



T.C

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

**ACİL SERVİSTE AKUT KORONER SENDROM TANISI KONULAN
HASTALARDA YAŞ İLE SERUM PARAOKSONAZ/ARİLESTERAZ
AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

Dr. Begüm Calp

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Acil Tıp Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Bahadır Taşlıdere

İSTANBUL- EYLÜL 2022



T.C

BEZMÎÂLEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSTE AKUT KORONER SENDROM TANISI KONULAN
HASTALARDA YAŞ İLE SERUM PARAOKSONAZ/ARİLESTERAZ
AKTİVİTESİ ARASINDAKİ İLİŞKİNİN KARŞILAŞTIRILMASI

Dr. Begüm Calp

TIPTA UZMANLIK TEZİ

Acil Tıp Anabilim Dalı

Tez Danışmanı: Dr. Öğretim Üyesi Bahadır Taşlıdere

Bu tez, Bezmîâlem Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri birimi tarafından
20200201 kodlu proje ile desteklenmiştir.

İSTANBUL- EYLÜL 2022

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi, Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nın tıpta uzmanlık öğrencisi Begüm Calp, ilgili yönetmeliklerin belirlediği gerekli tüm şartları yerine getirdikten sonra hazırladığı “Acil Serviste Akut Koroner Sendrom Tanısı Konulan Hastalarda Yaş ile Serum Paraoksonaz/Arilesteraz Aktivitesi Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması” başlıklı tezini aşağıda imzaları olan jüri önünde başarı ile sunmuştur.

Tez Danışmanı : Dr. Öğr. Üyesi Bahadır Taşlıdere

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

Jüri Üyeleri : Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ

Bezmialem Vakıf Üniversitesi

: Doç. Dr. Bedia GÜLEN

Medipol Üniversitesi

Teslim Tarihi: 26/09/2022

Savunma Tarihi: 27/09/2022

BEYAN FORMU

Uzmanlık tezi olarak sunduğum “Acil Serviste Akut Koroner Sendrom Tanısı Konulan Hastalarda Yaş ile Serum Paraoksonaz/Arilesteraz Aktivitesi Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması” başlıklı bu çalışmayı baştan sona kadar danışmanım Dr. Öğretim Üyesi Bahadır Taşlıdere’nin sorumluluğunda tamamladığımı, tezin planlanmasından yazımına kadar hiçbir aşamasında etik dışı davranışımın olmadığını, tezdeki bütün bilgileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, tez çalışmasıyla elde edilmeyen bütün bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi ve bu kaynakları kaynakçada eksiksiz gösterdiğimi, tez çalışması ve yazımı sırasında patent ve telif haklarını ihlal edici bir davranışımın olmadığını ve aksinin ortaya çıkması durumunda her türlü yasal sonucu kabul ettiğimi beyan ederim.

Dr. Begüm Calp

TEŞEKKÜR

Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda "Acil Serviste Akut Koroner Sendrom Tanısı Konulan Hastalarda Yaş ile Serum Paraoksonaz/Arilesteraz Aktivitesi Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması" adlı ve BVU Bilimsel Araştırma Projeleri Komisyonu desteğiyle gerçekleştirilmiş olan 20200201 proje numaralı tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimimde çok büyük emekleri geçen, ilgi ve desteklerini esirgemeyen tüm saygıdeğer hocalarıma teşekkürü borç bilirim.

Gerek teorik gerek pratik anlamda engin bilgi ve beceri birikimleriyle acil hekimliğini öğrenmemde büyük emekleri olan ve mesleğimi sevdiren, anabilim dalı başkanımız değerli hocam Sayın Doç. Dr. Ertan SÖNMEZ'e, akademik bilgi birikimi ile her daim hayranlıkla örnek aldığım, sadece hoca değil aynı zamanda bir ağabey gibi desteğini sürekli hissettiğim tez danışmanım Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bahadır TAŞLIDERE'ye, asistanlığımın ilk gününden beri hem akademik hem de manevi anlamda sürekli yanımda olan, insani değerlerin öncelikli olduğunu ve zorluklar karşısında güçlü durmayı öğreten, örnek aldığım sevgili hocam Sayın Doç.Dr. Bedia GÜLEN'e, tezimin gerçekleştirilmesinde destek olan ve bilime olan katkısıyla bana ışık tutan Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Şahabettin SELEK'e şükranlarımı ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzun asistanlık sürecinde zorlu zamanların üstesinden hep birlikte geldiğimiz ve tez çalışmamda yardımcı olan tüm değerli asistan arkadaşlarıma ve keyifle çalıştığım meslektaşlarıma teşekkür ederim.

Tez çalışmamda ve uzmanlık eğitimim süresince acil tıp kliniğinde birlikte çalışmaktan keyif aldığım kıymetli hemşirelere, sekreterlere, teknisyenlere ve tüm personele yardım ve desteklerinden ötürü teşekkür ederim.

BVU hastanesine başvurup projeye katılmayı kabul eden hastalara ve gönüllülere teşekkür ederim.

Bu tezimi, hayatta olsalardı ve onlara okusaydım çok gurur duyacak olan dedem Doç. Dr. Hüseyin Necmettin ÜLKER'e, anneannem Op. Dr. Aybikem ÜLKER'e ve dayım Uzm. Dr. Ateş ÜLKER'e adıyorum. Bugünlere gelmemde büyük emekleri olan kaybettiğim büyüklerimden kalan ışık parçaları, ideallerimin peşinden koştuğum bu zorlu süreçte yolumu aydınlatmaya devam ediyorum.

Hekimlik mesleğinin ne kadar onurlu ve yüce olduğunu her daim vurgulayan, bu zor süreçte karşılıksız emek sarf ederek bana güç veren; hayat boyu varlığını, sevgisini ve desteğini arkamda hissettiğim; beni yetiştiren çok sevgili annem Uzm. Dr. Güneş ÜLKER'e minnettarlığımı ve teşekkürlerimi sunarım. Değerli babam Uzm. Dr. Mehmet Şükrü CALP'e desteklerinden ötürü teşekkürü borç bilirim.

Doğduğumdan beri hayatımın her alanında olduğu gibi asistanlık ve tez yazım sürecinde gerek manevi yönüyle gerek mesleki bilgi birikimiyle bana yardımcı olan sevgili teyzem Uzm. Dr. Türkeş ÜLKER'e teşekkür ederim.

Varlığıyla bana güç veren, moral kaynağım biricik oğlum Ata Kemal SAKİN'e sonsuz sevgimi ve minnettarlığımı bildiririm.

Dr. Begüm CALP

İÇİNDEKİLER

SAYFA

BEYAN FORMU.....	iii
TEŞEKKÜR.....	iv
İÇİNDEKİLER.....	vi
KISALTMALAR.....	ix
GRAFİKLER ŞEKİLLER TABLOLAR DİZİNİ.....	xiii
ÖZET.....	xv
1.GİRİŞ VE AMAÇ.....	21
2. GENEL BİLGİLER.....	23
2.1. Ateroskleroz.....	23
2.1.1. Normal arter duvarı.....	23
2.1.2. Endotel disfonksiyonu ve enflamasyon.....	24
2.1.3. Aterosklerotik lezyonlar ve plak rüptürü.....	25
2.2. Koroner Arter Hastalığı.....	27
2.3. Akut Koroner Sendrom Epidemiyolojisi.....	28
2.3.1. Akut koroner sendrom insidans ve prevelansı.....	29
2.3.2. Risk faktörleri.....	30
2.3.2.1. Yaş ve cinsiyet.....	31
2.3.2.2. Aile öyküsü ve genetik.....	32
2.3.2.3. Hipertansiyon.....	34
2.3.2.4. Diyabet.....	35
2.3.2.5. Dislipidemi.....	35

2.3.2.6. Sigara.....	38
2.3.2.7. Obezite, fiziksel inaktivite, diyet.....	39
2.3.3. Akut koroner sendrom türleri.....	41
2.3.3.1. ST elevasyonu olan miyokard enfarktüsü (STEMI).....	42
2.3.3.2. ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI).....	42
2.3.3.3. Anstabil anjina pectoris (USAP).....	42
2.3.4. Akut koroner sendrom tanısı.....	43
2.3.4.1. Hikâye ve fizik muayene bulguları.....	43
2.3.4.2. Elektrokardiyogram.....	45
2.3.4.3. Biyobelirteçler.....	47
2.3.4.3.1. Aspartat aminotransferaz(AST) ve laktat dehidrogenaz(LDH)....	48
2.3.4.3.2. Kreatin kinaz (CK) ve MB izoenzimi (CK-MB).....	48
2.3.4.3.3. Miyozin bağlayıcı protein C ve kopeptin.....	49
2.3.4.3.4. Yüksek hassasiyetli troponinler.....	49
2.3.4.4. Görüntüleme.....	51
2.3.4.4.1. Transtorasik ekokardiyografi.....	51
2.3.4.4.2. Kardiyak MR.....	52
2.3.4.4.3. Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi.....	52
2.3.4.4.4. SPECT.....	52
2.3.4.4.5. Akciğer grafisi ve toraks BT.....	53
2.3.5. Akut koroner sendrom prognoz ve risk sınıflaması.....	53
2.3.6. Akut koroner sendrom ve oksidatif stres.....	55
2.4. Paraoksonaz /Ariesteraz (PON 1).....	58
2.4.1. PON1 genetik polimorfizm ve fenotipik dağılım.....	59

2.4.2. PON1 aktivitesini etkileyen etmenler.....	60
2.4.3. PON1 ve hastalıklarla ilişkisi.....	60
3. GEREÇ ve YÖNTEM.....	63
3.1. Hasta Seçimi.....	64
3.2. Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü.....	66
3.3. Rutin Biyokimya Tetkikleri.....	67
3.4. İstatistiksel analiz.....	67
4. BULGULAR.....	69
4.1. PON1 Enzim Aktivitesine Göre Bulgular.....	74
4.2. PON1 Fenotipine Göre Bulgular.....	76
5. TARTIŞMA.....	81
6. SONUÇ.....	88
7. KAYNAKLAR.....	89
8. ÖZGEÇMİŞ.....	104
8.1. Kişisel Bilgiler.....	104
8.2. Eğitim.....	104
8.3. Akademik Deneyim.....	104
8.4. Son Beş Yıldaki Önemli Yayınlar.....	105
9. EKLER.....	106
9.1. EK-1: Etik Kurul Kararına İlişkin Belgeler.....	106

KISALTMALAR

ACE: Anjiotensin dönüştürücü enzim

AHA: Amerikan Kalp Derneği

AKS: Akut koroner sendrom

AMI: Akut miyokard enfarktüsü

Apo A: Apolipoprotein A

Apo B: Apolipoprotein B

Apo E: Apolipoprotein E

ARB: Anjiyotensin 2 reseptör blokerleri

AST: Aspartat amino transferaz

BGT: Bozulmuş glikoz toleransı

BNP: B-Tipi natriüretik peptid

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CCB: Kalsiyum kanal blokeri

CCTA: Coronary computed tomography angiography

CK: Kreatin kinaz

CK-MB: Kreatin kinaz-kas beyin

CRP: C Reaktif Protein

DM: Diabetes Mellitus

EKG: Elektrokardiyogram

EPC: Endotelyal progenitor hücre

ESC: European Society of Cardiology

FH: Hiperkolesterolemi

GDF-15: Büyüme farklılaşma faktörü-15

GFR: Glomerüler filtrasyon hızı

GRACE: Global Registry of Acute Coronary Events

H₂O₂: Hidrojen peroksit

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

h-FABP : Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein

HİS: Hastane İşletim Sistemi

HOCl: Hipokloröz asit

hs-cTn: Yüksek hassasiyetli kardiyak troponin

HT: Hipertansiyon

ICA: İnvaziv koroner anjiyografi

ICAM-1: İntersellüler adezyon molekülü-1

IDL: Ara yoğunluklu lipoproteinler

IVCD: İntraventriküler ileti gecikmesi

İKH: İskemik kalp hastalığı

KAH: Koroner arter hastalığı

KKH: Koroner kalp hastalığı

KKS: Kronik koroner sendrom

KKY: Konjestif kalp yetmezliği

KOAH: Kronik obstrüktif akciğer hastalığı

KV: Kardiyovasküler

KVH: Kardiyovasküler Hastalık

LBBB: Sol dal bloğu

LCAT: Lesitin kolesterol açıltransferaz

LDH: Laktat dehidrogenaz

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

Lp(a): Lipoprotein a

LV: Sol ventrikül

LVH: Sol ventrikül hipertrofisi

MACE: Majör advers kardiyak olay

MI: Miyokard enfarktüsü

MMP: Matris metalloproteinazlar

MPO: Miyeloperoksidaz

NCEP: Ulusal Kolesterol Eğitim Programı

NET: Nötrofil ekstraselüler tuzak

NO: Nitrik oksit

NSTE-AKS: ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom

NSTEMI: ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü

OAD: Oral antidiyabetik

Ox-LDL: Oksitlenmiş düşük dansiteli lipoprotein

PAF-AH: Trombosit aktive edici faktör asetil hidrolaz

PCI: Perkutan koroner girişim

PGI2: Prostatiklin

PON1: Paraoksonaz/Arilesteraz

RBBB: Sağ dal bloğu

RCT: Revers kolesterol transportu

SLE: Sistemik lupus eritematozus

SPECT: Single-Photon Emission Computerized Tomography

STEMI: ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü

TEKHARF: Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması

TG: Trigliserid

TK: Total kolesterol

TTE: Transtorasik ekokardiyografi

USAP: Unstabil anjina pektoris

VCAM-I: Vasküler hücre adezyon molekülü-l

VF: Ventriküler fibrilasyon

VKİ: Vücut kitle indeksi

VLDL: Çok düşük yoğunluklu lipoprotein

YBÜ: Yoğun bakım ünitesi

GRAFİKLER, ŞEKİLLER ve TABLOLAR DİZİNİ

Grafik 2.1: TEKHARF Çalışması 2007/08 Yılları Tarama Örnekleminde Koroner Hastalarında Yaş Dağılımı

Grafik 2.2: Sistolik Kan Basıncına ve Diğer Risk Faktörlerinin Belirtilen Seviyelerine Göre 5 Yılda Kümülatif Mutlak KVH Riski

Şekil 2.1: Normal Arter Duvarı

Şekil 2.2: AHA Tarafından Yayınlanan My Life Check-Life's Simple 7.

Şekil 2.3: Avrupa Kardiyoloji Topluluğu'nun 0h/1h Algoritması Kullanılırken Kan Alma Zamanları ve Klinik Kararlar

Şekil 3.1: Hasta Seçimi Akış Şeması

Şekil 3.2: PON1'in Substrat Olarak Paraokson ve Fenilasetatı Kullanığı Kataliz Reaksiyonları

Şekil 4.1: Hasta Grubunda Paraoksonaz ile Troponin Düzeyi Arasındaki İlişki

Şekil 4.2: Hasta Grubunda Aril Esteraz ile Troponin Düzeyi Arasındaki İlişki

Şekil 4.3: Hasta Grubundaki PON1 Enziminin Fenotipik Dağılımı

Tablo 2.1: Amerikan Kalp Derneği aterosklerotik lezyon sınıflandırması

Tablo 2.2: Koroner hastalık için yayınlanmış lokuslar için CARDIOGRAM'da ilişki kanıtı

Tablo 2.3: Türklerde koroner olayları çok değişkenli Cox regresyon analiziyle öngörme

Tablo 2.4: Göğüs ağrısı olan hastalarda ayırıcı tanı

Tablo 2.5: GRACE risk skorlaması hastane içi ölüm ve taburculuktan 6 ay içinde ölüm oranları

Tablo 2.6: HEART Skoru

Tablo 4.1: Grupların demografik özellikleri

Tablo 4.2: Grupların klinik özellikleri

Tablo 4.3: 50 Yaş üstü ve altı olan hasta gruplarının paraoksonaz ve aril esteraz karşılaştırması

Tablo 4.4: 50 Yaş altı hasta ve kontrol grupları arasında paraoksonaz ve arilesteraz karşılaştırılması

Tablo 4.5: Hasta grubunda arilesteraz ve paraoksonaz düzeylerinin sigara kullanımıyla ilişkisi

Tablo 4.6: Hasta grubunda arilesteraz ve paraoksonaz düzeylerinin antiagregan tedavi kullanımıyla ilişkisi

Tablo 4.7: Kontrol ve hasta gruplarının fenotipik dağılımı

Tablo 4.8: Hasta grubunda hastalıklı damar sayısına göre fenotipik dağılım

Tablo 4.9: Hasta grubunda fenotipik özelliklere göre demografik bulgular

Tablo 4.10: Hasta grubunda fenotipik özelliklere göre laboratuvar bulguları

**ACİL SERVİSTE AKUT KORONER SENDROM TANISI
KONULAN HASTALARDA YAŞ İLE SERUM
PARAOKSONAZ/ARİLESTERAZ AKTİVİTESİ ARASINDAKİ
İLİŞKİNİN KARŞILAŞTIRILMASI**

ÖZET

Giriş ve Amaç: Modifiye edilebilir bir risk faktörü olan HDL kolesterol, tıkaçıcı plakların oluşumunun önlenmesinde rol almakta ve antioksidan özelliği paraoksonaz enzimine atfedilmektedir. HDL kolesterole bağımlı olan paraoksonaz/arilesteraz (PON1)'in, LDL kolesterolün oksidasyonunu önleyen antioksidan ve ateroprotektif etkisiyle KAH'deki etkileri yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Birçok hastalıkta biyomarker olan PON1 aktivitesinin aterosklerotik hastalıklarda ve yaşlanmayla birlikte azaldığı belirtilmiştir. Halihazırda yaşlanmayla birlikte azalan PON1 enzim aktivitesinin AKS hastalarında ve sağlıklı gönüllülerde yaş gruplarına ayrılarak karşılaştırılması daha önce çalışılmamıştır. Biz bu çalışmamızda özellikle 50 yaş altı genç popülasyondaki bireyleri hedef aldık. Acil servise başvuran AKS tanısı olan hastaları ve sağlıklı gönüllüleri karşılaştırarak, akut miyokard enfarktüsü ile PON1 enzim aktivitesi ve fenotipleri arasındaki ilişkiyi araştırdık. Böylece bu enzim aktivitesinin, AKS tanı, tedavi ve prognozunda kullanılmasının yanı sıra, bir tarama testi olarak etkisinin araştırılmasında yapılacak yeni çalışmalara ışık tutmayı amaçladık.

Gereç ve yöntem: Çalışmaya Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Ekim 2019 – Kasım 2020 tarihleri arasında göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran ve AKS ön tanısı ile acil kırmızı alanda değerlendirilen 18 yaşından büyük 215 hasta ve herhangi bir ilaç kullanmayan sağlıklı 80 gönüllü alınmıştır. Prospektif olarak tasarlanan çalışmada dahil olma kriterlerini sağlayan ve KAH tanısı anjiyografi ile >%50 stenoz ya da total oklüzyon olarak kanıtlanmış 118 hasta ve 80 kontrol grubu verileri not edilerek karşılaştırıldı. AKS düşünülen hastalardan çekilen ilk elektrokardiyografi sonrası tedavi başlamadan önce alınan kan örneklerinden rutin tetkikler, lipid paneli, PON1 enzim aktivitesi ve fenotip dağılımı çalışıldı. Hastalarda yaş, cinsiyet, koroner anjiyografi öyküsü, kardiyak by-pass operasyon öyküsü, aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, sigara kullanımı değerlendirildi ve demografik veriler formuna not edildi. Tüm veri analizleri Windows v.22 için SPSS

(IBM, Armonk, NY, Amerika Birleşik Devletleri) istatistik paketi kullanılarak yapıldı ve istatistiksel anlamlılık $p<0.05$ olarak belirlendi.

Bulgular: Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran 216 hastanın 118'i çalışmaya uygun kabul edildi. AKS ön tanısı ile koroner YBÜ yatışı yapılan ve KAH tanısı koroner anjiyo ile kanıtlanmış 118 hastanın ve 80 sağlıklı gönüllünün verileri incelendi. Hasta grubunun 25'i (%21.2) kadın, 93'ü (%78.8) erkekti ve yaş ortalaması 58.61 ± 11.31 olarak hesaplandı. Sağlıklı grubun 29'u (%36.3) kadın, 61'i (%63.7) erkekti ve ortalama yaş 49.98 ± 12.14 olarak saptandı. Her iki grup yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (sırasıyla $p<0.001$, $p=0.020$). Hasta ve sağlıklı gönüllülerin PON1 enzim aktivitesi olarak paraoksonaz ve arilesteraz medyan değerleri kıyaslanmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Hastalar 50 yaş altı (A grubu) ve 50 yaş ve üstü (B grubu) olarak iki gruba ayrıldı. PON1 aktivitesinin paraoksonaz ve arilesteraz medyan değerleri hesaplanarak yaşla kıyaslanmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). 50 yaşından genç olan 26 hasta ve 47 sağlıklı gönüllünün PON1 aktivitesi karşılaştırılmış ancak önemli fark saptanmamıştır ($p>0.05$). Her iki grupta LDL düzeyi kıyaslandığında hasta grubunda ortalama 141.74 ± 36.46 mg/dL, kontrol grubunda ortalama 130.91 ± 33.49 mg/dL olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmıştır ($p=0.037$). Hasta ve kontrol gruplarının PON'in üç ayrı fenotip dağılımı incelendiğinde, fenotip1 (PON1₁₉₂QQ) en çok bulunan fenotiptir [hasta grubunda $n=41$ (%34.7), kontrol grubunda 39 (%48.8)]. Ancak fenotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Hasta grubundaki tıkalı damar sayısı (tek damar $n=65$, çift damar $n=28$, üç damar $n=25$) ile fenotipik dağılım incelendi ve gruplar arası karşılaştırmada anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). Fenotip1'de %95.1 oranında, fenotip2'de %70 oranında, fenotip3'de %63.6 oranında 50 yaş üstünde hasta sayısı saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.006$).

Sonuç: Akut koroner sendromda PON1 enzim aktivitesinin incelendiği çalışmamızda, 50 yaşından genç hasta ve sağlıklı grubunda PON1 enzim aktivitesi karşılaştırıldı. Buna göre, yaşlılık durumunun paraoksonaz/arilesteraz aktivitesini etkilemediği izlenmiştir. Ayrıca çalışmamızda PON1 enziminin Q/R polimorfizmi incelenmiş olup, fenotip dağılımında ve KAH şiddetinde anlamlı bulguya rastlanılmamıştır. R-alelinin lipid oksidasyonuna karşı iyi koruma sağlamadığı yapılan

alışmalarla gösterilmiştir. Çalışmamızdaki 50 yaş üstü AKS hastalarında fenotip dağılımında elde edilen anlamlı sonuca göre, RR fenotipi genç yaşta ateroskleroza yatkınlığı göstermektedir ancak tek başına bunu kanıtlar nitelikte değildir. PON1 enzim aktivitesi ve genotip dağılımının AKS tanısını koymada ve risk sınıflandırılmasında işlevselliğine veya aterosklerozla olan ilişkisine ait belirgin bir kanıt saptanmamıştır.

Anahtar Kelimeler: Paraoksonaz, Arilesteraz, Akut Koroner Sendrom, PON, Yaş



COMPARISON OF THE RELATIONSHIP BETWEEN AGE AND SERUM PARAOXONASE /ARYLESTERASE ACTIVITY OF PATIENTS DIAGNOSED WITH ACUTE CORONARY SYNDROME IN EMERGENCY DEPARTMENT

SUMMARY

Introduction and Objective: HDL cholesterol, which is a modifiable risk factor, is involved in prevention of formation of occlusive plaques and its antioxidant property is attributed to paraoxonase enzyme. Studies have proven the antioxidant and atheroprotective effects of paraoxonase/arylesterase (PON1), which is dependent on HDL cholesterol, preventing oxidation of LDL cholesterol and the effects of this enzyme in coronary artery disease (CAD). It has been reported that PON1 activity, which is a biomarker in many diseases, decreases in atherosclerotic diseases and with aging. Activity of PON1, which decreases with increasing age, has not yet been compared between acute coronary syndrome (ACS) patients and healthy volunteers in different age groups. In this study, we specifically targeted individuals in the young age group below 50 years of age. We investigated the relationship between acute myocardial infarction and PON1 activity and its phenotypes by comparing patients with a diagnosis of ACS presenting to emergency department and healthy volunteers. Thus, we aimed to shed light on further studies that will investigate if PON1 could be used in the diagnosis, treatment and prognosis of ACS and the efficiency of PON1 as a screening test.

Material and Method: Two hundred fifteen patients aged above 18 years who presented to Bezmialem Vakıf University, Faculty of Medicine, Emergency Department between October 2019 – November 2020 with chest pain and who were evaluated at emergency red area with a prediagnosis of ACS and 80 healthy volunteers who were not using any medication, were included in the study. In this prospectively designed study, the data of 118 patients who met the inclusion criteria and whose CAD was proven with angiography as >50% stenosis or total occlusion and 80 controls were noted and compared. Before initiating treatment after the first electrocardiogram in the patients who were suspected of having ACS, blood samples were obtained. Routine

biochemistry tests, lipid profile and PON1 enzyme activity and phenotype distribution were studied in the blood samples obtained from the healthy volunteers and patients. The patients' ages, sexes, histories of coronary angiography, histories of cardiac bypass operation, familial histories, comorbidities, medications used and smoking states were evaluated and noted on the demographic data form. All data analyses were performed using SPSS 21.0 and MedCalc package programs and a p value of <0,05 was considered statistically significant.

Results: Of the 216 patients who presented to the emergency department with chest pain, 118 were considered eligible for the study. The data of 118 patients, who presented to emergency department with chest pain, hospitalized in coronary ICU with a prediagnosis of ACS and whose CAD was proven with coronary angiography, and the data of 80 healthy controls were examined. In the study population, 25 (21.2%) patients were female and 93 (78.8%) were male. The mean age of the patient group was calculated to be 58.61 ± 11.31 years. In the healthy group, 29 subjects were female (36.3%) and 61 (63.7%) were male. The mean age of the volunteers was found to be 49.98 ± 12.14 years. A statistically significant difference was found between the two groups in terms of age and sex ($p < 0.001$, $p = 0.020$, respectively). The median paraoxonase and arylesterase levels were compared between the patients and healthy controls to evaluate PON1 enzyme activity and a statistically significant difference was not found ($p > 0.05$). In the patient group, a correlation was not observed between the paraoxonase and arylesterase levels and troponin. The patients were divided into two groups as under 50 years old (group A) and over 50 years old (group B). PON1 activity was evaluated according to the age groups, the median paraoxonase and arylestease values were compared and a statistically significant difference could not be found ($p > 0.05$). PON1 activities were compared between 26 patients and 47 healthy control who were aged below 50 years and a significant difference could not be found ($p > 0.05$). The mean LDL level was found to be 141.74 ± 36.46 mg/dL in the patient group and 130.91 ± 33.49 mg/dL in the control group and the difference was found to be statistically significant ($p = 0.037$). When three different phenotypes of PON1 were examined in the patient and control groups, it was found that phenotype1 (PON1₁₉₂QQ) was the most common phenotype [patient group: $n = 41$ (34.7%), control group: 39 (48.8%)]. However, a statistical significance was not found in pheotype distribution ($p > 0.05$). The number of occluded vessels (single vessel: $n = 65$, double

vessel : n=28, triple vessels: n=25) and phenotypic distribution were examined in the patient group and a statistical significance was not found between the groups ($p>0.05$). When the phenotypic distribution was examined in the patients aged above 50 years, phenotype1 was found with a rate of 95.1%, phenotype2 was found with a rate of 70%, phenotype3 was found with a rate of 63.6% and the difference was statistically significant ($p=0.006$).

Conclusion: In our study in which PON1 activity in ACS was examined, the patient and control groups were compared between the young patients and young healthy controls aged below 50 years. Accordingly, it was observed that old age did not affect paraoxonase/arylesterase activity. In addition, Q/R polymorphism of PON1 was examined in our study and a significant relationship was not observed between phenotype distribution and severity of CAD. Studies have shown that the R allele did not provide favourable protection against lipid oxidation. According to the significant result obtained in the phenotype distribution in ACS patients aged above 50 years in our study, it was concluded that the RR phenotype indicated tendency to atherosclerosis at a young age, but this result by itself did not prove this tendency. We could not find clear evidence indicating efficiency of PON1 activity and genotype distribution in the diagnosis of ACS and risk classification or the relationship of PON1 activity and genotype distribution with atherosclerosis.

Key Words: Paraoxonase, Arylesterase, Acute Coronary Syndrome, PON, Age

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Kardiyovasküler hastalıklar küresel olarak önde gelen ölüm nedenlerindendir ve 2019'da yaklaşık 17,9 milyon insanın kardiyovasküler hastalık nedeniyle öldüğü tespit edilmiştir. Bu sayı tüm küresel ölümlerin %32'sini temsil etmektedir ve bu ölümlerin %85'i kalp krizi ve inme nedeniyle olmuştur [1].

Koroner arter hastalığı (KAH) koroner arterleri etkileyen tüm patolojik durumları ifade eden bir terimdir. KAH olan hastalar hastanelere en sık göğüs ağrısı şikâyeti ile başvurur ve akut koroner sendrom (AKS) tanısı alırlar [2]. AKS, bir koroner arterde aterosklerotik plak rüptürü ve bunun sonucunda koroner içi trombozla kan akımındaki ani bozulmanın neden olduğu ve beslediği miyokard bölgesinde oluşan iskemiye bağlı gelişen klinik durumdur [3]. AKS tanımlamasında klinik prezentasyon olarak anstabil anjina pectoris (USAP), akut miyokard enfarktüsü (AMI) ve ani kardiyak ölüm bulunmaktadır. İskemik klinik bulgular, laboratuvar bulguları ve iskemik elektrokardiyogram (EKG) değişiklikleri tespit edilerek hastalara tanı konulur, hastanın da onamı alınarak reperfüzyon ve revaskülarizasyon stratejileri ile tedavi edilir [4].

Göğüs ağrısı, acil servis başvurularının en yaygın nedenlerinden biridir ve AKS erken teşhis edilmesi gereken, hayatı tehdit eden önemli bir tanıdır [5]. Hastalara hızlı tanı konulması, spesifik tedaviye ivedilikle başlanması ve erken dönemde risk sınıflandırmasının yapılması, sonraki dönemde görülebilen çeşitli komplikasyonların öngörülmesi ve önlenmesi açısından önem teşkil etmektedir.

Dislipidemi, acil servislerde AKS ön tanısı ile takip edilen göğüs ağrısı olan hastalarda majör kardiyak olumsuz olayı öngörmek ve hastaneye yatışla ileri tetkik kararını vermekte kullanılan risk skorlamalarında bir parametre olarak önem arz etmektedir [6]. Dislipidemi aynı zamanda, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde de majör bir faktördür [7].

Akut koroner sendrom etiyolojisinde yer alan KAH'da modifiye edilebilir biyokimyasal bir risk faktörü olarak yüksek düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) kolesterolün yüksek seviyeleri ve yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL) kolesterolün düşük seviyeleri, aterosklerotik plakların ve tıkaçıcı trombüslerin oluşumunda önemli rol oynamaktadır [8]. Okside LDL (ox-LDL) kolesterol aterojenik iken, HDL kolesterolün damar koruyucu özelliği bulunmaktadır. Ox-LDL partiküllerinin endotele

zarar vermesiyle gelişen inflamatuvar cevap ve endotel hasarı ateroskleroz ve koroner arterlerde tıkaçıcı lezyonların oluşumunda rol almaktadır [9,10].

HDL'ye bağımlı olan paraoksonaz/arilesteraz (PON1) LDL'in oksidasyonunu önleyen ve LDL'deki okside olmuş lipidleri hidroliz eden, antioksidan ve ateroprotektif etki gösteren enzimdir [11,12]. PON1 serum ve dokulardaki oksidatif stresi azaltarak kardiyovasküler koruma sağlamaktadır. PON1'in ateroskleroz ile ilişkili hastalıklardaki [koroner kalp hastalığı (KKH), akut iskemik inme, diyabetes mellitus tip 2 (DM), son dönem böbrek hastalığı, kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA) ve sarkoidoz] rolü üzerine yapılan çalışmalarda bir biyomarker olarak gerçek değeri araştırılmıştır ve enzim aktivitesinin azaldığı gösterilmiştir [13]. Özellikle KAH gelişiminde etkisi olan paraoksonaz ve arilesteraz enzim aktivitesinin aynı zamanda yaşlılıkla birlikte azaldığını gösteren çalışmalar da vardır [14,15]. PON1 aktivitesindeki azalma, yaşlanma ile birlikte gelişen oksidatif stres koşulları ve yaşlı kişilerde oksidasyona karşı artan HDL duyarlılığı ile ilişkilendirilmiştir [14]. Bu nedenle PON1 aktivitesinin azalması yaşa bağlı hastalıkların gelişiminde etkili olabilir ve ayrıca yaşlanma sürecinde olumsuz rol oynayabilir.

