortalite (%) |
|-------------------|--|-------------------|----------------------|
| Killip I | Belirti yok | 40-50 | 5 |
| Killip II | S3 ve/veya akciğer alanının < %50 ral (+) | 25-30 | 15 |
| Killip III | Akciğer alanının >%50 ral(+) Pulmoner ödem | 10 | 35 |
| Killip IV | Kardiyojenik şok | 7 | 70↑ |

ı- Ekokardiyografi; Ejeksiyon fraksiyonunun yanı sıra iskemi sırasında geçici lokalize hipokinetik ve akinetik alanlar saptanabilir ve yine iskeminin giderilmesi ile kasılma normale döndüğü görülebilir. Doppler ekokardiyografide Mİ'nin mekanik komplikasyonları tespit edilebilir (mitral yetmezliği, ventriküler septal defekt gibi). Ayrıca ekokardiyografi ile göğüs ağrısının diğer kardiyak sebepleri saptanabilir (aort darlığı, aort disseksiyonu, hipertrofik kardiyomiyopati gibi).

Tedavi

Tecrübeli, girişim yapabilen kardiyolog olup olmaması ve trombolitik tedavi verilebilme uygunluğuna bağlı olarak akut reperfüzyon tedavi yaklaşımlarından birisi (perkütan koroner girişim veya fibrinolizis) önerilmektedir. Primer stent uygulaması balon anjioplastiye tercih edilmelidir. Ek olarak verilmesi gereken farmakolojik tedavi aspirin, heparin, beta blokerler, ACE inhibitörleri ve nitratları içermelidir. GP IIb/IIIa inhibitörlerinin PTKA'da rutin kullanımı da uygun gibi görünmektedir.

Prognoz.

Akut MI geçiren bir çok hasta daha hastaneye gelmeden önce ve diğer %10'u hastanede izlem altındayken ölmekte ve sonuçta %25-30'luk bir mortalite ortaya çıkmaktadır. Hastane ölümlerinin çoğunluğu ilk iki gün içerisinde olmakta bu da erken girişimin önemini ortaya koymaktadır. Birinci yılda olan ölümler ise ilk 12 hafta içerisinde çoğunlukla sol ventrikül disfonksiyonu (EF<%40), semptomatik kalp yetersizliği, kompleks ventrikül aritmileri, önemli koroner arter darlığı veya sol ventrikül anevrizması olan hastalarda gerçekleşmektedir. Koroner kan akımının akut MI'ın ilk 12 saatinde sağlanıp myokardın kurtarılması, sol ventrikül fonksiyonunun korunması, daha az hastane içi komplikasyon (kalp yetersizliği, pulmoner emboli, aritmiler) gelişmesi ile sonuçlanır. Bu faydalar koroner kan akımının sağlanma zamanına bağlıdır. Eğer koroner kan akımı semptomların başlangıcından sonraki ilk 1-2 saatte sağlanabilirse relatif hastane içi ölüm riski %50 azalır.

3.3-AKUT KORONER SENDROMLARDA GÜNCEL RİSK FAKTÖRLERİ

Kararsız plaklarda inflamatuvar hücre infiltrasyonu AMI patogeneğinde önemli rol alır. Diffüz inflamatuvar durum AKS ve plak instabilitesine yol açar. İnflamatuvar yanıtın akut fazı, vücudun herhangi bir uyarıya karşı (infeksiyon, travma vb) ani bir şekilde başlattığı fizyolojik değişikliklerdir. İnflamatuvar yanıt esnasında düzeyi düşen plazma proteinlerine negatif, artanlara ise pozitif akut faz reaktanı denir. İnflamasyon bölgesindeki makrofaj ve monositler tarafından üretilen sitokinler

hepatositleri aktive ederek akut faz proteinlerinin üretilmesini sağlarlar. İnflamasyonla ilişkili çok sayıda sitokin mevcut olup bunların başlıcaları IL-6, TNF- α , interferon- γ , TGF- α ve IL-8'dir. Klinik çalışmalarda inflamasyon göstergesi olarak sıklıkla C-Reaktif Protein (CRP) düzeyi, IL-6, TNF- α ve amilod A kullanılmaktadır. Bu süreçte IL-10 gibi antiinflamatuvar stokinlerle karşı koyulmaya çalışılır.

3.3.1- Homosistein: Metionin metabolizmasında ara ürün olarak oluşan ve klinik önemi son yıllarda giderek artan bir α amino asittir (12). Homosistein aracılıklı vasküler hasar direkt endotelial toksisite yanısıra trombosit ve pıhtılaşma faktörlerindeki fonksiyonel bozukluklar nedeniyle de gelişmektedir. Ayrıca hiperhomosisteineminin endotel hücre proliferasyonunu ve endotel bağımlı vazodilatasyonu inhibe ettiği ve endotelin antitrombotik fonksiyonlarını bozduğu da bilinmektedir

3.3.2-CRP: Akut faz reaktanlarının prototipidir. Karaciğerden sentez edilir. CRP sitokine göre daha uzun yarılanma ömrüne sahiptir. CRP kompleman sisteminin aktivasyonu aracılığıyla, doku faktörleriyle birlikte birçok hücre adezyon molekülünün ekspresyonunu uyararak, endotelial makrofajlar tarafından LDL alımını artırıp, arter duvarına monosit geçişini arttırarak ateroskleroz gelişimini hızlandırmaktadır. Miyokard infarktüsü, stres, travma, infeksiyon, inflamasyon, cerrahi ve neoplazik proliferasyonda CRP seviyeleri dramatik olarak artış gösterir (13). Standart CRP ölçümünün klinik olarak belirgin inflamatuvar olayın araştırılmasında duyarlı aralığı yeterli olsa da, sağlıklı bireylerde kardiyovasküler risk ile ilişkili daha düşük CRP seviye değişikliklerinin saptanmasında yetersiz kalmaktadır. Bunun sonucu olarak high-sensitivity-CRP (hs-CRP) ölçümü geliştirilmiştir. Serum hs-CRP düzeylerinin ölçülmesi, ilk veya tekrarlanan koroner olayların tesbitinde yararlı olur. Akut koroner sendromlu hastalarda risk derecelendirilmesinin tespitinde CRP seviyeleri yardımcı olabilir ve 0,16 mg/dl'den daha yüksek hs-CRP düzeyi saptanmış kişiler kardiyovasküler olay oluşma riski taşıyor olabilirler.

3.3.3-Fetuin-A (a2- Heremans Schmid glycoprotein)

Fetuin-A; serum α_2 bandının baskın parçası olarak bulunan negatif akut faz reaktandır. Fetuin-A ard arda dizilen sistatin ve prolin ve glisinden zengin 3 zincire sahip sistein proteaz inhibitörlerinin süperfamilyasının bir üyesidir. Fetuin-A gen rezidüleri kromozom 3q27'de yerleşir. Yeni olarak fetuin-B varlığı ortaya çıkmış olup bu molekül fetuin-A ile benzer boyut ve özelliktedir. Fetuin-A dan farklı olarak fetuin-B cinsiyet bağımlı ve serum düzeyi daha düşüktür. Fetuin-B'nin kalsifikasyon inhibitör etkisi henüz anlaşılamamıştır ancak muhtemelen daha az etkilidir (14).

Fetuin embriyonik gelişimde önemli rol alır. Fare embriyogenezi sırasında kalp, karaciğer, böbrek, sinir sistemi gibi organlarda sentezlendiği gösterilmiştir (15). İmmüno histokimyasal çalışmalar gestasyonun ilk yarısında gelişmekte olan insan pitiuter glandın kolloid meteryalinde fetuin-A'nın bulunduğunu göstermiştir. Bu bulgular fetuin-A'nın gelişim boyunca homeostatik sistemlerin bir bölümü olabileceğini gösterir (16). Farelere P388 lökemiye fetuin-A verilimi ile %141 oranında yaşam süresi artırılmıştır. PC-3 prostat kanserinde farelerde fetuin-A'nın prostat kanser formasyonunu inhibe ettiği gösterilmiştir. Bu sonuçlar güçlü bir şekilde fetuin-A'nın antikanser ajan olarak geliştirilebileceğini düşündürür (17).

Akut faz cevabı; doku travması, infeksiyon, lokal ya da sistemik inflamasyonu sınırlamak için dinamik, koordine, sistemik bir reaksiyondur. Fetuin-A akut inflamasyon göstergesi ve negatif akut faz reaktanı olarak tanımlanır. Serum konsantrasyonu yaralanma, inflamasyon, infeksiyon ve malignensi, travma boyunca düşer. Mitchell ve arkadaşları deksametazon tedavisi boyunca α_1 -acid glycoprotein (orosomuroid) ve α_1 -antitrypsinin arttığını fetuin-A'nın azaldığını gösterdi (18). Fetuin-A konsantrasyonu akut lökemi, kronik granülositik ve miyelomonositik lökemi, lenfoma, miyelofibrosiz, multipl miyelom, romatoid artrit, akut alkolik hepatit, yağlı karaciğer, siroz, Crohn hastalığı, sekonder infeksiyonlarda azalır (19).

Fetuin-A en önemli sistemik kalsifikasyon inhibitörüdür. Fetuin-A'dan yoksun fareler şiddetli yumuşak doku ve intravasküler kalsifikasyon gösterir. Westenfeld ve arkadaşları fetuin-A'nın

nefrektomi ya da yüksek fosfat diyetle oluşturulan renal yetmezlikli farelerde kalsifikasyon üzerine etkisini araştırdılar. Renal yetmezlikli fetuin-A-yetersiz fareler ve yüksek fosfatlı diyetle beslenen farelerde serum Ca, P üretiminde hafif bir artış yaparken (6.9 ± 1.4), böbrek, kalp, akciğerde şiddetli kalsifikasyon görüldü, buna karşın aynı koşullarda wild-tip farelerde sadece renal kalsinosiz gelişti. (9.6 ± 0.9) (20).

Moe ve arkadaşları fetuin-A düşüklüğü ile koroner kalsifikasyon arasında negatif korelasyon olduğunu ve fetuin-A'nın koroner kalsifikasyonun patogeneğinde önemli bir göreve sahip olduğunu ifade ettiler (21).

