

T.C.
PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE BAŞVURAN AKUT KORONER SENDROM
HASTALARINDA PEROKSİZOM PROLİFERATÖR AKTİVE RESEPTÖR
ALFA, GAMA POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ
Dr. AYKUT KEMANCI

DANIŞMAN
Prof. Dr. İBRAHİM TÜRKÇÜER

DENİZLİ-2021

T.C.

PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

ACİL SERVİSE BAŞVURAN AKUT KORONER SENDROM
HASTALARINDA PEROKSİZOM PROLİFERATÖR AKTİVE RESEPTÖR
ALFA, GAMA POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

UZMANLIK TEZİ

Dr. AYKUT KEMANCI

DANIŞMAN

Prof. Dr. İBRAHİM TÜRKCÜER

BU ÇALIŞMA PAMUKKALE ÜNİVERSİTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMA
PROJELERİ KOORDİNASYON BİRİMİ'NİN 24/12/2019 TARİH VE
2019TIPF027 NO'LU KARARI İLE DESTEKLENMİŞTİR.

DENİZLİ-2021

TEŞEKKÜR

Uzmanlık tez çalışmam süresince beni destekleyen, bilgisi ve tecrübesiyle bana ilham veren, tezimin ve eğitimin her aşamasında büyük emeği olan Sayın Danışman Hocam Prof. Dr. İbrahim TÜRKCÜER'e,

&

Her konuda yardımlarını esirgemedен destek veren, çalışmada büyük katkı sahibi olan Sayın Doç. Dr. Aylin KÖSELER'e,

&

Akademisyenliđi ve kişiliği ile her zaman örnek olan, asistanlık sürem boyunca kendilerinden çok şey öğrendiğim Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp A.D.'daki hocalarım Prof. Dr. Bülent ERDUR'a, Doç. Dr. Atakan YILMAZ'a, Dr. Öğr. Üyesi Mert ÖZEN'e, Dr. Öğr. Üyesi Murat SEYİT'e, Dr. Öğr. Üyesi Altın OSKAY'a

&

Tez çalışmam süresince birlikte çalışmaktan gurur duyduğum değerli ekip arkadaşlarım Pamukkale Üniversitesi Eğitim, Uygulama ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp A.D.'nda görevli meslektaşlarıma,

&

Tüm hayatım boyunca beni hep destekleyen başarılarımda en büyük emeğin sahibi aileme ve sevgili eşim Dt. Nevin KESİN KEMANCI'ya,

TEŞEKKÜR EDERİM...

Dr. Aykut KEMANCI

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	1
SİMGELER VE KISALTMALAR.....	4
ŞEKİLLER DİZİNİ	5
TABLolar DİZİNİ	6
ÖZET	8
SUMMARY	10
GİRİŞ	12
GENEL BİLGİLER	13
AKUT KORONER SENDROM.....	13
Tanım ve Etyoloji	13
Klinik ve Tanı	13
Epidemiyoloji.....	14
Risk Faktörleri	15
Fizyopatoloji:	16
Akut Koroner Sendrom ve Genetik	19
Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör ve Akut Koroner Sendrom.....	20
PPAR alfa	21
PPAR gama.....	24
Akut Koroner Sendrom Tedavisi	25
İnvaziv Tedavi Yöntemleri:	26
Trombolitik Tedavi	27
Medikal Tedavi	28
POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU TEKNİĞİ (PCR)	31
Polimeraz Zincir Reaksiyonunun Oluşum Mekanizması.....	32
DNA'nın Denatürasyonu	32
Primerlerin Bağlanması (annealing)	32
Primerlerin uzatılması (extension) ve Amplifikasyon	33
PCR'ın Temel Bileşenleri	33
Kalıp DNA	34
Polimerazlar	34
Primerler	34
Deoksiribonükleozid trifosfat (dNTP)	34
Tamponlar ve MgCl ₂	35
ELEKTROFOREZ.....	35

GEREÇ VE YÖNTEM.....	36
Araştırmanın Tipi.....	36
Araştırmanın Yeri ve Zamanı	36
Etik Kurul İzni	36
Araştırmanın Evreni, Örneklem Büyüklüğü	36
Çalışmaya Alınan Bireylerin Seçimi.....	36
DNA İzolasyonu	38
Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR).....	38
Dahil Etme Kriteri.....	36
Hariç Tutulma Kriterleri	37
Araştırmanın İnsan Gücü	39
Araştırmanın Bütçesi	39
İstatiksel Yöntem	39
BULGULAR.....	40
TARTIŞMA	60
SONUÇLAR.....	67
KAYNAKLAR	68

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA	: American Heart Association
AKS	: Akut Koroner Sendrom
aPTT	: Aktive-Parsiyel Tromboplastin Zamanı
DM	: Diabetes Mellitus
EKG	: Elektrokardiyografi
GRACE	: Global Registry of Acute Coronary Events
HDL	: Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HT	: Hipertansiyon
ICAM-1	: İntrasellüler Adhezyon Molekülü-1
KABG	: Koroner Arter Bypass Greft
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KKH	: Koroner Kalp Hastalığı
KOAH	: Kronik Obsrükatif Akciğer Hastalığı
LDL	: Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
MCP	: Monosit Kemoaktraktan Protein
M-GCSF	: Makrofaj Koloni Sitümulan Faktör
MI	: Miyokard enfarktüsü
NSTEMI	: ST eleve olmayan miyokard enfarktüsü
PAH	: Periferik Arter Hastalığı
PECAM-1	: Trombosit Endotelyal Hücre Adhezyon Molekülü-1
PKG	: Perkütan Koroner Girişim
PPAR	: Peroksizom Prolifetör-Aktive Protein
STEMI	: ST eleve miyokard enfarktüsü
TEKHARF	: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
TIMI	: Thrombolysis in Myocardial Infarction
USAP	: Unstabil Anjina Pectoris
VCAM-1	: Vasküler Adhezyon Molekülü-1
VLDL	: Çok Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1: Vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı	40
Şekil 2: Vaka ve kontrol gruplarının yaş ortalamaları	41
Şekil 3: Akut koroner sendrom çeşit oranları	43
Şekil 4: Gruplara göre PPAR-gama C161T polimorfizm oranları	46
Şekil 5: Gruplara göre PPAR-alfa L162V polimorfizm oranları	47
Şekil 6: Yaş ile hemoglobin değerleri arasındaki korelasyon grafiği	48
Şekil 7: Yaş ile LDL arasındaki korelasyon grafiği	50
Şekil 8: Yaş ile hipertansiyon grafiği	57
Şekil 9: Çalışmadaki hasta ve kontrol grubunda DM dağılımı	58
Şekil 10: Çalışmadaki hasta ve kontrol grubunda HT dağılımı	59

TABLULAR DİZİNİ

Tablo 1: Koroner arter hastalığında risk faktörleri ve koruyucu faktörler.....	15
Tablo 2: Peroksisom proliferatör-aktive reseptör alttipleri.....	20
Tablo 3: PPAR- α metabolik ve vasküler etkileri	22
Tablo 4: PPAR- γ 'nın metabolik ve vasküler etkileri	24
Tablo 5: İnvaziv Tedavi Endikasyonu Taşıyan Yüksek Risk Kriterleri	26
Tablo 6: Vaka ve kontrol grupları arasında cinsiyet dağılımı.....	40
Tablo 7: Vaka ve kontrol gruplarının yaşlarının karşılaştırması.....	41
Tablo 8: Hastaların komorbiditeleri	42
Tablo 9: Akut koroner sendrom çeşitleri	42
Tablo 10: Çalışmaya katılanların biyokimya, hemogram ve kardiyak markır değerleri	43
Tablo 11: Çalışmaya katılanların lipid ve koagülasyon parametreleri.....	44
Tablo 12: Gruplara göre hemogram, kardiyak markır ve lipid değerlerinin karşılaştırması	45
Tablo 13 : Gruplar arasında PPAR-gama C161T genotipi ve PPAR-alfa V162T genotipi oranları karşılaştırılması.....	46
Tablo 14: Yaş, hemogram ve biyokimyasal değerler arasındaki korelasyon.....	48
Tablo 15: Yaş ve lipid değerlerinin korelasyonu	49
Tablo 16: PPAR-gama C161T genotiplerine göre hemogram ve biyokimyasal değerleri.....	51
Tablo 17: PPAR-gama C161T genotiplerine göre lipid parametreleri	52
Tablo 18: PPAR-alfa L162V genotiplerine göre hemogram ve biyokimyasal değerleri	53
Tablo 19: PPAR-alfa L162V genotiplerine göre lipid parametreleri.....	53
Tablo 20: PPAR-gama C161T genotiplerinin ek hastalık oranı	54
Tablo 21: PPAR-gama C161T genotiplerinin ek hastalık oranı	54
Tablo 22: Cinsiyete göre yaş, biyokimya ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması	55
Tablo 23: Cinsiyet ile lipid değerlerinin karşılaştırılması.....	56
Tablo 24: Ek hastalıkların varlığı ile yaş arasındaki karşılaştırma	57
Tablo 25: Ek hastalıkların vaka ve kontrol gruplarıda dağılımı	58

Tablo 26: Akut koroner sendrom türlerinde miyokardiyal nekroz belirteçleri karşılaştırması	59
--	----

ÖZET

ACIL SERVİSE BAŞVURAN AKUT KORONER SENDROM HASTALARINDA PEROKSİZOM PROLİFERATÖR-AKTİVE PROTEİN ALFA VE GAMA GEN POLİMORFİZMİNİN ARAŞTIRILMASI

Dr. Aykut KEMANCI

Peroksizom proliferatör-aktif reseptörleri (PPAR), lipit ve karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen ligand-aktif nükleer transkripsiyon faktörleridir. PPAR alfa ve gama aterosklerotik lezyonlarda ve makrofaj köpük hücrelerinde eksprese edilerek aterosklerozun patogenezinde rol almaktadır. Çalışmadaki amacımız; PPAR alfa ve gama gen polimorfizmi ile akut koroner sendrom arasındaki ilişkiyi klinik açıdan değerlendirmektir.

Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilimdalı'na başvuran 18 ile 93 yaş aralığında 100 akut koroner sendrom hastası ve 100 kontrol olmak üzere toplam 200 kişiden toplanan periferik kan ürünleri steril, ortalama 2 ml antikoagülanlı (K3EDTA) vakumlu tüpler içerisine alındı. Elde edilen genomik DNA'larda (deoksiribo nükleik asit), PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile PPAR alfa L162V ve PPAR gama C161T genine özgü bölge çoğaltılarak ve bu bölgelerde yer alan polimorfik odaklar restriksiyon enzimi ile kesilerek, yüksek çözünürlükteki agaroz jelde gözlenerek ve PCR/RFLP tabanına dayalı genotipleme yapıldı. Ayrıca hastaların hemogram ve biyokimyasal parametreleri ve komorbiditeleri de bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler yapıldı.

Hasta ve kontrol grupları arasında yaş ve biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında; hastaların CK-MB (kreatin kinaz muscle-brain) ve Troponin T değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görülürken, hastaların HDL değerleri kontrol grubuna göre daha düşük bulundu (hepsi için $p<0.001$). Gruplar arası PPAR gama C161T polimorfizmi karşılaştırıldığında; hasta grubunda CT heterozigot oranı (%74) kontrol grubuna göre (%7) daha yüksektir. PPAR alfa L162V polimorfizmi karşılaştırıldığında hasta grubunda VV homozigot (%19) bireyler kontrol grubuna (%0) göre daha fazladır.

Sonuç olarak, tek başına V allel frekansı kontrol grubuna göre daha sık bulundu.

Anahtar Kelimeler: PPAR alfa, PPAR gama, akut koroner sendrom, koroner kalp hastalığı, polimorfizm, mutasyon, kardiyovasküler hastalık

SUMMARY

INVESTIGATION OF PEROXISOME PROLIFERATOR-ACTIVATED PROTEIN ALPHA AND GAMMA GENE POLYMORPHISM IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS ADMITTED TO EMERGENCY DEPARTMENT

Peroxisome proliferator-active receptors (PPAR) are ligand-activated nuclear transcription factors that regulate lipid and carbohydrate metabolism. PPAR alpha and gamma are expressed in atherosclerotic lesions and macrophage foam cells and play a role in the pathogenesis of atherosclerosis. Our aim in the study; to evaluate the relationship between PPAR alpha and gamma gene polymorphism and acute coronary syndrome clinically.

Peripheral blood samples collected from a total of 200 people, including 100 acute coronary syndrome patients and 100 controls aged 19 to 93 years, admitted to Pamukkale University Faculty of Medicine Emergency Medicine Department were taken into sterile, mean 2 ml anticoagulated (K3EDTA) vacuum tubes. In genomic DNA (deoxyribo nucleic acid) obtained; PCR (Polymerase Chain Reaction) method by multiplying the region specific to PPAR alpha L162V and PPAR gamma C161T gene and the polymorphic foci in these regions by restriction enzyme cut, high-resolution agarose gel will be observed on the basis of PCR / RFLP based genotyping has been done. In addition, hemogram and biochemical parameters and comorbidities of the patients were transferred to computer and statistical analyzes were done.

Age and biochemical values were compared between the patient and control groups; CK-MB (creatin kinase muscle-brain) and Troponin T values of the patients were higher than the control group, HDL values of the patients were found to be lower than the control group ($p < 0.001$ for all). PPAR gamma C161T polymorphisms were compared between groups; CT heterozygous rate in the patient group (74%) is higher than the control group (7%). When PPAR alpha L162V polymorphism was compared, VV homozygous (19%) individuals were higher in the patient group than the control group (0%).

As a result, V allele frequency alone was found to be more frequent than the control group.

Keywords: PPAR alpha, PPAR gamma, acute coronary syndrome, coronary heart disease, polymorphism, mutation, cardiovascular disease

GİRİŞ

Aterosklerozun ilerlemesi, koroner kalp hastalığının gelişiminde kritik bir rol oynar ve çoklu genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir (1). Peroksizom proliferatör-aktif reseptörleri (PPAR), lipid ve karbonhidrat metabolizmasını düzenleyen ligand-aktif nükleer transkripsiyon faktörleridir. Üç alt grup tanımlanmıştır: PPAR alfa (PPARA), PPAR delta (PPARD) ve PPAR gama (PPARG) (2). PPAR'lar, hedef genlerin promotör bölgesindeki spesifik elementlere bağlanarak metabolizmayı değiştirebilir (3). Lipid ve glukoz metabolizması üzerindeki etkisine ek olarak, PPAR'ların başka birçok işlevi de vardır. Örneğin, PPARG inflamasyonun baskılanmasında, serbest radikal oluşumunda ve düz kas hücresi büyümesinde önemli bir rol oynar (4, 5). PPAR alfa; karaciğer, kalp, böbrek, kahverengi yağ dokusu ve iskelet kası gibi metabolik aktif hücrelerde eksprese edilir. Bununla birlikte arter duvarındaki monosit/makrofajlarda, vasküler düz kas hücrelerinde ve endotelial hücrelerinde bulunur. Yağ asitleri; hücre içinde yağ asidi alımı ve oksidatif katabolizması için genleri aktive eden PPAR-alfanın birincil doğal ligandlarıdır (6). Ayrıca, PPARG'nin aterosklerotik lezyonlarda ve makrofaj köpük hücrelerinde eksprese edildiği bulunmuştur, böylelikle PPARG'nin aterosklerojenik süreçleri etkileyebileceğini öne sürülmektedir (5).

PPARA, PPARG polimorfizmi koroner arter hastalığını etkileyebilir (7). Bizim çalışmamızın amacı akut koroner sendrom hastalarında PPAR alfa ve PPAR gama gen polimorfizmlerini incelemektir.

GENEL BİLGİLER

AKUT KORONER SENDROM

Tanım ve Etyoloji

Koroner arterler içinde aterosklerotik plak birikerek kalbin kan akışını bozulmasına koroner arter hastalığı (KAH) denir. Halka ve klinisyenlere; risk faktörleri, semptomlar ve tedavi hakkında verilen birçok eğitime ve harcanan zamana rağmen her 25 saniyede bir insan koroner arter hastalığına yakalanmaktadır (8). Akut koroner sendrom (AKS) tanımı miyokard infarktı kesinleşmiş ya da şüpheli olan hastalara kullanılır. ST yükselmesi olmayan miyokard infarktı (NSTEMI), unstabil anjina pektoris (USAP) ve ST yükselmeli miyokard infarktüsü (STEMİ) olarak üç tip AKS mevcuttur (9).

Klinik ve Tanı

Akut koroner sendrom; akut miyokard infarktüsü, USAP ve bir dereceye kadar ani kardiyak ölümü içinde barındırır (10).

Miyokard infarktüsü (MI), oksijen ihtiyacındaki arz-talep dengesizliği sonucu oluşur. Miyokard iskemi tanısı çoğunlukla hastanın hikâyesi ve elektrokardiyografisi (EKG) ile konur. Hikâyede eforla veya istirahatte; göğüs ağrısı, üst ekstremité ağrısı, mandibula ağrısı veya epigastrik rahatsızlık hissi gibi iskemi bulguları ya da dispne, bulantı, terleme, baş dönmesi gibi iskemi eşdeğerleri bulunabilir. Çoğunlukla yaygın lokalize edilemeyen, pozisyonla ve hareketle değişmeyen rahatsızlık hissi vardır. Fakat bu semptomlar sadece miyokardiyal infarktüse özgü olmayıp gastrointestinal, nörolojik, pulmoner ve kas-iskelet sistemine ait olabilir. MI çarpıntı, kardiyak arrest şeklinde veya hiç semptom vermeden atipik bir şekilde gelişebilir (11, 12). Nekroz oluşturmak için yeterli olmayan kısa süreli iskemi dahi kardiyak troponin salınımı (cTn) ve artışına sebep olabilir (13).

Miyokardiyal iskemi klinik olarak mevcutsa ve/veya kardiyak troponin (cTn) değerlerinin yükselmesi veya düşmesi ile kendini gösteren miyokardiyal hasarla birlikte EKG değişiklikleri ile saptanırsa, akut MI tanısı konur (11). Akut MI, EKG'de ST-segment yükselmesinin varlığı (STEMI) veya yokluğuna (NSTEMI) göre sınıflandırılır ve farklı bir sınıflama olarak altı tipi mevcuttur; koroner tromboza bağlı infarktüs (tip1), akut tromboz olmaksızın arz-talep uyumsuzluğuna bağlı infark (tip2),

EKG ya da biyomarkır ile konfirme edilmemiş ani ölüme sebep olan infarktüs (tip3), perkütan koroner girişim ile ilişkili infarktüs (tip4a), koroner stent trombozu ilişkili infarktüs (tip4b), ve koroner arter by-pass greft ilişkili (CABG) infarktüs (tip5) (14).

USAP ve NSTEMI klinik olarak birbirinden ayırt edilemeyen yakın iki durumdur. Birbirinden ayrımı, iskemi sonucu miyosit nekrozu markırlarının ölçülebilir derecede olup olmamasıdır. Kreatin kinaz ya da izoenzim kreatin kinaz muscle-brain (CK-MB)'ye göre daha spesifik ve güvenilir olan kardiyak troponin I ve T markır olarak tercih edilir (15).

Epidemiyoloji

Birleşmiş devletlerde ve diğer gelişmiş ülkelerde ateroskleroz ölüm nedenleri arasında bir numaradır (16). Birleşmiş devletlerde AKS ile başvuruda medyan yaş 68 olup, erkek kadın oranı 3/2 bulunmuştur (17). Koroner arter hastalığı ABD'deki hastalarda en büyük mortalite ve morbidite nedenidir (18-20). 2019 American Heart Association (AHA) verilerine göre ABD'de 20 yaş üstü 15,5 milyon insanda koroner arter hastalığı mevcut olup yaşla birlikte erkek ve kadında görülme sıklığı artmaktadır. Yaklaşık 42 saniyede bir Amerikan vatandaşı miyokard infarktüsü geçirmektedir (21).

Koroner arter hastalığı tanılı hastaların yarısında hastaneye ilk başvuru semptomu anjinal göğüs ağrısıdır. Anjina pektoris sıklığı cinsiyetten bağımsız yaşla birlikte artış göstermektedir. Anjinal göğüs ağrısı prevalansı kadınlarda 45-64 yaş arasında % 6 ve 65-84 yaşlar arasında % 11 iken; erkeklerde 45-64 yaşları arasında % 6 ve 65-84 yaşları arasında yüzde 13 civarındadır. Sonuç olarak yaş ile anjina prevalansı artış göstermektedir (22). Mikrovasküler anjinaya bağlı koroner arter hastalığı orta yaş kadınlarda daha sık görülürken, ileri yaşlarda cinsiyet gözetmeksizin ateroskleroza bağlı KAH artar. 45-64 yaş arası erkeklerde KAH yıllık insidansı % 1 olarak görülürken kadınlarda kısmen daha yüksektir. 65-84 yaş arasında her iki cinsiyette de % 4'e ulaşmaktadır (23).

TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasına göre 2002 yılında Türkiye'de 2 milyon koroner kalp hastası (KKH) bulunduğu ve bu hastalığa bağlı ölümlerin yıllık 160 bin kişi olduğu tahmin edilmektedir. Ülkemiz genelinde yılda 260 bin yeni koroner vaka gelişmektedir ve bu vakaların 85 bini ani ölüm olup kalan 175 bin hastanın tedavisine başlanabilmektedir (24). Yıllık KKH mortalitesi erişkin erkeklerde binde 7,6, kadınlarda binde 3,8

bulunmuştur (25). Nedeni bilinen ölümler arasında KKH'ye bağlı ölümler % 42.5 ile ilk sırada bulunmaktadır; bunu % 24 ile kanser, % 12 ile serebrovasküler olay takip etmektedir. Avrupa ülkeri arasında KKH mortalitesinde ülke olarak; erkeklerde Letonya ve Estonyadan sonra üçüncü sırada, kadınlarda ise ilk sırada yer almaktayız (24).

Ölüm nedenleri daimi ikametgâhına göre incelendiğinde ise dolaşım sistemi hastalıkları kaynaklı ölümlerin oranının en yüksek olduğu ilk beş il sırasıyla; Denizli, Kırklareli, Yozgat, Samsun ve Artvin'dir (26).