Ölüm olasılığı 50 yaş ve üzerinde her yıl artıyor [16]. Yaşam boyu dislipidemi geliştirme riskiyle ilgili yapılan prospektif bir kohort çalışmasında 30 yıl içinde yüksek LDL gelişme riski, 50 yaşındaki birinin yaşam boyu yüksek LDL geliştirme riskine eşdeğer saptanmıştır [17]. PON1 enzim aktivitesinin yaşlılıkla birlikte ve özellikle AKS'de azalması göz önüne alınarak, HDL antiaterojenik fonksiyonunun ve KAH riskinin güçlü bir belirteci olduğunu belirten çalışmalar da mevcuttur [18]. Halihazırda yaşlanmayla birlikte azalan PON1 enzim aktivitesinin yaş gruplarına ayrılarak karşılaştırılması daha önce yapılmamış olup bu çalışmamızda genç popülasyon hedef alınmak istendi. Genç yaşta tanı alan AKS hastalarıyla ilgili yapılan epidemiyolojik bir çalışmada genç ve yaşlı ayırımında 50 yaş baz alınmıştır [19]. Bu sebeple 50 yaş altındaki genç popülasyon hedef alınmak üzere, acil servise başvuran AKS tanısı olan hastaları ve sağlıklı gönüllüleri karşılaştırmayı, aynı zamanda yaş gruplarına ayrılarak AMI ile PON1 enzim aktivitesi ve fenotipleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Ayrıca anlamlı derecede düşük bulunan PON1 enzim aktivitesinin ve fenotip dağılımının risk faktörü taşıyan kişilerde bir tarama testi olarak kullanılıp kullanılamayacağını belirlemek amaçlanmıştır.

2. GENEL BİLGİLER

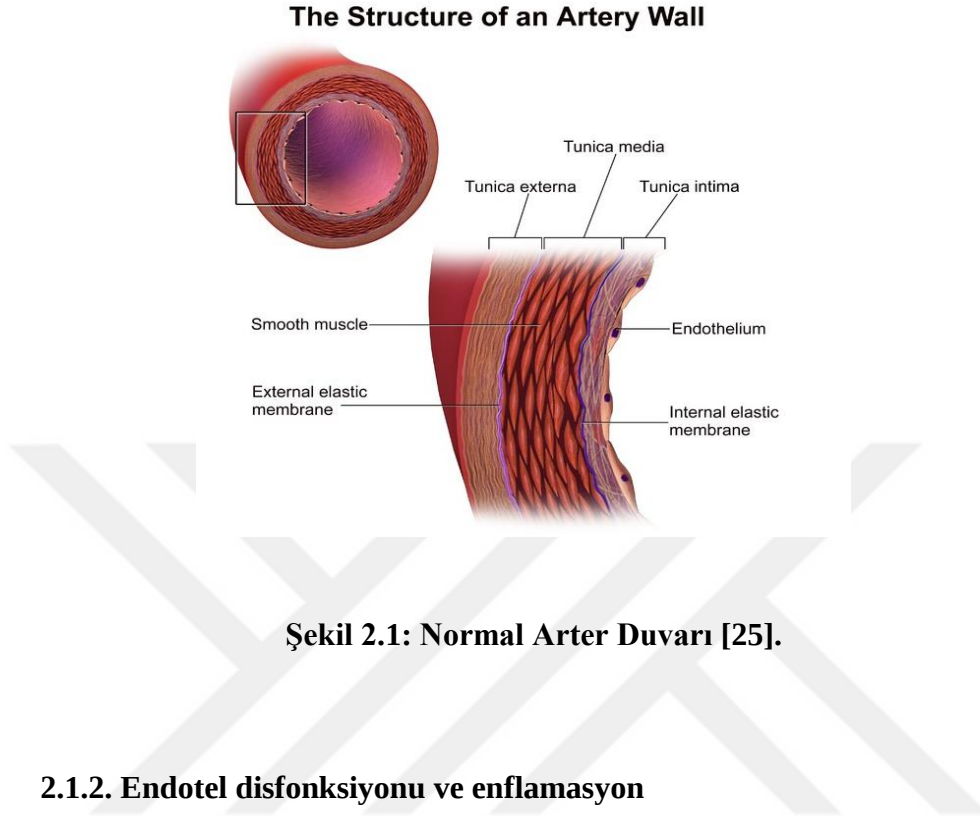
2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, büyük ve orta büyüklükteki arterlerin lipidler tarafından tetiklenen kronik immünoinflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalığıdır ve bu hastalığın gelişiminde temel etkenler endotel hücreleri, lökositler ve intimal düz kas hücreleridir [20]. Ateroskleroz tek başına nadiren ölümcüldür; akut koroner sendromlar ve inme gibi yaşamı tehdit eden klinik olayları hızlandıran etmen rüptüre veya aşınmış aterosklerotik plak üzerine gelişen trombozdur. Asıl soru, neden belirli bir kişideki aterosklerotik plaklardan hiçbirinin yaşam boyu tromboza eğilimli ve tehlikeli bir aşamadan geçmediği ya da neden sadece birkaçının bu aşamadan geçtiğidir. Koroner arterlerde tromboza eğilimli aterosklerotik plakların gelişimindeki patofizyolojiyi anlamayı ve önlemeyi, eğer varsa mortalite riski yüksek olanları bulup AKS'a yönelik tedavi stratejilerini geliştirmeyi hedefleyen bakış açısı ile aterosklerozun patogenezi açıklamaya yönelik çalışmalar yapılmıştır [3,20–22].

2.1.1. Normal arter duvarı

Normal arter duvarı üç farklı tabakadan oluşmaktadır: intima, medya ve adventisya [Şekil 2.1]. İntima tabakası, lümene bakan yüzde endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal memrandan oluşur. Tip-4 kollajen, laminin, fibronektin ve diğer ekstra selüler matriks moleküllerini içeren bir bazal lamina üzerinde tek katlı endotel bulunur. İntima tabakası, tip-1 ve tip-3 gibi fibriller kollajen doku, proteoglikanlar ve mezenşim hücrelerinin birikmesiyle, yaşam boyunca giderek kalınlaşır. Mezenşim hücreleri, fibroblastlar gibi görev yapan “modifiye” düz kas hücrelerine benzerler. Tunika intima, oksijenden zengin kanın uygun perfüzyon bölgesine ulaşması için bir tüp işlevi görür. Glikozaminoglikanlardan ve kollajenden oluşan matriks içinde konsantrik olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşan medya tabakası arter duvarının en kalın tabakasıdır. Düz kas hücreleri, salgıladığı mediyatörlerle damar tonusunu sağlar. Sistolik pompalama sırasında arter duvarındaki basınçları ayarlayan genişleme veya daralma özelliğine sahiptir. Düz kas hücrelerinin proliferasyonuna bağlı, intima kalınlığı ve endotel geçirgenliği artar; medya hücrelerinin tabakasal yapılanması bozulur. Gevşek bağ dokusundan oluşan adventisya tabakası kollajen liflerden vasovazomlardan ve sinir uçlarından oluşur. Ateroskleroz en çok arter dallanma bölgelerinde gelişir. Sol ana koroner arter, karotis

arterlerin ve distal abdominal aortun dallanma noktaları ateroskleroza en yatkın arterlerdir [23,24].



Şekil 2.1: Normal Arter Duvarı [25].

2.1.2. Endotel disfonksiyonu ve enflamasyon

Endotel hücreleri, arter duvarının intima tabakasında bulunur ve damar duvarı ile dolaşan kan arasında ayırıcı yarı geçirgen tek bir tabaka oluşturur. Kardiyovasküler (KV) patofizyolojide önemli rolü olan bu bariyer, vasküler tonusu düzenler, trombosit agregasyonunu önler ve sıvı homeostazını korur. Endotel, nitrik oksit (NO) ve endotelin gibi vazodilatör ve vazokonstriktör moleküller üretir; bu vazoaaktif maddelerin üretimindeki bozukluk, endotel disfonksiyonu olarak tanımlanır [10].

Endotel tarafından üretilen NO vazodilatördür ve potansiyel olarak ateroprotektiftir. Buna karşılık, makrofajlarda güçlü oksidatif özelliklerine bağlı olarak antimikrobiyal fonksiyonu da vardır. Endotel, aterojenik ve proinflamatuvar uyaranlar tarafından aktive edilir. Başta vasküler hücre adhezyon molekülü-1 (VCAM-1) olmak üzere adhezyon moleküllerinin ekspresyonu upregüle edilir ve monositler ve T hücreleri toplanır. İntersellüler adezyon molekülü-1 (ICAM-1), E-selektin ve P-selektin gibi diğer adezyon molekülleri de kan yoluyla gelen hücrelerin aterosklerotik lezyona toplanmasına katkıda bulunurlar. Klinik olarak değerlendirilen endotel disfonksiyonu (bozulmuş NO aracılı vazodilatasyon), aterotrombozun neden olduğu klinik olayları

öngörür. Bu tür endotel disfonksiyonunun ateroprotektif mekanizmaların kaybolup aterotrombozun teşvik edildiği endotel aktivasyonuna eşdeğer olduğu varsayılır [20]. Aktive edilmiş endotelyum, makrofajlarca salınan kemokinler ve büyüme faktörleri, komşu düz kas hücreleri üzerinde etki ederek proliferasyonlarını ve intimal kompartman içinde hücre dışı matriks bileşenlerinin sentezini indükleyerek bir fibromüsküler plak oluşturur. Hücre dışı lipid birikimi ve LDL oksidasyonu ile lökositler bir araya toplanarak hücre içi lipid birikimi gerçekleşir. Makrofajlarca fagosite edilen LDL ile aterosklerozun prototip hücresi olan köpük hücresi oluşur [23]. Bu süreç kolesterol kristalleri ve hücre kalıntılarından oluşan lipidden zengin, nekrotik bir çekirdeğin üzerinde matriks remodellingi ve kalsifikasyonun eşlik ettiği subendotelyal fibröz bir başlık oluşumuyla sonuçlanır [26].

2.1.3. Aterosklerotik lezyonlar ve plak rüptürü

Aterosklerotik lezyonlar morfolojik olarak yağlı çizgilenme, fibröz plak ve komplike lezyonlardır [27]. Lipid damlacıklarını fagosite eden makrofajların köpük hücrelerine dönüşüp intimada birikmesiyle geri dönüşümlü yağlı çizgilenmeler oluşur [28].

Fibröz plaklarda lipidler hem köpük hücrelerinde hem de ekstraselüler matriks içerisinde bulunurlar. Lipidler ve makrofajlar T lenfosit, bazen B lenfosit ve mast hücreleriyle beraber çekirdek kısmında bulunurken, düz kas hücreleri ve matriks subendotelyal bölgede bulunarak diğer hücreleri saran fibröz bir başlık oluştururlar. İnce fibröz başlığı, lipid ve enflamatuar hücrelerden zengin çekirdeği olan plakların yırtılma riski yüksektir ve trombozu tetikleyebilir [21,27].

Komplike lezyonlar lipid, enflamatuar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematom, kanama veya trombotik depozitler de içeren plaklardır. Yüksek riskli lipid açısından zengin hassas plaklar, erozyon veya rüptürle vasküler yapıları veya nekrotik çekirdek bileşenlerini dolaşıma serbest bırakır. Doku faktörünün aktivasyonu ile bir fibrin tabakası (pıhtılaşma kaskadı) oluşur. Aterosklerotik plak bileşenleri, trombosit reseptörleri ve pıhtılaşma faktörleri arasındaki etkileşimle trombosit aktivasyonuna, agregasyonuna ve ardından trombüsün (aterotromboz) oluşumuna yol açar, bu da arteriyel lümeninde risk oluşturarak akut iskemik sendromların ortaya çıkmasına neden olabilir [3,29].

Plak bozulmasının yüzeyel erozyon ve fibröz başlık rüptürü olarak iki farklı mekanizması bulunmaktadır. Düz kas hücreleri, plağın fibröz başlığına güç veren interstisyel kollajenleri üretir. Düz kas hücrelerinden yoksun plak bölgeleri, plağın koruyucu fibröz başlığının kollajenöz ekstraselüler matrisini tamir etme ve koruma kabiliyetini bozar. Buna karşılık, yüzeysel erozyon nedeniyle oluşan plak bozulmasında endotel hücre ölümü ve deskuamasyonu çok önemlidir. İnterstisyel kollajenazlar, matris metalloproteinazlar (MMP'ler) -1, 8 ve -13, çoğunlukla plağı rüptürden koruyan düz kas hücreleri tarafından üretilen fibriller kollajene (tip I ve III) saldırır. Buna karşılık, Tip IV kollajenazlar olan, MMP'ler -2 ve -9, endotel hücre tek tabakasının altında bulunan bazal membrandaki non-fibriler Tip IV kollajeni bozar ve böylece endotel hücrelerinin intimal yüzeye tutunduğı substratı çözer. Hücre dışı matris substratlarından yoksun kalan endotel hücreleri, anoikis mekanizması ile ölebilir ve daha kolay dökülebilir. Miyeloperoksidaz (MPO) veya süperoksit anyon tarafından üretilen hipokloröz aside (HOCl) bağı oksidatif stres, endotelyal tek tabakaya zarar verebilir ve deskuamasyonu teşvik edebilir. İnterlökin-1b, tümör nekroz faktörü ve CD40 ligandı gibi proinflamatuvar sitokinler, trombozun tetikleyicisi olan interstisyel kollajenazları ve doku faktörünü indükleyerek rüptüre plakta yer alır [28].

Yüzeyel erozyonda, nötrofil ekstraselüler tuzak (NET) ile ilişkili interlökin-1a yoluyla hasar mekanizmasından söz edilir. Rüptür ve erozyonun ana hücresel efektörleri de farklıdır, monositlerden türetilen köpük hücreler fibröz başlık rüptürünün patofizyolojisinde baskındır. Bu hücreler sonunda apoptoz veya onkoz mekanizmaları ile ölebilir. Aktive trombositler, her iki plak bozulmasında trombüs oluşumuna ve büyümesine katkıda bulunur. Plak rüptürü ile üretilen trombüs, fibrin açısından daha zengin görünür, eritrositleri yakalayarak kırmızı trombüs oluşturur. Yüzeyel erozyonla bozulan plaklar, trombositten zengin beyaz trombüs üretme eğilimindedir [28]. Yüzeyel erozyon, plak rüptürüne göre daha iyi bir risk profili ve daha iyi sonuçlarla ilişkilidir [30].

Rüptüre plak, ST segment yükselmeli miyokard enfarktüsüne (STEMI), ST segment yükselmez miyokard enfarktüsünden (NSTEMI) daha sık yol açarken, yüzeysel erozyon, STEMI'den daha sık NSTEMI'ye neden olur [28]. Amerikan Kalp Derneğı (AHA) aterosklerotik lezyonları tiplendiren güncel bir tanımlama yayınlamıştır [Tablo 2.1].

Tablo 2.1: Amerikan Kalp Derneği aterosklerotik lezyon sınıflandırması [31].

Lezyon Tipi	Tanımlama
I	Köpük hücreli başlangıç lezyonu (intimal ksantom veya yağlı çizgi)
II	Çoklu köpük hücre katmanları ile yağlı çizgi
III	Ekstraselüler lipid havuzları olan pre-aterom
IV	Ekstraselüler lipid çekirdekle birleşmiş aterom
V	Fibro-aterom
VI	Olası yüzey kusuru veya kanama veya trombüs veya bazı kombinasyonları olan kompleks plak
VII	Kalsifiye plak
VIII	Lipid çekirdeksiz fibrotik plak

2.2. Koroner Arter Hastalığı

Koroner arter hastalığı (KAH) genel anlamda koroner arterleri etkileyen obstrüktif veya obstrüktif olmayan aterosklerotik plak birikimi ile karakterize olan patolojik durumları ifade eden kronik bir hastalıktır. Yaşam tarzı değişiklikleri, farmakolojik tedaviler ve hastalık stabilizasyonunu veya regresyonunu sağlamak için tasarlanmış invaziv müdahalelerle bu süreç değiştirilebilir. KAH, uzun ve stabil periyotlara sahip olabilir, ancak etiyolojik olarak plak yırtılması veya erozyona bağlı akut aterotrombotik olay nedeniyle herhangi bir zamanda unstabil hale gelebilir. Hastalık seyrinde, AKS veya kronik koroner sendromlar (KKS) olarak kategorize edilebilen, ritm ileti bozulukları, sessiz iskemi, kalp yetmezliği ve ani ölüm gibi çeşitli klinik prezentasyonlarla sonuçlanır [32]. KAH olan hastalar hastanelere en sık göğüs ağrısı şikâyeti ile başvurur ve AKS tanısı alırlar [2].

Bir kardiyak biyobelirteçte, tercihen yüksek hassasiyetli kardiyak troponin (hs-cTn) T veya I'de, üst referans limitinin 99. persantilinin üzerinde en az bir değer ve aşağıdaki kriterlerden en az birinin eşlik etmesi AMI evrensel tanımına karşılıktır [33]:

- Miyokardiyal iskemi belirtileri.
- Yeni iskemik EKG değişiklikleri.

- EKG'de patolojik Q dalgalarının gelişmesi.
- İskemik etiyoloji ile uyumlu paternde miyokard kaybının veya yeni bölgesel duvar hareket anormalliğinin görüntüleme ile kanıtı.
- Anjiyografi veya otopside saptanan koroner içi trombüs.

Bir koroner arterde aterosklerotik plak rüptürü ve buna bağlı koroner içi trombozla kan akımındaki ani bozulmaya ve beslediği miyokard bölgesinde oluşan iskemiye bağlı gelişen klinik varyantların tümü AKS olarak tanımlanır. Özetle AMI ve eşlik eden kararsız anjinaya AKS denilmektedir [3,34].

2.3. Akut Koroner Sendrom Epidemiyolojisi

Epidemiyolojik olarak ele alındığında, kardiyovasküler hastalıklar küresel olarak ölüm nedenlerinin başında gelmektedir ve 2019'da tahminen 17,9 milyon insanın kardiyovasküler hastalık nedeniyle öldüğü tespit edilmiştir. Bu sayı tüm küresel ölümlerin %32'sini temsil etmektedir ve bu ölümlerin %85'i kalp krizi ve inme nedeniyle olmuştur [1].

Koroner kalp hastalığının (KKH) yaşam boyu riski, başlangıçta KKH olmayan 40 ile 94 yaşları arasında 7733 katılımcı ile yapılan Framingham Kalp Çalışması'nda, kırk yaşındaki kişiler için, erkeklerde %49 ve kadınlarda %32 olarak saptanmıştır. Yetmiş yaşında KKH olmayan kişilerde bile önemsiz olmayan düzeyde yaşam boyu KKH geliştirme riski saptanmıştır (erkeklerde ve kadınlarda sırası ile %35 ve %24) [35].

Global olarak 35 yaş üstü bireylerdeki ölümlerin yaklaşık üçte birinden KAH sorumludur ve hastalığa bağlı mortalitenin son kırk yılda azaldığı gözlemlenmektedir. Mortalitedeki bu azalmanın yaklaşık yarısı, AKS'nin akut fazının, geliştirilmiş primer ve sekonder önleme stratejilerinin, kronik anjinin revaskülarizasyonu ve akut kalp yetmezliği gibi ilgili komplikasyonların iyileştirilmiş yönetimine atfedilebilir. Diğer %50'si ise, total kolesterolün, sigara kullanımının, kan basıncının ve sedanter yaşam tarzının azaltılması dahil olmak üzere toplumdaki risk faktörlerinin daha iyi kontrol edilmesine bağlanabilir [36,37]. Aynı zamanda, son yirmi yılda AKS tedavisi ilerletildi ve antiplatelet ajanların ve ilaç salınımlı koroner stentlerin kullanımı milyonlarca hayat kurtardı [30].

AKS tanısı alan hastaların hastaneye ortalama başvuru yaşı 68'dir ve erkek/kadın oranı 3/2'dir. Gençler için AKS nedeniyle hastaneye yatış oranları son on yılda azalmamıştır. Genç kadınlarda mortalite oranları azalmakla birlikte, genç erkeklere göre daha fazla komorbidite, daha uzun hastane kalış süresi ve daha yüksek hastane içi mortalite mevcuttur [38].

2.3.1. Akut koroner sendrom insidans ve prevalansı

Türkiye'de Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Sıklığı Taraması (TEKHARF) çalışmasına göre KAH prevalansı 45-54 yaş grubunda %6 iken, 55-64 yaş grubunda %17 dolayında, 65 yaş ve üzerindeki bireylerde %28 düzeyinde seyretmektedir [Grafik 2.1]. Ülkemizde yaklaşık 3.5 milyon koroner kalp hastasının bulunmaktadır. Bu sayının yaşlanmayla birlikte halkımızda yılda %4 arttığı, yılda 210 bin kişinin de KKH'dan öldüğü ve tüm ölümlerin %42'sinin KKH'a bağlı olduğu belirlenmiştir [23,39].

EUROASPIRE III çalışmasının 22 Avrupa ülkesinden koroner hastalarda yaşam tarzı, risk faktörleri ve kardiyoprotektif ilaç tedavilerinin kullanımına ilişkin sonuçlarıyla kıyaslanan ve benzer sonuçlar elde edilen TURK-AKS çalışmasına göre, popülasyon örneğinin genel ortalama (SD) yaşının 61 olduğu ve %27.4'ünün kadın olduğu belirtilmiştir. Bununla birlikte, çalışma popülasyonunun %21'inin 50 yaşın altındaki hastalardan oluşmasına ilişkin verilerin, EUROASPIRE III'in Türkiye kolunda bildirilen daha yüksek oranlarda genç MI olguları (50 yaş, %20'ye karşı %12.7) ile uyumlu olduğu belirtilmiştir. Diğer Avrupa ülkelerinden çok daha genç nüfusa sahip olunmasına rağmen, Türkiye'de beklenmedik şekilde yüksek aterosklerotik vasküler hastalık insidansı (5/100 kişi-yıl) rapor edilmiştir. Nitekim EUROASPIRE III çalışmasına dahil edilen diğer ülkelerle karşılaştırıldığında Türkiye'ye özgü en önemli farklılıkların daha yüksek genç MI'lı hasta oranları (50 yaş, %20'ye %12.7), sigara içmeye devam etme (%23.1'e %17.2), hareketsizlik, düşük HDL (%50.2'ye karşı %36.7), yetersiz hasta eğitimi olduğu bildirilmiştir. Erkeklere kıyasla kadın cinsiyetin, ileri yaş (66.6'ya karşı 58.9 yıl), hipertansiyon (69.2'ye karşı %39.8), hiperlipidemi (%38.6'ya karşı %28.7) ve diyabet (39.3'e karşı %20.2) dahil olmak üzere daha yüksek eşlik eden hastalık insidansı ile ve NSTEMI tanısında artışla (54.4'e karşı %39.1) ilişkili olduğu görülmektedir [40,41].

On sekiz milyondan fazla kişinin 1999'dan 2008 yılına kadar takibi sırasında, MI nedeniyle yaklaşık 46 bin hastane yatışının tespit edildiği toplum temelli bir çalışmada, MI insidansının 2000'den sonra önemli ölçüde azaldığı ve 1999'dan sonra STEMI insidansının önemli ölçüde azaldığı saptanmıştır. Miyokard enfarktüsü için kısa vadeli vaka ölüm oranlarındaki azalmalar, kısmen STEMI insidansındaki azalma ve NSTEMI'den sonra daha düşük ölüm oranıyla sağlanıyor gibi görünmektedir [42].

Tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölümlere ve iş gücü kaybına yol açtığı da göz önünde bulundurulduğunda, koroner hastalığın önlenebilir olması ve modifiye edilebilir risk faktörlerinin mevcudiyetiyle erken tanı ve tedavi stratejilerinin güncellenmesi önem arz etmektedir.

2.3.2. Risk faktörleri

Değiştirilemeyen risk faktörleri; yaş, cinsiyet, aile öyküsü, genetik yatkınlıktır. Değiştirilebilir risk faktörleri; sigara, aterosklerotik diyet, alkol alımı, fiziksel inaktivite, dislipidemiler, hipertansiyon, obezite, diyabet, metabolik sendromdur. Güncel risk faktörleri; C-reaktif proteinde (CRP) yükseklik, fibrinojen, koroner arterlerde kalsifikasyon, homosistein, lipoprotein(a) ve LDL kolesterol yüksek düzeyleridir [7].

Kardiyovasküler mortalitenin yarısından fazlasından modifiye edilebilir beş risk faktörünün (hiperkolesterolemi, diyabet, hipertansiyon, obezite ve sigara) sorumlu olduğu tahmin edilmektedir [43].

INTERHEART çalışması, yüksek ApoB/ApoA oranı, mevcut sigara kullanım durumu, psikososyal faktörler, diyabet, hipertansiyon, abdominal obezite, alkol tüketimi, düzenli fiziksel aktivite ve günlük meyve ve sebze tüketimi dahil olmak üzere AKS için potansiyel olarak değiştirilebilir risk faktörleri olduğunu göstermiştir. Ayrıca, AKS ile başvuran kadınların erkeklere kıyasla yüksek oranda hipertansiyona, diyabete ve obeziteye sahip olmasıyla birlikte, cinsiyete özgü risk faktörleri paterni küresel olarak belirgin hale gelmiştir. Küresel olarak kadın hastaların AKS'den sonra daha az agresif invaziv ve farmakolojik tedavi alma eğilimi vardır. Kümülatif etkileri de göz önünde bulundurularak, sigara kullanımının, lipid profilinin, hipertansiyonun ve diyabetin, daha genç yaşta bireylerde AMI riski üzerinde daha büyük göreceli etkiye sahip olduğu belirtilmiştir. Genel olarak, dislipidemi hem genç hem de yaşlı bireylerde popülasyona atfedilebilir riskler açısından en önemli risk faktörüdür [37,44].

Romatoid artrit, sistemik lupus eritematosus (SLE) ve psöriazis gibi otoimmün kronik enflamatuvar hastalıklar, artmış KV risk ile ilişkilidir. Kronik böbrek hastalığı olan hastalar (GFR, 60 mL/dk/1.73m²) da KVH olayları açısından artmış riske sahiptir [45]. Geçirilmiş AKS veya revaskülarizasyon, periferik arter hastalığı varlığı, geçirilmiş serebrovasküler hastalık öyküsü miyokard enfarktüsü geçirme riskini artırmaktadır.

Kalp hastalığı, inme ve kardiyovasküler risk faktörleriyle ilişkili KV sağlığa katkıda bulunan temel sağlık davranışları bildirisi AHA tarafından yayınlanmıştır. Şekil 2.2’de gösterildiği üzere kalbi sağlıklı tutmak için yedi temel sağlık davranış yaklaşımı: aktif olun, sağlıklı bir kiloda kalın, kolesterol hakkında bilgi edinin, sigara içmeyin, kalp için sağlıklı bir diyet yapın, kan basıncını sağlıklı tutun ve kan şekeri ve diyabet hakkında bilgi edinin [46].

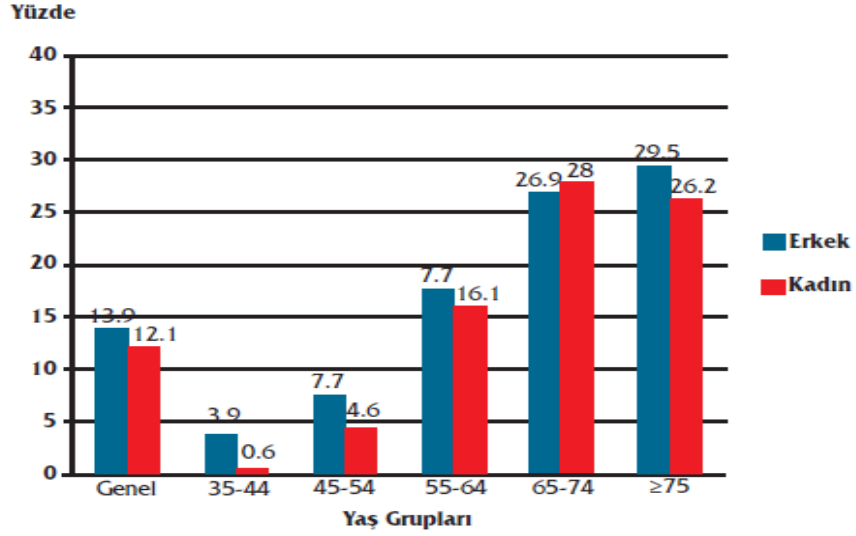


Şekil 2.2: AHA Tarafından Yayınlanan My Life Check-Life's Simple 7 [46].

2.3.2.1. Yaş ve cinsiyet

Modifiye edilemeyen risk faktörleri olarak yaş ve cinsiyet ele alındığında, daha yüksek KAH ve KAH ile ilişkili ölüm oranları için bir risk faktörü olarak erkek cinsiyeti belirlenmiştir [47]. KVH açısından taranan 40 yaş ve üstü 3,6 milyondan fazla bireyden oluşan bir kohort çalışmasına göre, herhangi bir vasküler hastalığın prevalansı yaşamın her on yılında önemli ölçüde artmaktadır [48]. Hastaneye AKS tanısıyla yatırılan hastaların daha yaşlı, kadın olma olasılığı daha yüksek, beyaz olma olasılığı daha düşük olarak saptanmıştır. Bu eğilimler, STEMI’de NSTEMI’ye kıyasla azalma ile ilgili bulunmuştur [42].

Erkeklerle kadınlar karşılaştırıldığında, premenopozal kadınlardaki KVH riskinin yaklaşık 10 yaş daha genç bir erkeğinkiyle eşit olduğu belirtilmiştir. Postmenopozal dönemde kadınlar için risk artmıştır, fakat aynı yaştaki erkeklere göre daha düşük seyretmeye devam eder. Kontraseptif ilaç kullanımı da kadınlardaki riski artırmaktadır [46]. Genç AKS hastalarında cinsiyet karşılaştırıldığında, kadınlarda mortalite oranları erkeklere kıyasla azalmaktadır. Kadınlarda daha fazla komorbidite, daha uzun hastane kalış süresi ve daha yüksek hastane içi mortalite mevcuttur [38].



Grafik 2.1: TEKHARF çalışması 2007/08 yılları tarama örnekleminde koroner hastalarında yaş dağılımı ve bin yetişkin başına Türkiye genelinde 105 kişinin koroner hastası olduğu belirtilmiştir [39].

2.3.2.2. Aile öyküsü ve genetik

Aile öyküsü modifiye edilemeyen bir risk faktörü olarak tanımlanmıştır. Aile öyküsü pozitif saptanan hastalarda tanımlanan artmış KAH şiddeti, yaş, cinsiyet veya herhangi bir diğer geleneksel KAH risk faktörü üzerinde artan MI riski ile doğrudan ilişkili saptanmıştır [49]. En az bir ebeveyninde erken KVH olanlar (babada başlangıç yaşı <55, annede <65 yaşında), ebeveynlerinde KVH olmayan katılımcılarla karşılaştırıldığında, yaşa göre düzeltilmiş olasılık oranları erkekler için 2.6 ve kadınlar için 2.3 ile daha yüksek kardiyak olay riski saptanmıştır. Aile öyküsü, orta düzeyde risk altındaki hastalardaki tedavi kararlarının zor olabileceği durumlarda klinisyenlere yardımcı olabilir [50].

KAH'la ilişkili en iyi bilinen genetik belirteç olarak 9p21.3 belirlenmiştir. Altmış binden fazla KAH vakası ile yapılan bir ilişki analizi, genom çapında anlamlılığa ulaşan 15 lokus tanımlamıştır [Tablo 2.2]. Bu analiz, KAH için duyarlılık lokuslarının sayısını 46'a çıkarmış ve %5'lik yanlış keşif oranı ile KAH ile güçlü bir şekilde ilişkili olan 104 bağımsız varyantı daha tanımlamıştır. Bu varyantlar hep birlikte KAH kalıtsallığının yaklaşık olarak %10.6'sını açıklamaktadır. KAH'da rol oynadığı varsayılan bu genlerin %85'ini oluşturan beş etkileşim ağı ortaya çıkmıştır. Bu ağlarla eşleşen yollar, lipid metabolizması ve enflamasyonla bağlantılıdır ve bu etkinliklerin KAH'nın genetik etyolojisindeki sorumlu rolünü vurgulamaktadır [51,52].