Mehrota ve arkadaşları yaptıkları çalışmada; prediyalitik dönemdeki diyabetik nefropatili hastalarda, serum fetuin-A düzeyi ile koroner arter kalsifikasyon skoru arasında direk bir ilişki olduğunu tespit etmişlerdir (22).

Honda ve arkadaşları son dönem böbrek yetmezliği hastasında CRP, IL-6, albumin ve fetuin-A'nın malnütrisyon, kardiyovasküler hastalık ve mortalite ile ilişkisini araştırmışlar. Kardiyovasküler hastalığın en iyi prediktörü IL-6; malnütrisyonun ise albumin, IL-6 ve fetuin-A olduğunu tespit etmişler (23).

Mori ve arkadaşları sağlıklı 144 kişi içinde fetuin-A ile yaş ve karotis arter sertlik parametreleri arasında güçlü ilişki saptadılar. Normalde fetuin-A kronik renal yetmezlikli hastalarda aterosklerozdan ve kalsifikasyondan koruyan mediyatör olarak bilinmektedir. Bu çalışmada bu sonuçlar aterosklerozun erken aşamalarına bağımlı olarak bifazik patern gösterdiğini düşündürüyor. Aterosklerotik değişikliklerin erken evrelerinde fetuin-A aterosklerotik değişikliklerden çok sklerotik değişiklikleri etkiliyor olabilir (24).

Şiddetli renal yetmezliği olan hastalarda fetuin-A ile Agatston skoru (bilgisayarlı tomografi ile tespit edilen kalsiyum deposit sayısı ve depositlerin dansitesinin kombinasyonu temeline dayalı

koroner arter kalsifikasyonu gösteren, 1990 yılında Agatston tarafından tanımlanan skordur), mitral annular ve periferik damar kalsifikasyonu arasında ters ilişki gösterilmiştir (25).

Buna karşın Ix ve arkadaşları KAH'lı hastalar arasında, hafif-orta kronik böbrek yetmezliği ile normal renal fonksiyonlu hastaların karşılaştırıldığı bir çalışmada serum fetuin-A'nın daha düşük olduğuna dair kanıt bulamamışlardır (26). Hermans'ın diyaliz hastalarında fetuin-A düzeyi kontrol grubundaki değerlerden farklı değildi (27). Yine Ix ve arkadaşları 970 hastalık bir kohortta önemli derecede renal bozukluk olmayan hastalar dışında fetuin-A ile renal fonksiyonlar arasında bir ilişki bulamadılar (28).

Fetuin-A'nın diğer önemli bir özelliği insülin reseptör tirozin kinaz aktivitesini ve insülin reseptör otofosforilasyonunu *invivo* ve *invitro* inhibe etmesidir. Bu özellik fetuin-A'nın insülin direncini artırma özelliğini yansıtır. Fetuin-A'dan yoksun farelerde insülin sensitivitesinin ve diyetle indüklenen obesitenin düzeldiği gösterilmiştir (29). Ix ve arkadaşları 711 nondiyabetik KAH bulunan metabolik sendromlu hasta üzerinde metabolik sendrom ile fetuin-A arasındaki ilişkiye baktıkları çalışmada fetuin-A düzeyindeki artışın derecesi kan şekeriindeki yükseklik ve kan basıncı hariç metabolik sendromun her bir komponenti ile ilişkili bulunmuş. Fetuin-A düzeyi ile LDL, trigiserid (TG), çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL) arasında pozitif korelasyon varken yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) ile arasında negatif bir korelasyon olduğu tespit edilmiş ($P<0.01$). Neden olarak da fetuin-A ile tirozin kinaz reseptörünün inhibisyonu sonucu lipolizin artması, adipoz dokudan serbest yağ asiti salınımının ve VLDL yi içeren apolipoprotein B nin üretiminin artması gösterilmiştir.

3.3.4 Osteopontin:

Makrofajlar, T lenfositler, vasküler düz kas hücreleri, fibroblastlar, miyokard hücreleri, osteoklastlar ve osteoblastlar tarafından sekrete edilen non kollajenöz matriks selüler fosforile glikoproteindir. Normal dokuda osteopontin mineralize kemik matriksi, fibroblast ve epitelyal alanda

bulunur. Patolojik süreçde endotel hücreler, T hücreleri, tümör hücreleri, makrofajlar ve düz kas hücrelerinde görülür. Osteopontin başlıca hücrelerel migrasyon, infiltrasyon ve immünite, dokuların yeniden yapılanması, inflamatuvar hastalıklar, angiogenesis, tümör metastasında görev alır (30). Osteopontin aynı zamanda romatoid artrit gibi otoimmün, sarkoidoz gibi granülokoz hastalıklarının başlangıcında rol alır (31-32-33).

| Osteopontin ile ilişkili hastalıklar ve patolojiler |
|---|
| 1. Malignensi, metastaslar, angiogenesisiz |
| 2. Kronik inflamatuvar hastalıklar-ateroskleroz, kolitis |
| 3. İmmün sistem (otoimmün hastalıklar, gecikmiş immünreaktivite), romatoid artrit, multipl skleroz, kronik granülokoz hastalıklar (tüberküloz ve sarkoidoz) |
| 4. Üriner yol-nefrolitiasiz, pyelonefritis |
| 5. Yara iyileşmesi (doku tamiri)-kardiyak yeniden yapılanma |
| 6. Osteoporoz |

İnsan osteopontini yaklaşık 32 kda moleküler ağırlığa sahip, 4. kromozomda lokalize (4q13), 7 tane ekzon içeren tek sarmallı polipeptiddir (34).

Osteopontin ve ateroskleroz

Hayvan Çalışmaları; Liaw ve arkadaşları farelerde aterosklerotik plaklarda bulunan makrofajlar, endotel ve vasküler düz kas hücrelerinde osteopontinin bulunduğunu ve karotid arterde intimal yaralanma sonrası yeni intimal büyüme sürecinde sekresyonunun arttığını göstermişlerdir (35). Matsui ve arkadaşları osteopontinden yoksun farelerde makrofaj infiltrasyonunun azalması ile aterosklerotik lezyonların azaldığını belirtmişlerdir (36). Başka bir çalışmada fare dermisinde osteopontin enjeksiyonu ile makrofaj akümülyasyonun indüklendiği gösterilmiştir (37)

İnsan Çalışmaları; Giachelli ve arkadaşları osteopontinin insan aterosklerotik plaklarının komponenti olduğunu göstermişler ve osteopontin mRNA sekresyonunun insan aterosklerotik

plaklarında aterosklerozun ve kalsifikasyonun şiddeti ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (38). Osteopontinin PDGF ile indüklenen düz kas hücre migrasyonunda rol almaktadır. PDGF stenotik damarlarda intimal kalınlaşmayı indükleyen major ajandır. Osteopontin düzeyi restenosis (39) ve aortik kapak kalsifikasyonu (40) olan hastalarda yüksek saptanmıştır.

Osteopontin sağlıklı kardiyak dokuda sekrete edilmez. Sekresyonu basınç, volüm yüklenmesi ve hipoksiyi içeren mekaniksel stres ile artırılır (41). Miyokard infarktüsü, myokardiyumda infarkt gelişen ve infarkt gelişmeyen bölgelerde fonksiyonel ve morfolojik değişikliklere neden olmaktadır. Mİ sonrası en sık görülen bulgu hücre boyut, şekil ve volümünde değişikliklerle beraber, kalp boşluklarının geometrisinde değişikliklerle sonuçlanan fibrotik cevaptır. Bu değişiklikler ventriküler yeniden yapılanma olarak adlandırılır. Ventrikül yeniden yapılanması iki ucu keskin bıçak gibidir. Mİ sonrası belli miktarı yaşam için gerekirken aşırı artan düzeyi ise kötü prognoz ile ilişkilidir. Mİ sonrası ventriküler yeniden yapılanmaya etki eden anjiotensin reseptör blokerleri ve aldesteron reseptör antagonistleri kalp yetmezliğini azaltır ve Mİ sonrası yaşamı uzatır.

Stawowy ve arkadaşları dilate kardiyomiyopati (DKMP) 10 hastanın miyokardiyal biyopsisinde osteopontinin miyokardiyal hücrelerde eksprese edildiğini, bunun kardiyak hipertrofi ile ilişkili olduğunu, ejeksiyon fraksiyonunu (EF) artırdığını ve sol ventrikül diyastolik çap (LVDç) azalttığını göstermişlerdir (42). Satoh ve arkadaşları 51 DKMP'li hastanın biyopsisinde osteopontinin sadece miyokardiyal hücrelerde eksprese edildiğini ve osteopontin ile tip-1 kollajen LVDç ve EF ile pozitif ilişki olduğunu belirtmişlerdir (43). Sonuç olarak ilerlemiş KKY'li hastalarda osteopontinin miyokardiyal ekspresyonu artar. Bu artış kollajen fibrillogenesis ile ilişkilidir.

Osteopontinin başka önemli bir özelliği ise ektopik kalsifikasyonu inhibe etmesidir. Ektopik kalsifikasyonun önlenmesinde birçok inhibitör bulunmuştur. Özellikle matrix-GLA protein, osteopontin, fetuin-a ve pirofosfat *invivo*, *invitro* kültüre hücrelerde minerelizasyonu inhibe eder.

Morfolojik olarak kardiyovasküler kalsifikasyon heterojendir. Kalsifikasyon apoptotik ve inflamatuvar hücre ölüm alanında, düz kaslarda mikroskopik kalsifikasyon şeklinde olduğu gibi, matriks ve kollajenin plak kalsifikasyonu, lipid havuzlarının kalsifikasyonu, kemik ve kemik iliğinin kalsifikasyonu şeklinde de olabilir. Osteopontin ekspresyonu kalsifiye lezyonlarda artmaktadır. Anormal vasküler kalsifikasyon osteopontinden yoksun farelerde görülmektedir (44).

Osteopontin düzeyleri asbestosun neden olduğu pnömokonyozda artmıştır. Mezotelyomalı ve over kanserli hastalar yüksek osteopontin düzeyine sahiptir (45-46). Romatoid artritte sinovial dokuyu infiltre eden pannusda yer alan fibroblastlarda osteopontin gösterilmiştir. Ve özellikle hastalığın aktif fazı boyunca kartilajda düzeyi artmaktadır.

