

**T.C.  
FIRAT ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ST ELEVASYONLU AKUT MİYOKART İNFARKTÜSLÜ  
HASTALARDA SERUM HSP70 DÜZEYLERİNİN  
TANIDAKİ YERİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Fethi YILDIZ**

**TEZ DANIŞMANI  
Yrd. Doç Dr. Mustafa YILDIZ**

**ELAZIĞ  
2012**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

\_\_\_\_\_  
Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

**Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı**

Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç Dr. Mustafa YILDIZ \_\_\_\_\_

**Danışman**

### Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_  
..... \_\_\_\_\_

## TEŞEKKÜR

Acil Tıp asistanlığım boyunca eğitimimde ve tezimin yazım aşamasında katkıları olan Anabilim Dalı BaŐkanımız Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILDIZ'a, eğitimime katkıları bulunan Yrd. Doç. Dr. M. Nuri BOZDEMİR ve Dr. İsa KILIÇASLAN'a, biyokimyasal parametrelerin değerlendirilmesinde katkılarından dolayı Prof. Dr. Nevin İLHAN'a

Beraber çalıŐtıđım araştırma görevlisi arkadaşlarıma, hemŐire ve diğer hastane personeline;

Hayatım boyunca bana destek veren ve her Őeyimi borçlu olduğum aileme, varlıklarıyla hayatıma anlam katan biricik kızlarıma ve hiçbir zaman desteğini, yardımlarını ve sevgisini eksik etmeyen eŐime

...teŐekkürlerimi sunuyorum

## ÖZET

Elektrokardiografide ST elevasyonlu akut miyokart infarktüsü (STEMI) tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en başta gelen nedenleri arasında ilk sıralarda yer alıp tüm korunma çabalarına rağmen sıklığında artış olan ciddi bir sağlık sorunu haline gelmiştir. Bu nedenle STEMI’da erken tanı ve risk değerlendirilmesi konuları büyük önem taşımaktadır.

Bizde çalışmamızda STEMI ile acil servisimize başvuran hastalarda HSP70 düzeyi ile kardiyak markırlar arasındaki ilişkiyi ve hastalık sürecinde HSP70 düzeyindeki değişiklikleri saptamayı amaçladık.

Yaptığımız prospektif çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvuran EKG’ sinde en az ardışık 2 derivasyonda 0.1mV ST segment yükselmesi olan 40 yaş üstü 50 hasta dahil edildi ve altta yatan komorbid hastalığı olmayan 50 kişiden kontrol grubu oluşturuldu. Hastaların başvuru anındaki HSP70 düzeyleri ve kardiyak markır düzey ölçümleri için kan örnekleri alındı ve 3 gün sonrada hastalardan kontrol serum HSP70 düzeyleri için kan örnekleri alınarak elde edilen bulguların istatistiksel analizi yapıldı.

Çalışmamızda hastaların 3. gün HSP70 düzeylerinin geliş düzeyine göre anlamlı derecede yüksek olduğu tespit edildi (sırasıyla 761.433-575.905pg/ml) ( $p<0.05$ ). Hastaların başvuru anındaki HSP70 düzeyleri de kontrol grubuna göre yüksekti (sırasıyla 575.905-381.544) fakat istatistiksel olarak anlamlı bulunamadı ( $p>0.05$ ).

Yaptığımız çalışmayı destekleyen daha öncede AKS HSP70 ilişkisini gösteren çalışmalar yapılmış olup benzer sonuçlar elde edilmiştir. Bu konuda daha fazla araştırma yapılması gerektiğine inanmaktayız.

**Anahtar kelimeler:** Akut koroner sendrom, STEMI, HSP70.

## ABSTRACT

### THE ROLE SERUME HSP70 LEVELS AT DIAGNOSIS OF PATIENTS WITH ST ELEVATED MYOCART INFARCTION

Acute myocardial infarction with ST elevation (STEMI) is the leading cause of morbidity and mortality all over the world in the first place; despite efforts to take all the protection, it becomes a serious health problem with increased frequency. Therefore, early diagnosis and risk assessment issues about STEMI is of great importance.

We study, the relationship between the level of HSP70 and cardiac markirs. We aimed to determine the disease process within HSP70 changes levels who admitted to our emergency department with STEMI.

Our prospective study presented who were admitted to Firat University Medical School Hospital Emergency Department with the ECG derivation at least 0.1 mV ST segment elevation in 2 consecutive derivation. Fifty patients were included above 40 years of age and control group consisted of 50 people who have no underlying comorbid disease. Blood samples were collected for measurement of serum HSP70 and cardiac markir levels in the patients at admission, and 3 days later blood samples were collected to the patients The findings level analyzed statistically.

In our study, HSP70 were found to be significantly higher in the third day patients than the level of incidence (761.433-575.905 pg / ml) ( $p < 0.05$ ). HSP70 levels were also higher than control group patients at admission (575.905-381.544), but found no statistically significant ( $p > 0.05$ ).

We found that 3rd day patients with STEMI seeing a high levels of HSP70 in follow-up study. ACS has previously been correlated with HSP70, similar results were obtained. We believe that more research needs to be done on this subject.

**Keywords:** Acute coronary syndrome, STEMI, HSP70.

## İÇİNDEKİLER

<b>BAŞLIK SAYFASI</b>	<b>i</b>
<b>ONAY SAYFASI</b>	<b>ii</b>
<b>TEŞEKKÜR</b>	<b>iii</b>
<b>ÖZET</b>	<b>iv</b>
<b>ABSTRACT</b>	<b>v</b>
<b>İÇİNDEKİLER</b>	<b>vi</b>
<b>TABLO LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>KISALTMALAR LİSTESİ</b>	<b>viii</b>
<b>1. GİRİŞ</b>	<b>1</b>
1.1. Genel bilgiler	2
1.1.1. Normal arter duvarı	2
1.1.2. Ateroskleroz	2
1.1.3 Aterosklerozun histopatolojisi	3
1.1.4. Aterosklerozun etiyopatogenezi	5
1.2. Akut koroner sendromlar	6
1.2.1. Akut Koroner Sendromun Epidemiyolojisi	6
1.2.2. Akut koroner sendromun risk faktörleri	6
1.2.3. Akut Koroner Sendrom Patofizyolojisi	7
1.2.4. Akut koroner sendromsınıflandırılması	8
1.2.4.1. Stabil olmayan Anjina Pektoris	8
1.2.4.2. ST Segment Yükselmesi Olmayan Miyokart İnfarktüsü	9
1.2.4.3. Akut ST segment elevasyonlu miyokart infarktüsü	10
1.2.4.3.1 Akut ST segment elevasyonlu miyokart infarktüsünün kliniği	11
1.2.4.3.2. Akut ST segment elevasyonlu miyokart infarktüsünde elektrokardiyografi	12
1.2.4.3.3. Akut miyokart infarktüsü tanısında kullanılan enzimler	13
1.2.5. Isı Şok Proteinleri	16
1.2.5.1. Isı Şok Proteinlerinin Yapısı	17
1.2.5.2. Isı Şok Proteinlerinin Fonksiyonları	18
1.2.5.2.1. Şaperon Fonksiyonu	18
1.2.5.2.2. Termotolerans	18

1.2.5.2.3. Protein İndirgenmesi	19
1.2.5.2.4. Endoplazmik Retikulumda Kalite Kontrolü	19
1.2.5.2.5. Antiapoptotik Etki	19
1.2.6. Isı Şok Proteinleri ve İmmünite	20
1.2.6.1. Hücresel Stres Cevabı	21
1.2.6.2. Isı şoku proteini 70	22
<b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	<b>24</b>
2.1. Hasta seçimi	24
2.2. İstatistiksel analiz	24
<b>3. BULGULAR</b>	<b>25</b>
<b>4. TARTIŞMA</b>	<b>28</b>
<b>5. KAYNAKLAR</b>	<b>31</b>
<b>6. ÖZGEÇMİŞ</b>	<b>42</b>

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1.</b> Akut koroner sendromun risk faktörleri	7
<b>Tablo 2.</b> Braunwald sınıflaması	9
<b>Tablo 3.</b> MI tanımlamaları	10
<b>Tablo 4.</b> The National Heart Attack Group Program'a göre MI riski yüksek olan şikâyetler	11
<b>Tablo 5.</b> EKG'de ST segment elevasyonuna göre infarkt lokalizasyonu	13
<b>Tablo 6.</b> HSP 70'in bazı önemli fonksiyonları	23
<b>Tablo 7.</b> Vakaların demografik özellikleri	25
<b>Tablo 8.</b> STEMI'da risk faktörlerinin dağılımı	25

## KISALTMALAR LİSTESİ

<b>AKS</b>	Akut Koroner Sendrom
<b>AST</b>	Aspartat aminotransferaz
<b>ATP</b>	Adenosine trifosfat
<b>CK</b>	Kreatin kinaz
<b>cTnC</b>	Kardiyak troponin C
<b>cTnI</b>	Kardiyak troponin I
<b>cTnT</b>	Kardiyak Troponin T
<b>DM</b>	Diabetes Mellitus
<b>EKG</b>	Elektrokardiyogram
<b>ER</b>	Endoplazmik retikulum
<b>HSE</b>	Isı şok elementi
<b>HSF</b>	Isı şok faktörü
<b>HSP</b>	Isı şok proteinleri
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>İKH</b>	İskemik Kalp Hastalığı
<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>KKY</b>	Konjestif Kalp Yetersizliği
<b>LBBB</b>	Sol dal bloğu
<b>LDH</b>	Laktat dehidrogenaz
<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein
<b>MY</b>	Mitral yetmezlik
<b>NSTEMI</b>	ST elevasyonu olmayan miyokart infarktüsü
<b>SRE</b>	Serum cevap elementi
<b>STEMI</b>	ST elevasyonlu miyokart infarktüsü
<b>SVH</b>	Serebrovasküler Hastalık
<b>TEKHARF</b>	Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması
<b>TLR</b>	Toll-Like reseptör
<b>USAP</b>	Unstabil anjina pektoris
<b>VSD</b>	Ventriküler septal defekt
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü

## 1. GİRİŞ

Günümüzde gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada halen en önemli ölüm nedeni koroner arter hastalıklarıdır (KAH) (1). Dünya Sağlık Örgütü (WHO)'nün 1998 yılı verilerine göre aterosklerotik KAH'na bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin %13.7'si ile en sık ölüm nedenidir (2).

Ülkemizde 1990 yılından beri Türk Kardiyoloji Derneğinin öncülüğünde yapılan TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışması verilerine göre Türkiye de 2 milyon koroner kalp hastasının bulunduğu ve bu sayıya yılda 90 bin civarında yeni hastanın katıldığı gösterilmiştir (3). Yine son bir yılda koroner kalp hastalıklarına bağlı 92000'i erkek, 61000'i kadın olmak üzere toplam 153000 kişinin hayatını kaybettiği bilinmektedir (4).

Koroner arter hastalığı klinik olarak sessiz, kararlı göğüs ağrısı veya akut koroner sendrom (AKS) gibi ölümcül seyredabilen acil durumlarla karşımıza çıkabilir (5). AKS başlığı altında stabil olmayan anjina pectoris (USAP), ST segment elevasyonsuz miyokart infarktüsü (NSTEMI) ve ST segment elevasyonlu miyokart infarktüsü (STEMI) yer almaktadır. Elektrokardiyografi (EKG) ve kardiyak enzim değişiklikleriyle ayırıcı tanıları yapılır. AKS patofizyolojisinde genel mekanizma aterosklerotik plak zedelenmesi ve trombojenik aktivasyon sonrası gelişen koroner kan akımının azalması ve/veya kesilmesi sonucu miyokardın beslenmesinin bozulması sonucu uzamış iskemi ile miyokart nekrozunun ortaya çıkmasıdır (6).

Isı şok proteinleri (HSP) ilk kez 1962'de Ritossa tarafından keşfedilmiştir. Özellikle iskemi, hipoksi, barotravma, ağır metaller toksisitesi, serbest oksijen radikallerinde artma, protein kinaz-C, hiperkalsemi, etanol, amino asit ve glukoz analogları, inflamasyon, sodyum arsenit, hormonlar, antibiyotikler, sitokinler ve enfeksiyonu içeren stresin yoğun olduğu durumlarda HSP yükselmesinin tetiklenebileceği izlenmiştir (7). Isı şok proteinleri 70 (HSP70)'in iskemi, oksidatif stres ve antikanser ilaçlarla düzeyinin arttığı izlenmektedir (8).

Bu çalışma ile iskemi, oksidatif stres ve hipoksiyle seyreden Akut STEMI düşünüldüğünde HSP 70 düzeylerinin hastalığın tanısında veya takip sürecinde olan değişiklikleri ile kardiyak enzim düzeyleriyle arasındaki ilişkinin belirlenmesi amaçlanmıştır.

## **1.1.Genel Bilgiler**

### **1.1.1.Normal Arter Duvarı**

Normal arter duvarı tunika intima, tunika media ve tunika adventisya olmak üzere histolojik olarak farklı üç tabakadan oluşmuştur (9).

- 1- Tunika intima
- 2- Tunika media
- 3- Tunika adventisya

Tunika intima: Sürekli tek hücre tabakasından oluşan endotelyum, bunun bazal membranı ve az miktarda primitif mezenşimal hücrelerden oluşan bağ dokusu tabakasıdır. Bu tabakada bağ dokusu lifleri, proteoglikanlar ve mezenşimal hücrelerin sürekli birikmesiyle yaşam boyu devam eden ilerleyici bir intimal kalınlaşma olur. Mezenşimal hücrelerin kontraktilite kapasitesini kaybetmiş modifiye düz kas hücreleri olduğu düşünülmektedir (10).