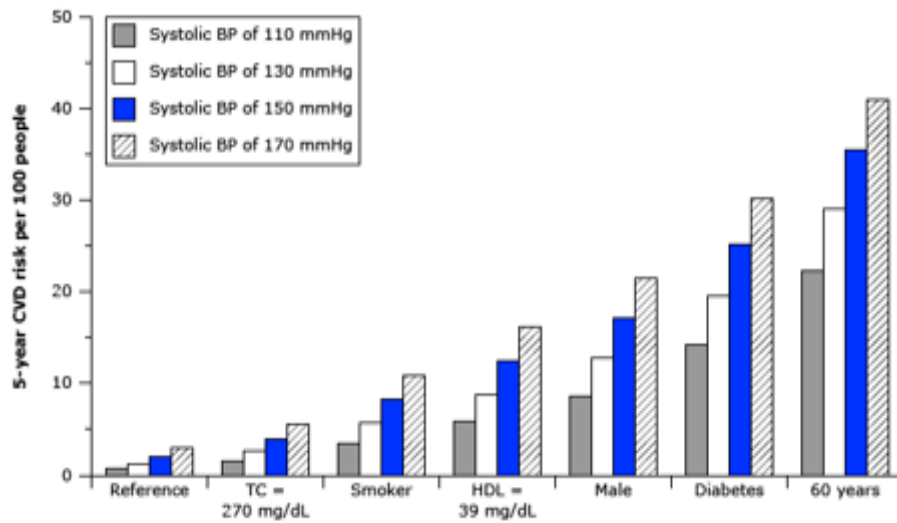
Tablo 2.2: Koroner hastalık için yayınlanmış lokuslar için CARDIOGRAM'da ilişki kanıtı [52].

Band	SNP	Gene(s) in region	n	Risk allele frequency (risk allele)	CARDIOGRAM		reference
					OR (95% CI)	P	
1p13.3	rs599839 [*]	<i>SORT1</i>	83,873	0.78 (A)	1.11 (1.08; 1.15)	2.89·10 ⁻¹⁰	1.29 (1.18; 1.40) ¹⁹
1p32.3	rs11206510 ^{***}	<i>PCSK9</i>	102,352	0.82 (T)	1.08 (1.05; 1.11)	9.10·10 ⁻⁰⁸	1.15 (1.10; 1.21) ⁸
1q41	rs17465637 ^{****}	<i>MIA3</i>	25,197	0.74 (C)	1.14 (1.09; 1.20)	1.36·10 ⁻⁰⁸	1.20 (1.12; 1.30) ¹⁹
2q33.1	rs6725887 [*]	<i>WDR12</i>	77,954	0.15 (C)	1.14 (1.09; 1.19)	1.12·10 ⁻⁰⁹	1.16 (1.10; 1.22) ⁸
3q22.3	rs2306374 [*]	<i>MRAS</i>	77,843	0.18 (C)	1.12 (1.07; 1.16)	3.34·10 ⁻⁰⁸	1.15 (1.11; 1.19) ⁷
6p24.1	rs12526453 [*]	<i>PHACTR1</i>	83,050	0.67 (C)	1.10 (1.06; 1.13)	1.15·10 ⁻⁰⁹	1.13 (1.09; 1.17) ⁸
6q25.3	rs3798220 ^{**}	<i>LPA</i>	32,584	0.02 (C)	1.54 (1.36; 1.74)	9.62·10 ⁻¹²	1.92 (1.48; 2.49) ¹²
9p21.3	rs4977574 [*]	<i>CDKN2A/B, ANRIL</i>	84,256	0.46 (G)	1.29 (1.23; 1.36)	1.35·10 ⁻²²	1.25 (1.18; 1.31) · 1.37 (1.26; 1.48) ¹⁹⁻⁶
10q11.21	rs1746048 ^{***}	<i>CXCL12</i>	136,416	0.87 (C)	1.09 (1.07; 1.13)	2.12·10 ⁻¹⁰	1.33 (1.20; 1.48) ¹⁹
12q24.12	rs3184504 [*]	<i>SH2B3</i>	67,746	0.44 (T)	1.07 (1.04; 1.10)	6.35·10 ⁻⁰⁶	1.13 (1.08; 1.18) ²⁰
19p13.2	rs1122608 [*]	<i>LDLR</i>	49,693	0.77 (G)	1.14 (1.09; 1.18)	9.73·10 ⁻¹⁰	1.14 (1.09; 1.19) ⁸
21q22.11	rs9982601 [*]	<i>MRPS6</i>	46,230	0.15 (T)	1.18 (1.12; 1.24)	4.22·10 ⁻¹⁰	1.19 (1.13; 1.27) ⁸

*Meta-analizden alınan veriler, **replikasyondan, ***birleşik analizden, ****yalnızca bir çalışma alt kümesinden elde edilen genotiplenmiş veriler

2.3.2.3. Hipertansiyon

Hipertansiyon, kardiyovasküler hastalıklara en yaygın ve güçlü şekilde katkıda bulunan risk faktörlerinden biridir. 30 yaşından 65 yaşına kadar incelendiğinde kan basıncında ortalama olarak 20 mm Hg sistolik ve 10 mm Hg diyastolik artış mevcuttur. Baskın olan izole sistolik hipertansiyondur. Tespiti ve tedavisindeki gelişmelere rağmen, 40 yılda hipertansiyon prevalansında düşüşe dair kanıt saptanmamıştır. Hipertansiyon, riski ortalama iki ila üç kat artırarak başta en ölümcül ve yaygın sekel olan koroner hastalık olmak üzere tüm majör aterosklerotik kardiyovasküler hastalık sonuçlarına katkıda bulunur. Sıklıkla dislipidemi, insülin direnci, glukoz intoleransı ve obezite ile birlikte görülür ve izole olarak %20'den daha az oranda saptanır [53]. Framingham çalışması ile, sistolik, diyastolik ve nabız basıncının göreceli öneminin yaşla birlikte değiştiği saptanmıştır. 50 yaşın altındaki hastalarda diyastolik kan basıncı, KKH riskinin en güçlü belirleyicisidir. 50 ila 59 yaşları arasındakilerde, üç kan basıncı göstergesinin tümü KKH riskinin karşılaştırılabilir ön gördürücüleridir. Nabız basıncı, ≥ 60 yaşındakilerde en güçlü ön gördürücü olarak saptanmıştır [54].



Grafik 2.2: Sistolik Kan Basıncına ve Diğer Risk Faktörlerinin Belirtilen Seviyelerine Göre Beş Yılda Kümülatif Mutlak KVH Riski. KVH riskleri 110, 130, 150 ve 170 mmHg sistolik kan basıncı seviyeleri için verilmiştir [55,56].

2.3.2.4. Diyabet

Diyabetli erişkin hastalarda kalp hastalığı oranı, diyabeti olmayanlara göre erkeklerde 2,5 kat, kadınlarda 2,4 kat daha fazladır [57,58]. Türkiye’de 5-6 milyon kişinin diyabet tanısı aldığı göz önüne alındığında, bu rakam yılda 240 bin kişiye denk gelmektedir ve %6 oranındaki bir hızla artmaktadır. Yeni diyabet gelişme insidansının yılda 360 bin olduğunu tahmin edilmektedir. Nüfus artışı ve nüfusun yaşlanmasının yanı sıra, obezite, sedanter yaşam tarzının yaygınlaşması ve eşlik eden kan proteini işlev bozuklukları ile otoimmün etkileşim yeni diyabet gelişiminden sorumludur. Açlık ve postprandiyal glikoz değerleri erkekte KAH riski için anlamlı değilken, bozulmuş glikoz toleransı (BGT) kadınlarda bu riski bağımsız ve anlamlı bir şekilde öngörmektedir. HDL, bozulmuş açlık glikozu gelişmesine karşı koruyucu olsa da, HDL disfonksiyonu CRP yüksekliği ile birlikte BGT’nin diyabete ilerlemesine sebep olmaktadır [39]. İlk AKS’den sonra majör advers kardiyak olay (MACE) için risk faktörlerini değerlendiren ve AKS sonrası hastalarda risk faktörlerinin prevalansını inceleyen çalışmada, ilk AKS'den hayatta kalan 12686 kişinin 1993-2011 yıllarına ait verileri üç yıl boyunca tekrarlayan olaylar ve tüm nedenlere bağlı ölümler açısından takip edilmiştir. Buna göre, diyabetin MACE gelişimi açısından yüksek risk oluşturduğu belirtilmiştir [59]. Diyabetik AKS hastalarının, diyabetik olmayanlara göre 2 yıl sonraki KV ölüm insidansında 1.8 kat ve MI insidansında 1.4 kat artış olduğu gösterilmiştir [60].

2.3.2.5. Dislipidemi

Kandaki anormal derecede yüksek lipid konsantrasyonu olarak tanımlanan dislipidemi, KVH’nın gelişimi ve ilerlemesi için ana risk faktörlerinden biridir. Dislipideminin tedavi edilebilir olmasıyla birlikte toplam kan kolesterolünün istenen indekslerin üzerindeki prevalansı son on yılda azalmasına rağmen, halen yetişkinlerin yaklaşık %12'sini, özellikle de yaşamın beşinci ve altıncı dekatlarındakileri etkilemektedir [7].

Yüksek total kolesterol (≥ 240 mg/dL [6.20 mmol/L]), yüksek LDL kolesterol (> 160 mg/dL [4.13 mmol/L]), düşük HDL kolesterol (< 40 mg/dL [1.03 mmol/L]), hipertrigliseridemi (> 200 mg/dL [2.25 mmol/L]), artmış non-HDL kolesterol, artmış Lp(a), artmış apolipoprotein C-III, küçük yoğun LDL parçacıkları, farklı apolipoprotein E (apoE) genotipleri, KAH riskini etkiler [7].

Dislipidemi çoğunlukla yaşam tarzı değişiklikleri ile modifiye edilebilse de, aynı zamanda genetik bozukluklarla da ilişkili olabilmektedir. Ailesel hiperkolesterolemi (FH), LDL-c reseptör (LDLR) gen mutasyonları yoluyla LDL'yi etkileyen ve yüksek KV risk ile ilişkili olan otozomal dominant geçişli bir hastalıktır. FH, artmış KV riski ve kötü sonuçlarla ilişkilidir [61]. Spesifik genetik hiperlipidemilerin teşhisi için apo E ve FH ile ilişkili genlerin genotiplendirilmesi düşünülebilir [45].

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) kılavuzları, sınırda yüksek (>130 mg/dL) ve yüksek (>160 mg/dL) serum LDL'si olan bireylerin diğer risk faktörlerinin eşzamanlı varlığına ve mutlak KAH riskine dayalı olarak tanımlanmasını ve tedavisini vurgular [17,62]. Yaşam boyu dislipidemi geliştirme riskiyle ilgili yapılan prospektif bir kohort çalışmasında 30 yıl içinde yüksek LDL gelişme riski, 50 yaşındaki birinin yaşam boyu yüksek LDL geliştirme riskine eşdeğer saptanmıştır [17].

Açlık trigliseridlerinin(TG), yaş, cinsiyet, HDL ve diyabeti içeren geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak olası KV hastalığının öngörücüsü olduğu belirtilmiştir [39]. Açlık TG düzeyleri, tek değişkenli analizlerde riskle ilişkilidir, ama özellikle HDL olmak üzere diğer faktörler için düzeltme yapıldığında etkisi azalır. HDL'nin etkilerinden bağımsız olarak riskle daha güçlü bir şekilde ilişkili olabilecek olan tokluk TG üzerine odaklanılmıştır. Günümüzde, TG düzeyleri risk şemaları içine dahil edilmemektedir. Mutlak KV risk hesaplamalarına (diğer risk faktörlerine ek olarak) genel olarak az miktarda katkısı vardır [45].

HDL düzeyi kardiyovasküler riski hesaplamak için kullanılır ve diğer geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak KVH ve koroner ölüm ile ters ilişkilidir. 40 mg/dL'den düşük bir HDL düzeyi aterosklerotik olaylarda bir artış öngörmektedir ve her 1 mg/dL (0,02 mmol/L) azalma için koroner riskin %2-3 oranında arttığı tahmin edilmektedir. HDL'de bir artışın (yaklaşık 13 mg/dL [0.33 mmol/L]) mortalitede %30 azalma sağladığı gösterilmiştir. Metabolik sendrom bağlamında, erkeklerde 40 mg/dL ve kadınlarda 50 mg/dL seviyeleri 'düşük' olarak kabul edilir. Düşük HDL seviyelerine, tütün kullanımı, obezite, hareketsizlik, hipertrigliseridemi, tip 2 diyabet ve yüksek karbonhidratlı diyet gibi edinilmiş koşullar neden olur. Düşük HDL seviyeleri, beta blokerler veya androjenik steroidler gibi ilaçlardan da kaynaklanabilir.

Apo A1'i kodlayan genlerdeki mutasyonlar gibi genetik anormallikler de HDL seviyelerini düşürebilir [62–65].

Non-HDL kolesterol [çok düşük yoğunluklu lipoprotein (VLDL) + orta yoğunluklu lipoprotein (IDL) + LDL], plazma içindeki aterojenik partiküllerin toplam sayısının bir tahmini olarak kullanılır. Non-HDL, total kolesterol (TK)'den HDL'yi çıkararak hesaplanır. Non-HDL, özellikle diyabet, metabolik sendrom veya kronik böbrek hastalığı ile kombine olmuş hipertrigliseridemide LDL ile karşılaştırıldığında daha iyi bir risk tahmini sağlayabilir [45].

Apolipoprotein A1 (Apo A1), HDL'nin ana proteinidir ve HDL konsantrasyonunun tahmininde rol alır. Plazma apo A1, erkekler için 120 mg/dL ve kadınlar için 140 mg/dL seviyeleri düşük HDL'ye karşılık gelir.

Apolipoprotein B (Apo B), aterojeniteye katkıda bulunan VLDL, IDL ve LDL'nin başlıca apolipoproteinidir. Apo B konsantrasyonu, plazmadaki bu partiküllerin sayısını tahmin etmede kullanılır. Küçük yoğun LDL'nin yüksek konsantrasyonları durumunda özel bir öneme sahiptir. Apo B'nin KV risk tahmininde LDL'ye eşit olduğu prospektif çalışmalarla gösterilmiştir. Apo B, statin denemelerinde birincil tedavi hedefi olarak değerlendirilmemiş ancak, yalnızca bir risk belirteci olarak değil, aynı zamanda LDL'den daha iyi bir tedavi hedefi olabileceği belirtilmiştir [45].

Lp(a) ek bir risk faktörü olarak tanımlanmış ve LDL ile ortak özellikler içermekle birlikte yapısal olarak apolipoprotein(a) içerir. Lp(a)'nın plazma seviyesi büyük ölçüde genetik olarak belirlenir ve genel popülasyonda risk taraması amacıyla plazma ölçümü önerilmez. Yüksek KVH riski olan veya ailede erken aterotrombotik hastalık öyküsü olan kişilerde Lp(a) ölçümü düşünülmelidir [45].

Arteriyel hipertansiyonu olan hastalar, eşlik edebilecek metabolik bozukluklar ve dislipidemiler açısından değerlendirilmelidir. Avrupalılar için tanımlandığı şekliyle santral obezitesi olan hastalar (bel çevresi erkeklerde >94 cm (Asyalı erkekler için 90 cm) ve kadınlarda >80 cm' den fazla) veya vücut kitle indeksi (VKİ) >25-30 kg/m² (fazla kilolu) veya ≥30 kg/m² (obezite) olan kişiler de dislipidemi açısından taranmalıdır [45].

Vasküler hastalıkta lipid değerlendirmesi, aç kalmaya gerek kalmadan ve TG'den bağımsız olarak ya total ve HDL kolesterol düzeylerinin ya da apolipoproteinlerin ölçülmesiyle basitleştirilebilir. TG konsantrasyonu, HDL, non-HDL ve kadınlarda ve aç olmayan koşullar altında diğer standart risk faktörleri kontrol edildikten sonra KKH riski ile bağımsız olarak ilişkili değildi. Bu nedenle, toplum çapında vasküler risk değerlendirmesi için, TG ölçümü, HDL ve toplam kolesterol bilgisi göz önüne alındığında vasküler risk hakkında ek bilgi sağlamaz [66].

Total kolesterol (TK) ve LDL yüksekliği, özellikle yaşam tarzı değişiklikleri ve ilaç tedavileri ile değiştirilebildiği için dislipidemi tedavisinin birincil hedeflerinde yer alır. TK ve LDL'yi azaltmanın KKH'ı önleyebileceğini gösteren kanıtlar, çoklu randomize kontrollü çalışmaların sonuçlarına dayalı olarak güçlü ve ikna edicidir [45].

Dislipideminin sekonder nedenleri arasında, hipotiroidizm, obstrüktif karaciğer hastalığı, nefrotik sendrom, böbrek yetmezliği, kontrolsüz diyabet ve tütün veya alkol kullanımı bulunmaktadır. Çeşitli ilaçlar da dislipidemiye neden olabilir. İlaç tedavisine başlamadan önce sekonder nedenleri göz önünde bulundurmak önemlidir. Sekonder nedenin tedavisi lipid düşürücü tedaviyi gereksiz kılabilir ve lipid düşürücü ilaçlar da bu koşullara sahip kişilerde etkisiz olabilir. Lipid anormalliğinin nedeninin bir ilaç olduğundan şüpheleniliyorsa, tedaviyi kesmeden önce yarar zarar ilişkisi göz önünde bulundurulması önerilir [7].

2.3.2.6. Sigara

Özellikle lipid peroksidasyonuna yol açan oksidatif stres, sigara kullanımıyla ilişkili ana patolojik mekanizma olarak kabul edilir. Sigara içenlerde LDL'nin oksidasyona karşı artan duyarlılığı ve daha yüksek ox-LDL seviyeleri gösterilmiştir. Sigara, oksidatif stresi yalnızca dumanda reaktif oksijen radikallerinin üretimi yoluyla değil, aynı zamanda antioksidan savunma mekanizmalarını zayıflatarak da artırabilir. Bu durum, sigara kullanımını vasküler hastalıkla ilişkilendiren önemli bir nedensel mekanizma sağlamaktır [67].

Sigara içen bir kişinin kalp krizi geçirmesinin, sigara içmeyen bir kişiden sadece daha olası olmakla kalmadığı, aynı zamanda hayatta kalma olasılığının da daha yüksek olduğu durum, "sigara içenlerin paradoksu" olarak adlandırılır. Sigara içenlerin sigara içmeyenlere kıyasla STEMI sonrasında daha düşük mortaliteye sahip oldukları gösterilmiştir. Sigara içenlerin daha büyük bir trombüs yüküne sahip olabileceği ve

intravenöz trombolizin daha fazla etkinliğine yol açabileceği bu paradoksun açıklamasında belirtilmiştir. Ayrıca, sigara içenler daha genç olma eğilimindedir ve içmeyenlere göre daha olumlu temel özelliklere sahiptir. Sigara kullanımının STEMI sonrasında erken sağkalım açısından bağımsız bir prognostik faktör olmadığı düşünülmektedir [68,69].

Sigara içmeye devam eden hastalarda, bırakanlara göre AKS sonrası yeniden enfarktüs veya ölüm riski yaklaşık %30 daha fazladır. Çok az hasta farmakoterapi ile bile uzun vadede sigarayı bırakabilmektedir. Sigarayı bırakan hastaların 2/3'ünden fazlası bir yıl içinde sigara kullanımına yeniden başlar. Çoğu hasta ya motivasyonsuzdur ya da bırakma girişiminde bulunmaz. Hastaneye yatırılan hastalarda AKS'den sonra sigarayı bırakmaya yönelik farmakoterapilerin kullanımına ilişkin yeni klinik çalışma verileri umut verici sonuçlar göstermiştir. Sigarayı bırakan, diyet ve egzersiz yapan bireylerde, KV olayların tekrarlama riskinin önemli ölçüde daha düşük olduğu bulunmuştur. Bu olumlu sonuçlar erken dönemde (<6 ay) görülür ve her davranış değişikliğinden elde edilen fayda katkı sağlar. Hastaların olay sonrası bakımında erken yaşam tarzı değişikliğine, diğer ikincil koruyucu ilaçlar ve invaziv stratejiler kadar fazla bir öncelik verilmesi gerektiğinin ve bunları sistematik olarak geliştiren programların oluşturulmasının önemi belirtilmiştir [70,71].

Esrar kullanımı, sempatik sinir sistemi stimülasyonu ve parasempatik sinir sistemi inhibisyonu ile kalp atış hızının ve kan basıncının yükselmesine neden olur. Vasküler enflamasyon, trombosit aktivasyonu ve karboksihemoglobin üretimi, esrar kullanımının potansiyel yan etkileri olarak öne sürülmüştür. Bu nedenle, esrar kullanımı ile AKS arasında bir ilişki olduğu belirtilmiştir [72].

Kokain kullanımı, KAH'ı olmayan gençlerde bile AMI ile ilişkilidir ve kronik kokain kullanımı ateroskleroza ve şiddetli KAH'ı hızlandırabilir. Yine de akut göğüs ağrısı ve eşlik eden kokain kullanımı olan hastalarda advers sonuç oranları düşüktür [73].

2.3.2.7. Obezite, fiziksel inaktivite, diyet

Obezite ile ilgili olarak, kılavuzlar ideal VKİ'nin 25 kg/m² olmasını ve bel çevresi erkeklerde >102 cm ve kadınlarda >88 cm olduğunda, VKİ >30 kg/m² ise vücut ağırlığının azaltılmasını önerir. Obezite, genç yaşta KAH gelişimi, daha yüksek

morbidite ve mortalite ile ilişkilendirilmiştir. VKİ arttıkça KVH riskinin daha hızlı arttığı ve 27 kg/m²'den fazlaysa üstel hale geldiği kabul edilmelidir [45,74].

Aşırı kilolu ve obez hastalarda normal kilolu hastalara göre AKS sonrası %30 daha düşük mortalite saptanması ve şiddetli obezitesi olan hastalarda da benzer sonuçların görülmesi, KAH'da "obezite paradoksunun" olası varlığını düşündürür. Fazla kilolu ve normal kilolu bireyler arasındaki genel mortalite farkının daha çok koroner hastalık dışında eşlik eden diğer komorbiditelere bağlı olduğu söylenebilir [75].

Abdominal obezite, hipertansiyon, diyabet ve dislipidemi olan hastalarda metabolik sendrom olduğu kabul edilir ve bu kişilerde insülin direnci ile birlikte KAH riski belirgin şekilde artmıştır [76].

Fiziksel aktivitenin KV hastalıklara ve tüm ölümlere bağlı koruyuculuğu belirtilmiştir. Egzersizin, HDL'de yükseltici, kan basıncını azaltıcı, daha az insülin direnci ve kilo kaybı gibi çeşitli faydalı etkileri vardır. INTERHEART çalışmasında belirtildiği üzere; haftada 4 saat veya daha fazla düzenli olarak orta düzeyde (yürüme, bisiklete binme veya bahçecilik) veya yorucu egzersiz (koşu, futbol ve şiddetli yüzme) yapan kişiler fiziksel olarak aktif olarak değerlendirilmiştir. Düzenli alkol kullanımı, haftada üç veya daha fazla kez tüketilmesi olarak tanımlanmıştır. Günlük meyve veya sebze tüketiminin, orta veya ağır fiziksel egzersizin koruyucu olduğu belirtilmiştir. Haftada üç veya daha fazla alkol tüketiminin koruyucu olduğu belirtilmiştir ancak, MI'ı önlemek için orta düzeyde alkol tüketiminin teşvik edilmesi, kültürel veya dini nedenlerle birçok toplum için kabul edilebilir olmayabilir ve ağır içicilerin oranını artırabilir, ayrıca inme, bazı kanserler, siroz gibi diğer hastalıkların riskini artırabilir [44].

Tablo 2.3: Türklerde koroner olayları çok değişkenli Cox regresyon analiziyle öngörme [39].

	Nisbi risk	% 95 GA	Nisbi risk	% 95 GA
	Erkek	n=209/1424	Kadın	n=227/1502
Yaş, 11 yıl	1.52	1.33; 1.75	1.48	1.28; 1.69
Diyabet varlığı	1.83	1.20; 2.81	3.24	2.24; 4.69
Total kolesterol, 36/38 mg/dL	1.48	1.29; 1.65	1.35	1.16; 1.52
Sistolik KB, 22/25 mmHg	1.42	1.24; 1.61	1.35	1.19; 1.52
HDL-kolesterol, 11/12 mg/dL	0.80	0.69; 0.93	0.77	0.66; 0.88
Sigara terk vs. İçmemiş	1.26	0.86; 1.85	0.84	0.39; 1.79
Sigara İçen vs. İçmemiş	1.44	1.03; 2.02	0.90	0.60; 1.34

Başlangıçta diyabet 78 E, 95 K'da vardı, 748 E, 285 K sigara içicisiydi.
Başlangıç ve son dönemlerdeki sigara içiciliğinde uyuma yönelik kappa 0.70 (p<0.001) idi.

Ortalama 52 yaşındaki 2926 yetişkinin, koroner olaylar açısından 3.7 yıllık izlemesinde, Tablo 2.3’de belirtildiği gibi nisbi riskler ele alındığında diyabet varlığı her iki cinsiyette de en güçlü etken olarak ortaya çıkmaktadır. HDL ılımlı bir koruyuculuk sergilerken, erkekte başlıca üç faktör 1.5 nisbi riske yaklaşan oranlar vermektedir. Kadında ise, sistolik kan basıncı ile total kolesterol %35 oranında birer risk yükü bindirirken, sigara içiciliği anlamlılığa ulaşmayan %10 dolayında koruyuculuk eğilimi göstermektedir [39].

2.3.3. Akut koroner sendrom türleri

Akut koroner sendrom, şiddetli mitral yetersizlik gibi mekanik komplikasyonlar, iskemiye bağlı kardiyojenik şok ile elektriksel veya hemodinamik instabilite ve kardiyak arrestten, başvuru anında ağrısı olmayan hastalara kadar uzanan geniş bir klinik spektruma sahiptir [33]. NSTEMI, STEMI ve anstabil anjina (USAP), üç geleneksel AKS türüdür. Hs-Tn testinin yaygın kullanımı, önceden anstabil anjina tanısı almış hemen hemen tüm hastalarda anstabil anjina tanısını NSTEMI olarak değiştirmiştir. Geleneksel olarak, anstabil anjina, yüksek bir biyobelirteç seviyesinin yokluğunda klinik ve EKG bulgularının varlığı olarak tanımlanmıştır. Hs-Tn yüksek seviyeleri iskeminin neden olduğu miyokardiyal hücre ölümünün varlığını doğrular. Bu hastaların neredeyse tamamı, EKG’de STEMI paterni göstermez, bu nedenle NSTEMI olarak tanı alırlar [38].

Hastaları NSTEMI veya STEMI olarak sınıflandırmanın temel nedeni, her birinin klinik yönetiminin farklı olmasıdır.

2.3.3.1. ST elevasyonu olan miyokard enfarktüsü (STEMI)

Akut başlangıçlı ve 20 dakikadan uzun süreli kalıcı göğüs ağrısı ve EKG’de ST segment yükselmesi olan hastalar STEMI olarak tanımlanır. Genellikle total veya subtotal koroner arter oklüzyonunu yansıtır. Bununla birlikte, AKS başlangıcından sonraki 1 saat içinde başvuran hastaların yaklaşık %50'sinde, STE'li derivasyonlarda, özellikle ön derivasyonlarda, halihazırda Q dalgaları vardır. Bu Q dalgaları geçici olabilir ve geri dönüşümsüz hasarı temsil etmeyebilir. STEMI hastalarında tedavinin temel dayanağı, primer perkütan koroner girişim (PCI) veya uygun zamanda (120dakika içerisinde) mevcut değilse fibrinolitik tedavi ile hemen reperfüzyondur. Yaşlılara göre gençlerde ve kadınlara kıyasla erkeklerde STEMI'nin daha yaygın olduğu belirtilmiştir. Birçok ölüm, ventriküler fibrilasyona (VF) bağlı olarak STEMI başlangıcından sonra erken dönemde ve genellikle hastane dışında gelişir. Bu nedenle, MI şüphesi olan hastalara bakan tüm tıbbi ve paramedik personelin defibrilasyon ekipmanına erişimi vardır ve kardiyak yaşam desteği konusunda eğitilmiştir. Bu hastalarda EKG izlemesinin derhal uygulanması gerekir [77,78].

2.3.3.2. ST elevasyonu olmayan miyokard enfarktüsü (NSTEMI)

Akut başlangıçlı ancak kalıcı olmayan göğüs ağrısı olan hastalar ve EKG’de ST segment yükselmesi olmayan hastalar NSTEMI olarak tanımlanır. Geçici ST segment yükselmesi, kalıcı veya geçici ST segment depresyonu, T dalga inversiyonu, düz T dalgaları veya T dalgalarının psödonormalizasyonunu içerebilen EKG değişiklikleri ya da %30 oranında başlangıcında normal bir EKG saptanabilir. Devam eden miyokard iskemisi ve sol dal bloğuna (LBBB) ilişkin yüksek klinik şüphesi olan hastalar, LBBB'nin önceden var olup olmadığına bakılmaksızın STEMI hastalarına benzer şekilde yönetilmelidir. Buna karşılık, hemodinamik olarak stabil LBBB olan hastalarda, başvuru anında yapılan hs-cTn T/I ölçümünün sonucu acil koroner anjiyografi kararına dahil edilmelidir. Sağ dal bloğu (RBBB) olan hastalarda, ST yükselmesi STEMI'nin göstergesi iken, dI, aVL ve V5-6'daki ST segment depresyonu NSTEMI'nin göstergesidir [33].

2.3.3.3. Anstabil anjina pectoris (USAP)

Akut göğüs ağrısı ile başvuran ve EKG’de ST elevasyonu olmayan hastalar USAP olarak tanımlanır. USAP’ı, NSTEMI’den ayıran özellik kardiyak biyobelirteçlerin serumda normal olarak ölçülmesidir. USAP’ta koroner kan akışını

engellemesi beklenmeyen <%50 aterosklerotik plak saptanır. USAP her yıl bir milyondan fazla hastaneye yatışa neden olmaktadır. NSTEMI hastalarıyla aynı tedavi yaklaşımı uygulanmaktadır. NSTEMI'li hastaların yaklaşık %35-50'si ileriki dönemde medikal tedaviye rağmen tekrarlayan iskemi riskine sahiptir, bu sebeple ciddiye alınmalıdır. Tanı ve tedavideki herhangi bir gecikme prognozu olumsuz etkileyebileceğinden, hastalarda AKS tanısının belirlenmesi önemlidir. Atlanan USAP nedeniyle gözden kaçan bir MI, tüm iddiaların yaklaşık %20'sini oluşturan, doktorlara karşı açılan malpraktis davalarının en yaygın nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Bu sebeple, acil servisten daha erken taburculuğu uygun olan düşük riskli hastaları belirlemeye yardımcı olmak üzere göğüs ağrısı olan hastaları MACE açısından kısa vadedeki riske göre değerlendirmek için acil servis hekimleri tarafından tasarlanmış hızlı risk sınıflandırma araçları geliştirmiştir [33,79].

2.3.4. Akut koroner sendrom tanısı

2.3.4.1. Hikâye ve fizik muayene bulguları

Göğüs ağrısı, acil servis başvurularının en yaygın nedenlerinden biridir ve AKS'de birincil belirtidir. Erken teşhis edilmesi gereken ve hayatı tehdit eden bir tanı olması sebebiyle AKS'de miyokard iskemisine bağlı göğüs ağrısının tipik klinik belirtileri ayırıcı tanıda sorgulanmalıdır. AHA güncel kılavuzunda belirtilen anjina pektoris, yoğunluğu giderek artan şekilde ortaya çıkan (birkaç dakika içinde), genellikle stresle tetiklenen veya istirahatte ortaya çıkan, karakteristik yayılımı (sol kol, boyun, çene) olan ve bazı semptomların eşlik ettiği (nefes darlığı, bulantı, baş dönmesi) retrosternal göğüs ağrısı olarak tanımlanır. Aktif olarak tedavi edildiğinde veya kendiliğinden çözümlendiğinde birkaç dakika içinde yok olur [80].