4. METERYAL METOT:

Örnek Seçimi: Bu çalışma Kasım 2005 - Mayıs 2006 tarihleri arasında STYMİ nedeniyle primer PTKA'ya alınan 110 hasta ve 30 tamamen sağlıklı kontrol üzerinde planlandı. Hastalar çalışma hakkında bilgilendirilip sözlü onayları alınarak etik komite izni ile çalışmaya dahil edildi. STYMİ; 1- 30 dakikadan fazla süren göğüs ağrısı, 2- Birbirine komşu ardışık en az iki derivasyonda >2 mm ST yükselmesi, 3-Geçici Kreatin kinaz (CK) ve/ veya MB izoenzim yüksekliği olarak tanımlandı.

Dahil etme kriterleri: STYMİ ile gelen ve PTKA'ya alınan hastalar çalışmaya alındı.

Dışlama kriterleri:

- 1.Ciddi kapak hastalığı
- 2.Dilate kardiyomiyopati
- 3.Akciğer, karaciğer ya da böbrek hastalığı
4. Kanser olması
5. Son bir ay içinde ağır travma, cerrahi operasyon veya yanık öyküsü olması
6. Akut enfeksiyonun bulunması

Hastaların yaşları, cinsiyetleri, semptomlar başladıktan sonra hastaneye başvurma zamanları, boy ve kiloları, hastane dışı kardiyak tedavileri, geliş nabız sayısı, geliş sistolik kan basınçları (SKB), geliş diyastolik kan basınçları (DKB) kaydedildi. Kan basıncı ölçümü Joint National committee VII raporuna uygun şekilde ölçüldü (47). KAH'ı açısından risk faktörleri (DM, hipertansiyon, sigara, aile öyküsü vs.) kaydedildi.

Elektokardiyogram (EKG)

Hastaneye başvuru anında Nihan Kohden Cardiofax GEM EKG 9002 cihazıyla 25 mm/sn ve 10 mm/mV kalibrasyonda tüm hastaların 12 derivasyonlu EKG'leri çekildi.

3.3.Ekokardiyografi

Ekokardiyografik incelemelerde iki boyutlu 2D, Renkli M-Mode ve Doppler donanımlı ATL-5000 ekokardiyografi cihazı (Advanced Technology Laboratories, Bothell, Wash) ile 2-4 MHz fazlı transducer kullanıldı. Ölçümler parasternal uzun ve kısa aks, apikal 2, 4 ve 5 boşluk kesitlerinde Amerikan Ekokardiyografi Cemiyeti kriterlerine göre yapıldı (48).

Sol ventrikül EF; modifiye Simpson yöntemiyle 2 ve 4 boşluktan bulunan sol ventrikül hacimlerinin ortalamasının alınmasıyla hesaplandı. Sol ventrikül duvar hareketlerine göre (1:normokinetik, 2:hipokinetik, 3:akinetik, 4:diskinetik, 5:anevrizma) puan verilerek toplam sol ventrikül duvar hareket skoru ve bu sayının değerlendirilen segment sayısı olan 16 rakamına bölünmesiyle sol ventrikül duvar hareket indeksi (SVDHİ) hesaplandı. Renkli Doppler kullanılarak kapak yetmezlikleri ve pulse akım (PW) Doppleri kullanılarak mitral akım parametreleri değerlendirildi. Devamlı doppler (CW) kullanılarak triküspid yetmezliği üzerinden tahmini sistolik pulmoner arter basıncı bulundu.

Koroner anjiyografi: Selektif koroner anjiyografi Judkins kateterleri ile femoral yaklaşımla uygulandı. (Philips, 30 kare/sn, on 35mm cine film, 6-7 F klavuz kateter) Koroner referans segment

lezyon proksimali ve distalinden seçildi. Klavuz kateter kalibrasyonu ile çap ve lümen darlığı ölçüldü. Koroner lümen daralmaları hastanın klinik durumunu bilmeyen iki kardiyolog tarafından değerlendirildi. Aterosklerotik koroner arter hastalığının şiddetinin belirlenmesi için Gensini skoru; yaygınlığının değerlendirilmesi için damar skoru kullanıldı. Damar skoru hesaplanırken 3 ana koroner damar ve majör yan dallarında % 70 ve daha fazla darlık olduğunda her bir arter için 1 puan verildi. Sol ana koroner arter (SAKA) de %50 ve daha fazla darlık durumunda ilave 1 puan daha verilerek; maksimum 4 üzerinden toplam skor bulundu. Gensini skoru ise sol ana koroner arter (SAKA), left anterior descending arter (LAD), sirkümfleks koroner arter (Cx) ve sağ koroner arter (RCA)'nın belli kısımlarındaki lezyonların ciddiyetine göre puan verilerek hesaplandı. %0-24 arasındaki lezyona 2, % 25-49 arasındaki lezyona 4, %50-74 arasındaki lezyona 8, %75-89 arasındaki lezyona 16, %90-99 arasındaki lezyona 32, %100'lük lezyona 64 puan verildi. Eğer sağ koroner arter dominant ise SAKA'da ki lezyon puanı 5; proksimal LAD ve Cx lezyon puanı 2.5; orta LAD lezyonu puanı 1.5; RCA, distal LAD, distal Cx, lezyon puanı 1; optus marginalis (OM1) ve diagonal (D1) yan dallarındaki lezyon puanı 1; diğer yan dallarda ki lezyon puanı 0.5 sabit çarpanı ile çarpıldı. Bulunan rakamlar toplanarak total Gensini skoru bulundu. Sol sistem dominant ise RCA proksimal, orta, distal kısım lezyon puanı 0.5 sabit çarpanı ile çarpıldı. Sonuçta koroner arter hastalığı ciddiyetini gösteren toplam Gensini skoru sayısal olarak elde edildi.

Biyokimyasal, hematolojik ve inflamatuvar incelemeler:

Hastaların hastaneye başvuru anında venöz kanları alınarak SÜMTF biyokimya laboratuvarında Counter-Beckman cihazıyla; glukoz, üre, kreatinin, sodyum (Na+), potasyum (K+), aspartat aminotransferaz (AST), alanin aminotransferaz (ALT), CK-MB, Trop-I ve HbA1c (%) seviyeleri ölçüldü.

Başvuru anından sonra 24 saat içinde 12 saatlik açlığı takiben venöz kan alınarak yine biyokimya laboratuvarında Total-Kolesterol (TK), HDL, VLDL ve TG düzeyi ölçüldü. LDL seviyesi $TK - (TG/5 + HDL)$ formülü ile hesaplandı.

Hemoglobin (hb), hematokrit, beyaz küre Counter Gen-S sistem cihazı ile ölçüldü. hsCRP düzeyi Dade Behring Cardio Phase kiti ile nefolometrik yöntemle ölçüldü. Fibrinojen seviyesi; STA-Compact cihazı ile manyetik yöntemle çalışıldı

Mİ sonrası ilk 24-48 saat içerisinde osteopontin ve fetuin-A için 8-10 saatlik açlığı takiben sabah 08.00-10.00 saatlerinde kan örnekleri alındı.

Osteopontin analizi için EDTA'lı tüplere 5 cc hacimde tam kan alındı. Tüpler itina ile ve yavaşça alt üst edildi. Soğutmalı santrifüjde 4 ± 2 °C derecede 1500 devirde 15 dakika santrifüj edilerek plazma elde edildi. Elde edilen plazmadan osteopontin Elisa kit analiz yöntemine uygun miktarda plazma örnekleri (200 µl) her vaka için çift olarak ependorf kapaklı tüplere alındı. Plazma örnekleri -80 °C derecede saklandı.

Fetuin-A analizi için antikoagülsüz santrifüj tüplerine 5cc hacimde tam kan aldı. Oda ısısında 20-30 dakika içinde kanın pıhtılaşmasını takiben soğutmalı santrifüjde 4 ± 2 °C derecede 2000-3000 devirde 15 dakika santrifüj edilerek serum elde edildi. Elde edilen serumdan Human Fetuin-A Elisa analiz yöntemlerine uygun miktarlarda serum örnekleri ependorf kapaklı tüplere alınarak serum örnekleri -80 °C derecede saklandı. Daha sonrada toplanan serumlar Elisa kit analiz yöntemi ile gerçekleştirildi. Erkekler için $(140 - Yaş) \times Ağırlık (kg) / 72 \times Serum Kreatinin (mg/dl)$ şeklinde ifade edilen Mayo Klinik Cockfault-Gault formülü ile glomerüler filtrasyon hızı hesaplandı. Bulunan değer kadın cinsiyet için 0.85 ile çarpıldı.

İstatistiksel İncelemeler: Çalışmada elde edilen bulgular değerlendirilirken, istatistiksel analizler için SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 13.0 programı kullanıldı. Çalışma

verileri değerlendirilirken tanımlayıcı istatistiksel metodlar (Ortalama, Standart sapma) kullanıldı. Parametreler arasındaki ilişkinin incelenmesinde Pearson korelasyon testi kullanıldı. Sonuçlar % 95 lik güven aralığında, anlamlılık $p<0,05$ düzeyinde değerlendirildi.

5-BULGULAR

Çalışma grubunda 90 erkek, 20 bayandan oluşan 110 hasta vardı. Kontrol grubunda 20 erkek 10 bayandan oluşan tamamen sağlıklı 30 kişi vardı. Çalışma grubunda erkek hastaların yaş ortalaması 66 ± 15 , bayan hastaların yaş ortalaması 60 ± 11 'di.

VKİ (Vücut kitle indeksi) çalışma grubunda $27,46\pm3,96$ kontrol grubunda $26,84\pm3,29$ 'dı. İki grup arasında VKİ açısından fark yoktu.

Çalışma grubunda diyabetik hasta sayısı 19 (%13.5), hipertansiyon olan hasta sayısı 39 (%27,7) ailesinde koroner arter hastası olan 17 (%12.1) kişiydi.