Tunika media: Sadece vasküler düz kas hücrelerinden oluşmuş olup arter duvarının en geniş tabakasıdır. Vasküler düz kas hücresi arterin hücre kitlesinin büyük bir kısmını ve medianın ekstrasellüler matriks bileşenlerini oluşturur. Düz kas hücreleri birbirlerine birleşme yeri kompleksleri ile yapışıp uzun hücre zincirleri oluştururlar. Bu hücreler dairesel tabakalar şeklinde organize olup arter lümenini konsantrik daireler şeklinde çevrelerler (11).

Tunika adventisya: Çevredeki bağ doku stroması içine devam eden bir bağ dokusu tabakasıdır. İç kısmı fibröz karakterde olup kollajen ve elastinden zengindir. Media tabakasından uzaklaştıkça bunların yerini gevşek bağ dokusu alır. Adventisya liflere ek olarak fibroblastlar, mast hücreleri, adipositler ve sempatik sinir uçlarını içerir. Normal arterde duvarında medianın iç kısmı ve tüm intima avasküler yapıdadır (12).

### **1.1.2 Ateroskleroz**

Ateroskleroz; Yunancada ‘yulaf’ veya ‘yulaf ezmesi ‘ anlamına gelen “athere” ve sert anlamına gelen “sclerosis” kelimelerinden türetilmiştir. Bu isim lipidden zengin (yumuşak) bileşen ve kollajenden zengin (sert) bileşenden oluşan olgun ateroskleroz plağını tanımlamaktadır (13).

Ateroskleroz koroner arter hastalığının en önemli ve en yaygın nedeni olup plazmadan kaynaklanan aterojenik lipoprotein birikmesine cevap olarak gelişen aortadan epikardiyal koroner arterlere kadar değişen büyüklükte büyük ve orta boy musküler arterlerin primer olarak intimasını sekonder olarak medya ve adventisya tabakalarını fokal olarak tutan fibroproliferatif karakterde kronik enflamatuvar bir hastalıktır (14).

### **1.1.3 Aterosklerozun Histopatolojisi**

Morfolojik olarak üç tip aterosklerotik plak tanımlanmıştır:

1. Yağlı çizgilenmeler
2. Fibröz plaklar
3. Komplike lezyonlar

Yağlı çizgilenmeler çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesinden oluşurlar. Lipid damlacıkları spesifik bir temizleyici reseptör ailesi tarafından alınan okside olmuş veya toplanmış düşük dansiteli lipoproteinden (LDL) kaynaklanan kolesterol esterlerinden oluşur. Makroskobik incelemede kan akımı yönünü takip eden sarı çizgiler şeklinde görülürler ve kan akımını etkilemezler (15).

Fibröz plaklardaki lipidler makrofaj köpük hücrelerinde ve ekstraselüler matriks içinde bulunurlar. İntima düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Lipidler ve makrofajlar çoğunlukla T lenfositleri bazen B lenfositleri ve mast hücrelerini de içeren çekirdek bölgesinde daha yoğun görülürler. Düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks subendotelyal bölgede daha fazla miktarda bulunur ve plağın daha derin olan bölümünde lipid ve enflamatuvar hücreleri kaplayan fibröz bir şapka oluşturur. Koroner arterlerde fibröz plaklar çoğunlukla damarın sadece bir kısmında yerleşmiştir. Fibröz plaklar damar lümenini önemli derecede daraltacak kadar büyüseler bile sağlam kaldıkları sürece majör klinik semptoma neden olmadıkları düşünülmektedir (16). Ancak fibröz plaklar bir taraftan lipid ve enflamatuvar hücrelerin miktarı ile diğer taraftan fibröz doku miktarı arasındaki dengeye bağlı olarak heterojendirler. Öncelikle fibröz şapkası lipid ve enflamatuvar hücrelerden oluşan büyük bir çekirdeğe sahip olan plakların yırtılma riski yüksektir. Buriskin plağın büyüklüğüne bağlı olmadığına inanılmaktadır (10).

Komplike lezyonlar lipidler, enflamatuvar hücreler ve fibröz dokuyla birlikte hematom, kanama ve trombotik depozitler de içeren plaklar olup genellikle fibröz plağın yırtılmasıyla gelişirler. Diğer muhtemel bir nedende adventisyal vaza vazorumdan plağa giren kapillerlerde kanama olmasıdır. Fibröz şapka ve luminal yüzeyde fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar diğer sık görülen özelliklerdir. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak bu lezyonlara bağlıdır ve yaşlı kişilerde çoğunlukla kalsiyum depozitleri içerirler. Bu kalsiyum depozitlerinin patofizyolojik önemi belirgin değildir ve plakları daha kırılabilir ve gerilme stresine karşı yırtılmaya daha duyarlı hale getirdiklerine inanılır (17).

Bu değişik lezyon tiplerine hasara yanıtta iyileşme reaksiyonları açısından bakmak daha yararlı olabilir. Bu açıdan bakıldığında intimada lipid birikiminin vasküler hasarlanmada önemli bir rol oynadığı görülür. Makrofajların başlangıçta intimada toplanması gerçeği ekstrasellüler matrikste lipid birikimlerinin toksik etkilerine bağlı minör zararların varlığına işaret eder. Makrofaj uptake'i yoluyla ekstrasellüler lipidlerin uzaklaştırılması etkili bir erken savunma mekanizmasıdır ve bu savunmanın başarısız olması fibröz plakların oluşmasına neden olur. Makrofajların toksik lipid ürünlerini uzaklaştıramaması sonucu oluşan doku hasarı mediadaki düz kas hücrelerinin toplanmasını içeren bir tamir sürecini aktive edecektir. Başarılı birtamirsüreci intima tabakasını koruyacaktır. Ancak tamir süreci fonksiyonunu yerine getiremezse plağın fibröz parçası kan akımının germe kuvvetlerine direnç gösteremeyecek derecede zayıf olacak ve yırtılacaktır (18).

Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi lezyonun ilerleme sürecini sekiz değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflama öne sürmüştür. Bu terminoloji aynı zamanda damar duvarında adaptif intima kalınlaşması gibi fizyolojik değişikliklerin rolünü de hesaba katmaktadır. İnsan arterlerinde normalden hem ince hem de kalın segmentler vardır. Bu farklılıklar doğumda mevcuttur ve shear ve gerilim kuvvetlerinde fizyolojik varyasyonları yansıtır (19). Daha kalın intima segmentleri dalların yakınında bulunur ve adaptif intimal kalınlaşma olarak adlandırılır. Bunlar kendiliğinden gerileme gösterir ve hiçbir zaman kan akımını tıkamaz. Adaptif kalınlaşma kesitte bifurkasyonun dış duvarının eksantrik yarımaya şeklinde artışı olarak görülür. Adaptif intima kalınlaşması çok miktarda elastik lifler kollagen ve düz kas hücreleri ile birlikte daha derin bir doku tabakasını kaplayan

seyrek düz kas hücreleri içeren subendotelial proteoglikandan zengin ekstrasellüler bir matriks tabakasından oluşur. Adaptif intimal kalınlaşmanın en kalın kısmı bebeklikten itibaren medianın kalınlığının iki katı kadar olabilir ve bu nedenle yanlışlıkla ilerlemiş aterosklerotik lezyon olarak algılanabilir. Bu intimal kalınlaşmalar normal fizyolojik adaptasyonunun bir sonucu olarak gerçekleşir ve aterosklerotik sürecin bir parçası olarak kabul edilmez. Ancak aynı zamanda, intimal adaptif kalınlaşmalar aterosklerotik lezyonların gelişmesi açısından özellikle duyarlı görülmektedirler (20).

#### **1.1.4. Aterosklerozun Etiyopatogenezi**

Aterosklerozun patogenezi ile ilgili birçok teori öne sürülmüştür.

Lipid hipotezi: Aterosklerozun damar duvarında lipid birikmesi ile oluştuğunun gösterildiği en eski hipotezlerden biridir. Ancak bu hipotez kolesterol düzeyleri normal olan hastalarda gelişen aterosklerotik kalp hastalıklarını açıklayamamaktadır (21).

Trombojenik hipotez: Bu hipoteze göre damar içinde oluşan trombüs yavaş yavaş arter duvarı içine girerek ateroskleroza neden olmaktadır. Ancak bu hipotez immatür damarlardaki ateroskleroza izah etmeye yetmez, çünkü trombüs bir sebep değil sonuçtur (22).

Hasara yanıt hipotezi: Bu hipotez Virchow tarafından ileri sürülmüştür. Aterosklerozda oluşan dejeneratif değişikliklerin hasara karşı arteriyel intimanın iyileşme şeklindeki yanıtı sonucunda olduğuna inanılır (23).

Modifiye hasara yanıt hipotezi: 1973'te Russel Ross ve John Glomset hasara yanıt hipotezini modifiye etmiştir. Endotel yaralanmasına karşı aşırı damar düz kası hücre proliferasyonu sonucunda aterom plağının oluşumu gösterilmiştir. Bu hipotez daha sonra revize edilerek endotel disfonksiyonun aterosklerozun temelinde rol oynadığı gösterilmiştir (24).

İnflamasyon teorisi: Son çalışmalar Ross'un hipotezinin devamı olarak yapılan çalışmalardır. İnflamasyon teorisinde en göze çarpan özellik endotelial disfonksiyondur. Bu sürecin en önemli hücreleri endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve inflamatuvar hücrelerdir. Endotel disfonksiyonu endotelin bariyer olma özelliğini seçici geçirgenliğini ve antitrombosit yapısını bozar. Sonuç olarak gelişen inflamatuvar ve proliferatif olaylar aterosklerotik plağın oluşumunu başlatır (25-26).

## **1.2. Akut Koroner Sendromlar**

Akut koroner sendrom iskemik KAH'na bağlı gelişen miyokardiyal hücre hasarı ile sonuçlanan veya sonuçlanmayan klinik tabloların tümünün ortak adıdır. En yaygın predispozan neden aterom plak yırtılması ya da erozyonu sonucu gelişen trombüsün embolizasyonu ya da değişen derecelerde obstrüksiyonudur. Miyokart iskemisinin genişliğine ve şiddetine göre klinik şekillenir (27).

Kollateral dolaşımın yetersiz olduğu ve perfüzyonun olmadığı durumlarda total koroner oklüzyon gelişir ve STEMI ya da NSTEMI ile sonuçlanan klinik tablo ortaya çıkar. Geçici ya da kısmi koroner oklüzyon durumunda trombüsün veya plak parçalarının distal koroner dolaşıma embolize olmaları sonucunda miyosit nekrozu ve sonucunda MI gelişebilir. Özellikle NSTEMI tanısında nekroza duyarlı belirteçler (örneğin: troponinler) kullanılır. Eğer kardiyak enzim düzeylerinde yükselme saptanamazsa oluşan klinik durum USAP olarak adlandırılır (28).

### **1.2.1. Akut Koroner Sendromun Epidemiyolojisi**

Son yıllarda tanı ve tedavide kaydedilen önemli ilerlemelere rağmen STEMI gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde halen ciddi bir sağlık problemi olarak karşımıza çıkmaktadır. Acil servise başvuran göğüs ağrılı hastaların %15 ile %25'i AKS tanısı ile taburcu edilmektedir (29-30). AKS tanısı konan hastalar 1/3 oranında STEMI tanısı almıştır (31). Amerika Birleşik Devletleri'nde yılda bir milyon kişi akut MI geçirmektedir (32). Avrupa genelinde ise yıllık AKS görülme sıklığı 1/80-1/170 arasında değişmektedir. Ülkemizde ise yılda yaklaşık 65.000 kişi KAH'na bağlı ani ölüm nedeniyle hayatını kaybetmektedir (33).

### **1.2.2. Akut Koroner Sendromun Risk Faktörleri**

Akut koroner sendrom gelişiminde risk faktörleri modifiye edilebilen modifiye edilemeyen ve yeni risk faktörleri olmak üzere esas olarak üç grupta sınıflandırılırlar (34) (Tablo 1).

**Tablo 1.**Akut koroner sendromun risk faktörleri

<b>Modifiye Edilebilen Risk Faktörleri</b>	Hipertansiyon, Hiperlipidemi, Sigara içimi, DM, Obezite, Metabolik Sendrom, Beslenme alışkanlığı ve Sedanter yaşam.
<b>Modifiye Edilemeyen Risk Faktörleri</b>	Yaş, Cinsiyet, Ailede KAHöyküsü
<b>Yeni Risk Faktörleri</b>	Endotel Disfonksiyonu, Lipoprotein (A), Homosistein, Fibrinojen Ve C Reaktif Protein Yüksekliği

### **1.2.3. Akut Koroner Sendrom Patofizyolojisi**

Koroner arter hastalığının en önemli ve yaygın nedeni aterosklerozdur (35). Altta yatan neden genellikle rüptüre aterom plağının ya da daha az sıklıkla yüzeyi erozyona uğramış plağın akut trombozudur. Nadiren ateroskleroz dışı nedenlerle de AKS gelişebilir. Arterit, travma, diseksiyon, spazm, tromboemboli, konjenital anomaliler, hematolojik hastalıklara bağlı in situ tromboz, kokain kullanımı ya da kardiyak kateterizasyonu takiben gelişen komplikasyonlar bu nedenler arasında sayılabilir. Plak rüptürü nedeniyle gelişen AKS’da temel belirleyici etken lezyonun darlık derecesinden ziyade plağın biyolojik yapısı olup buna plak hassasiyeti de denmektedir. Genel olarak aterosklerozun baskın olduğu lezyonlar kronik stabil anjina pectoris kliniğinden sorumluyken aterotromboz ise daha çok akut hastalıktan sorumludurlar (36).

