

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

**DENEYSEL OLUŞTURULMUŞ AKUT MİYOKART
İNFARKTÜSÜNDE BENFOTİAMİN'İN ETKİLERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Tolga ÇAKMAK**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. M. Necati DAĞLI**

**ELAZIĞ
2013**

DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof.Dr. Mehmet AKBULUT

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. M. Necati Dağlı _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. M. Necati DAĞLI ve Yrd. Doç. Dr. Tuncay KULOĞLU'ya, eğitimimde büyük emekleri olan değerli hocalarım; Prof. Dr. Mehmet AKBULUT, Prof. Dr. Ilgın KARACA, Doç. Dr. Mustafa YAVUZKIR, Yrd. Doç. Dr. Hasan KORKMAZ ve Yrd. Doç. Dr. Mehmet BALİN'e teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım ve birçok güzelliği birlikte paylaştığım asistan arkadaşlarıma, kardiyoledi servis, ekokardiyografi ve katater laboratuvarında birlikte çalıştığım hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlara en içten teşekkürlerimi bir borç bilirim.

Emek ve sevgileri ile bugünlere gelmeme vesile olan, destekleri ile her zaman yanımda olduklarını hissettiğim ve olacaklarını bildiğim sevgili annem, ablam, Esin'ime ve hiçbir zaman unutmayacağım babama sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

ÖZET

Miyokard İnfarktüsü (MI) Kardiyovasküler Hastalıklar içinde ölüme en fazla sebebiyet veren hastalık grubudur. Isoproterenol (ISO), deneysel akut miyokart infarktüsü modeli oluşturmada sık kullanılan β -adrenerjik bir ajandır. Benfotiamin Vitamin B1'in yağda çözünen hali olup antioksidan etkileri bilinmektedir. Bu çalışmada ISO ile deneysel olarak akut miyokart infarktüsü oluşturulan sıçanlarda, antioksidan etkisi bilinen benfotiaminin kalp dokusu üzerine etkilerinin araştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmada, 24 adet 8 haftalık Wistar albino cinsi erkek sıçanlar kullanıldı. Deneysel hayvanları her grupta 6 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı. Kontrol grubuna (Grup I) deney süresi olan 14 gün boyunca herhangi bir uygulama yapılmadı. Benfotiamin (grup II) grubuna benfotiamin 70mg/kg/gün dozunda oral yolla verildi. MI (grup III) ve MI + benfotiamin (grup IV) gruplarına 150 mg/kg isoproterenol, 24 saat ara ile 2 kez intraperitoneal olarak verildikten sonra MI grubuna deney süresince herhangi bir uygulama yapılmazken MI + benfotiamin grubuna 70mg/kg/gün dozunda benfotiamin oral yolla verildi.

Deneysel sonunda tüm sıçanlar anestezi altında dekapite edilerek kalp dokuları çıkarıldı. Kalp dokularına Hemotoksilen&Eozin, Masson Trikrom, Bax ve Kaspaz 3 İmmünohistokimyası ve TUNEL boyama yapıldı. İmmünohistokimyasal boyamada; kontrol ve benfotiamin gruplarına göre MI grubunda Bax ve Kaspaz 3 immünreaktivitesinde belirgin bir artış gözlenirken, MI + benfotiamin grubunda azalma izlendi. TUNEL boyamada ise kontrol ve benfotiamin gruplarına göre MI grubunda apoptotik hücre artışı belirgin olarak gözlenirken MI + benfotiamin grubunda azalma izlendi.

Sonuç olarak, deneysel olarak akut miyokart infarktüsünün oluşturduğu hücresel değişikliklere karşı benfotiamin'in koruyucu etkilerinin gösterilmesi, MI komplikasyonlarını önlemek amacıyla benfotiamin ile ilişkili tedavi yaklaşımlarının denenmesinin yararlı olabileceği ve bu konuda kapsamlı araştırmaların yapılması gerektiği kanaatine varılmıştır.

Anahtar Kelimeler: Miyokart İnfarktüsü, benfotiamin, isoproterenol

ABSTRACT

THE EFFECTS OF BENFOTIAMIN IN EXPERIMENTAL ACUTE MYOCARDIAL INFARCTION

Myocardial Infarction (MI) is a group of diseases that cause the most deaths in cardiovascular diseases. Isoproterenol (ISO), is a β -adrenergic agent that commonly used for creating the experimental acute myocardial infarction model. Benfotiamin is fat-soluble form of vitamin B1 and known to have antioxidant effects. In this study, we aimed to investigate the effects of benfotiamin, that has antioxidant properties, on heart tissue of rats with experimental acute myocardial infarction induced by ISO.

In the study, 8 week-age, 24 male Wistar rats were used. Animals were divided into 4 different groups with 6 animals in each group. The control group (Group I) was without any application during the 14 days-experiment period. In benfotiamin (group II) group benfotiamin was given orally at a dose of 70mg/kg/day. In both MI (group III), and MI + benfotiamin (group IV) groups 150 mg / kg intraperitoneal isoproterenol was administered 2 times with 24 hours interval and after this application no other application was administered to MI group but on the other hand 70mg/kg/day benfotiamin was given orally to MI + benfotiamin group.

At the end of the experiment, all rats were decapitated, and heart tissues were removed under anaesthesia. Heart tissues were evaluated immunohistochemically with Haematoxylin & eosin, Masson's trichrome, Bax and caspase 3 and TUNEL staining was performed. Immunohistochemical staining revealed a marked increase in bax and caspase 3 immunoreactivity in MI group in comparison with the control and benfotiamin groups and decrease was observed in MI + benfotiamin group. TUNEL staining revealed increased apoptotic cells in MI group in comparison with the control and benfotiamin groups and a reduction was observed in MI + benfotiamin group.

As a result, we observed the protective effects of benfotiamin against the cellular changes in experimental acute myocardial infarction and so benfotiamin may be a useful approach to challenge for MI associated complications.

Key Words: Myocardial infarction, benfotiamin, isoproterenol

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	xi
1. GİRİŞ	1
1.1. Miyokart İnfarktüsü	3
1.1.1. Ateroskleroz	4
1.1.2. Aterosklerotik Lezyonlar	5
1.1.3. Ateroskleroz Etyopatogenezi	6
1.1.4. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	9
1.1.4.1. Major Risk Faktörleri	10
1.1.5. Miyokart İnfarktüsünün Kliniği	15
1.1.6. AMİ'de tanı Kriterleri	17
1.1.7. AMİ'de Ayırıcı Tanı	17
1.1.8. EKG Bulguları	18
1.1.9. AMİ Tanısında Kullanılan Enzimler	19
1.1.9.1. Kreatin Kinaz ve İzoenzimleri	19
1.1.9.2. Miyogloblin	20
1.1.9.3. Laktat Dehidrogenaz	21
1.1.9.4. Aspartat Aminotransferaz	21
1.1.9.5. Troponinler	21
1.1.10. Miyokart İnfarktüsün Tedavisi	23
1.1.10.1. Perkütan Koroner Girişimler	24
1.1.10.2. Fibrinolitik Tedavi	26
1.1.10.3. Akut Fazda Diğer Tedaviler	26

1.2. Isoproterenol (ISO)	28
1.2.1. İsoproterenolün Yapısı ve Etkileri	28
1.3. Benfotiamin	29
2. GEREÇ VE YÖNTEM	31
2.1. Deney Hayvanları ve Beslenmeleri	31
2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneysel Uygulamalar	31
2.3. Örneklerin Alınması	32
2.4. Histokimyasal İnceleme	32
2.5. İmmünohistokimyasal İnceleme	32
2.6. TUNEL Metodu	34
3. BULGULAR	36
3.1. Histokimyasal Bulgular	36
3.2. İmmünohistokimyasal bulgular	39
3.2.1. Bax İmmünreaktivitesi	39
3.2.2. Kaspaz 3 İmmünreaktivitesi	42
3.2.3. TUNEL Bulguları	45
4. TARTIŞMA	49
5. KAYNAKLAR	54
6. ÖZGEÇMİŞ	66