"Tipik" olarak iskemik vasıflı ağrıdan bahsedildiğinde, sternum arkasında hissedilen, sol kol ve sağ omuza, boyun ve çeneye yayılabilen, aralıklı olarak genellikle birkaç dakika süren veya kalıcı ve özellikle lokalize olmayıp yaygın olarak hissedilen, eforla tetiklenen ve buna anksiyete, nefes darlığı ve boğulma hissi eşlik eden, baskı tarzında bir ağrıdan(anjina) söz edilir. Diyaforez, bulantı, özellikle epigastrik bölgede karın ağrısı ve senkop gibi başka belirtiler de anjinaya eşlik edebilmektedir. Geleneksel öğretisi, anjinal ağrının iki ila 10 dakika, kararsız anjina ağrısının 10 ila 30 dakika sürmesi ve AMI'den kaynaklanan ağrının genellikle 30 dakikadan uzun sürmesidir [73]. Üst sırt ağrısı ve yorgunluğun AKS sırasında yaygın

olarak bildirilen semptomlar olduğunu ve hastaların %30 kadarında göğüs ağrısı yaşamadığı bildirilmiştir. Göğüs ağrısının AKS için sensitif bir semptom olmasına rağmen çok spesifik olmadığı belirtilmiştir. Atipik belirtiler daha çok yaşlı (75 yaş üstü) hastalarda, kadınlarda, diyabet, kronik böbrek yetmezliği veya demansı olan kişilerde gözlenmektedir. Çalışmalar “atipik” semptomların, MI açısından değerlendirilen kadınlarda daha sık olduğunu ve MI’ı olan erkeklerle kıyaslandığında, daha düşük tanı olasılığına ve daha geç tedaviye katkıda bulunabileceğini göstermektedir. Otuz yıllık araştırmalar, semptomlarda cinsiyet farklılıkları bulunmasına rağmen, bunların az olduğunu ve risk sınıflandırmasına anlamlı katkılarının olmadığını düşündürmektedir. "Atipik" semptomlar AKS'yi ekarte edemezken "tipik" semptomlar AKS tanısını koydurmaz. Bu nedenle, klinisyenlerin ya tipik ve atipik terimlerini kullanmayı bırakmaları ya da erkeklere karşı kadınlar gibi referans grubunu göz önünde bulundurmaları önerilmektedir. Bir hastada AKS ile uyumlu semptomlar varsa ve alternatif bir neden tanımlanamıyorsa, klinisyenler acil PCI için kardiyak kateterizasyon laboratuvarının aktivasyonu amacıyla klinik karar verme sürecini yönlendiren EKG ve biyokimyasal belirteçlerin elde edilmesini göz önünde bulundururlar [5,81–83].

Fizik muayene ile öncelikli olarak, miyokard iskemisinin tetikleyici nedenlerini belirlemek ve akut iskemik olayın kardiyojenik şok gibi fatal hemodinamik sonuçlarını değerlendirmek hedeflenmiştir. Hastaların çoğunda özellikli bir fizik muayene bulgusu olmasa da geniş iskemi alanını gösteren bulgular arasında; terleme, soluk ve soğuk cilt, bradikardi ya da taşikardi, üçüncü kalp sesi, pulmoner ödeme bağlı baziler raller ve hipotansiyon saptanabilir. Olası aort diseksiyonunu düşündüren eşit olmayan nabızlar veya aortik regürjitasyona bağlı murmur ya da akut perikarditi düşündüren perikardiyal sürtünme sesi gibi fizik muayene bulguları ayırıcı tanıyı belirlemede de yardımcı olabilecek ipuçları sağlayabilir [84]. Hikâye ve fizik muayene tek başına bir hastanın AKS riskini genel olarak kabul edilebilir bir düzeye (<%1) indiremez [83]. Ayırıcı tanıda düşünülebilecek hastalıklar Tablo 2.4’te listelenmiştir.

Tablo 2.4: Göğüs ağrısı olan hastalarda ayırıcı tanı [33,84].

Kardiyak Kardiyomiyopatiler Miyoperikardit Akut kalp yetmezliği Hipertansif aciller Aort kapak stenozu Takotsubo sendromu Koroner spazm Kardiyak travma	Gastrointestinal Kolesistit Peptik ülser hastalığı Non-perfore Perforasyon Gastroözofageal reflü hastalığı Yemek borusu spazmı Boerhaave sendromu (mediastinit ile birlikte özofagus rüptürü) Pankreatit
Vasküler Aort diseksiyonu Semptomatik aortik anevrizma İnme	Psikiyatrik/ Diğer Depresyon Anksiyete bozukluğu/panik atak Somatizasyon ve psikojenik ağrı bozukluğu Anemi Herpes
Pulmoner Pnömoni Pulmoner emboli Tansiyon pnömotoraks Plörezi	Ortopedik Kas iskelet sistemi bozuklukları Göğüs travması Kas hasarı/enflamasyonu Kostokondrit Servikal spinal patolojiler

2.3.4.2. Elektrokardiyogram

Tanı odaklı hikâye ve fizik muayene ile birlikte, göğüs ağrısı gibi AKS ile uyumlu semptomları olan hastaların ilk değerlendirmesinde ve triyajında EKG ‘nin çok önemli bir rolü vardır. Mevcut kılavuzlar, acil servis başvurusundan sonraki ilk 10 dakika içinde 12 derivasyonlu bir EKG ‘nin deneyimli bir doktor tarafından gerçekleştirilmesini ve yorumlanmasını önermektedir. Ayrıca, ilk tıbbi temastan reperfüzyon tedavisine kadar geçen süreyi kısaltmak için EKG'nin hastane öncesi yorumlanması teşvik edilmektedir. Akut koroner oklüzyonu olan bazı hastaların STE'siz bir başlangıç EKG'sine sahip olabileceğine göz önünde bulundurulduğunda, tekrarlayan EKG kayıtlarının veya ST segmentinin izlenmesi ve ayrıca ek olarak posterior göğüs derivasyonlarının (V7–V9) kullanılması tavsiye edilmiştir [77,78].

EKG'nin standart kalibrasyonu 10mm/mV'dir. Bu nedenle 0.1mV, dikey ekseninde 1mm kareye eşittir.

ST segment yükselmesinin (J-noktasında ölçülen) koroner arter akut oklüzyonunu düşündürdüğü durumlar [78];

- <40 yaş erkeklerde ≥ 2.5 mm ST segment yükselmesi olan en az iki bitişik derivasyon
- ≥ 40 yaşındaki erkeklerde ≥ 2 mm ST segment yükselmesi olan en az iki bitişik derivasyon
- Kadınlarda V2-V3 derivasyonlarında ≥ 1.5 mm ve/veya diğer derivasyonlarda ≥ 1 mm [sol ventrikül (LV) hipertrofisi veya sol dal bloğu yokluğunda]
- İnferiyor MI olan hastalarda, eşlik eden sağ ventrikül (RV) MI belirlemek için sağ prekordiyal derivasyonlarda (V3R ve V4R) ST segment yükselmesi
- V1-V3 derivasyonlarında ST segment depresyonu, terminal T dalgası pozitif olduğunda (ST segment yükselmesi eşdeğeri)
- V7-V9 derivasyonlarında ≥ 0.5 mm ST-segment yükselmesi
- Sol dal bloğu ve iskemik semptomların varlığı
- Sol ana koroner arter oklüzyonunu gösteren 8 veya daha fazla derivasyonda ≥ 1 mm ST depresyonunun varlığı ve eşlik eden aVR ve/veya V1'de ST segment yükselmesi
- Kalp pili olan hastalarda ventriküler pacing'e bağımlı değilse pili yeniden programlama ile intrinsik kalp ritmi sırasında EKG değişikliklerinin değerlendirilmesi invaziv incelemeyi geciktirmeden düşünülebilir.

İskemik olmayan ST elevasyonunun ortak paternleri [77] ;

- Sol ventrikül hipertrofisine (LVH) sekonder STE
- İleti kusuruna sekonder STE (LBBB ve nonspesifik intraventriküler ileti gecikmesi (IVCD))
- Erken repolarizasyon paterni (anterolateral derivasyonlarda çentikli J noktası)
- Normal STE varyantı (iskemik olmayan ST elevasyonu esas olarak V2–V3)
- Konkav STE
- Eski miyokard enfarktüsü/anevrizma
- Spontan reperfüze miyokard enfarktüsü

- Perikardit
- Brugada sendromu
- Wolf-Parkinson-White sendromu
- Takotsubo kardiyomiyopatisi
- Hiperkalsemi
- Hiperkalemi

İskemik olmayan ST elevasyonu nedeniyle PCI protokolünün yanlış aktivasyonu olan hastaların rapor edilen yüzdesi, %14'ten %40'a kadar değişmektedir. Bu oran büyük ölçüde popülasyondaki anormal başlangıç EKG'lerinin prevalansına bağlıdır. Makul hedef olarak <%5'lik uygunsuz PCI aktivasyonu oranı önerilmiştir [77].

2.3.4.3. Biyobelirteçler

Biyobelirteçler, AKS şüphesi olan hastalarda klinik değerlendirme ve EKG' dan sonra triyaj, risk sınıflandırması ve tanıyı belirlemede hasta yönetiminde yer alır. Son altmış yılda, laboratuvar belirteçlerinin kullanımı gelişen teknolojiyle birlikte değişti. Erken biyobelirteç değerlendirmesi, aspartat aminotransferaz (AST), laktat dehidrojenaz (LDH) ve kreatin kinazın (CK) toplam enzim aktivitesinin ölçümünü kapsarken yıllar içinde elektroforezdeki ilerlemeler hem CK hem de LDH'nin daha kardiyospesifik izoenzimlerinin tanımlanmasına, böylece CK-MB ve LDH-1 analizlerinin ortaya çıkmasına yol açtı.

Günümüzde, kardiyak troponinler miyokardiyal nekroz için en yüksek duyarlılığa ve özgüllüğe sahiptir. AMI teşhisinde biyokimyasal altın standardı temsil etmektedirler. Tanıda tek başına klinik değerlendirme ve EKG yetersiz kalabilir. Bu nedenle, kardiyomiyosit hasarını gösteren ve tercihen kardiyak troponin (cTn) I veya T gibi biyobelirteçlerin ölçümü, AKS şüphesi olan tüm hastalarda zorunludur [85].

Yüksek hassasiyetli CRP, midrejonel pro-adrenomedullin, büyüme farklılaşma faktörü-15 (GDF-15), kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (h-FABP), myozin bağlayıcı protein C ve kopeptin gibi prognostik değeri olan diğer biyobelirteçler AKS tanısında rutin olarak kullanılmamaktadır [33].

B-tip Natriüretik Peptit (BNP), AKS'li hastaların prognozunda etkili bir biyobelirteçtir. NSTEMI-AKS'li hastalarda artmış NT-proBNP seviyeleri ile uzun ve kısa dönem mortalite riskleri arasında bir ilişki olduğu GUSTO-IV çalışması ile gösterilmiştir [86].

2.3.4.3.1. Aspartat aminotransferaz(AST) ve laktat dehidrogenaz(LDH)

Geçmişte AMI tanısında kullanılan ilk biyobelirteç olan aspartat aminotransferaz (AST)'nin, AMI'den 3-4 saat sonra kandaki seviyesi yükselmeye başlar, 15-28 saatte maksimum değere ulaşır ve 5 gün içinde normal değerlere döner. AMI için yüksek duyarlılığa rağmen, kalp dokusuna spesifik olmayan bir biyobelirteçtir. Hepatik konjesyon, konjestif kalp yetmezliği, miyokardit, elektriksel kardiyoversiyon, perikardit, taşiaritmiler, pulmoner emboli ve şoka ikincil olarak da aktivitesi artabilir [87,88].

Neredeyse tüm dokularda bulunan LDH ve izoenzimi LDH-1'nin AMI'den 5-10 saat sonra kandaki seviyesi artar, maksimum değerine 60-144 saatte ulaşır ve 12 günde normal değerlere döner [87,88]. Günümüzde rutin olarak AST ve LDH'ın AKS tanısında kullanımı yoktur.

2.3.4.3.2. Kreatin kinaz (CK) ve MB izoenzimi (CK-MB)

Kreatin kinaz (CK) ve MB izoenzimi (CK-MB) sitozolde bulunur ve yüksek enerjili fosfatların mitokondriye girip çıkmasını sağlar. CK aktivitesi, miyosit hasarının potansiyel bir biyolojik belirteçidir. AMI'den 3-9 saat sonra kandaki seviyesi yükselir, 10-20 saatte maksimum değere ulaşır ve yaklaşık 72 saat içinde normal değerlere döner. AKS başlangıcından sonraki 72 saat içinde kan alındığında tanıda %98'lik bir duyarlılık bildirmiştir. Ayrıca, üçüncü günde CK aktivite ölçümü yüksek olan hastaların daha kötü prognoza sahip olduğu da belirtilmiştir [87,88].

Kalp kası yıkımı ile CK-MB seviyesi kanda artmaya başlar ve göğüs ağrısının başlamasından 4-9 saat sonra serumda yükselir, yaklaşık 24 saatte pik yapar ve 48-72 saatte başlangıç değerlerine döner [89]. CK/CK-MB testinin artık acil servislerde kullanımı sınırlıdır, çünkü troponin testiyle karşılaştırıldığında duyarsızdır ve EKG'de Q dalgasının varlığı akut miyokard hasarı yönetimini belirlemek için kullanılmamaktadır. AKS'den şüphelenilen hasta için ilk tarama testi olarak CK-MB kullanımı, yüksek hassasiyetli troponin testi mevcutsa önerilmemektedir [83,90,91].

Buna karşılık, CK-MB'nin troponin ile kıyaslandığında MI sonrası daha hızlı bir düşüş gösterdiği ve miyokard hasarının zamanı ve erken reinfarktüsün saptanması için fayda sağlayabileceği son ESC klavuzunda belirtilmiştir [33].

2.3.4.3.3. Miyozin bağlayıcı protein C ve kopeptin

Kopeptin, vazopressin ile birlikte hipofizden salgılanır. AMI hastalarında endojen strese bağlı olarak erken dönemde kopeptin seviyesinin dakikalar içinde artması, miyokard hasarının tanısal ve prognostik bir belirteci olarak kullanılabileceğini gösterir. Kopeptinin rutin olarak kullanımı yüksek hassasiyetli troponin testi mevcutsa önerilmemektedir, çünkü AKS'nin erken tanısında ek bir katkı sağlamadığı belirtilmiştir. Miyozin bağlayıcı protein C, kardiyak troponine alternatif olarak veya kardiyak troponinle kombinasyon halinde NSTEMI tanısında değer sağlayabilir [33,89,92].

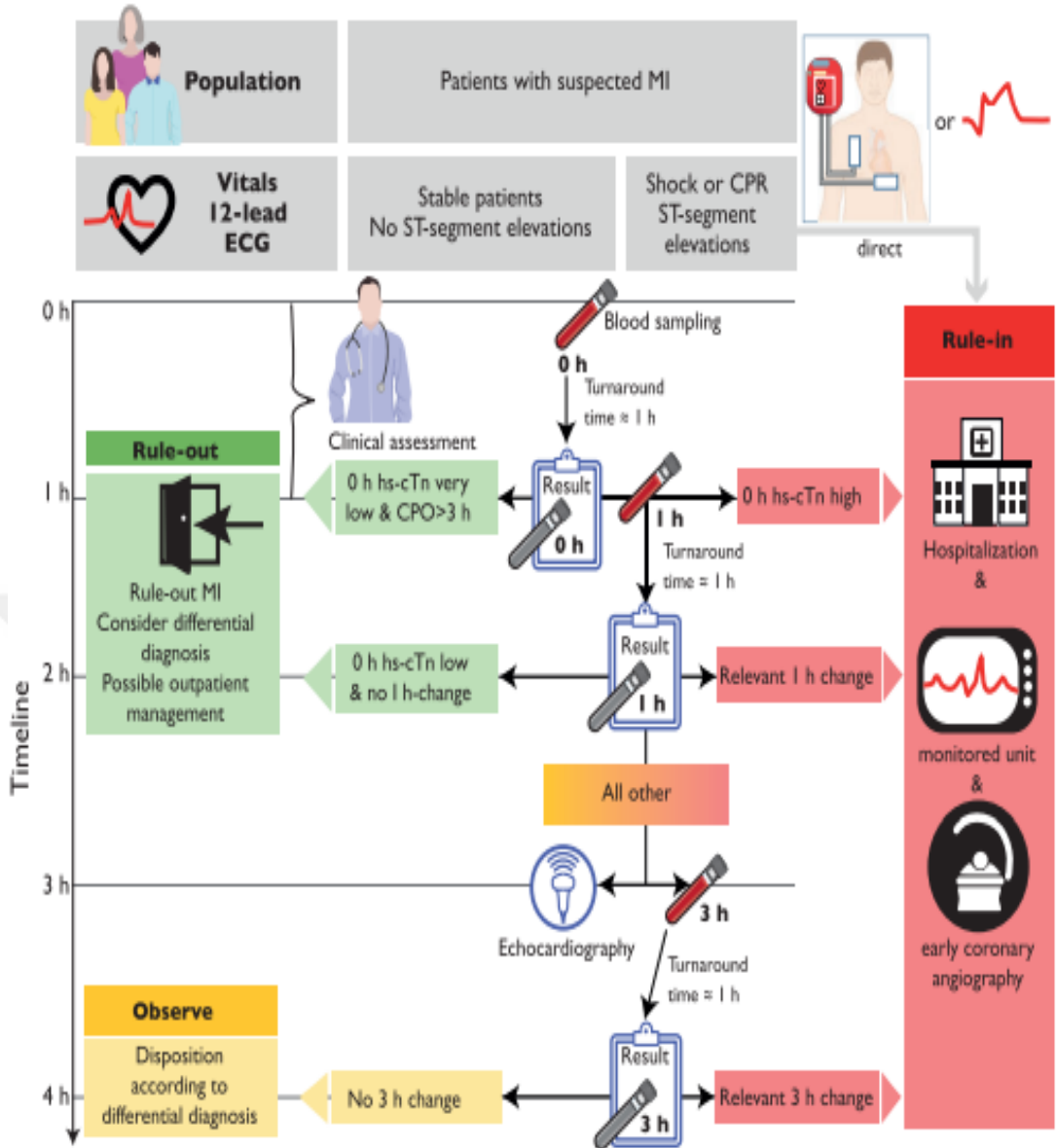
2.3.4.3.4. Yüksek hassasiyetli troponinler

Kardiyak troponinler, kardiyomiyosit hasarını göstermede CK, CK-MB ve miyoglobinden daha duyarlı ve spesifiktir. Miyokard iskemisinde, sağlıklı bireylerin 99. persentilinin üzerinde kardiyak troponin dinamik yükselmesi MI'yı gösterir. Troponin semptom başlangıcından sonra hızla yükselir (yüksek hassasiyetli testler kullanılıyorsa genellikle semptom başlangıcından itibaren 1 saat içinde) ve genellikle birkaç gün boyunca yüksek kalır. Troponin I ve C, Miyokard hasarından 6-8 saat sonra dolaşıma salınırlar, 12-24 saatte pik yapar ve 7-10 gün boyunca yüksek kalırlar. MI tespitinde hs-cTn seviyesinde %4 mutlak ve %20 rölatif artış ve kararsız anjina tanısında buna karşılık gelen bir azalma tespit edilir. MI için üst referans sınırının beş katının üzerindeki artışlar yüksek (>%90) pozitif prediktif değere sahiptir. Üst referans sınırının 3 katına kadar olan artışlar, AMI için yalnızca sınırlı (%50-60) pozitif prediktif değere sahiptir. Sağlıklı bireylerde dolaşımda artmış kardiyak troponin düzeylerinin saptanması yaygındır. Troponin konsantrasyonunu etkileyen dört değişken vardır: yaş (sağlıklı genç ve sağlıklı yaşlılarda %300'e varan değişkenlik), böbrek yetmezliği (çok yüksek ve çok düşük GFR'li hastalarda %300'e varan değişkenlik), göğüs ağrısı başlangıcı (>%300) ve cinsiyet (erkeklerde yaklaşık %40) [33,91,93].

Diğer birçok kardiyak patoloji de kardiyomiyosit hasarına ve kardiyak troponin yükselmelerine neden olabilir. En sık görülenleri, taşiaritmiler, kalp yetmezliği,

hipertansif acil durumlar, miyokardittir. Kronik koroner sendromlar (KKS) veya hipertansif kalp hastalığı gibi kardiyak bozukluklarda, çoğunlukla böbrek fonksiyon bozukluğu olan yaşlı hastalardaki troponinde yükselmeler birincil olarak bozulmuş klirens atfedilmemeli ve zararsız olarak kabul edilmemelidir. Aort diseksiyonu ve pulmoner emboli gibi göğüs ağrısı ile kendini gösteren yaşamı tehdit eden diğer durumlar da kardiyak troponin konsantrasyonlarının yükselmesine neden olabilir ve ayırıcı tanıda düşünülmelidir [33].

Göğüs ağrısının başlangıcından hemen sonra başvuran hastalarda hs-cTn ölçümü geleneksel tahlillere kıyasla, MI erken tanısının doğruluğunu artırmaya ve tanıyı dışlama ya da dahil etmeye olanak sağlar. Klinik bulgular ve EKG bulguları ile değerlendirilen ardışık iki troponin ölçümü kullanıldığında tanının gecikme oranı önemli derecede azalacaktır ve böylece acil serviste kalış süresi kısılacak ve maliyetler azalacaktır. Hızlı dahil etme ve dışlama algoritmaları olan 0 h/1 h (en iyi seçenek, 0. ve 1. saatte kan alınır) ve 0 h/2 h (ikinci en iyi seçenek, 0. ve 2. saatlerde kan alınır) algoritması erken taburcu ve poliklinik takibi için uygun adayların tanımlanmasını sağlayacaktır [Şekil 2.3]. Dahil olma kriterlerini karşılayan hastalarda MI için pozitif prediktif değer yaklaşık %70-75'tir. MI dışındaki tanıları olan ve dahil edilen hastaların çoğu, doğru tanı için genellikle invaziv koroner anjiyo (ICA) veya kardiyak manyetik rezonans (MR) görüntülemesi gerektirir [33].



Şekil 2.3: Avrupa Kardiyoloji Topluluğu’nun 0h/1h Algoritması Kullanılırken Kan Alma Zamanları ve Klinik Kararlar [33].

2.3.4.4. Görüntüleme

2.3.4.4.1. Transtorasik ekokardiyografi

Transtorasik ekokardiyografi (TTE), acil servislerde rutin olarak bulunmalı ve eğitimli doktorlar tarafından yapılmalı/yorumlanmalıdır. Miyokardiyal iskemi veya nekrozu düşündüren anormallikleri (segmental hipokinezi veya akinezi) belirlemek

için yararlıdır. Ayrıca akut aort diseksiyonu, perikardiyal efüzyon, aort kapak stenozu, hipertrofik kardiyomiyopati, mitral kapak prolapsusu veya akut pulmoner emboliyi düşündüren sağ ventrikül dilatasyonu gibi ayırıcı tanıların saptanmasına yardımcı olabilir. Kardiyak arrest veya KV kaynaklı olduğu düşünülen hemodinamik instabilite ile başvuran hastalarda, 12 derivasyonlu EKG'yi takiben eğitimli doktorlar tarafından hemen TTE yapılması önerilir. Benzer şekilde, sol ventrikül (LV) sistolik fonksiyonunun değerlendirilmesi ile prognoz tahmininde önemli bir yeri vardır [33].

2.3.4.4.2. Kardiyak MR

Akut göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda hem perfüzyon hem de duvar hareketi anormallikleri kardiyak MR ile değerlendirilebilir. Miyokardiyal skar dokusunu yakın tarihli enfarktüstten ayırt ederek saptar. Ayrıca enfarktüs, miyokardit veya Takotsubo sendromu arasındaki ayırıcı tanıyı kolaylaştırabilir. Net olmayan NSTEMI tanısı olan hastalarda yapılan randomize bir çalışmada, kardiyak MR ile önceden görüntülemenin, ICA ihtiyacını azalttığı ve hastaların bir kısmında alternatif bir tanı sağladığı belirtilmiştir [33,94].

2.3.4.4.3. Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi

Koroner bilgisayarlı tomografi anjiyografisi (CCTA), AKS ile ilişkili rüptüre olmaya eğilimli yüksek riskli aterosklerotik plakların özelliklerini ve morfolojisini tanımlamayı sağlayabilen kapsamlı, non-invazif ve uygun maliyetli bir görüntüleme yöntemidir. Risk tahminine yardımcı olabilen koroner damarlarda miyokard iskemisinden sorumlu ciddi stenoz veya tıkanıklığı tespit etmek için arterlerin lümeninin ve arter duvarının görüntülenmesini böylece KAH varlığını değerlendirmeyi mümkün kılmıştır. İnvaziv bir yaklaşıma karar vermeden önce, KAH olasılığının düşük ila orta olduğu durumlarda ve kardiyak troponin ve/veya EKG normal veya sonuçsuz olduğunda AKS'yi dışlamak için ICA'ya alternatif olarak önerilir. CCTA ile görüntülemenin, net olmayan NSTEMI tanısında ICA ihtiyacını azalttığı belirtilmiştir [33,94,95].

2.3.4.4.4. SPECT

Single-Photon Emission Computerized Tomography (SPECT)'in AKS'yi düşündüren akut göğüs ağrısı olan hastaların risk sınıflandırması için yararlı olduğu gösterilmiştir. İstirahat miyokard sintigrafisi, miyokard nekrozuna ait sabit perfüzyon

kusurlarını saptayarak, EKG değışiklikleri veya yüksek kardiyak troponinler olmaksızın göğüs ağrısı ile başvuran hastaların ilk triyajında yardımcı olabilir. Ancak SPECT görüntüleme modaliteleri genellikle sağık kuruluşlarında 24 saat hizmette bulunmaz ve önemli ölçüde radyasyona maruz kalma ile ilişkilidir bu yüzden acil serviste kullanımı sınırlıdır [33].

2.3.4.4.5. Akciğer grafisi ve toraks BT

Pnömoni, pnömotoraks, kaburga kırıkları veya diğeri torasik bozuklukları saptamak için AKS'nin olası görülmediğı tüm hastalarda akciğer grafisi önerilir. Bilgisayarlı tomografi (BT) ile toraks görüntülemesi, yüksek mortalite ile ilişkili pulmoner emboli ve aort diseksiyonu gibi diğeri akut göğüs ağrısı nedenlerini dışlayabilir [33].

2.3.5. Akut koroner sendrom prognoz ve risk sınıflaması

Akut koroner sendromu düşündüren semptomlarla acil servise başvuran hastaların yaklaşık olarak %10-15'inde gerçekten AKS tanısı mevcuttur. Hastaların geri kalan %85'i benzer belirtiler gösterirler. Bu nedenle AKS'yi güvenilir bir şekilde dışlamak için aynı tanı testleri ve araştırmaların yapılması gereklidir. Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda, AKS riskini değerlendirmek ve gelecekteki tüm nedenlere bağılı ölüm riskini tahmin etmeyi amaçlamak üzere çok sayıda prognostik klinik karar araçları geliştirilmiştir. Bunların bazıları %100 duyarlılığa sahiptir. Bu klinik karar veya öngörü kurallarının birçoğı, MACE'i öngörmekle birlikte düşük riskli hastaların klinik karar birimine transferini veya acil servisten erken taburcu olmasını sağlamaktadır [81,96]. Klinik risk skorlaması olarak formüle edilen modeller arasında GRACE risk skorlaması en iyi ayırt edici performansı sunar [33].

GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) skorlama sistemi tüm AKS'li hastalarda, hastaların hastanede ölüm riskleri, hastaneden taburculukları ve altı aylık mortalite risklerinin hesaplanmasında kullanılır [Tablo 2.5]. Yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, KKY Killip sınıfı, EKG (ST segment depresyonu) ve kardiyak biyobelirteç değışiklikleri, kreatinin seviyesi ve başvuru anında kardiyak arrest öyküsü değışkenleri bilgisayar programları yardımıyla dijital ortamlarda belirtildikten sonra risk skorları hesaplanır. Hastalar düşük, orta ve yüksek risk grubu olmak üzere üç

gruba ayrılır. GRACE risk skoru > 140 olan NSTEMI hastalarında 24 saat içinde erken invaziv strateji önerilir [33,97,98].

Tablo 2.5: GRACE Risk skorlaması hastane içi ölüm ve taburculuktan 6 ay içinde ölüm oranları [97].

Risk derecesi	Skor	Hastane içi mortalite (%)
Düşük	≤ 108	<1
Orta	109-140	1-3
Yüksek	> 140	> 3
6 aylık mortalite (%)		
Düşük	≤ 88	<3
Orta	89-118	3-8
Yüksek	> 118	> 8

GRACE skoru yüksek riskli hastalarda geliştirilmiştir ve acil serviste görülen birçok düşük riskli hasta için uygun değildir. HEART skoru, acil serviste göğüs ağrısı olan seçilmemiş vakalarda risk sınıflandırması için geliştirilmiştir ve klinik pratikte belirlenen karar verme faktörlerine dayanmaktadır. Hesap makinesine ihtiyaç duyulmaz ve kullanımı kolaydır [5]. HEART, acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda 30 günlük MACE’i öngörmek ve düşük risk saptananlarda taburculuk kararı için çoğunlukla kullanılır [Tablo 2.6]. 0-3 puan düşük risk olarak değerlendirilir ve %0,9-1,7 MACE riskini temsil eder ve bu hastalar önerilerle acil servisten taburcu edilebilir [99].

HEART Skorunu diğer klinik karar kurallarıyla karşılaştıran Poldervaart ve arkadaşlarının çalışmasına göre, HEART skorunun düşük riskli hastaları tanımlarken diğerlerinden daha iyi performans gösterdiği, düşük risk grubunda MACE insidansının %0,8 olduğu belirtilmiştir [100]. Mahler ve arkadaşları tarafından geliştirilen HEART Pathway, HEART Skorunu 0 ve 3. saatlik kardiyak troponin testleri ile birleştirerek acil servisten erken taburcu olabilecek hastaları belirlemek için tasarlanmıştır. Çalışmada HEART Pathway’in hastanede kalış süresini 12 saat azalttığı, kardiyak testleri %12 oranında azalttığı, erken taburcuları %21 oranında artırdığı belirtilmiştir. HEART Pathway ile erken taburcu olduğu tespit edilen hastalarda 30 gün içinde MACE görülmediği saptanmıştır [101].

Tablo 2.6: HEART Skoru [5].

Hikâye	Yüksek Klinik Şüphe (2)
	Orta Klinik Şüphe (1)
	Hafif Klinik Şüphe (0)
EKG	Belirgin ST depresyonu (2)
	Nonspesifik repolarizasyon bozukluğu (1)
	Normal (0)
Age(yaş)	≤65 yaş (2)
	45-65 yaş (1)
	<45 yaş (0)
Risk faktörleri	≥3 risk faktörü ya da aterosklerotik hastalık öyküsü (2)
	1 or 2 risk faktörü (1)
	Risk faktörü yok (0)
Troponin	>2x normal limit (2)
	1-2x normal limit (1)
	≤normal limit (0)

2.3.6. Akut koroner sendrom ve oksidatif stres

Lipoprotein oksidasyonu, AKS etiyopatogenezinin temelinde yer alan ateroskleroz gelişiminde önemli bir erken aşamadır. Arter duvarına giren LDL, geçiş metal iyonlarının (demir veya bakır) varlığında veya yokluğunda lipoksijenaz ve MPO gibi okside edici enzimlerle birlikte damar hücreleri (endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar) tarafından okside edilebilir. Minimal düzeyde ox-LDL'nin makrofaj çöpçü reseptörlerine affinitesi düşüktür ve ox-LDL kan dolaşımına geri dönebilir ve serumda saptanabilir. Bu şekilde ox-LDL adhezyon moleküllerini ve kemokinleri uyarır. Büyük ölçüde ox-LDL çöpçü reseptörler vasıtasıyla makrofajlar tarafından alınabilir ve köpük hücreler oluşur. Arter duvarında LDL oksidasyonunun ve makrofaj köpük hücresi oluşumu ile sonuçlanan oksidatif stres neticesinde aterosklerotik lezyonların oluşumundan söz edilmiştir [102].

LDL oksidasyonu in vivo hem enzim aracılı hem de enzimatik olmayan mekanizmalar tarafından başlatılır ve ox-LDL'nin birçok aterojenik özelliği vardır [102]. LDL oksidasyonunda yer alan mekanizmalardan bahsedecek olursak:

- Metal iyonlarının (demir ve bakır) arter duvarında katalitik etkisi ile LDL oksidasyonunu uyarıcı etkisi vardır [102].
- Lipoksijenaz, demir içeren non-hem dioksijenaz, çoklu doymamış yağ asitlerini doğrudan oksijenleyen hücre içi oksidasyon enzimidir. Hücre dışı okside yağ asidi geçiş metal iyonları varlığında LDL'yi bağlayıcı ve lipid peroksidasyonunu uyarıcı etkisi vardır [103].
- MPO, lökositlerin azurofilik granüllerinde bol miktarda eksprese edilen, inflamasyon ve oksidatif stres ile bağlantılı bir enzimdir. MPO, HOCl oluşturduğu bilinen tek insan enzimidir. 3-klorotirozin gibi klorlu biyomoleküllerin, MPO tarafından katalize edilen oksidasyon reaksiyonlarının spesifik belirteçleri olduğu kabul edilir. 3-kloro tirozin, insan aterosklerotik intimasından izole edilen LDL'de belirgin olarak yüksektir [104].
- NO, nötrofiller ve endotel hücreleri tarafından üretilen ve süperoksit anyonunu serbest bırakabilen bir antioksidandır. Endotel hücreleri, NO biyoyararlanımı düşük olduğunda LDL'yi oksitleyebilir ve aksine, endotelial hücreler tarafından salınan NO yükseldiğinde LDL oksidasyonunu inhibe edilebilir [105,106].
- Glukoz, süperoksid içeren oksidatif bir yolak vasıtası ile LDL lipid peroksidasyonunu artırır. Diyabetli hastalarda LDL oksidasyona daha duyarlıdır. Diyabeti ve hipertrigliseridemi olan hastalarda, yüksek düzeyde aterojenik olan küçük yoğun LDL ile ilgili kanıtlar artmış olarak saptanmıştır [107,108].