Koroner plağın incelmış olan fibröz kapsülünün yırtılması ile AKS başlar. Emosyonel stres, fiziksel aktivite, ilaç alımı, akut enfeksiyon ve travma bu sürecin başlamasında tetikleyici faktörler olarak rol oynayabilirler. Ancak AKS oluşumunda tetikleyici faktör plağın hassas ve büyük olmasıdır. Plak yırtılması sıklıkla plağın büyüme aşamasında görülür. Koroner plak yırtılması esnasında fibrinoliz, trombosit ve koagülasyon aktivasyonu arasındaki ilişkide klinikte oldukça önemli rol oynar (37, 38).

Akut koroner sendromda görülen anormal vazospazm genel olarak sorumlu lezyon bölgelerinde sınırlıdır. Bunun nedeninin o bölgeden salınan vazoaktif mediyatörler (endotelin, serotonin, tromboksan) olduğu düşünülmektedir (39).

Akut koroner sendromda erken dönemde makrofaj aktivasyonu ve serbest radikallerin salınımı vasküler inflamasyon oluşumunda ilk sırada rol alır ve sonuçta

metallaproteinazlar aktive olur ve plak destabilize olur. Sonuçta paradoks vazokonstriksiyon görülmekte ve bu duruma endotel disfonksiyonu eşlik ederek protrombotik uyarı artmaktadır (40). Bütün bu bilgiler ışığında KAH'nın tüm safhalarında ve komplikasyonlarında en önemli patogenezi endotel disfonksiyonu oluşturmaktadır. Plak rüptürü veya erozyonu sonucu gelişen AKS'da inflamasyon plak bölgesiyle birlikte sistemik dolaşım ve diğer plaklarda da inflamasyon artışı mevcuttur (41).

Akut Koroner Sendromda geri dönüşümsüz hasar koroner arterin tamamen tıkanması ve şiddetli iskemi sonucu 15-20 dakika sonra gelişir. Tıkalı koroner arterin beslediği alanda şiddetli iskemi subendokardiyal alandan başlar ve epikardiyal alana doğru yayılır (42). Ayrıca kişisel farklılıklarda iskemik nekroza yatkınlıkta etkilidir. Miyokardın iskemi öncesi durumu (prekondisyon), oksijen sunumu ve ihtiyacı bu farklılığı belirlemede önemli unsurlardır. Koroner oklüzyon esnasında mevcut kollateral damarların varlığı miyokardiyal akımın sağlanması miyokart hasarını tamamen veya büyük ölçüde engellemektedir. USAP'lı hastaların %10'unda koroner arterin tamamı tıkanmıştır ancak kollateral damarlar sayesinde bu hastalarda miyokart hasarı gözlenmemektedir (43). Yine Q dalgasız MI'da sorumlu koroner arter tam olarak tıkanmıştır ancak kollateraller aracılığı ile miyokart hücrelerinin büyük bölümü korunmuştur. Kollateral damarların iyi gelişmediği hastalarda yaygın miyokart hasarı ve bunun sonucunda STEMI gelişmektedir (35).

#### **1.2.4. Akut Koroner Sendrom Sınıflandırılması**

Klinik bulgular, elektrokardiyografi ve biyokimyasal belirteçler kullanılarak AKS'ler üç ayrı klinik altında sınıflandırılmıştır (44).

1. Stabil olmayan anjina pektoris
2. ST Yükselmesi olmayan miyokart infarktüsü
3. ST Yükselmeli miyokart infarktüsü

##### **1.2.4.1. Stabil Olmayan Anjina Pektoris**

İstirahat anjinasının 20 dakikadan uzun sürmesi, son 2 ay içerisinde başlayan ciddi egzersiz anjinası veya son zamanlarda şiddeti artan egzersiz anjinası USAP olarak adlandırılır (45). Özellikleri bakımından eskiden "infarktüs öncesi (preinfarction) anjina", "akut koroner yetersizliği", "gittikçe şiddetlenen (kreşendo)

anjina” olarak tarif edilen tabloların tümü artık USAP tanımı içinde yer almaktadır. Stabil olmayan Anjina Pektorisin tanımlanmasında en fazla kabul gören sınıflandırma hastalığı şiddetine, kliniğine, tedavi stratejisine ve EKG değişikliklerine göre inceleyen Braunwald sınıflamasıdır (46, 47).

**Tablo 2.** Braunwald sınıflaması

---

### 1. Şiddetine göre

---

Klas I: Yeni başlayan şiddetli veya akselere anjina, istirahat ağrısı yok

Klas II: Son 1 ay içinde istirahat anjinası var, ancak son 48 saat içinde ağrı yok

Klas III: Son 48 saat içinde ortaya çıkan istirahat anjinası

---

### 2. Klinik duruma göre

---

Primer Anjina: Miyokart iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar yok

Sekonder Anjina: Miyokart iskemisine yol açan ekstrakardiyak durumlar mevcut

Postinfarkt Anjina: AMI sonrası 2 hafta içinde gelişen anjina

---

### 3. Tedavi stratejisine göre

---

Kronik kararlı anjina için tedavi almayan veya minimal tedavi alanlarda görülen anjina

Kronik kararlı anjina için standart tedavi alırken oluşan anjina

İntravenöz nitrat dahil maksimal anti-iskemik tedaviye rağmen devam eden ağrısı olanlar

---

### 4. EKG değişikliklerine göre

---

Ağrı sırasında geçici ST-T değişikliği olanlar ve olmayanlar

---

#### 1.2.4.2. ST Segment Yükselmesi Olmayan Miyokart İnfaktüsü

Akut Koroner Sendrom kliniği ile birlikte dirençli ST segment yükselmesi bulunmayan hastalar (NSTEMI) USAP veya Q dalgasız MI olarak değerlendirilirler. EKG’de ST segment çökmesi, kendiliğinden veya nitrogliserine yanıt alınan ST segment yükselmesi, T dalga inversiyonu, geçirilmiş MI bulgusu ve sol dal bloğu bulguları olabilirken EKG tamamen normal de olabilir. USAP veya Q dalgasız MI’lı hastalarda 30 gün boyunca ölüm veya reinfarktüs riski yaklaşık %10’dur. ST segment yükselmesi olmayan AKS’lilerin yaklaşık %35-50’si medikal tedaviye rağmen tekrarlayan iskemiyle karşılaşabilirler (48, 49).

### 1.2.4.3. Akut ST Segment Elevasyonlu Miyokart İnfarktüsü

Gelişmiş ülkeler başta olmak üzere tüm dünyada STEMI, ölüm nedenlerinin başında yer alır. Ortalama mortalitesi %45 iken son yıllarda koroner yoğun bakım ünitelerinde yapılan modernizasyon, trombolitik tedavide kullanılan ilaçların geliştirilmesi ve kateter laboratuvarlarında acil olarak uygulanan mekanik reperfüzyon girişimlerinin yaygınlaşmasıyla hastalıktan ölümlerde belirgin bir azalma sağlanmıştır (50).

Koroner yatakta kollateral dolaşımın yetersiz kaldığı tam bir tıkanıklık sonucu koroner arterin beslediği alanda miyokardın tüm katlarını tutan nekrozla seyreden STEMI, EKG’ de ST segment yükselmesine yol açan AKS alt grubudur. Nekroz alanının büyüklüğü iskeminin süresine, şiddetine, tutulan damara ve kollateral dolaşımın varlığına göre değişkenlik gösterir. Miyokardın iskemiye en duyarlı bölümü olan subendokardiyal alandan başlayan infarktüs frontal düzlemde subepikardiyal alana doğru yayılır (51).

**Tablo 3.** MI tanımlamaları (52, 53)

ESC/ACC/AHA/WHF Universal MI Tanımlama Kılavuzu Tanımı*
1. Miyokart hasarını gösteren enzimlerin tipik yükselişi (tercih edilen troponin) ve/veya kademeli düşmesi ve aşağıdaki miyokardiyal iskemiye gösteren bulgulardan en az birinin eşlik etmesi: <ul style="list-style-type: none"><li>- İskemik semptomlar</li><li>-İskemi belirtisi olarak EKG değişikliklerinin olması (yeni ST-T segment değişiklikleri veya yeni gelişen tam sol dal bloğu)</li><li>- EKG de patolojik Q dalgalarının gelişimi.</li><li>- Görüntüleme ile duvar hareket kusurunun gösterilmesi.</li></ul>
2. Akut MI patolojik bulgularının varlığı
2005 AHA/ ACC STEMI kılavuzuna göre klinik ile uyumlu bulgularla birlikte
1. Yeni gelişen ardışık iki derivasyonda V1-V3 derivasyonlarda 0.2 mV ve/veya diğer derivasyonlarda 0.1 mV yeni gelişen ST segment yüksekliğinin olması
2. Yeni gelişen LBBB varlığı

\*MI tanısı için kriter 1 veya kriter 2’den herhangi birisinin varlığı yeterlidir.

Miyokart iskemisinin klasik tanısı sıkıştırıcı ve ezici tarzda retrosternal göğüs ağrısıdır ve tüm AKS’ların ortak semptomu göğüs ağrısıdır. Ancak miyokart iskemisinin hasta tarafından farklı şekillerde ifade edilebileceği unutulmamalıdır. Özellikle diyabetik hastalarda ve yaşlılarda semptomlar siliktir, atipiktir ya da hiç olmayabilir. Yaşlı hastalarda ise halsizlik gibi son derece atipik şikâyetlerle ortaya

çıkabilir. Bu nedenle “The National Heart Attack Group Program” MI riski yüksek olan şikâyetleri belirlemiştir (Tablo 4) (54).

**Tablo 4.** The National Heart Attack Group Program’a göre MI riski yüksek olan şikâyetler

- 
1. Göğüste ağrı, basınç hissi, ağırlık hissi, çene, boyun, omuz, sırt ve sol kola vuran ağrı
  2. Hazımsızlık veya mide yanması, bulantı, kusma (özellikle diğer semptomlarla birlikte)
  3. Nefes darlığı
  4. Yoğun terleme
  5. Halsizlik, baygınlık hissi, sersemleme veya bilinç kaybı
- 

#### **1.2.4.3.1 Akut ST Segment Elevasyonlu Miyokart İnfarktüsünün Kliniği**

Semptomların özellikle sabah saat 06-12 arasında zirve yaptığı saptanmıştır. Sabahın erken saatlerinde plazma katekolamin ve kortizol seviyesinin yüksek olması ve trombosit agregasyonunun yine bu saatlerde artmış olarak bulunması olayla ilişkilendirilmiştir (55). AMI’da ağrı değişken olabilmekle birlikte çoğu zaman şiddetlidir ve saatlerce devam edebilir (en az 30 dk). Genelde baskı tarzında, ezici-boğucu bir ağrıdır. Nadiren bıçak saplanır tarzda olabilir. Tipik olarak retrosternal ve prekordial yerleşimlidir. Boğaz, çene, ense, omuz ve kollara, skapulalara ya da epigastriyuma yayılabilir. Çoğunlukla dakikalar ya da saatler içinde en yüksek düzeye çıkabilir. Göğüs ağrısı ile birlikte soğuk terleme, ölüm korkusu hissi, dispne, bulantı-kusma, başdönmesi, presenkop ve nadiren de senkop ortaya çıkabilir. Hastaların %20-60 (ortalama %25) kadarında, özellikle diabetiklerde ve yaşlı hastalarda ağrısız, hasta tarafından farkedilmeyen ya da atipik prezentasyonla beraber AMI’na rastlanabilir (56).

Akut STEMI için özgün ve tanı koydurucu bir fizik muayene bulgusu olmamakla beraber tüm hastalıklarda olduğu gibi fizik muayene büyük önem taşır. Komplikasyonların erken tanınması ve tedavinin yönlendirilmesinde yararlı bilgiler sunar. Hastalarda “ölüm korkusu” olarak tanımlanan endişeli yüz ifadesi ve panik hali, soğuk terleme mevcuttur. Şoktaki hastalarda yüzde solukluk, serebral hipoperfüzyona bağlı konfüzyon vardır. Sempatik aktivite artışına veya sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı taşikardi olabileceği gibi özellikle inferior MI’larda refleks bradikardi veya atriyoventriküler bloklar izlenebilir. İskemi neticesinde sol ventrikül end-diastolik basıncının yükselmesi sonucunda S3, sol atriyum basıncının

yükselmesine bağı olarak S4, sol ventrikül disfonksiyonuna ikincil gelişen akciğer ödemi durumunda raller duyulabilir. Sağ ventrikül infarktüslerinde ise hipotansiyon ve yükselmiş santral venöz basınç ve boyun venlerinde dolgunluk izlenebilir. Akut STEMI komplikasyonlarından olan ventriküler septal defekt (VSD) veya papiller adale disfonksiyonu/rüptürü zemininde oluşan mitral yetmezliğinde (MY) tipik pansistolik üfürüm duyulur (57).

#### **1.2.4.3.2. Akut ST Segment Elevasyonlu Miyokart İnfarktüsünde Elektrokardiyografi**

Elektrokardiyografi sadece tanı için değil terapötik müdahalenin etkisinin değerlendirilmesi içinde yaygın olarak kullanılan ve maliyet yararlılığı yüksek bir testtir. İskeminin saptanması ve reperfüzyon için duyarlı bir testtir (58).