Risk Faktörleri

Epidemiyolojik çalışmalar ateroskleroz geçiren kişilerde genel populusyona göre bazı faktörlerin daha sık görüldüğünü göstermiş ve birtakım risk faktörleri tanımlanmıştır. Sigara içimi, yüksek kolesterol seviyesi ve hipertansiyon faktörlerinin değiştirilmesi; KAH riskini belirgin olarak azaltır. Obezite, fiziksel hareketsizlik ve diyabet gibi diğer faktörler ise kardiyovasküler hastalık riskleri artışıyla ilişkilidir, ancak şu anda bu faktörlerin değiştirilmesinin KAH risklerini azalttığına dair kanıtlar kesin değildir (27). Düşük doz aspirin kullanımı, kadınlarda östrojen kullanımı, antioksidan vitaminler koroner arter hastalığının riskini azaltsa bile tedavisi veya kontrolünde yarırsızdır (Tablo 1) (28) .

KKH'nin çok faktörlü nedenlerine ilişkin anlayışımızı giderek arttırmaktayız. Bunlar arasında genetik ve çevresel belirleyiciler, hem aterojenik hem de trombotik faktörler vardır. Akut MI için, altta yatan birincil neden ateroskleroz iken, hemen hemen tüm vakaların yakın nedeni trombozudur (29). Bu bağlamda, birçok potansiyel yeni KAH belirteci araştırılmaktadır. Bunlar arasında birincil olarak aterojenik homosistein, trombotik olarak fibrinojen ve C-reaktif protein gibi diğer iltihap belirteçleri bulunmaktadır (30).

Tablo 1: Koroner arter hastalığında risk faktörleri ve koruyucu faktörler

Riski arttıran faktörler

-
- Sigara içimi
 - Yüksek kolesterol seviyesi

- Hipertansiyon
- Obezite
- Fiziksel aktivite olmaması
- Diyabet
- Yaş
 - Erkeklerde 45 yaş üzeri
 - Kadınlarda 55 yaş üzeri
- Aile hikâyesi
 - Birinci derecede erkek akrabalarda ve kadın akrabalarda sırasıyla 55 ve 65 yaşlarından önce MI veya ani ölüm.
- Homosistein, plazma fibrinojen, Faktör 7, endojen doku plazminojen aktivatör, plazminojen aktivatör inhibitörü, d-dimer, lipoprotein (a)
 - 5-10 metiltetrahidrofolat redüktaz geni, ACE geni, anjiotensinojen geni, faktör V gen mutasyonu

Koruyucu Faktörler

- Düşük doz aspirin alımı
 - Kadınlarda östrojen replasman tedavisi
 - Antioksidan vitaminler
-

Fizyopatoloji:

AKS'nin ayırt edici özelliği, genellikle koroner arter tıkanıklığının bir sonucu oluşan miyokardiyal oksijen tüketimi ile talep arasındaki ani dengesizliktir. Bu dengesizlik akışı sınırlayan stabil lezyon varken miyokart oksijen ihtiyacında ciddi artış sırasında da gelişebilir. Bunlar; diğer nedenlere bağlı akut koroner yetmezlik (örn; Prinzmetal anjina, koroner emboli, koroner arterit), koroner dışı miyokart oksijen yetersizliği oluşması (örn; hipotansiyon, ciddi anemi, hipertansiyon, taşikardi, hipertrofik kardiyomiopati, ciddi aort stenozu), iskemik olmayan miyokart hasarı (örn; miyokardit, kardiyak kontüzyon, kardiyotoksik ilaçlar) ve çok faktörlü sebeplerdir (örn; stres kardiyomiopati, pulmoner emboli, ciddi kalp yetmezliği, sepsis) (31, 32).

Miyokart infarktüsü ise uzamış iskemiye bağlı gelişen miyokart hücre ölümüdür. İskeminin ilk 10-15 dakikasında hücrenel glikojen azalır, miyofibriller gevşer ve sarkolemma bozulur. 10 dakika kadar erken bir süre içinde mitokondrial anormallikler elektron mikroskobu ile görülebilir. Hayvan modellerinde apoptoza bağlı miyosit hücre ölümü 10 dakikada gösterilse bile insandaki miyosit nekrozuna bağlı postmortem muayene bulguları tanımlanması saatler sürebilir (11). Birkaç saat içinde nekroz subendokard tabakadan subepikard tabakaya ulaşır. Kollateral akım, miyokart oksijen tüketiminde azalma, intermittan tıkanma, reperfüzyon ile bu süre uzatılabilir. Uygun zamanda uygulanan reperfüzyon tedavisi miyokardın iskemik hasarını azaltabilir (33, 34).

Lipid yapılı aterosklerotik koroner plağın rüptürü veya erozyonu sonucu plaktaki trombojenik çekirdek ve matriks materyallerinin dolaşıma katılması akut koroner sendromun başlatıcı mekanizmasıdır (35). Trombüs tamamen tıkanma yaparsa tipik olarak STEMI; parsiyel tıkanma veya kollateral dolaşımın olduğu oklüzyon durumunda ise NSTEMI ya da unstabil anjina görülür (14, 32).

Ateroskleroz, orta ve büyük çaptaki arterleri etkileyen ve lipid birikimi görülen kronik, çok odaklı, inflamatuvar, fibroproliferatif bir hastalıktır (36). Ölümcül akut koroner sendromun en yaygın nedeni plak rüptürüdür. Ateros plağın lipid merkezinin üzerinde fibroz başlık bulunur. Bu fibroz başlık koagülasyon faktörlerinin bulunduğu kan ve bir kısmı trombojenik materyal ile dolu lipid çekirdek arasında kalır. Fatal miyokart infarktüsüne sebep olan fibröz başlıklar çoğunlukla ince fibroz başlıklardır. (50-65 µm kalınlığında) (37). Rüptüre plaklar ayrıca büyük lipid merkezine ve kalsifikasyonla birlikte bolca inflamatuvar hücrelere sahip olma eğilimindedir (35).

Hassas aterosklerotik plak oluşumunda ilk aşama hiperlipoproteinemi gibi risk faktörleri ile endotel hücre disfonksiyonu gelişir. Endotel disfonksiyonu ile endotelyal vazodilatasyon bozulur. Nitrik oksit oluşumu ve salgısının azalmasıyla trombosit agregasyonunda kolaylaşma görülür. Endotelin düzeyi artarak vazokonstriksiyon başlar. Endotel hücrelerinde dimetil-arginin yıkımı azalarak seviyesi yükselir böylece NO sentezi inhibe olur. Kolesterolün yüksek düzeyi endotelin serbest oksijen radikali salınımına neden olarak nitrik oksitin aktivitesini bozarlar (38).

Endotelden salınan adhezyon ve kemoatraktan moleküller ile monosit veya T lenfositler ortama çekilir. Bu moleküller vasküler adhezyon molekülü-1 (VCAM-1), intrasellüler adhezyon molekülü (ICAM-1) ve tromboz sit endotel hücre adhezyon molekülü-1 (PECAM-1) sayesinde lökositler endotele sıkı tutunabilir. Selektin ailesi (L-selektin, P-selektin, E-selektin) ise lökositlerin endotele zayıf bağlanmasını sağlar.

Ekstrasellüler lipidler intimada birikmeye başlayarak endotel tarafından LDL oksidasyonu başlar (39). Monositler arter duvarında toplanarak makrofaj hücrelerine dönüşür ve modifiye lipoproteinleri bağlayan reseptörleri eksprese eder. Okside LDL makrofajarda kolesterol toplanmasına neden olarak pro-aterojen rol oynar (40). Okside LDL makrofaj hücrelerinden makrofaj koloni stimulan faktör (M-GCSF) ve monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) salınımını artırarak monosit toplanmasında rol oynar. Makrofajlar okside lipoproteinleri içine alarak lipid yüklü köpük hücrelerine dönüşür. Okside LDL'yi normal LDL'ye göre çok daha fazla apoptoz eden makrofaj hücreleri, lizozomlarında yağları parçalayarak serbest kolesterollerini oluşturur. Oluşan serbest kolesterol sitoplazmik enzimler ile kolesterol esterlerine dönüşür. Bu kolesterol ester havuzu makrofaj içinde köpük hücresi oluşana kadar birikir (41). Lökositler ve yerleşik vasküler duvar hücreleri inflamatuvar sitokinler ve büyüme faktörleri sekresyonu ile lökosit göçü artmasına ve düz kas hücre migrasyonu ve proliferasyonuna neden olur. Lipid çekirdeğinin oluşumunda köpük hücrelerinin ölerek lipid açığa çıkarması ve LDL'nin direkt olarak intima tabakasında proteoglikanlara bağlanmasında rol alır. Aterom plağı olgunlaşmasıyla üzerini kas hücresi ve onun üretimi olan bağ dokusundan oluşan bir fibroz kapsülle örtülür.

Lezyon ilerledikçe inflamatuvar mediatörler plaktaki fibroz başlığı zayıflatan doku faktörü, güçlü pro-koagulan ve matriks parçalayan proteinazların salınımına neden olur. Eğer fibroz başlık zayıf noktasından rüptüre olursa kandaki koagülasyon faktörleri trombojenik ve doku faktörü içeren lipid merkeze erişerek tromboz ve tıkaçıcı olmayan aterosklerotik plağa neden olur. Eğer o bölgedeki trombotik ve fibrinolitik mekanizma dengesi bozursa tıkaçıcı trombus oluşarak akut koroner sendrom gelişir.

Trombus rezorbe olduğunda, trombin ve plateletlerden salınan mediyatörler gibi tromboz ilişkili ürünler iyileşmeye yardımcı olur, bu da kollajen birikimi ve düz kas hücre büyümesini artırır. Bu seviyeden sonra yağlı fibroz lezyon ilerlemiş fibroz ve

çoğunlukla kalsifiye plağa dönüşerek stabil anjina pectoris semptomları oluşturabilir. Bazı durumlarda tıkaçıcı trombüs fibroz başlık parçalanmadan endotelial tabakadaki yüzeysel erozyondan ortaya çıkar. Yüzeysel erozyonlar genellikle ileri ve stenotik lezyonlar oluşturur. Yüzeysel lezyon oluşumu için fibroz başlık rüptürü şart değildir (42).

Akut Koroner Sendrom ve Genetik

Ateroskleroz çoğunlukla multifaktöryel ve tek gen defekti yerine poligenik bozuklukla ilişkilidir. Bazı nadir mendeliyen hastalıklar, hastalık mekanizması hakkında bilgi sağlamıştır. Bunlardan bazıları LDL reseptör anomalileri ilişkili ailesel hiperkolesterolemi ve ailesel apolipoprotein B-100 hastalıklarıdır. Benzer şekilde, ABC transport defektleri ve apolipoprotein A-1 eksikliğini içeren düşük HDL ilişkili tek gen kusurları da mevcuttur. Hepatosit nükleer faktör 4 α , hepatosit nükleer faktör 1 α ve glukokinazın değişen ekspresyonu, tip 2 diyabetle ilişkilidir. Hipertansiyon 11 β -hidroksilaz anomalileri ve mineralokortikoid reseptör defekti ile ilişkilidir.

Bazı yaygın genetik varyasyonlar KAH ve KAH risk faktörlerine katkıda bulunur. Bunlar içinde kolesterol seviyelerindeki (LDL ve VLDL) varyansın %5'ini açıklayan apolipoprotein E defekti vardır. Birçok polimorfizm; hepatik lipaz, lipoprotein lipaz ve transfer protein defektleri HDL'yi etkiler. Bir dizi allel lipoprotein (a) varyasyonlarının %90'dan fazlasını açıklar. Polimorfizmler tetrahidrofolat redüktazı ve dolayısıyla homosistein seviyesine etki eder. Spesifik polimorfizmler fibrinojeni plazminojen aktivatör inhibitör tip-1 ve koagülasyon faktör 8'e etki ederek koagülasyon ve endojen fibrinoliz defekti oluşturur. Benzer olarak, anjiyotensinojen, beta-2 reseptör ve α -adduktin polimorfizmleri kan basıncını etkiler. Spesifik hasarlar anjiyotensin dönüştürücü enzim ve endotelial nitrik oksit sentaza tesir ederek vasküler tona katkıda bulunur.

Yeni bilgiler açığa çıktıkça; hangi polimorfizimlerin, aterosklerozun riskini arttırdığı ve akut komplikasyonlara sebep olduğu açıklanabilecektir. Genetik faktörler ve çevresel faktörler altta yatan genetik riskin çevresel ya da terapotik olarak etkilenmesiyle spesifik klinikleri belirginleşmesini sağlar. AKS gelişimindeki birçok risk faktörü ileride gelişebilecek miyokardiyal infarktüsünü ve ölümü öngörebilir. Bunlar; ilerleyen yaş, erkek cinsiyet, diyabet, hipertansiyon ve anjina, miyokart

infarktüsü, bozulmuş ejeksiyon fraksiyonlu kalp yetmezliği gibi koroner arter hastalığı geçmişi olmasıdır (43).

Peroksizom Proliferatör-Aktive Reseptör ve Akut Koroner Sendrom

Peroksizom proliferatör-aktive reseptörler (PPAR) lipid ve lipoprotein metabolizmasını, glukoz dengesini ve inflamasyonu düzenleyen, lipid ile aktive olan transkripsiyon faktörleridir. PPAR ailesi α , β/δ ve γ olarak üç proteini içerir (Tablo 2). PPAR alfa ve gama aktivasyonu ateroskleroz oluşumunu sadece metabolik hastalığı düzelterek değil, direk olarak damar duvarına etki ederek gösterebilir. PPAR ailesi lökositlerin endotel hücrelerine toplanmasını düzenler, monosit ve makrofajların lipid hemostazı ve inflamatuvar tepkisini kontrol eder ve düz kas hücrelerinin inflamatuvar sitokin üretimini düzenler (4).

Tablo 2: Peroksizom proliferatör-aktive reseptör alttipleri

Alt-tipler	Doku ya da hücre tipi	Biyolojik fonksiyon
PPARα	Yüksek oranda yağ asit katabolizmasında görevli dokular (karaciğer, böbrek, iskelet kası, kalp) Vasküler ve immün hücre tipleri (monosit, makrofaji endotel, düz kas, lenfosit hücreleri) İnsan aterosklerotik lezyonları	Lipid ve lipoprotein metabolizması Makrofaj lipid hemostazı Anti inflamatuvar aktiviteler
PPARβ/δ	Heryerde	Beyin lipid metabolizması Adiposit çoğalması ve yağ asidiyle indüklenen adipogenez Embriyo implantasyonu Makrofaj kolesterol hemostazı
PPARγ	Kahverengi ve beyaz adipoz doku Kalın barsak Vasküler ve immünolojik hücreler İnsan aterosklerotik lezyonları	Hücre farklılaşması Lipid depolanması İnsülin aktivite modülatörü Makrofaj lipid hemostazı Anti-inflamatuvar aktivite

PPAR'ların fizyolojik fonksiyonunun çoğunu spesifik genlerin ekspresyonunu düzenleyen transkripsiyon faktörü olarak açıklanabilir. Ligand aktivasyonu gerçekleştiğinde PPAR'lar, retinoid X reseptörü ile dimerize edilerek ve hedef genlerin düzenleyici bölgelerindeki PPAR yanıt elemanlarına (PPRE) bağlanarak gen transkripsiyonunu düzenler (44). PPAR'lar protein kinaz C gibi sinyal yollarını kullanarak DNA'ya bağlamadan bağımsız şekilde gen ekspresyonunu baskılayabilir. PPAR aracılı anti inflamatuvar etkilerin birçoğu bu mekanizmayla gelişir.

Aterogenezin erken evrelerinde etkili olan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ekspresyonu PPAR-gama aktivasyonu ile inhibe edilir. İnflamasyon bölgesine T hücre toplanması da PPAR-gama ile modüle edilir. PPAR alfa ve gama aktivatörleri endotel hücre göçünü ve VCAM-1 ekspresyonunu inhibe eder. Kemokinlerin, adhezyon moleküllerinin ve nitrik oksit PPAR'a bağımlı düzenlenmesi, PPAR alfa ve gama'nın endotel hücrelerine kemoatraksiyon ve hücrel adhezyon üzerine inhibitör etkiler uyguladığını gösterir. PPAR'lar ayrıca endotel üzerine koruyucu bir etkiye sahip olabilir, böylece endotel hasarını azaltırlar (45).

PPAR alfa ve gama insan endotel hücrelerinde süperoksit dismutaz, süperoksit parçalıyıcı enzim ekspresyonu artırır ve süperoksit oluşturan enzim ekspresyonunu azaltır. Böylece endotel hücrelerinde serbest radikal oluşumu azalır ve LDL oksidasyonunu kısıtlanır, buna bağlı olarak makrofajların köpük hücrelerine dönüşümü için gerekli olan oksidatif LDL oluşumu kısıtlanır (4).

PPAR- alfa

PPAR- α çoğunlukla kas hücresi, kalp, karaciğer ve kahverengi adipoz doku gibi yüksek enerji ihtiyacı olan dokularda bulunur. Bunların yanında böbrek proksimal tübülleri, intestinal mukoza, adrenal bezde de bulunabilir. PPAR- α 'nın aktivasyonu sonucu HDL-kolesterolde artma, plazma trigliserit, serbest yağ asidi ve apolipoprotein CIII seviyesinde azalma görülmektedir (Tablo 3).

PPAR- α geni sekiz eksondan oluşan ve kromozomal bölgesi 22q12-q13.1'sinde yer alan 83.7 kb'lık bir genidir. Diğer PPAR ailesi üyeleri gibi PPAR-alfa dört işlevsel domainden oluşur. A/B, n-terminal domainidir. C domaini DNA bağlayan domain (DBD), E domaini ligand bağlayan domain (LBD) olarak işlev görür. DBD ve

LBD insanlarda birçok varyasyonu tanımlanmıştır. Bunlar arasında en yaygın görülen PPAR- α polimorfizmleri L162V ve V227A'dır. L162V ekzon 5'te 484. Pozisyondaki C→G değişimi kodon 162'de lösin-valin değişikliğine yol açar (46, 47).

Tablo 3: PPAR- α metabolik ve vasküler etkileri (46)

Doku/hücre	Pozitif regülasyon	Negatif regülasyon
Metabolik aktivite		
Karaciğer	ApoAI, ApoA2, ApoA5 Kolesterol katabolizması Yağ asit oksidasyonu ve aktivasyonu Yağ asit oksidasyon genleri Glukoneogenez ve glikoliz Ketogenez Lipogenez Lipoprotein lipaz	Apoptoz Hiperlipidemi İnflamasyon Oksidatif stres
İskelet kası	Yağ asit oksidasyonu İnsülin duyarlılığı	Glukoz intoleransı
Kalp kası	AT ₂ reseptör Yağ asit uptake Yağ asit oksidasyonu	AT ₁ reseptör Kardiyak hipertrofi ve inflamasyon Glukoz uptake ve oksidasyon geni ED-1(CD68) ekspasyonu NF- κ B aktivitesi VCAM-1, İCAM-1 Platelet ve endotel hücre adhezyonu

Doku/hücre	Pozitif regülasyon	Negatif regülasyon
Plazma	HDL Ters kolesterol transferi	ApoC3 Dislipidemi İnflamasyon IFN- γ TNF α LDL VLDL-trigliserit

Vasküler etkiler

Kan damarı	Ters kolesterol transferi	Anjiyotensin-II Yüksekmiş kan basıncı Ateroskleroz İnflamasyon
Vasküler düz kas hücreleri	Apoptoz	β 5 integrin COX-2 IL-1, IL6 ve prostoglandin İnflamatuvar cevap Proliferasyon, migrasyon NF- κ B
Endotel hücresi	Endotelial nitrik oksit salınımı Süperoksit dismutaz	VCAM-1 ekspresyonu IL-8 Lökosit toplanması NF- κ B
Monosit/ makrofajlar	Nieman-pick cisimleri Ters kolesterol transportu	İnflamasyon sinyali IL-2, IFN- γ Lipid birikimi TNF- α Doku faktörü ve aktivitesi LDL alımı

PPAR gama

PPAR gama adipoz dokuda; adiposit farklılaşmasında, insülin sensitivitesi, lipogenez, lipid depolanması, glukoz metabolizması ve metabolik süreçlerde sorumlu genlerin transkripsiyonel regülasyonunda önemli bir rolü vardır. Adipositlerdeki etkisini hem pre-adipositlerin adipositlere dönüşümünü sağlayarak hem de olgun lipide doymuş adipositlerin apoptozuyla daha küçük insülin duyarlı adipositlerin oluşmasını tetikler. Adipoz doku dışında karaciğer, iskelet kası ve kalpteki etkileri orta-düşük düzeydedir. Bu organlara göre bir miktar daha fazla endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve monosit/makrofajlar gibi vasküler hücrelerde de ekspresyonu bulunmaktadır (Tablo 4). PPAR-gama'nın aterosklerozdaki inhibitör rolü ve ateroprotektif etkileri; köpük hücre oluşumunda vasküler duvar üzerine direk etkisi, immünsüpresif fonksiyonları ve lipid metabolizmasına etkileriyle gösterilmiştir (47, 48).

PPAR- γ ; insanlarda PPAR- γ 1, PPAR- γ 2 ve PPAR- γ 4 olarak üç izoformu tanımlanmıştır. PPAR- γ 'yı kodlayan genlerde yaygın olarak görülen iki mutasyonu vardır. Bunlardan en sık görülen guanin-sitozin baz değişimi sonucu prolinle alaninin 12. pozisyonda yer değiştirdiği P12A'dır. Diğer yaygın görülen polimorfizm C161T olan ekson 6'daki 161. pozisyonunda C-T değişimidir (48).