TABLO LİSTESİ

Tablo 1. Ateroskleroz risk faktörleri	10
Tablo 2. NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri	14
Tablo 3. Dislipidemi için NCEP ATP III tedavi önerileri	15
Tablo 4. Deney hayvanlarına verilen sıçan yeminin terkibi.	31
Tablo 5. İmmünohistokimyasal boyama prosedürü	33
Tablo 6. İmmünohistokimyasal boyanma yaygınlığının derecesi	34
Tablo 7. TUNEL boyama prosedürü	35
Tablo 8. TUNEL boyama yaygınlığının derecesi	35

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Hastane öncesi yaklaşım	23
Şekil 2.	Reperfüzyon stratejileri. Kalın ok tercih edilen stratejiyi göstermektedir.	24
Şekil 3.	Adrenalin ve isoproterenolün yapısal benzerliği	28
Şekil 4.	Deneyin 2. Gününde MI grubuna ait kalp dokusunda belirgin mononükleer hücre infiltrasyonu. H&E x200	36
Şekil 5.	Kontrol grubuna ait kalp dokusu. Masson Trikrom x100.	37
Şekil 6.	Benfotiamin verilen gruba ait kalp dokusu. Masson Trikrom x100	37
Şekil 7.	MI grubuna ait kalp dokusunda belirgin bağ dokusu artışı. Masson Trikrom x100.	38
Şekil 8.	MI + benfotiamin grubuna ait kalp dokusunda belirgin olarak azalmış bağ dokusu Masson Trikrom x100	38
Şekil 9.	Kontrol grubuna ait kalp dokusunda +1 yaygınlığında bax immunreaktivitesi	39
Şekil 10.	Benfotiamin verilen gruba ait kalp dokusunda +1 yaygınlığında bax immunreaktivitesi.	40
Şekil 11.	MI grubuna ait kalp dokusunda+3 yaygınlığında bax immunreaktivitesi	40
Şekil 12.	MI + benfotiamin grubuna ait kalp dokusunda +2 yaygınlığında bax immunreaktivitesi.	41
Şekil 13.	Bax negatif kontrol	41
Şekil 14.	Kontrol grubuna ait kalp dokusunda +1 yaygınlığında kaspaz 3 immunreaktivitesi.	42
Şekil 15.	Benfotiamin verilen gruba ait kalp dokusunda +1 yaygınlığında kaspaz 3 immunreaktivitesi.	43
Şekil 16.	MI grubuna ait kalp dokusunda+3 yaygınlığında kaspaz 3 immunreaktivitesi	43
Şekil 17.	MI + benfotiamin grubuna ait kalp dokusunda +2 yaygınlığında kaspaz 3 immunreaktivitesi.	44
Şekil 18.	Kaspaz 3 negatif kontrol.	44

Şekil 19. Kontrol grubuna ait kalp dokusunda +1 yaygınlığında TUNEL pozitif hücreler.	45
Şekil 20. Benfotiamin verilen gruba ait kalp dokusunda +1 yaygınlığında TUNEL pozitif hücreler.	46
Şekil 21. MI grubuna ait kalp dokusunda +3 yaygınlığında TUNEL pozitif hücreler	46
Şekil 22. MI + benfotiamin grubuna ait kalp dokusunda +1 yaygınlığında TUNEL pozitif hücreler	47
Şekil 23. TUNEL negatif kontrol	47
Şekil 24. TUNEL pozitif kontrol. Meme dokusu	48

KISALTMALAR LİSTESİ

AMİ	: Akut Miyokart İnfarktüsü
ASH	: Acil sağlık hizmetleri
AST	: Aspartat aminotransferaz
CK	: Kreatinin kinaz
CKMB	: Kreatinin kinaz miyokardiyal band
CX	: Circumflex Arter
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparinler
HDL	: Yüksek yoğunluklu lipoprotein
ISO	: Isoproteronol
İTT	: İlk Tıbbi Temas
İP	: İntraperitoneal
KAH	: Koroner arter hastalığı
KKH	: Koroner kalp hastalığı
KVH	: Kardiyovasküler hastalık
LAD	: Sol anterior inen arter
LDH	: Laktat dehidrogaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MI	: Miyokart İnfarktüsü
MMP	: Metalloproteinazlar
NO	: Nitrit Oksit
NOS	: Nitrik oksit sentetaz
NSTEMI	: Non-ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü
PKG	: Perkütan koroner girişim
RCA	: Sağ koroner Arter
SOD	: Süperoksit dismutaz
STEMI	: Akut ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü
USAP	: Unstabil Anjina Pectoris
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Batı ülkelerinde en sık görülen mortalite nedeni aterosklerozdur ve önemli morbiditeye nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre yakın gelecekte, aterosklerozun, bütün ülkelerde en önemli mortalite nedeni olacaktır (1). Koroner aterosklerotik hastalıkların (KAH) tedavisinde devam eden gelişmelere rağmen, tüm toplumlarda halen en önemli mortalite nedeni olmaya devam etmektedir. WHO verilerine göre 1998 yılı itibarıyla iskemik kalp hastalığına bağlı ölümler tüm dünyadaki yıllık ölümlerin %13.7' sini oluşturmaktadır ve her iki cinsiyette ilk sıradaki ölüm nedenidir.

Uzun yıllardan beri aterosklerozun en erken lezyonu olarak tespit edilen yağlı çizgilenmelerin çocukluk çağlarında aortada tespit edildiği bilinmektedir. Ancak günümüzde aterosklerozun intrauterin hayatta, özellikle hiperkolestolemisi olan annelerin fetüslerinde görüldüğü bilinmektedir. Bu sebeplerden ötürü, bu hastalığın oluşmasını engellemek için uzun yıllar çaba sarf edilmelidir (2).

Hızlı oluşan gelişmeler ile beraber, insan hayatında beklenen süre uzamış, kardiyovasküler hastalıkların sıklığı artmış ve ülke ekonomilerinde sağlık harcamaları daha çok önem arz etmeye başlamıştır. Yapılan maliyet-etkinlik çalışmaları sonucu, hastalık meydana geldikten sonra yapılan sağlık harcamalarının çok yüksek düzeyde olduğunu gösterdiğinden, artık tedavi edici tıptan ziyade koruyucu tıpın ön planda olmasına ve bu konuda gerekli önlemlerin alınmasına yönelinmiştir. İşte bu konu göz önüne alındığında, mortalite sıralamasında ilk sırada olan kardiyovasküler hastalıklar oluşmadan alınacak birincil (primer) korunma tedbirleri düşünülmüş ve risk faktörleri ortaya çıkmıştır. Framingham Kalp Çalışması (3) toplumlarda bütün risklerin tanımlanmasında önemli rol oynamıştır. Bu çalışmayla geniş olarak yer verilen risk faktörlerin başında; sigara, yaş, genetik, hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitus yer almıştır. Global riski azaltmak için en önemli yaklaşım olarak, kişinin risk seviyesinin belirlenmesi ve tedavi hedefini buna göre belirlemek gelmektedir.

Koroner kalp hastalıklarının yaklaşık olarak %50'sinde hiperlipidemi görülmesinden, aterosklerozun başlangıç ve gelişiminde diğer inflamatuvar

mekanizmaların da rol aldığını düşünen ve bu konuda kanıta ulaşan çalışmalar yapılmıştır. Son zamanlarda yeni aterosklerotik risk faktörleri de ortaya konulmuştur.