Miyokart iskemisi sırasıyla PR segmenti, QRS kompleksi, ST segmenti ve T dalgasında değişikliklere neden olabilir. Akut MI'ın hiperakut döneminde T dalgasında sivrileşme izlenir. Bu bulgu çok erken dönemde görüldüğünden genelde saptanamaz. Bu nedenle tipik değişiklikler ST segmentini ilgilendirir. Subendokardiyal alandan başlayarak subepikardiyal alana doğru yayılan infarktüs etkilenen miyokart alanını gösterecek şekilde ST elevasyonuna neden olur. Subepikardiyal alanı ilgilendiren iskemi ise ST depresyonuna yol açar. Bunun istisnası EKG' de V1-V3 arasında ST depresyonu ile seyreden posteior MI'dır. ST segment değişikliklerinin miyokart hasarına spesifik olmadığı; miyokardit, perikardit, intraabdominal veya serebrovasküler olaylar, sol ventrikül anevrizması, dal blokları gibi durumlarda da yalancı ST yükselmelerinin AMI ile karışabileceği unutulmamalıdır (59). ST segment elevasyonu infarktüsün 1. saatinde maksimum düzeyine ulaşır. Revaskülarizasyon yapılmazsa 10-20. saatlerde değişik oranlarda rezolüsyon izlenir. Reperfüzyon sağlanması durumunda bu süre belirgin olarak kısalır. Akut dönemden sonraki ara dönem olan subakut dönemde Q dalgaları oluşmuş ve ST segmentinde rezolüsyon olmuştur ve bu dönemde T dalga negatiflikleri dikkati çeker. Kronik dönemde ise Q dalgaları veya R dalgası amplitüdünde belirgin azalma vardır. Sol ventrikülün anevrizmatik yapılanması dışında ST yüksekliği izlenmez ve T dalgaları da normale dönmüştür. Akut STEMI'lerde Q dalgası nekrozun tamamlandığı 4-6. saatlerde tamamen yerleşir. Q dalgaları infarktüsün lokalizasyonu ile ilişkilidir. Nekroz gelişmeden reperfüzyon

sağlanması durumunda izlenmez, seyrek olarak da zaman içerisinde kendiliğinden kaybolur ve R dalgası progresyonu izlenir (60, 61).

**Tablo 5.** EKG’de ST segment elevasyonuna göre infark lokalizasyonu (62)

ST Elevasyonu İzlenen Derivasyonlar	İnfark Lokalizasyonu
V1-3	Anteroseptal
V2-4	Anteroapikal
D1, aVL, V6	Lateral
D1, aVL	Yüksek Lateral
D1, aVL, V3-6	Anterolateral
D1, aVL, V1-6	Yaygın Anterior
D2, D3 ve aVF	İnferior
D2, D3, aVF + V5-6	Posterolateral
V1, V3R, V4R	Sağ Ventrikül
V1-2 *	Posterior

\*ST elevasyonu yerine depresyonu gözlenir.

#### **1.2.4.3.3. Akut Miyokart İnfarktüsü Tanısında Kullanılan Enzimler**

Bir belirtecin miyokart hasarını doğru gösterebilmesi için aşağıdaki özellikleri taşıyor olması idealdir (63, 64);

1. Belirtecin miyokartta yüksek oranda bulunurken miyokart dışında ve serumda hiç bulunmuyor olması.
2. Miyokart hasarını takiben kanda hızlıca saptanabilmesi ve miktarı ile hasarın derecesi arasında korelasyon olması.
3. Belirtecin kolay ve ucuz şekilde ölçülebilmesi, serumda yeterli süre kalacak şekilde tanısız penceresi geniş olması ve prognostik değerinin olması idealdir.

Kreatin kinazın (CK) üç izoenzimi ve bir mitokondriyal formu vardır. Bu izoenzimler M ve B zincirlerinden oluşur. Birçok dokuda MM izoenzimi bulunur. BB izoenzimi ise daha çok beyinde ve gastrointestinal sistemde bulunur. MB izoenzimi kalp için oldukça spesifiktir. Ancak diğer dokularda az miktarda CK-MB bulunur ve yeni doğan gelişimi esnasında B zinciri en sık görülen CK formu olduğu için iskelet kasında doku hasarı B zinciri protein miktarını artırır ve CK-MB miktarında artış görülür. Bu nedenle akut ve kronik iskelet kası hasarı bulunan hastalarda CK-MB değerinde yalancı pozitif yükselmeler gözlenir ve bu durum tanıda karışıklıklara neden olabilir (65).

Uzun yıllar akut MI tanısında CK-MB ölçümü altın standart olmuştur. Yükseliş infarktüstün 6 saat sonra başlar ve en yüksek değerine ortalama 24 saatte ulaşır ve 36-72 saatte normal değerine döner. Bu nedenle 8-12 saatte bir kan değerlerinin takibi önerilir. Uygun klinik ortamla birlikte yükselen ve düşen değerler oldukça diagnostiktir (66).

Herhangi bir nedenle miyokardiyal hücre ölümü CK-MB değerini arttıracaktır. Bu artışlar kardiyak kontüzyon, elektriksel hasar, miyokart tutulumu ile birlikte ciddi perikardit ve miyokardit olan hastalarda belirgin olarak gözlenmiştir. CK-MB artışının iskelet kası hasarına bağlı olabileceği unutulmamalıdır. Bu durumda oran kriterinin kullanılabilmesi öne sürülmüştür. Bu yaklaşımın temelinde kalbin CK-MB oranı en yüksek organ olması ve kandaki total CK miktarına göre daha yüksek CK-MB oranının iskelet kasından ziyade kalp kasından salınması bulunmaktadır. CK-MB değerinin kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda yüksek tespit edilmesi tartışma konusu olmuştur. Bu artışlar kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormonunun protein kas turnoverı üzerindeki etkilerine bağlı olabilir (67). CK-MB klirensinin bozuk olduğu hipotiroidizm durumunda da yalancı pozitif artışlar gözlenmiştir.

Miyoglobin düşük molekül ağırlıklı bir protein olup kalp ve iskelet kasında bol miktarda bulunmaktadır. MI için duyarlı bir markır olmasına rağmen özgüllüğü bulunmamaktadır. Miyokarttan hızlıca salınıp böbreklerden hızla atılır. Hızlı kinetiği nedeniyle miyoglobin erken yükselir ve bu nedenle kardiyak hasarın erken saptanması ve/veya ekarte edilmesi açısından güvenilirdir. Ancak özgüllüğü olmadığı için pozitif prediktif değerinden ziyade negatif prediktif değeri daha güvenilirdir. 4-6 saatlik sürede veya 6 saat geçtikten sonra artış olmaması kardiyak hasarı ekarte etmek için çok doğru bir kriterdir. Bu durum hızlı triajın gerekli olduğu zamanlarda önemli olabilir. Kolay radyoimmünoassay bulunduğu için miyoglobin bu amaçla CK izoformlarından daha sık kullanılmıştır. Miyoglobin kullanıldığında sürekli olmayan salınım modeli nedeniyle dikkatli olmak gerekir. Bu model 'staccato fenomeni' olarak isimlendirilir ve hızla normale dönen geçici yükselmelere neden olur (68). Bu durum AKSu olan hastalarda koroner anjiyogramlarda görülen aralıklı oklüzyon ve reperfüzyonla ilişkili olabilir. Miyoglobin tromboliz veya anjiyoplasti sonrasında erken rekanalizasyonu saptamak için de kullanılmıştır. Çalışmalar

yükselme hızına (>2.6 ng/ml/dk, 60 dk içinde) veya 2 saat içinde 4.6'lık yükselmeye dayanmıştır.

Laktat dehidrogaz (LDH) tıpkı CK gibi kalp dışında pek çok dokuda bulunur. Özellikle böbrek, eritrosit, iskelet kası, beyin, mide ve karaciğerde tespit edilmiştir. LDH'nin 5 izoenzimi vardır. Bu izoenzimlerden LDH-1 ve LDH-2 miyokart nekrozunun tanısında kullanılır. Genellikle miyokart hasarından sonra 8-12 saatte yükselir, 24-48 saat sonra en yüksek değerine ulaşır ve 7 gün veya daha uzun sürede normal değerine döner. LDH-1/LDH-2 oranının>1 olması miyokart nekrozunu göstermede daha duyarlıdır. Hastaneye yatmadan günler önce geçirilen infarktüsün tanısı için yararlı olabilir. Ancak günümüzde kardiyovasküler hastaların değerlendirme ve tedavisinde kullanılmamaktadır (69, 70).

Aspartat Aminotransferaz (AST), değerleri infarktüstün 8-12 saat içinde yükselmeye başlar, 24-72 saatte en yüksek değerine ulaşır ve 2-5 gün yüksek kalır. Serum seviyeleri kalp hastalıkları dışında pek çok hastalıkta yükseldiği için tanı koymada artık kullanılmamaktadır (71).

Kardiyak troponinlerin kullanılmaya başlanmasıyla birlikte kardiyak hasar tanısında devrim yaşanmıştır. Saptanan troponin izoformları kardiyak hasar açısından spesifik olmaları, artan duyarlılıkları ve uzun süren diagnostik pencereye sahip olmaları daha önce bilinmeyen pek çok bozukluğu saptamaya yardımcı olmuştur. Kardiyak troponinlerin üç formu bulunmaktadır: Troponin I (cTnI), Troponin T (cTnT) ve Troponin C (cTnC). Bu proteinler aktin ve miyozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini düzenlerler. cTnC düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı olduğu için kardiyak spesifitesi yoktur. Ancak cTnI ve cTnT'nin kardiyak özgüllükleri yüksektir. Kardiyak özgüllük cTnI için daha belirgindir (72). Günümüzde cTnI kalp dışında hiçbir dokuda bulunamamıştır (sadece neonatal gelişim esnasında bulunan dokular). Bu son gözlem önemlidir çünkü CK'nın B zincirinde olduğu gibi neonatal gelişim esnasında taşınan proteinler çoğunlukla doku hasarına yanıt olarak yeniden taşınırlar. Troponinlerin en önemli kullanım alanı akut MI'nün erken tanısıdır ve duyarlılık ve özgüllüklerinin diğer kardiyak enzimlerden daha yüksek olduğu belirlenmiştir. Kardiyak hasarı tespit etmede cTnT ve cTnI eşit duyarlılık ve özgüllüğe sahiptir. Ancak böbrek yetmezlikli hastalarda cTnT değerinde yalancı pozitiflikler olabilmektedir. Bu nedenle AMI şüphesi olan kronik böbrek yetmezlikli

hastalarda cTnI değeri daha iyi bir belirteçtir (73). Miyokarditte cTnI ve cTnT değerleri CK-MB'den daha sensitiftir. Özellikle miyokardit sonrası ortaya çıkan kalp yetmezliğinde ilk bir ay içinde belirgin cTnI yüksekliği gözlenmektedir (74).

Pulmoner emboli troponin değerlerinin yükseldiği diğer bir durum olup 30 günlük mortalitenin değerlendirilmesinde cTnT veya cTnI yükseklikleri prognostik değer taşımaktadır. Serum cTnT düzeyleri pulmoner embolide tedavinin ne derecede agresif yapılacağına karar vermek içinde önemlidir (75).

Konjestif kalp yetmezliğinde kardiyak troponinlerde ılımlı derecelerde yükselmeler görülebilir. Kardiyak troponin değerleri kalp yetersizliğinin şiddeti ile orantılı olarak artabilir. Bu durum şiddetlenen kalp yetersizliğinde artmış olan duvar stresinden kaynaklanan subendokardiyal hasara bağlı olarak oluşabilir. Yüksek cTnT düzeylerinin ejeksiyon fraksiyonu %45'in altında olan vakalarda daha fazla görüldüğü saptanmıştır. Hipotiroidi, SVH ve siroz olgularının bazılarında da troponin düzeylerinde yükseklik saptanabilir. Kanser tedavisinde kullanılan adriamisinin de troponin düzeylerinde artışa yol açabileceği bilinmektedir (76). Troponin T ve I' nın salınma kinetikleri birbirine benzemektedir. Her ikiside AMI sonrası ilk 3 saat içerisinde yükselmeye başlarlar ve nekrotik miyokart dokusundaki dejenere olmuş kontraktıl aparatından salınmaya devam ederler. Troponin I' daki artış 7-10 gün, troponin T' deki artış ise AMI sonrası 10-14 gün devam eder. Bu uzamış süreler AMI'nın gecikmiş tanısında faydalıdır. Troponinlerin en önemli kullanım alanlarından biri de minör miyokart hasarının belirlenmesidir. Serumda rutin kullanımda olan konvansiyonel biyokimyasal göstergeler normal bulunurken kardiyak troponinlerin yükselmesi minör miyokart hasarı olarak tanımlanmaktadır (77).

### **1.2.5. Isı Şok Proteinleri**

Isı şok proteinleri ilk olarak hücrede çok iyi korunan bir protein ailesi olarak ısı şoku tarafından indüklenen hücrelerde keşfedilmiştir (78). Stres proteinleride denilen HSP'ler ısı gibi fiziksel ajanlar, hücre içi stres oluşturan hipoksi, hipertermi, iskemi, anoksi, hipoglisemi, viral enfeksiyonlar, alkol, toksik metaller gibi durumlarda moleküler hasara karşı hücrel yanıt olarak sentezlenmektedir (79).

Hücresel stres ortaya çıktığı zaman hücre iskeletinde, sitoplazmik yapılarda, hücre yüzey morfolojisinde, hücre redoks durumunda, DNA sentezinde, protein metabolizmasında ve protein stabilitesinde modifikasyonlar meydana gelmektedir. Strese bağlı moleküler hasar meydana gelir ve anormal katlanmış proteinler açığa çıkar. Bu proteinler hücre içerisinde agregatlar oluşturarak ardışık stres yanıtının açığa çıkmasına neden olurlar (80).

Hücrede HSP'ler yeni sentezlenen proteinlerin katlanmasının düzenlenmesi, nükleer bütünlüğün ve matriks materyalinin korunması, yapısı bozulmuş proteinlerin onarılması, hasar görmüş proteinlerin eliminasyonu, proteinlerin organel düzeyinde lokalizasyonu, organel alınması ya da organelden atılması gibi çok sayıda görevde rol alırlar. Geri dönüşümsüz hasara uğramış polipeptidlerin proteolizinde katkıda bulunurlar. HSP'lerin bir kısmının kendi başlarına proteaz aktivitesi gösterdikleri ya da yıkılması gereken polipeptidlerin proteazlarla etkileşmelerine yardım ettikleri belirlenmiştir (81).