Tablo 4: PPAR- γ 'nın metabolik ve vasküler etkileri

Etki	Pozitif regülasyon	Negatif Regülasyon
Metabolik Etkiler		
Adipoz doku	Adipogenez, Adiponektin, Yağ asidi depolanması, İnsülin duyarlılığı, Lipogenez, Resitin	TNF- α
Karaciğer	Yağ asidi depolanması	
Vasküler Etkiler		

Etki	Pozitif regülasyon	Negatif Regülasyon
Vasküler düz kas hücreleri	Apoptoz İnterferon regülasyon faktör-1 p27	İnflamatuar genler NF-κB IL-6 gen ekspresyonu Proliferasyon Reaktif oksijen radikalleri
Endotel Hücreleri	Apoptoz	Aktivasyon ve inflamasyon ICAM-1, VCAM-1 E-selektin Endotel hücre disfonksiyonu Kemokin gen ekspresyonu NF-κB MHC-II, monosit adhezyonu
Makrofajlar	Okside-LDL akışı	Aktive protein-1 TNF-α, IL1, IL6 NF-κB Okside-LDL birikimi

Akut Koroner Sendrom Tedavisi

Göğüs ağrısı şikâyeti olan hastaların tamamından 10 dakika içinde EKG çekilmelidir ve bulguların başlaması sonrasında 12 saat içerisinde STEMI kliniği ve ST segment yükselmesi ya da yeni veya yeni olduğu düşünülen sol dal bloğu varsa, mümkün olan en erken sürede erken mekanik (PKG) veya farmakolojik reperfüzyon (fibrinolitik tedavi) sağlanmalıdır. Devam eden iskeminin klinik ve/veya EKG kanıtı mevcutsa, hastanın ifadesine göre şikâyetinin başlangıç zamanından itibaren 12 saatten fazla bir zaman geçmiş olsa bile, bulguların kesin başlangıcı çoğu kez belirsiz olduğu için veya ağrı ve EKG değişiklikleri ataklar şeklinde meydana gelebileceğinden, hasta reperfüzyon tedavisi açısından değerlendirilmelidir (49, 50).

USAP ve NSTEMI hastalarıysa homojen olmayan bir gruptur. Risk sınıflaması, bu hastaların değerlendirilmesinde ve yönetiminde önemli bir rol oynar. Klinikleri, EKG bulguları ve kardiyak markırları ile hastalarda yüksek riskli olanlar belirlenir. Yüksek riskli gruptaki hastalar daha agresif antitrombosit ve/veya girişimsel tedavilerden faydasını daha iyi (51). Bu amaca yönelik TIMI (Thrombolysis in

Myocardial Infarction) ve GRACE (Global Registry of Acute Coronary Events) gibi risk skorlamaları kullanılabilir. Bu skorlamalar hastaları kısa ve orta dönem olumsuz sonuçlara göre yüksek veya düşük riskli olarak sınıflandırır. GRACE modelinde, tahmin edilen ve gözlenen ölüm olayları arasındaki bağ açısından daha iyi bir korelasyon mevcuttur (52, 53). TIMI skorlamasının avantajı ise hasta başında hesap makinesi olmadan kullanılabilir oluşudur. Kriterleri; ≥ 65 yaş, ≥ 3 KAH risk faktörü olması, koroner darlık öyküsü ($>50\%$), son 7 günde aspirin kullanımı öyküsü, son 24 saat içinde ≥ 2 anjina atağı, ST segment elevasyonu ile yükselmiş kardiyak belirteçlerdir (CK-MB veya cTn) (54, 55). GRACE risk skoru hastanın prognozunu daha iyi gösterse de hesap makinesi ihtiyacı olması deavantajıdır. Yaş, kalp hızı, kan basıncı, Killip sınıfı, kardiyak arrest varlığı ile kan kreatinin, kardiyak enzim değerleri ve ST segment değişikliği gibi veriler kullanılır (56).

İnvaziv Tedavi Yöntemleri:

Katater Bazlı Reperfüzyon Stratejileri

Katater ile reperfüzyon; infarkt arterinde tıkalı kısmı balon katater ile geçmeyi, güçlü antitrombin tedavileri ve koroner stentlerin kullanılmasını içerir. Miyokard hasarı büyük olan ve riskli hastalarda işleme başlama süresi kısa olmalıdır (mümkünse <60 dakika). PKG imkânı mevcut olan bir hastaneye başvuran hastalarda hedef, primer PKG'nin ilk başvuru sonrası 60 dakika içinde gerçekleştirilmesidir (57).

Tablo 5: İnvaziv Tedavi Endikasyonu Taşıyan Yüksek Risk Kriterleri (51)

Birincil	İkincil
<ul style="list-style-type: none"> • Troponinde anlamlı artış ve düşüşler, • Dinamik ST veya t dalga değişiklikleri (hasta semptomatik/aseptomatik olabilir) 	<ul style="list-style-type: none"> • DM, • Böbrek yetmezliği (GFR <60ml/dk/1.73m²), • Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (EF) $<40\%$, • Enfarktüs sonrası erken dönemde gelişen angina, • Yakın zamanda geçirilmiş PKG, • Eskiden geçirilmiş KABG, • Orta-yüksek GRACE risk skoru

NSTEMİ ve USAP hastaları için revaskülarizasyon endikasyonları; tercih edilen müdahale biçimi, hasta durumu, risk faktörleri, ek hastalıkları ve koroner anjiyografi ile tanımlanmış lezyon yaygınlık ve şiddet durumuna bağlıdır (51).

Çok yüksek riskli hastalar (KY, hayatı tehdit edici ventriküler aritmiler veya hemodinamik instabilizasyonun eşlik ettiği refrakter angina varlığında) için acil (GRACE skoru 140 veya en azından bir birincil yüksek risk kriteri olan hastalar için erken dönemde (24 saat içinde) invaziv girişim uygulanmalıdır (Tablo 5). Daha düşük riskli (GRACE risk skoru <140) ya da en azından bir yüksek risk kriteri olan hastalarda ise invaziv girişim başvurudan sonraki 72 saat içinde yapılabilir (51).

Koroner Arter Bypass Cerrahisi

STEMI'nin akut aşamasında KABG cerrahisi gerektirecek hasta sayısı azdır. PKG için anatomisi uygun olmayan, fakat enfarktüs ile ilişkili arteri açık hastalarda, bu arterin açıklığı cerrahi ekibe sevk için yeterli zaman sağlayabilecekse KABG endike olabilir. Ayrıca, kardiyojenik şoktaki koroner anatomisi PKG'ye uygun olmayan hastalarda veya mekanik komplikasyonlar nedeniyle cerrahi gerekliyse KABG endike olabilir. PKG başarısız sonuçlanan, PKG'ye uygun olmayan koroner arter darlığı olan, PKG sonrası semptomları geçmeyen hastalarda KABG nadiren kullanılır ve yararları belirsizdir (57).

Trombolitik Tedavi

Trombolitik ilaçlar, plazminojeni aktif bir enzim olan plazmine dönüştürürler. Sonrasında plazmin, fibrini çözünebilir yıkım ürünlerine parçalar (58).

Fibrinoliz, özellikle primer PKG yapılamayacak STEMI hastaları için önemli bir reperfüzyon stratejisidir. Bulgular başladıktan sonra 6 saat içinde tedavi edilen her 1000 hastada yaklaşık 30 erken ölüm önlenmektedir. Bu tedavi ile en fazla yarar, en yüksek riskli hastalarda görülür (59).

Trombolitik tedaviye mümkünse hastaneye başvurudan önce başlanmalıdır ve hastaneye ulaşmış hastalar için amaç fibrinolizin 30 dakika içinde başlatılmasıdır. Ancak başvurudan sonra ilk 120 dakikada primer PKG uygulanamayacaksa,

bulguların başlangıcı sonrası 12 saat içinde ve mümkünse ilk 120 dakikada verilmelidir (60).

Fibrinolitik tedavinin mutlak kontrendikasyonları şunlardır:

- Son 6 ay içinde geçirilmiş iskemik inme,
- Son 3 hafta içinde geçirilmiş major travma/cerrahi ya da kafa travması,
- Son 1 ay içinde geçirilmiş gastrointestinal sistem kanaması,
- Herhangi bir zamanda geçirilmiş nedeni bilinmeyen intrakraniyal kanama veya inme,
- Merkezi sinir sistemi hasarı/neoplazileri veya arteriyovenöz oluşum bozuklukları,
- Bilinen kanama bozukluğu,
- 24 saat içinde gerçekleştirilmiş kompresyon uygulanamayan ponksiyonlar(karaciğer biyopsisi ve lomber ponksiyon gibi).

Fibrinolitik tedavinin göreceli kontrendikasyonları:

- Son 6 ay içinde geçici iskemik atak geçirmiş olmak,
- Oral pıhtı önler tedavi kullanıyor olmak,
- Gebelik, doğum sonrası ilk 1 hafta içinde olmak,
- İlerlemiş karaciğer hastalığı varlığı,
- İnfektif endokardit,
- Aktif peptik ülser,
- Dirençli HT (SKB>180 mmhg ve/veya DKB>110 mmhg olması)
- Uzamış, travmatik resüsitasyondur (57).

Medikal Tedavi

Antitrombositer İlaçlar

Trombositler, her biri farklı etki mekanizmasına sahip olan üç grup ilaç ile (aspirin, P2Y12 inhibitörleri ve glikoprotein IIb/IIIa inhibitörleri) inhibe edilirler (51).

Aspirin (ASA=Asetil Salisilik Asit) tromboksan A2 (TXA2) oluşumunu engelleyerek trombosit fonksiyonlarını kalıcı olarak inhibe eden siklooksijenazları

(COX-1) inhibe eder. Kontrendikasyonu olmayan hastaların tamamına, yükleme dozu 150-300 mg ve idame dozu 75-100 mg/gün olacak şekilde aspirin verilmelidir (51).

P2Y12 Reseptör İnhibitörleri (ADP Reseptör Blokerleri) antiagregan etkisini, ADP'nin trombositlerdeki reseptörlerinin özellikle P2Y12 komponentine bağlanmasını inhibe edip trombosit agregasyonunu inhibe ederek gösterirler (51).

STEMI'da prasugrel, 60 mg oral yükleme dozu sonrası günlük idame dozu 10 mg (günde bir kez) olacak şekilde, tikagrelor 180 mg oral yükleme sonrası idame dozu 180 mg; günde iki kez 90 mg tablet olacak şekilde kullanılmalıdır. (57) Bu ajanların hiçbiri bulunamıyorsa veya ikisi de kontrendike ise klopidogrel 600 mg oral olarak başlanmalıdır (61).

NSTEMI'de orta-yüksek derecede iskemik olay riski bulunan hastalara, başlangıç tedavi stratejisinden bağımsız olarak 12 ay süre ile tikagrelor ve koroner anatomisi bilinen PKG uygulanacak olan özellikle diyabetik hastalarda kontrendikasyon ve hayatı tehdit edici kanama riski yoksa prasugrel verilmelidir. Tikagrelor veya prasugrel seçeneği düşünülmediğinde klopidogrel 300 mg yükleme dozu sonrasında günlük 75 mg oral idame şeklinde verilmelidir. Bu hastalarda invaziv strateji planlanıyorsa yükleme dozu 600 mg olmalıdır. Kanama riski artmamış, PKG tedavisi uygulanmış hastalarda ilk 7 gün 150 mg/gün klopidogrel tedavisi düşünülmelidir (51).

Glikoprotein IIb/IIIa İnhibitörleri intravenöz (iv) yolla verilen GP IIb/IIIa reseptör inhibitörleri (absiksimab, eptifibatit ve tirofiban) etkilerini, trombosit kümeleşmesinin son ortak yolağı olan fibrinojenin bağlanmasını önleyerek gösterirler. Prasugrel ya da tikagrelor kullanıldığında, primer PKG'de rutin GP IIb/IIIa inhibitörü kullanımını destekleyen kesin bir cevap yoktur (57).

Antikoagülan Tedavi

UFH (Unfraksiyone Heparin) AKS'de PKG sırasında uygulanan standart antikoagülan tedavidir. Başlangıç dozu 100 IU/kg olacak şekilde iv bolus olarak uygulanır. Tedavi sırasında aktive pıhtılaşma zamanı (aPTT) takibi yapılmalıdır. Hedef aPTT 50-70 saniye veya başlangıç değerinin 1.5-2 katıdır. Reperfüzyon tedavisi uygulanmayan ve fibrinolitik tedavi verilen olgularda tavsiye edilen, en fazla 4000 IU

iv bolusu takiben (60Ü/kg), ortalama 1000Ü/saat (12Ü/kg/saat) 24-48 saat süre ile iv infüzyon verilmesidir (62).

Enoksaparin (DMAH=Düşük Molekül Ağırlıklı Heparin) faktör Xa inhibitörüdür. Reperfüzyon tedavisi uygulanamayan hastalar ile fibrinolitik tedavi verilmesi planlanan 75 yaş altındaki hastalarda iv bolus olarak 30 mg , ardından 15 dakika sonra taburcu olana kadar (en fazla 8 gün boyunca) 12 saatte bir 1 mg/kg şeklinde subkutan (s.c.) olarak uygulanması önerilmektedir. 75 yaşın üzerindeki hastalarda iv bolus uygulanmaksızın, s.c. yapılacak dozun 0.75 mg/kg olması ve uygulanan ilk iki dozun da en fazla 75 mg olması önerilmektedir. Yaştan bağımsız olarak, kreatinin klirensi <30 mL/dk olan hastalarda, s.c. uygulanan doz, 24 saatte bir tekrarlanacak şekilde azaltılmalıdır. Primer PKG yapılan hastalarda 0.5 mg/kg iv bolus yeterlidir (63).

Bivalirudin direk trombin inhibitörüdür. Doğrudan trombine bağlanarak trombinle tetiklenmiş fibrinojenin fibrine dönüşümünü engeller. Acil ve elektif PKG’de 0,75 mg/kg iv bolus ve gerekli görülürse işlem sonrası 4 saate kadar ardından 1,75 mg/kg/saat infüzyon şeklinde verilir. İnfüzyon sonrası 4-12 saat süre ile 0.25mg/kg/sa dozunda iv infüzyon devam edilebilir. NSTEMI ve USAP hastalarında PKG uygulamasına kadar 0,1 mg/kg iv bolus, ardından infüzyon yolu ile 0,25 mg/kg/saat dozunda verilmesi önerilmektedir (51).

Fondaparinuxs faktör-Xa inhibitörüdür. Fibrinolitik tedavi verilen ya da reperfüze edilmeyen hastalarda 2,5 mg iv bolusu takiben hastaneden taburculuğa kadar ya da en fazla 8 gün süre ile günde bir kez 2,5 mg sc olarak verilmelidir (64).

Antiiskemik İlaçlar

B-blokerler; kalp hızını yavaşlatarak ve kalp kasılma gücünü azaltarak miyokardın oksijen tüketimini azaltıp , AKS hastalarında mortalite ve morbiditeyi azaltan ilaçlardır (65). AKS’da B-bloker verilen olgularda tedavinin amacı, istirahat kalp hızınının 60 atım dakika civarında tutulmasıdır. Ancak SKB’nın <100 mmHg olması, orta veya ağır derecede sol ventrikül yetersizliği bulguları olması, şok kliniği, 2. ya da 3. Derecede AV blok bulunması, şiddetli kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOA), astım öyküsü ve ciddi periferik arter hastalığı (PAH) varlığı, tedavinin kontrendikasyonlarıdır (66).

Nitratlar endotelden bağımsız damar genişletici ilaçlardır. Koroner arterlerin dilatasyonu ile hem koroner kan akımını artar hem de miyokardın oksijen ihtiyacı azalır. Venlerde gerçekleştirdikleri genişleme ile miyokardın pre-loadını azaltırlar ve böylece oksijen ihtiyacını azaltırlar. Semptomlar gerileyene kadar veya sistolik kan basıncı 100 mmHg'nın altına inene kadar beşer dakikalık aralıklarla yapılacak tansiyon takibine göre doz arttırılabilir (67).

Etkileri; vazodilatasyon, kalp kasılmasını azaltma ve atriyoventriküler iletiyi geciktirme olan kalsiyum kanal blokörleri, supraventriküler taşikardi, kokain ile indüklenen MI veya B-blokerlere cevap vermeyen postinfarktüs angina tedavisinde ya da B-blokerler için kontrendikasyonu olan hastalarda kullanılmaktadır (68).

Anjiyotensin konverting enzim inhibitörleri ve anjiyotensin reseptör blokerleri; hipotansiyon, akut böbrek yetmezliği ve başka kontrendikasyonu olmayan STEMI tanısı olan her hastaya ve diyabetik, hipertansif ya da anterior enfarkt kanıtı olan hastalara, mortaliteyi azaltmaları nedeniyle 24 saat içinde başlanması gerekir (69). İskemik olay nüksünü engellemeleri nedeniyle bu ilaçların tüm AKS hastalarına verilmesi düşünülmelidir (51).

Aldosteron antagonistleri STEMI sonrası sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu %40 tan az ve KY ya da diyabeti olan hastalarda kreatinin konsantrasyonu erkekte 2,5 mg/dl'den az ve kadında 5.0 mEq/L'den az olması şartıyla spironolakton ya da epleronon başlanmalıdır (57).

Lipit düşürücü tedavi; akut MI olan tüm hastalara kolesterol düzeylerinden bağımsız olarak, yüksek dozlarda verilmelidir. Tedavi amacı LDL-Kolesterol ≤ 1.8 mmol/L (≤ 70 mg/dL) olmasıdır. Düşük yoğunlukta statin tedavisi kullanımı, statinlerin yan etki riski yüksek olan hastalarda (örneğin yaşlılar, hepatik veya renal işlev bozukluğu olanlar, öncesinde statinlerin yan etkisi olan hastalarda) düşünülmelidir (70).

POLİMERAZ ZİNCİR REAKSİYONU TEKNİĞİ (PCR)

Polimeraz zincir reaksiyonu (PCR), bir canlıya ait parçalanmış veya normal DNA veya RNA'nın in vitro ortamda çoğaltılarak genetik farklılıkların araştırılmasına imkân sağlayan bir metottur. Teoride 1970'lerde ortaya çıkmıştır. Daha sonra

1980'lerde Kary Mullis ve arkadaşları, escherichia coli DNA Polimeraz I'in Klenow fragmanını kullanarak tek kopya memeli genini çoğaltmışlardır. Saiki ve arkadaşları tarafından 1988 yılında termofilik bir bakteri olan Thermus aquaticus ile yapılan çalışmalarda, ısıya dayanıklı polimerazın kullanılmasıyla teknik geliştirilmiş, otomasyon sağlanmış ve bilim dünyasında adli tıp, moleküler biyoloji, prenatal tanı ve arkeoloji bölümlerinde kullanılmaya başlanmıştır (71).

PCR metodu ile 1 µg'dan daha az DNA örneğinin istenilen miktarda çoğaltılarak DNA analizinin saatlerle ifade edilen süreler içerisinde yapılması mümkündür. Ayrıca bu yöntemde, DNA çoğaltılması belirli bir noktada durdurulduğunda çoğaltmanın devam etmediğinden emin olunmaktadır.

Polimeraz Zincir Reaksiyonunun Oluşum Mekanizması

Bu reaksiyon, çift iplikli bir DNA molekülünde hedef dizilere iki oligonükleotid primerin bağlanması ve uzatılması prensibine dayanır. Oligonükleotid primerler, kalıp DNA molekülünün yüksek sıcaklıklarda denatürasyonu sonrası, tek iplikli DNA molekülleri üzerinde kendilerine tamamlayıcı olan bölgelere bağlanırlar. Primerlerin spesifik olarak hedef dizilere bağlanması, düşük sıcaklıklarda gerçekleşir. DNA polimeraz enzimi, uygun tampon ve dört çeşit deoksiribonükleozid trifosfat (dNTP) varlığında primerin 3' hidroksil ucundan uzamasına neden olur ve bu sayede kalıp DNA ipliğine tamamlayıcı olan yeni DNA molekülü üretilir (72).

Bir PCR döngüsü üç aşamadan oluşmaktadır. Bunlar sırası ile denatürasyon, primerlerin bağlanması (annealing) ve uzama (extension) aşamalarıdır.

DNA'nın Denatürasyonu

Bu evrede çoğaltılması istenen çift sarmal DNA, sarmalları bir arada tutan hidrojen bağlarını ayırmak üzere denatüre edilip tek sarmal haline getirilir. DNA sarmallarının birbirinden ayrılması için birçok fiziksel ve kimyasal prosedür olmakla birlikte 95-100 °C'ye kadar ısıtmak, uygulanabilecek en basit ve ekonomik yöntemdir. Ancak PCR sırasında genellikle en etkin denatürasyon sıcaklığı 92-95 °C'dir (71).

Primerlerin Bağlanması (annealing)

Bu aşamada primer ismi verilen ve çoğaltılması istenen DNA için spesifik olan sentetik oligonükleotid, birinci aşamada elde edilen DNA tek sarmalı üzerinde kendisine komplementer olan nükleotid dizisi ile bağlanır. Primerler, hedef DNA

sarmalının amplifikasyonunu başlatmak amacıyla kullanılırlar. Primerler minimum 17-19 nükleotidden oluşmuş oligomerlerdir. Primerlerin bağlanması aşamasında deney ortamının ısısı 40-60 °C'ye düşürülür.

Primerlerin uzatılması (extension) ve Amplifikasyon

Primerlerin bağlanması evresi bittikten sonra primer, hibridleştiği tek sarmalın karşılığını sentezler. Bu sentez için termostabil olan ve *Thermus aquaticus* adlı bakteriden elde edilen Taq DNA polimeraz enzimi kullanılır. Nükleotidleri orijinal DNA sarmalına komplementer olacak formda primere ekler ve uzatır. Oluşan yeni DNA sarmalları bir sonraki aşamada primerler için kalıp olarak görev alırlar.

Primerlerin uzatılması evresinde ısı 70-75°C'lere getirilir. 72 °C'de nükleotid eşleşmesinin hızı; tampon, pH, tuz konsantrasyonu ve DNA kalıbının yapısına bağlı olarak saniyede 35-100 nükleotid olarak gerçekleşir. 72 °C'de bir dakikalık uzama hızı 2 kilobayt (kb) uzunluğundaki bir amplifikasyon ürünü için yeterli kabul edilir.