Tablo 5.1 - Hastaların demografik ve hemodinamik özellikleri

| | hasta | kontrol | P |
|--------------------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|------|
| Erkek/Kadın | 90/20 | 20/10 | |
| Yaş (yıl) | Erkek: 66 ± 15 Bayan: 60 ± 11 | Erkek; 58 ± 11 Bayan; 54 ± 8 | 0,01 |
| boy | 168,53 | $164,63\pm7,68$ | 0,02 |
| kilo | 78,15 | $72,80\pm10,22$ | 0,02 |
| VKİ (kg/m^2) | 27,46 | $26,84\pm3,29$ | 0.34 |
| Kalp hızı | $81,74 \pm 17,87$ | 80.45 ± 15.56 | 0.67 |
| Sistolik basınç(mmHg) | $113,05\pm26,84$ | $115,15\pm8.23$ | 0.45 |
| Diastolik basınç(mmHg) | $71,66\pm13,63$ | $75,26\pm9.45$ | 0.56 |

Tablo 5.2- Koroner arter hastalığı için risk faktörleri ve önceki ilaç kullanımı

| | n (%) |
|-----------------|------------|
| Aile hikayesi | 17 (%12.1) |
| HT | 39 (%27,7) |
| DM | 19 (%13.5) |
| Sigara | 59 (%41,8) |
| ADEİ | 15 |
| Statin kullanan | 23 |
| ARB | 14 |
| KKB | 30 |
| insülin | 10 |
| OAD | 18 |

ADEİ: Anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü; *ARB*: Anjiyotensin reseptör blokörü; *KKB*: Kalsiyum kanal blokörü, *OAD*: Oral antidiabetik

Tablo 5.3. Hastaların diğer laboratuvar değerleri

Hasta grubunda WBC ($12,72\pm 4,20$), açlık kan şekeri ($149,84\pm 75,67$) yüksekti.

| | hasta |
|--------------------------|-------------------|
| WBC | $12,72\pm 4,20$ |
| Hemoglobin(g/dl) | $13,91\pm 1,80$ |
| Hemotokrit | $41,37\pm 4,84$ |
| Trombosit | $251,09\pm 58,36$ |
| Üre | $37,43\pm 17,22$ |
| Kreatinin | $1,02\pm 0,30$ |
| Na | $136,55\pm 3,40$ |
| K | $4,15\pm 0,55$ |
| AST | $99,24\pm 118,51$ |
| ALT | $37,13\pm 30,66$ |
| Total kollesterol(mg/dl) | $175,81\pm 47,57$ |
| Trigiserit(mg/dl) | $108,88\pm 83,97$ |
| LDL(mg/dl) | $119,51\pm 41,30$ |
| HDL(mg/dl) | $37,69\pm 10,07$ |
| VLDL(mg/dl) | $21,82\pm 14,90$ |
| Lp-a(mg/dl) | $56,61\pm 45,76$ |
| Apo-a(mg/dl) | $120,94\pm 41,48$ |
| Apo-b(mg/dl) | $87,71\pm 30,66$ |
| Açlık kan şekeri(mg/dl) | $149,84\pm 75,67$ |

Hasta grubunda hs-CRP düzeyi ($8,67\pm 3,04$), fibrinojen düzeyi ($478,74\pm 184,41$), homosistein düzeyi ($27,39\pm 20,17$), eritropoietin düzeyi ($18,54\pm 15,39$) normal değerlere göre yüksekti.

Tablo 5.4-Diğer biyokimyasal parametreler

| | hasta |
|---------------------|---------------|
| ürükasit | 6,21±1,91 |
| Mikroalbümin(mg/dl) | 10,29±21,21 |
| GFH | 93,89±11,42 |
| Hs-CRP(mg/l) | 9.25±6.71 |
| Fibrinojen(mg/l) | 478,74±184,41 |
| Homosistein(µmol/l) | 27,39±20,17 |
| Eritropoietin | 18,54±15,39 |
| C-peptid | 8,79±6,054 |
| İnsülin | 20,88±21,53 |
| HbA1-c | 6,363±0,94 |
| sedimantasyon | 19,07±22,53 |
| Ckmb | 87,71±107,95 |
| Troponin | 21,73±34,18 |

GFH: glomerüler filtrasyon hızı

Tablo 5.5- Fetuin-A ile osteopontin değerleri arasında korelasyon değerleri

| | HASTA | KONTROL | P |
|-------------|--------------|----------------|--------------------|
| Fetuin-A | 68,1149 | 141,37± 41,86 | P<0,0001 |
| Osteopontin | 183,3699 | 48,53 ±41,98 | P<0,0001 |

Tablo 5-6: Ekokardiyografik değerler

| | hasta |
|------------------|--------------|
| SVSSÇ (cm) | 3,29±0,64 |
| SVDSÇ (cm) | 4,81±0,47 |
| EF (%) | 43,92±8,29 |
| Sol atriyum (cm) | 3,58±0,41 |
| Aort apı (cm) | 2,83±0,24 |
| E (cm/sn) | 68,12±20,49 |
| A (cm/sn) | 75,71±21,48 |
| IVS | 0,99±0,11 |
| PDK | 0,96±0,10 |
| Diastolik volüm | 111,08±23,06 |
| Sistolik volüm | 63,72±19,70 |

SVSSÇ: Sol ventrikül sistol sonu apı; SVDSÇ: Sol ventrikül diastol sonu apı , IVS interventriküler septum, PDK; posteriyor duvar kalınlığı

Tablo 5.7- Osteopontin düzeyleri ile eko parametreleri arasındaki korelasyon değerleri

| | r | p |
|-----------------------------|-------|-------|
| EF | 0,065 | 0,503 |
| Ortalama LV diastolik volüm | 0,195 | 0,04 |
| Ortalama LV sistolik volüm | 0,135 | 0,134 |
| E (cm/sn) | 0,137 | 0,158 |
| A (cm/sn) | 302 | 0,001 |
| DSC | 0,099 | 0,306 |
| SSC | 0,970 | 0,320 |
| E/A | 0,244 | 0,01 |

DSC; Diyastol sonu çap SSC; sistol sonu çap E;mitral E velosite, A; mitral A velosite

Fetuin-A düzeyi ile laboratuvar bulgularının karşılaştırılması

Serum fetuin-A düzeyi hasta grubunda 48.38 ± 26.68 ng/dl, kontrol grubunda 141.37 ± 41.96 ng/dl'di. Hasta grubunda kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı derecede düşüktü ($p < 0,0001$). Hs-CRP düzeyi ise (9.2 ± 6.7 mg/L) hasta grubunda anlamlı olarak ($p < 0,001$) yüksekti. Fetuin-A ile Hs-CRP düzeyleri ($r = -0,237$, $p = 0,017$), beyaz küre sayısı ($r = -0,215$, $p = 0,025$), killip sınıfı ($r = -0,239$, $p = 0,012$), VKİ ($r = -0,547$, $p = 0,0001$) arasında anlamlı negatif ilişki tespit edildi. Buna karşın hipertansiyon ($r = 0,302$, $p = 0,0001$) ve SKB ($r = 0,244$, $p = 0,011$) arasında pozitif ilişki mevcuttu

Tablo 5.8 Fetuin-A düzeyi ile hs-CRP ve diğer faktörler arası korelasyon değerleri

| | r | p |
|---------------|--------|--------|
| Hs-CRP | -0,237 | 0,017 |
| WBC | -0,215 | 0,025 |
| Killips | -0,239 | 0,012 |
| Hipertansiyon | 0,302 | 0,0001 |
| SKBmmHg | 0,244 | 0,011 |
| VKI | -0,547 | 0,0001 |
| Yaş(yıl) | -0,235 | 0,05 |

Plazma osteopontin ve bir akut faz reaktanı olan fibrinojen düzeyi akut Mİ'lı grupta, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. (akut Mİ: 250.47±62.96 ng/dl, kontrol: 48.53±41.98 ng/dl). Osteopontin ile fibrinojen (r=0,222, P=0,022) düzeyleri arasında anlamlı pozitif ilişki tespit edildi. Buna karşın osteopontin ile hs-CRP (r=0,004, p=0,968) arasında korelasyon yoktu. Hipertansiyon (r=0,219, P=0,0001), sigara (r=0,350, p=0,0001), yaş (r= 0,177, p=0,036) ile osteopontin düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcuttu. Sigara içen ve HT öyküsü olanlar daha yüksek osteopontin düzeyine sahipti. VKİ ile osteopontin düzeyi arasında anlamlı ters ilişki olduğu görüldü (r=-0,470, p= 0,0001).

Tablo 5.9 : Osteopontin düzeyi ile fibrinojen ve diğer faktörler arası korelasyon değerleri

| | r | p |
|---------------|--------|--------|
| fibrinojen | 0,222 | 0,022 |
| Hs-CRP | 0,004 | 0,968 |
| VKI | -0,470 | 0,0001 |
| Hipertansiyon | 0,219 | 0,009 |
| Sigara | 0,350 | 0,0001 |
| yaş | 0,177 | 0,036 |

Hasta grubunda osteopontin ile fetuin-A arasında anlamlı negatif korelasyon mevcuttu ($r = -0.411$, $p < 0.0001$). Fetuin-A'nın düşük olduğu hastalarda osteopontin düzeyi yüksekti.

Osteopontin ile Gensini skoru arasında anlamlı pozitif ilişki mevcuttu ($r = 0.192$, $p < 0.04$). KAG'de %70 darlık saptanan damar sayısı ile osteopontin arasında anlamlı ilişki vardı ($r = 0.199$, $p < 0.037$). Buna göre 3 damar hastalığına sahip hastalar daha yüksek osteopontin düzeyine sahipti.

Tablo 5.10. Osteopontin ile Gensini skoru ve damar skoru arasındaki ilişki

| | r | p |
|----------------------|----------|----------|
| Gensini Skoru | 192 | 0.004 |
| Damar Skoru | 199 | 0.03 |

Fetuin-A ile Gensini skoru arasında anlamlı negatif ilişki varken ($r = -0.521$, $p < 0.0001$), %70 darlık saptanan damar sayısı ile fetuin-A arasında anlamlı ilişki yoktu ($r = 0.040$, $p < 0.6$).