Isı şok proteinleri moleküler ağırlıklarına göre; HSP110, HSP90, HSP70, HSP60, HSP40 ve düşük moleküler ağırlıklı HSP (Ubiquitin ve HSP27) olmak üzere 6 grupta sınıflandırılırlar. Bunlardan bazıları hücrede sürekli olarak sentezlenirken bazılarının stres koşullarında sentezleri artmaktadır. Bir kısmı ise yalnızca stres sonucunda sentezlenmektedir (82). Büyük moleküler ağırlıklı HSP'ler ATP bağımlı şaperonlar olup kendi konformasyonlarının düzenlenmesi ve ATP bağlanması için ko-şaperonlara ihtiyaç duyarlar. HSP27 gibi küçük şaperonlar ATP bağımlı değildirler (83). Isı şok proteinleri sentezi transkripsiyonel düzeyde ısı şok faktörleri (HSF) tarafından düzenlenir. Çok sayıda HSF belirlenmesine karşın HSF-1 kısa süreli HSP indüksiyonunda ana düzenleyici olarak görev yapmaktadır (84).

#### **1.2.5.1. Isı Şok Proteinlerinin Yapısı**

Genellikle bir amino (N)-terminal adenosine trifosfataz (ATPaz) ucu ve bir karboksi (C) terminal substrat-bağlayıcı ucundan oluşurlar. HSP70'in molekül ağırlığı 44kDA, 18kDA, 10kDA olmak üzere 3 ana kısımdan oluşur. ATPaz domain içeren 44 kDA bileşeni 136 aminoasid rezidüsünden oluşur ve N terminali ile aralarında derin bir yarı bulunan 2 lobtan oluşan 4 bileşen içermektedir. 18 kDA peptid bağlayan bileşen 384-543 aminoasid rezidüsünden oluşur ve iki tane 4

bağlamli antiparalel yaprak ve tek helixten oluşur. Katlanmış veya hatalı katlanmış peptidlerin bağlanmasından sorumlu peptid bağlayan kısmı içerir. 10 kDA bileşen ise C terminalinde 542-546 aminoasid rezidüsü içerir (85). HSP70 insan genomunda 6. kromozomun MHC klas 3 bölgesindeki kromozomal lokuslarda kodlanmıştır

### **1.2.5.2. Isı Şok Proteinlerinin Fonksiyonları**

#### **1.2.5.2.1. Şaperon Fonksiyonu**

Şaperonların esas görevi polipeptidlerin doğal olmayan konformasyonlarını tanıyarak translasyon, translokasyon veya stres tarafından tetiklenen hasarı takiben açığa çıkan hidrofobik rezidüleri bağlayarak hücreleri agregasyondan korumaktır. Şaperonlar ve polipeptidlerin bağlanma ve ayrılma siklusları ile yeni polipeptidler sentezlenir ve bunların katlanmaya uygun saklanarak etkin katlanmaları sağlanır. HSP70 proteinleri yeni çevrilen polipeptidlerin katlanmasında, organel membranları arasında protein translokasyonunda, unstabil veya anormal proteinlerin proteolitik indirgenmesinde ve regülatuar proteinlerin biyolojik aktivitelerinin kontrolünde ATP bağımlı moleküler şaperonlar olarak hareket ederler (86). Eksprese olan HSC70 ATPaz olarak hücre membran komponentlerinin transportunda kltrin kaplı veziküllerin parçalanmasında etkin görev alırlar.

Şaperoninler de şaperon ailesinin fonksiyonel olarak farklı bir üyesi olup sitozolde protein katlanmasında görev alırlar. Şaperoninler yaklaşık 60 kDa ağırlığındaki alt birimlerden oluşan oligomerlerdir ve rotasyonel olarak simetrik yapıları vardır. Şaperoninler ATP-hidroliz bağımlı çok sayıda bağlanma ve serbest bırakma siklusunu kolaylaştırarak yeni sentezlenmiş kısmen katlanmış ve yeni transloke edilmiş proteinlerin doğal formlarına ulaşmalarına yardımcı moleküllerdir (87).

#### **1.2.5.2.2. Termotolerans**

Isı şok proteinlerin sığağa maruziyet sonrası sentezlerinin artması ile termotolerans arasındaki korelasyon gösterilmiştir. HSP70, HSP27 ve HSP110'un strese karşı hücrel rezistans gelişiminde rol aldığı gösterilmiştir. HSP70'in aşırı ekspresyonu iskemik stres altındaki protein agregasyonunu engelleyerek miyokardın iskemi ve reperfüzyon hasarına karşı korunmasında görev alır. İlginç olarak sodyum

salisilat ve indometazin gibi antiinflamatuvar ilaçlar HSP70 ekspresyonunu arttırarak termotolerans gelişimini arttırdıkları gösterilmiştir (88).

#### **1.2.5.2.3. Protein İndirgenmesi**

Aşırı stres sırasında uygun şekilde katlanamayan hasarlı proteinlerin yok edilmeleri esas olarak ubiquitin-proteazom aracılıklı proteoliz ile sağlanır. Ubiquitin-proteazom yolu spesifik inhibitörler ile bloke edilirse anormal ve hasarlı proteinlerin birikimi meydana gelir. HSP70 ve diğer moleküler şaperonlar ısı şok yanıtını aktive eder (89).

#### **1.2.5.2.4. Endoplazmik Retikulumda Kalite Kontrolü**

Granüllü ER polipeptidlerin katlanması ve doğru şekilde birleştirilmesi için özelleşmiş bir organeldir. ER'de proteinlerin hatalı katlanması, akümüasyonu ve katlanmamış proteinlerin agregasyonu için şaperonları kodlayan genlerin transkripsiyonunu selektif olarak aktifleyen bir sinyal oluşturur. Sonuç olarak grp78/bip ve diğer şaperonlar anormal proteinlere bağlanır ve çözünürlükleri sağlanır. Bu kaskada katlanmamış protein cevabı (UPR) denilir.

Endoplazmik retikulumda gerçekleşen sekretuar yolun proteinlerinin birleştirilme ve modifikasyonu golgi cisimciğine aktarılmadan önce gereklidir. GRP78'in hücreden protein transportunun izlenmesi esnasında anahtar bir görevi vardır. Eğer grp78/bip'in kendisi sekrete edilmez ve ER'de kalırsa ona bağlı proteinler doğru bir şekilde katlanıp modifiye edilemez ve sekresyon süreci gecikir. Böylelikle anormal proteinler hücreyi asla terk edemez veya taşınmaz (90). Aberan proteinler moleküler şaperonlar ile kompleks halinde ER içinde ubiquitin-proteazom yolu ile indirgeninceye kadar kalırlar.

#### **1.2.5.2.5. Antiapoptotik Etki**

Stres cevabını indükleyen uyarılar stres sinyalinin süresi ve şiddetine bağlı olarak apoptozisi de başlatabilir. Apoptozis (programlanmış hücre ölümü) organizmada homeostazın devamlılığı için hücrenin aktif olarak kendini yok etme yöntemidir ve apoptotik sinyalin merkezinde apoptotik efektör mekanizma yer alır. Kaspaz denilen protezlardan oluşan bir kaskad vardır ve bunların aktive olmasıyla hücresel parçalanma gerçekleşir. Apoptoz embriyonik gelişim esnasında ve hasarlı

hücrelerin kaldırılmasında önemli rol oynar ve fonksiyon bozukluğunda kanser gelişimine neden olabilir. Küçük HSP'ler özellikle HSP27 oksidatif stres altında sitokrom c salınımını inhibe ederek antiapoptotik etki gösterir. İndüklenebilir HSP70 sinyal kaskadına ve efektör kaspazların aktivasyona müdahale ederek apoptozisi engeller (91). HSP'lerin bu özelliklerinden dolayı kanser terapisinin etkinliğini baskılayabilirler.

### **1.2.6. Isı Şok Proteinleri ve İmmünite**

Isı şok proteinleri ve onun gen ürünleri biyolojik olarak en iyi korunmuş sistemlerdendir. Son zamanlarda, HSP'lerin makrofajlar ve dentritik hücreler üzerinde Toll-like-reseptörler (TLR) ile diğer reseptörlerle etkileşim gösterdikleri anlaşılmıştır. Yakın zamanda HSP'lerin antijen sunan hücrelerde TLR'ler ve diğer reseptörler için ligand görevi yaptıkları gösterilmiştir (92).

Isı şok proteinlerin lipidlere bağlanma yeteneği sayesinde hücre hasar sonucu değişen hücre içi pH nedeniyle hücre membran lipidlerine bağlanmasının arttığı ve sonuçta yüzeye transfer oldukları düşünülmektedir (93). Isı şok protein ekspresyonunun özellikle kanser gibi birçok patolojik durumla da birlikteliğinin gösterilmesiyle son yıllarda HSP'ler kanser tedavisi için ciddi bir yöntem olarak araştırılmaya başlanmıştır. Çok yakın zamanda HSP'ler selektif kemokinler (CC ve CXC kemokinler) ve onların reseptörleri, sitokinler (IL 1, IL 8, İnterferon, TGF beta, TNF alfa), akut faz proteinleri, Natural Killer hücre reseptör ve molekülleri toll sinyal yollarının aşağı ve yukarı akışını indükleyerek doğal immün sistemin "tehlike sinyalleri" olduğu keşfedilmiştir (94).

İmmün yanıt, HSP, febril yanıtın oluşturduğu triadın henüz geniş şekilde karakterize edilememiş moleküler etkileşimleri ve fonksiyonel sonuçları biyomedikal araştırmalarda en önemli çözülmeyen sırlardandır ve gelecek yıllarda termal terapinin biyomedikal çıkarımlarında adres gösterilen çoğu soru için temel oluşturur (95). Yapılan çalışmalarda hem klamidyal, hemde insan HSP 60'ın E-selectin, ICAM-1 ve VCAM-1 ekspresyonunu arttırdığı gösterilmiştir (96).

### 1.2.6.1. Hücresel Stres Cevabı

Stres sonucu HSP konsantrasyonunun arttığı hücre kültürleri ve hayvan dokularında gösterilmiştir. Kazanılmış termotolerans; hücre veya organizmanın ısı stresinden sonra öldürücü ısı maruziyeti öncesinde direnç geliştirme yeteneği olarak tanımlanır. Kazanılmış termotolerans fenomeni geçicidir ve daha çok başlangıçtaki ısı stresinin şiddetine bağlıdır. Genel olarak başlangıçtaki ısı dozu fazlaysa termotoleransın büyüklüğü ve süresi de o kadar fazladır. Isıyı takip eden termotoleranstaki ekspresyon birkaç saat içinde meydana gelir; maksimum ekspresyon baş termal uyarıyı takiben 16-18 saat içinde meydana gelir ve süresi 3-5 gün sürebilir. HSP seviyesinin artması ile selüler termotoleransın artması arasındaki kesin mekanizma belirlenememiştir (97).

Hücrelerin 42°C'lik fatal olmayan ilk şok doza maruz kaldıktan sonra fatal doz olan 46 °C'ye de kolay uyum sağladıkları gözlenmiştir. İlk şoka maruz kalan hücrelerin daha sonra normal protein sentezini durdurarak yeni bazı proteinlerin sentezine başladıkları saptanmıştır. Bu proteinlerin sadece ısı şokuna değil hücreye yönelik stres yaratan değişik ajanların saldırılarına karşı da cevap olarak üretimlerinin artması "stres proteinleri" olarak adlandırılmalarına neden olmuştur (98).

Isı şok proteinleri, protein katlanması ve translokasyonuna yardım eden moleküler şaperonlardır (99). Moleküler şaperon terimi; stres proteinlerinin, selüler proteinlere onların transport veya migrasyonuna yardım etmek için bağlanma yeteneği olarak tanımlanır (100). Selüler stres altında proteinler denatüre olur ve agregatlar oluşturabilir ve bu olay nihayetinde hücre ölümüyle sonuçlanır. HSP'ler proteinlerin hatalı katlanmasını ve agregasyonunu önler ve denatüre proteinlerin yeniden katlanmasını (refolding) ve degradasyonunu kolaylaştırır. Ek olarak şaperonlar matür proteinler oluşuktan sonra fonksiyonlarının olgunlaşmasında rol alırlar (101, 102).

Isı şok proteinlerinin şaperon fonksiyonlarına ek olarak, çok sayıda diğer koruyucu rolleri de vardır. Özellikle HSP70 ve 27 apoptozisi inhibe ettiği ve böylece öldürücü uyarılara maruz kalan hücrelerde sağkalımı arttırdığı gösterilmiştir (103). *İn vivo* ve *in vitro* çalışmalar ısı uygulamalarının HSP ekspresyonu için major stimulus olduğunu göstermiştir. Termal ablatif hasarı takiben HSP senteziyle

apoptozis inhibe olur ve progresif hasarlanmayı sınırlayarak tahrip olmuş hücrelerin iyileşmesine yardım edebilir (104).