Koroner mortalite açısından Avrupa ülkelerinde erkeklerde Letonya ve Estonya'dan sonra üçüncü sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktayız (4). Nüfusumuz gelişmekte olan ülkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir. Gelişmekte olan ülkelere ziyade gelişmiş ülkeler örneğine benzeyen bu olumsuz eğilim devam ettiği takdirde 2010 yılında halen 2 milyon civarında olan koroner kalp hastası sayısının 1.4 milyon artarak 3.4 milyon kişiye varacağı düşünülmektedir (4). Son iki dekatta koroner arter hastalığının risk faktörlerini tespit etmede önemli gelişmeler kaydedilmiştir. KAH oluşumunda rol alan major faktörler geniş kapsamlı yapılan epidemiyolojik çalışmalar sonucunda ortaya konmuştur. Ancak toplumdaki KAH prevalansını ve prematür koroner arter hastalığı nedenini açıklamak için bu major riskler yeterli değildir. Örneğin kalp krizi ile başvuran hastaların yaklaşık olarak %50'sinde klasik risk faktörleri bulunmamaktadır (5).

Aterosklerozun mortalite açısından en önemli sorunu: Miyokart infarktüsüdür. Akut miyokart infarktüsü, ateroskleroza bağlı daralan koroner arter lümeninin bir trombus pıhtısıyla tıkanması sonucu distale giden kan akımının ani kesilmesiyle ortaya çıkar. Kan akımının olmaması hücre ve hücre membranında hasar oluşturarak bazı hücre ve membran içeriklerinin kan dolaşımına verilmesine neden olur (6).

Benfotiamin Vitamin B1'in yağda çözünen formudur (7). Benfotiaminin antioksidatif yönünü gösteren ve reaktif oksijen ürünleri üzerinde baskılayıcı nitelikte olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (8, 9). Arterin tıkanması sonucu beslediği alanda iskeminin düzeyine göre değişik derecelerde sorunlar oluşmaktadır. İskemik alanın boyutu ve iskeminin süresi, dokusundaki hasarın boyutunu gösteren en önemli parametrelerdir (10, 11). Miyokard dokusuna kan akımının olmaması, iskemik bölgelerin oluşmasına ve bu iskemik alanlarda geri dönüşümlü veya dönüşümsüz birçok hasarın oluşmasına neden olur. Reperfüzyon hasarı MI sonrası oluşan bir başka sorundur. Reperfüzyon, iskemik alana yeniden kan akımının sağlanması ve bu sayede enerji ihtiyacının sağlanması ve iskemi

süresince oluşan önemli toksik bileşenlerin uzaklaştırılması için gerekli olan bir safhadır. Fakat reperfüzyon, kan akımının tekrar sağlanmasıyla iskemiye maruz kalan dokuların aşırı miktarda oksijenlenmesine ve bu nedenle dokularda daha fazla hasar oluşmasına neden olur (12). MI'a bağlı oluşan bu süreç kalp dokusunda iskemik bölgelerde önemli bir oksidatif yüke neden olur. Bu oksidatif yükte iskemik alanlarda geri dönüşü olmayan hasarlarının meydana gelmesine neden olmaktadır.

Bu çalışma ile Miyokart İnfarktüsü sonucu kalp dokusunda oluşan oksidatif stressin antioksidan bir ajanla (benfotiamin) ne kadar ölçüde yarar sağlayabileceği amaçlanmıştır.

1.1. Miyokart İnfarktüsü

Akut miyokard infarktüsü (AMİ), ciddi ve uzun süreli iskeminin yol açtığı geri dönüşümsüz miyokard hücre hasarı ve nekrozu şeklinde tarif edilir (13). Koroner arterde rüptüre olmuş bir aterosklerotik plak üzerinde oluşan trombüs; miyokard infarktüsünün en sık nedenidir (14). Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 1,5 milyon kişi AMİ geçirmektedir ve tüm nedenli ölümlerin yaklaşık %25'inin nedeni AMİ'dur. AMİ, koroner arterdeki kan akımının ani durması sonucu irreversibl hücre hasarı ve nekrozu şeklinde tarif edilir. Mİ'lerin çoğundan koroner arterlerin aterosklerozisinden ve genellikle bunların üzerine eklenen trombüs sorumludur. Trombüs oluşumunun nedeni çoğunlukla aterosklerotik plağın herhangi bir nedenle yırtılmasıdır. AMİ'ndeki mekanizma aterosklerotik sürecin nedeni ne olursa olsun sonuç olarak, koroner arter damarının ani tıkanması ve distal kan akımının durması sonucu dokuda iskemi oluşmasıdır.

Koroner arterler içindeki otoregülatuar mekanizmalar, aterosklerotik plaklar bulunsa dahi miyokarda yeterli oksijen sunumunu sıklıkla devam ettirirler. Fakat bu koruyucu mekanizmalar bozulduğunda uzamış iskemi veya miyokard infarktüsü oluşabilir (15).

İnfarktüs sonucu oluşan kasılma bozukluğu saniyeler içinde gelişir ve başlangıçta sadece tutulan segmentle sınırlıdır. Sol ön inen dalın (LAD) tıkanmasıyla oluşan infarktüs, sol ventrikülün apikal ve anterior bölgelerinde, interventriküler septumda, anterolateral duvardaki papiller kaslarda ve sol ventrikülün inferoapikalinde gelişmektedir. Sirkumfleks (Cx) artere bağlı infarktüsler sol

ventrikülün lateral ve inferoposterior duvarını tutarlar. Sağ koroner arter (RCA) tıkanmalarında interventriküler septumun inferior kısmı, posteromedial papiller kas infarktüsü ve ayrıca sağ ventrikül infarktüsü gelişebilir. Beslediği miyokard segmentleri göz önüne alındığında LAD tıkanmaları ejeksiyon fraksiyonunu en fazla etkileyendir. Miyokard iskemisi ve ardından gelişen infarktüs sıklıkla endokarttan başlar ve epikarda doğru yayılım gösterir.

Akut koroner oklüzyon 15-20 dakikadan fazla sürecek olursa geri dönüşümsüz kardiyak hasar başlar. Geri dönüşümsüz hasarın endokarttan epikarda doğru yayılması 4-6 saatte tamamlanır. Bu yüzden koroner kan akımının ilk 4-6 saatte tekrar sağlanması miyokard dokusunda nekrozun yayılmasını önlemektedir. Nekroza uğrayan dokunun miktarı kollateral kan akımının varlığına bağlıdır. Mİ'de mortalite ve morbiditenin en önemli belirleyicisi miyokard hasarının büyüklüğüdür (15).

1.1.1. Ateroskleroz

Koroner arterlerdeki kan akımının durması; genellikle aterosklerotik bir plağın rüptürü sonucu oluşan trombüsün damarda total oklüzyon yapması sonucudur. Kan akımının sonucu oluşan iskeminin dışında, koroner vazokonstriksiyon ve mikroembolizasyon da hasarın oluşmasının diğer nedenleridir. Trombüs oluşumu sık görülen bir neden olamamakla birlikte, endotel çeperindeki yüzeysel bir erozyonada bağlı oluşabilir. Daha öncedende sözylendiği üzere Miyokard infarktüsünün en sık oluşum mekanizması trombüsün rüptüre olmuş bir aterosklerotik plak üzerine oturması ve darlığa neden olmasıdır (14).