Tablo 5.11. fetuin-A ile Gensini skoru ve damar skoru arasındaki ilişki

| | r | p |
|----------------------|----------|----------|
| Gensini Skoru | -521 | 0.0001 |
| Damar Skoru | 0,040 | 0,6 |

Anterior, inferior, lateral STYMİ sahip hastalar arasında osteopontin ($r = 0.008$, $P < 0.9$), fetuin-A ($r = 0.176$, $p < 0.06$) arasında korelasyon yoktu.

Kabulde hastaların troponin ($r=0,31, p<0,7$) ve CKMB ($r=0,08, p=0,9$) değerleri ile fetuin-A arasında korelasyon yoktu. Yine osteopontin ile troponin ($r=0,95, p<0,3$) ve CKMB ($r=0,13, p=0,8$) değerleri ile fetuin-A arasında korelasyon yoktu. Fakat seri ölçümlerle elde edilen pik CKMB ($r=-0,246, P=0,01$) ve troponin ($r=-0,265, p=0,01$) düzeyleri arasında korelasyon mevcuttu.

7. TARTIŞMA

Ateroskleroz arteriyel duvarda progresiv lipit, makrofaj, T lenfosit, düz kas hücresi ve ekstraselüler matriks birikimi ile karakterize kronik inflamatuvar bir hastalıktır. İnflamasyon aterosklerozun değişik basamakları boyunca vardır ve plak bütünlüğü bozulmasının ve trombozisin güçlü tanımlayıcısıdır. Vasküler kalsifikasyon ise kalsiyum ve fosfat presipitasyonu olarak bilinir. Ateroskleroz ve inflamasyonun pasif, dejeneratif sürecinin son aşamasında yer almaktadır. Bu çalışmada son yıllarda KAH ve vasküler kalsifikasyon için önemli bir risk faktörü olan osteopontin ve fetuin-A'nın STYMİ hastalarda önemini ve STYMİ hastalarında düzeyleri artan CRP, fibrinojen, homosistein ile ilişkini araştırdık.

Primer anjiyoplasti ile tedavi edilen akut miyokard infarktüsü tanısı konulan hastalarda plazma fibrinojen düzeyi infarkt alanı ile ilişkili bulunmuştur (49). TEKHARF çalışmasının bir alt grubunda yapılan değerlendirmede, ülkemizde, kolesterol değerleri düşük ancak başka risk faktörleri bulunan bireylerde, CRP düzeyleri üst 1/4'lük bölümde yer alıyorsa KAH riskinin 4,2 kat yüksek olduğu belirlenmiştir (1). Eritrosit sedimentasyon hızının yükselmesi akut inflamasyon sırasında protein moleküllerinin kanda artması sonucudur. Böylece bu moleküller eritrositlerin rulo yapmasını hızlandırarak eritrosit sedimentasyon hızını artırır. Eritrosit sedimentasyon hızı diğer akut faz proteinlerinin yükselmesi ile korelasyon gösterir. Akut inflamasyonun nonspesifik göstergesidir. Bizim çalışmamızda STYMİ hastalarında artmış fibrinojen, hs-CRP düzeyi ve sedimentasyon hızı

tespit edilmiş ve fibrinojen, hs-CRP, eritrosit sedimentasyon hızı arasındaki pozitif ilişki ($p<0,01$) gösterilmiştir.

Fetuin-A bütün ekstraselüler sıvılarda bulunan karaciğerden üretilen, Ca ve P için yüksek afiniteye sahip antiinflamatuvar özelliklere sahip asidik bir proteindir. Mineralize kemik matriksinde, aterosklerotik plaklarda ve patolojik mineralize dokularda akümüle olur. Farelerde *in vivo*, fetuin-A yetmezliğinde böbrek, karaciğer, kalp, aortta spontan distrofik yumuşak doku kalsifikasyonu görülmüştür. Mehrota ve arkadaşları; prediyalitik dönemdeki diyabetik nefropatili hastalarda, serum fetuin-A düzeyi ile koroner arter kalsifikasyon skoru arasında pozitif korelasyon olduğunu tespit etmiştir (22). İlginç olarak Ix ve arkadaşlarının yaptıkları bir çalışmada fetuin-A konsantrasyonu ile şiddetli böbrek yetmezliği olmayan fakat koroner arter hastalığı olan hastalarda mitral annular kalsifikasyon arasında negatif ilişki bildirmişler ve distrofik kalsifikasyon inhibitör etkisi için böbrek hastalığı ya da diğer kardiyovasküler risk faktörleri gerektirmediğini belirtmişlerdir (25). Bizim çalışma grubumuzu normal renal fonksiyona sahip STYMİ hastaları oluşturmasına rağmen çok kesitli tomografi yapılmadığı için koroner kalsifikasyon ile fetuin-A arasında ilişki incelenmemiştir.

İskemi ve reperfüzyon periyodu akut faz proteinlerinin sentezini içeren proinflamatuvar sitomulusa neden olur (50-51). Kushner ve arkadaşları CRP'nin Mİ'nin birkaç saati içinde yükseldiğini, 1-3 gün yüksek kaldığını, Mİ dan 4-6 gün sonra düştüğünü göstermişlerdir (52). Akut Mİ'da inflamatuvar cevabı oluşturduğundan ve fetuin-A negatif akut faz reaktanı olduğundan dolayı STYMİ'li hastalarda serum fetuin-A düzeyinin düşmesi beklenen bir durumdur. Bizim sonuçlarımızda kabulde akut Mİ ile gelen hastalarda düşük serum fetuin-A düzeyi ile bu hipotez uyumludur. Buna karşın serum fetuin-A konsantrasyonunun sağlıklı kişilerde yüksek bulunması da AKS'da antiinflamatuvar mediyatörlerin rolünü tanımlayan önceki çalışmalarla desteklenmektedir (53). STYMİ da inflamasyon, plak rüptürü için major belirleyicidir. Nekrozdan sonra inflamasyon miyokardiyumda geniş yayılım gösterir. Ve bunun sonucu onarım ve iyileşme sonunda mükemmel

olabilir ya da akut kardiyak rüptür, dilatasyon ya da kalp yetmezliğine yol açarak kötü sonuçlar doğurabilir.

Antinflamatuvar sitokinler değişik mekanizmalar ile proinflamatuvar sitokin üretimini baskılar. Fetuin-A opsonize katyonik makrofajların aktivasyonunu engelleyen bir moleküldür (54). Ayrıca invitro çalışmalarda lipopolisakkarit ile sitümüle edilen makrofajlardan TNF-a salınımını suprese eder. Fizyolojik olarak inflamasyon boyunca proinflamatuvar sitokinler fetuin-A sentezini karaciğerde azaltmaktadır (55). Düşük fetuin-A konsantrasyonu devam eden inflamatuvar procesi artırır. Ve TNF-a, IL-1 β gibi kardiyositotoksik proteinlerin üretimine neden olur (56). Bu durum hastayı AKS rekürensi ve sol ventrikül remodeling riski ile karşı karşıya bırakır. Bu yüzden fetuin-A makrofajlarda sitokin üretimini kısıtlayarak ve TNF karşıtı etki yaparak inflamasyonda önemli rol alır. Mİ'nin 3. gününde fetuin-A düzeyinin düşmesi ile postinfarkt inflamasyon piki beraberdir. Bizim çalışmamızda da fetuin-A düzeyi ile kabülde ölçülen CKMB ($p=0,9$) ve troponin ($p=0,7$) düzeyleri arasında korelasyon saptanmazken seri ölçümlerle elde edilen pik CKMB ($r=-246$, $P=0,01$) ve troponin ($r=-265$, $p=0,01$) düzeyleri arasında korelasyon mevcuttu. Dolayısı ile STYMİ'de akut inflamasyonu gösteren negatif akut faz proteinlerinden biri olan düşük fetuin-A düzeyi, meydana gelen doku hasarının büyüklüğüne bağlı olarak nekrozun şiddetinin fazla ve prognozun kötü olduğuna işaret etmektedir

Başka bir yönden fetuin-A; Lim ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada 284 STYMİ hastasında Mİ'nin 3. gününde bakılan fetuin-A düzeyinin kontrol grubuna göre düşük olduğu ve fetuin-A ile CRP, NT-proBNP (NT-pro-brain natriuretic peptide) anlamlı negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir (57). Bizim çalışmamızda fetuin-A ile hs-CRP düzeyleri ($r= -0,237$, $p=0,017$) arasında anlamlı negatif ilişki tespit edildi. Buna karşın osteopontin ile hs-CRP ($r=0,004$, $p=0,968$) arasında korelasyon yoktu.

İx ve arkadaşları 711 nondiyabetik KAH bulunan metabolik sendromlu hasta üzerinde metabolik sendrom ile fetuin-A arasındaki ilişkiye baktıkları çalışmada serum fetuin-a düzeyi ile hipertansiyon, VKİ ve aterojenik lipid profili arasında önemli bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Bu otörler fetuin-A düzeyi ile yaş, alkol kullanım oranı, erkek cinsiyet oranı arasında negatif ilişki mevcut iken fetuin-A ile hb, albümin, CRP, fibrinojen, VKİ arasında doğrusal bağımsız bir ilişki olduğunu rapor etmişlerdir. Bizim çalışmamızda fetuin-A ile hb, albumin, fibrinojen, total kolesterol, HDL, LDL, trigliserit arasında anlamlı ilişki saptanmazken buna karşın fetuin-A ile VKİ ($r=-0,547$, $p=0,0001$), beyaz küre sayısı ($r=-0,215$, $p= 0,025$), killip sınıfı ($r=-0,239$, $p= 0,012$) arasında anlamlı negatif ilişki tespit edildi. Bununla birlikte HT ($r=0,302$, $p=0,0001$) ve sistolik kan basıncı ($r=0,244$, $p= 0,011$) arasında pozitif ilişki mevcuttu. Bizim çalışmamızla İx ve arkadaşlarının yaptığı çalışma arasındaki bu paradoksal durum; çalışmaya alınan hastalarının farklı populasyonda seçilmiş olmasına bağlı olabilir. İx ve arkadaşlarının çalışmaya aldıkları hastalar KAH'ı olan metabolik sendromlu, nispeten inflamasyon yükü düşük hastalarken bizim çalışmaya aldığımız hastalar akut Mİ'li inflamasyon yükü fazla olan hastalardı.