Polimeraz zincir reaksiyonu uygulamasında 3 evre 1 döngü olarak kabul edilip, bir döngü 3-5 dakika sürer ve 20-40 defa tekrarlanır. Her döngü sonunda DNA miktarı geometrik dizi şeklinde ikiye katlanır. Döngü tekrarı "n" olarak kabul edilirse "2ⁿ" çoğaltılmış DNA materyali sayısını verir (71). Termostabil DNA polimerazları ve farklı sıcaklık derecelerini istenilen süreler için otomatik olarak ayarlanabilen PCR araçlarının ("thermal cycler") kullanıma çıkması, PCR'nin verimi ve kullanımında önemli gelişmelere yol açmıştır (72).

Polimeraz zincir reaksiyonu yönteminin uygulanabilmesi için ilk olarak tam doğru bir baz dizisi bilgisine ihtiyaç vardır. Yöntemin son derece duyarlı olması sebebiyle çok ufak miktarlardaki kontaminasyon dahi doğru olmayan sonuçlara sebep olabilmektedir. PCR çalışmalarında bir diğer dezavantaj ise, her primer çiftinin kendine has annealing ve uzama şartları (ısı, döngü uzunluğu, primer konsantrasyonu, Mg⁺² yoğunluğu, enzim ve DNA miktarı) olmasıdır (71).

PCR'ın Temel Bileşenleri

PCR'ın başlıca bileşenleri, kalıp olarak kullanılan DNA molekülü, DNA polimeraz enzimi, primerler, deoksiribonükleozid trifosfat (dNTP) karışımı, tampon ve MgCl₂'dür.

Kalıp DNA

Polimeraz zincir reaksiyonu yönteminde insan genomik DNA'sı kullanılabilirdiği gibi, plazmid ve faj DNA'ları, farklı genler ve hatta herhangi bir DNA parçası kalıp olarak kullanılabilir. PCR 'da kalıp olarak tek ya da çift iplikli DNA'nın yanı sıra RNA da kullanılması olasıdır.

Polimerazlar

DNA polimeraz enzimleri, kalıp ipliğe tamamlayıcı bir DNA ipliği oluşturmak üzere, orijinal iplikteki baz bilgisini kullanarak dNTP'lerden uzun polinükleotid zinciri oluşumunun katalizinde rol oynarlar. Bu enzimler, sentezi başlatmak için kalıp moleküldeki tamamlayıcı diziye bağlanan primerlere gerek duyarlar. Sentezin yönü 5' ucundan 3' ucuna doğru olup, primerin serbest 3' hidroksil ucuna ortamdaki dNTP'lerin nükleofilik tesir oluşturmalarıyla fosfodiester bağlarının katalizi ve yeni DNA ipliğinin polimerizasyonu gerçekleşir. Etkinliğine, büyük DNA ürünlerini çoğaltma yeteneğine göre farklı enzimler tercih edilebilir. Termostabil DNA polimerazlardan Taq DNA polimerazın polimerizasyon oranı (nükleotid/saniye) enzim için en uygun sıcaklık olan 70-80 °C'de 35-100'dür.

Primerler

DNA'nın arzu edilen kesiminin çoğaltılması esnasındaki reaksiyonların verimini ve spesifikliğini etkileyen faktörler içerisinde en kritik etap primer dizaynidir. Titizlikle tasarlanmış primerler, yüksek kalitede ürün elde edilmesini ve istenmeyen bölgelerin çoğaltılmasının önüne geçerler.

Primerler, hedef dizinin her iki ucuna uyan oligonükleotidlerdir. Bu iki oligonükleotidden birisi, çift zincirli bir DNA molekülünün zincirlerinden birinin ucundaki hedef diziye; diğeryse, diğer uçtaki diziye tamamlayıcı olarak uyması için tasarlanmıştır (73).

Deoksiribonükleozid trifosfat (dNTP)

Deoksiribonükleaz trifosfatlar (dATP, dGTP, dTTP, dCTP) saflık oranı yüksek tek tek veya dördü karışım durumunda bulunurlar. Taq DNA polimeraz μM ile gösterilen düşük dNTP yoğunluklarında kalıba uygun doğru bazları seçmede daha başarılı olmakla beraber, normal şartlarda PCR, 100 μM dNTP konsantrasyonu ile gerçekleştirilir (72).

Tamponlar ve MgCl₂

Tampon solüsyonlar PCR'da ortam pH'ını ayarlamak için kullanılır. Tampon çözeltisinin içeriğindeki Tris-Cl, pH'yı oda sıcaklığında 8.3-8.8 arasında tutar. 72°C sıcaklıkta pH 7.2'ye kadar azalır.

Tüm polimeraz enzimlerinin aktivitelerini ortaya çıkarabilmeleri için reaksiyon ortamında katyon bulunmalıdır. Bu amaçla yönelik genellikle Mg⁺² 1-1,5 mM aralığındaki yoğunluklarda kullanılır. Düşük Mg⁺² ürün oluşumunda azalmasına, yüksek konsantrasyonlar ise spesifik olmayan ürün artmasına neden olur.

Standart PCR tamponu, 50 mM KCl, 10 mM Tris-Cl ve 1,5 mM MgCl₂ içerir. PCR'da Mg⁺² yoğunluğunun doğru ayarlanamaması; primer yapışması, PCR ürünü ve kalıpların ayrılması ve ürün spesifikliğinde istenmeyen değişiklikler gibi sonuçlara neden olur (72, 74).

ELEKTROFOREZ

Ortamda çözülmüş olarak bulunan yüklü moleküllerin bir elektrik alanı içerisinde elektrik yüklerinin kitlelerine oranıyla belirlenen hızlarda alan içerisindeki dağılımının gözlenmesi tekniğine dayanan yöntem elektroforez denir. Tahlil edilecek örnek, destek ortamı vazifesi gören selüloz veya jellere uygulanır. Uygulama, içerisinde uygun bir tampon bulunan elektroforez cihazına yerleştirilerek yapılır. Örnek, jelin üzerine nokta şeklinde veya ince bir bant şeklinde uygulanır.

Moleküllerin jel üzerindeki hareketi moleküllerin yükü, boyutu, biçimi ve elektriksel alanın şiddetine bağlıdır. Elektroforez az miktardaki protein ya da nükleik asit birleşimlerini saflaştırma ve analiz işlemlerinde büyük ölçüde kullanılmaktadır. Tipi ya da konumu değişik elektroforez tipleri mevcuttur. Dikey ya da yatay konumdaki destek ortamı selüloz ya da poliakrilamid veya agaroz ince jellerden hazırlanmış olabilir. Elektroforez; bir proteinin saflığının, kompozisyonunun ve antijenik özelliğinin analizinde çok faydalıdır (72).

GEREÇ VE YÖNTEM

Araştırmanın Tipi

Araştırma epidemiyolojik vaka-kontrol bir çalışmasıdır.

Araştırmanın Yeri ve Zamanı

Bu çalışma, Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda, acil serviste akut koroner sendrom tanısı alan hastalarda PPAR-alfa ve PPAR-gama polimorfizmlerini değerlendirmek amacıyla prospektif olarak planlandı. Bu araştırma etik kurul onayını takiben 06.08.2019 ile 31.12.2020 tarihleri arasında yürütüldü.

Etik Kurul İzni

Bu araştırmanın etik açıdan uygunluğu, Pamukkale Üniversitesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06.08.2019 tarih ve 14 sayılı toplantısında görüşülüp 13.09.2019 tarih ve 60116787-020/63067 sayılı etik kurul onay yazısı ile bildirildi.

Araştırmanın Evreni, Örneklem Büyüklüğü

Bu çalışma 06.08.2019 ile 31.12.2020 tarihleri arasındaki dönemde Pamukkale Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda yapıldı. Yaklaşık 120.000 erişkin hasta/yıl kapasiteli acil servisimiz içinde araştırmayı 24 saat primer olarak kontrol edecek araştırma görevlisi ve/veya öğretim üyesi bulundu.

Yapılan güç analizi sonucunda, akut koroner sendrom hastaları grubunda %30, kontrol grubunda % 5 polimorfizm saptama öngörüsüyle % 80 güç ve % 95 güven aralığında, her bir grup için en az 27 kişiye ulaşılması hesaplandı. Çalışmaya 200 kişi (100 hasta grubu 100 kontrol grubu) alındı.

Çalışmaya Alınan Bireylerin Seçimi

Dahil Etme Kriteri

Hasta grubu: 18 yaş ve üstü acil serviste akut koroner sendrom tanısı alan ve çalışmaya katılmayı kabul eden hastalar (n=100).

Kontrol grubu: 18 yaş ve üstü çalışmaya katılmayı kabul eden sağlıklı erişkinler (n=100).

Hariç Tutulma Kriterleri

- Hasta grubunda koroner arter hastalığı dışında herhangi bir kalp rahatsızlığı bulunması
- Kontrol grubunda herhangi bir kalp rahatsızlığı ya da koroner arter hastalığı bulunması,
- Bireylerin PPAR-alfa ve PPAR-gama sonuçlarına ulaşamaması ya da şüpheli sonuç,
- 18 yaşından küçük olması.

Çalışmaya acil servisimizde akut koroner sendrom tanısı alan, çalışmaya katılmayı kabul eden, aydınlatılmış onam veren ve dahil olma kriterlerini karşılayan 18 yaş ve üzeri olgular dahil edildi. Çalışmaya alma ve almama kriterleri çalışma öncesinde belirlendi. Araştırmaya katılan 18-93 yaş aralığında 100 kontrol ve 100 hasta olmak üzere toplam 200 bireyden Helsinki Deklarasyonuna uygun şekilde aydınlatılmış onam alındı.

Bireylerden toplanan periferik kan örnekleri, steril ve ortalama 2 ml antikogülanlı (K3EDTA) vakumlu tüpler içerisine alındı. Toplanan kanlar DNA izolasyon aşamasına kadar -20°C’ de saklandı. Elde edilecek genomik DNA'larda; PCR (Polymerase Chain Reaction) yöntemi ile peroksizom proliferatör-aktive reseptör alfa ve gamaya özgü bölge çoğaltılıp ve bu bölgelerde yer alan polimorfik odaklar restriksiyon enzimi ile kesilerek, yüksek çözünürlükteki agaroz jelde gözlemlendi ve DNA dizine dayalı genotipleme yapıldı.

PPAR- gamma gen bölgesi için

Forward 5'-CAA GAC AAC CTG CTA CAA GC-3'

Reverse 5'- TCC TTG TAG ATC TCC TGC AG-3'

PPAR- alfa gen bölgesi için

Forward primer: 5'-GACTCAAGCTGGTGTATGACAAGT-3'

Reverse primer: 5'-CGTTGTGTGACATCCCGACAGAAT-3'

Ayrıca hastaların cinsiyet, yaş gibi demografik özelliklerinin yanı sıra; hemogram ve biyokimyasal parametreleri (BUN, Üre, Kreatinin, AST, ALT, CRP, Total Kolesterol, HDL, LDL, VLDL, Triglicerid, Na, K vb.) ve komorbiditeleri (HT, HL, KOAH vb.) de bilgisayar ortamına aktarılarak istatistiksel analizler yapıldı.

DNA İzolasyonu

1. Dokular bir doku homojenizatörü ya da steril havan içerisinde sıvı azot kullanılarak iyice ezilir ve toz haline getirilir ve daha sonra bu toz mikrosantrifüj tüpüne aktarılır. Taze doku örnekleri direkt olarak mikrosantrifüj tüpüne alınır. (homojenizasyon)
2. Lizis tamponu 50 mg'lık doku başına 0.5 ml olacak şekilde eklenir ve 37°C'de 1 saat çalkalayıcıda inkube edilir. (Proteinaz-K ile lizis)
3. Eşit hacimde fenol örneklere eklenir ve iyice vortekslenir ve fazlar 13000 x g'de 5 dk. santrifüj edilerek ayrılır. (fenol ekstrak.)
4. Üstteki sıvı faz ara faza dokunulmadan dikkatli bir şekilde alınarak yeni bir mikrosantrifüj tüpüne eklenir.
5. Örnekler kloroform / izoamil alkol (24:1) karışımıyla tekrar ekstrakte edilir ve üst sıvı faz yeni bir mikrosantrifüj tüpüne aktarılır. (kloroformekt.)
6. 0.1 hacimlik 3 M'lık NaOAc (pH 5.2) örneklere eklenir, karıştırılır, daha sonra 2.5 hacim soğuk etanol eklenir ve DNA'nın presipite olması için 1 saat oda sıcaklığında beklenir. (presipitasyon)
7. DNA santrifüj edilerek (13000 x g, 10 dk) peletlenir ve solüsyon dikkatli bir şekilde uzaklaştırılır.
8. Elde edilen pelet % 70'lik soğuk etanol içerisinde yıkanır ve 6. aşamadaki gibi santrifüj edilir. (yıkama)
9. Etanol uzaklaştırılır, artanınin kâğıt havlu üzerinde tüp ters çevrilerek kaybolması sağlanır. Tüpler 30 dk bu şekilde havada kurutulur.
10. DNA 100-200 µl steril suda çözdürülür. Bu hazırlanan DNA'nın 1 µl'si PCR testinde kullanılır.

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PCR)

Bu çalışmada DNA analizi için tercih edilen PCR tekniği; ilgilenilen DNA dizisinin in vitro şartlarda çoğaltılmasına dayanan, pratik ve güvenilir olmasından dolayı günümüzde moleküler biyolojik çalışmalarda geniş kullanım alanına sahip bir tekniktir. PCR tekniğinin prensibi tekrarlanan üç basamağa bağlıdır. Bir PCR döngüsü;

- Denatürasyon,
- Primerlerin bağlanması (annealing) ve

- Uzama (extension) basamaklarından oluşur.

Peroksizom proliferatör-aktive reseptör alfa ve gama gen bölgelerinin çoğaltılması işlemi PCR tekniği ile başarılmıştır.

Araştırmanın İnsan Gücü

Araştırmada verilerin toplanması, değerlendirilmesi ve analizi araştırmacı tarafından, örneklerin genetik analizi Doç. Dr. Aylin KÖSELER (Pamukkale Üniversitesi Biyofizik AD) tarafından yapıldı.

Araştırmanın Bütçesi

Araştırma bütçesi 2019TIPF027 nolu proje için Pamukkale Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri bütçesinden karşılandı.

İstatiksel Yöntem

Analizler için IBM SPSS for Windows sürüm 22.0 istatistik paket programı kullanıldı. Analizlerde verilerin tanımlayıcı özellikleri; kategorik veriler için sayı (n) ve yüzdeler (%), sayısal değişkenler için ortalama, standart sapma, ortanca, 25.çeyrek ve 75. çeyrek değeri olarak sunuldu. Verilerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram), tanımlayıcı (değişim katsayısı, çarpıklık katsayısı, basıklık katsayısı) ve analitik yöntemlerle (Kolmogorov-Smirnoff Testi) incelendi. Normal dağılım koşullarını sağlayan sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırmasında bağımsız gruplar t testi (Student t testi); normal dağılım koşulları sağlanmayan sürekli değişkenlerin iki grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki dağılımın değerlendirilmesinde Ki-kare testi; Ki-kare testi varsayımlarının sağlanmadığı durumlarda Fisher exact testi uygulandı. İki'den fazla bağımlı grubun normal dağılmayan sürekli değişkenlerinin karşılaştırmasında Friedmann testi; anlamlı çıktıysa farkın kaynaklandığı grupların belirlenmesi amacıyla düzeltilmiş p değerleri kullanıldı. Sürekli değişkenlerin arasındaki ilişkiyi belirlemek amacıyla Spearman Korelasyon analizi uygulandı. İki'den fazla bağımsız grubun normal dağılmayan sürekli değişkenlerinin karşılaştırmasında Kruskal-Wallis Testi; anlamlı çıktıysa farkın kaynaklandığı grupların belirlenmesi amacıyla düzeltilmiş p değerleri kullanıldı. Analizlerde istatistiksel anlamlılık değeri $p < 0,05$ olarak alındı.

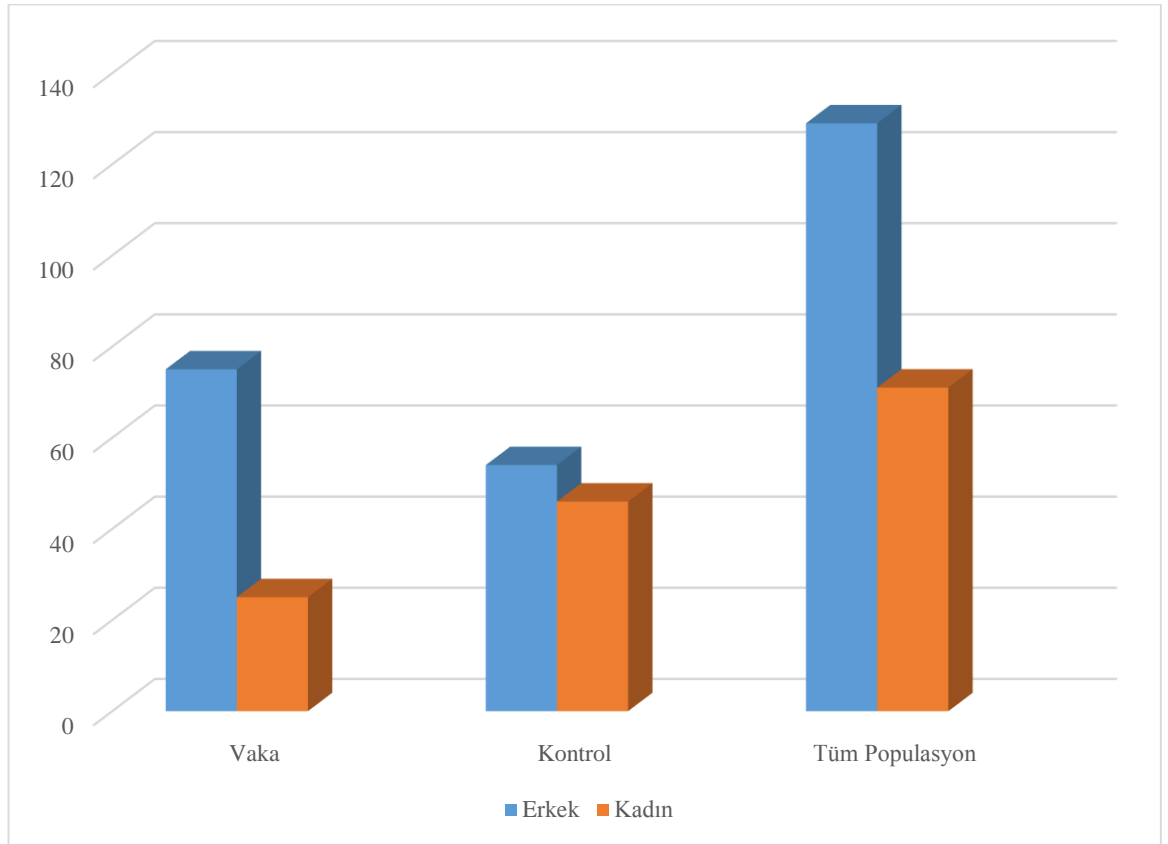
BULGULAR

Tablo 6: Vaka ve Kontrol Grupları Arasında Cinsiyet Dağılımı

Cinsiyet	Kontrol		Vaka		Tüm Populasyon		p*
	n	%	n	%	n	%	
Erkek	54	54	75	75	129	64,5	0,002
Kadın	46	46	25	25	71	35,5	

*:Pearson Ki-Kare Testi Uygulandı

Çalışmaya acil serviste akut koroner sendrom tanısı ile başvuran 100 vaka ile sağlıklı popülasyondan, 100 kontrol grubu olmak üzere 200 kişi alındı. Bu kişilerin %64,5'u (n:129) erkek; %35,5'u (n:71) kadındı. Vaka grubundakilerin %75'i (n:75) erkek, %25'i (n:25) kadın iken; kontrol grubundakilerin %54'ü (n:54) erkek, %46'sı (n:46) kadındı. Vaka grubundaki erkek/kadın oranı kontrol grubuna göre göre anlamlı derecede yüksektir (p:0.002) (Tablo 6) (Şekil 1).



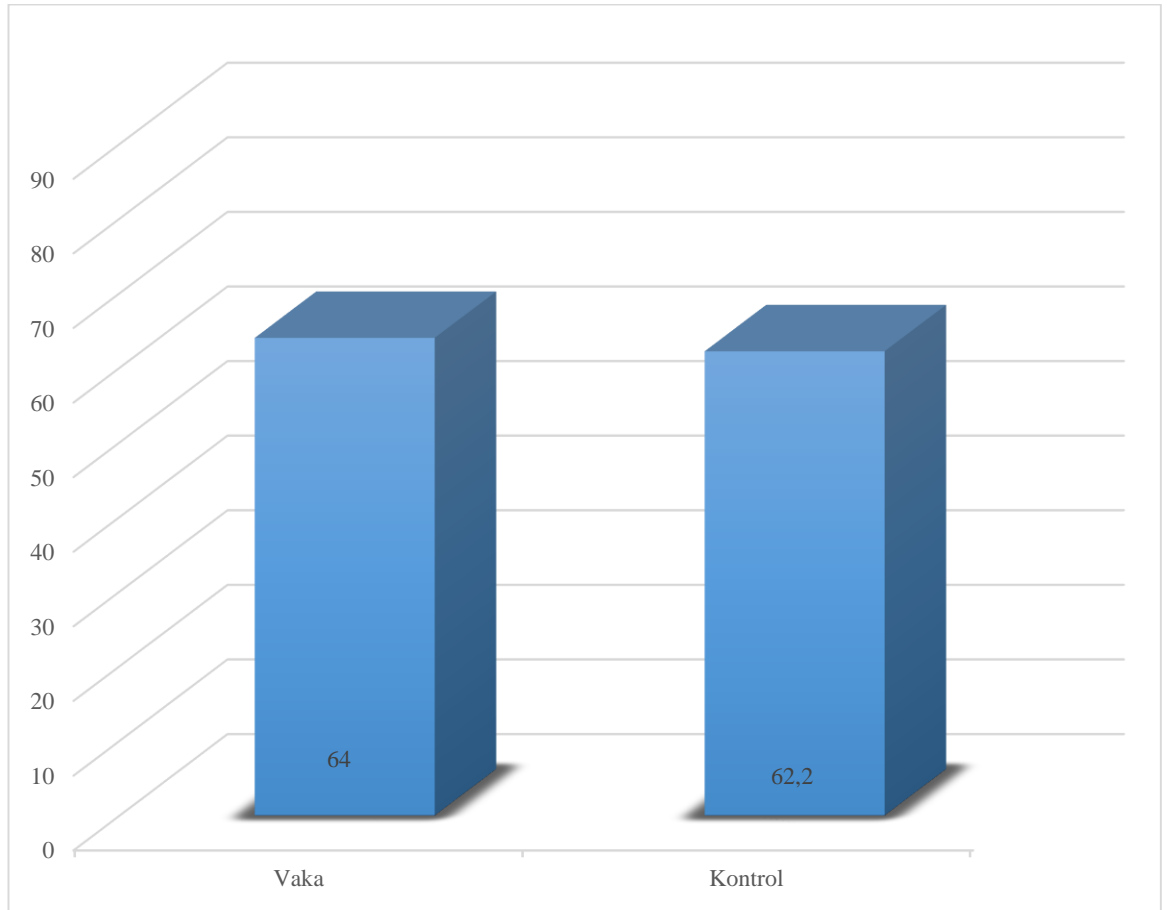
Şekil 1: Vaka ve Kontrol Grupları Arasında Cinsiyet Dağılımı

Tablo 7: Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaşlarının Karşılaştırması

Yaş	Ort±ss	Ortanca (25. ve 75. Çeyreklik)	p değeri*
Vaka	64±12,25	64(54,25-72,25)	0,268
Kontrol	62,2±12,63	61(53-70,5)	

*: Mann-Whitney U Testi uygulandı

Kontrol grubunun yaş ortalaması 62,2±12,63 iken vaka grubunun yaş ortalaması 64±12,25 idi. Vaka ve kontrol gruplarının yaş ortalaması arasında istatistiksel öneme sahip fark görülmedi (p: 0,268) (Tablo 7) (Şekil 2).