Ateroskleroz ile ilgili yapılan birçok çalışmalara rağmen elimizdeki verilerle bu hastalığın bazı temel özellikleri halen anlayamamıştır. Önemli risk faktörlerinin aterosklerozun ortaya çıkışına eğilime neden olmasına karşın ateroskleroz özellikle dolaşımın değişik bölgelerinde hasara neden olamakta ve hasarlanan dolaşım bölgesine göre değişik klinik belirtilere neden olmaktadır. Ateroskleroz damar duvarının kalınlaşmaya ve damarın esnek yapısının bozulup sertleşmesi ile karakterize bir arteryel hastalıktır. Ateroskleroz arter duvarında düzenli bir tutulumdan ziyade fokal tutulumla daha yatkındır (16). Ateroskleroz ilk olarak endotel disfonksiyonuna nedn olur. Bu disfonksiyonun; son evre olan aterosklerotik

plak rüptürünün önemli bir nedenidir. İlk olarak lipid birikimi, makrofajların bu lipitlerle köpük hücrelerine dönüşmesi, daha sonra hasarlı endotel içerisine düz kas hücrelerinin taşınması ve burada çoğalarak kollajen sentezi yapmaları, son olarak trombositlerin ve trombositlerin ürettiği pıhtılaşma faktörleri gibi aterogenezin her aşamasında endotel yer alan dokudur (17). Aterosklerotik sürecin önemli bir kısmı intima tabakasında olmasına rağmen, arter duvarının diğer tabakaları da hastalıktan hasar görür. Etkilenen arterin media tabakasında çoğunlukla düz kas hücresi kaybı ile birlikte atrofi olur. Bu durum media tabakasındaki hücrelerin beslenmesinin azalmasına ve buradaki birçok hücrenin arterin intima bölgesine migrasyonu sonucudur. Medial tabakadaki hücre sayısının azalması sonucu olarak arter dilate olarak büyür. Bu dilatasyonun nedeni lümen darlığını adapte etmek içindir. Bazen anjiyografik görüntüler arterde ciddi darlık olmasına rağmen normal olarak gözükebilir (18).

Ateroskleroz devamlı olarak gelişim gösteren, makroskopik olarak normal arterden, belirgin hasarlı rüptüre plaklı bir damara kadar geniş perspektifi olan bir hastalıktır.

Ateroskleroz oluşumunda 3 evre vardır. Aterosklerozun asıl mortalite nedeni plağın komplike olmasıdır.

1.1.2. Aterosklerotik lezyonlar

a)Yağlı çizgilenme: Tüm risk faktörleri etkilerini damar endoteli üzerinde yapmaktadır. En erken ateroskleroz lezyonu sayılan yağlı çizgiler erken çocukluk döneminde dahi görülmektedir. Bu lezyonlar köpük hücrelerinden zengin olup, damar yüzeyinden kabarıktır. Bu görüntü içleri yağ dolu köpük hücreleri nedeni ile oluşmaktadır. Yağlı çizgilere LDL-K girişi artarsa lezyon daha ileri aşamalara doğru ilerler (19).

b)Fibroz (stabil) plak: Zaman içinde risk faktörlerinin devam etmesi ile subendotelyal depolanma giderek artar. Makroskopik olarak beyaz renklidir, lümeneye doğru büyür ve lümeni daraltır. Bu lezyonda en dışta endotel hücreleri, altında düz kas hücreleri, makrofajlar ve Tlenfositler bulunur. Bu evrede mediadan intimaya çekilen düz kas hücreleri bir fibröz başlık oluşturmak üzere dizilirler. Fibröz başlığın temel işlevi lümendeki kan ile lezyonun merkezindeki aterojenik lipid çekirdeğini

birbirinden ayırmaktadır. Arter lümeninin kısmen tıkanmasına ve klinik olarak semptomların gelişmesine neden olur. Ama asıl klinik olaylar, bu aterosklerotik plağın rüptüre olmasıyla ilişkilidir (19).

c) Komplike lezyon (zedelenebilir plak): Aterosklerotik plak dıştan mekanik stres ve risk faktörlerinin devam etmesi ile yıpranırken, bir taraftan da içten yıpranır. Devam eden inflamatuvar süreç nedeni ile plak içindeki makrofajlar metalloproteinazlar salarak plağın fibröz çatısını yıpratır. Fibröz yapıda yapım ile yıkım dengededir. Plağın lipid çekirdeği içeriği % 40'ı aştığında zedelenebilir plaktan bahsedilir. Plağın fissüre veya rüptüre olması ile klinik kardiyovasküler olaylar ortaya çıkar. Plağın üstündeki endotel ayrılınca, subendotelial doku kan ile temasa geçer. Subendotelial doku, faktör VII ve lipoprotein (a)'dan zengin olup trombojenik özelliktedir. Bu şekilde trombüs gelişir. Oluşmuş trombüs damar duvarını tam veya kısmi olarak tıkayarak akut kardiyovasküler hadiselerine neden olur (19). Statinlerin yakın zamanda yapılan çalışmalarda plak stabilizasyonunda önemli bir yere sahip olduğunu göstermektedir (20).

1.1.3. Ateroskleroz Etiyopatogenezi:

Aterosklerozun oluşum mekanizmalarının belirlenmesi için fazla sayıda çalışma yapılmaktadır. Bu nedenle oluşum mekanizmalarının aydınlatılmasında çok sayıda hipotez öne sürülmüştür. Damarın endotel tabakasındaki inflamasyon sonucu aterosklerozun başlaması en fazla kabul edilen görüştür.

Trombojenik hipotez: Medana gelen trombüs yavaş bir şekilde damar duvarının içine girer ve ateroskleroz oluşumuna neden olur. Bu hipotezin eksik kaldığı yön; immatür damarlardaki aterosklerozu açıklayamamasıdır.

Hasara yanıt hipotezi: Virchow'tun ileri sürüldüğü hipoteze göre; Damar duvarındaki hasara yanıt olarak oluşan mekanizmaların aterosklerozda oluşan dejeneratif değişikliklerin oluşumunda rol oynadığına inanıldı.

Lipid hipotezi: Bu hipoteze göre de; Damar duvarına lipidlerin göç tekmesiyle ateroskleroz oluşmaktadır. Ancak bu hipotezde normal kolesterolü kişilerde oluşan aterosklerozu izah etmede yetersiz kalmaktadır.

Modifiye hasara yanıt hipotezi: 1973'te Russel Ross ve John Glomset hasara yanıt hipotezi üzerinde değişiklik yaptılar. Endotelde oluşan yaralanma damar

duvarına düz kas hücrelerinin göç etmesine ve burada çoğalması sonucu aterosklerotik plağın oluştuğuna yönelik bir hipotezdir. Bu hipotez de daha sonraki yıllarda yeniden gözden geçirilerek; Aterosklerozun temelinde endotel disfonksiyonunun rol aldığı tespit edildi.

İnflamasyon teorisi: Bu teoride endotel disfonksiyonunu göz önünde tutmuştur. Bu süreçte rol alan en önemli hücreler; endotel, düz kas ve inflamatuvar hücreleridir. Endotel disfonksiyonu; damarın endotelinde seçici geçirgenliğin bozulmasına ve antitrombosit yapının bozulmasına neden olur.

Bu teoriye göre ateroskleroz plağının gelişimi şöyle sıralar:

- Endotel disfonksiyonu
- LDL-K oksidasyonu
- Köpük hücre oluşumu
- Lipid çekirdeğinin oluşumu
- Fibröz kılıf oluşumu

Serum lipidlerinin ve endotel üzerinde lökosit adezyon moleküllerinin subendotelyal intimada görülmesi damarın hiperkolesterolemi gibi aterosklerotik uyarılara maruz kaldığını gösterir. Plazmada düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) düzeylerinin artması bu lipoproteinlerin endoteli geçerek intimaya göç etmesine neden olur. LDL, intimada agregasyon, oksidasyon ve LDL partiküllerinin parçalanması gibi birçok değişikliğe maruz kalır. LDL'nin oksidasyonu endotel hücrelerini aktive eden sinyal moleküllerine dönüşmesine neden olur. Okside LDL ve başka inflamatuvar moleküllerle endotel hücreleri aktive olur, aktive T hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlar; adezyon moleküllerini (VCAM-1, ICAM-1, 2), sitokinleri (IL-1, IL-6, IL-4, TNF α), kemokinleri (MCP-1, IL-8) ve büyüme faktörlerini (PDGF, FGF) salgırlar. Endotel hücrelerinin salgıladığı lökosit adezyon molekülleri monosit ve T hücrelerinin endotel yüzeyine yapışmasına neden olur. Damar hücresi adezyon molekülü-1 (VCAM-1), T lenfositleri ve monositler için bir reseptör görevi yapar. Aterosklerozun gelişimindeki erken aşamalarda VCAM-1 plaktaki monosit ve T hücreleri tarafından salgılanan integrin (VLA-4) ile etkileşmektedir (21).