Isı şok cevabının transkripsiyonu Isı Şok Faktörü (HSF) ile kontrol edilir. Normal şartlar altında HSF'ler HSP'lere bağlıdır ve inaktiftir. HSF'ler ısı şok Elementi (HSE) olarak bilinen hedef sırasının tanınmasından sorumludur. Isı şoku gibi stres mevcudiyetinde HSF'ler HSP'lerden ayrılır, protein kinaz veya diğer serin/treonin kinazlar HSF'leri fosforile ederek sitozolde HSF'lerin trimer formlarının oluşmasını sağlarlar. Bu HSF timerleri nükleusa girer ve HSP70 genindeki HSE'ye bağlanırlar (105). Bağlanmayı takiben HSF'ler fosforile olur ve HSP mRNA transkripsiyonu olur ve HSP mRNA nükleustan sitoplazmaya çıkar. Sitoplazma içinde yeni HSP'ler sentez edilir (106). HSF'ler sitoplazmaya döner ve stres maruziyetinden önce HSP'lerdeki orijinal bölgelerine bağlanırlar. Multipl HSE'ler HSP geninde promoter bölgede bulunur ve HSE'lere ek olarak promoter bölgede Serum Cevap Elementi (SRE) vardır. SRE serum stimülasyonuna cevap verir ve hücrelerde HSP ekspresyonunun bazal seviyesini mevcudiyetinden sorumludur. İnsanlar, HSP geninin multipl kopyalarına sahiptir. HSP DNA'sının kodlanmasının önemli özelliği intronlardan yoksun kodlanmasıdır. HSP mRNA ve HSP'ler; HSP mRNA transkripsiyonu için RNA'ya bağlanması gerekmediği için stres uyarılarda aşırı hızlı üretilebilir (107).

#### **1.2.6.2. Isı Şoku Proteini 70**

Isı şok proteinleri ailesi içerisinde en iyi korunan ve en çok çalışılan grup HSP70'tir. HSP70 ailesi insanda en az 11 gen tarafından kodlanan moleküler ağırlığı 66 ile 78 kD arasında değişen proteinleri içermektedir. Bu protein ailesinin indüklenebilir HSP70 (HSP72) ve bazal metabolizmada sentezlenen HSC70 gibi üyeleri sitosolde lokalize olurken bir grup HSP70 mitokondride (mtHSP70) lokalize olmaktadır. Grp78/Bip adlı grup ise ER'da lokalize olmuştur (108).

Translokasyonundan apoptozisin düzenlenmesine kadar HSP70 proteini hücrel sürecin birçok alanında rol almaktadır. HSP70'ler ATP bağımlı moleküler şaperonlar olup zayıf adenosin trifosfatlardır (109). HSP70'ler hücrel protein metabolizmasını düzenlemek için polipeptid bağlayıcı olarak hareket ederler (110). HSP70 ısı şoku, apoptotik uyarı, tümör nekroz faktörü, büyüme faktörü geri

çekilmesi, oksidatif stres, kemoterapik ajanlar, seramid ve radyasyondan hücreleri korur. HSP70, ısı şokunda ya da seramid uyarılmalı apoptoziste kaspaz-3 ve SAPK/JNK aktivasyonunu engeller (111). HSP70'in yukarıda bahsettiğimiz hücreyi koruyucu özelliklerinden dolayı kanser araştırmalarında HSP70 inhibitörlerine olan ilgi son zamanlarda artmıştır. HSP70'in bazı önemli fonksiyonları Tablo 6'da gösterilmiştir (112).

**Tablo 6.** HSP70'in bazı önemli fonksiyonları

---

Hücrel kompartmanlar içine proteinlerin taşınması
Sitozol, mitokondri ve endoplazmik retikulumda proteinlerin katlanması
Stabil olmayan proteinlerin yıkımı
Protein komplekslerinin bozulması
Düzenleyici proteinlerin kontrolü
Hatalı katlanmış proteinlerin geri katlanması
Mitokondri içine öncü proteinlerin translokasyonu

---

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

### 2.1. Hasta Seçimi

Çalışma 15.10.2011-15.12.2011 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servis'ine başvuran ve akut STEMI tanısı alan 50 hasta ile gerçekleştirilmiştir. Çalışma için Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu onayı alınmıştır. Hastalar çalışmaya dahil edilmeden önce sözel ve yazılı olarak bilgilendirilmiş ve yazılı onam alınmıştır. Hastalar acil serviste kabul edildikten sonra vital bulguları değerlendirilip fizik muayeneleri yapıldı. Standart 12 derivasyonlu EKG'leri çekilerek en az ardışık iki derivasyonda 0,1 mV' tan fazla ST segment yüksekliği tespit edilen 40 yaş üstü hastalar çalışmaya dahil edildi. Kontrol grubu olarak ise bilinen kardiyovasküler hastalığı ve aktif göğüs ağrısı olmayan, KOAH, KBY, DM, geçirilmiş kardiyak cerrahi öyküsü olmayan 50 hasta gönüllü onamları alınarak çalışmaya dahil edilmiştir.

Hastalardan acil servise geliş HSP70 ve kardiyak markır düzeyleri için 5 ml venöz kan örnekleri düz biyokimya tüplerine alındı. Hastaların tamamına ilgili kliniğe yatış verildi. Yatırılan ve çalışmaya dahil edilen her hastadan yatışının 3. günü kontrol HSP70 düzeyleri ölçmek için tekrar alınan kan örnekleri 1500xg'de santrifüj edilerek serumları ayrıldı ve -80 derecede çalışma süresine kadar bekletildi. Örnek toplama işlemleri tamamlanmasını müteakip Tıbbi Biyokimya Anabilim dalı laboratuvarında HSP70 düzeyleri çalışıldı.

Serum HSP70 ölçümleri, HSP70 High sensitivity ELISA Kiti (Catalog No: ADI-EKS-715, Enzo Life Sciences, USA) kullanılarak kit içeriğine uygun şekilde gerçekleştirildi.

### 2.2. İstatistiksel Analiz

Elde edilen verilerin ortalamaları ve standart sapmaları alındı. Çalışmanın istatistiksel analizi, Sosyal Bilimlerde İstatistik Paketi Sürüm 16 (SPSS for Windows versiyon 16) paket programı ile yapıldı. Nicel verilerin gruplar arası ikili karşılaştırılması için parametrik testlerden iki örneklem t-testi, çoklu karşılaştırmalar için ise tek yönlü varyans analizi testleri kullanıldı. Nitel verilerin gruplar arası ikili karşılaştırılması için parametrik olmayan testlerden Mann-Whitney U testi kullanıldı. P değerinin 0.05'den küçük olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

### 3. BULGULAR

Çalışmaya akut STEMI tanısıyla acil servisimize başvuran 50 hasta dahil edildi. Çalışma grubunu oluşturan hastalar ile kontrol grubunun temel karakteristik özellikleri karşılaştırıldığında her iki gruptaki hastalar 40 yaş üstü hastalardan seçilmiştir. Hasta ve kontrol grubunun demografik özellikleri Tablo 7’de verilmiştir.

**Tablo 7.** Vakaların demografik özellikleri

	STEMI	Kontrol
<b>Hasta Sayısı</b>	50	50
<b>Yaş</b>	61.12 ± 13.00	48.04±8.24
<b>Cinsiyet (Erkek/Kadın)</b>	40/10	24/26

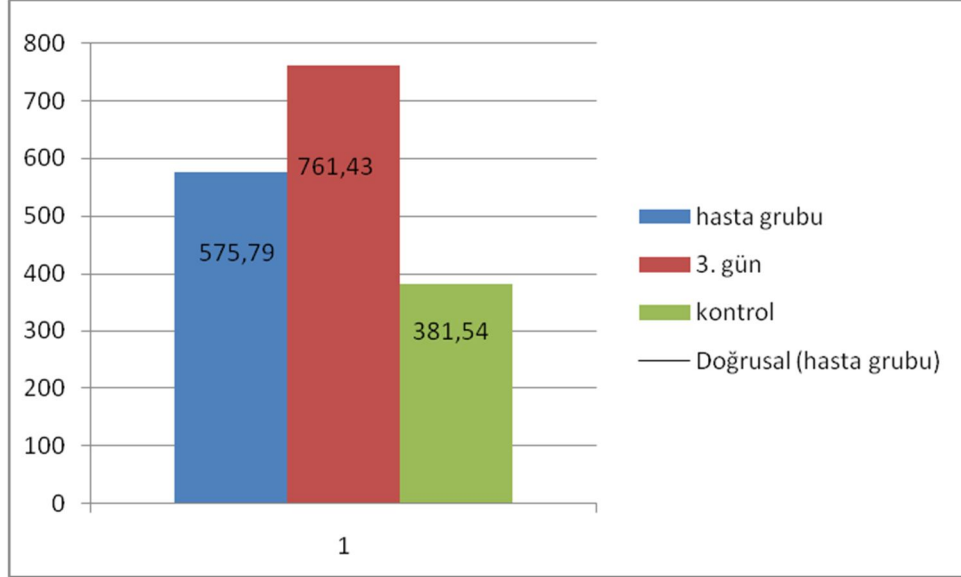
Cinsiyet açısından karşılaştırıldığında akut STEMI’li hastalarının %20’si kadındı. Akut STEMI tanısı alan 15 hastada (%30) daha önceden kanıtlanmış İKH mevcuttu. Bunların içinde 4 hastada geçirilmiş koroner arter by-pass cerrahisi öyküsü mevcuttu. Sadece bir hastada geçirilmiş iskemik SVH öyküsü vardı. Akut STEMI tanısı konan hastaların infarktüs lokalizasyonları değerlendirildiğinde; 27 hastada anteroseptal/anterior MI (%54), 23 hastada inferior MI (%46) izlendi. Risk faktörlerinin dağılımı Tablo 8’de verilmiştir.

**Tablo 8.** STEMI’da risk faktörlerinin dağılımı

Risk Faktörleri	n (%)
DM	8 (16)
HT	17 (34)
İKH	18 (36)
Geçirilmiş MI	8 (16)
KKY	4 (8)
Sigara	16 (32)
Geçirilmiş SVH	1 (2)
Geçirilmiş Koroner By-pass	3 (6)

Akut STEMI hastalarının başvuru anındaki HSP70 düzeyleri 575.795 pg/ml (min-maks: 155.905- 3354.330) ve başvuru sonrası 3. gün ortalama plazma HSP-70 düzeyleri 761.433 (231.711-2314.340) ölçülmüş olup istatistiksel olarak anlamlı yükseklik izlenmiştir (p<0.05).

Hastaların başvuru anındaki ortalama plazma HSP70 düzeyleri 575.795 pg/ml (155.905-3354.330), kontrol grubunun ortalama plazma HSP70 düzeyleri 381.544 pg/ml (206.004 -1109.040) olup, belirgin düzeyde yükseklik izlenmesine rağmen istatistiksel olarak anlamsız bulunmuştur ( $p>0.05$ ).



**Şekil 1.** Hasta ve kontrol grubunda HSP70 düzeyleri

Akut STEMI hastaları ve kontrol grubu hastalarının HSP70 düzeylerini etkileyebilecek potansiyel faktörler olarak; diyabet, hipertansiyon, sigara içimi, İKH, KKY, geçirilmiş SVH, geçirilmiş MI, by-pass öyküsü ve akut STEMI eşliğinde çok değişkenli lineer regresyon analizi ile değerlendirildi. Diyabeti, hipertansiyonu olan hastalarda olmayanlara göre, sigara içen hastalarda içmeyenlere göre ve erkek-kadın cinsiyet arasında, İKH, KKY geçirilmiş SVH, geçirilmiş MI ve by-pass öyküsü olanlarda olmayanlara göre 3.gün HSP70 düzeyleri arasında fark saptanmadı (tüm karşılaştırmalar için  $p>0.05$ ). Bununla beraber geliş değerine göre 3. gündeki yükselme bahsi geçen tüm gruplandırmalarda tespit edildi.

Akut STEMI hastalarının başvuru anında bakılan HSP70 düzeyleri ile başvuru anındaki CK/MB değerleri arasında korelasyon analizi yapıldığında bu iki değer arasında ilişki gösterilemedi. Benzer şekilde 3. gündeki HSP70 değeri pik değeri olarak kabul edildiğinde, pik HSP70 düzeyi ile CK/MB düzeyi, pik troponin I ve miyogloblin düzeyleri arasında ilişki kurulamadı (bahsi geçen tüm korelasyon analizleri için  $p>0.05$ ).

Hastalar infarktüs lokalizasyonuna göre anterior MI (n=27) ve inferior MI (n=23) olarak gruplandırıldıklarında her iki grupta da 3. günde HSP70 düzeylerinin anlamlı derecede yükseldiği gösterildi ancak 3.gün değerleri arasında fark tespit edilmedi (sırasıyla 573.634 pg ml, 577.866 pg/ml).

#### 4. TARTIŞMA

Stres anında salınım gösteren HSP 70 vücutta çoklu fonksiyonu bulunan bir proteindir. Stresör olarak kabul edilen durumlardan bazıları ani ısı değişiklikleri, hipoksi, kan şekeri değişiklikleri ve reaktif oksijen radikalleri oluşumu olarak sıralanabilir (113). HSP 70 hücre büyümesinde, farklılaşmasında, mitoz ve mayoz bölünmede önemli rol oynar. HSP endojen stres altında miyositler üzerinde koruyucu etki gösterir (114). Akut MI sadece kalp kası hücreleri değil tüm vücut hücreleri üzerinde ciddi stres oluşmaktadır. Bu hastalarda kalp kasındaki perfüzyon kusuruna bağlı pompa disfonksiyonuna ikincil tüm vücut hücrelerinde beslenme bozukluğu oluşmaktadır. Yaptığımız çalışmada HSP70 düzeylerinin akut STEMI geçiren hasta grubunda acil başvuru sırasında ölçülen değerlerin yüksek olduğunu ve üçüncü gün yapılan ikinci ölçümlerinde anlamlı derecede yüksek seyrettiğini gördük. Bu durum HSP 70 düzeyinin stress altında yükseldiğini ve akut miyokart infarktüsü tanısallığında kullanabileceğini göstermektedir.