Literatürde raslamadığımız bulgularda biriside fetuin-A düzeyi ile KAH yaygınlığını gösteren Gensini skoru arasında anlamlı negatif ilişki ($r=-521$, $p<0.0001$) olmasıydı. Fakat damar skoru ile fetuin-A arasında anlamlı ilişki yoktu.

Fetuin-A, TGF- β II reseptörünü taklit ederek TGF- β antogonisti etki yapar. Fetuin-A yetmezliğinde TGF- β ekspresyonu artarak fibrinogenesizin artmasına neden olur. Merx ve arkadaşları fetuin-A'dan yoksun fare kalplerinde kardiyak fibrosiz ve kalsifikasyonun arttığını, özellikle diyastolik fonksiyonların ve iskemiye toleransın bozulduğunu, katekolamin rezistansının oluştuğunu göstermişlerdir (58). Bu durum kalpte sistolik fonksiyonların korunmasına rağmen bozulmuş relaksasyon ve diyastolik fonksiyonlarda bozulmaya neden olur. Bu konuda literatürde

insan çalışması olmamasına rağmen bizim çalışmamızda baktığımız diyastolik fonksiyon parametreleri ile fetuin-A arasında korelasyon saptanmadı.

Miyokard infarktüsü, infarkt alanı içeren ve infarkt alanı içermeyen ventrikül bölgelerinde morfolojik ve fonksiyonel değişiklikleri indüklemektedir. İnfarktüs sonrası tamir sürecinde hücre migrasyonu, matriks deposizyonu doku remodelingi için temel süreçtir. Ekstraselüler matriks kalpte yapısal ve fonksiyonel bütünlüğü sağlayan tip I ve tip III kollajenin oluşturduğu kollajen ağından oluşur. Mİ sonrası ekstraselüler matriks infarkt ve noninfarkt alanlara akümüle olur. İnfarkt zonu ya da rüptürün genişlememesi için ilk dalga, ekstraselüler matriks proteinlerinin biyosentezi için gereken kollajen degradasyonudur. Sonrasında miyosit ve kardiyak fibroblast büyümesi izler. Ekstraselüler matriks sentezi ile yıkımı arasındaki denge orijinal doku mimarisinin normal restorasyonu için gerekir. Bu seri değişiklikler ventriküler yeniden yapılanma olarak adlandırılır.

İskemi ve reperfüzyon kollajen hasarı ile sonuçlanır. Devam eden iskemi vakalarında kollajen harabı geniş ve daha erken olmaktadır. Matriks selüler protein olan osteopontin normal dokuda kemik ve epitalyal yüzeyde bulunurken, patolojik süreçte makrofaj, T hücreleri, tümör hücreleri tarafından üretilmektedir. Doku tamiri ve inflamasyonu içeren hücresel fonksiyonlarda sitokin gibi rol almaktadır. Murry ve arkadaşları osteopontin mRNA'sının terminal yaralanmadan 1-2 gün sonra nekrotik miyokardiyumu infiltre eden makrofajlarda yüksek düzeyde eksprese edildiğini, 4. günde azaldığını, 1-4 hafta sonra belirgin şekilde azalmış olduğunu göstermişlerdir (59). Coşkun ve arkadaşları NSTYMI hastalarında kontrol grubuna göre osteopontin düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğunu göstermişlerdir (60).

Bizim çalışmamızda plazma osteopontin (akut Mİ:250.47±62.96 ng/dl, kontrol: 48.53±41.98 ng/dl) ve bir akut faz reaktanı olan fibrinojen düzeyi (478,74±184,410 mg/dl) akut Mİ'lı grupta, kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulundu. Ayrıca fetuin-A ile osteopontin arasında

anlamli ters iliski mevcuttu. Bu sonuqlar osteopontinin miyokard infarktüsünden sonra erken inflamatuvar fazda rol aldığını düşündürmektedir.

Osteopontinin erken faz iskemide rolü hakkında çok az şey bilinmektedir. Erken artan gen ekspresyonu Mİ sonrası yeniden yapılanma için önemlidir. Çünkü osteopontin kalpte anjiotensin II'nin profibrotik etkilerinin önemli mediyatörü olarak bilinmektedir (61). Fizyolojik dozda anjiotensin II (10^{-10} M) kardiyak fibroblast ve miyositlerde osteopontin üretimini stimüle eder. İnfarkt bölgesinde osteopontin geni içeren farelerde 7 kat daha fazla tip I kollajen birikirken osteopontinden yoksun farelerde tip I kollajen messenger ribonükleik asit (mRNA) ekspresyonunun azaldığı, infarkt alanında kollajen birikiminin olmadığı gösterilmiştir (62). Ayrıca osteopontinin kardiyak fibroblastlarda matriks metalloproteinaz 2 ve 9'un aktivitesini inhibe ettiği, kardiyomegali ile ilişkili p38 kinase fosforilasyonunu azalttığı, integrin ve CD44 reseptörlerini etkileyerek kollajen sentezi ve akümülyasyonunu artırdığı belirtilmiştir (63,64). İnfamasyonu izleyen dönemde doku tamir sürecinde osteopontin artış ile kalpte fibrosiz stimüle edilerek, LV dilatasyonundan korumak için gerekli önlemler alınmaya çalışılmaktadır (62). Osteopontin yokluğunda miyokardiyal infarktüs oluşturulursa kollajen deposisyonuna eşlik eden fibrosiz oluşmaz ve ventrikül dilatasyonu oluşur, ventrikül kontraktilesi azalır.

Suezawa ve arkadaşları başarılı PTKA geçiren anterior Mİ'ü hastalarında plazma osteopontin düzeyinin sol ventrikül end sistolik volüm indeksi ($r = 65, P < .01$) ile pozitif, sol ventrikül EF ($r=60, P < .01$) ile negatif korele olduğunu göstermişlerdir (65). Buna karşın bizim çalışmamızda osteopontin ile EF ($r=0,065, p<0,502$) arasında korelyasyon saptanmazken, diyastol sonu sol ventrikül volümü ($r=0,135, P<0,04$) ile anlamlı korelyasyon saptandı. Ayrıca diyastolik doluş parametrelerinden mitral A velositesi ($r=302, P<0,001$) ve E/A oranı ($r=244, p=0,01$) ile osteopontin arasında anlamlı korelyasyon varken, E velositesi ($r=0,137, p<0,158$) arasında herhangi bir korelyasyon saptanmadı.

Yeni yayınlanan bir çalışmada Mİ sonrası infarkt alanında osteopontinden yoksun farelerde, kapiller ve arteriyel dansitenin azaldığı gösterilmiştir (66). Bu bulgu osteopontinin infarkt iyileşmesinin erken fazında miyokardiyal anjiogenik cevapta ve infarkt iyileşmesinin sonraki fazında vaskülarisazyonda önemli rol aldığını düşündürmektedir.

Ohmori ve arkadaşları plazma osteopontin düzeyi ile koroner arter hastalığının yaygınlığı, koroner arter darlığının düzeyi arasında korelesyon olduğunu göstermişlerdir (67). Bizim çalışmamızda da plazma osteopontin düzeyi ile koroner arter hastalığı şiddetini gösteren Gensini skoru arasında anlamlı pozitif ilişki mevcuttu ($r=192$, $p<0,04$). KAG'de %70 ve üzeri darlık saptanan damar sayısı ile osteopontin arasında anlamlı ilişki vardı ($r=199$, $p<0,037$). Buna göre 3 damar hastalığına sahip hastalar daha yüksek osteopontin düzeyine sahipti. Buda gösteriyor ki osteopontin koroner arterlerin plak formasyonunda önemli role sahiptir.

Minoretti ve arkadaşları stabil anginalı hastalarda osteopontin düzeyi ile yaş, CRP, trigliserit, konsantrasyonu arasında pozitif ilişki göstermişlerdir (68). Bizim çalışmamızda yaş ($r= 0,177$, $p=0,036$) ile osteopontin düzeyleri arasında pozitif ilişki mevcuttu. Ayrıca sigara ($r=0,350$, $p=0,0001$) içen ve hipertansiyon ($r=0,219$, $P=0,0001$) öyküsü olan hastalar daha yüksek plazma osteopontin düzeyine sahipti. VKİ ile osteopontin düzeyi arasında anlamlı ters ilişki olduğu görüldü ($r=-0,470$, $p= 0,0001$). Buna karşın lipit profilinin hiçbir parametresi ile osteopontin düzeyleri arasında korelasyon saptanmadı.

Bütün bu sonuçların ışığında; akut kardiyovasküler olayların risk tahmininde bir araç olarak diğer akut faz proteinleri ile beraber fetuin-A konsantrasyonun ölçümünün kullanılması Mİ sonrası yüksek riskli hastaları tespit etmede yararlı olabilir. Osteopontin ise CRP gibi kardiyak tamir sürecinde, iskemik kalp hastalığı, kalp yetmezliği ve aterosklerozun şiddetini tanımlamada yararlı bir gösterge olabilir.

Özet

Akut miyokard infarktüsü (AMI) koroner arterlerin trombotik oklüzyonu sonucu miyokardiyal kan akımının ani kesilmesi ile oluşur. Kararsız plaklarda inflamatuvar hücre infiltrasyonunun gözlenmesi AMİ patolojisinde önemli role sahiptir. Fetuin-A sistein proteaz inhibitörlerinin sistatin süperfamilyasına aittir. Vasküler biyoloji ve kemik metabolizmasında rol alır. Malignensi, inflamasyon, diyaliz ve son dönem böbrek hastalığı ve aterosklerozda düzeyi azalmaktadır. Osteopontin kronik kalp yetmezliğinde ve nekrotik yaralanmaya cevapta miyokardiyumda eksprese edilen ekstraselüler matriks proteindir

Bu çalışmanın amacı; ST segment yükselmeli miyokard infarktüsü (STYMI) sonrası primer perkütan girişime (PTKA) alınan hastalarda, bilinen risk faktörlerinin (lipit profili, diyabet, fibrin sigara vb.) yanı sıra matriks selüler protein olan osteopontin, kalsifikasyon inhibitörü olan fetuin-A gibi yeni kan parametrelerinin AMI gelişimi, KAH yaygınlığını ve sol ventrikül fonksiyonları ile olan ilişkisini araştırmaktır.