Başka grup lökosit adezyon molekülünde selektinlerdir. E-selektin (endotelyal selektin) polimorfonükleer lökositlerin uyarılması ve çağrılmasında görevlidir. P-

selektin (platelet kaynaklı) aterom plağına lökositlerin çağrılmasında ve lökositlerin endotel üzerinde yuvarlanma hareketini yapmalarında görevlidirler. Endotel yüzeyine göç etmiş lökositlerin migrasyonunu ve endotelden geçişlerine kemokinler öncelik eder (22). Kemokinlerin yaptığı uyarılar mononükleer hücrelerin endotel tabakasından subendotelyal intima içerisine hareket etmesini tetikler. Monosit kemokin proteini-1 (MCP-1) endotelden okside LDL ve çeşitli uyarılarla salınır.

İnterlökin-6'nın asıl görevi prokoagülan sitokin olmasıdır. Plazminojen aktivatör inhibitörü tip1 ve fibrinojen, CRP düzeylerinde artışa neden olur. CRP, IL-1 ve TNF alfa gibi sitokinler, adezyon moleküllerinin artışına ve endotele daha çok lökosit ve LDL bağlanmasına neden olurlar. Ayrıca trombojenik özelliği de arttırırlar. CRP ayrıca monositleri uyararak bir koagülasyon öncüsü olan doku faktörünün artışına neden olur. Endotelden salınan Nitrit Oksit (NO) hasara uğrayan damar bölgesinde üretimi azalır. NO üretiminin azalması Kardiyovasküler hastalık (KVH) oluşumuyla sonuçlanır. NO; trombositlerin endotel üzerine tutunmasını, agregasyonunu, lökositlerin endotele yapışmasını, düz kas hücresi proliferasyonunu ve en önemlisi vazokonstriksiyonu baskılar. NO üretimini CRP tarafından baskılanır. NO azalması da protrombotik ve proinflamatuvar mekanizmaların tetiklenmesinde yardımcı rol oynar. Monositler subendotelyal alana göç ettikten sonra makrofaja dönüşürler. Bu dönüşümde, aktive olmuş endotel tarafından üretilen monosit-koloni stimüle edici faktör (M-CSF) etkisiyle olur. Oluşan makrofajlar okside olmuş LDL'yi fagosite ederek köpük hücresine dönüşür ve yağlı çizgilenmeyi başlatmış olur.

Klasik LDL reseptörünün yanı sıra başka çöpçü reseptörler denilen moleküller, lipid alımını arttırarak köpük hücre oluşumunun artmasına katkıda bulunurlar (22). CD36 ve macrosialin de lipoproteinlere bağlanan ve köpük hücresi oluşumunu sağlayan moleküllerdir.

Aterosklerotik hücre birikiminde en fazla sayıda bulunan hücreler; Makrofajlardır. Köpük hücreleri lipid rezervuarı olarak görev yapmasının yanı sıra sitokinler, proinflamatuvar araçlar, kemokinler ve superoksit anyonu gibi okside ajanlardan zengindir. Bu araçlar inflamasyonu tetikler ve hasarı dahada arttırır. Diğer bir yandan mast ve aktive T hücreleri de endotele yapışırlar. Bu sayılan hücrelerin hepsi fibröz kılıf ile kaplanmış ateromatöz plağın oluşumuna katkı sağlarlar. Ayrıca hücreler tarafından metalloproteinazların üretimini sağlar. Bu

proteolitik enzimler de kollajenin hasarına ve fibröz başlığın yırtılmasına neden olarak; doku faktörü ve ateromatöz yıkıntının kanla temasını sağlar ve bu bölgede trombüsün oluşumuna neden olur. Endotelial disfonkiyon ve LDL'nin oksidasyonu gibi aterosklerozun ilk basamakları görüldüğü üzere bir çok komplike mekanizmadan oluşmaktadır.

İntimal lezyonun genişlemesi köpük hücrelerinin bazılarının ortadan kaybolmasına neden olmaktadır. Köpük hücrelerinin ortadan kaybolması apoptozisin bir sonucudur (23). Bu süreçte aterosklerotik plağın merkezinde nekrotik çekirdek olarak tanımlanan daha komplike yapıların oluşmasına neden olmaktadır (24).

Fibröz kılıf olgunlaşmış aterom plağının üzerinde bulunur. Fibröz kılıf genellikle buradaki düz kas hücreleri ve düz kas hücreleri tarafından oluşturulan bağ dokusu tarafından oluşur (25). Lezyonda süreç ilerledikçe düz kas hücrelerinin sayısı giderek artar. PDGF, FGF gibi bazı büyüme faktörlerinin uyarısı fazla sayıda olan düz kas hücrelerinin media tabakasına göçüne ve burada proliferasyonuna neden olur. Ayrıca bu faktörler, düz kas hücrelerinden bağ dokusu üretimini sağlarlar. Günümüzde fibröz kılıfın aktif bir yapı olduğu bilinmektedir. Bir yandan düz kas hücreleri kollajen sentezlerken, diğer yandan proteazlar üretilen kollajenleri yıkarlar. Bir çok sitokin bu yapım ve yıkım aşamasını dengede tutarlar. Fibroaterom; Lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlık olan lezyona denir. Plağın zedelenebilirliği; lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz başlığın miktarı ile ilişkilidir.

1.1.4. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

Koroner arter hastalığını oluşumundaki mekanizmalar tam aydınlatılamamasına rağmen ateroskleroz oluşumunda rol alan önemli risk faktörleri vardır (26). Risk faktörleri Tablo 1'de gösterilmiştir.

Türk toplumunda koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri olarak sigara içimi, hipertansiyon, şişmanlık, trigliserid yüksekliği ile bunlarla ilişkili olan HDL kolesterol düşüklüğü ön plandadır (27).

Aterosklerozun gelişiminde bazı risk faktörlerinin etken olduğu günümüzde kanıtlanmıştır. Bu risk faktörlerinin önemi kanıtlanmış olanlar ve multivariate

analizle bile etkinliğini kaybetmeyenler majör risk faktörü olarak adlandırılır. Bu majör faktörler toplumdaki risk artışının %90'ından sorumludur (28-31).

1.1.4.1. Major Risk Faktörleri

Yaş: Miyokard infarktüsünden olan ölümlere bakıldığında hastaların %80'inde yaş 65'in üstündedir (32). Amerikan Kalp Birliği kılavuzlarında erkeklerde 45 yaş ve üstü, kadınlarda ise 55 yaş ve üstü önemli bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Avrupa Kardiyoloji Derneği 2003 Hipertansiyon kılavuzuna göre ise bu risk faktörü erkeklerde 55 yaş ve üstü, kadınlarda ise 65 yaş ve üstü olarak belirlenmiştir.

Tablo 1. Ateroskleroz risk faktörleri

GELENEKSEL RİSK FAKTÖRLERİ		YENİ RİSK FAKTÖRLERİ
SABİT FAKTÖRLER	MODİFİYE EDİLEN	
Soygeçmiş	Obesite	D-Dimer
Cinsiyet	Hipertansiyon	Homosistein
İrk	Diyabet	Ürik asit
Yaş	Sigara	Fibrin
	Hiperlipidemi	Lipoprotein
	Sedenter Yaşam	Fibrinojen
	Mental stres	CRP

Cinsiyet: Erkek cinsiyet pek çok çalışmada başlı başına bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Koroner arter hastalıklarının %60'ı erkeklerde görülür. Aterosklerotik kalp hastalıkları erkeklerde 10-20 yıl daha erken başlamakta olup sıklığı kadınlardan 3-6 kat daha fazladır (32).

Aile Hikâyesi: Ailede veya birinci derecede akrabalarından 55 yaş altı erkek, 65 yaş altı kadınlarda koroner arter hastalığı bulunması major risk faktörü olarak kabul edilmektedir. Ailesinde genç yaşta KAH öyküsü olanlarda risk 12 kat artmaktadır.