Şekil 2: Vaka ve Kontrol Gruplarının Yaş Ortalamaları

Çalışmaya katılan gönüllülerin 48'inde (%24) diabetes mellitus, 55'inde (%27,5) hipertansiyon, 15'inde (%7,5) kronik obstrüktif akciğer hastalığı, 12'sinde (%6) kronik böbrek hastalığı, 28'inde (%14) hiperlipidemi vardır (Tablo 8).

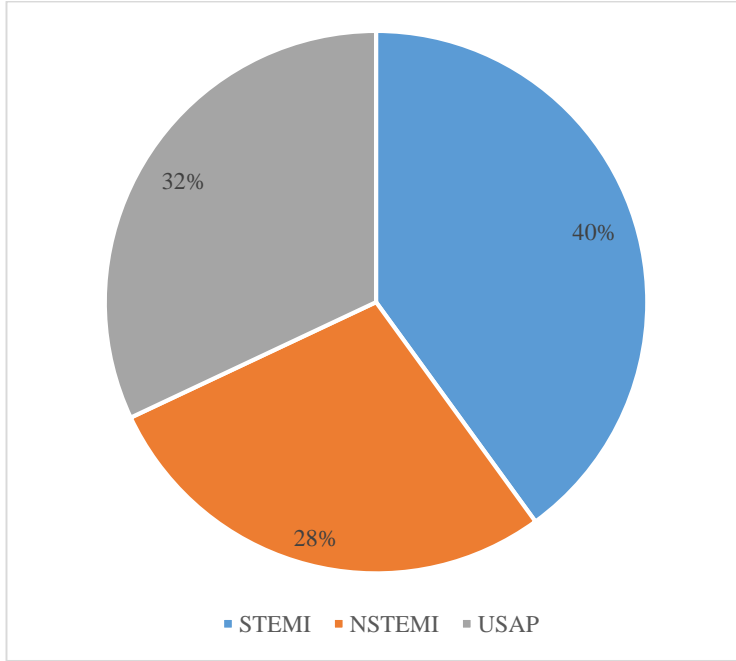
Tablo 8: Hastaların komorbiditeleri

		N	%
DM	Var	48	24
	Yok	152	76
HT	Var	55	27,5
	Yok	145	72,5
KOAH	Var	15	7,5
	Yok	185	92,5
KBH	Var	12	6
	Yok	188	94
HL	Var	28	14
	Yok	172	86

Çalışmaya katılan hasta grubunda akut koroner sendrom türlerine bakacak olursak 40 kişide (%40) STEMI, 28 kişide (%28) NSTEMI ve 32 kişide (%32) USAP mevcuttu (Tablo 9) (Şekil 3).

Tablo 9: Akut koroner sendrom çeşitleri

	N	%
STEMİ	40	40
NSTEMİ	28	28
USAP	32	32



Şekil 3: Akut koroner sendrom çeşit oranları

Çalışmaya katılanların glukoz değeri ortalaması $140,83 \pm 73,11$, BUN değeri ortalaması $17,19 \pm 10,04$, Kreatinin değeri ortalaması $1,02 \pm 0,67$, Na değeri ortalaması $138,94 \pm 3,83$, K değeri ortalaması $4,48 \pm 0,49$, Cl değeri ortalaması $102,34 \pm 4,5$, ALT değeri ortalaması $18,17 \pm 11,70$, AST değeri ortalaması $28,06 \pm 32,65$, LDH değeri ortalaması $283,19 \pm 108,25$, CRP değeri ortalaması $8,79 \pm 23,87$, WBC değeri ortalaması $9682 \pm 3587,4$, Hb değeri ortalaması $13,44 \pm 1,89$, Plt değeri ortalaması $248,41 \pm 79,51$, hsTrop değeri ortalaması $69,91 \pm 180,05$ ve CK-MB değeri ortalaması $8,80 \pm 24,77$ 'tür (Tablo 10).

Tablo 10: Çalışmaya katılanların biyokimya, hemogram ve kardiyak markır değerleri

	Ortalama	s.s.	Medyan	Minimum	Maximum
Glukoz	$140,83 \pm 73,11$		116,33	78	545
BUN	$17,19 \pm 10,04$		14,71	4	83
Kreatinin	$1,02 \pm 0,67$		0,90	0,26	5,93
Na	$138,94 \pm 3,83$		139,28	120	148

	Ortalama	s.s.	Medyan	Minimum	Maximum
K	4,48±0,49		4,44	3,15	6
Cl	102,34±4,5		102,62	86	136
ALT	18,17±11,70		16	3	102
AST	28,06±32,65		21,21	8	394
LDH	283,19±108,25		258	133	996
CRP	8,79±23,87		3,21	0,03	260,62
WBC	9682±3587,4		9230	3300	24900
Hb	13,44±1,89		13,35	6,8	18
Plt	248,41±79,51		241,8	79	546
hsTrop	69,91±180,05		9,37	2	1158
CK-MB	8,80±24,77		2,73	0,3	252,6

Çalışmaya katılanların lipid ve koagülasyon değerleri Tablo 11’de verilmiştir.

Tablo 11: Çalışmaya katılanların lipid ve koagülasyon parametreleri

	Ort	s.s.	Medyan	Minimum	Maximum
Total Kolesterol	172,62±46,20		170,95	87	525
HDL	42,67±12,75		41,59	8	98
LDL	101,90±33,50		100,44	34	170
VLDL	28,02±24,46		25,5	8	301
Trigliserid	144±131,05		130,5	39	1551
Inr	1,09±0,24		1,05	0,86	2,43
aPTT	29±5,5		28,16	18,5	41,5

Hasta ve kontrol grupları arasındaki kardiyak markır, hemogram değerleri karşılaştırıldığında; hastaların CK-MB, Troponin T ve WBC değerlerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu görüldü. Ayrıca hasta ve kontrol grupları arasında yapılan lipid profili karşılaştırmasında; hastaların HDL ortalama değerinin kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüldü (Tablo 12).

Tablo 12: Gruplara göre hemogram, kardiyak markır ve lipid değerlerinin karşılaştırması

	Hasta			Kontrol			P*
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
CK-MB	14,01±32,15		3,39	3,58±12,04		2,25	<0,001
Trop. T	130,14±238,85		36,25	9,68±28,10		7,00	<0,001
WBC	10,29±3,60		9,940	9,06±8,54		8,54	0,006
Hb	13,43±2,069		13,70	13,46±1,70		13,00	0,680
Plt	240,39±84,59		230,00	256,42±73,63		246,00	0,055
LDL	104,21±38,35		101,00	99,58±27,82		100,50	0,574
HDL	40,16±12,03		39,00	45,18±13,02		43,00	<0,001
Kolesterol	172,45±55,59		169,00	172,79±34,64		171,00	0,212
Trigliserit	143,39±162,12		116,50	144,60±90,75		146,00	0,062
VLDL	28,05±31,14		23,50	27,99±15,24		28,00	0,064
CRP	11,35±32,56		2,48	6,23±8,44		3,55	0,436
ALT	18,89±13,97		16,00	17,45±8,89		16,50	0,925
AST	34,07±44,84		22,00	22,05±7,70		20,50	0,172
LDH	308,05±127,38		304,00	258,32±77,99		239,00	<0,001

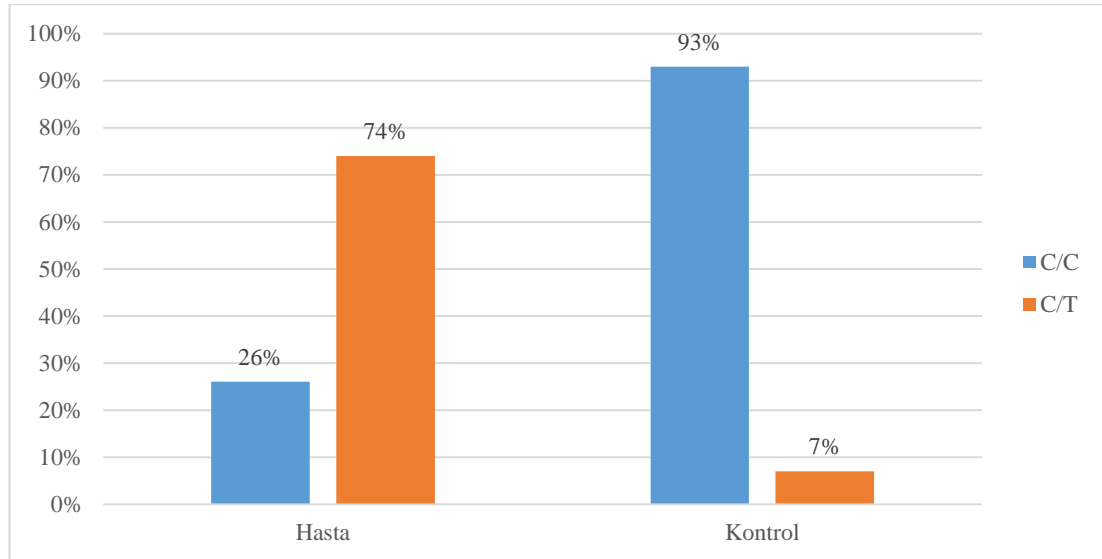
*: Mann Whitney U Testi

Gruplar arasındaki PPAR-gama C161T ve PPAR-alfa L162V polimorfizm oranları karşılaştırıldı. Buna göre hasta grubunda PPAR-gama C161T genotipi açısından C/C oranı (%26) kontrol grubuna göre (%93) daha düşük iken hasta grubunda C/T oranı (%74) kontrol grubuna göre (%7) istatistiksel anlamda daha yüksektir ($p<0,001$) (Şekil 4). Aynı zamanda hasta grubunda PPAR-alfa L162V genotipi açısından L/L oranı (%58) kontrol grubuna göre (%73) daha düşük iken hasta grubunda L/V oranı (%23) kontrol grubuna göre (%27) istatistiksel anlamda daha yüksektir. Hasta grubunda V/V polimorfizm oranı %19 iken kontrol grubunda bu polimorfizme rastlanılmamıştır ($p<0,001$) (Şekil 5) (Tablo 13).

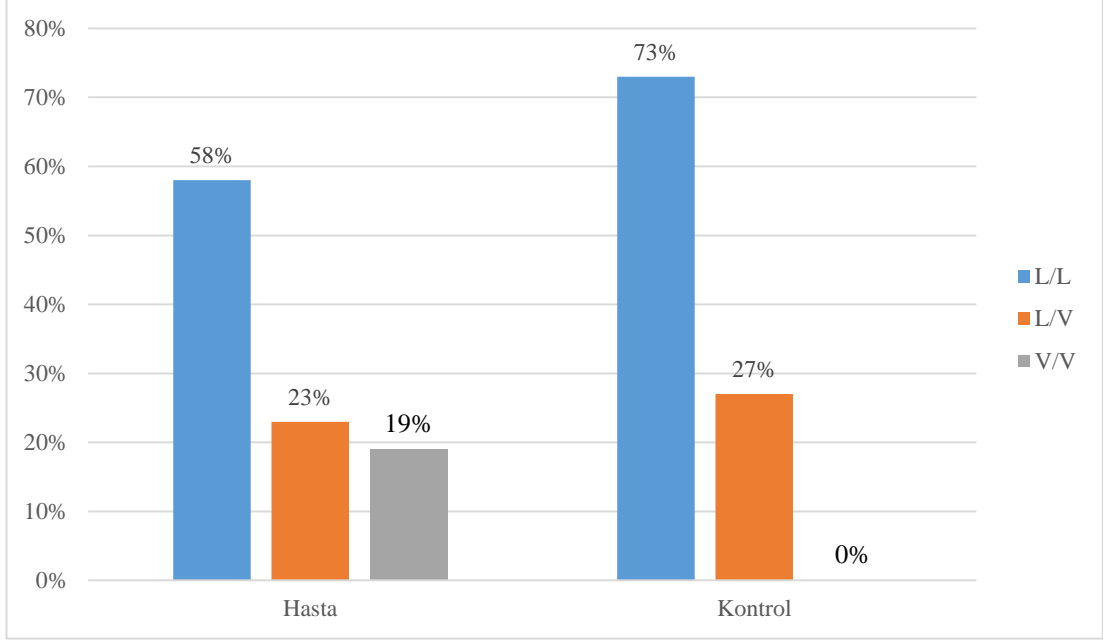
Tablo 13 : Gruplar arasında PPAR-gama C161T genotipi ve PPAR-alfa V162T genotipi oranları karşılaştırılması

	Hasta				Kontrol				P*
		n	%	Allel frekansı	n	%	Allel frekansı		
PPAR-gama C161T	C/C	26	26	C 0,63	93	93	C 0,97	<0,001	
	C/T	74	74	T 0,37	7	7	T 0,03		
	T/T	-	-		-	-			
PPAR-alfa L162V	L/L	58	58	L 0,70	73	73	L 0,87	<0,001	
	L/V	23	23	V 0,30	27	27	V 0,13		
	V/V	19	19		-	-			

*: Ki-Kare Testi



Şekil 4: Gruplara göre PPAR-gama C161T polimorfizm oranları

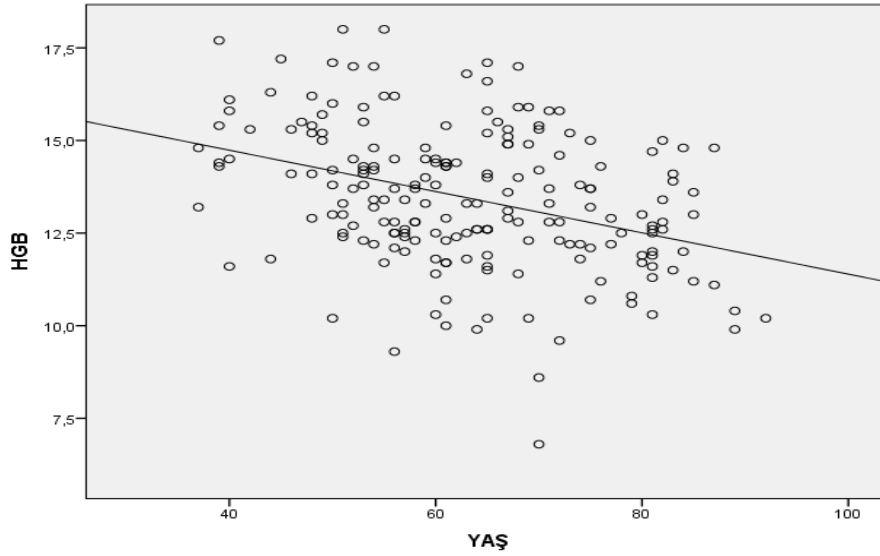


Şekil 5: Gruplara göre PPAR-alfa L162V polimorfizm oranları

Çalışmaya katılan populasyonda yaş ile BUN, kreatin, CRP, troponin değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon; ALT ve hemoglobin değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttur (Şekil 6). BUN ile kreatin ve CRP değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon; hemoglobin değerleri arasında negatif korelasyon vardır. ALT ile AST, CRP, CK-MB, lökosit ve hemoglobin değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon vardır. AST ile CK-MB, troponin, lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon mevcuttur. CRP ile troponin ve lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon mevcutken; hemoglobin değerleri arasında negatif korelasyon vardır. CK-MB ile troponin ve lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon vardır. Troponin ile lökosit değerleri arasında istatistiksel olarak pozitif korelasyon vardır (Tablo 14).

Tablo 14: Yaş, Hemogram ve biyokimyasal değerler arasındaki korelasyon

		BUN	KREATİN	ALT	AST	CRP	CK-MB	TROP	WBC	HGB
YAŞ	r	0,419	0,176	-0,161	0,028	0,181	0,068	0,162	-0,013	-0,367
	p	<0,001	0,012	0,022	0,698	0,010	0,341	0,022	0,854	<0,001
BUN	r		0,681	-0,022	0,048	0,197	0,021	0,133	0,057	-0,361
	p		<0,001	0,760	0,504	0,005	0,769	0,061	0,426	<0,001
KREATİN	r			0,002	0,032	0,067	-0,008	0,027	0,051	-0,131
	p			0,981	0,655	0,345	0,911	0,708	0,471	0,064
ALT	r				0,459	0,252	0,175	0,117	0,281	0,144
	p				<0,001	<0,001	0,013	0,099	<0,001	0,042
AST	r					0,125	0,817	0,574	0,266	-0,052
	p					0,079	<0,001	<0,001	<0,001	0,468
CRP	r						-0,043	0,279	0,402	-0,166
	p						0,546	<0,001	<0,001	0,019
CK-MB	r							0,607	0,175	-0,005
	p							<0,001	0,013	0,942
TROP	r								0,163	-0,134
	p								0,021	0,058
WBC	r									0,131
	p									0,064

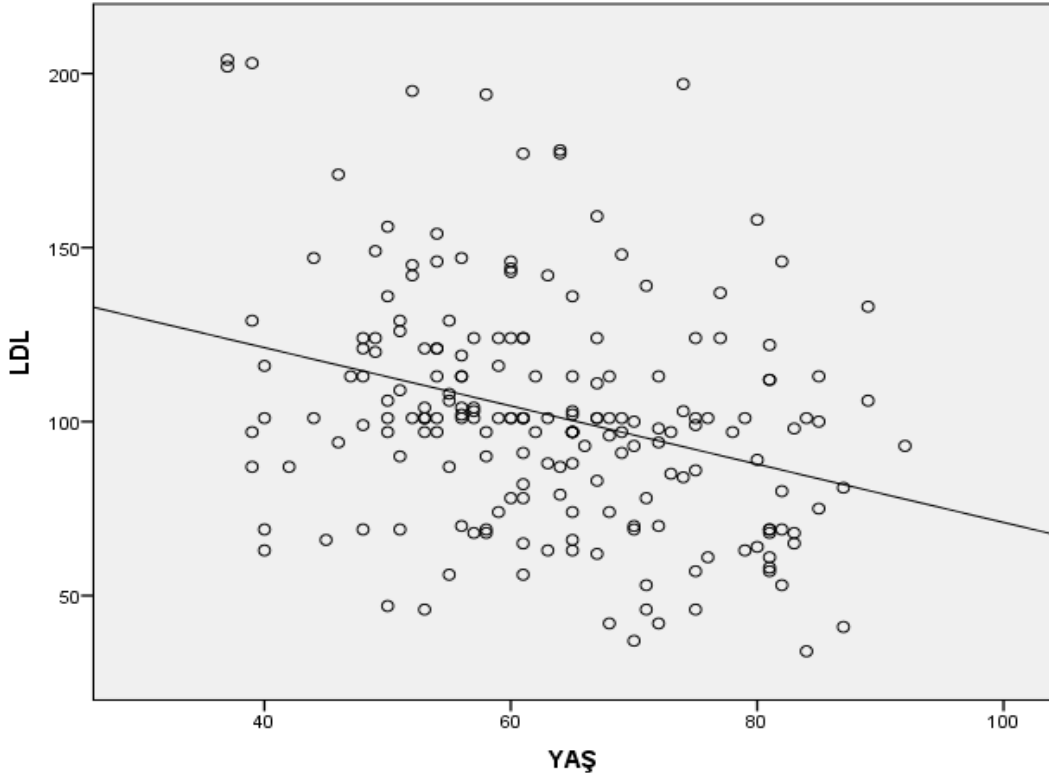


Şekil 6: Yaş ile hemoglobin değerleri arasındaki korelasyon grafiği

Yaş ve hormon değerlerinin korelasyonuna bakılmıştır. Yaş ile LDL, kolesterol, trigliserit ve VLDL değerleri ile negatif korelasyon vardır (Şekil 7). LDL ile kolesterol, trigliserit ve VLDL değerleri arasında pozitif korelasyon vardır. HDL ile trigliserit ve VLDL değerleri arasında negatif korelasyon mevcuttur. Kolesterol ile trigliserit ve VLDL değerleri arasında pozitif korelasyon mevcuttur. Trigliserit ile VLDL değerleri arasında pozitif korelasyon vardır (Tablo 15).