Method: 110 STYMI'lı hasta çalışmaya alındı. Serum ve plazmada osteopontin ve fetuin-A düzeyleri sensitif ve spesifik Elisa yöntemi kullanılarak incelendi.

Sonuçlar: AMI hastalarda serum fetuin-A düzeyi (48.38 ± 26.68 ng/dl) sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında (141.37 ± 41.96 ng/dl) ($P= 0.0001$) düşüktü. Fakat plazma osteopontin düzeyleri artmıştı (AMI: 250.47 ± 62.96 ng/dl, kontrol: 48.53 ± 41.98 ng/dl). Hs-CRP düzeyi yüksekti (9.2 ± 6.7 mg/L). Fetuin-A hs-CRP, killips, hipertansiyon, VKİ, WBC, yaş, Gensini skoru ile ters koreleydi (sırasıyla ; $r=-237$, $p<0.01$, $r=-239$, $p<0.01$, $r=302$, $p<0.00001$, $r=- 547$, $p<0.0001$, $r=-0.215$ $p<0.02$, $r=-235$, $p<0.05$, $r=-521$, $p<0.0001$). Fakat plazma osteopontin düzeyi ile hs-CRP ($r=0,004$, $p=0,968$) arasında korelasyon yoktu. Osteopontin hipertansiyon ($r=0,219$, $P=0,0001$), sigara kullanımı, ($r=0,350$, $p=0,0001$), yaş ($r= 0,177$, $p=0,036$), ve Gensini skoru ($r=192$, $p<0,04$) ile

pozitif koreleydi. Vücut kitle indeksi ile osteopontin arasında negatif korelasyon vardı ($r=-0,470$, $p=0,0001$).

Sonuç olarak bu çalışmadan elde ettiğimiz bulgulara göre AMI'lı hastalarda fetuin-A düzeyi daha düşüktür ve hastalığın şiddeti ile negatif koreledir. Ayrıca aynı hasta grubumuzda osteopontin düzeyi önemli derecede yüksektir ve KAH yaygınlığı ile pozitif ilişkilidir. Çalışmamız daha büyük çalışmalarla doğrulanması halinde düşük fetuin-A düzeyleri KAH şiddetinin, yüksek osteopontin düzeyleri ise KAH yaygınlığının bir göstergesi olarak kullanılabilir.

SUMMARY:

Background: Acute myocardial infarction (AMI) results from cessation of myocardial blood flow caused by thrombotic occlusion of a coronary artery. Observations of inflammatory cell infiltration in unstable coronary plaques suggest that inflammation may play an important role in the pathogenesis of AMI.

Fetuin-A, a member of the cystatin superfamily of cysteine protease inhibitors involved in vascular pathology and bone metabolism, has been reported to be reduced in patients with atherosclerosis and medial calcification related to end stage renal disease or dialysis, inflammation and malignancy. Osteopontin is an extracellular matrix protein also expressed in myocardium in response to necrotic injury and in experimental models of chronic heart failure.

The aim of this study is investigating the association of new blood parameters like osteopontin (matrix cellular protein), fetuin-A (inhibitor of calcification) besides traditional risk factors (lipid profil, diabetes, cigarette) with the left ventricular function, development of acute myocardial infarction, extent of coronary artery disease in patient who undergone percutaneous coronary intervention after ST-elevation acute myocardial infarction (STEMI).

Methods: 110 patients diagnosed with STEMI were recruited for the study. A sensitive and specific Elisa was developed to assay fetuin-A and osteopontin concentrations in plasma.

Results: In AMI patients, serum fetuin-A concentrations were decreased (48.38 ± 26.68 ng/dl, on admission) compared to healthy individuals (141.37 ± 41.96 ng/dl) ($P= 0.0001$) but plasma osteopontin levels was increased (acut MI: 250.47 ± 62.96 ng/dl, control: 48.53 ± 41.98 ng/dl). Hs-CRP was increased (9.2 ± 6.7 mg/L). Fetuin-A was inversely correlated with hs-CRP, killips, hypertension, body mass index, WBC, age, Gensini score (respectively ; $r=-237$, $p<0.01$, $r=-239$, $p<0.01$, $r=302$, $p<0.00001$, $r=-547$, $p<0.0001$, $r=-0.215$, $p<0.02$, $r=-235$, $p<0.05$, $r=-521$, $p<0.0001$). But there was no corellation between the levels of osteopotin and hs-CRP($r=0,004$, $p=0,968$). Osteopontin was positively correleated with hypertension ($r=0,219$, $P=0,0001$), smoker ($r=0,350$, $p=0,0001$), age ($r=0,177$, $p=0,036$), and Gensini score ($r=192$, $p<0,04$). There was a negative correlation between the body mass index and osteopontin levels. ($r=-0,470$, $p= 0,0001$).

Conclusions: According to the results of this study; fetuin-A level is decreased in the patient with AMI and negatively correlated with the extent of coronary atherosclerosis. Also osteopontin level is significantly increased and positively associated with the extent of coronary atherosclerosis in the same patient group. In case our study cofirms with larger studies, low-fetuin-A levels may be used as a marker of coronary arter disease severity and high osteopontin levels may be used as a marker of coronary arter disease extensivity.

KAYNAKLAR:

- 1.TEKHARF ÇALIŞMALARI; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Prof. Dr. Altan Onat, Prof. Dr. Vedat Sansoy, Prof. Dr. İnan Soydan, Prof. Dr. Lale Tokgözoğlu, Prof. Dr. Kamil Adalet. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi. Temmuz 2003, İstanbul
2. Saikku P, Mattila K, Nieminen MS. Serological evidence of an association of a novel Chlamydia, TWAR, with chronic coronary heart disease and acute myocardial infarction. Lancet 1988; 2: 983-86

3. Corti R, Fuster V , Badimon JJ. Pathogenetic concepts of acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2003;41(4 suppl S):7-14.
4. Harrison's Principles of Internal Medicine, Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. 15th Edition. Sayfa : 1377-1387
5. Hajjar DP, Haberland ME. Lipoprotein trafficking in vascular cells: molecular Trojan horses and cellular saboteurs. *J Biol Chem* 1997;272;22975-78 .
6. Inwald DP, McDowall A, Peters MJ Callard RE, Klein NJ . CD40 is constitutively expressed on platelets and provides a novel mechanism for platelet activation . *Circ Res* 2003;92:944-48
7. Mair J, Morandell D, Genser N, Lechleitner P, Dienstl F, Puschendorf B. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995;41:1266-72.
8. Martin GS, Becker BN, Schulman G. Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:1709-12
9. Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB. *Am J Clin Pathol* 1981 ;75(5):711-15.
10. Kontos MC, Anderson FP, Schmidt KA, Ornato JP, Tatum JL, Jesse RL. Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation. *Am J Cardiol* 1999;83:155- 58.
11. Killip T, Kimball JT. Treatment of myocardial infarction in a coronary care unit. A two year experience with 250 patients. *Am J Cardiol* 1967; 20: 457-67
12. Selhub J. Homocysteine metabolism. *Annu Rev Nutr.* 1999;19:217-46.
13. Futterman LG, Lemberg L. High-sensitivity C-reactive protein is the most effective prognostic measurement of acute coronary events. *Am J Crit Care.* 2002 ;11(5):482-6.

14. Denecke B, Gräber S, Schäfer C, Heiss A, Wöltje M, Jahnen-Dechent W. Tissue distribution and activity testing suggest a similar but not identical function of fetuin-b and fetuin-a. *Biochem J.* 2003; 376:135-45.
15. Yang F, Chen ZI, Bergeron JM, Cupples RL, Friedrichs E. Human alpha 2-HS-glycoprotein/bovine fetuin homologue in mice: identification and developmental regulation of the gene, *Biochim. Biophys. Acta* 1992; 1130(2) :149-56.
16. Ishikawa Y, Wu LN, Valhmu WB, Wuthier R.E. Fetuin and alpha 2-HS- glycoprotein induce alkaline phosphatase in epiphyseal growth plate chondrocytes. *J. Cell. Physiol* 1991; 149(2): 222-34
17. Yu C, Tsai M. Fetal fetuin selectively induces apoptosis in cancer cell lines and shows anti-cancer activity in tumor animal models. *Cancer Letters* 2001;166 :173-184
18. Mitchell GB, Clark ME, Caswell JL. Alterations in the bovine bronchoalveolar lavage proteome induced by dexamethasone. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 2007; 118 283–93
19. Kalabay L, Cseh K, Jakab L, Pozsonyi T, Benedek S, Fekete S, et al. Diagnostic value of the determination of serum alpha2- HS-glycoprotein, *Orv Hetil* 1992;133:1553– 4.
20. Westenfeld R, Schäfer C, Smeets R, Brandenburg V. M, Floege J, Ketteler M et al. Fetuin-A (AHSG) prevents extraosseous calcification induced by uraemia and phosphate challenge in mice *Nephrol Dial Transplant* 2007; 22: 1537–46
21. Moe SM, Reslerova M, Ketteler M, O'Neill K, Duan D, Koczman J et al. Role of calcification inhibitors in the pathogenesis of vascular calcification in chronic kidney disease. *Kidney Int.* 2005 ;67(6):2295-304
22. Mehrotra R, Westenfeld R, Christenson P, Budoff M, Ipp E, Takasu J et al. Serum fetuin-A in nondialyzed patients with diabetic nephropathy: relationship with coronary artery calcification. *Kidney Int.* 2005 Mar; 67(3): 1070-7