Aterotrombozda HDL'nin etkisinden bahsedecek olursak, en önemli ateroprotektif etki mekanizmalarından birisi, ateroskleroz plağındaki makrofaj-lipid yüklü hücrelerden (köpük hücreler) kolesterolün alınmasıdır. Kolesterol ya safraya atılmak üzere doğrudan karaciğere taşınır ya da LDL/VLDL'ye gönderilir. Bu süreç “revers kolesterol transportu (RCT)” olarak isimlendirilir. İmmunomodülatör (doğal immün yanıtın modülasyonu), antitrombotik (NO ve prostasiklin (PG12) salınmasını ve fibrinolizi uyararak trombosit aktivasyonunun önlenmesi) ve antioksidan (LDL oksidasyonunun önlenmesi) özelliklerine ek olarak hücre tamiri üzerindeki olumlu

etkileri (endotelyal progenitor hücre [EPC] toplanmasının uyarılması) ve anti-enflamatuar etkileri mevcuttur [109].

HDL, LDL'nin oksidasyonunu engelleyerek ve ox-LDL'den toksik fosfolipidleri temizleyerek vasküler düz kas hücrelerini ve endotelyal hücreleri korur. HDL'nin antioksidan aktivitesinin altında yatan mekanizma yüksek anti-oksidan içeriği ile ilişkili olabilir. Aynı zamanda lipid hidroperoksidlerinin degradasyonunda rol oynayabilecek paraoksonaz-1, trombosit aktive edici faktör asetil hidrolaz (PAF-AH), LCAT ve redükte olmuş glutatyon selenoperoksidaz gibi bazı antioksidan enzimleri de içerir [110]. Bu antioksidan enzimler LDL oksidasyonunu direkt olarak önleyebilir veya ox-LDL'nin biyoaktif ürünlerini degrade ederek beraberinde aterosklerozla ilişkili enflamatuar yanıtı azaltır [110,111].

HDL ile ilişkili PON1'in, LDL üzerindeki lipid hidroperoksit birikimini ve H₂O₂'yi azaltmadaki rolü sayesinde serum lipoproteinlerini oksidatif strese koruduğu varsayılır. PON'u eksik olan transgenik hayvanların ateroskleroz gelişimine karşı daha duyarlı oldukları ve fazla PON taşıyanlarda daha az ateroskleroz olduğu gösterilmiştir [112]. Hayvan modellerinde PON1'in azalan serum aktivitesi, artan vasküler hastalık riski ile ilişkilidir ve enzimin antioksidan kapasitesi ile bağlantılıdır [113,114].

2.4. Paraoksonaz /Ariesteraz (PON 1)

İnsan serum paraoksonazı, çeşitli memeli türlerinde bulunan kalsiyuma bağımlı hidrolitik bir enzimdir. Başlangıçta, enzimler "A"-esterazlar olarak adlandırıldı, ancak daha sonra yaygın olarak kullanılan bir tarımsal insektisit olan parathion'un toksik metaboliti olan organofosfat bileşiği paraokson'u detoksifiye etme yetenekleri nedeniyle evrensel olarak paraoksonazlar olarak tanındılar [114]. Paraoksonaz ailesi PON1, PON2 ve PON3 dahil olmak üzere üç serum paraoksonazından oluşan bir ailedir ve PON1 bu ailenin en popüler üyesidir. Bunun nedeni büyük ölçüde Mackness ve arkadaşlarının, HDL ile ilişkili PON1'in LDL üzerindeki lipid peroksit birikimini azaltmadaki rolünü tanımlayan çalışmalarıdır [12,115].

İnsan Paraoksonaz (PON) gen ailesi, kromozom 7'nin uzun kolunda, süpergen ailesinin diğer üyeleriyle birlikte q21.3 ile q22.1 arasında yer alıp, PON1, PON2 ve PON3'ü içerir [116]. Paraoksonaz 1 (PON1) moleküler kütlesi 43 kDa olan 354 amino asitten oluşan bir proteindir ve esas olarak karaciğerde sentezlenir, ayrıca dolaşıma HDL ile birlikte salgılanır [117]. PON2'nin belirli işlevleri ve düzenlenmesi ile ilgili daha az bilgi mevcuttur. Bununla birlikte, PON1 gibi, oksidatif stres, inflamasyon ve çekirdek algılama regülasyonu ile ilişkilendirilmiştir. PON2 proteini HDL partiküllerinde tespit edilemez. Bununla birlikte, PON2, plazma zarı içindeki hemen hemen tüm insan dokularında eksprese edilir. Gelecekteki çalışmaların daha yoğunlukla PON2 ve PON3'e odaklanması gerekecektir. Bu enzimlerin her ikisi de önemli antioksidatif potansiyel göstermiştir ve ateroskleroz ve diğer KV hastalıkları önlemeye yardımcı olma kapasitesine sahip olabilirler [12,118].

PON1'in ox-LDL'de, oksitlenmiş fosfolipidlerin hidroliziyle ilişkili olduğunu, ancak tam mekanizmanın hala belirsizliğini koruduğu bildirilmiştir [119]. Dolaşımdaki PON1, HDL'nin antioksidan aktiviteleri ile bilinen HDL üzerindeki apolipoprotein A1 ile birleşen önemli bir "detoksifikasyon" proteinidir [120]. Hayvan modelinde yapılan bir çalışma ile metabolik sendrom modeli olan kombine leptin ve LDL reseptör eksikliği olan farelerde, insan PON1'ini aşırı eksprese etmek için adenovirüs aracılı PON1 gen transferi uygulanmıştır. Metabolik sendrom fare modelinde PON1'in aşırı eksprese edilmesiyle, plak ve plazmadaki ox-LDL'yi azaltarak ateroskleroz gelişimini engellediği ve böylece proaterojenik etkilerini önlediği belirtilmiştir [121]. HDL ile ilişkili PON1 peroksidaz benzeri aktivitesi

sayesinde, arteriyel duvar hücreleri tarafından aterogenez esnasında üretilen başlıca reaktif oksijen türü olan H_2O_2 hidroliz edilerek HDL'nin antioksidatif ve anti-aterojenik rolüne katkıda bulunur ve kolesterol akışı uyarılır [122,123]. PON1, HDL'den daha iyi bir ateroskleroz göstergesi olarak kabul edilebilir [124].

PON1, hidrolize ettiği organofosfat substratlarına geri dönüşümlü olarak bağlanabilir. Tersine, organofosfatlar, psödokolinesteraz gibi diğer serum organik esterazları ve sinapslarda ve sinir-kas kavşağında asetilkolinesteraza geri dönüşümsüz olarak bağlanırlar. Dolayısıyla, insektisit paration'ın bir metaboliti olan paraokson'u hidroliz eden PON1, dolaşıma giren organofosfatların nörotoksisitesine karşı sinir sistemini korumada rol alır. PON1'in organofosfatları ve diğer organik esterleri hidroliz etme kapasitesinde genetik polimorfizmden kaynaklı bireyler arası geniş farklılıklar vardır [114,125,126].

2.4.1. PON1 genetik polimorfizm ve fenotipik dağılım

PON1'in paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi mevcuttur. PON1'de 2 adet aminoasit polimorfizmi vardır. Bunlardan biri 55. pozisyonda metionin ile lösin (M/L) aminoasitlerinin yer değişmesiyle, diğeri 192. pozisyondaki arginin ve glutamin aminoasitlerinin yer değiştirmesiyle [R/Q (bazı kaynaklarda Q yerine A genotip, R yerine B genotip kullanılmaktadır)] meydana gelir [122]. PON1 promotor bölgesinde bu polimorfizmlerden başka bilinen beş tane daha polimorfizm bulunur. Polimorfik dağılım, popülasyonda bireyler arasında farklılığa neden olur. Polimorfizm arilesteraz aktivitesini etkilemez, arilesteraz aktivitesi PON1 aktivitesindeki değişikliklerden bağımsız, esas olarak protein konsantrasyonunun göstergesi olarak kabul edilebilir. Yani paraoksonaz; aktivite polimorfizmi göstermeyen arilesteraz aktivitesine de sahiptir [123].

Paraoksonaz polimorfizminde trimodal dağılım gösteren fenotiplendirmeden bahsedilir. Paraoksonaz aktivitesi 1M (Molarite) NaCl ile stimüle edildiğinde aktivitesi artarken, arilesteraz aktivitesinde ise azalma olduğu tespit edilmiştir. Geniş-düşük aktivite piki "düşük aktiviteli homozigot-AA", küçük yüksek aktivite piki "heterozigot-AB", en küçük aktivite piki ise "yüksek aktiviteli homozigot-BB" temsil eder. Türk popülasyonunda da gösterilen trimodal dağılımda en yaygını homozigot-AA (QQ), ikincisi heterozigot-AB (QR), en az olanı homozigot-BB (RR)'dir

[127,128]. B aleli ve AB+BB genotipleri, artmış KKH riski ile ilişkilendirilmiştir. Gen polimorfizmi ve artmış KVH riski etnik kökene göre de farklılıklar göstermektedir [129]. Paraoksonaz gen polimorfizmi diyabetik hastalarda bağımsız bir KV risk faktörüdür. Paraoksonaz B izotipi aktivitesi, önemli bir aterojenik yol olan lipid oksidasyonuna karşı iyi koruma sağlamamaktadır [130].

2.4.2. PON1 aktivitesini etkileyen etmenler

İnsan serum paraoksonazı yaşa bağlı olarak azalma gösterir. Yaşla birlikte PON1 aktivitesinin önemli ölçüde azaldığı, arilesteraz aktivitesinin ve serumdaki konsantrasyonunun ve ayrıca HDL konsantrasyonlarının değişmediği gösterilmiştir [14,131]. Sigara gibi çevresel faktörler PON1 aktivitesini ve konsantrasyonunu baskılayarak enzimin etkinliğini değiştirebilir [67]. Yüksek trans doymamış yağ içeriğine sahip diyetler PON1 aktivitesini azaltabilir. Buna karşılık, zeytinyağından elde edilen oleik asit, artan aktivite ile ilişkili saptanmıştır. Yüksek oranda oksitlenmiş lipid içeren yemeklik yağlardan zengin öğünle beslenen sağlıklı erkeklerde PON1 aktivitesinde önemli bir düşüş izlendiği saptanmıştır. PON1 gen ekspresyonu ve aktivitesinin modülasyonu ile diyet yağ asitleri, oksidatif hasar ile bağlantılı hastalıkların önlenmesi için faydalı bir yaklaşım oluşturabilir [132,133]. Lipid düşürücü ilaçlardan HMG-CoA redüktaz inhibitörleri ve fibrik asit türevleri serum PON1 aktivitesini yükseltir [134].

2.4.3. PON1 ve hastalıklarla ilişkisi

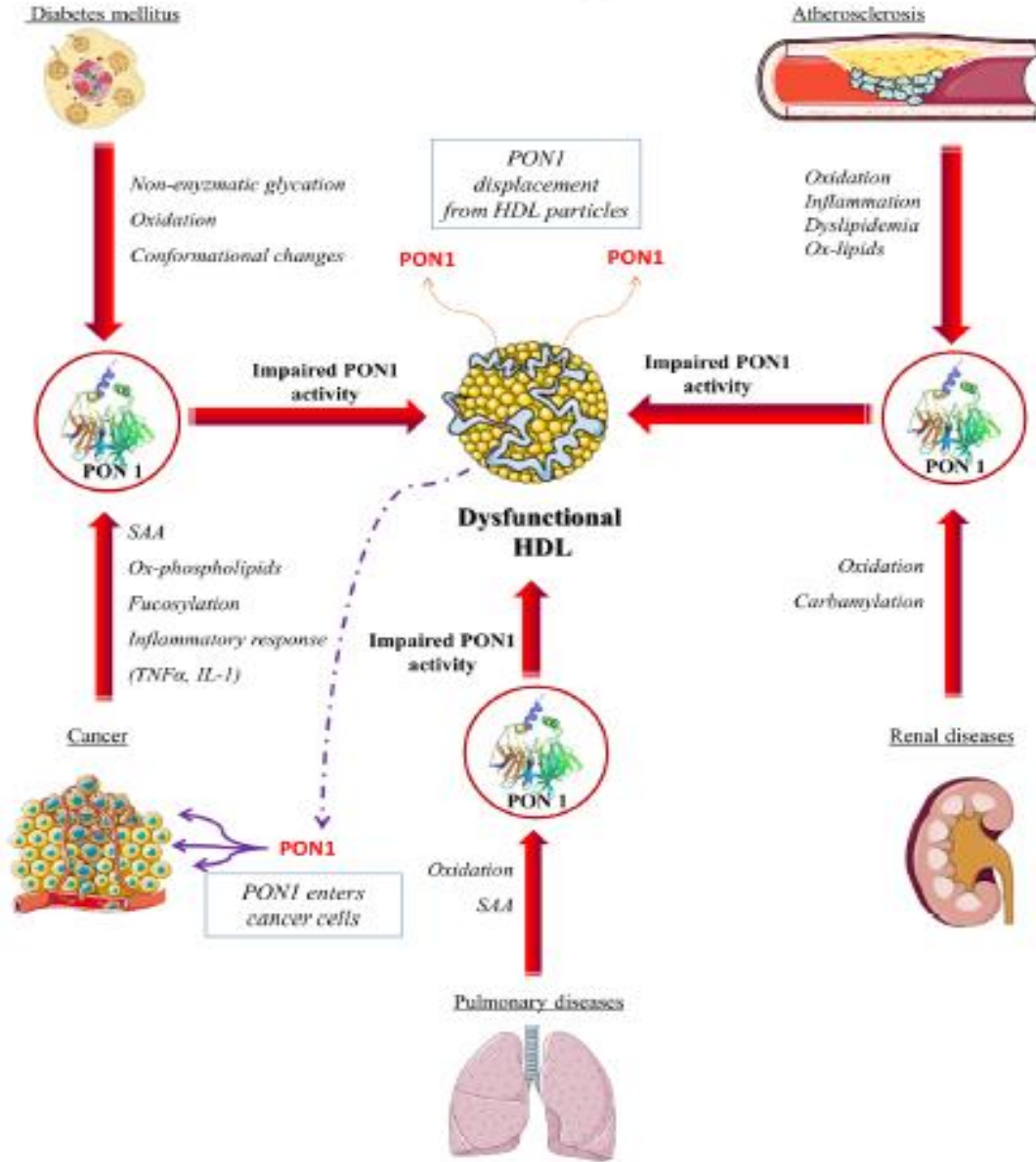
PON1 aktivitesini (paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi) doğrudan tespit ederek PON1 ve KKH riski arasındaki ilişkiyi araştıran çalışmaların bir meta-analizine göre; PON1 aktivitesindeki azalma, artmış KKH riski ile anlamlı şekilde ilişkili saptanmıştır [135]. AKS hastaları ve sağlıklı gönüllülerle yapılan bir çalışmada, pro-oksidan ve pro-inflamatuar enzim olan MPO ve antioksidan ve anti-inflamatuar enzim olan PON değerlendirilmiş ve artmış oksidatif strese bağlı olarak PON1 düşük saptanmıştır [136]. PON1 aktivite fenotipinin tanısal değerinin PON1₁₉₂ ve PON1₅₅ genotiplerinin saptanmasından daha fazla olduğu, sadece genotip tayininin PON1 ile KAH ilişkisini ortaya koymada yetersiz olduğu belirtilmiştir [137]. KAH gelişiminde genetik faktörler göz önünde bulundurulduğunda, PON için yüksek ekspresyon genotipleri MI açısından azalmış riske sahiptir ve Caerphilly Prospektif çalışmasında,

erişkin erkeklerden oluşan bir kohortta düşük PON aktivitesi artmış MI riski ile ilişkili bulunmuştur [113,138].

Artmış KVH gelişme riski ile ilişkili olan kronik böbrek yetmezliği olan hastaların azalmış PON1 aktiviteleri sergilediği bildirilmektedir. PON1 aktivitesinin kronik böbrek yetmezliğinde azalmasının, altta yatan bir mekanizmaya değil, hastalığın etkisine bağlı olduğu gösterilmiştir [129]. Bir meta-analiz çalışması ile, azalmış PON1 aktivitesinin DM ile ilişkisi ve kronik DM komplikasyonlarının gelişimi gösterilmiştir. PON1'in in vivo olarak DM hastalarının kontrollere göre önemli ölçüde daha yüksek bir kısmında glikasyona uğradığı ve PON1 aktivitesinin inhibisyonundan glikasyonun sorumlu olduğu saptanmıştır [139,140].

Sarkoidoz, KOAH ve astım gibi dikkate değer sistemik inflamasyon sergileyen durumlarda artan ateroskleroz riski, PON1'deki değişikliklere ve antioksidan özelliklerinin kaybına bağlanabilir. Komorbidite olarak iskemik kalp hastalığı (İKH) olan KOAH akut alevlenmesi tanılı hastaların hem başvuru anında hem de taburculuk sırasında (özellikle başvuru anında) İKH'si olmayan KOAH hastalarına göre anlamlı derecede daha düşük PON1 aktivitesine sahip olduğu gösterilmiştir [13,141].

HDL metabolizmasında ve PON1 aktivitesinde benzer bir değişiklik paterni hem ateroskleroz hem de kanserde gözlenir. Özellikle kolorektal kanserde paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesinde downregülasyon izlenmiştir [13]. Ayrıca bazı enfeksiyon hastalıklarında, chron ve ülseratif kolit gibi enflamatuvar bağırsak hastalıklarında, kronik karaciğer hastalığında, Alzheimer hastalığı da dahil olmak üzere nöroinflamatuvar ve nörodejeneratif hastalıklarda PON1 aktivitesinde azalma olduğu saptanmıştır [142–145].



Şekil 2.4: Farklı Patolojik Süreçlerin PON1 Bozulması, Yani HDL İşlevsizliği Üzerindeki Etkisi (farklı hastalıklarda PON 1 aktivitesinin/konsantrasyonunun azalmasına neden olan olası mekanizmalar) [13].

3. GEREÇ ve YÖNTEM

Çalışmaya Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine Ekim 2019 – Kasım 2020 tarihleri arasında göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran ve AKS ön tanısı ile acil kırmızı alanda değerlendirilen 18 yaşından büyük hastalar ve herhangi bir ilaç kullanmayan sağlıklı gönüllüler alınmıştır. Çalışmamız Bezmîâlem Vakıf Üniversitesi bilimsel araştırma projeleri birimi tarafından 20200201 proje numarası ile desteklenmiştir. Tüm hasta ve sağlıklı gönüllülerin kendisi ya da yakınlarına, “Helsinki Bildirgesi”nde belirtilen etik ilkelere uygun olarak yürütülen ve 23/10/2019 tarihinde üniversitemiz etik kurulu tarafından 71306642-050.01.04 sayı numarası ile onaylanan çalışmanın protokolü ayrıntılı olarak açıklandıktan sonra bilgilendirilmiş gönüllü olur formuna yazılı onam alınmıştır. Prospektif ve tek merkezli çalışma popülasyonuna gebe, travma öyküsü olan, acil serviste kan alımından önce ilaç verilen, miyokard enfarktüsü geçirip son bir ay içinde reinfarkt geçiren hastalar alınmamıştır.

Akut koroner sendrom düşünülen hastalardan çekilen ilk EKG sonrası tedavi başlamadan önce rutin kan örnekleri ve ilaveten jelsiz düz biyokimya tüpüne yaklaşık beş cc kan alınmıştır. Başvuru anında alınan periferik kan örneklerinden yapılan tam kan sayımlarındaki hemoglobin, nötrofil/lenfosit oranı ve biyokimyasal rutin parametrelerden troponin I, CK-MB, HDL, LDL, TG, AST, kreatinin düzeyleri çalışıldı ve kaydedildi. Hastalarda yaş, cinsiyet, koroner anjiyografi öyküsü, kardiyak by-pass operasyon öyküsü, aile öyküsü, eşlik eden hastalıklar, kullanılan ilaçlar, sigara kullanımı değerlendirildi ve demografik veriler formuna not edildi. Alınan anamnezde kullandığı ilaçların isimlerini bilmediğini ifade eden hastaların güncel reçetelerine ulusal E-Nabız (Elektronik-Kişisel Sağlık Sistemi Uygulaması) üzerinden ulaşıldı.

Acil servisteki STEMI ve NSTEMI tanıları European Society of Cardiology (ESC) güncel kılavuzlarında belirtilen kriterlere göre konuldu [33,78]. Kardiyoloji konsültasyonu sonrası AKS tanısı ile koroner YBÜ’e yatış yapılan hasta kayıtları ve kardiyak kateterizasyon laboratuvarı kayıtları prospektif olarak Hastane İşletim Sistemi (HİS) üzerinden incelendi. Çalışma popülasyonunu oluşturan hastalar Kişisel Verilerin Korunması Kanunu’na göre hastanemizde saklanan tıbbi verilerine ulaşım izni vermiştir. Başka merkeze sevk edilen hastaların koroner anjiyografi sonuçları ulusal E-Nabız sistemi üzerinden incelendi. Hastaların koroner YBÜ veya kardiyoloji servisi epikrizlerinden ulaşılan koroner anjiyografi raporunda belirtilen arteriyel

stenoz yüzdeleri, etkilenen damarlar ve stenoz derecesi, by-pass kararı ve hastanede kalış süreleri kaydedildi.

Çalışma popülasyonuna dahil edilen sağlıklı gönüllülerden kardiyak enzimler hariç olarak rutin kan örneklerine ilaveten yaklaşık beş cc kan jelsiz düz biyokimya tüpüne alınmıştır. Jelsiz düz biyokimya tüpüne alınan hasta ve kontrol grubunun kan örnekleri 3600 dds'de 10 dakika santrifuj edilerek plazmaları ayrıldıktan sonra eppendorf tüplerinde çalışma zamanına kadar -80 °C 'de saklandı.

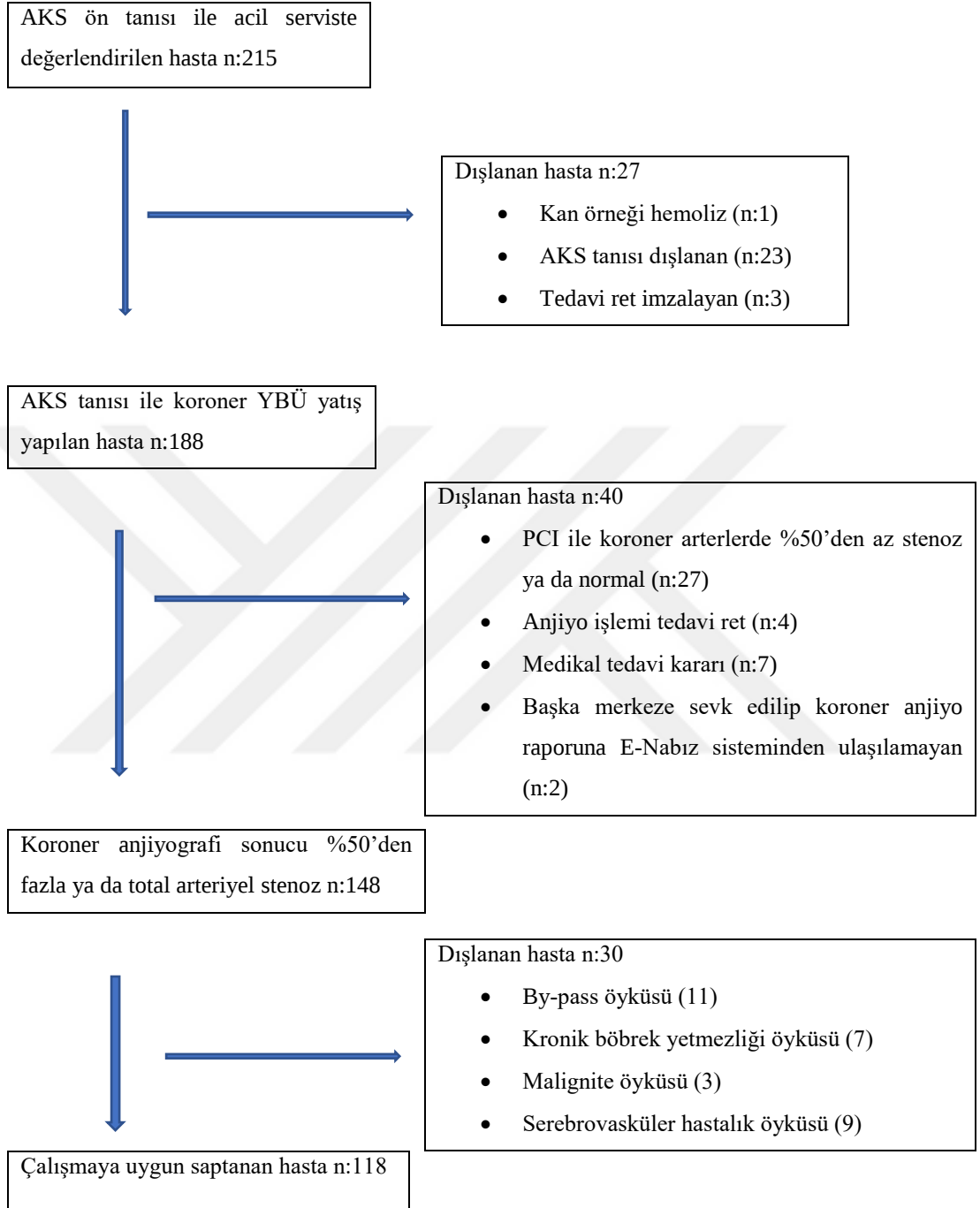
3.1. Hasta Seçimi

Amerikan Kalp Derneği tanımına göre AKS semptomları (göğüs/epigastrik sıkışma, yanma, boyun, çene veya kollarda yayılan ağrı ile birlikte basınç hissi) ile acil servise başvuran tüm hastalar ardışık olarak değerlendirildi [80]. AKS ön tanısı ile acil servis kırmızı alanda değerlendirilen 18 yaşından büyük 215 hastanın ilk başvuru esnasında 12 derivasyonlu EKG'si çekildi ve rutin testleri (0-3 saat içinde) toplandı. Başvuru anında ve gerektiğinde 3. ve 6. saatlerde kardiyak enzim ölçümü yapıldı. Kronik olarak yüksek kardiyak troponin (cTnI) düzeyi olan ya da ardışık cTnI düzeyi <40 ng/L olan ve göğüs ağrısı gerileyen hastalarda AKS tanısı dışlandı ve acil servisten taburcu edildi.

Çalışmada değerlendirilen toplam 215 hastadan 26'sı acilde takip sonucu taburcu edildi ya da tedavi ret formu imzalayarak hastaneden ayrıldılar. Bir adet hastanın kan örnekleri hemoliz oldu. Klinik ve elektrokardiyografik olarak AKS tanısı alan 188 hasta koroner YBÜ'e yatırıldı.

Koroner YBÜ yatışı yapılan hastalardan 27'sinin anjiyo sonucu koroner arterlerde %50'den az stenoz ya da normal olarak saptandı. Dört hasta anjiyo işlemini kabul etmedi. Yedi hastaya medikal tedavi kararı verildi ve başka merkeze sevk edilen iki hastanın koroner anjiyo raporuna E-Nabız sisteminden ulaşılamadı. Hastaların 148'inde koroner anjiyo sonucunda %50'den fazla ateroskleroz ve MI saptandı. Çalışılması planlanan PON1 enzim aktivitesini etkileyen eşlik eden hastalıklardan olan kronik böbrek yetmezliği, malignite, serebrovasküler hastalık ve koroner by-pass öyküsü olan hastalar çalışmaya dahil edilmedi. Koroner anjiyo sonucunda %50'den

fazla aterosklerotik stenoz veya MI saptanan 118 hasta çalışmaya uygun olarak değerlendirildi [Şekil3.1].



Şekil 3.1: Hasta Seçimi Akış Şeması.

AKS tanısı koroner anjiyo ile kanıtlanmış 118 hastadan ve 80 sağlıklı gönüllüden alınarak -80 derecede saklanan kan örneklerinde plazma

paraoksonaz/arilesteraz (PON1) aktivitesi, fenotipik dağılım çalışıldı. Genç hasta tanımlanmasında yapılan epidemiyolojik çalışmalar ışığında [16,17,19] her iki çalışma popülasyonu 50 yaş üstü ve altı olarak yaş gruplarına ayrıldı ve PON1 ile olan ilişkisi araştırıldı.

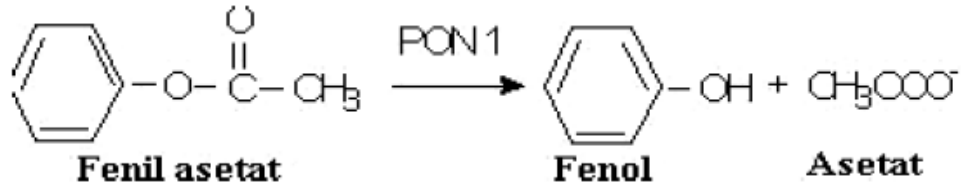
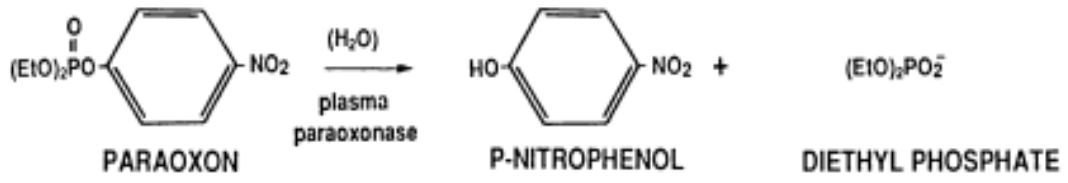
3.2. Paraoksonaz ve Arilesteraz Aktivitesinin Ölçümü

Paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi Bezmiâlem Vakıf Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya laboratuvarında Prof. Dr. Şahabettin Selek ve ekibi tarafından geliştirilen kitlerle, Furlong ve Mackness'ın metotları kullanılarak ölçülmüştür [146–148]. Paraoksonaz enzim aktivitesi ölçümünde substrat olarak paraokson, arilesteraz ölçümünde ise substrat olarak fenil asetat kullanılmıştır [123].

Paraoksonaz aktivite ölçümünde 5 mM CaCl₂ ve 7 mM paraokson ihtiva eden pH=8 olan 100 mM Tris-HCl tamponu kullanılmıştır ve Reaktif 1 (R₁) olarak kabul edilmiştir. Reaktif 1'den 220µL numune alınarak Abbott aeroset oto analizör cihazında çalışılmıştır. Paraoksonaz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan p-nitrofenol'ün 412 nm'deki dakikalık absorbans oluşumu, molar absorpsiyon katsayısı 18290 (ε) alınarak ölçülmüş ve aktivite için 1 ünite, 1 mikromol p-nitrofenol/ml serum/dk olarak hesaplanmıştır [123].

Arilesteraz aktivitesi ölçümleri için 2 mM CaCl₂ ihtiva eden 100 mM Tris-HCl; pH=8 tamponu kullanılmıştır. Substrat olarak 13 mM fenilasetat ilave edilmiştir ve arilesteraz'ın enzimatik hidrolizi sonucu oluşan fenol 270 nm de Jasco V-530 UV/VİS spektrofotometresinde dakikalık fenol oluşum absorbansı ölçülmüştür. Molar absorpsiyon katsayısı 1310 (ε) alınarak arilesteraz aktivitesi için 1 ünite, 1 mikromol fenol/ml serum/dk olarak hesaplanmıştır. Numune volümü 400 kat dilüe edilerek çalışılmıştır. Sonuçlar paraoksonaz enzim aktivitesi formülüne göre hesaplandı ve U/L olarak değerlendirildi [123].

Paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi fenotipik ayırım için Reaktif 1 tekrar hazırlanıp içerisine 1M NaCl ilave edilerek tekrar çalışıldı ve yeniden hesaplandı [123,128].



Şekil 3.2: PON1'in Substrat Olarak Paraokson ve Fenilasetatı Kullanığı Kataliz Reaksiyonları [123,147].

3.3. Rutin Biyokimya Tetkikleri

Abbott marka ticari kit kullanılarak Toshiba firmasının Abbott aeroset oto analizör cihazında rutin biyokimya kitleri kullanılarak TG, HDL ve LDL-kolesterol ölçümleri yapıldı. Serum yüksek duyarlıklı cTnI için biyokimya laboratuvarımızdaki normal referans aralığı 0-40 ng/L'dir.

3.4. İstatistiksel Analiz

Tüm veri analizleri Windows v.22 için IBM SPSS (IBM, Armonk, NY, Amerika Birleşik Devletleri) istatistik paket programları ile yapılmıştır. Sürekli nicel veriler; n, ortalama ve standart sapma olarak, nitel veriler ise n (%), ortanca değer olarak ifade edilmiştir. Gruplar arasındaki farklılıklar, değişkenlerin sürekli veya kategorik olmasına bakılarak sırasıyla bağımsız gruplar student t testi veya Mann-Whitney U testi ile ki-kare veya Phi and Cramer V testleri ile belirlendi. Kullanılan değişkenlerden, sonlanım noktalarına etkisini belirlemek için çoklu regresyon analizi kullanılması planlandı. Devamlı değişkenlerin birbirleriyle korelasyon ilişkilerini belirlemek için Pearson korelasyonu kullanıldı. 50 yaş sınırına göre ayrılan hasta

gruplarında ve 50 yaşından genç olan hasta ve kontrol grupları arasındaki PON1 enzim aktivitesi karşılaştırılmasında devamlı değişkenler Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. Hasta grubunda sigara ve antiagregan ilaç kullanımının PON1 ile ilişkisi Kruskal-Wallis ve Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda fenotipik özelliklere göre kategorik değişkenlerden demografik ve laboratuvar bulguların karşılaştırılması Phi and Cramer's V testi ile, devamlı değişkenler one-way analysis of variance (ANOVA) testi ile değerlendirilmiştir. Tüm gruplarda $p < 0.05$ değeri istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmektedir.



4. BULGULAR

Koroner anjiyo ile AKS tanısı kanıtlanmış 118 hastanın ve 80 sağlıklı gönüllünün verileri incelendi ve istatistiksel analizleri kaydedildi. Grupların demografik verileri incelendiğinde, hasta grubunun 25'i (%21.2) kadın, 93'ü (%78.8) erkekti. Hasta grubu yaş ortalaması 58.61 ± 11.31 olarak hesaplandı. Sağlıklı gönüllülerden oluşan kontrol grubunun 29'u (%36.3) kadın, 61'i (%63.7) erkekti ve yaş ortalaması 49.98 ± 12.14 olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Her iki grup yaş ve cinsiyet açısından karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır (sırasıyla $p < 0.001$, $p = 0.020$). Hastalar 50 yaş altı (A grubu) ve 50 yaş ve üstü (B grubu) olarak iki gruba ayrıldı. Gönüllüler de 50 yaş altı (C grubu) ve 50 yaş ve üstü (D grubu) olarak iki gruba ayrıldı. 50 yaş altında olan 26 hasta ve 47 sağlıklı gönüllü mevcuttur.

Hasta popülasyonunun medikal öyküsü değerlendirildiğinde, önceden koroner anjiyografi öyküsü olan 35 hasta (%29.7) saptandı. Aile öyküsünde koroner arter hastalığı olan 52(%44.1) hasta saptandı. Hasta grubunun 35'inde (%29.7) bilinen diyabet, 62'sinde (%52.5) hipertansiyon, 16'sında (%13.6) dislipidemi, 9'unda (%7.6) akciğer hastalığı (Astım/KOAH/Tüberküloz) saptandı. Sigara kullanımı sorgulandığında 60'ında (%50.8) aktif sigara kullanımı olduğu belirlendi [Tablo 4.1].

Hasta grubunun ilaç kullanımları değerlendirilmiş ve yüzdeleri Tablo 4.1'de verilmiştir. Antiagregan/antikoagülan kullanım oranı %25.4 saptanmıştır. Ayrıca beta bloker, ACE inhibitörü, anjiyotensin reseptör blokörü (ARB), kalsiyum kanal blokeri (CCB), oral antidiyabetik (OAD) ve insülin kullanımı, diüretik, antiiskemik ajan ve statin kullanım oranları incelenmiştir.

Tablo 4.1: Grupların demografik özellikleri.

Değişkenler	Hasta Grubu (+) n:118	Kontrol Grubu (-) n:80	p değeri
Yaş	58.61±11.31	49.98±12.14	<0.001
Cinsiyet (kadın) n (%)	25 (%21.2)	29 (%36.3)	0.020
Anjiyografi öyküsü n (%)	35 (%29.7)	-	N/A
DM n (%)	35 (%29.7)	-	N/A
Hipertansiyon n (%)	62 (%52.5)	-	N/A
Dislipidemi n (%)	16 (%13.6)	-	N/A
Astım/KOAH/Tüberküloz n (%)	9 (%7.6)	-	N/A
Sigara kullanımı n (%)	60 (%50.8)	-	N/A
Aile öyküsü n (%)	52 (%44.1)	-	N/A
Antiagregan/antikoagülan kullanımı n (%)	30 (%25.4)	-	N/A
Beta bloker kullanımı n (%)	22 (%18.6)	-	N/A
ACE inhibitörü kullanımı n (%)	12 (%10.2)	-	N/A
ARB kullanımı n (%)	15 (%12.7)	-	N/A
OAD kullanımı n (%)	24 (%20.3)	-	N/A
İnsülin kullanımı n (%)	6 (%5.1)	-	N/A
Diüretik kullanımı n (%)	15 (%12.7)	-	N/A
Antiiskemik ajan kullanımı n (%)	3 (%2.5)	-	N/A
Statin kullanımı n (%)	14 (%11.9)	-	N/A
CCB kullanımı n (%)	13 (%11.0)	-	N/A
<i>Kategorik değişkenler ki-kare testi ile, devamlı değişkenler student t-test ve Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edilmektedir.</i>			
<i>Kısaltmalar: DM; diyabetes mellitus, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ACE; anjiyotensin dönüştürücü enzim, ARB; anjiyotensin reseptör blokörü, OAD; oral antidiyabetik, CCB; kalsiyum kanal blokörü.</i>			

Klinik özellikler değerlendirildiğinde, hastaların 66'sı (%55.9) STEMI tanısı, 52'si (%44.1) NSTE-AKS tanısı almıştır. Koroner anjiyografi raporlarında tıkalı damar sayısı bir olan 65 (%55.1), iki olan 28 (%23.7), üç olan 25 (%21.2) hasta tespit edilmiştir. Toplamda 10 hastaya (%8.5) koroner arter bypass greftleme operasyonu kararı verilmiştir. Hastane işletim sistemi ve ulusal E-nabız sistemi üzerinden kardiyoloji epikrizleri incelendiğinde hastaların hastanede kalış süresi medyan değeri

üç gün (2,00-4,00) olarak tespit edilmiştir. Çalışma grupları klinik özellikleri Tablo 4.2’de verilmiştir.

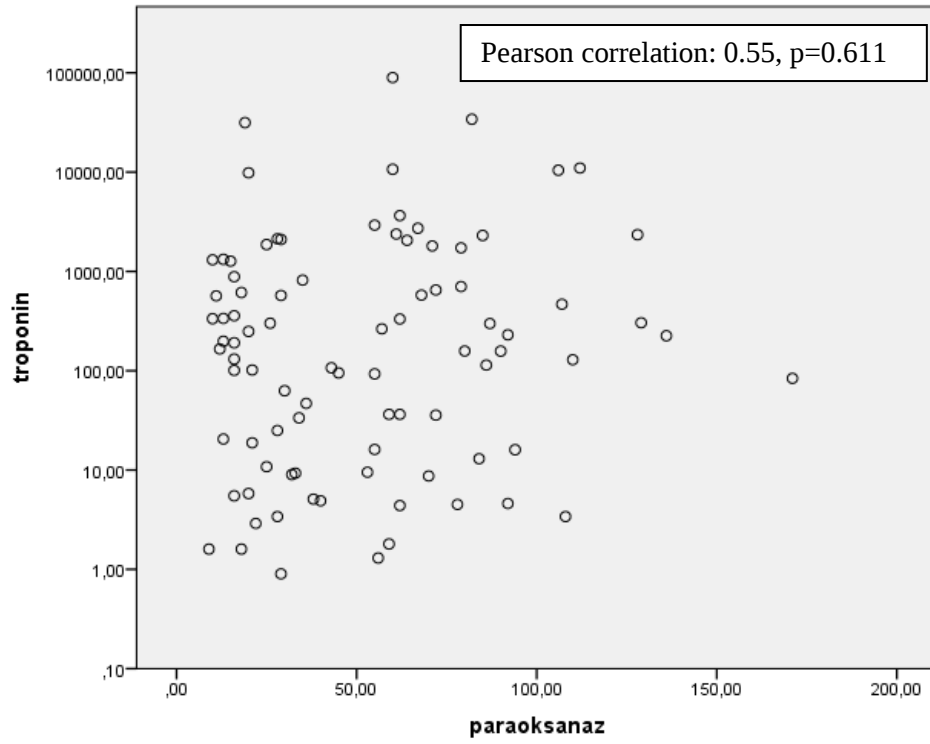
Hasta grubunda kardiyak enzim seviyeleri incelendiğinde troponin medyan değeri 165.60 (17.45-972.75), CK-MB medyan değeri 3.00 (1.40-6.95) olarak saptandı. Hasta ve kontrol grubunun rutin laboratuvar bulguları incelendiğinde, hemoglobin, nötrofil/lenfosit oranı, kreatinin, AST, HDL, trigliserit seviyeleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Kreatinin, hemoglobin ve AST seviyeleri her iki grupta kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlılığa eğilim saptanmıştır (sırasıyla $p=0.051$, $p=0.065$, $p=0.068$). Her iki grupta LDL düzeyi kıyaslandığında hasta grubunda ortalama 141.74 ± 36.46 mg/dL, kontrol grubunda ortalama 130.91 ± 33.49 mg/dL olarak tespit edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.037$) [Tablo 4.2].

Hasta ve sağlıklı gönüllülerin PON1 enzim aktiviteleri ölçümleri sonucu paraoksonaz ve arilesteraz medyan değerleri kıyaslanmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$). Hasta ve sağlıklı gönüllülerin tüm laboratuvar bulguları Tablo 4.2’de verilmiştir.

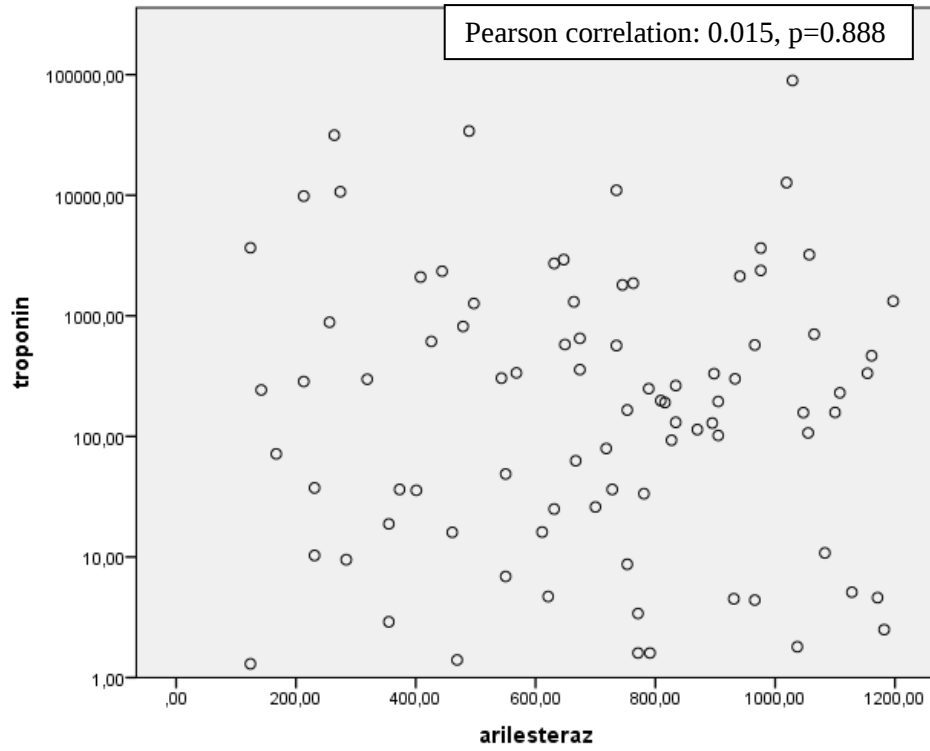
Şekil 4.1 ve Şekil 4.2’ de gözlendiği üzere, hasta grubunda paraoksonaz ve arilesteraz seviyeleri ile troponin arasındaki dağılım grafiklerinde belirgin bir eğilim saptanmadı, yani değişkenler arasında herhangi bir korelasyon izlenmedi.

Tablo 4.2: Grupların klinik özellikleri.

Değişkenler	Hasta Grubu (+) n:118	Kontrol Grubu (-) n:80	p değeri
Tanı n (%)	STEMI: 66 (%55.9) NSTE-AKS: 52 (%44.1)	Sağlıklı gönüllüler 80 (%100)	N/A
Tıkalı damar sayısı n (%)	Tek damar: 65 (%55.1) Çift damar: 28 (%23.7) Üç damar: 25 (%21.2)	-	
Bypass kararı n (%)	10 (%8.5)	-	N/A
Hastanede kalış süresi n (gün)	3.00 (2.00-4.00)	0	N/A
Hemoglobin (g/dL)	14.50 (13.30-15.50)	14.03 (13.02-14.93)	0.065
Nötrofil/lenfosit oranı	2.10 (1.44-3.50)	1.83 (1.08-2.55)	0.272
Kreatinin (mg/dl)	0.91 (0.82-1.09)	0.83 (0.77-0.95)	0.051
AST (IU/L)	21.00 (16.00-32.00)	18.00 (16.00-25.00)	0.068
Troponin (IU/L)	165.60 (17.45-972.75)	-	N/A
CK-MB (IU/L)	3.00 (1.40-6.95)	-	N/A
LDL (mg/dl)	141.74±36.46	130.91±33.49	0.037
HDL (mg/dl)	41.15 (34.15-48.90)	41.25 (35.50-48.60)	0.884
Trigliserit (mg/dl)	175.00 (118.00-231.25)	143.00 (93.75-233.75)	0.304
Paraoksonaz (U/L)	49.00 (20.25-76.50)	33.00 (18.00-78.00)	0.376
Aril Esteraz (kU/L)	735.00 (461.00-933.00)	674.00 (380.75-944.75)	0.913
<i>Kategorik değişkenler ki-kare testi ile, devamlı değişkenler student t-test ve Mann Whitney U testi ile değerlendirilmiştir. p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edilmektedir.</i>			
<i>Kısaltmalar: STEMI; ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü, NSTE-AKS; ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom, AST; aspartat aminotransferaz, CK-MB; kalp tipi kreatin kinaz, LDL; düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL; yüksek yoğunluklu lipoprotein, N/A not applicable (uygulanamaz).</i>			



Şekil 4.1: Hasta Grubunda Paraoksonaz ile Troponin Düzeyi Arasındaki İlişki.



Şekil 4.2: Hasta Grubunda Aril Esteraz ile Troponin Düzeyi Arasındaki İlişki.

4.1. PON1 Enzim Aktivitesine Göre Bulgular

Hastalar, <50 yaş (A grubu) ve ≥50 yaş (B grubu) olarak iki gruba ayrıldı. Grup A'da 26 hasta, grup B'de 92 hasta saptanmıştır. Sağlıklılar, <50 yaş (C grubu) ve ≥50 yaş (D grubu) olarak iki gruba ayrıldı. Grup C'de 47 gönüllü, grup D'de 33 gönüllü saptanmıştır.

Hastaların yaş gruplarına göre PON1 enzim aktivitesi değerlendirilmiş ve paraoksonaz ve arilesteraz medyan değerleri hesaplanarak kıyaslanmış ve istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) [Tablo 4.3].

Tablo 4.3: Grup A ve grup B arası paraoksonaz ve aril esteraz karşılaştırması.

Değişkenler	<50 yaş n=26	≥50 yaş n=92	p değeri
Paraoksonaz (U/L)	67.00 (29.00-91.00)	38.00 (20.00-68.00)	0.092
Aril Esteraz (kU/L)	781.00 (580.50-1077.50)	723.00 (406.25-905.00)	0.123
<i>Devamlı değişkenler Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmektedir.</i>			

Çalışmadaki genç popülasyon hedeflenerek grup A ve grup C, PON1 enzim aktivitesi açısından karşılaştırıldı. Paraoksonaz ve arilesteraz medyan değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) [Tablo 4.4].

Tablo 4.4: Grup A ve grup C arasında paraoksonaz ve arilesteraz karşılaştırılması.

Değişkenler	Hasta n=26	Kontrol n=47	p değeri
Paraoksonaz (U/L)	67.00 (29.00-91.00)	31.00 (18.00-78.00)	0.287
Aril Esteraz (kU/L)	781.00 (580.50-1077.50)	795.00 (445.75-959.50)	0.917
<i>Devamlı değişkenler Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmektedir.</i>			

AKS tanısı alan 118 hastanın sigara kullanımı ve PON1 enzim aktivitesiyle olan ilişkisi değerlendirilmiştir. Sigara içicisi olmayan 54 hastanın sigara kullanan ve exsmoker olan hastalarla PON1 enzim aktivitesi açısından kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmemiştir ($p>0.05$) [Tablo 4.5].

Tablo 4.5: Hasta grubunda arilesteraz ve paraoksonaz düzeylerinin sigara kullanımıyla ilişkisi.

Değişkenler	Sigara+ n=60	Sigara- n=54	Exsmoker n=4	p değeri
Paraoksonaz (U/L)	54.00 (20.25-78.75)	39.00 (20.00-71.00)	58.00 (34.75-99.25)	0.475
Arilesteraz (kU/L)	674.00 (417.00-918.00)	786.00 (477.75-979.25)	799.00 (744.00-938.75)	0.220
<i>Devamlı değişkenler Kruskal-Wallis testi ile karşılaştırılmıştır. $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmektedir.</i>				

Hasta grubunun antiagregan/antikoagulan ilaç kullanımı incelendi ve PON1 enzim aktivitesiyle olan ilişkisi değerlendirildi. Antiagregan/antikoagulan ilaç kullanan 30 hasta, kullanmayanlarla paraoksonaz ve arilesteraz aktivitesi açısından kıyaslandığında aralarında istatistiksel olarak anlamlı farklılık saptanmadı ($p>0.05$) [Tablo 4.6].

Tablo 4.6: Hasta grubunda arilesteraz ve paraoksonaz düzeylerinin antiagregan tedavi kullanımıyla ilişkisi.

Değişkenler	Antiagregan tedavi+ n=30	Antiagregan tedavi- n=88	p değeri
Paraoksonaz (U/L)	55.00 (19.50-74.50)	40.00 (21.00-78.00)	0.617
Arilesteraz (kU/L)	718.00 (337.00-864.50)	735.00 (486.50-968.50)	0.856
<i>Devamlı değişkenler Mann Whitney U testi ile karşılaştırılmıştır. $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmektedir.</i>			

4.2. PON1 Fenotipine Göre Bulgular

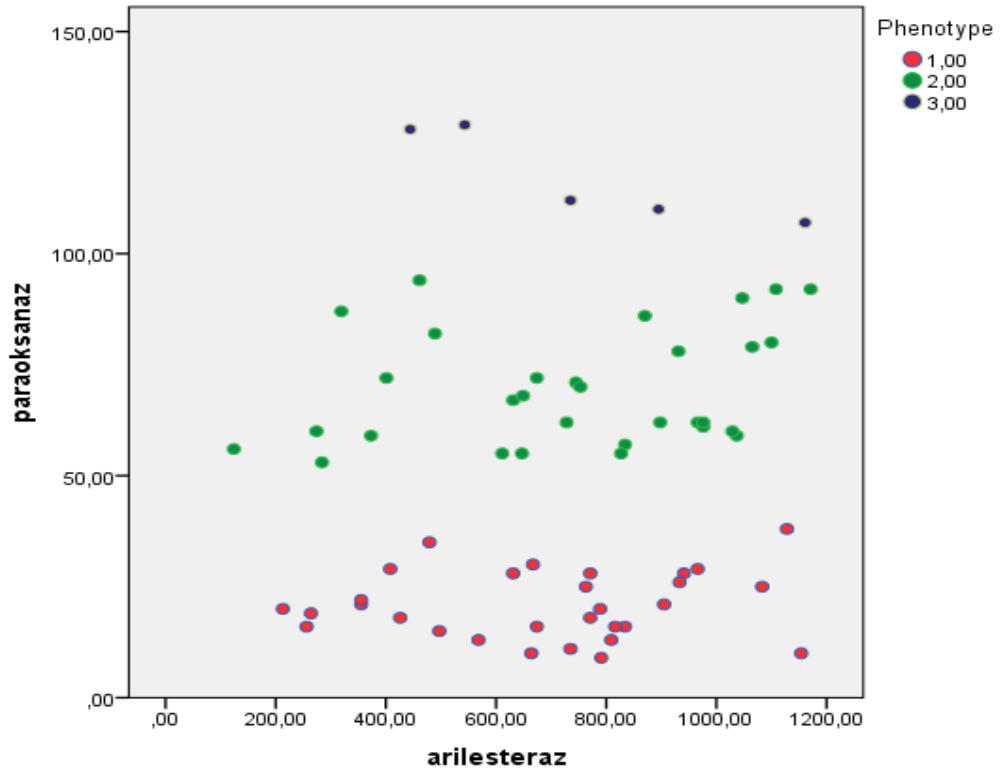
Dual substrat metoduna göre yapılan fenotip ayırımında, paraoksonaz aktivitesinde 1molar NaCl ile stimüle edildiğinde artış, arilesteraz aktivitesinde ise düşüş saptanmıştır. Hasta ve kontrol gruplarının PON1 enzimi fenotipik dağılımı belirlendi ve scatter dot plot analizi ile üç farklı gruba ayrıldı [Şekil 4.3]. Bakılan parametrelerde standart dışı değerler saptandığı için sınıflandırılmamış olarak analiz edilen 26 hasta ve altı gönüllü mevcuttur. Trimodal dağılım gözlenen analizde, geniş-düşük aktivite piki "düşük aktiviteli homozigotları (QQ)" yani fenotip 1'i, orta-yüksek aktivite piki "heterozigotları (QR)" yani fenotip 2'yi, küçük-yüksek aktivite piki ise "yüksek aktiviteli homozigotları (RR)" yani fenotip 3'ü temsil eder.

Tablo 4.7'de belirtilen hasta ve kontrol gruplarının fenotipik dağılımı ki kare testi ile kıyaslandığında istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$). Fenotip3 (PON1₁₉₂RR) en yüksek aktiviteye sahiptir ve çalışmanın genel popülasyonunda en az bulunmaktadır. Fenotip1 (PON1₁₉₂QQ) ise düşük aktiviteye sahiptir ve en çok bulunan fenotiptir.

Tablo 4.7: Kontrol ve hasta gruplarının fenotipik dağılımı.

Fenotip	Hasta Grubu n=118	Kontrol Grubu n=80	p değeri
1 n (%)	41 (%34.7)	39 (%48.8)	>0.05
2 n (%)	40 (%33.9)	26 (%32.5)	>0.05
3 n (%)	11 (%9.3)	9 (%11.3)	>0.05
Sınıflanmamış	26 (%22)	6 (%7.5)	

Kategorik değişkenler n (%) ile verilmiştir. Gruplar arasında karşılaştırma ki-kare testi ile yapılmıştır.



Şekil 4.3: Hasta Grubundaki PON1 Enziminin Fenotipik Dağılımı.

Tablo 4.8’de izlendiği üzere, hasta grubundaki tıkalı damar sayısı ile fenotipik dağılım incelendi ve gruplar arası karşılaştırmada istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$).

Tablo 4.8: Hasta grubunda hastalıklı damar sayısına göre fenotipik dağılım.

Fenotip	Tek damar n=65	çift damar n=28	üç damar n=25	p değeri
1 n (%)	21 (%32.3)	11 (%39.3)	9 (%36)	>0.05
2 n (%)	26 (%40)	5 (%17.9)	9 (%36)	>0.05
3 n (%)	7 (%10.8)	1 (%3.6)	3 (%12)	>0.05
Sınıflanmamış	11 (%16.9)	11 (%39.3)	4 (%16)	

Kategorik değişkenler n (%) ile verilmiştir. Gruplar arasında karşılaştırma Phi and Cramer's V testi ile yapılmıştır. $p<0.05$ değeri anlamlı kabul edilmiştir.

Hasta grubunun PON1 enzimi fenotipik dağılımına göre demografik bulguları değerlendirildi [Tablo 4.9]. Fenotip dağılımı yaş ve cinsiyet açısından değerlendirildiğinde, erkek cinsiyet %78.0 oranında fenotip1 grubunda, %80 oranında fenotip2, %63.6 oranında fenotip3 grubunda tespit edildi fakat istatistiksel olarak anlamlı saptanmadı ($p>0.05$). Fenotiplerin 50 yaş üstündeki hasta sayıları kıyaslandı. Fenotip1’de %95.1 oranında, fenotip2’de %70 oranında, fenotip3’de %63.6 oranında 50 yaş üstü hasta saptanmıştır ve istatistiksel olarak anlamlı saptanmıştır ($p=0.006$). Fenotipik dağılıma göre değerlendirilen hastaların medikal özgeçmişlerinde ailede KAH öyküsü, komorbid hastalıklar ve ilaç kullanımları incelendi fakat istatistiksel olarak anlamlılık saptanmadı ($p>0.05$). Fenotipik dağılımda hastaların koroner anjiyo öyküsü değerlendirildiğinde fenotip3 grubundaki hastalarda koroner anjiyo öyküsü izlenmedi ve istatistiksel olarak anlamlılığa eğilim tespit edildi ($p=0.065$) [Tablo 4.9]. Hastaların hastanede kalış süreleri fenotipik dağılıma göre incelendiğinde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki bulunmamıştır ($p>0.05$) [Tablo 4.9].

Tablo 4.9: Hasta grubunda fenotipik özelliklere göre demografik bulgular.

Değişkenler	Fenotip1 n=41	Fenotip2 n=40	Fenotip3 n=11	p değeri
Erkek cinsiyet n (%)	32 (%78.0)	32 (%80)	7 (%63.6)	0.511
Yaş	60.05±9.07	58.75±12.39	56.27±11.40	0.990
50 yaş üzeri hasta n (%)	39 (%95.1)	28 (%70)	7 (%63.6)	0.006
Aile öyküsü n (%)	17 (%41.5)	19 (%47.5)	5 (%45.5)	0.860
Anjiyo öyküsü n (%)	14 (%34.1)	14 (%35)	0	0.065
DM n (%)	14 (%34.1)	10 (%25)	2 (%18.2)	0.482
HT n (%)	24 (%58.5)	20 (%50)	6 (%54.5)	0.743
Dislipidemi n (%)	4 (%9.8)	9 (%22.5)	0	0.092
Astım/KOAH/Tbc n (%)	3 (%7.3)	3 (%7.5)	1 (%9.1)	0.980
Antiagregan/antikoagülan kullanımı n (%)	9 (%22.0)	11 (%27.5)	2 (%18.2)	0.753
Beta bloker kullanımı n (%)	8 (%19.5)	7 (%17.5)	2 (%18.2)	0.973
ACE inh. kullanımı n (%)	3 (%7.3)	4 (%10.0)	2 (%18.2)	0.559
ARB kullanımı n (%)	8 (%19.5)	5 (%12.5)	1 (%9.1)	0.567
OAD kullanımı n (%)	7 (%17.1)	9 (%22.5)	2 (%18.2)	0.821
İnsülin kullanımı n (%)	0	2 (%5.0)	1 (%9.1)	0.229
Diüretik kullanımı n (%)	6 (%14.6)	5 (%12.5)	1 (%9.1)	0.881
Antiiskemik kullanımı n (%)	1 (%2.4)	0	0	0.533
Statin kullanımı n (%)	4 (%9.8)	6 (%15.0)	0	0.350
CCB kullanımı n (%)	5 (%12.2)	5 (%12.5)	2 (%18.2)	0.864
Hastanede kalış süresi n (gün)	3.00 (2.00-4.00)	3.00 (2.25-4.00)	3.00 (2.00-4.00)	0.927

Kategorik değişkenler Phi and Cramer's V testi ile, devamlı değişkenler ANOVA testi ile değerlendirilmiştir. p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edilmektedir.

Kısaltmalar: DM; diyabetes mellitus, KOAH; kronik obstrüktif akciğer hastalığı, ACE inh.; anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü, ARB; anjiyotensin reseptör blokörü, OAD; oral antidiyabetik, CCB; kalsiyum kanal blokörü

Tablo 4.10'da belirtildiği üzere hastaların fenotip gruplamalarına göre laboratuvar bulguları incelendiğinde paraoksonaz aktivitesinde ($p<0.01$) anlamlı bir fark varken, arilesteraz aktivitesi ve diğer parametreler arasında herhangi bir ilişki bulunamamıştır. Fenotip dağılımı hesaplanmasında paraoksonaz aktivitesi kullanıldığı ve yüksek aktivite gösteren grup fenotip3 olarak, düşük aktivite gösteren grup fenotip1 olarak tanımlandığı için istatistiksel anlamlılık olasıdır.

Tablo 4.10: Hasta grubunda fenotipik özelliklere göre laboratuvar bulguları.

Değişkenler	Fenotip1 n=41	Fenotip2 n=40	Fenotip3 n=11	p değeri
Hemoglobin (g/dL)	14.70 (13.27-15.57)	14.22 (13.57-15.60)	14.45 (13.00-15.58)	0.423
Nötrofil/lenfosit oranı	1.84 (1.43-3.64)	2.35 (1.29-3.50)	2.26 (1.69-4.37)	0.318
AST (IU/L)	21.00 (17.00-35.00)	22.00 (15.00-28.00)	23.00 (20.00-37.00)	0.493
Troponin (IU/L)	101.80 (7.40-593.00)	194.00 (16.03-2240.25)	304.00 (94.00-2344.00)	0.595
CK-MB (IU/L)	2.30 (1.25-5.30)	4.10 (1.85-11.78)	4.80 (2.30-29.70)	0.299
Trigliserit (mg/dL)	173.00 (112.75-232.75)	169.00 (103.00-220.25)	171.00 (136.00-284.00)	0.954
Kreatinin (mg/dL)	0.87 (0.79-0.97)	0.90 (0.81-1.14)	0.99 (0.84-1.23)	0.076
HDL (mg/dL)	42.00 (33.65-47.40)	40.15 (34.25-51.95)	44.50 (38.10-53.20)	0.918
LDL (mg/dL)	142.08±37.48	138.02±36.78	159.37±32.19	0.260
Paraoksonaz (U/L)	20.50 (16.00-29.00)	68.00 (60.00-82.00)	112.00 (107.50-132.50)	<0.001
Aril Esteraz (kU/L)	735.00 (474.00-869.50)	749.00 (534.75-986.75)	735.00 (493.50-1028.00)	0.840
<i>Kategorik değişkenler Phi and Cramer's V testi ile, devamlı değişkenler ANOVA testi ile değerlendirilmiştir. p<0.05 değeri anlamlı olarak kabul edilmektedir.</i> <i>Kısaltmalar: AST; aspartat aminotransferaz, CK-MB; kalp tipi kreatin kinaz, LDL; düşük yoğunluklu lipoprotein, HDL; yüksek yoğunluklu lipoprotein.</i>				

5. TARTIŞMA

KAH' da risk tahmini ve prognoz tayini için kullanılan bir dizi biyobelirteçle ilgili araştırmalar yapılmıştır. Hekimlerin amacı, yaşam tarzı değişikliklerine ve tıbbi tedaviye rehberlik etmek amacıyla AKS hastaları dahil olmak üzere KAH riski taşıyan hastaları belirlemek için klinik belirteçler kullanmaktır. AKS risk faktörlerinden biri dislipidemidir. PON1'in, klinik biyobelirteçlerden LDL'nin oksidasyonunu önleyici özelliği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır. Bu çalışmada, AKS hastalarında PON1 yaş gruplarına göre ele alınmıştır. Acil servise başvurup AKS tanısı koroner anjiyo ile kanıtlanmış olan hastaları ve sağlıklı gönüllüleri karşılaştırarak, aynı zamanda yaş gruplarına ayırarak AMI ile PON1 aktivitesi ve fenotipleri arasındaki ilişki incelenmiştir. Prospektif olarak uygulanan çalışmamızda 50 yaş altındaki genç popülasyon hedef alınmıştır. Genç AKS hastalarında düşük PON1 aktivitesinin ve fenotip dağılımının istatistiksel olarak anlamlı bulunması halinde risk faktörü taşıyan kişilerde bir tarama testi olarak kullanılıp kullanılmayacağı hedeflense de önemli bir farklılık elde edilememiştir.