Tablo 15: Yaş ve lipid değerlerinin korelasyonu

		LDL	HDL	KOLESTEROL	TRİGLİSERİT	VLDL
YAŞ	r	-0,311	0,094	-0,292	-0,188	-0,175
	p	<0,001	0,185	<0,001	<0,001	<0,001
LDL	r		0,000	0,861	0,270	0,257
	p		0,996	<0,001	<0,001	<0,001
HDL	r			0,133	-0,267	-0,270
	p			0,061	<0,001	<0,001
KOLESTEROL	r				0,645	0,641
	p				<0,001	<0,001
TRİGLİSERİT	r					0,989
	p					<0,001



Şekil 7: Yaş ile LDL arasındaki korelasyon grafiği

PPAR-gama C161T genotiplerine göre hemogram ve biyokimyasal değerleri karşılaştırılmıştır. C/C homozigot bireylerde glukoz değeri ortalaması ($124,99 \pm 47,39$) C/T heterozigot bireylerin ortalamasına ($164,09 \pm 95,21$) göre istatistiksel olarak daha düşüktür. C/C homozigot bireylerde BUN değeri ortalaması ($16,16 \pm 9,04$) C/T heterozigot bireylerin ortalamasına ($18,70 \pm 11,25$) göre istatistiksel olarak daha düşüktür. C/C homozigot bireylerde kreatin değeri ortalaması ($0,94 \pm 0,57$) C/T heterozigot bireylerin ortalamasına ($1,15 \pm 0,79$) göre istatistiksel olarak daha düşüktür. C/C homozigot bireylerde LDH değeri ortalaması ($265,40 \pm 81,71$) C/T heterozigot bireylerin ortalamasına ($309,31 \pm 134,70$) göre istatistiksel olarak daha düşüktür. C/C homozigot bireylerde CK-MB değeri ortalaması ($5,49 \pm 15,22$) C/T heterozigot bireylerin ortalamasına ($13,67 \pm 33,84$) göre istatistiksel olarak daha düşüktür. C/C homozigot bireylerde troponin değeri ortalaması ($35,14 \pm 133,79$) C/T heterozigot bireylerin ortalamasına ($121,01 \pm 223,17$) göre istatistiksel olarak daha düşüktür. C/C homozigot bireylerde WBC değeri ortalaması ($9,29 \pm 3,77$) C/T heterozigot bireylerin ortalamasına ($10,26 \pm 3,25$) olanlara göre istatistiksel olarak daha düşüktür (Tablo 16).

Tablo 16: PPAR-gama C161T genotiplerine göre hemogram ve biyokimyasal değerleri

	PPAR-GAMA C161T						p*
	C/C			C/T			
	ORT	SS	MEDYAN	ORT	SS	MEDYAN	
GLUKOZ	124,99	±47,39	109,00	164,09	±95,21	131	<0,001
BUN	16,16	±9,04	14,00	18,70	±11,25	15	0,037
KREATİN	0,94	±0,57	0,82	1,15	±0,79	0,97	<0,001
ALT	17,62	±9,02	16,00	18,98	±14,82	17,12	0,660
AST	23,36	±11,26	21,00	34,96	±48,82	22	0,515
LDH	265,40	±81,71	244,00	309,31	±134,70	307	0,002
CRP	6,39	±9,95	3,10	12,34	±35,36	3,48	0,996
CK-MB	5,49	±15,22	2,68	13,67	±33,84	3,02	0,007
TROP	35,14	±133,79	8,00	121,01	±223,17	34,6	<0,001
WBC	9,29	±3,77	8,80	10,26	±3,25	9,87	0,011
HGB	13,41	±1,80	9,30	13,51	±2,04	13,6	0,496

*: Mann Whitney U Testi

PPAR-gama C161T genotiplerine göre hemogram ve biyokimyasal değerleri karşılaştırılmıştır. C/C homozigot bireylerde HDL değeri ortalaması (44,71±13,71) C/T heterozigot bireylerin ortalamasına (39,68±10,60) olanlara göre istatistiksel olarak daha yüksektir. PPAR-gama C161T genotiplerinde diğer lipid parametreleri arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 17).

Tablo 17: PPAR-gama C161T genotiplerine göre lipid parametreleri

	PPAR GAMMA C161T						p*
	C/C			C/T			
	ORT	SS	MEDYAN	ORT	SS	MEDYAN	
LDL	99,82	±30,80	99,00	104,94	±37,10	101,00	0,269
HDL	44,71	±13,71	43,00	39,68	±10,60	39,00	0,002
KOLESTEROL	172,04	±37,30	171,00	173,47	±57,08	171,00	0,593
TRİGLİSERİT	141,27	±88,80	146,00	148,00	±176,24	120,00	0,31
VLDL	27,48	±15,26	28,00	28,81	±33,82	24,00	0,302

*: Mann Whitney U Testi

PPAR-alfa L162V genotiplerine göre hemogram ve biyokimyasal değerleri karşılaştırıldığında V/V homozigotların CRP ortalaması (4,55±7,09) L/V heterozigot (4,55±7,09) ve L/L homozigotlardan (9,19±18,77) daha yüksektir (p:0,026). CK-MB ortalaması karşılaştırıldığında V/V homozigotların (17,04±32,23) L/V heterozigot (7,70±19,02) ve L/L homozigotlardan (8,03±25,47) daha yüksektir (p: 0,011). V/V homozigotların troponin ortalaması (174,83±303,55) L/V heterozigot (61,23±169,07) ve L/L homozigotlardan (58,01±155,94) daha yüksektir (p:0,002). Diğer hemogram ve biyokimyasal parametrelerde istatistiksel anlamlı farklılık yoktur (Tablo 18).

Tablo 18: PPAR-alfa L162V genotiplerine göre hemogram ve biyokimyasal değerleri

	PPAR-ALFA L162V GENOTİPİ									p*
	L/L			L/V			V/V			
	ORT.	S.S.	MEDYAN	ORT.	S.S.	MEDYAN	ORT.	S.S.	MEDYAN	
GLUKOZ	141,26	±69,34	117,00	134,02	±80,25	112,00	155,74	±80,55	132,00	0,178
BUN	17,60	±11,56	15,00	16,30	±5,73	15,50	16,68	±7,65	15,00	0,856
KREATİN	1,07	±0,80	0,89	0,94	±0,33	0,92	0,91	±0,26	0,88	0,840
ALT	18,59	±12,81	17,00	16,94	±8,95	15,00	18,53	±10,28	16,00	0,830
AST	28,56	±36,28	21,00	24,24	±17,06	19,00	34,63	±37,42	25,00	0,228
LDH	296,73	±126,30	265,00	254,52	±42,65	240,50	265,21	±73,87	245,00	0,227
CRP	9,19	±18,77	4,10	4,55	±7,09	1,77	17,26	±59,09	3,18	0,026
CK-MB	8,03	±25,47	2,70	7,70	±19,02	2,72	17,04	±32,23	5,60	0,011
TROP	58,01	±155,94	9,00	61,23	±169,07	7,50	174,83	±303,55	45,64	0,002
WBC	9,88	±3,82	9,17	9,06	±2,70	9,14	9,95	±3,97	9,87	0,645
HGB	13,45	±1,81	13,30	13,59	±1,74	13,40	13,05	±2,73	13,30	0,744

*: Kruskal-Wallis Testi

PPAR-alfa L162V genotiplerine göre lipid parametreleri karşılaştırıldığında genotipler arasında istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır (Tablo 19).

Tablo 19: PPAR-alfa L162V genotiplerine göre lipid parametreleri

	PPAR-ALFA L162V GENOTİPİ									p*
	L/L			L/V			V/V			
	ORT	SS	MEDYAN	ORT	SS	MEDYAN	ORT	SS	MEDYAN	
LDL	102,82	±31,81	101,00	96,12	±35,02	99,50	110,74	±39,75	106,00	0,187
HDL	42,90	±12,42	42,00	42,86	±15,04	41,50	40,58	±8,06	38,00	0,571
KOLESTEROL	172,97	±37,58	171,00	171,82	±65,89	169,00	172,32	±39,76	164,00	0,443
TRİGLİSERİT	138,86	±71,15	146,00	172,28	±232,77	119,50	104,95	±42,27	89,00	0,116
VLDL	27,21	±13,05	28,00	32,80	±43,68	24,00	21,00	±8,45	18,00	0,110

*: Kruskal-Wallis Testi

PPAR-gama C161T genotiplerinin ek hastalık oranları incelendiğinde genotip farklılıkların ek hastalıklarla ilişkili olmadığı saptandı (Tablo 20).

Tablo 20: PPAR-gama C161T genotiplerinin ek hastalık oranı

		PPAR-gama C161T Genotipi				P*
		C/C		C/T		
		N	%	N	%	
HT	YOK	89	(74,8)	56	(69,1)	0,473
	VAR	30	(25,2)	25	(30,9)	
DM	YOK	94	(79)	58	(71,6)	0,302
	VAR	25	(21)	23	(28,4)	
KOAH	YOK	108	(90,8)	77	(95,1)	0,389
	VAR	11	(9,2)	4	(4,9)	
HL	YOK	115	(96,6)	77	(95,1)	0,576
	VAR	4	(3,4)	4	(4,9)	
KBY	YOK	111	(93,3)	77	(95,1)	0,602
	VAR	8	(6,7)	4	(4,9)	

*: Ki-Kare Testi

PPAR-gama C161T genotiplerine göre ek hastalık oranları incelendiğinde; V/V mutasyon türünde DM görülme oranının (%47,4), L/V mutasyon türünde DM görülme oranına göre (%14) daha yüksek olduğu saptandı (p:0,015) (Tablo 21).

Tablo 21: PPAR-gama C161T genotiplerinin ek hastalık oranı

		PPAR-alfa L162V Genotipi						P*
		L/L		L/V		V/V		
		N	%	N	%	N	%	
HT	YOK	98	(74,80)	37	(74)	10	(52,6)	0,150
	VAR	33	(25,2)	13	(26)	9	(47,4)	
DM	YOK	99	(75,6)	43	(86)	10	(52,6)	0,015
	VAR	32	(24,4)	7	(14)	9	(47,4)	
KOAH	YOK	122	(93,1)	45	(90)	18	(94,7)	0,718
	VAR	9	(6,9)	5	(10)	1	(5,3)	
HL	YOK	127	(96,9)	48	(96)	17	(89,5)	0,299
	VAR	3	(3,1)	2	(4)	2	(10,5)	
KBY	YOK	122	(93,1)	48	(96)	18	(94,7)	0,76
	VAR	9	(6,9)	2	(4)	1	(5,3)	

*: Ki-Kare Testi

Cinsiyete göre biyokimya ve hemogram değerleri karşılaştırılmıştır. Buna göre cinsiyet ile BUN, kreatin, ALT, AST, LDH, troponin, CK-MB, WBC ve hemoglobin değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı fark görüldü. Erkeklerin BUN ortalaması (18,15±10,90) kadınlara göre (15,45±8,08) daha fazladır.(p: 0,016) Ortalama kreatin değeri erkeklerde (1,13±0,78) kadınlara göre (0,83±0,32) daha fazladır (p<0,001). Ortalama ALT değeri erkeklerde (20,23±13,13) kadınlara göre (14,42±7,24) daha fazladır (p<0,001). Benzer şekilde erkeklerde AST (31,78±39,75) ve LDH (300,93±123,30) değerleri kadınlardaki AST (21,31±8,34) ve LDH (250,94±62,31) değerlerine göre daha fazladır (p: 0,012 ve 0,002). Erkeklerin ortalama troponin değeri (83,97±200,25) kadınlardan (44,37±133,47) daha fazladır (p: 0,001). Aynı zamanda erkeklede WBC (10,01±3,63) ve HGB (13,96±1,90) değerleri ortalaması kadınlardaki WBC (9,09±3,46) ve HGB (12,53±1,49) ortalamasından daha fazladır (p:0,033 ve <0,001) (Tablo 22).

Tablo 22: Cinsiyete göre yaş, biyokimya ve hemogram değerlerinin karşılaştırılması

	CİNSİYET						p*
	ERKEK			KADIN			
	ORT	SS	MEDYAN	ORT	SS	MEDYAN	
GLUKOZ	138,46	±69,78	118,00	145,13	±79,15	114,00	0,580
BUN	18,15	±10,90	15,00	15,45	±8,08	13,00	0,016
KREATİN	1,13	±0,78	0,97	0,83	±0,32	0,73	<0,001
ALT	20,23	±13,13	18,00	14,42	±7,24	13,00	<0,001
AST	31,78	±39,75	22,00	21,31	±8,34	19,00	0,012
LDH	300,93	±123,30	273,00	250,94	±62,31	243,00	0,002
CRP	7,17	±15,85	3,18	11,74	±33,86	3,50	0,997
CK-MB	11,57	±30,25	2,93	3,78	±5,70	2,63	0,074
TROP	83,97	±200,25	12,00	44,37	±133,47	8,00	0,001
WBC	10,01	±3,63	9,57	9,09	±3,46	8,40	0,033
HGB	13,96	±1,90	14,20	12,53	±1,49	12,60	<0,001

*: Mann Whitney U Testi

Cinsiyete göre lipid değerleri karşılaştırıldığında erkek cinsiyetinde HDL ortalaması (40,30±12,37) kadın cinsiyetinin HDL ortalamasına göre (46,97±12,41) istatistiksel olarak anlamlı derecede düşük saptandı (p<0,001) (Tablo 23).

Tablo 23: Cinsiyet ile lipid değerlerinin karşılaştırılması

	CİNSİYET						p*
	ERKEK			KADIN			
	ORT	SS	MEDYAN	ORT	SS	MEDYAN	
LDL	101,45	±32,95	101,00	102,70	±34,70	101,00	0,996
HDL	40,30	±12,37	40,00	46,97	±12,41	44,00	<0,001
KOLESTEROL	171,12	±48,83	171,00	175,34	±41,21	171,00	0,779
TRİGLİSERİT	149,53	±152,19	131,00	133,93	±79,43	124,00	0,654
VLDL	29,33	±28,90	26,00	25,63	±12,85	25,00	0,614

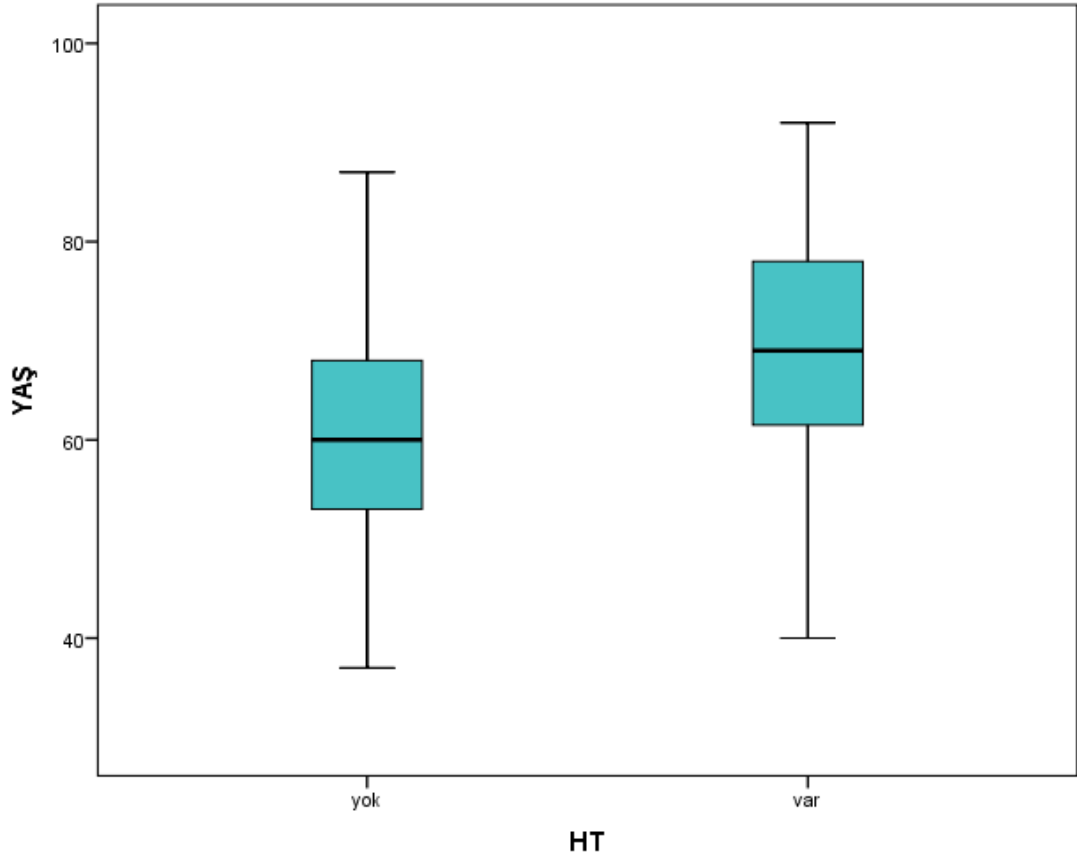
*: Mann Whitney U Testi

Ek hastalıkların varlığı ile yaş arasındaki ilişki incelendiğinde; HT ile yaş arasında istatistiksel anlamlı bir ilişki olduğu görüldü. HT olanların yaş ortalaması (69,29±11,43) HT olmayanlara göre (60,77±12,04) daha yüksektir (p<0,001) (Şekil 8). Diyabetus mellitus, kronik obstruktif akciğer hastalığı, kronik böbrek hastalığı ve hiperlipidemi olup olmaması ile yaş arasında istatistiksel anlamlı fark saptanmadı (Tablo 24).

Tablo 24: Ek hastalıkların varlığı ile yaş arasındaki karşılaştırma

		Yaş		p*
		ORT	SS	
DM	YOK	62,20 ±12,68	61,00	0,058
	VAR	66,02 ±11,32	66,00	
HT	YOK	60,77 ±12,04	60,00	<0,001
	VAR	69,29 ±11,43	69,00	
KOAH	YOK	62,70 ±12,39	61,00	0,070
	VAR	68,20 ±12,40	69,00	
KBY	YOK	62,90 ±12,54	61,50	0,361
	VAR	66,42 ±10,83	66,52	
HL	YOK	63,31 ±12,51	62,50	0,235
	VAR	58,50 ±10,41	56,50	

*: Mann Whitney U Testi



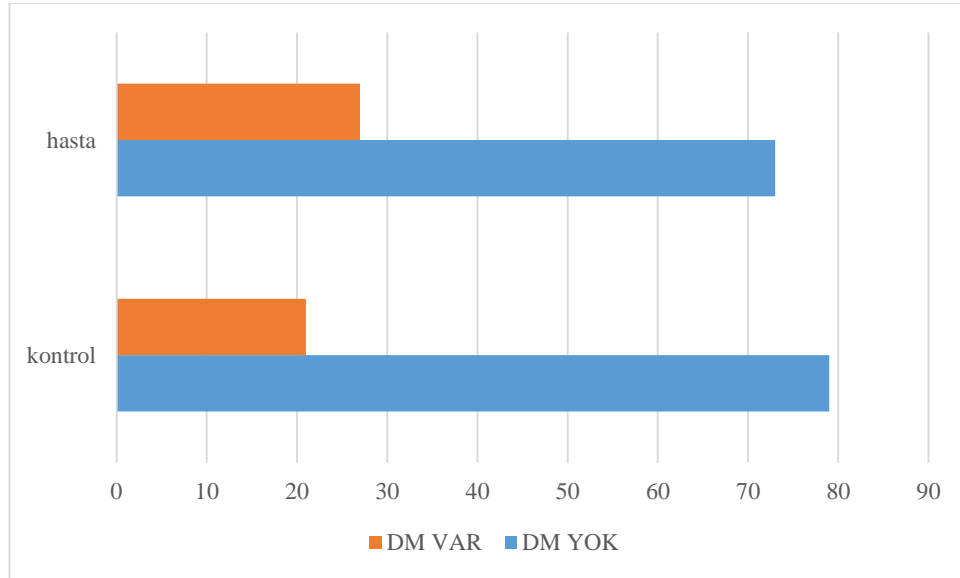
Şekil 8: Yaş ile hipertansiyon grafiği

Hasta ve kontrol grupları ek hastalık varlığına göre karşılaştırıldığında DM ve HL hastalıkları kontrol ve hasta grupları arasında istatistiksel anlamlı farklılık bulunmadı (Şekil 9). HT kontrol grubunda %17 ve akut koroner sendrom grubunda ise %38 oranında tespit edilmiş olup istatistiksel anlamda anlamlıdır (p:0,002) (Şekil 10)(Tablo 25).

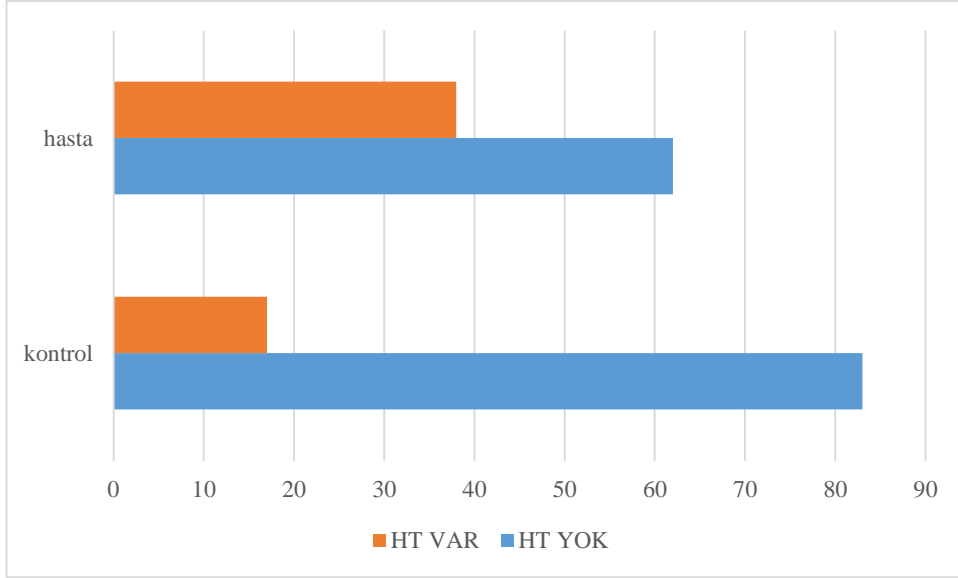
Tablo 25: Ek hastalıkların vaka ve kontrol gruplarında dağılımı

		Kontrol		Hasta		P*
DM	YOK	79	79%	73	73%	0,408
	VAR	21	21%	27	27%	
HT	YOK	83	83%	62	62%	0,002
	VAR	17	17%	38	38%	
HL	YOK	98	98%	94	94%	0,149
	VAR	2	2%	6	6%	

*: Ki-kare testi



Şekil 9: Çalışmadaki hasta ve kontrol grubunda DM dağılımı



Şekil 10: Çalışmadaki hasta ve kontrol grubunda HT dağılımı

Akut koroner sendrom hastaları kendi arasında USAP, NSTEMI ve STEMI olarak tek tek değerlendirildiğinde AST, CRP, CK-MB ve Troponin T düzeylerinin ortalama değerleri bakımından istatistiksel anlamı bir fark vardır. En yüksek AST, CK-MB ve Troponin T ortalaması NSTEMI grubu iken, en düşük CRP değerleri USAP grubunda görülmüştür (Tablo 26).