Sigara: Cinsiyet, ırk ve yaş gözetmeksizin içilen sigara miktarı koroner arter hastalığının önemli bir risk faktörüdür (33). Sigara içen erkeklerde 2.7, kadınlarda 4.7 kat olarak miyokard enfarktüsü ve ani ölüm riskini artmaktadır (34). TEKHARF çalışması, sigara içiciliğinin ülkemizdeki en yaygın risk faktörü olduğunu ortaya koymuştur. Ülkemizde erkeklerde sigara içme alışkanlığı azalırken, kadınlarda ise

tam tersine ciddi bir artış göstermektedir. Türk kadınlarında koroner arter hastalığına bağlı mortalite Avrupa ülkeleri arasında en yüksek seviyededir (35). Sigaranın terk edilmesi KAH riskini hızlı ve önemli bir şekilde azaltır. Hatta bir kişinin sigarayı içmemesi durumunda bir yıl veya bir yıldan daha bir zamanda bile risk, hiç sigara içmeyen bir kişi ile aynı düzeye inmektedir (36).

Hipertansiyon: Hipertansiyon koroner arter hastalığı için en önemli risk faktörlerinden biri olarak tanınır. Arteriyel kan basıncının yüksek olması, kolesterolle oluşan bir aterosklerotik plağın hızlanmasına neden olmakta ve KAH için bağımsız bir risk faktörü olarak kabul görmektedir (37). Hipertansiyon KAH'ın yaklaşık olarak %35'inden sorumlu tutulmaktadır. Hipertansif bireylerde normal kişilere göre KAH riski 2-3 kat daha fazladır (38). Kararlı bir bileşen (ortalama arter basıncı) ve pulsatil bir bileşen (nabız basıncı) kan basıncının temel bileşenleri arasındadır. Yaş ilerledikçe büyük arterlerin elastikiyeti azaldığı için sistolik basınç artarken diastolik basınçta azalır. Bu durum nabız basıncının artmayla sonuçlanır. Nabız basıncı yapılan Framingham çalışmasına göre KAH riskini belirlemede sistolik ve diastolik basınçtan daha üstün bulunmuştur. Yaşlılarda görülen KAH'ının, yaş ilerledikçe artan nabız basıncıyla ilişkili olabileceği sanılmaktadır (39).

Hipertansiyonun glikoz intoleransı, insülin direnci, hiperinsülinemi, hiperlipidemi, sol ventrikül hipertrofisi ve obezite ile ilişkili olduğu tespit edilmiştir. Hipertansiyonun tek başına izole olarak populasyonun %20 sinden azında görülmüştür (40).

Hipertansiyonu olan bireylerde meydana gelen akut miyokard infarktüsünün infarktüs sonrası angina pectoris, sessiz miyokard iskemisi, atriyal fibrilasyon, ventrikül taşikardisi, ventrikül fibrilasyonu, kardiyojenik şok gibi komplikasyonları normotansif olan bireylere göre daha fazla bulunmuştur. Koroner arter hastalığı olan hipertansif kişilerde 5 yıllık mortalite normotansif bireylere göre daha bulunmuştur (41).

TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, hipertansiyonun erişkinlerimizde koroner kökenli ölümleri belirleyici en önemli etken olduğunu ortaya koymuştur. Hipertansiyon ülkemizde çok yaygın bir risk faktörü olup halen 5 milyon erkek ile 7 milyon kadınıımızda bulunduğu tahmin edilmektedir (42).

Diabetes Mellitus: Diyabetin tespit edilmesi koroner arter hastalığı ile eşdeğer kabul edilmelidir. Koroner arter hastalığı için bağımsız diğer bir faktörü de diyabetir. Erkeklerde 2 kat ve kadınlarda 4 kat riski artırır (43). Diyabet tanısı olup miyokard enfarktüsü geçiren hastalarda mortalite diyabetik olmayanlara göre çok daha fazladır (44, 45).

Diyabetlik hastaların ölüm nedeni olarak %70-80'inde koroner arter hastalığı, serebrovasküler olaylar ve periferik damar hastalıkları yer almaktadır. Tip 1 diabeti olan hastalarda lipoprotein (a) düzeyi yüksek bulunmuştur. İnsülin, damar duvarında düz kas hücrelerinin uyararak çoğalmalarını sağlamakta ve arter duvarında kolesterol esterlerinin toplanmasını artırarak aterosklerozun oluşmasını tetiklemektedir (46, 47).

İnsülin rezistansı ile birlikte olan ve diyabetik dislipidemi olarak bilinen anormal lipoprotein profili, Tip 2 diyabetli hastalarda artmış kardiyovasküler riskin en önemli belirleyici özelliğidir. Diyabetli hastalarda LDL kolesterol seviyeleri sıklıkla normal tespit edilmesine rağmen, LDL parçacıklarının daha küçülerek yoğunlaştığı ve böylece daha aterojenik olma eğilimi kazandığı bu hastalarda saptanmıştır. Diyabetik hastalarda ayrıca düşük HDL ve artmış trigliseridleri düzeyleride tespit edilmektedir (48).

TEKHARF çalışmasında, ülkemizde Tip 2 Diyabet prevalansının erişkinlerimizde 2 milyona vardığını, diyabetli sayısının yılda ortalama % 6 veya 120 bin arttığını ortaya koymuş, bunun da kardiyovasküler sağlığımız için kaygı verici olduğunu vurgulamıştır.

Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları % 70 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diyabetli olmayan erkek ve kadınlarımızda koroner kalp hastalığının önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur (35).

Koroner arter hastalığı risk faktörlerinin ortaya çıkmasını diyabetin kolaylaştırıcı etkisi olmaktadır. Diyabetin MI riskini bağımsız olarak arttırdığı düşünülmektedir. Diyabetin bu etkilerine rağmen diyabetik hastalarda kandaki glukoz seviyesinin sıkı kontrolünün bile koroner risk üzerine etkisi halen gösterilememiştir (49).

Obezite: Obezite kadınlarda daha fazla olmak üzere her iki cinsiyette de KAH'ı riskinde artışa neden olur. Obezite tüm dünyada hızlı bir şekilde artma göstermekte hatta bazı toplumlarda bu artış epidemik boyuta ulaşmış boyutta önemli bir problemi haline gelmiştir (50). Amerika Birleşik Devletlerinde yetişkinlerde her üç kişiden birikilolu sınıfındayken, beş kişiden biri obez sınıfındadır (51).

TEKHARF çalışmasına göre, obezitenin ülkemizdeki prevalansı 30 yaş üzerinde erkeklerde % 21, kadınlarda % 43'tür. Yine ülkemizde yaşlanmanın etkisi için yapılan düzeltmelerden sonra bile 10 yıl içinde beden kitle indeksi kadınlarda 1.26 kg/m², erkeklerde 1.29 kg/m² artmıştır. Bu veriler ışığında kendi toplumumuzun da hızlı bir şekilde kilo alımına eğilim içinde olduğunu göstermektedir (52). Reaven, hipertansiyon, diyabet, düşük HDL, LDL baskınlığı ve yüksek plazma fibrinojeni, plazminojen aktivatör inhibitörü 1 ve faktör 7 seviyeleri ile karakterize protrombik durum gibi koroner risk faktörlerinin insüline bağımlı glukoz alımına karşı direnç ve buna bağlı artan insülin seviyesinin metabolik tabanını oluşturduğunu öne sürmüştür. Bu durum metabolik sendrom olarak tanımlanmıştır (53). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı [National Cholesterol Education Program (NCEP)] Uzman Panelinde, 2001 yılında erişkin kandaki kolesterol seviyesindeki yüksekliğin tespiti, değerlendirme ve tedavisi için hazırlanan rapor (ATP III) sunulmuştur (54). Bu raporda, metabolik sendrom tanısı için tabloda belirtilen beş kriterden üçünün varlığının yeterli olduğu bildirilmiştir (Tablo 2).