23. Honda H, Qureshi AR, Heimbürger O, Barany P, Wang K, Pecoits-Filho R et al. Serum albumin, C-reactive protein, interleukin 6, and fetuin A as predictors of malnutrition, cardiovascular disease, and mortality in patients with ESRD. *Am J Kidney Dis.* 2006;47(1):139-48.
24. Mori K, Emoto M, Araki T, Yokoyama H, Teramura M, Lee E. Association of serum fetuin-A with carotid arterial stiffness *Clinical Endocrinology* 2007; 66: 246–50
25. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Association of fetuin-A with mitral annular calcification and aortic stenosis among persons with coronary heart disease: data from the Heart and Soul Study. *Circulation.* 2007;119:2533–39.
26. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease—data from the heart and soul study *Nephrol Dial Transplant* 2006;21: 2144–51
27. Hermans MM, Brandenburg V, Ketteler M, Koman JP, von der Sande FM, Gladziwa U et al. Study on the relationship of serum fetuin-A concentration with aortic stiffness in patients on dialysis. *Nephrol Dial Transplant* 2006;21:1293–9.
28. Ix JH, Chertow GM, Shlipak MG, Brandenburg VM, Ketteler M, Whooley MA. Fetuin-A and kidney function in persons with coronary artery disease: data from the Heart and Soul Study. *Nephrol Dial Transplant.* 2006;21:2144 –51.
29. Mathews ST, Rakhade S, Zhou XH, Parker GC, Coscina DV, Grunberger G. Fetuin-null mice are protected against obesity and insulin resistance associated with aging. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006;350(2): 437–43.
30. Denhardt DT, Guo X Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J* 1993;7:1475–82
31. Chabas D, Baranzini SE, Mitchell D, Bernard CC, Rittling SR, Denhardt DT. The influence of the proinflammatory cytokine, osteopontin, on autoimmune demyelinating disease. *Science* 2001; 294:1731–35

32. Ohshima S, Yamaguchi N, Nishioka K, Mima T, Ishii T, Umeshita-Sasai M et al. Enhanced local production of osteopontin in rheumatoid joints. *J Rheumatol* . 2002; 29(10):2061–67
33. Chiba S, Rashid MM, Okamoto H, Shiraiwa H, Kon S, Maeda M et al. The role of osteopontin in the development of granulomatous lesions in lung. *Microbiol Immunol* 2000; 44(4):319–32
34. Young MF, Kerr JM, Termine JD, Wewer UM, Wang MG, McBride OW et al. cDNA cloning, mRNA distribution and heterogeneity, chromosomal location, and RFLP analysis of human osteopontin (OPN). *Genomics* 1990;7(4):491–502.
35. Liaw L, Lombardi DM, Almeida MM, Schwartz SM, deBlois D, Giachelli CM Neutralizing antibodies directed against osteopontin inhibit rat carotid neointimal thickening after endothelial denudation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1997;17:188–93.
36. Matsui Y, Rittling SR, Okamoto H, Inobe M, Jia N, Shimizu T et al. Osteopontin deficiency attenuates atherosclerosis in female apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23(6):1029–34
37. Giachelli CM, Lombar D, Johnson RJ, Murry CE, Almeida M. Evidence for a role of osteopontin in macrophage in response to pathological stimuli in vivo. *Am J Pathol* 1998;152:353– 8.
38. Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM. Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques *J Clin Invest* 1993;92:1686-96
39. O'Brien ER, Garvin MR, Stewart DK, Hinohara T, Simpson JB, Schwartz SM et al. Osteopontin is synthesized by macrophage, smooth muscle, and endothelial cells in primary and restenotic human coronary atherosclerotic plaques. *Arterioscler Thromb* 1994;14: 1648–65
40. O'Brien KD, Kuusisto J, Reichenbach DD, Ferguson M, Giachelli C, Alpers CE et al. Osteopontin is expressed in human aortic valvular lesions. *Circulation* 1995;92:2163–21

41. Xie Z, Singh M, Singh K Osteopontin modulates myocardial hypertrophy in response to chronic pressure overload in mice. *Hypertension* 2004;44:826–31
42. Stawowy P, Blaschke F, Pfautsch P, Goetze S, Lippek F, Wollert-Wulf B et al. Increased myocardial expression of osteopontin in patients with advanced heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002;4:139–146
43. Satoh M, Nakamura M, Akatsu T, Shimoda Y, Segawa I, Hiramori K. Myocardial osteopontin expression is associated with collagen fibrillogenesis in human dilated cardiomyopathy. *Eur J Heart Fail* 2005;7:755–762
44. Speer MY, McKee MD, Guldborg RE, Liaw L, Yang HY, Tung E et al. Inactivation of the osteopontin gene enhances vascular calcification of matrix Gla protein-deficient mice: evidence for osteopontin as an inducible inhibitor of vascular calcification in vivo. *J Exp Med* 2002;196(8):1047–1055
45. Pass HI, Lott D, Lonardo F, Harbut M, Liu Z, Tang N et al. Asbestos exposure, pleural mesothelioma, and serum osteopontin levels. *N Engl J Med* 2005;353(15):1564–73.
46. Kim JH, Skates SJ, Uede T, Wong KK, Schorge JO, Feltmate CM et al. Osteopontin as a potential diagnostic biomarker for ovarian cancer. *JAMA* 2002;287:1671–9
47. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, et al. The seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation and treatment of high blood pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-72.
48. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GR. ACC/AHA/ASE Guideline Update for the Clinical Application of Echocardiography 2003

49. De Sutter J, De Buyzere M, Gheeraert P, Van de Wiele C, Voet J, De Pauw M. Fibrinogen and C-reactive protein on admission as markers of final infarct size after primary angioplasty for acute myocardial infarction. *Atherosclerosis*. 2001;157(1):189-96
50. Takihara KY, Ihara Y, Ogata A, Yoshizaki K, Azuma J, Kishimoto T. Hypoxic stress induces cardiac myocyte-derived interleukin-6. *Circulation* 1995;91:1520-4.
51. Kukielka GL, Smith CW, Manning AM, Youker KA, Michael LH, Entman ML. Induction of interleukin-6 synthesis in the myocardium: potential role on postreperfusion inflammatory injury. *Circulation* 1995;92:1866-75.
52. Kushner I, Broder ML, Karp D. Control of the acute phase response. Serum C-reactive protein kinetics after acute myocardial infarction. *J Clin Invest* 1978;61:235-42.
53. Tziakas DN, Chalikias GK, Kaski JC, Kekes A, Hatzinikolaou EI, Stakos DA, et al. Inflammatory and anti-inflammatory variable clusters and risk prediction in acute coronary syndrome patients: a factor analysis approach. *Atherosclerosis* 2007;193(1):196-203.
54. Wang H, Zhang M, Bianchi M, Sherry B, Sama A, Tracey KJ. Fetuin opsonizes cationic macrophage deactivating molecules. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998;95:14429-34
55. Kelly RA, Smith TW. Cytokines and cardiac contractile function. *Circulation* 1997;95(4):778-81
56. Ombrellino M, Wang H, Yhang M, Vishnubhakat J, Frazier A, Scher LA et al. Fetuin, a negative acute phase protein, attenuates TNF synthesis and the innate inflammatory response to carrageenan. *Shock* 2001;15(3):181-5
57. Lim P, Collet JP, Moutereau S, Guigui N, Mitchell-Heggs L, Loric S et al. Fetuin-A is an independent predictor of death after ST-elevation myocardial infarction. *Clin Chem*. 2007;53(10):1835-40.

58. Merx MV, Schäver C, Westenfeld R, Branderburg V, Hidajat S, Weber C et al Myocardial stiffness, cardiac remodeling, and diastolic dysfunction in calcification-prone fetuin-A-deficient mice. *J Am Soc Nephrol* 2005;16:3357:-64
59. Murry CE, Giachelli CM, Schwartz SM, Vracko R. Macrophages express osteopontin during repair of myocardial necrosis. *Am J Pathol* 1994; 145: 1450– 62.
60. Coskun S, Atalar E, Ozturk E, Yavuz B, Ozer N, Goker H. Plasma osteopontin levels are elevated in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Natl Med Assoc.* 2006;98(11):1746-50.
61. Collins AR, Schnee J, Wang W, Kim S, Fishbein MC, Bruemmer D. Osteopontin Modulates Angiotensin II Induced Fibrosis in the Intact Murine Heart *JACC* 2004; 4: 1698–705.
62. Trueblood NA, Xie Z, Communal C, Sam F, Ngay S, Liaw L et al. Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin. *Circ Res* 2001;88(10):1080 –7
63. Xie Z, Singh M, Siwik DA, Joyner WL, Singh K. Osteopontin inhibits IL-1beta-stimulated increases in matrix metalloproteinase activity in adult rat cardiac fibroblasts: role of protein kinase C-zeta. *J Biol Chem* 2003;278:48546–552
64. Xie Z, Singh M, Singh K ERK1/2 and JNKs, but not p38 kinase, are involved in reactive oxygen species-mediated induction of osteopontin gene expression by angiotensin II and interleukin-1beta in adult rat cardiac fibroblasts. *J Cell Physiol* 2004;198(3):399–407
65. Suezawa C, Kusachi S, Murakami M, Toeda K, Hirohata S, Nakamura K et al. Time-dependent changes in plasma osteopontin levels in patients with anterior-wall acute myocardial infarction after successful reperfusion: Correlation with left-ventricular volume and function. *J Lab Clin Med* 2005;145:33-40

66. Zhao X, Johnson JN, Singh K, Singh M. Impairment of myocardial angiogenic response in the absence of osteopontin. *Microcirculation* 2007;14(3):233-240 .
67. Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, Takahashi R, Kusuhara M, Nakamura H et al. Plasma osteopontin levels are associated with the presence and the extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis* 2003;170(2):333-37
68. Minoretti P, Falcone C, Calcagnino M, Emanuele E, Buzzi M, Coen E et al. Prognostic significance of plasma osteopontin levels in patients with chronic stable angina *European Heart Journal* 2006;27(7):802-7

XI. TEŞEKKÜR

Yetişmemde büyük emeği ve fedakarlığı olan annem ve babama, Uzmanlık eğitimim boyunca ve tez hazırlanmasında destek ve değerli katkılarını esirgemeyen tez danışman hocam **Prof. Dr. Mehmet Sıddık Ülgen**'e ve **Uzman Dr Mehmet Kayrak**'a, Uzmanlık eğitimim boyunca gösterdikleri yakın ilgi ve destekten dolayı, birlikte çalışmaktan onur duyduğum tüm hocalarıma, asistan arkadaşlarıma, hemşire ve personele, Anabilim Dalı Başkanımız **Prof. Dr Hasan Gök**'in şahsında teşekkürü bir borç bilirim.