Tablo 26: Akut koroner sendrom türlerinde miyokardiyal nekroz belirteçleri karşılaştırması

	AKUT KORONER SENDROM									p*
	STEMI			USAP			NSTEMI			
	ORT.	S.S.	MEDYAN	ORT.	S.S.	MEDYAN	ORT.	S.S.	MEDYAN	
AST	33,08	±26,44	24,50	22,11	±14,70	19,00	45,78	±71,27	24,50	0,036
LDH	316,95	±140,71	308,00	280,86	±94,57	275,50	320,72	±134,85	295,50	0,435
CRP	14,15	±46,18	2,14	3,44	±6,34	1,57	14,76	±24,29	4,29	0,002
CK-MB	12,95	±18,77	3,89	2,65	±1,48	2,31	25,28	±51,07	6,94	<0,001
TROP. T	112,75	±204,00	33,45	25,86	±58,48	9,00	243,14	±321,66	83,55	<0,001

*: Kruskal-Wallis Testi

TARTIŞMA

Bu çalışmada akut koroner sendrom tanılı hastalarda peroksizom proliferatör-aktive reseptör alfa ve gama gen polimorfizminin araştırılması ve bulguların güncel literatür verileri ışığında tartışılması amaçlandı. Çalışmamızın iki ana sonucu vardır. Birincisi PPAR-gama gen polimorfizmi ile akut koroner sendrom hastaları arasında önemli bir ilişkinin varlığı gösterilmiştir. PPAR-gama C161T polimorfizmi akut koroner hastalarında CT heterozigotlarda CC homozigota sahip insanlara göre daha fazla saptandı. İkincisi PPAR-alfa L162V geni akut koroner hastaları kontrol grubuyla karşılaştırıldığında V alleli L allele göre daha fazla saptandı.

Koroner arter hastalığına bağlı mortalite ve mobilitenin azaltılmasında önemli olan bir nokta, koroner arter hastalığı riski olan kişilerin tespit edilerek erken korumaya alınmasını sağlamaktır. Fakat koroner arter hastalığı bulunan hastaların %15-19 kadarında sigara, diyabetes mellitus, hipertansiyon ve hiperlipidemi yokken, %50 kadarında sadece bir risk faktörü bulunmaktadır (75). Literatürde PPAR gen polimorfizminin çeşitli kardiyovasküler hastalıkların gelişiminde genetik markır olabileceğini gösteren çalışmalar mevcuttur; ancak bu çalışmalar farklı sonuçlar vermiştir (75-80). Bu nedenle biz de çalışmamızda PPAR-alfa ve gama gen polimorfizmlerinin akut koroner sendrom gelişimindeki rolünü değerlendirmeyi amaçladık. Çalışmamıza katılan akut koroner sendrom hastalarının ortalama yaşı 64 yıldır. Kontrol grubumuzun ortalama yaşının 62,2 olması da iki grubun karşılaştırılmasında doğruluk payını arttırmaktadır. Hasta grubumuzun çoğunun yaş ortalamasının yüksek olması, akut koroner sendrom ve yaş arasındaki ilişkiye dikkat çekmek için bir kez daha vurgulanmalıdır.

Litaratürde daha önce akut koroner sendrom ve/veya KKH ile PPAR-gama C161T gen polimorfizmini araştıran çalışmalar mevcuttur (76, 77). Fakat çıkan sonuçlar birbiriyle uyumlu değildir. Bazı çalışmalarda KKH hastalarında T/T alleli koruyucu olarak bulunurken, AKS grubunda TT alleli risk faktörü olarak bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise hastalar ile kontrol grupları arasında benzer sonuç veren ya da tam tersi T/T'nin KKH açısından risk faktörü olduğu sonuçlar da mevcuttur. Bu farklılıklar çalışmaların küçük gruplarla çalışılması, çalışmaya dahil olma kriterleri ve özellikle etnik çeşitliliğe bağlı olabilir.

Evangelisti ve ark. tarafından İtalyan popülasyonunda 202 akut koroner sendrom tanısı alan ve 295 kontrol grubuyla yapılan çalışmada TT genotipi akut koroner sendrom hastalarında daha fazla görülmüştür. CC ve CT genotipleri arasında anlamlı fark bulunmamıştır (77). Chao ve ark. tarafından Çin popülasyonunda yapılan 50 yaş altındaki akut koroner sendrom tanısı alan 146 hasta ve 146 kontrol grubuyla bir çalışma yapılmıştır. Bu çalışmada TT genotipi akut koroner sendrom hastalarında (%13) kontrol grubuna göre (%5.5) yüksek bulunmuştur. Bu fark CC ve CT genotiplerinde saptanmamıştır (76). Qian ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise 137 akut koroner sendrom hastası, 281 KKH hastası ve 161 kontrol grubu C161T gen polimorfizmi açısından karşılaştırılmıştır. Kontrol grubu ve AKS grubu arasında yapılan karşılaştırmada T alleli bulunan grupta CC homozigot genotiplere göre daha fazla oranda AKS hastası bulunmuştur (OR=1.63, 95% CI 1.00–2.65, P= 0,048). Koroner kalp hastalığı ile kontrol grubu arasında C161T polimorfizmi açısından fark saptanmamıştır (7). Peng ve ark. 150 KKH ve 157 kontrol ile yaptığı çalışmada kronik kalp hastalığı riskini CT genotipli hastalarda daha az CC genotiplerinde daha fazla olarak bulmuşlardır. T veya C alleli açısından anlamlı fark saptanmamışlardır (78). Ülkemizde Yılmaz-Aydoğan ve ark. tarafından 202 KKH ve 105 kontrol ile yapılan çalışmada diyabetus mellitus tanılı KKH hastaları ile kontrol grubu karşılaştırıldığında DM+KKH’ında CC homozigot oranının T alleleline göre daha fazla görüldüğü bulunmuştur. Aynı çalışmada diyabetten bağımsız KKH ile kontrol grubu arasında C161T polimorfizmi açısından fark bulunmamıştır (79). Yine ülkemizde yapılan bir çalışmada KKH’larında CC genotip frekansı kontrol grubuna göre daha yüksek bulunmuştur (80). Bununla birlikte Liu ve arkadaşlarının çalışmasında PPAR gama CC-161 homozigot genotipinin, T-161 allel taşıyıcılarıyla karşılaştırıldığında koroner arter hastalığı riskini artmış olarak bulunmuştur. Yaptıkları çalışmada ek olarak koroner arter hastaları içinde proinflamatuvar sitokinler olan MMP-9 ve TNF-alfa düzeylerinin AKS hastalarında stabil anjina pektoris hastalarına göre daha yüksek düzeyde olduklarını tespit etmişlerdir (81).

Bizim çalışmamızda CC ve CT gen polimorfizmi hastalarda sırasıyla %26 ve %74 bulunurken, kontrol grubunda %93 ve %7 bulundu. Yine C allel frekansı hem kontrol grubunda hem de hastalarda T alleleline göre daha yüksek iken, T alleli; hastalarda kontrol grubuna kıyasla daha sık bulundu (0,37 vs. 0,03).

Örnekleme sayımız önceki çalışmalar ile kıyaslandığında kabul edilebilir büyüklüktedir. Sonuçlarımız Evangelisti ve ark. (77), Chao ve ark. (76) ile Qian ve ark (7) tarafından yapılan çalışmalar ile uyumlu olarak C161T polimorfizminin akut koroner sendrom riskini arttırdığını gösterdi. Liu ve ark. , Peng ve ark., Wan ve ark. ile Zhou ve ark. tarafından yapılan çalışmalar C161T polimorfizminin KKH riskini azaltacağını desteklemektedirler (78, 81-84). C161T polimorfizminin KKH ve Akut koroner sendrom üzerindeki etkilerinin birbirinin zıttı olarak bulunması, PPAR-gamanın pro-inflamatuar mekanizmalar üzerine etkilerinin akut koroner sendromda gelişen plak insitabilitesi ve inflamatuvar mekanizmaları kolaylaştırması olabilir (81, 85, 86). PPAR gama genleri ile PPARG 1,2,3 olarak 3 çeşit mRNA üretilmektedir. C161T polimorfizmi bu 3 genin içinde de yer almaktadır ve bu polimorfizmin etkileri pro-aterojenik veya anti-aterojenik etkiler gibi çok çeşitli olabilir. Bu, T allelinin AKS ve AKS olmayan KKH hastalarındaki farklılığını gösterebilir. Aynı zamanda hastaların daha sonradan da AKS geçirme ihtimali olduğundan AKS ve AKS olmayan KKH hastaları ayrımı net yapılamaz (7).

Akut koroner sendrom çevresel ve genetik etkenlerin etkileşimiyle gelişen kompleks bir hastalık olarak değerlendirilir (87). PPAR-alfa aterosklerotik hastalık gelişiminde rol alabilen nükleer reseptör ailesinin bir üyesidir. PPAR-alfa lipid metabolizması, doku hemostazı ve aterosklerotik plak oluşumunda rol alan inflamatuvar proteinlerin oluşumuyla ilgili genlerin transkripsiyonunda görevli ligand-aktive transkripsiyon faktörüdür (88). PPAR-alfa geni 22. Kromozomun uzun kolunda lokalizedir. PPAR-alfa L162V polimorfizmi 484. genin 5. pozisyonundaki G-C değişimi ile gerçekleşen 162. pozisyonundaki losin-valin değişimiyle karakterizedir.

PPAR-alfa L162V polimorfizmi görülme sıklığı Kafkas popülasyonunda yaklaşık %6 olarak bulunmuştur (89). Framingham çalışmasında L162V polimorfizmi insidansı genel popülasyonda %6,9 bulunmuştur (90). Bizim çalışmamızda PPAR-alfa L162V polimorfizmi kontrol grubunda %13 bulunmuştur.

Literatürde PPAR-alfa L162V polimorfizmini daha önce KKH ve MI hastalarında çalışan çalışmalar mevcuttur. Bazı çalışmalarda L161V polimorfizmi KKH için risk faktörü olarak bulunurken bazı çalışmalarda tam tersi bulunmuştur. Bazı çalışmalarda ise KKH ve AKS üzerine herhangi bir etkisi gözlenmemiştir.

Reinhard ve ark. tarafından 433 MI hastası ve 373 kontrol ile yapılan çalışmada L162V polimorfizmi ile miyokard infarktüsü arasında ilişki bulunmamıştır (91). Skoczynska ve ark. KKH sahip erkeklerde L162V polimorfizmi oranını kontrol grubuna göre daha fazla bulmuşlardır. Koroner aterosklerozu anjiyografi ile doğrulanan hastalarda V alleli kontrol grubuna göre 4 kat fazla bulmuşlardır. PPAR-alfa L162V polimorfizminin ateroskleroz üzerindeki etkilerinin İL-6 seviyesini regüle eden mekanizmalarla ilişkili olduğunu söylemişlerdir (92). Sergeeva ve ark. 414 KKH ve 220 kontrol grubu ile yaptığı çalışmalarda L162V polimorfizmini incelemiştir. PPAR-alfa geni L162V genotipi ve V alleli taşıyıcıları KKH geçirme riskinin 2,21 kat artmış bulmuştur. 45 yaş altında KKH riski ise V alleli taşıyıcılarında 3,88 kat artmış bulmuşlardır (93). Framingham ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise KKH olgularında L162V polimorfizmi kontrol grubundaki popülasyona göre iki kat fazla bulunmuştur (90). Qian ve ark. benzer şekilde L162V polimorfizmlerinde V alleleline sahip olmanın KKH riskini arttırdığına dikkat çekmişlerdir (7).

Diğer çalışmalardan farklı olarak Flavell ve ark. tarafından PPAR alfa gen varyantlarının koroner ateroskleroz ve iskemik kalp hastalığı riski üzerine yaptığı çalışmada L162V polimorfizminin ilişkili olduğu gösterilmiştir. V alleli taşıyıcılarında yaygın ateroskleroz gelişimine L alleli taşıyıcılarına göre daha az rastlamışlardır (94). Doney ve ark. tarafından yapılan çalışmada ise tip 2 dm hastalarında V162 alleli bulunması fatal olmayan miyokard enfarktüsünde azalma ile ilişkili bulmuşlardır (95).

Bazı çalışmalarda ise akut koroner sendrom ile L162V polimorfizmi arasında ilişki gözlenmemiştir. Reinhard ve ark. tarafından 2008 yılında yapılan çalışmada L162V polimorfizmi ve miyokardiyal infarktüs arasında ilişki olmadığını bulmuşlardır (96). Yine Skogsberg ve ark. tarafından yapılan çalışmada 162V alleli ile kontrol grubu karşılaştırmasında, KKH riski üzerine herhangi bir etki bulmamışlardır (97). Benzer şekilde Lacquemant ve ark.ları ise, tip 2 diyabetli 209 hastada polimorfizmin KKH ile ilişkisini gözlememişlerdir (98).

Yaptığımız çalışmamızda PPAR-alfa L162V polimorfizmi açısından değerlendirildiğinde akut koroner sendrom hasta grubunda %58 L/L, %23 L/V ve %19 V/V genotipi bulunmuş, kontrol grubunda %73 L/L ve %27 L/V genotipi bulunmuştur. İki grup karşılaştırıldığında akut koroner sendrom hastalarında V alleli istatistiksel anlamla yüksek görülmektedir. Literatürde farklı sonuçların çıkmasının nedeni

hastaların çalışmaya dahil edilme kriterleri, örneklem grubunun heterojen olmasından kaynaklanmış olabilir. Örneğin bazı çalışmalarda koroner kalp hastaları dahil edilmişken bazılarında koroner ateroskleroz hastaları dahil edilmiştir. Hastaların kliniğinin stabil anjina, unstabil anjina vb. olması; koroner anjiyografiyle doğrulanmış-doğrulanmamış damar hastalığı olması gibi dahil edilme kriterlerini ve böylece çalışma sonuçlarını etkilemiş olabilir. Bu farklılıklar ayrıca çalışma gruplarının diyabet, hipertansiyon, kolesterol seviyeleri gibi AKS fizyopatolojisini etkileyebilecek diğer klinik tabloların heterojen dağılmasından kaynaklı olabilir. Belki de gen polimorfizmi tek başına değil de diğer risk faktörlerinin varlığında daha farklı etki gösteriyor olabilir. Bizim çalışmamızda da PPAR-alfa L162V polimorfizmleri ek hastalıklara göre incelendiğinde V alleleline sahip insanlarda DM görülme olasılığı istatistiksel olarak fazla bulunmuştur. PPAR-gama polimorfizmi ile ek hastalıkların karşılaştırmasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır.

Akut koroner sendrom çeşidi bakımından çalışmaya katılan hastalar %40 STEMI, %28 NSTEMI ve %32 USAP oranlarında bulunmaktadır. Hochman ve ark. yaptığı çalışmada %36 STEMI, %30 NSTEMI ve %33 USAP oranları bulunmuş olup çalışmamızla uyumludur (99).

Çalışmamızdaki hasta grubunun cinsiyet dağılımlarına bakıldığında 100 hastanın 75'inin erkek (%75), 25'inin kadın (%25) olduğu ve erkek sayısının kadın sayısının neredeyse 2 katı olduğu görülmektedir. Avrupa ve Akdenizde yapılan bir çalışmada 3004 kişiden oluşan STEMI grubundaki hastaların %74'ü ve 3063 kişiden oluşan NSTEMI ve USAP hastalarından oluşan grubun %67'si erkektir. Bu değerler, çalışmamızda elde edilen oranlarla benzerlik göstermektedir (100). Çalışmamızdaki populasyonun cinsiyet dağılımı, erkek cinsiyetin akut koroner sendrom için önemli bir risk faktörü olduğunu hatırlatmaktadır.

Akut koroner sendromun risk faktörlerinden olan diyabet mellitus için dünya çapında 52 ülkede AKS risk faktörlerinin değerlendirildiği INTERHEART 55 çalışması verilerine bakıldığında, AKS hastalarında DM prevalansının erkeklerde %16, kadınlarda %26 olduğu görülmektedir (101). Bizim çalışmamızda tüm hastalarda diyabet prevalansı %24; hasta grubunda %27, kontrol grubunda %21 olup yüksek oranlardadır. 2013 yılında yapılan TEKHARF taramasında yıllar içinde (1998-2012 yılları arasında) Türk toplumunun genelinde, diyabet prevalansının %7,4'ten %18,4'e

yükseldiği yani yılda %5 gibi endişe verici oranlarda arttığı gözlemlenmiştir (102). Bizim çalışmamızda da DM prevalansında benzer sonuçlar bulunmuştur.

Çalışmaya dahil edilen hastalardaki en önemli ve sık görülen risk faktörü hipertansiyondur (%27.5). Akut koroner sendrom hastalarının %38'i ve kontrol grubunun %17'si hipertansiyon öyküsü bulunan hastalardır. INTERHEART çalışmasında bulunan HT prevalansı KAH olan hastalarda %38 iken erkeklerde %35, kadınlarda %53'tür (101). Çalışmamızdaki hasta grubunda %38 olan HT oranı literatür ile uyumludur.

LDL kolesterol, primer lipid risk faktörüdür ancak diğer lipid parametreleri de, LDL-kolesterol seviyeleri yüksek olan veya olmayan hastalarda KAH riskini artırır. Çalışmamızda hasta ve kontrol grupları lipid profili açısından karşılaştırılmıştır. Hasta ve kontrol gruplarında HDL-kolesterol ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı derecede farklılık bulunmuştur. HDL-kolesterol ortalaması 40,16 mg/dl ile hasta grubunda daha düşüktür. LDL-kolesterol, VLDL-kolesterol, trigliserit ve total kolesterol açısından hasta ve kontrol gruplarında anlamlı farklılık saptanmamıştır. Ayrıca değinmek gerekir ki LDL-kolesterol ortalaması hasta grubunda 104.21 mg/dl çıkmıştır. Bu değer çok yüksek olmasa bile, yüksek riskli hasta grubunda LDL-kolesterolün hedef değeri <70mg/dl olduğu düşünüldüğünde, popülasyondaki çoğu hastamızın tedavi endikasyonu içinde bulunduğu göze çarpmaktadır.

Çalışmamızdaki hastalarımızın hemoglobin değerlerinin düşük olmadığı ve hasta ile kontrol grupları arasında da istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık bulunmadığı görülmektedir. Fakat yaş artışıyla birlikte hastalarda ortalama hemoglobinde düşüş görülmektedir ve bu durum literatürle uyumlu olarak bulunmuştur. Anemi, AKS hastalarında kısa ve uzun dönem prognozunda önemli bir faktördür. Aneminin zararlı etkileri akut koroner sendrom sırasında gelişen taşikardiye bağlı miyokardın oksijen ihtiyacında ve kompensatuar atım hacminde artmayla birlikte oksijen sunumunda yetersiz kalmasıyla ilişkilidir (103).

Suzuki ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada koroner plakların boyutu ile CRP ile arasında doğrusal bir ilişki olduğu tespit edilmiştir (104). Bunun sebebi, koroner arter hastalığı ciddiyeti ile sistemik inflamasyon arasındaki ilişkidir. Serum hsCRP ile ateroskleroz ciddiyeti arasında pozitif korelasyon mevcuttur (105). Bizim

çalışmamızda da AKS hastalarındaki CRP değerleri normal değerın üzerinde bulunmuştur. Fakat kontrol grubu ve hasta grubu arasında CRP değerleri açısından istatistiksel anlamlı farklılık saptanmamıştır.

Hastaların kanlarında ölçülen CK-MB ve troponin T düzeyleri ile miyokard nekrozunun diğer belirteçleri olan AST ve LDH değerleri ortalamaları normal değerlerden yüksek bulunmuştur. Hasta ve kontrol grubu karşılaştırılmasında CK-MB ve troponin T düzeyleri ile LDH değerleri hasta grubunda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Akut koroner sendromlar kendi arasında değerlendirildiğinde AST, CK-MB ile Troponin T değerleri NSTEMI grubunda en yüksek bulunurken; STEMI grubunda da USAP grubuna göre daha yüksek bulunmuştur. STEMI ve NSTEMI olgularında USAP grubuna göre miyokard nekrozunun daha fazla olması bu hastalarda neden daha yüksek değerler çıktığını açıklayabilir (106).