Çalışmamızdaki hasta ve sağlıklı gönüllü gruplarının demografik özellikleri incelendiğinde hasta grubunun 25'i (%21.2) kadındı ve yaş ortalaması 58.61 ± 11.31 'di. Hastaların kontrol grubuna göre erkek cinsiyet ağırlıklı ve daha yaşlı olduğu gözlenmiştir. Bu bulgular geniş prospektif kohort çalışması olan Framingham kalp çalışmasıyla uyumlu olarak saptanmıştır [47]. Türkiye'de AKS'nin, hasta özelliklerinin ve tanısal tedavi uygulamalarının değerlendirilmesini amaçlayan prospektif ve çok merkezli TURK-AKS çalışmasında toplam 3695 AKS hastası incelenmiş olup yaş ve cinsiyet açısından ele alındığında (ortalama yaş: 60 ± 12 yıl, %73 erkek) bizim çalışmamızla uyumlu bulgular elde edilmiştir [41]. ONTARGET/TRANSCEND çalışmasında da gözleendiği üzere kardiyoprotektif ajanlarla tedaviyle bile kadın hastalarda daha düşük bir MI insidansı ve kombine kardiyovasküler sonlanım açısından $\approx$ %20 daha düşük risk saptanmıştır [149].

Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda kullanılan HEART skorlaması risk sınıflandırması yapılmasına olanak sağlar. Düşük risk saptananlarda acil servisten taburculuk kararı için kullanılır ve 30 günlük MACE'i öngörür. Bu skorlamada değerlendirilen aile öyküsü, sigara kullanımı, diyabet, hipertansiyon ve dislipidemi, çalışmamıza dahil edilen hastalarda incelenmiş olup demografik özelliklerde

belirtilmiştir. Dislipidemi tedavi edilebilir olmasına rağmen, halen yetişkinlerin yaklaşık %12'sini, özellikle de yaşamın beşinci ve altıncı dekatlarındakileri etkilemesi nedeniyle çalışmamızın hedefinde yer almaktadır. Lipid paneli olarak çalışılan HDL, LDL ve TG değerleri hasta ve kontrol grubunda karşılaştırıldığında LDL seviyesi AKS hastalarında anlamlı derecede yüksek saptanmıştır ($p=0.037$). KAH gelişiminde etkin rol oynayan dislipideminin tedavisinde de hedef alınan LDL ile ilgili yapılan çalışmalarda da gösterilmiş ki, yüksek LDL seviyelerinin KVH riski ile güçlü ilişkisi mevcuttur. Hastalarda AKS sonrası yoğun LDL düşürücü tedaviler aterotrombozun önlenmesinde önem teşkil eder [7,45,150].

Her iki grupta HDL ve TG düzeyleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Oysa yapılan çalışmalara göre düşük HDL seviyesinin ve yüksek TG düzeylerinin artmış KAH ile ilişkili olduğu belirlenmiştir [151]. Goldbourt ve ark.'ları HDL <35 mg/dL olan hastalarda, HDL > 65 mg/dL olan bireylerden sekiz kat daha yüksek KV olay insidansına sahip olduğunu saptayarak bu ilişkiyi doğrulamışlardır [152]. Düşük HDL'nin, AKS'den sonra kısa vadede (dört ay) tekrarlayan KV olay riskini öngördüğünü gösteren MIRACL çalışmasında HDL'deki her 1 mg/dL'lik artış için riskte %1,4'lük bir azalma olduğu vurgulanmıştır [153]. Ishida ve ark.'larının çalışması ile erken HDL düzeyleri düşük olan AKS hastalarının, erken HDL düzeyleri düşük olmayanlara göre daha yüksek hastane içi ölümlere sahip olduğu ve bu sebeple HDL'nin AKS'de hastane içi mortalitenin bağımsız bir ön gördürücüsü olabileceği belirtilmiştir [154]. Ghazzal ve ark.'larının PCI uygulanan hastalardaki çalışması ile azalan HDL kolesterol seviyeleri daha genç yaş, erkek cinsiyet, sigara, diyabet ve bypass ameliyatı öyküsü ile ilişkili bulunmuştur. Başlangıç HDL kolesterol düzeyinin <35 mg/dl olması önemli bir prognostik gösterge olarak belirtilmiştir. Yine, başlangıç HDL kolesterol düzeylerinin <38 mg/dl olması, PCI sonrası bir yıllık daha yüksek mortalite ile ilişkilendirilmiştir [155]. Çalışma popülasyonumuzdaki yaş, cinsiyet, sigara kullanımı, VKİ, açlık tokluk durumu gibi HDL'yi ve TG'yi etkileyen bağımsız faktörlerden ötürü istatistiksel anlamlılık saptanmaması olasıdır.

HDL'ye bağımlı olarak antioksidan özelliği olan PON1 [120] aktivitesi ölçümleri, hasta ve sağlıklı gönüllülerde karşılaştırılmış olup istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. PON1 aktivitesinin paraoksonaz ve arilesteraz ölçümleri ayrı ayrı değerlendirilip, hasta grubunda troponin ölçümleri ile

karşılaştırılmış ve aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu veriler ışığında AKS hastalarında PON1 aktivite ölçümünün bir risk faktörü olarak değerlendirilemeyeceği sonucuna varılmıştır. Kabaroğlu ve ark.'larının yaptığı çalışmaya göre AKS hastalarında PON1 ve oksidatif stres araştırılmıştır. Buna göre, hasta grubunda HDL konsantrasyonu ve paraoksonaz aktivitesi düşük saptanmış ancak PON1 içeren HDL partikülleri, toplam plazma HDL'sinin çok küçük bir kısmını oluşturduğundan HDL ile paraoksonaz arasında bir korelasyon izlenmemiştir [156]. Bounafaa ve ark.'larının AKS hastalarında HDL işlevselliğinde ve PON1 aktivitelerindeki değişiklik ile ilgili araştırmasında, paraoksonaz, arilesteraz ve PON1 aktivite/HDL oranı anlamlı olarak daha düşük saptanmıştır. Bununla birlikte, yüksek PON1 paraoksonaz ve arilesteraz aktivitelerinin HDL düzeyi, yaş, VKİ ve PON1 polimorfizmi için düzeltilindiğinde bile önemli bir koruyucu etkiye sahip olduğu gösterilmiştir [18]. Aterosklerozlu batı İranlılarda PON1 geni L55M ve Q192R polimorfizmlerinin, PON1 ve ox-LDL ile ilişkisinin incelendiği çalışmada, enzim aktivitesi anlamlı düşük saptanmış fakat Q192R polimorfizminin aterosklerozla ilişkisi saptanmamıştır [157].

KV hastalıkta PON1'in fenotipleri ve konsantrasyonunda besin alımının rolü Ponce-Ruiz ve ark.'larının yaptığı çalışmada incelenmiştir. Düşük PON1 seviyelerinin koroner olaylar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve diyetteki bileşiklerin PON1'i oksidasyondan koruduğu ve onunla sinerjistik olarak hareket ettiği ifade edilmiştir [158]. Longo ve ark.'larının çalışmasındaki çok değişkenli regresyon modelinde yüksek kolesterol, karbonhidrat, doymuş yağ asidi ve tekli doymamış yağ asidi alımı, genotip, cinsiyet ve yaş serumda azalmış PON1 aktivitesindeki varyasyonlara en çok katkıda bulunan faktörler olarak bildirilmiştir [159]. PON1 düzeylerini etkileyen faktörler; diyet ve yaşam tarzı faktörleri, alkol alımı, C ve E vitamini alımı, sigara kullanımı ve en sık görülen faktör PON1 gen polimorfizmidir [67,133,160]. Bu bilgiler ışığında çeşitli faktörlerden etkilenen PON1 ile ilgili çalışmamızda elde edilen verilerde AKS hastalarında anlamlı sonuçlar elde edilmemesi olasıdır.

PON1'in yaşlanmayla birlikte azaldığı yapılan çalışmalarda gösterilmiş olup, genç hasta grubu 50 yaş baz alınarak değerlendirilmiş ve yaşlı hastalarla kıyaslandığında paraoksonaz ve arilesteraz düzeylerinde istatistiksel olarak anlamlılık saptanmamıştır. Seres ve ark.'larının yaptığı çalışmada, serum PON1'in yaşla birlikte önemli ölçüde azaldığı ($r=-0.38$, $p<0.0001$), arilesteraz aktivitesi ve serumdaki konsantrasyonunun değişmediği gösterilmiştir. Aynı zamanda HDL

konsantrasyonlarının yaşla birlikte değişmediği, Apo A1 konsantrasyonunun yaşla hafif negatif ancak anlamlı bir korelasyon gösterdiği belirtilmiştir [14]. Düşük serum PON1 seviyelerinin, KAH şiddetini öngördüğünü tartışan bir çalışmada, KAH tanısı anjiyografik olarak kanıtlanmış hastalarda PON1 aktivitesini etkileyen faktörler incelenmiştir [161]. Yaşın, erkeklerde 45, kadınlarda 55 olmak üzere KKH insidansına göre yeniden gruplandırıldığında PON1 aktivitesini etkilemediği gözlenmiştir. Ayrıca alkol tüketimi, hipertansiyon ve lipid ilaçlarının PON1'i etkilemediği belirtilmiştir. Aynı çalışmada PON1, cinsiyet, sigara, diyabet ve HDL düzeylerinden etkilenmiştir [161].

Çalışma popülasyonu yaş dağılımına bakıldığında AKS hastalarının kontrol grubuna göre daha yaşlı olması sebebiyle, 50 yaşından genç hastalarla 50 yaşından genç sağlıklı gönüllüler karşılaştırılmış olup genç popülasyonda PON1 aktivitesi değerlendirilmiş ve anlamlı bir sonuç elde edilmemiştir. Literatür taraması yapıldığında 50 yaş altındaki AKS hastalarında PON1 ile ilgili çalışmaya rastlanılmadı.

PON1 aktivitesinin sigara kullanımı ve ayrıca antiagregan ajan kullanımı ile olan ilişkisi incelendiğinde, AKS hastalarının paraoksonaz/arilesteraz düzeylerinde sigara kullanımı ya da antiagregan kullanımıyla ilişkili istatistiksel anlamlılık saptanmadı. KAH hastalarında sigara kullanımının serum PON1'i azalttığı James ve ark.'larının [67] yaptığı çalışma ile belirtilmiştir. Buna karşın, sağlıklılarda yapılmış toplam antioksidan durumu (TAS), toplam oksidan durumu (TOS) ve paraoksonaz aktivitesinin sigara kullanımı ile korelasyonunun incelendiği araştırmada, çalışmamızla korele olarak belirgin bir fark saptanmamıştır [162]. Halihazırda MI geçiren hastalarda ek olarak sigara kullanımı ile daha da düşük olması beklenen PON1 aktivitesinde anlamlı değişiklik izlenmemesinin nedeni, AMI geçiren sigara içenlerin sigara içmeyenlere göre daha iyi bir prognoza sahip olduğu paradoks durumla açıklanabilir. Bunun sebebi MI ile başvuran sigara içenler koroner damar hastalığının derecesine göre farklılık gösterir ve aterosklerotik lezyonlara sahiptir [67,68,163,164]. Çalışmamızda saptanan antiagregan kullanımının PON1 üzerinde etkili olmaması ile korele olarak Lewis ve ark.'ları [165], başlangıçta veya klopidoğrel tedavisinden sonra serum paraoksonaz aktivitesi ve ADP ile uyarılan trombosit agregasyonu arasında anlamlı bir korelasyon gözlenmediğini belirtmişlerdir. Yine, Q192R polimorfizminin, majör KV olaylarda klopidoğrel yanıtını ve MACE

üzerindeki etkisini değerlendirdiği çalışmada, PON1 polimorfizminin bir yılda artan hastane içi ölüm ve MACE riski ile ilişkili olmadığı belirlenmiştir [166]. Gülben ve ark.'larının yaptığı çalışmada aspirinin insan kaynaklı hepatoma hücrelerinde PON1 ve PON2 protein düzeylerini değiştirmediği, PON3 protein düzeylerini ve arilesteraz aktivitesini arttırdığı gösterilmiştir [167].

Çalışmamızda PON1 gen polimorfizmi de göz önünde bulundurularak fenotip dağılımı incelenmiştir. Fenotip3(PON1₁₉₂RR) en yüksek aktiviteye sahiptir ve çalışmanın genel popülasyonunda en az bulunmaktadır. Fenotip1(PON1₁₉₂QQ) ise düşük aktiviteye sahiptir ve en çok bulunan fenotiptir. Bu sonuçlar Karakaya ve ark.'larının Türk popülasyonunda yaptığı PON polimorfizmi analizi ile uyumlu olarak saptanmıştır [127]. Hasta ve kontrol gruplarında PON1 Q192R polimorfizm fenotipleri ile alel sıklığı arasında anlamlı bir fark bulmadık.

PON1 geni Q192R polimorfizmi olan kişilerin artmış KAH riski altında olması beklense de, literatür bu polimorfizmin endotel disfonksiyonu veya KKH ile ilişkisi hakkında çelişkili veriler bildirmektedir. Bounafaa ve ark.'larının [168] Kuzey Afrika popülasyonunda PON1 polimorfizmleri ile AKS riski arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmasında PON1₁₉₂RR genotipinin, AKS hastaları arasında sağlıklı deneklere göre anlamlı derecede daha yaygın olduğu gözlenmiştir. Yine aynı çalışmada PON1₁₉₂RR genotipini sunan deneklerde QQ genotipine sahip olanlara kıyasla AKS riskinde 4.33 kat artış olduğu belirtilmiştir (OR=4.33; %95 CI=1.27-17.7). Çin'de yapılan bir meta-analiz çalışması PON1 Q192R polimorfizminin KKH riski ile zayıf bir ilişki olduğunu göstermektedir [169]. Aynacıoğlu ve ark.'larının KAH'a yatkınlığının PON1'in Q/R polimorfizmi ile ilişkisini araştıran çalışmasında, bizim çalışmamızla benzer olarak iki grup arasındaki genotip dağılımında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık saptanmamıştır [170]. İtalya'da yapılan bir çalışmada, koroner anjiyografi yapılan 40 yaş üstündeki 472 ardışık olgunun, 310'ununda KAH (>%50 darlık) saptandı, 162'sinde <%10 stenoz saptanması üzerine kontrol grubuna dahil edildi. Ayrıca rastgele seçilmiş 204 kişinin popülasyon kontrolleri olarak değerlendirdiği aynı çalışmada PON1 genotiplerinin dağılımı önemli ölçüde farklı değildi (x² 52.10; P,0.3). Benzer şekilde, daha yüksek oksidatif riske sahip MI tanılı alt grupta (sigara içenler ve/veya diyabetliler) hiçbir fark gözlenmedi. Diğer koroner risk faktörleri kontrol edildikten sonra PON1 alelleri ile KAH varlığı arasında ilişki bulunamadı [171].

PON1 fenotip dağılımı, tek, çift veya üç damar hastalığı olan AKS hasta popülasyonunda incelendiğinde önemli farklılık göstermemiştir, bu da PON1 polimorfizminin koroner aterosklerozun şiddeti ile ilişkili olmadığını gösterir. Kaman ve ark.'larının araştırmasında bizim çalışmamızla uyumlu olarak, aterosklerotik Türk hastalarda tıkalı damar sayısı ile PON1 polimorfizmi incelenmiş ve aralarında anlamlı bir ilişki saptanmamıştır [172]. Buna karşın, kadınlarda iskemik kalp hastalığı tanıma ve teşhis ile ilgili sorunları ele almak için tasarlanmış Ulusal Kalp, Akciğer ve Kan Enstitüsü sponsorluğunda çok merkezli WISE çalışmasına[173] göre, beyaz veya siyah kadınlarda PON polimorfizmleri ile koroner arter stenoz şiddeti arasında anlamlı bir ilişki bulunmadı. Bununla birlikte, beyaz kadınlar arasında, veriler hastalıklı damar sayısına göre sınıflandırıldığında, PON1 kodon 192 Arg/Arg genotipinin sıklığı, üç damar hastalığı olan grupta diğer gruplara göre anlamlı olarak daha yüksekti (%17.02'ye karşı %4.58; $p=0.0066$).

Hasta popülasyonunda fenotip dağılımının demografik özellikleri incelendiğinde sadece 50 yaş üzeri hasta sayısı istatistiksel olarak anlamlı çıkmış olup ($p=0.006$), anjiyo öyküsü, pozitif aile öyküsü gibi parametrelerin önemli olmadığı saptanmıştır. Bu bulgular ışığında Fenotip1'in diğer fenotiplere göre daha yaşlı olduğu görülmektedir. Önceden de tartışıldığı üzere Fenotip3(RR) ateroskleroza daha yatkındır yani diğer fenotiplerle kıyaslandığında daha genç yaşta MI geçirmesi olasıdır. Ayrıca bu ilişki hasta grubunun rastgele seçilmiş olmasıyla ya da homojen olmayan popülasyonların karışımı ile de açıklanabilir.

Hasta popülasyonunun fenotip dağılımına göre laboratuvar bulguları incelenmiş fakat istatistiksel olarak anlamlı bir bulguya rastlanılmamıştır. Yalnızca PON1'in paraoksonaz düzeyi anlamlı saptanmış, bu da halihazırda fenotipik dağılımın paraoksonaz aktivite ölçümüne göre düzenlenmesine bağlı olduğunu göstermektedir.

Çalışmamızın limitasyonlarından bahsedecek olursak hasta ve gönüllü sayıları eşdeğer değildi. Yaş ve cinsiyet olarak kıyaslandığında uygun kontrol grubu eksikliğinden söz edilebilir. Özellikle yaş gruplarına ayrıldıktan sonraki 50 yaşından genç hasta ve kontrol grubu popülasyonları incelendiğinde düşük sayıda AKS hastası olduğu gözlemlendi. Bu nedenle daha geniş popülasyona sahip, genç AKS hastalarının PON1 enziminin aktivite ve genetik polimorfizm açısından ele alındığı çalışmalara ihtiyaç duyulmaktadır. Ayrıca genetik olarak homojen olmayan popülasyonların

karışımı nedeniyle KAH riskinde genetik yatkınlık saptanmamış olması olasıdır. Acil servis başvurularındaki kan örnekleri, açlık tokluk durumuna bakılmaksızın alınmıştır. Kolesterol paneli ve PON1 enzimi üzerinde etkileyici olarak diyetten söz edilebilir. Sağlıklı gönüllü grubu ele alındığında, bilinen ek hastalık öyküsü olmayan veya herhangi bir ilaç kullanmayanlar seçilmiş olup KAH olmayışları anjiyografik olarak kanıtlanmamıştır.



6. SONUÇ

Özetle, AKS’de PON1 enziminin yaş ile ilişkisinin incelendiği çalışmamızın sonuçlarından bahsedecek olursak;

- PON1’in enzim aktivitesi ve fenotipik dağılımıyla KAH arasında anlamlı bir ilişki olduğuna dair kanıt sağlanmadı.
- LDL kolesterol AKS hastalarında anlamlı düzeyde yüksek saptanmış olup literatürle uyumlu olarak gözlemlendi. Ancak HDL ve TG düzeylerinde anlamlı bir fark saptanmadı.
- 50 yaşından genç AKS hastalarının sağlıklılara göre PON1 enzim aktivitesindeki değişikliğe dair literatürde ilk kez yapılan çalışmamızda, genç AKS hastaları hem yaşlı hastalar hem de sağlıklı genç gönüllülerle kıyaslanmış ancak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.
- PON1 enzim aktivitesi AKS hastalarında sigara ya da antiagregan kullanımından etkilenmemektedir.
- Tıkalı damar sayısı ile belirlenen KAH şiddetinin, PON1 fenotipik dağılımıyla ilişkisinde önemli fark saptanmamıştır.
- Çalışmamızdaki fenotip dağılımında yaşlı hasta sayısı ile elde edilen anlamlı sonuçla birlikte, RR fenotipinin genç yaşta ateroskleroza yatkınlığı gösterdiği ancak tek başına bunu kanıtlar niteliğinde olmadığı sonucuna varılmıştır.

Çalışmamızdaki bulgular neticesinde, ateroskleroz ve AKS’de PON1 enzimi önemli bir rol oynamamaktadır. Bununla beraber, KAH risk tayininde kullanışlı bir belirteç olmadığı görülmüştür. Ayrıca, AKS’de PON1’in yaş ile etkileşimi saptanmamıştır. Çalışmamız, literatür araştırmalarında PON1 aktivitesinin AKS ile ilişkisi olmadığı yönündeki çalışmaları desteklemektedir.

7. KAYNAKLAR

1. [https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-\(cvds\)](https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/cardiovascular-diseases-(cvds)) [Internet]. [cited 2022 Jun 2].
2. Nilsson S, Scheike M, Engblom D, Karlsson LG, Mölstad S, Åkerlind I, et al. Chest pain and ischaemic heart disease in primary care. 2003.
3. David E. Gutstein, Valentin Fuster, Pathophysiology and clinical significance of atherosclerotic plaque rupture, *Cardiovascular Research*, Volume 41, Issue 2, February 1999, p. 323–333.
4. Reed GW, Rossi JE, Cannon CP. Acute myocardial infarction. Vol. 389, *The Lancet*. Lancet Publishing Group; 2017. p. 197–210.
5. Melki D, Jernberg T. HEART score: A simple and useful tool that may lower the proportion of chest pain patients who are admitted. *Crit Pathw Cardiol*. 2013 Sep;12(3): p. 127–131.
6. Reaney PDW, Elliott HI, Noman A, Cooper JG. Risk stratifying chest pain patients in the emergency department using HEART, GRACE and TIMI scores, with a single contemporary troponin result, to predict major adverse cardiac events. *Emergency Medicine Journal*. 2018 Jul;35(7): p. 420–427.
7. Kopin L, Lowenstein C. In the Clinic® dyslipidemia. *Ann Intern Med*. 2017 Dec 5;167(11): ITC 81–95.
8. Oberhänsli I, Pometta D, Micheli H, Raymond L. [High-density lipoproteins in children with coronary diseases]. *Helv Paediatr Acta*. 1981;36(2): p. 135–147.
9. Rhoads JP, Major AS. How Oxidized Low-Density Lipoprotein Activates Inflammatory Responses. *Crit Rev Immunol*. 2018;38(4): p. 333–442.
10. Medina-Leyte DJ, Zepeda-García O, Domínguez-Pérez M, González-Garrido A, Villarreal-Molina T, Jacobo-Albavera L. Endothelial Dysfunction, Inflammation and Coronary Artery Disease: Potential Biomarkers and Promising Therapeutical Approaches. *Int J Mol Sci*. 2021 Apr 8;22(8).
11. Meneses MJ, Silvestre R, Sousa-Lima I, Macedo MP. Paraoxonase-1 as a regulator of glucose and lipid homeostasis: Impact on the onset and progression of metabolic disorders. Vol. 20, *International Journal of Molecular Sciences*. MDPI AG; 2019.
12. Shunmoogam N, Naidoo P, Chilton R. Paraoxonase (PON)-1: A brief overview on genetics, structure, polymorphisms and clinical relevance. Vol. 14, *Vascular Health and Risk Management*. Dove Medical Press Ltd.; 2018. p. 137–143.
13. Kotur-Stevuljević J, Vekić J, Stefanović A, Zeljković A, Ninić A, Ivanišević J, et al. Paraoxonase 1 and atherosclerosis-related diseases. Vol. 46, *BioFactors*. Blackwell Publishing Inc.; 2020. p. 193–205.

14. Seres I, Paragh G, Deschene E, Fulop T, Khalil A. Study of factors influencing the decreased HDL associated PON1 activity with aging. *Exp Gerontol.* 2004;39(1): p. 59–66.
15. Mehdi MM, Rizvi SI. Human plasma paraoxonase 1 (PON1) arylesterase activity during aging: correlation with susceptibility of LDL oxidation. *Arch Med Res.* 2012 Aug;43(6): p. 438–443.
16. Christensen K, Doblhammer G, Rau R, Vaupel JW. Ageing populations: the challenges ahead. Vol. 374, *The Lancet.* Elsevier B.V.; 2009. p. 1196–1208.
17. Cobain MR, Pencina MJ, D'Agostino RB, Vasan RS. Lifetime Risk for Developing Dyslipidemia: The Framingham Offspring Study. *American Journal of Medicine.* 2007;120(7).
18. Bounafaa A, Berrougui H, Ikhlef S, Essamadi A, Nasser B, Bennis A, et al. Alteration of HDL functionality and PON1 activities in acute coronary syndrome patients. *Clin Biochem.* 2014 Dec 1;47(18): p. 318–325.
19. Sawada H, Ando H, Takashima H, Waseda K, Shimoda M, Ohashi H, et al. Epidemiological Features and Clinical Presentations of Acute Coronary Syndrome in Young Patients. *Intern Med.* 2020 May 1;59(9): p. 1125–1131.
20. Falk E. Pathogenesis of Atherosclerosis. Vol. 47, *Journal of the American College of Cardiology.* 2006.
21. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A call for new definitions and risk assessment strategies: Part I. Vol. 108, *Circulation.* 2003. p. 1664–1672.
22. Casscells W, Naghavi M, Willerson JT. Vulnerable atherosclerotic plaque: A multifocal disease. Vol. 107, *Circulation.* 2003. p. 2072–2075.
23. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. *J Exp Clin Med.* 2013 Jan 30;29(s3): p. 101–106.
24. Antony A. anatomy, arteries [Internet]. 2022 [cited 2022 Jun 9]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547743/>
25. Wall of the artery [Internet]. [cited 2022 Sep 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547743/figure/article-38210.image.f2/?report=objectonly>
26. Gimbrone MA, García-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res.* 2016 Feb 19;118(4): p. 620–636.
27. Savaş Tetik S, Tanrıverdi B. Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri. *Marmara Pharm J.* 2016 Aug 15;21(24530): p. 1–9.
28. Libby P. Inflammation during the life cycle of the atherosclerotic plaque. *Cardiovasc Res.* 2021;117(13): p. 2525–2536.
29. Badimon L, Vilahur G. Thrombosis formation on atherosclerotic lesions and plaque rupture. *J Intern Med.* 2014 Dec;276(6): p. 618–632.

30. Fahed AC, Jang IK. Plaque erosion and acute coronary syndromes: phenotype, molecular characteristics and future directions. Vol. 18, *Nature Reviews Cardiology*. Nature Research; 2021. p. 724–734.
31. Majdouline Y, Ohayon J, Keshavarz-Motamed Z, Roy Cardinal MH, Garcia D, Allard L, et al. Endovascular shear strain elastography for the detection and characterization of the severity of atherosclerotic plaques: In vitro validation and in vivo evaluation. *Ultrasound Med Biol*. 2014;40(5): p. 890–903.
32. Neumann FJ, Sechtem U, Banning AP, Bonaros N, Bueno H, Bugiardini R, et al. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes. Vol. 41, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2020. p. 407–477.
33. Collet JP, Thiele H, Barbato E, Bauersachs J, Dendale P, Edvardsen T, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. Vol. 42, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2021. p. 1289–1367.
34. Bruyninckx R, Aertgeerts B, Bruyninckx P, Buntinx F. Signs and symptoms in diagnosing acute myocardial infarction and acute coronary syndrome: a diagnostic meta-analysis. *British Journal of General Practice*. 2008 Feb 1;58(547): p. 1–8.
35. Lloyd-Jones DM, Larson MG, Beiser A, Levy D. Lifetime risk of developing coronary heart disease. *Lancet*. 1999 Jan 9;353(9147): p. 89–92.
36. Ferreira-González I. The Epidemiology of Coronary Heart Disease. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*. 2014 Feb;67(2): p. 139–144.
37. Ralapanawa U, Sivakanesan R. Epidemiology and the magnitude of coronary artery disease and acute coronary syndrome: A narrative review. Vol. 11, *Journal of Epidemiology and Global Health*. Atlantis Press International; 2021. p. 169–177.
38. Gupta A, Wang Y, Spertus JA, Geda M, Lorenze N, Nkonde-Price C, et al. Trends in acute myocardial infarction in young patients and differences by sex and race, 2001 to 2010. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Jul 29;64(4): p. 337–345.
39. Onat Altan. TEKHARF (2017) : tıp dünyasının kronik hastalıklara yaklaşımına öncülük. Logos Yayıncılık; s: 20-63.
40. Tokgozoglu L, Kaya E, Erol Ç, Ergene O, EUROASPIRE III: Türkiye ile Avrupa'nın karşılaştırılması, Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2010;38(3): p. 164-172
41. Kozan Ö, Ergene O, Oto A, Kaplan AK. A real life registry to evaluate patient profile, diagnostic and practice patterns in Acute Coronary Syndrome in Turkey: TURK-AKS study. *International Journal of the Cardiovascular Academy*. 2017 Sep;3(3–4): p. 85–93.

42. Yeh RW, Sidney S, Chandra M, Sorel M, Selby J v, Go AS, et al. Population Trends in the Incidence and Outcomes of Acute Myocardial Infarction. Vol. 362, *N Engl J Med*. 2010.
43. Patel SA, Winkel M, Ali MK, Narayan K MV, Mehta NK. Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data. *Ann Intern Med*. 2015 Aug 18;163(4): p. 245–253.
44. Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Dans T, Avezum A, Lanas F, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *Lancet*. 364(9438): p. 937–952.
45. Reiner Z, Catapano AL, de Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: The Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J*. 2011 Jul 2;32(14): p. 1769–1818.
46. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, et al. Heart Disease and Stroke Statistics—2021 Update. *Circulation*. 2021 Feb 23;143(8).
47. D’Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2008 Feb 12;117(6): p. 743–753.
48. Savji N, Rockman CB, Skolnick AH, Guo Y, Adelman MA, Riles T, et al. Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Apr 23;61(16): p. 1736–1743.
49. Otaki Y, Gransar H, Berman DS, Cheng VY, Dey D, Lin FY, et al. Impact of family history of coronary artery disease in young individuals (from the CONFIRM registry). *American Journal of Cardiology*. 2013 Apr 15;111(8): p. 1081–1086.
50. Lloyd-Jones DM, Nam BH, D’Agostino RB, Levy D, Murabito JM, Wang TJ, et al. Parental cardiovascular disease as a risk factor for cardiovascular disease in middle-aged adults: a prospective study of parents and offspring. *JAMA*. 2004 May 12;291(18): p. 2204–2211.
51. CARDIoGRAMplusC4D Consortium, Deloukas P, Kanoni S, Willenborg C, Farrall M, Assimes TL, et al. Large-scale association analysis identifies new risk loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2013 Jan;45(1): p. 25–33.
52. Schunkert H, König IR, Kathiresan S, Reilly MP, Assimes TL, Holm H, et al. Large-scale association analysis identifies 13 new susceptibility loci for coronary artery disease. *Nat Genet*. 2011 Mar 6;43(4): p. 333–338.

53. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 275(20): p. 1571–1576.
54. Franklin SS, Larson MG, Khan SA, Wong ND, Leip EP, Kannel WB, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001 Mar 6;103(9): p. 1245–1249.
55. Jackson R, Lawes CMM, Bennett DA, Milne RJ, Rodgers A. Treatment with drugs to lower blood pressure and blood cholesterol based on an individual's absolute cardiovascular risk. *Lancet*. 365(9457): p. 434–441.
56. Rapsomaniki E, Timmis A, George J, Pujades-Rodriguez M, Shah AD, Denaxas S, et al. Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people. *Lancet*. 2014 May 31;383(9932): p. 1899–1911.
57. Risk factors for coronary arter disease [Internet]. [cited 2022 Jun 18]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK554410/>
58. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al. Heart disease and stroke statistics--2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. 2015 Jan 27;131(4): p. 329-322.
59. Okkonen M, Havulinna AS, Ukkola O, Huikuri H, Pietilä A, Koukkunen H, et al. Risk factors for major adverse cardiovascular events after the first acute coronary syndrome. *Ann Med*. 2021;53(1): p. 817–823.
60. Foussas SGr. Acute coronary syndromes and diabetes mellitus. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2016 Sep;57(5): p. 375–377.
61. Stein R, Ferrari F, Scolari F. Genetics, Dyslipidemia, and Cardiovascular Disease: New Insights. Vol. 21, *Current Cardiology Reports*. Current Medicine Group LLC 1; 2019.
62. Expert Panel on Detection E and T of HBC in A. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA*. 2001 May 16;285(19): p. 2486–2497.
63. Prospective Studies Collaboration, Lewington S, Whitlock G, Clarke R, Sherliker P, Emberson J, et al. Blood cholesterol and vascular mortality by age, sex, and blood pressure: a meta-analysis of individual data from 61 prospective studies with 55,000 vascular deaths. *Lancet*. 2007 Dec 1;370(9602): p. 1829–1839.
64. Gordon DJ, Probstfield JL, Garrison RJ, Neaton JD, Castelli WP, Knoke JD, et al. High-density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*. 1989 Jan;79(1): p. 8–15.