Dislipidemi: Serum kolesterol yüksekliği ile koroner arter hastalığı arasında güçlü bir ilişki vardır. Aterosklerozda lipidlerin rolü ile ilgili bildiklerimiz diğer risk faktörleri hakkında bildiklerimizden çok daha fazladır. Pek çok epidemiyolojik çalışma da bu ilişkiyi desteklemektedir. Aterosklerozun oluşum hipotezlerinden biri olan kolesterol hipotezi ile birlikte LDL-K'nın en aterojenik kolesterol olduğu bilinmektedir. Yüksek LDL-K düzeyi, İKH açısından primer risk faktörü olarak görülmektedir. LDL-K düzeyinin düşürülmesi yalnızca KAH riskini azaltmadığı, aynı zamanda KAH bağlı mortalite ve morbidite'yi de azalttığı izlenmiştir.

1985'te ilki, 1993'te ikincisi ve 2001 Mayıs'ında üçüncüsü yayımlanıp, 2004'te güncelleştirilen, kolesterol değerlendirilmesindeki değişiklikleri ele alan, Amerikan Ulusal Sağlık Enstitüsü'nün sunduğu Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli'nin (NCEP-ATP) son kılavuzu dikkate alındığında, bir önceki

kılavuza göre kan kolesterol seviyeleri normalin dışında olan birey sayısı üç kat artış göstermiştir.

Tablo 2. NCEP ATP III Metabolik Sendrom Tanı Kriterleri (54)

Risk Faktörü	Tanım
Abdominal obezite (bel çevresi)	
Erkek	>102 cm
Kadın	>88 cm
Trigliserit	>150 mg/dl
HDL	
Erkek	<40mg/dl
Kadın	<50mg/dl
Kan Basıncı	≤130/85mmHg
Açlık plazma glikozu	>110mg/dl

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Paneli (NCEP-ATP III)'e göre LDL hedeflerini etkileyen majör risk faktörleri şunlardır:

- 1- Yaş (erkekler ≥ 45 yaş; kadınlar ≥ 55 yaş),
- 2- Hipertansiyon (Kan basıncı $> 140/ 90$ mmHg veya antihipertansif ilaç tedavisi alıyor olmak),
- 3- Sigara kullanımı(son 1 ayda en az 1 sigara içmiş olmak),
- 4- Ailede erken yaşta KKH öyküsü olması (< 55 yaşındaki birinci derece erkek akrabada ve < 65 yaşındaki birinci derece kadın akrabada KKH olması),
- 5- Düşük HDL kolesterol (< 40 mg/dl veya < 1.05 mmol/l).

Yüksek dansteli lipoprotein (HDL kolesterol)'in ≥ 60 mg/dl veya ≥ 1.55 mmol/l olması negatif bir risk faktörüdür ve toplam riski azaltmaktadır.

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Panelinde diyabetes mellitusu bir risk faktörü saymayıp, bu durumun koroner arter hastalığı gibi davranılmasını dile getirmiştir. (54).

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı-Erişkin Tedavi Panelinin önerisine göre, 20 yaşın üzerindeki bütün erişkinlerde 9-12 saatlik açlık sonrası kanda total kolesterol, LDL kolesterol, HDL kolesterol ve TG' te bakılmalı ve bu inceleme her 5 yılda bir tekrar edilmelidir. Tokluk sonrası incelemede sadece total kolesterol ve HDL kolesterol ölçümleri güvenilirdir.

Tablo 3. Dislipidemi için NCEP ATP III tedavi önerileri

Risk sınıfı	LDL-K hedefi (mg/dl)	Yaşam tarzı değişikliği başlanması için LDL-K düzeyi (mg/dl)	İlaç tedavisi için LDL-K düzeyi (mg/dl)	Non-HDL-K hedefi (mg/dl)
KAH veya KAH eşdeğerleri (10 yıllık risk >%20)	<100 mg/dl	≥100mg/dl	≥130mg/dl	<130mg/dl
İki veya daha fazla risk faktörü (10 yıllık risk ≤%20)	<130mg/dl	≥130 mg/dl	(10 yıllık risk %20-20 ise) ≥130 mg/dl 10 yıllık ise ≥160 mg/dl	<160mg/dl
Risk faktörü (10 yıllık risk <%20)	<160mg/dl	≥160 mg/dl	≥190 mg/dl	<160mg/dl

Bir risk faktörü taşıyan hastalarda ek değerlendirmeye gerek yoktur. Bu hastalarda 10 yıl sonundaki KAH riski %10'un altındadır. ATP III, iki veya daha fazla risk faktörü taşıyan hastalarda Framingham skora göre 10 yıllık KAH riskinin belirlenmesini söylemektedir. Framingham risk skorlamasında yaş, total kolesterol, sistolik kan basıncı, HDL-Kolesterol ve sigara içimine dayanılarak hesaplanır. Framingham risk skorlamasında hastalar 3 grupta değerlendirilir: 10 yıllık KAH riski > %20, % 10–20 ve < %10 olanlar. % 20 üzerinde olan hasta grubu KAH için en yüksek riskteki gruptur.

TEKHARF çalışmasında Total kolesterol/HDL oranının 5'den yüksek olmasının gelecekteki koroner olayların en iyi öngördürücülerinden biri olduğu gösterilmiştir.

1.1.5. Miyokart İnfarktüsünün Kliniği

Akut Miyokart İnfarktüsü hastaların %20-60'ında prodromal semptomlar saptanabilmektedir. Bu belirtiler genellikle anjina benzeri göğüs rahatsızlığı ile karakterizedir. İstirahatte veya hafif bir fiziksel aktivite ile görülmesinden dolayı unstabil angina olarak adlandırılırlar. Prodromal semptomlar incelendiğinde, hastaların üçte birinde bu belirtilerin 1-4 hafta öncesinden başladığı görülmektedir. Geri kalan üçte ikilik kısımda ise son 1 hafta içinde meydana gelmiştir.

Ağrı AMİ'nün en önemli klinik belirtisidir. Ağrının şiddeti değişken olmakla birlikte pek çok hastada çok şiddetli tarzdadır. Ağrının süresi genellikle 30 dk'dan

fazla ve çoğunlukla birkaç saat sürer. Ağrı göğüs kafesinde sıkışma ve baskı tarzında olup, genellikle kişi göğsüne birilerinin oturduğu şekilde ağrıyı tanımlar. Ağrının yerleşimi genellikle retrosternal bölgededir, sıklıkla ön göğüsün her iki yanına olmak üzere genellikle sol tarafa doğru yayılım gösterir. Ağrı sol kolda genellikle unlar sinir trasesi boyunca aşağı doğru yayılır. Bazen ağrı atipik yerleşimde gösterir. Özellikle inferior bölge MI'larda ağrı epigastriyumda başlar ve abdominal hastalıkları taklit edebilir. Bazen de AMİ ağrısı, boyuna, çeneye, omuzlara, üst ekstremitelere ve interskapuler bölgeye yayılır ve yine sol tarafı tercih eder. Önceden göğüs ağrısı olanlarda ağrının şiddet ve yerleşimi önceki ağrılarıyla benzerlik gösterir. Ancak Mİ ağrısı çok daha şiddetlidir ve uzun sürelidir, istirahat ve nitrogliserine cevap alınmaz. Kişide ölüm korkusu vardır.

Özellikle yaşlı hastalarda özellikle kadın cinsiyette ağrı çok belirgin karakterde olmayabilir. Bu hastalarda AMİ kendini sol ventrikül yetmezliği semptomları, terleme, bulantı, kusma, dispne, senkop, konfüzyon ve hatta stroke ile belli edebilir.

Bulantı ve kusma AMİ geçiren hastaların %50'sinde görülür. İleri derecede halsizlik, baş dönmesi, solukluk, soğuk terleme ağrıya eşlik eden diğer semptomlardır.