Isı şok proteinlerinin sentezi hipertermi, hipotermi, iskemi, oksidatif stres ve kardiyopleji sonrası reperfüzyon sırasında tetiklenir (115). Dokular üzerinde herhangi bir stres olmadığı durumda HSP düşük düzeyde bulunurken sıcaklık, oksidatif stres ve infeksiyon durumlarında düzeyleri artmaktadır. Isı şok proteinlerinin enflamatuvar süreci baskıladığı bilinmektedir (13-15). Zhu ve ark. (116) 421 hasta üzerinde yaptığı bir çalışmada koroner arter hastalığının şiddeti (etkilenen damar sayısı) ile HSP düzeylerinin ters orantılı olduğunu göstermişlerdir. Yapılan bu çalışmayla akut MI geçiren hasta grubunda HSP düzeyleri yüksek olan hastalarda prognozun daha iyi olduğu, hastanede kalış sürelerinin daha kısa komplikasyon görülme sıklığının az olduğu saptandı. Antienflamatuvar ve hücre koruyucu etkinliği olan HSP70 proteini enflamatuvar kaskadı yavaşlatmış olup anstabil plak oluşumunu engellemiş ve hastaların sağkalım sürelerini uzatıp, komplikasyon riskini azaltmış olabilir. HSP70 protein düzeyi sadece akut MI tanısında değil aynı zamanda hastaların sağkalımları hakkında klinisyene bilgi vermektedir (117).

Koroner endotelial hücreler HSP70 proteinlerinin ana kaynağıdır. Aterosklerotik damar endotel hücrelerindeki HSP70 düzeylerinin normal dokulara göre daha fazla bulunmuştur (118). Ancak halen HSP70'in dolaşıma nereden ve nasıl salındığı net olarak saptanmış değildir. İskemik dokulardaki HSP 70 düzeyinin artış

nedeni olarak hücre ölümü sonrası açığa çıkan HSP70 proteinine bağlanmaktadır. Gom ve ark. (119) kalp yetmezliğinde serum HSP70 düzeylerinin artış gösterdiğini saptamışlardır. Önceki yapılan çalışmalarda kardiyoprotektif etkinliği olduğu kabul edilen bu markırın, koroner endotelial hücrelerde yoğun olarak bulunduğu saptanmıştır. Çoklu damar hastalığı olan koroner arter hastalarında kalp hücrelerinin kronik iskemiyeye maruziyeti sebebi ile hücre yapılarının bozulacağı ve apoptosize gideceği bilinmektedir (120, 121). Hücre rezervi azalmış bu hastalarda HSP70 düzeylerinin hücre kaybına bağlı azalacağı söylenebilir. Koroner arter hastalarında serum düzeyindeki HSP70 düzeyinin yüksek saptanması kardiyak rezervin iyi olduğunu ve hastanın kardiyoprotektif tedaviden etkin yanıt alabileceğinin bir göstergesi olabilir. HSP70 serum düzeyleri yüksek saptanan hastalar erken koroner anjiyografiye alınmalı ve mevcut yüksek olan kalp kası hücre rezervi erken girişimler ile korunmalıdır.

Zhu ve ark. (122) artmış HSP70 durumunda KAH riskini düşük bulurken, Kocsis ve ark. (123) şiddetli KAH olanlar ve sağlıklı bireyler arasında anti-HSP70 düzeyi açısından anlamlı bir farka rastlamamıştır. Herz ve ark. (124) stabil ve unstabil AP'li hastalarda sağlıklı kişilere göre anti-HSP70 antikörlerinin daha düşük olduğunu çalışmasında tespit etmiştir. Vogt ve ark. (125) bypasslı KAH'da anti-HSP70 IgG varlığını iyi prognoz göstergesi olarak bulmuştur. Dybdahl ve ark. (126) akut MI sonrası HSP70 düzeyinin kanda 6 saatte pik yaptığını saptamış ve iskemik stres sonrasında 3. saatte HSP70'in serumda belirginleştiğini ve 72 saat serumda kalıcı olduğunu, 168 saat sonra ise serumdan kaybolduğunu saptamıştır. Tanaka ve ark. (127) yaptıkları çalışmayla Akut MI gibi erken tanı ve tedavi gerektiren bu durumda ilk 3 saat içinde pozitifleşen bu markır klinisyene erken girişim imkânı sağlayacak ve bu durum hastalık prognozuna olumlu olarak yansıtacağı belirtilmiştir. Troponin gibi yarılanma ömrü 14 gün olan bir markır AKS benzeri klinikle acil servise başvuran hastalarda doktorun kafasının karışmasına neden olmaktadır. Bu yükseklik akut bir hasarın göstergesi midir yoksa geçirilmiş AKS'nin bir kalıntısı mıdır? Hayvan deneyleri HSP70'in 7 gün sonra serumda tespit edilemediğini göstermiştir. Erken serum klirensi olan bu markır tanı ve tedavide karar vermeyi kolaylaştıracaktır. Yapılan çalışmalarla uyumlu olarak bizde akut

STEMI geçiren hastalarda ilk limde ve 3. gün kontrol limlerinde HSP70 düzeylerini yüksek olarak tespit ettik.

Yapılan bazı çalışmalarda serum HSP70 yarılanma ömrünün böbrek fonksiyonlarından etkilenmediği saptanmıştır (128-129). Düşük klirensli hastalarda serum troponin değerlerinin yarılanma ömrü uzamaktadır. Ancak HSP70'in düşük klirensden etkilenmemesi klinisyenin daha rahat tanıya gitmesini sağlayacaktır.

Sonuç olarak HSP70 düzeyi akut STEMI geçiren hastaların acil tanısında markır olarak belirleyiciliği sınırlıdır. Hastaların 3. gün kontrolünde HSP70 düzeyi anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Anlamlı olmasa da başvuru anında llen HSP70 düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Daha nce AKS ile HSP70 ilişkisini anlamlı bulan yayınlar mevcut olup ilişkinin daha detaylı açıklanabilmesi için daha geniş çalışma gruplarında yapılacak çalışmalarla desteklenmesi gerektiği düşünülmektedir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242- 250.
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factor: global Burden of Disease Study. *Lancet* 1997; 349: 1436-1442.
3. Onat A. Yüzyıl Dönümünde Türk Erişkinlerinde Koroner Risk Haritası ve Koroner Kalp Hastalığı. Argos İletişim Hizmetleri Ticaret A.Ş. İstanbul: Eylül 2001.
4. Türkiye Kalp Raporu 2000, Türk Kardiyoloji Derneği. İstanbul: Yenilik Basımevi, 2000: 11-25.
5. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. TEKHARF. Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi, 2003.
6. Corti R, Farkouh ME, Badimon JJ. The vulnerable plaque and acute coronary syndromes. *Am J Med* 2002 113: 668-680.
7. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Sgimoon ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003; 361: 847-858.
8. Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR. Thermally Induced Injury Heat-Shock Protein Expression in Cells and Tissues. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1066: 222-242.
9. Menoret A, Chaillot D, Callahan M, JacQuin C. HSP 70, an immunological actor playing with the intracellular self under oxidative stress. *Int J Hyperthermia* 2002; 18: 490-505.
10. Braunwald F, Kasper H, Longo, J. Harrison's Principles of Internal Medicine. 15th edition, McGraw-Hill, 2001: 1377-1387.
11. Swartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990; 70: 1177-1209.
12. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987; 327: 524-526.
13. Schwenke DC, Carew TE. Initiation of atherosclerotic lesions in cholesterol-fed rabbit. II. Selective retention of LDL vs. selective increases in LDL permeability in susceptible sites of arteries. *Arteriosclerosis* 1989; 9: 908-918.

14. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. Braunwald E (ed). Harrison's Principles of Internal Medicine, 16th Edition, New York: McGraw Hill; 2005: 1425-1427.
15. Davies MJ. Pathology of coronary atherosclerosis. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (editors). Hurst's The Heart. 10th ed. International Edition McGraw-Hill Medical Publishing Division, 2001; 36: 1095-1105.
16. Ross R, Glomset JA. The pathogenesis of atherosclerosis (first of two parts). *N Engl J Med* 1976; 295: 369-377.
17. Stary HC, Chandler A, Dinsmore R. A definition of advanced types of atherosclerosis lesions and histological classification of atherosclerosis: a report from the committee on vascular lesions of the Council on arteriosclerosis. American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-1363.
18. Reidy MA, Fingerle J, Lindner V. Factors controlling the development of arterial lesions after injury. *Circulation* 1992; 86: 43-46.
19. Poole J, Florey HW. Changes in the endothelium of the aorta and the behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. *J Pathol Bacteriol* 1958; 75: 245-252.
20. Swartz SM, Heimark RL, Majesky MW. Developmental mechanisms underlying pathology of arteries. *Physiol Rev* 1990; 70: 1177-209.
21. Saikku P. Chlamydia pneumoniae and atherosclerosis an update. *Scand J Infect Dis* 1997; 104: 53-56.
22. Poole J, Florey HW. Changes in the endothelium of the aorta and the behaviour of macrophages in experimental atheroma of rabbits. *J Pathol Bacteriol* 1958; 75: 245-52-79.
23. Raines EW, Ross R. Smooth muscle cell and pathogenesis of the lesions of atherosclerosis. *BHJ* 1993; 69: 30-37.
24. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281-291.
25. Luster AD. Chemokines: chemotactic cytokines that mediate the inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436-445.

26. Sakaguchi H, Takeya M, Suzuki H. Role of macrophage scavenger receptors in diet-induced atherosclerosis in mice. *Lab Invest* 1998; 78: 423-434.
27. American Heart Association: 2006 Heart and Stroke Statistical Update. *American Heart Association* 2006; 114: 1654-1658.
28. Lee TH, Goldman L. Evaluation of the patient with acute chest pain. *N Engl J Med* 2000; 342: 1187-1195.
29. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R. Missed diagnoses of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342: 1163-1170.
30. Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR. Clinical features of emergency department patients presenting with symptoms suggestive of acute cardiac ischemia: a multicenter study. *J Thrombolysis* 1998; 6: 63-74.
31. Fox KA, Goodman SG, Klein W. Management of outcome; findings from the Global Registry of Acute coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23: 1177-1189.
32. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics Update. *Circulation* 2007; 115: 69-171.
33. Onat A, Keleş I, Çetinkaya A. On yıllık TEKHARF Çalışması verilerine göre Türkeriskinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı. *Türk Kardiyol Dern Ars* 2000; 29: 8-19.
34. Zencirci E. ST Segment Yükselmeli Akut Miyokard İnfarktüste Primer Perkütan Girişim Sonrası Gelişen 'No-Reflow Fenomeni' ile Epikard Yağ Dokusu Arasındaki ilişki. Uzmanlık Tezi, İstanbul: Dr. Siyami Hersek Göğüs Kalp ve Damar Cerrahisi Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Kardiyoloji Bölümü, 2008.
35. Falk E, Shah PK, Fuster V. Atherothrombosis and thrombosis-prone plaques. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). *Hurst's the Heart*. 2004: 1123-1139.
36. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes, *Circulation* 2001; 3: 365-372.
37. Falk E, Thuesen L. Pathology of coronary microembolisation and no reflow. *Heart* 2003; 89: 983-985.
38. Bogaty P, Hackett D, Davies G, Maseri A, Vasoreactivity of the culprit lesion in unstable angina. *Circulation* 2000; 101: 841-843.

39. Mallat Z, Benamer H, Hugel B. Elevated levels of shed membrane microparticles with procoagulant potential in the peripheral circulating blood of patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2000; 101: 841-843.
40. Schachinger V, Britten MB, Zeiher AM. Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 2000; 101: 1899-1906.
41. Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A, Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med* 2002; 347: 5-12.
42. Reimer KA, Jennings RB. The 'wavefront phenomenon' of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979; 40: 633-644.
43. Bean WB. Masquerades of myocardial infarction. *Lancet* 1977; 1: 1044-1046.
44. Topol EJ. *Acute Coronary Syndromes*. 2. Edition, New York: Dekker, 2001: 30-120.
45. Brooks N, Hackett D, Dargie H. Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. *Heart* 2001; 85: 133-142.
46. Braunwald E. Unstable angina: a classification. *Circulation* 1989; 80: 410-414.
47. Cannon CP, Braunwald E. Unstable angina. In *Braunwald Heart Disease*. 6th ed, Philadelphia: W. B. Saunders Company, 2001: 1232-1271.
48. Yusuf S, Flather M, Pogue J. Organisation to Assess Strategies for Ischaemic Syndromes (OASIS) Registry investigators. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *Lancet* 1998; 352: 507-514.
49. Harwey D. White. Non-ST –elevation acute coronary syndromes: Unstable angina and Non-ST-elevation myocardial infarction. *Topol Textbook of Cardiovascular Medicine* 2nd ed. Philadelphia: Lippincot Williams&Wilkins Inc, 2002: 351- 384.
50. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997; 336: 973-979.