SONUÇLAR

1. Genetik faktörler, AKS gelişiminde önemli bir risk faktörü olup üzerinde daha fazla durulması gerekmektedir
2. Çalışmamıza katılan AKS hastalarının ortalama yaşı 64'tür
3. STEMI, NSTEMI ve USAP hasta oranları sırasıyla %40, %28 ve %32 bulundu.
4. Hasta grubunda CK-MB, Troponin T, LDH ve WBC değerleri kontrol grubuna kıyasla daha yüksek; HDL değerleri daha düşük bulundu.
5. PPAR-gama C161T polimorfizmi açısından AKS grubunda C/C homozigot ve C/T heterozigot oranları sırasıyla %26 ve %74 iken kontrol grubunda sırasıyla %93 ve %7 saptandı.
6. PPAR-alfa L162V polimorfizmi açısından AKS grubunda L/L homozigot, L/V heterozigot ve V/V homozigot oranları sırasıyla %58, %23 ve %19 bulunmuş; kontrol grubunda ise %73 L/L homozigot ve %27 L/V heterozigot saptanmış V/V homozigot saptanmamıştır.
7. C allel frekansı hem kontrol grubunda hemde hastalarda T alleleline göre daha yüksek iken, T alleli hastalarda kontrol grubuna göre daha sık saptandı (0,37 ve 0,03).
8. L allel frekansı hem kontrol grubunda hemde hastalarda V alleleline göre daha yüksek iken, V alleli hastalarda kontrol grubuna göre daha sık saptandı (0,30 ve 0,13).
9. Genel olarak çalışmamızdaki bulgular literatür ile uyumlu bulundu ve sonuçlarımızın AKS gelişiminde PPAR alfa ve gama gen polimorfizminin rolünü değerlendirmede faydalı olacağı ve ileride yapılacak çalışmalar için yol gösterici olacağını düşünmekteyiz. Bu konuda kohort dizayndaki çalışmalar ile AKS gelişiminde gen polimorfizmlerinin değerlendirildiği çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKLAR

1. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med.* 1999 Jan 14;340(2):115-26.
2. Berger J, Moller DE. The mechanisms of action of PPARs. *Annu Rev Med.* 2002;53:409-35
3. Blaschke F, Takata Y, Caglayan E, Law RE, Hsueh WA. Obesity, peroxisome proliferator-activated receptor, and atherosclerosis in type 2 diabetes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Jan;26(1):28-40.
4. Duval C, Chinetti G, Trottein F, Fruchart JC, Staels B. The role of PPARs in atherosclerosis. *Trends Mol Med.* 2002 Sep;8(9):422-30.
5. Marx N, Sukhova G, Murphy C, Libby P, Plutzky J. Macrophages in human atheroma contain PPARgamma: differentiation-dependent peroxisomal proliferator-activated receptor gamma(PPARgamma) expression and reduction of MMP-9 activity through PPARgamma activation in mononuclear phagocytes in vitro. *Am J Pathol.* 1998 Jul;153(1):17-23.
6. Francis GA, Annicotte JS, Auwerx J. PPAR-alpha effects on the heart and other vascular tissues. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003 Jul;285(1):H1-9.
7. Qian Y, Li P, Zhang J, Shi Y, Chen K, Yang J, et al. Association between peroxisome proliferator-activated receptor-alpha, delta, and gamma polymorphisms and risk of coronary heart disease: A case-control study and meta-analysis. *Medicine (Baltimore).* 2016 Aug;95(32):e4299.
8. Overbaugh KJ. Acute coronary syndrome. *Am J Nurs.* 2009 May;109(5):42-52; quiz 53.
9. Simons, Michael, J. Alpert, and C. Cannon. "Acute coronary syndrome: Terminology and classification." *UpToDate.* com (2020).
10. Thygesen KA, Alpert JS. The definitions of acute coronary syndrome, myocardial infarction, and unstable angina. *Curr Cardiol Rep.* 2001 Jul;3(4):268-72.
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, White HD; Executive Group on behalf of the Joint European Society of Cardiology

(ESC)/American College of Cardiology (ACC)/American Heart Association (AHA)/World Heart Federation (WHF) Task Force for the Universal Definition of Myocardial Infarction. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *J Am Coll Cardiol*.

12. Achar SA, Kundu S, Norcross WA. Diagnosis of acute coronary syndrome. *Am Fam Physician*. 2005 Jul 1;72(1):119-26.

13. Weil BR, Young RF, Shen X, Suzuki G, Qu J, Malhotra S, Canty JM Jr. Brief Myocardial Ischemia Produces Cardiac Troponin I Release and Focal Myocyte Apoptosis in the Absence of Pathological Infarction in Swine. *JACC Basic Transl Sci*. 2017 Apr;2(2):105-114.

14. Anderson JL, Morrow DA. Acute Myocardial Infarction. *N Engl J Med*. 2017 May 25;376(21):2053-2064.

15. Grech ED, Ramsdale DR. Acute coronary syndrome: unstable angina and non-ST segment elevation myocardial infarction. *BMJ*. 2003 Jun 7;326(7401):1259-61.

16. Basic Pathology. Kumar, Cotran, Robbins Türkçesi, Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2000; 283-289.

17. Peterson ED, Roe MT, Mulgund J, DeLong ER, Lytle BL, Brindis RG, et al. Association between hospital process performance and outcomes among patients with acute coronary syndromes. *JAMA*. 2006 Apr 26;295(16):1912-20.

18. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation*. 1998 Mar 24;97(11):1095-102.

19. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Decline in deaths from heart disease and stroke--United States, 1900-1999. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 1999 Aug 6;48(30):649-56.

20. Manninen V, Huttunen JK, Heinonen OP, Tenkanen L, Frick MH. Relation between baseline lipid and lipoprotein values and the incidence of coronary heart disease in the Helsinki Heart Study. *Am J Cardiol*. 1989 May 2;63(16):42H-47H.

21. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019 Mar 5;139(10):e56-e528.

22. Reis SE, Holubkov R, Conrad Smith AJ, Kelsey SF, Sharaf BL, Reichek N, et al. Coronary microvascular dysfunction is highly prevalent in women with chest pain in the absence of coronary artery disease: results from the NHLBI WISE study. *Am Heart J*. 2001 May;141(5):735-41.

23. Han SH, Bae JH, Holmes DR Jr, Lennon RJ, Eeckhout E, Barsness GW, et al. Sex differences in atheroma burden and endothelial function in patients with early coronary atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2008 Jun;29(11):1359-69.

24. Onat, A., Sansoy, V., Soydan, İ., Tokgözoğlu, L., Adalet, K. (2003). TEKHARF, oniki yıllık izleme deneyimine göre Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. İstanbul Türkiye, 12-4.

25. Onat, A., Yüksel, M., Köroğlu, B., Gümrükçüoğlu, H. A., Aydın, M., Çakmak, H. A., et al (2013). TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. *Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi*, 41(5), 373-378.

26. Türkiye Kalp ve Damar Hastalıkları Önleme ve Kontrol Programı (2010-2014). Ankara: Sağlık Bakanlığı.

27. Manson JE, Tosteson H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Engl J Med*. 1992 May 21;326(21):1406-16.

28. Hennekens CH. Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation*. 1998 Mar 24;97(11):1095-102.

29. Fuster, V., & Verstraete, M. (1992). *Thrombosis in cardiovascular disorders*. WB Saunders Company.

30. Ridker PM, Hennekens CH. Hemostatic risk factors for coronary heart disease. *Circulation*. 1991 Mar;83(3):1098-100.
31. Sabatine, M. S., & Cannon, C. P. (2012). Approach to the patient with chest pain. In: Braunwald's Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine. 9th ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 1076-86.
32. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE Jr, Ganiats TG, Holmes DR Jr, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2014 Dec 23;64(24):e139-e228.
33. Ibáñez B, Heusch G, Ovize M, Van de Werf F. Evolving therapies for myocardial ischemia/reperfusion injury. *J Am Coll Cardiol*. 2015 Apr 14;65(14):1454-71.
34. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *Eur Heart J*. 2016 Apr 21;37(16):1268-83.
35. Libby P. Mechanisms of acute coronary syndromes and their implications for therapy. *N Engl J Med*. 2013 May 23;368(21):2004-13.
36. Hoffmann U, Brady TJ, Muller J. Cardiology patient page. Use of new imaging techniques to screen for coronary artery disease. *Circulation*. 2003 Aug 26;108(8):e50-3.
37. Arbab-Zadeh A, Nakano M, Virmani R, Fuster V. Acute coronary events. *Circulation*. 2012 Mar 6;125(9):1147-56.
38. Kültürsay, H. (2001). Koroner kalp hastalığı primer ve sekonder korunma. *Argos Matbaacılık*, 4(29), 113-190. .
39. Öngen, Z. Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. *Türkiye Klinikleri J Int Med Sci*, 2006, 2.7: 1-9.
40. Holvoet P, Collen D. Oxidation of low density lipoproteins in the pathogenesis of atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 1998 Apr;137 Suppl:S33-8.

41. Tontonoz P, Nagy L, Alvarez JG, Thomazy VA, Evans RM. PPAR γ promotes monocyte/macrophage differentiation and uptake of oxidized LDL. *Cell*. 1998 Apr 17;93(2):241-52.
42. Glass CK, Witztum JL. Atherosclerosis. the road ahead. *Cell*. 2001 Feb 23;104(4):503-16.
43. Hamm, C. W., Heeschen, C., Falk, E., & Fox, K. A. (2006). Acute coronary syndromes: pathophysiology diagnosis and risk stratification. In *The ESC Textbook of Cardiovascular Medicine* 333–366
44. Desvergne B, Wahli W. Peroxisome proliferator-activated receptors: nuclear control of metabolism. *Endocr Rev*. 1999 Oct;20(5):649-88.
45. Fontaine, C., Duval, C., Barbier, O., Chinetti, G., Fruchart, J. C., & Staels, B. (2003). PPARs and atherosclerosis. *Advances in Molecular and Cell Biology*, 33, 543-560.
46. Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part I: PPAR- α . *Future Cardiol*. 2017 May;13(3):259-278.
47. Aydoğan, H. Y., Kurt, Ö., Kurnaz, Ö., Teker, B. A., & Küçük hüseyin, Ö. (2013). Koroner kalp hastalığında peroksizom proliferatör-aktif reseptör (PPAR) izoformları. *Turkish Journal of Biochemistry/Turk Biyokimya Dergisi*, 38(4).
48. Han L, Shen WJ, Bittner S, Kraemer FB, Azhar S. PPARs: regulators of metabolism and as therapeutic targets in cardiovascular disease. Part II: PPAR- β/δ and PPAR- γ . *Future Cardiol*. 2017 May;13(3):279-296.
49. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando G, Prando MD, Mafirci A, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA*. 1999 Feb 24;281(8):707-13.
50. Hackett D, Davies G, Chierchia S, Maseri A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction. Value of combined thrombolytic and vasodilator therapy. *N Engl J Med*. 1987 Oct 22;317(17):1055-9.

51. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2011 Dec;32(23):2999-3054.

52. Yan AT, Jong P, Yan RT, Tan M, Fitchett D, Chow CM, et al. Clinical trial--derived risk model may not generalize to real-world patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J*. 2004 Dec;148(6):1020-7.

53. de Araújo Gonçalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J*. 2005 May;26(9):865-72.

54. Antman EM, Cohen M, Bernink PJ, McCabe CH, Horacek T, Papuchis G, et al. The TIMI risk score for unstable angina/non-ST elevation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA*. 2000 Aug 16;284(7):835-42.

55. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, Vicari R, Frey MJ, Lakkis N, et al. Comparison of early invasive and conservative strategies in patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med*. 2001 Jun 21;344(25):1879-87.

56. Eggers KM, Kempf T, Venge P, Wallentin L, Wollert KC, Lindahl B. Improving long-term risk prediction in patients with acute chest pain: the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk score is enhanced by selected nonnecrosis biomarkers. *Am Heart J* 2010; 160: 88–94.

57. Montalescot G, Sechtem U, Achenbach S, Andreotti F, Arden C, Budaj A, et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2013 Oct;34(38):2949-3003.

58. Llevadot J, Giugliano RP, Antman EM. Bolus fibrinolytic therapy in acute myocardial infarction. *JAMA*. 2001 Jul 25;286(4):442-9.

59. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. *Lancet*. 1994 Feb 5;343(8893):311-22. Erratum in: *Lancet* 1994 Mar 19;343(8899):742.

60. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation*. 2003 Dec 9;108(23):2851-6.

61. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS 7): a randomised factorial trial. *Lancet*. 2010 Oct 9;376(9748):1233-43.

62. . Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2008 Dec;29(23):2909-45.

63. Giraldez RR, Nicolau JC, Corbalan R, Gurfinkel EP, Juarez U, Lopez-Sendon J, et al. Enoxaparin is superior to unfractionated heparin in patients with ST elevation myocardial infarction undergoing fibrinolysis regardless of the choice of lytic: an ExTRACT-TIMI 25 analysis. *Eur Heart J*. 2007 Jul;28(13):1566-73.

64. Yusuf S, Mehta SR, Chrolavicius S, Afzal R, Pogue J, Granger CB, et al. Effects of fondaparinux on mortality and reinfarction in patients with acute ST-segment elevation myocardial infarction: the OASIS-6 randomized trial. *JAMA*. 2006 Apr 5;295(13):1519-30.

65. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet*. 2005 Nov 5;366(9497):1622-32.

66. Lilly, L. S., & Braunwald, E. (2012). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine (Vol. 2). Elsevier Health Sciences, p.1259-1260.

67. Lilly, L. S., & Braunwald, E. (2012). Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine (Vol. 2). Elsevier Health Sciences, p.1263.

68. Poole-Wilson PA, Lubsen J, Kirwan BA, van Dalen FJ, Wagener G, Danchin N, et al. Effect of long-acting nifedipine on mortality and cardiovascular morbidity in patients with stable angina requiring treatment (ACTION trial): randomised controlled trial. *Lancet*. 2004 Sep 4-10;364(9437):849-57.

69. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction--executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients With Acute Myocardial Infarction). *Circulation*. 2004 Aug 3;110(5):588-636.

70. 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;32(14):1769-818.

71. Solak M, Bağcı H, Şengil AZ, Öztaş S. Moleküler Genetik ve Rekombinant DNA Teknolojisi. 1. Baskı, Ankara: Uyum Ajans, 2000.

72. Temizkan G, Arda N. Moleküler Biyolojide Kullanılan Yöntemler. 2. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri Ltd. Şti. 2004.

73. Baykal Y, Özet A, Güran Ş, Özet G. P53 ve Onkogenezdaki Rolü. *Türk Hematoloji-Onkoloji Dergisi*,1996; 6(2):111-115.

74. Akar N. Klinik Moleküler Patoloji'ye Giriş. 2. Baskı, Antıp A.Ş. Tıp Kitapları ve Bilimsel Yayınları, 1999: 167-230.

75. Khot UN, Khot MB, Bajzer CT, Sapp SK, Ohman EM, Brener SJ, et al. Prevalence of conventional risk factors in patients with coronary heart disease. *JAMA*. 2003 Aug 20;290(7):898-904.
76. Chao TH, Li YH, Chen JH, Wu HL, Shi GY, Liu PY, et al. The 161TT genotype in the exon 6 of the peroxisome-proliferator-activated receptor gamma gene is associated with premature acute myocardial infarction and increased lipid peroxidation in habitual heavy smokers. *Clin Sci (Lond)*. 2004 Nov;107(5):461-6.
77. Evangelisti L, Attanasio M, Lucarini L, Sofi F, Marcucci R, Giglioli C, et al. PPARgamma promoter polymorphisms and acute coronary syndrome. *Atherosclerosis*. 2009 Jul;205(1):186-91.
78. Peng DQ, Zhao SP, Nie S, Li J. Gene-gene interaction of PPARgamma and ApoE affects coronary heart disease risk. *Int J Cardiol*. 2003 Dec;92(2-3):257-63.
79. Yilmaz-Aydogan H, Kurnaz O, Kurt O, Akadam-Teker B, Kucukhuseyin O, Tekeli A, Isbir T. Effects of the PPARG P12A and C161T gene variants on serum lipids in coronary heart disease patients with and without Type 2 diabetes. *Mol Cell Biochem*. 2011 Dec;358(1-2):355-63.
80. Kanca, D, Tokat, B, Bugra, Z, Görmüş, U, Öztürk, O, & Yilmaz-Aydogan, H. "Koroner Kalp Hastalarında PPARG ve PPAR-B/D Gen Varyasyonlarının Serum LDL Alt-fraksiyonlarına Etkilerinin İncelenmesi/Study on the Effects of PPARG and PPAR-B/D Gene Variations on Serum LDL Subfractions in Patients with Coronary Heart Disease." *Türkiye Klinikleri. Tıp Bilimleri Dergisi* 37.1 (2017): 1.
81. Liu Y, Yuan Z, Liu Y, Zhang J, Yin P, Wang D et al. PPARgamma gene C161T substitution is associated with reduced risk of coronary artery disease and decreased proinflammatory cytokine expression. *Am Heart J*. 2007 Oct;154(4):718-24.
82. Wan J, Xiong S, Chao S, Xiao J, Ma Y, Wang J, Roy S. PPARgamma gene C161T substitution alters lipid profile in Chinese patients with coronary artery disease and type 2 diabetes mellitus. *Cardiovasc Diabetol*. 2010 Mar 24;9:13.

83. Wang XL, Oosterhof J, Duarte N. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma C161-->T polymorphism and coronary artery disease. *Cardiovasc Res.* 1999 Dec;44(3):588-94.
84. Zhou X, Chen J, Xu W. Association between C1431T polymorphism in peroxisome proliferator-activated receptor- γ gene and coronary artery disease in Chinese Han population. *Mol Biol Rep.* 2012 Feb;39(2):1863-8.
85. Meirhaeghe A, Fajas L, Helbecque N, Cottel D, Lebel P, Dallongeville J, et al. A genetic polymorphism of the peroxisome proliferator-activated receptor gamma gene influences plasma leptin levels in obese humans. *Hum Mol Genet.* 1998 Mar;7(3):435-40.
86. Söderberg S, Ahrén B, Jansson JH, Johnson O, Hallmans G, Asplund K, Olsson T. Leptin is associated with increased risk of myocardial infarction. *J Intern Med.* 1999 Oct;246(4):409-18.
87. Marenberg ME, Risch N, Berkman LF, Floderus B, de Faire U. Genetic susceptibility to death from coronary heart disease in a study of twins. *N Engl J Med.* 1994 Apr 14;330(15):1041-6.
88. Fruchart JC, Duriez P, Staels B. Peroxisome proliferator-activated receptor-alpha activators regulate genes governing lipoprotein metabolism, vascular inflammation and atherosclerosis. *Curr Opin Lipidol.* 1999 Jun;10(3):245-57.
89. Evans D, Aberle J, Wendt D, Wolf A, Beisiegel U, Mann WA. A polymorphism, L162V, in the peroxisome proliferator-activated receptor alpha (PPARalpha) gene is associated with lower body mass index in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Mol Med (Berl).* 2001 May;79(4):198-204.
90. Tai ES, Corella D, Demissie S, Cupples LA, Coltell O, Schaefer EJ, et al. Polyunsaturated fatty acids interact with the PPARA-L162V polymorphism to affect plasma triglyceride and apolipoprotein C-III concentrations in the Framingham Heart Study. *J Nutr.* 2005 Mar;135(3):397-403.
91. Reinhard W, Stark K, Sedlacek K, Fischer M, Baessler A, Neureuther K, et al. Association between PPARalpha gene polymorphisms and myocardial infarction. *Clin Sci (Lond).* 2008 Nov;115(10):301-8.

92. Skoczynska A, Dobosz T, Poreba R, Turczyn B, Derkacz A, Zoledziewska M, et al. The dependence of serum interleukin-6 level on PPAR-alpha polymorphism in men with coronary atherosclerosis. *Eur J Intern Med.* 2005 Nov;16(7):501-6.
93. Sergeeva, E. G., Berkovich, O. A., Ionova, Z. I., Zaraisky, M. I., & Baranova, E. I. L162v Polymorphism of Par-A gene, A603g polymorphism of tissue factor gene and risk of coronary heart disease in Russian population. *Journal of Bioinformatics and Diabetes*, 2019, 1.4: 1
94. Flavell DM, Jamshidi Y, Hawe E, Pineda Torra I, Taskinen MR, Frick MH, et al. Peroxisome proliferator-activated receptor alpha gene variants influence progression of coronary atherosclerosis and risk of coronary artery disease. *Circulation.* 2002 Mar 26;105(12):1440-5.
95. Doney AS, Fischer B, Lee SP, Morris AD, Leese G, Palmer CN. Association of common variation in the PPARA gene with incident myocardial infarction in individuals with type 2 diabetes: a Go-DARTS study. *Nucl Recept.* 2005 Nov 25;3:4.
96. Reinhard W, Stark K, Sedlacek K, Fischer M, Baessler A, Neureuther K, et al. Association between PPARalpha gene polymorphisms and myocardial infarction. *Clin Sci (Lond).* 2008 Nov;115(10):301-8.
97. Skogsberg J, McMahon AD, Karpe F, Hamsten A, Packard CJ, Ehrenborg E. Peroxisome proliferator activated receptor delta genotype in relation to cardiovascular risk factors and risk of coronary heart disease in hypercholesterolaemic men. *J Intern Med.* 2003 Dec;254(6):597-604.
98. Lacquemant C, Lepretre F, Pineda Torra I, Manraj M, Charpentier G, Ruiz J et al. Mutation screening of the PPARalpha gene in type 2 diabetes associated with coronary heart disease. *Diabetes Metab.* 2000 Nov;26(5):393-401.
99. Hochman JS, Tamis JE, Thompson TD, Weaver WD, White HD, Van de Werf F, et al. Sex, clinical presentation, and outcome in patients with acute coronary syndromes. Global Use of Strategies to Open Occluded Coronary Arteries in Acute Coronary Syndromes IIb Investigators. *N Engl J Med.* 1999 Jul 22;341(4):226-32.

100. Mandelzweig L, Battler A, Boyko V, Bueno H, Danchin N, Filippatos G, et al. The second Euro Heart Survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004. *Eur Heart J*. 2006 Oct;27(19):2285-93.

101. 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*. 2004 Sep 11-17;364(9438):937-52.

102. Onat A, Cakır H, Karadeniz Y, Dönmez I, Karagöz A, Yüksel M, Can G. TEKHARF 2013 taraması ve diyabet prevalansında hızlı artış. *Türk Kardiyol Dern Ars*. 2014 Sep;42(6):511-6.

103. Bassand JP. Impact of anaemia, bleeding, and transfusions in acute coronary syndromes: a shift in the paradigm. *Eur Heart J*. 2007 Jun;28(11):1273-4.

104. Suzuki M, Saito M, Nagai T, Saeki H, Kazatani Y. Systemic versus coronary levels of inflammation in acute coronary syndromes. *Angiology*. 2006 Aug-Sep;57(4):459-63.

105. Koenig W. High-sensitivity C-reactive protein and atherosclerotic disease: from improved risk prediction to risk-guided therapy. *Int J Cardiol*. 2013 Oct 15;168(6):5126-34.

106. Nagesh CM, Roy A. Role of biomarkers in risk stratification of acute coronary syndrome. *Indian J Med Res*. 2010 Nov;132(5):627-33.