65. Kuvin JT, Rämet ME, Patel AR, Pandian NG, Mendelsohn ME, Karas RH. A novel mechanism for the beneficial vascular effects of high-density lipoprotein cholesterol: enhanced vasorelaxation and increased endothelial nitric oxide synthase expression. *Am Heart J*. 2002 Jul;144(1): p. 165–172.
66. The Emerging Risk Factors Collaboration*. Major Lipids, Apolipoproteins, and Risk of Vascular Disease. *JAMA*. 2009;302(18): p. 1993–2000.
67. James RW, Leviev I, Righetti A. Smoking Is Associated With Reduced Serum Paraoxonase Activity and Concentration in Patients With Coronary Artery Disease [Internet]. Vol. 101, *Circulation*. 2000. Available from: <http://www.circulationaha.org>
68. Barbash GI, Reiner J, White HD, Wilcox RG, Armstrong PW, Sadowski Z, et al. Evaluation of paradoxical beneficial effects of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction: Mechanism of the “smoker’s paradox” from the GUSTO-I trial, with angiographic insights. *J Am Coll Cardiol*. 1995 Nov;26(5): p. 1222–1229.
69. Himbert D, Klutman M, Steg G, White K, Gulba DC. Cigarette smoking and acute coronary syndromes: A multinational observational study. *Int J Cardiol*. 2005 Apr;100(1): p. 109–117.
70. Franck C, Filion KB, Eisenberg MJ. Smoking Cessation in Patients With Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. 2018 May;121(9): p. 1105–1111.
71. Chow CK, Jolly S, Rao-Melacini P, Fox KAA, Anand SS, Yusuf S. Association of Diet, Exercise, and Smoking Modification With Risk of Early Cardiovascular Events After Acute Coronary Syndromes. *Circulation*. 2010 Feb 16;121(6): p. 750–758.
72. Richards JR, Bing ML, Moulin AK, Elder JW, Rominski RT, Summers PJ, et al. Cannabis use and acute coronary syndrome. *Clin Toxicol*. 2019 Oct 3;57(10): p. 831–841.
73. Smith L, Mahler S. Chapter 48. Chest Pain. Tintinalli JE. *Tintinalli’s Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, Ninth Edition. p. 329–332.
74. Mirza AJ, Taha AY, Khedhir BR. Risk factors for acute coronary syndrome in patients below the age of 40 years. *Egyptian Heart Journal*. 2018 Dec 1;70(4): p. 233–235.
75. Foussas S. Obesity and Acute Coronary Syndromes. *Hellenic Journal of Cardiology*. 2016 Jan;57(1): p. 63–65.
76. Lindsay RS, Howard B v. Cardiovascular risk associated with the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*. 2004 Feb;4(1): p. 63–68.
77. Birnbaum Y, Wilson JM, Fiol M, de Luna AB, Eskola M, Nikus K. ECG Diagnosis and Classification of Acute Coronary Syndromes. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*. 2014 Jan;19(1): p. 4–14.

78. Ibanez B, James S, Agewall S, Antunes MJ, Bucciarelli-Ducci C, Bueno H, et al. 2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. Vol. 39, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2018. p. 119–177.
79. Bolatkale M, Acara AC. A Novel Index for Prompt Prediction of Severity in Patients with Unstable Angina Pectoris. *Emerg Med Int*. 2020 Jan 3; 2020: p. 1–7.
80. Gulati M, Levy PD, Mukherjee D, Amsterdam E, Bhatt DL, Birtcher KK, et al. 2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR Guideline for the Evaluation and Diagnosis of Chest Pain: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Joint Committee on Clinical Practice Guidelines. *Circulation*. 2021;144(22): p. 368–454.
81. DeVon HA, Mirzaei S, Zègre-Hemsey J. Typical and Atypical Symptoms of Acute Coronary Syndrome: Time to Retire the Terms? *J Am Heart Assoc*. 2020 Apr 9;9(7).
82. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol*. 2002 Aug 1;90(3): p. 248–253.
83. Dezman ZD, Mattu A, Body R. Utility of the History and Physical Examination in the Detection of Acute Coronary Syndromes in Emergency Department Patients. *West J Emerg Med*. 2017 Jun;18(4): p. 752–760.
84. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: Diagnosis and management, part I. In: *Mayo Clinic Proceedings*. Elsevier Ltd; 2009. p. 917–938.
85. Mueller C. Biomarkers and acute coronary syndromes: An update. Vol. 35, *European Heart Journal*. Oxford University Press; 2014. p. 552–556.
86. James SK, Lindahl B, Siegbahn A, Stridsberg M, Venge P, Armstrong P, et al. N-terminal pro-brain natriuretic peptide and other risk markers for the separate prediction of mortality and subsequent myocardial infarction in patients with unstable coronary artery disease: a Global Utilization of Strategies To Open occluded arteries (GUSTO)-IV substudy. *Circulation*. 2003 Jul 22;108(3): p. 275–281.
87. Danese E, Montagnana M. An historical approach to the diagnostic biomarkers of acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016 May 1;4(10).
88. Penttilä I, Penttilä K, Rantanen T. Laboratory diagnosis of patients with acute chest pain. *Clin Chem Lab Med*. 2000 Mar;38(3): p. 187–197.
89. Mythili S, Malathi N. Diagnostic markers of acute myocardial infarction. *Biomed Rep*. 2015 Nov;3(6): p. 743–748.
90. Jaruvongvanich V, Rattanadech W, Damkerungsuntorn W, Jaruvongvanich S, Vorasettakarnkij Y. CK-MB Activity, Any Additional Benefit to Negative

Troponin in Evaluating Patients with Suspected Acute Myocardial Infarction in the Emergency Department. Vol. 98, J Med Assoc Thai. 2015.

91. Kim J, Hashim IA. The clinical utility of CK-MB measurement in patients suspected of acute coronary syndrome. *Clinica Chimica Acta*. 2016 May; 456: p. 89–92.
92. Kaier TE, Twerenbold R, Puelacher C, Marjot J, Imambaccus N, Boeddinghaus J, et al. Direct Comparison of Cardiac Myosin-Binding Protein C With Cardiac Troponins for the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Circulation*. 2017 Oct 17;136(16): p. 1495–1508.
93. Tucker JF, Collins RA, Anderson AJ, Hauser J, Kalas J, Apple FS. Early diagnostic efficiency of cardiac troponin I and Troponin T for acute myocardial infarction. *Acad Emerg Med*. 1997 Jan;4(1): p. 13–21.
94. Smulders MW, Kietselaer BLJH, Wildberger JE, Dagnelie PC, Brunner-La Rocca HP, Mingels AMA, et al. Initial Imaging-Guided Strategy Versus Routine Care in Patients With Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction. *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(20): p. 2466–2477.
95. de Filippo M, Capasso R. Coronary computed tomography angiography (CCTA) and cardiac magnetic resonance (CMR) imaging in the assessment of patients presenting with chest pain suspected for acute coronary syndrome. *Ann Transl Med*. 2016 Jul;4(13): p. 255.
96. Hess EP, Brison RJ, Perry JJ, Calder LA, Thiruganasambandamoorthy V, Agarwal D, et al. Development of a clinical prediction rule for 30-day cardiac events in emergency department patients with chest pain and possible acute coronary syndrome. *Ann Emerg Med*. 2012;59(2).
97. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004 Jun 9;291(22): p. 2727–2733.
98. Fox KAA, Dabbous OH, Goldberg RJ, Pieper KS, Eagle KA, van de Werf F, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: Prospective multinational observational study (GRACE). *Br Med J*. 2006 Nov 25;333(7578): p. 1091–1094.
99. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J*. 2008 Jun;16(6): p. 191–196.
100. Poldervaart JM, Langedijk M, Backus BE, Dekker IMC, Six AJ, Doevendans PA, et al. Comparison of the GRACE, HEART and TIMI score to predict major adverse cardiac events in chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol*. 2017 Jan 15; 227: p. 656–661.
101. Mahler SA, Riley RF, Hiestand BC, Russell GB, Hoekstra JW, Lefebvre CW, et al. The HEART Pathway randomized trial: identifying emergency

- department patients with acute chest pain for early discharge. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2015 Mar;8(2): p. 195–203.
102. Yoshida H, Kisugi R. Mechanisms of LDL oxidation. Vol. 411, *Clinica Chimica Acta*. 2010. p. 1875–1882.
 103. Yamamoto S. Mammalian lipoxygenases: molecular structures and functions. *Biochim Biophys Acta*. 1992 Oct 30;1128(2–3): p. 117–131.
 104. Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*. 1994 Jul;94(1): p. 437–444.
 105. Hogg N, Struck A, Goss SP, Santanam N, Joseph J, Parthasarathy S, et al. Inhibition of macrophage-dependent low density lipoprotein oxidation by nitric-oxide donors. *J Lipid Res*. 1995 Aug;36(8): p. 1756–1762.
 106. Violi F, Marino R, Milite MT, Loffredo L. Nitric oxide and its role in lipid peroxidation. *Diabetes Metab Res Rev*. 15(4): p. 283–288.
 107. Krauss RM. Lipids and lipoproteins in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6): p. 1496–1504.
 108. Kawamura M, Heinecke JW, Chait A. Pathophysiological concentrations of glucose promote oxidative modification of low density lipoprotein by a superoxide-dependent pathway. *J Clin Invest*. 1994 Aug;94(2): p. 771–778.
 109. Badimon L, Vilahur G. LDL-cholesterol versus HDL-cholesterol in the atherosclerotic plaque: Inflammatory resolution versus thrombotic chaos. *Ann N Y Acad Sci*. 2012;1254(1): p. 18–32.
 110. Navab M, Berliner JA, Subbanagounder G, Hama S, Lusis AJ, Castellani LW, et al. HDL and the inflammatory response induced by LDL-derived oxidized phospholipids. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2001 Apr;21(4): p. 481–488.
 111. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, et al. Human Serum Paraoxonases (PON1) Q and R Selectively Decrease Lipid Peroxides in Human Coronary and Carotid Atherosclerotic Lesions PON1 Esterase and Peroxidase-Like Activities [Internet]. Vol. 101, *Circulation*. 2000. Available from: <http://www.circulationaha.org>
 112. Tward A, Xia YR, Wang XP, Shi YS, Park C, Castellani LW, et al. Decreased atherosclerotic lesion formation in human serum paraoxonase transgenic mice. *Circulation*. 2002 Jul 23;106(4): p. 484–90.
 113. Leviev I, Poirier O, Nicaud V, Evans A, Kee F, Arveiler D, et al. High expressor paraoxonase PON1 gene promoter polymorphisms are associated with reduced risk of vascular disease in younger coronary patients. *Atherosclerosis*. 2002 Apr;161(2): p. 463–467.
 114. Shih DM, Gu L, Xia YR, Navab M, Li WF, Hama S, et al. Mice lacking serum paraoxonase are susceptible to organophosphate toxicity and atherosclerosis. *Nature*. 1998 Jul 16;394(6690): p. 284–287.

115. Mackness MI, Mackness B, Durrington PN, Connelly PW, Hegele RA. Paraoxonase: biochemistry, genetics and relationship to plasma lipoproteins. *Current Opinion in Lipidology*. 1996 Apr;7(2): p. 69-76.
116. Durrington PN, Mackness B, Mackness MI. Paraoxonase and Atherosclerosis [Internet]. 2001. Available from: <http://www.atvbaha.org>
117. Mackness MI, Durrington PN, Mackness B. The Role of Paraoxonase 1 Activity in Cardiovascular Disease Potential for Therapeutic Intervention. Vol. 4, *Am J Cardiovasc Drugs*. 2004.
118. Précourt LP, Amre D, Denis MC, Lavoie JC, Delvin E, Seidman E, et al. The three-gene paraoxonase family: Physiologic roles, actions and regulation. Vol. 214, *Atherosclerosis*. 2011. p. 20–36.
119. Loued S, Isabelle M, Berrougui H, Khalil A. The anti-inflammatory effect of paraoxonase 1 against oxidized lipids depends on its association with high density lipoproteins. *Life Sci*. 2012 Jan 2;90(1–2): p. 82–88.
120. Huang Y, Wu Z, Riwanto M, Gao S, Levison BS, Gu X, et al. Myeloperoxidase, paraoxonase-1, and HDL form a functional ternary complex. *J Clin Invest*. 2013 Sep;123(9): p. 3815–3828.
121. Mackness B, Quarck R, Verreth W, Mackness M, Holvoet P. Human Paraoxonase-1 Overexpression Inhibits Atherosclerosis in a Mouse Model of Metabolic Syndrome. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2006 Jul;26(7): p. 1545–1550.
122. Aviram M, Hardak E, Vaya J, Mahmood S, Milo S, Hoffman A, et al. Human serum paraoxonases (PON1) Q and R selectively decrease lipid peroxides in human coronary and carotid atherosclerotic lesions: PON1 esterase and peroxidase-like activities. *Circulation*. 2000 May 30;101(21): p. 2510–2517.
123. Selek Ş. Anjiyografi ile Koroner Arter Hastalığı Teşhisi Konulan Hastalarda Yüksek Dansiteli Lipoprotein Enzimleri Olan Paraoksonaz ve Arilesteraz Enzim Aktivitelerinin ve Lipid Oksitlenebilirliğinin Araştırılması (Uzmanlık tezi). Harran Üniversitesi, 2006.
124. Singh K, Singh R, Chandra S, Tyagi S. Paraoxonase-1 is a better indicator than HDL of Atherosclerosis – A pilot study in North Indian population. *Diabetes and Metabolic Syndrome: Clinical Research and Reviews*. 2018 May 1;12(3): p. 275–278.
125. Tafuri J, Roberts J. Organophosphate poisoning. *Ann Emerg Med*. 1987 Feb;16(2): p. 193–202.
126. Furlong CE, Richter RJ, Seidel SL, Motulsky AG. Role of genetic polymorphism of human plasma paraoxonase/arylesterase in hydrolysis of the insecticide metabolites chlorpyrifos oxon and paraoxon. *Am J Hum Genet*. 1988 Sep;43(3): p. 230–238.

127. Karakaya A, Suzen S, Sardas S, Karakaya AE, Vural N. Analysis of the serum paraoxonase/arylesterase polymorphism in a Turkish population. *Pharmacogenetics*. 1991 Oct;1(1): p. 58–61.
128. la Du BN, Eckerson HW. The polymorphic paraoxonase/arylesterase isozymes of human serum. *Fed Proc*. 1984 May 15;43(8): p. 2338–2341.
129. Schrader C, Rimbach G. Determinants of Paraoxonase 1 Status: Genes, Drugs and Nutrition [Internet]. Vol. 18, Current Medicinal Chemistry. 2011. Available from: <http://www.ebi.ac.uk>
130. Ruiz J, Blanché H, James RW, Garin MC, Vaisse C, Charpentier G, et al. Gln-Arg192 polymorphism of paraoxonase and coronary heart disease in type 2 diabetes. *Lancet*. 1995 Sep 30;346(8979): p. 869–872.
131. Cherki M, Berrougui H, Isabelle M, Cloutier M, Koumbadinga GA, Khalil A. Effect of PON1 polymorphism on HDL antioxidant potential is blunted with aging. *Exp Gerontol*. 2007 Aug;42(8): p. 815–824.
132. Ferretti G, Bacchetti T. Effect of dietary lipids on paraoxonase-1 activity and gene expression. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2012 Feb;22(2): p. 88–94.
133. Deakin SP, James RW. Genetic and environmental factors modulating serum concentrations and activities of the antioxidant enzyme paraoxonase-1. Vol. 107, *Clinical Science*. 2004.
134. Paragh G, Balogh Z, Seres I, Harangi M, Boda J, Kovacs P. Effect of Gemfibrozil on HDL-Associated Serum Paraoxonase Activity and Lipoprotein Profile in Patients with Hyperlipidaemia. *Clin Drug Investig*. 2000 Apr;19(4): p. 277–282.
135. Zhao Y, Ma Y, Fang Y, Liu L, Wu S, Fu D, et al. Association between PON1 activity and coronary heart disease risk: A meta-analysis based on 43 studies. *Mol Genet Metab*. 2012 Jan;105(1): p. 141–148.
136. Varadhan S, Venkatachalam R, Simon AS. Myeloperoxidase and Paraoxonase Activity in Acute Coronary Syndrome Patients. *J Pharm Res Int*. 2021 Nov 8; p. 108–114.
137. Jarvik GP, Rozek LS, Brophy VH, Hatsukami TS, Richter RJ, Schellenberg GD, et al. Paraoxonase (PON1) Phenotype Is a Better Predictor of Vascular Disease Than Is *PON1*₁₉₂ or *PON1*₅₅ Genotype. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2000 Nov;20(11): p. 2441–2447.
138. Mackness B, Durrington P, McElduff P, Yarnell J, Azam N, Watt M, et al. Low paraoxonase activity predicts coronary events in the Caerphilly Prospective Study. *Circulation*. 2003 Jun 10;107(22): p. 2775–2779.
139. Mastorikou M, Mackness B, Liu Y, Mackness M. Glycation of paraoxonase-1 inhibits its activity and impairs the ability of high-density lipoprotein to

- metabolize membrane lipid hydroperoxides. *Diabet Med.* 2008 Sep;25(9): p. 1049–1055.
140. Wu C, Wu D, Lin M, Zhong Y. The Associations between Paraoxonase 1 L55M/Q192R Genetic Polymorphisms and the Susceptibilities of Diabetic Macroangiopathy and Diabetic Microangiopathy: A Meta-Analysis. *Diabetes Ther.* 2018 Aug;9(4): p. 1669–1688.
 141. Stanojkovic I, Kotur-Stevuljevic J, Milenkovic B, Spasic S, Vujic T, Stefanovic A, et al. Pulmonary function, oxidative stress and inflammatory markers in severe COPD exacerbation. *Respir Med.* 2011 Oct;105 Suppl 1: p. 31-37.
 142. Camps J, Castañé H, Rodríguez-Tomás E, Baiges-Gaya G, Hernández-Aguilera A, Arenas M, et al. On the role of paraoxonase-1 and chemokine ligand 2 (C-c motif) in metabolic alterations linked to inflammation and disease. a 2021 update. Vol. 11, *Biomolecules*. MDPI AG; 2021.
 143. Castellazzi M, Trentini A, Romani A, Valacchi G, Bellini T, Bonaccorsi G, et al. Decreased arylesterase activity of paraoxonase-1 (PON-1) might be a common denominator of neuroinflammatory and neurodegenerative diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2016 Dec;81: p. 356–363.
 144. Cervellati C, Valacchi G, Tisato V, Zuliani G, Marsillach J. Evaluating the link between Paraoxonase-1 levels and Alzheimer's disease development. Vol. 110, *Minerva Medica*. Edizioni Minerva Medica; 2019. p. 238–250.
 145. Szczeklik K, Mach T, Cibor D, Owczarek D, Sapa J, Papież M, et al. Correlation of Paraoxonase-1 with the Severity of Crohn's Disease. *Molecules.* 2018 Oct 11;23(10): p. 2603.
 146. Mackness MI, Arrol S, Durrington PN. Paraoxonase prevents accumulation of lipoperoxides in low-density lipoprotein. *FEBS Lett.* 1991 Jul 29;286(1–2): p. 152–154.
 147. Furlong CE, Richter RJ, Seidel SL, Motulsky AG. Role of Genetic Polymorphism of Human Plasma Paraoxonase/Arylesterase in Hydrolysis of the Insecticide Metabolites Chlorpyrifos Oxon and Paraoxon. Vol. 43, *Am. J. Hum. Genet.* 1988.
 148. Costa LG, Li WF, Richter RJ, Shih DM, Lusi A, Furlong CE. The role of paraoxonase (PON1) in the detoxication of organophosphates and its human polymorphism. *Chem Biol Interact.* 1999 May 14;119–120: p. 429–438.
 149. Kappert K, Böhm M, Schmieder R, Schumacher H, Teo K, Yusuf S, et al. Impact of sex on cardiovascular outcome in patients at high cardiovascular risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-Intolerant Subjects With Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination With Ramipril Global End Point Trial (ONTARGET). *Circulation.* 2012 Aug 21;126(8): p. 934–941.

150. Qamar A, Libby P. Low-Density Lipoprotein Cholesterol After an Acute Coronary Syndrome: How Low to Go? Vol. 21, Current Cardiology Reports. Current Medicine Group LLC 1; 2019.
151. Sarwar N, Danesh J, Eiriksdottir G, Sigurdsson G, Wareham N, Bingham S, et al. Triglycerides and the risk of coronary heart disease: 10,158 incident cases among 262,525 participants in 29 Western prospective studies. *Circulation*. 2007 Jan 30;115(4): p. 450–458.
152. Goldbourt U, Yaari S, Medalie JH. Isolated low HDL cholesterol as a risk factor for coronary heart disease mortality. A 21-year follow-up of 8000 men. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1997 Jan;17(1): p. 107–113.
153. Olsson AG, Schwartz GG, Szarek M, Sasiela WJ, Ezekowitz MD, Ganz P, et al. High-density lipoprotein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels influence short-term prognosis after acute coronary syndrome: results from the MIRACL trial. *Eur Heart J*. 2005 May;26(9): p. 890–896.
154. Ishida M, Itoh T, Nakajima S, Ishikawa Y, Shimoda Y, Kimura T, et al. A Low Early High-density Lipoprotein Cholesterol Level Is an Independent Predictor of In-hospital Death in Patients with Acute Coronary Syndrome. *Intern Med*. 2019 Feb 1;58(3): p. 337–343.
155. Ghazzal ZB, Dhawan SS, Sheikh A, Douglas JS, Veledar E, Mavromatis K, et al. Usefulness of serum high-density lipoprotein cholesterol level as an independent predictor of one-year mortality after percutaneous coronary interventions. *Am J Cardiol*. 2009 Apr 1;103(7): p. 902–906.
156. Kabaroglu C, Mutaf I, Boydak B, Özmen D, Habif S, Erdener D, et al. Association between serum paraoxonase activity and oxidative stress in acute coronary syndromes. *Acta Cardiol*. 2004 Dec;59(6): p. 606–611.
157. Shahsavari G, Nouryazdan N, Adibhesami G, Birjandi M. Genetic associations and serum paraoxonase levels with atherosclerosis in western Iranian patients. *Mol Biol Rep*. 2020 Jul 1;47(7): p. 5137–5144.
158. Ponce-Ruiz N, Murillo-González FE, Rojas-García AE, Bernal Hernández YY, Mackness M, Ponce-Gallegos J, et al. Phenotypes and concentration of PON1 in cardiovascular disease: The role of nutrient intake. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*. 2020 Jan;30(1): p. 40–48.
159. Longo A, Veiga GB, Cousen MIS, Karpinski C, Schneider A, Weber B, et al. Factors associated to serum paraoxonase 1 activity in patients with cardiovascular disease. *Arch Endocrinol Metab*. 2021;65(6): p. 676–683.
160. Jarvik GP, Tsai NT, McKinstry LA, Wani R, Brophy VH, Richter RJ, et al. Vitamin C and E Intake Is Associated With Increased Paraoxonase Activity. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2002 Aug;22(8): p. 1329–1333.
161. Sun T, Hu J, Yin Z, Xu Z, Zhang L, Fan L, et al. Low serum paraoxonase1 activity levels predict coronary artery disease severity. *Oncotarget* [Internet].

2017 Mar 21;8(12): p. 19443–19454. Available from: <https://www.oncotarget.com/lookup/doi/10.18632/oncotarget.14305>

162. Aslan R, Kutlu R, Civi S, Tasyurek E. The correlation of the total antioxidant status (TAS), total oxidant status (TOS) and paraoxonase activity (PON1) with smoking. *Clin Biochem*. 2014 Apr;47(6): p. 393–397.
163. Barbash GI, White HD, Modan M, Diaz R, Hampton JR, Heikkila J, et al. Significance of smoking in patients receiving thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. Experience gleaned from the International Tissue Plasminogen Activator/Streptokinase Mortality Trial. *Circulation*. 1993 Jan;87(1): p. 53–58.
164. Mølstad P. First myocardial infarction in smokers. *Eur Heart J*. 1991 Jul;12(7): p. 753–759.
165. Lewis JP, Fisch AS, Ryan K, O’Connell JR, Gibson Q, Mitchell BD, et al. Paraoxonase 1 (PON1) Gene Variants Are Not Associated With Clopidogrel Response. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Oct 31;90(4): p. 568–574.
166. Simon T, Steg PG, Becquemont L, Verstuyft C, Kotti S, Schiele F, et al. Effect of Paraoxonase-1 Polymorphism on Clinical Outcomes in Patients Treated With Clopidogrel After an Acute Myocardial Infarction. *Clin Pharmacol Ther*. 2011 Oct 14;90(4): p. 561–567.
167. Gülben EÖ, Özgün S, Üniversitesi T, Fakültesi T, Biyokimya T, Dalı A. Aspirinin insan kaynaklı hepatoma hücrelerinde paraoksonaz enzimlerinin protein düzeylerine ve arilesteraz aktivitesine etkisi Effect of aspirin on protein levels of paraoxonase enzymes and arylesterase activity in human-derived hepatoma cells. Vol. 58, Araştırma Makalesi / Research Article *Ege Tıp Dergisi / Ege Journal of Medicine*. 2019.
168. Bounafaa A, Berrougui H, Ghalim N, Nasser B, Bagri A, Moujahid A, et al. Association between Paraoxonase 1 (PON1) Polymorphisms and the Risk of Acute Coronary Syndrome in a North African Population. *PLoS One*. 2015 Aug 4;10(8): p. 0133719.
169. Zhang Z, Ou J, Cai P, Niu B, Li J. Association between the PON1 Q192R polymorphism and coronary heart disease in Chinese: A meta-analysis. *Medicine*. 2018 Jun;97(26): p. 11151.
170. Aynacioglu AS, Kepekci Y. The human paraoxonase Gln-Arg192 (Q/R) polymorphism in turkish patients with coronary artery disease. *Int J Cardiol*. 2000 Jun 12;74(1): p. 33–37.
171. Ombres D, Pannitteri G, Montali A, Candeloro A, Seccareccia F, Campagna F, et al. The Gln-Arg192 Polymorphism of Human Paraoxonase Gene Is Not Associated With Coronary Artery Disease in Italian Patients [Internet]. 1998. Available from: <http://ahajournals.org>
172. Kaman D, İlhan N, Metin K, Akbulut M, Ustündağ B. A preliminary study of human paraoxonase and PON 1 L/M55-PON 1 Q/R 192 polymorphisms in

Turkish patients with coronary artery disease. *Cell Biochem Funct.* 2009 Mar;27(2): p. 88–92.

173. Chen Q, Reis SE, Kammerer CM, McNamara DM, Holubkov R, Sharaf BL, et al. Association between the severity of angiographic coronary artery disease and paraoxonase gene polymorphisms in the National Heart, Lung, and Blood Institute-sponsored Women's Ischemia Syndrome Evaluation (WISE) study. *Am J Hum Genet.* 2003 Jan;72(1): p. 13–22.



8.4. Son Beş Yıldaki Önemli Yayınlar

1. Can Routine Blood Tests Be Used To Predict The Prognosis of COVID-19 Patients Using Antithrombotic Drugs, Taslidere B. , Sonmez E. , Karatas A. , Sakin B. , Kazancıoğlu R.. Eurasian Journal of Critical Care. 2022; 4(2): p. 52-57.
2. A Case of Suicide by Hara-Kiri in Turkey, METİN H., SAKIN B., TAŞLIDERE B., SÖNMEZ E., GÜLEN B., Eurasian J Critical Care 2020; 1 (2): p. 135-136
3. Case Report Of An Infant With Foreign Body In The Right Ear Extending To The Jugular Vein, Suspicion For Child Abuse!, SAKIN B., METİN H., TAŞLIDERE B., SÖNMEZ E., GÜLEN B., XV.Ulusal Acil Tıp Kongresi, 6th Intercontinental Emergency Medicine Congress, 6th International Critical Care and Emergency Medicine Congress, Antalya, Türkiye, 25 Nisan 2019, sa.628, ss.258
4. Acil Serviste Renal Ven Trombozuna Yaklaşım, ÖZCAN A. B., SÖNMEZ E., GÜLEN B., TAŞLIDERE B., SAKIN B., METİN H., XV.Ulusal Acil Tıp Kongresi, 6th Intercontinental Emergency Medicine Congress, 6th International Critical Care and Emergency Medicine Congress 25 - 28 Nisan 2019 ANTALYA, Antalya, Türkiye, 25 Nisan 2019, sa.96, ss.42
5. Case Report Of A Septic Shock Patient Due To Peritonsillar Abscess, SAKIN B., METİN H., TAŞLIDERE B., SÖNMEZ E., GÜLEN B., XV.Ulusal Acil Tıp Kongresi, 6th Intercontinental Emergency Medicine Congress, 6th International Critical Care and Emergency Medicine Congress, Antalya, Türkiye, 25 Nisan 2019, sa.418, ss.178
6. A Rare Diagnosis Of Headache: Spontaneous Intracranial Hypotension, Two Cases Seen in One Week, METİN H., SAKIN B., GÜLEN B., XV.Ulusal Acil Tıp Kongresi, 6th Intercontinental Emergency Medicine Congress, 6th International Critical Care and Emergency Medicine Congress, Antalya, Türkiye, 25 Nisan 2019, sa.380, ss.162
7. Case Report: Water Intoxicated Patient Incoming with Seizure in Winter Daytime, METİN H., SAKIN B., SÖNMEZ E., GÜLEN B., 14. Ulusal Acil Tıp Kongresi 5th Intercontinental Emergency Medicine Congress 5th International Critical Care and Emergency Medicine Congress, Antalya, Türkiye, 19 Nisan 2018, ss.155

9. EKLER

9.1. EK-A: Etik Kurul Kararına İlişkin Belgeler

Evrak Tarih ve Sayısı: 02/11/2018-17548



T.C.
BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ REKTÖRLÜĞÜ
Klinik Araştırmalar Etik Kurulu



Sayı : 71306642-050.01.04-
Konu : Etik Kurul Kararı

Sayın Dr. Öğr. Üyesi Bahadır TAŞLIDERE
Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanlığı - Öğretim Üyesi

23.10.2019 tarihinde yapılan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu toplantısında Acil Serviste Akut Koroner Sendrom Tanısı Konulan Hastaların Yaşları ve Serum Paraoksonaz/Arilesteraz Aktiviteleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması " başlıklı başvurunuz değerlendirilmiş olup karar yazısı ektedir.

Bilgilerinize.

e-imzalıdır
Prof.Dr. Özcan KARAMAN
Başkan

Ek: -Karar yazısı (3 sayfa)

9.1 EK-A: Etik Kurul Kararına İlişkin Belgeler (devam)

BEZMİALEM VAKIF ÜNİVERSİTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU (2011-KAEK-42) KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	Acil Serviste Akut Koroner Sendrom Tanısı Konulan Hastaların Yaşları ve Serum Paraoksonaz/Arilesteraz Aktiviteleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama
	SİGORTA	☐	
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☒	05.05.2019 tarihli, Ver 4.0,10.10.2019 imza tarihli
	BİYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	☐	
	İLAN	☐	
	YILLIK BİLDİRİM	☐	
	SONUÇ RAPORU	☐	
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐	
	DİĞER:	☒	-Klinik Araştırma Başvuru Formu (05.05.2019,Versiyon 1.0) -Sorumlu araştırmacı ve yardımcı araştırmacılara ait özgeçmiş formları -Acil Serviste Akut Koroner Sendrom Tanısı Konulan Hastaların Yaşları ve Serum Paraoksonaz/Arilesteraz Aktiviteleri Arasındaki İlişkinin Karşılaştırılması - Çalışmanın Helsinki Bildirgesi, İKU/İLU' ya uygun yürütüleceğine dair taahhütname - Araştırma ile ilgili yayınlar
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:20/9	Tarih: 09.10.2019	
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.		

Sayfa 2 / 3

Etik Kurul Başkanı
Prof. Dr. Özcan KARAMAN