51. Ridker PM, Hennekens CH, Buring JE, Rifai N. C-reactive protein and other markers of inflammation in the prediction of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2000; 342: 836-843.
52. ESC/ACC/AHA/WHF Universal definition of myocardial infarction. *Circulation* 2007; 116: 2634-2653.
53. Myocardial infarction redefined-a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502-1513.
54. Braunwald E. Acute myocardial infarction-the value of being prepared. *NEJM* 1996; 334: 51-52.
55. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, Leizorovicz A, Alamercury I, Schroder R. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM study: absence with prior beta-adrenergic blockade. *Circulation* 1989; 80: 853-858.
56. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. Braunwald E, Zipes DP, Libby P (ed). *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed, Philadelphia: W.B.Saunders Company, 2001: 1114-1219.
57. Jaffe AS, Davidenko J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction. Crawford MH, Di Marco JP. *Cardiology*. Mosby Int Lim 2001; 12: 1-19.
58. Fisch C. Clinical competence in electrocardiography. A statement for physicians from the ACP/ACC/AHA Task Force on clinical privileges in cardiology. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1465-1469.
59. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707-713.
60. McCarthy BD, Wong JB, Sekler HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 365-373.
61. Pozen MW, D'Agostina RB, Sekler HP. A predictive instrument to improve coronary-care-unit admission practices in acute ischemic heart disease. A prospective multicenter clinical trial. *N Engl J Med* 1984; 310: 1273-1278.
62. Gök H. Akut Miyokard İnfarktüsü. *Klinik Kardiyoloji*. İkinci Baskı, İstanbul: Nobel Kitabevi, 2002: 1-80

63. 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). *J Am Coll Cardiol* 2004; 44: 671-719.
64. Adams JE , Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury. Is MB creatine kinase the choice for the 1990. *Circulation* 1993; 88: 750-763.
65. Lenke LG, Bridwell KH, Jaffe AS. Increase in creatine kinase MB isoenzyme levels alter spinal surgery. *J Spinal Disord* 1994; 7: 70-76.
66. Zimmerman J, Fromm R, Mayer D. Diagnostic markercooperative study fort hediagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1671-1677.
67. Jaffe AS, Ritter C, Meltzer V, Harter H, Roberts R Unmasking artifactual increases in creatine kinase isoenzymes in patients with renal failure. *J Lab Clin Med* 1984; 104: 193-202.
68. Kagen L, Scheidt S, Butt A. Serum myoglobin in myocardial infarction: the 'staccato phenomenon'. Is acute myocardial infarction in man an intermittent event? *Am J Med* 1977; 62: 86-92.
69. Apple FS. Biochemical markers of thrombolytic success. IFCC Committee on standardization of markers of cardiac damage. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1999; 230: 60-66.
70. Jaffe AS. Biochemical detection of acute myocardial infarction. Gersh & pesifitelerinin Rahimtoola (eds.) *Acute Myocardial Infarction*, 2nd ed, New York: Chapman&Hall, 1996; 136-162.
71. Apple FS, Voss E, Lund L, Preese L, Berger CR, Henry TD. Cardiac troponin, CKMB and myoglobin for the early detection of acute myocardial infarction and monitoring of reperfusion following thrombolytic therapy. *Clin Chim Acta* 1995; 15: 237: 59-66.
72. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clin Biochem Rev* 2001; 23: 52-65.
73. Martin GS, Becker BN, Schulman G. Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1709-1712.

74. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-168.
75. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patient with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217.
76. Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 1077-1084.
77. Jaffe AS, Landt Y, Parvin CA, Abendschein DR, Geltman EM, Ladenson JH. Comparative sensitivity of cardiac troponin I and lactate dehydrogenase isoenzymes for diagnosing acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1996; 42: 1770-1776.
78. Parcellier A, Gurbuxani S, Schmitt E, Solary E, Garrido C. Heat shock proteins, cellular chaperones that modulate mitochondrial cell death pathways. *Biochemical Biophys Res Com* 2003; 304: 505-512.
79. Hightower LE, Ryan JA. Are stress proteins part of a cell's solution to toxicity or are they part of the problem? *Hepatology* 1997; 25: 1279-1281.
80. Verbeke P, Fonager J, Clark BFC, Rattan SIS. Heat shock response and ageing: mechanisms and applications. *Cell Biology International* 2001; 25: 845-857.
81. Feder ME, Hofmann GE. Heat-shock proteins, molecular chaperones, and the stress response: evolutionary and ecological physiology. *Annu Rev Physiol* 1999; 61: 243-282.
82. Samali A, Orrenius S. Heat shock proteins: regulators of stress response and apoptosis. *Cell Stress Chaperones* 1998; 3: 228-236.
83. Sreedhar AS, Csermely P. Heat shock proteins in the regulation of apoptosis: new strategies in tumor therapy. A comprehensive review. *Pharmacol Ther* 2004; 101: 227-257.
84. Wei YQ, Zhao X, Kariya Y, Fukata H, Teshigawara K, Uchida A. Induction of apoptosis by quercetin: involvement of heat shock protein, *Cancer Res* 1994; 54: 4952-4957.

85. Jaattela M, Wissing D, Kokholm K, Kallunki T, Egeblad M. HSP70 exerts its anti-apoptotic function downstream of caspase-3-like proteases. *EMBO J.* 1998; 17: 6124-6134.
86. Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR. Thermally Induced Injury Heat-Shock Protein Expression in Cells and Tissues. *Ann N Y Acad Sci* 2005; 1066: 222-242.
87. Menoret A, Chaillot D, Callahan M, JacQuin C. HSP 70, an immunological actor playing with the intracellular self under oxidative stress. *Int J Hyperthermia* 2002; 18: 490-505.
88. Bukau B and Horwich AL. The HSP 70 and HSP60 chaperone machines. *Cell* 1998; 92: 351–366.
89. Netzer WJ, Hartl FU. Protein folding in the cytosol: chaperonin-dependent and independent mechanisms. *Trends Biochem Sci* 1998; 23: 68–73.
90. Morimoto RI and Santoro MG. Stress-inducible responses and heat shock proteins: new pharmacologic targets for cytoprotection. *Nature Biotechnology* 1998; 16: 833–838.
91. Glover JR, Lindquist S. HSP104, HSP 70, and HSP40: a novel chaperone system that rescues previously aggregated proteins. *Cell* 1998; 94: 73–82.
92. Ellgaard L, Helenius A. ER quality control: towards an understanding at the molecular level. *Curr Opin Cell Biol* 2001; 13: 431–437.
93. Jaattela M. Escaping cell death: survival proteins in cancer. *Experimental Cell Research* 1999; 248: 30–43.
94. Repasky E, Issels R. Physiological consequences of hyperthermia: heat, heat shock proteins and the immune response. *Int J Hyperthermia* 2002; 18: 486-489.
95. Terzioğlu E. Isı şoku proteinleri. Gümüşdiş G, Doğanavşargil E (ed). *Klinik Romatoloji*. İstanbul: Deniz Matbaası, 1999: 51-53.
96. Milani V, Noessner E, Ghose S, Kuppner M, Ahrens B, Scharner A, Gastpar R. Heat shock protein 70: role in antigen presentation and immune stimulation. *Int J Hyperthermia* 2002; 18: 563-565.
97. Ostberg JR, Kaplan KC, Repasky EA. Induction of stress proteins in a panel of Mouse tissues by fever-range whole body hyperthermia. *Int J Hyperthermia* 2002; 18: 552-562.

98. Baykal Y, Gök F, Kocabalkan F. Isı şok Proteinleri ve Hastalıklardaki Rolü. Türkiye Klinikleri Tıp Bilimleri 2000; 20: 187-194.
99. Rylander MN, Feng Y, Bass J, Diller KR. Thermally Induced Injury Heat-Shock Protein Expression in Cells and Tissues. Ann N Y Acad Sci 2005; 1066: 222-242.
100. Glover JR, Lindquist S. HSP104, HSP 70, and HSP40: a novel chaperone system that rescues previously aggregated proteins. Cell 1998; 94: 73–82.
101. Ellis RJ, Van Der Vies SM. Molecular chaperones. Ann Rev Biochem 1991; 60: 321-347.
102. Mosser DD, Caron AW, Bourget L. Role of the human heat shock protein HSP 70 in protection against stress-induced apoptosis. Mol Cell Biol 1997; 17: 5317-5327.
103. Nıkfarjam M, Muralıdharan V, Su K. Patterns of heat shock protein (HSP 70) expression and kupffer cell activity following thermal ablation of liver and colorectal liver metastases. Int J Hyperthermia 2005; 21: 319-332.
104. Narberhaus F.  $\alpha$ -Crystallin-type heat shock proteins: socializing minichaperones in the context of a multichaperone network. Microbio Mol Bio Rev 2002; 66: 64–93.
105. Menoret A, Chaillot D, Callahan M, JacQuin C. HSP 70, an immunological actor playing with the intracellular self under oxidative stress. Int J Hyperthermia 2002; 18: 490-505.
106. Bukau B and Horwich AL. The HSP 70 and HSP60 chaperone machines. Cell 1998; 92: 351–366.
107. Elia, G. and Santoro, M.G. Regulation of heat shock protein synthesis by quercetin in human erythroleukaemia cells. Biochem J 1994; 300: 201-209.
108. Wu YF, Cao MF, Gao YP, Chen F, Wang T, Zumbika EP, Qian KX. Down-modulation of heat shock protein 70 and up-modulation of Caspase-3 during schisandrin B-induced apoptosis in human hepatoma SMMC-7721 cells. World J Gastroenterol 2004; 10: 2944-2948.
109. Garrido C, Schmitt E, Cande C, Vahsen N, Parcellier A, Kroemer G. HSP27 and HSP70: potentially oncogenic apoptosis inhibitors. Cell Cycle 2003; 2: 579-584.
110. Shaner L, Morano KA. All in the family: atypical HSP70 chaperones are conserved modulators of HSP70 activity. Cell Stress Chaperones 2007; 12: 1-8.

111. Fan CY, Lee S, Cyr DM. Mechanisms for regulation of HSP70 function by HSP40. *Cell Stress Chaperones* 2003; 8: 309-316.
112. Li CY, Lee JS, Ko YG, Kim JI, Seo JS. Heat shock protein 70 inhibits apoptosis downstream of cytochrome c release and upstream of caspase-3 activation. *J Biol Chem* 2000; 25: 665-671.
113. Plumier JC, Ross BM, Currie RW. Transgenic mice expressing the human heat protein 70 have improved post-ischemic myocardial recovery. *J Clin Invest* 1995; 95: 1854– 1860.
114. Clark JI, Muchowski PJ. Small heat-shock proteins and their potential role in human disease. *Curr Opin Struct Biol* 2000; 10: 52–59.
115. Anrani M, Corbett J, Boateng SY. Kinetics of induction and protective effect of heat-shock proteins after cardioplegic arrest. *Ann Thorac Surg* 1996; 61: 1407–1411.
116. Zhu J, Quyyumi AA, Wu H, Csako G, Rott D, Zalles-Ganley A, et al. Increased serum levels of heat shock protein 70 are associated with low risk of coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003; 23: 1055–1059.
117. Kleindienst R, Xu Q, Willeit J, Waldenberger FR, Weimann S, Wick G. Immunology of atherosclerosis. Demonstration of heat shock protein 60 expression and T lymphocytes bearing alpha/beta or gamma/delta receptor in human atherosclerotic lesions. *Am J Pathol* 1993; 142: 1927–1937.
118. Gombos T, Föhrhéc Z, Pozsonyi Z, Jánoskúti L, Prohászka Z. Interaction of serum 70 kDa heat shock protein levels and HSPA1B (+1267) gene polymorphism with disease severity in patients with chronic heart failure. *Cell Stress Chaperones* 2008; 13: 199–206.
119. Wick G, Romen M, Amberger A, Metzler B, Mayr M, Falkensammer G, Xu Q. Atherosclerosis, autoimmunity, and vascular-associated lymphoid tissue. *Faseb J* 1997; 11: 1199–1207.
120. Asea A, Kraeft SK, Kurt-Jones EA, Stevenson MA, Chen LB, Finberg RW, Koo GC, Calderwood SK. HSP70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. *Nat Med* 2000; 6: 35–442.
121. Mandal K, Jahangiri M, Xu Q. Autoimmunity to heat shock proteins in atherosclerosis. *Autoimmun Rev* 2004; 3: 31–37.

122. Zhu J, Quyyumi AA, Rott D, Csako G, Wu H, Halcox J, Epstein SE. Antibodies to human heat-shock protein 60 are associated with the presence and severity of coronary artery disease: evidence for an autoimmune component of atherogenesis. *Circulation* 2001; 103: 1071–1075.
123. Kocsis J, Veres A, Vatay A, Duba J, Karadi I, Fust G, Prohaszka Z. Antibodies against the human heat shock protein HSP70 in patients with severe coronary artery disease. *Immunol Invest* 2002; 31: 219–231.
124. Herz I, Rosso R, Roth A, Keren G, George J. Serum levels of anti heat shock protein 70 antibodies in patients with stable and unstable angina pectoris. *Acute Card Care* 2006; 8: 46–50.
125. Vogt S, Portig I, Kusch B, Pankuweit S, Sirat AS, Troitzsch D, Maisch B, Moosdorf R. Detection of anti-HSP70 immunoglobulin G antibodies indicates better outcome in coronary artery bypass grafting patients suffering from severe preoperative angina. *Ann Thorac Surg* 2004; 78: 883–889.
126. Dybdahl B, Slordahl SA, Waage A, Kierulf P, Espevik T, Sundan A. Myocardial ischaemia and the inflammatory response: release of heat shock protein 70 after myocardial infarction. *Heart* 2005; 91: 299–304.
127. Tanaka M, Fujiwara H, Yamasaki K, Yokota R, Doyama K, Inada T, et al. Expression of heat shock protein after ischemic preconditioning in rabbit hearts. *Jpn Circ J* 1998; 62: 512–516.
128. Zhang X, Xu Z, Zhou L, Chen Y, He M, Cheng L, et al. Plasma levels of HSP70 and anti-HSP70 antibody predict risk of acute coronary syndrome. *Cell Stress Chaperones* 2010; 15: 675–686.
129. Wright BH, Corton JM, El-Nahas AM, Wood RF, Pockley AG. Elevated levels of circulating heat shock protein 70 (HSP70) in peripheral and renal vascular disease. *Heart Vessels* 2000; 15: 18–22.

## 6. ÖZGEÇMİŞ

Elazığ doğumluyum. İlk, orta ve lise eğitimimi Elazığ'da tamamladıktan sonra 1992-1998 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi'nde eğitim gördüm. 1998-2001 yılları arasında Ardahan ili Posof ilçesinde, 2001-2007 yılları arasında Tunceli ilinde pratisyen hekim olarak çalıştım. Eylül 2007'den itibaren Fırat üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'nda araştırma görevlisi olarak çalışmaktayım.