Akut Miyokart İnfarktüsü geçiren hastalarda oldukça fazla miktarda endişeli, sıkıntılı ve rahatsız görünürler. Hastalar ağrıyı azaltmak için sürekli hareket ederek rahat bir pozisyon bulmak için çaba harcarlar. Kalp yetmezliği ve sempatik stimülasyonu olan hastalarda soğuk terleme ve cilt soğukluğu olabilir ve bu hastalar sırt üstü yatmakta zorlanırlar.

Hastaların çoğunda infarktüsün ilk 48 saati içinde ateş olur. Mİ'ya bağlı ateş, doku nekrozuna nonspesifik cevap olarak oluşur. Genellikle vucüt sıcaklığı ilk 4-8 saat içinde yükselmeye başlar ve genellikle 7-8. günlerde normale döner. Sıcaklık genellikle 38-38.5 derece civarındadır.

Solunum sayısında AMİ'ten hemen sonra hafifçe artış gösterir. Genellikle kalp yetmezliği yoksa solunum sayısının artmasının nedeni anksiyete ve ağrıdır. Kalp yetmezlikli hastalarda yetmezliğin derecesi arttıkça solunum sayısında artar. Hatta akciğer ödemindeki hastalarda solunum sayısı dakikada 40'ı aşar.

Kalp hızı, temeldeki ritme, Mİ'nin lokalizasyonuna ve sol kalp yetmezliğinin derecesine göre bradikardiden taşikardiye kadar değişkenlik gösterebilir. AMİ'da komplikasyon olmadığı sürece hastaların çoğu normotansiftir.

Kalp sesleri infarktüsün ardından, özellikle 1. kalp sesi (S1) sol ventrikül kontraktilesinin azalmasına bağlı olarak hafif duyulurken, 4. kalp sesi (S4) sinüs ritmi olan AMİ'lü hastalarda çoğunlukla duyulur. S4 atriyal kontraksiyonu ve sol ventrikül kompliyansının azalması sonucu oluşmaktadır. 3. kalp sesi (S3) genellikle yaygın sol ventrikül disfonksiyonunda duyulmaktadır. Genellikle geniş anterior bölge Mİ'larda duyulur. Sistolik üfürümler, geçici yada kalıcı karakterde olup AMİ'lü hastalarda sıklıkla duyulur. Üfürümün yeni tespit edilmesi bir mekanik komplikasyonun habercisi olabilir. İskemi sonucu oluşan papiller kas disfonksiyonu ve sol ventrikül dilatasyonuna bağlı mitral yetmezlik üfürümü sıklıkla duyulur.

1.1.6. AMİ'de Tanı Kriterleri

Klasik WHO kriterleri Miyokard infarktüsü tanısı için önemli yer teşkil eder ve sıklıkla kullanılır: aşağıda sayılan kriterlerin ikisi varsa büyük ihtimalle, üçü varsa kesin olarak miyokard iskemisi tanısı konur:

- a. En az 20 dakika süren anjina pectoris
- b. EKG'de ST-T dalga değişiklikleri
- c. Kreatin Kinaz, Troponin-I ve Laktat Dehidrogenaz gibi kalp için spesifik enzim ve markırlarda anormal değerlerin tespit edilmesi (55).

Dünya sağlık örgütü (WHO) kriterleri, kardiyak biyomarkırlara önem sınıfını yükseltmek için 2000 yılında yeniden modifiye edildi. Yeni düzenlemelerde kardiyak troponindeki yükselişle beraber tipik karakterde göğüs ağrısı, EKG'de ST değişimleri (elevasyon veya depresyon), patolojik Q dalgası veya koroner girişimler MI için tanı koydurucudur (56).

1.1.7. AMİ'de Ayırıcı Tanı

a) Diğer kalp hastalıkları:

- perikardit
- pulmoner emboli
- dissekan aort anevrizması

b) Gastrointestinal sistem hastalıkları:

- diffüz ösafagial spazm, ösafagial reflü
- pankreatit
- akut kolesistit
- peptic ülser

c) Kas iskelet sistemi hastalıkları:

- kostosternal sendrom
- interkostal nevrалji
- servikal radikülitis
- miyozitis

d) Solunum sistemi hastalıkları:

- pnömoni 31
- plörezi
- spontan pnömotoraks

e) Omuz eklemi hastalıkları**1.1.8. EKG Bulguları**

Kardiyak markır ve enzimlerin infarktüsün geç saatlerinde yükseldiğinden erken tanı ve tedavi için yeri kısıtlı kalmaktadır. Halbuki EKG değışiklikleri infarktüsün çok daha erken zamanlarında olmakta ve böylece erken tanıdaki önemini yıllardır korumaktadır. Miyokart iskemi ve infarktüsünün saptanmasında EKG çok sensitiftir, fakat iskemi ve nekrozun ayırt edilmesinde çok yararlı değildir. Ağrı sırasında EKG değışikliklerinin olmaması ağrının iskemik olmadığını göstermez. EKG'de T dalgası inversiyonuyla ST-T segment depresyonu iskemi yada infarktüsü önemli bir göstergesidir. EKG'de ST segment elevasyonu AMİ tanısı için daha spesifiktir. Yalnız perikardit, erken repolarizasyon gibi birçok durumdada ST elevasyonu görülebilir. ST elevasyonu genellikle epikardiyal koroner arterin total oklüzyonuna bağılı epikardiyal hasarı gösterir. AMİ'nün göstergesi patolojik Q dalgalarının EKG'de gösterilmesidir. Patolojik Q dalgası demek için EKG'de 1mV'tan geniş ve kendine eşlik eden R dalgasının %25'inden büyük amplitütte olmalıdır. Patolojik Q dalgası AMİ için oldukça spesifik bir göstergedir. Ancak hastaların %50'sinden azında bulunur. Diğer hastaların çoğunda T dalgası

inversiyonu ya da ST segment depresyonu olur veya hiçbir değişiklik olmaz. Bu hastalar Q dalgasız miyokard infarktüsleri grubuna girer.

ST segment elevasyonuna göre infark lokalizasyonu şu şekilde yapılabilir:

Anteroseptal	: V1-3
Anteroapikal	: V2-4
Lateral	: D1, aVL, V6
Yüksek Lateral	: D1, aVL
Anterolateral	: D1, aVL, V3-6
Yaygın Anterior	: D1, aVL, V1-6
İnferior	: D2, D3 ve aVF
Posterolateral	: D2, D3, aVF + V5-6
Sağ Ventrikül	: V1, V3R, V4R
Posterior	: V1-2 (ST depresyonu) (15).

1.1.9. AMİ Tanısında Kullanılan Enzimler

Biyokimyasal markerler miyokardiyal nekrozun tanısında ve Mİ'in prognozunu belirlemede yardımcıdır. İskemi miyokard hücresi membran bütünlüğünü bozarak, hücrenin intraselüler makromoleküllerinin önce interstisyuma, sonra da lenfatik dolaşıma geçmesine ve sonuç olarak periferik dolaşımda saptanmasına neden olmaktadır.

Günümüzde, biyomarkerları yüksek olan her hastaya akut miyokard enfarktüsü tanısı konup konmaması gerektiği tartışmalıdır. Bu belirteçler miyokard nekrozu dışında birçok hastalık veya ağır egzersiz sonucunda da kanda yüksek bulunabilirler. Bu yüzden AMİ tanısında bu belirteçlerin klinik ve EKG bulgusu olmadan tek başına anlamı pek yoktur. EKG bulgusu ya da tipik semptomlardan birinin varlığıyla beraber olan kardiyak enzim ve marker yüksekliğinde tanı ihtimali yüksektir.

1.1.9.1. Kreatin Kinaz ve İzoenzimleri

Uzun zamanlardan beri kullanımı olan ve halen kullanılan kreatin kinaz (CK), pek çok laboratuarda ölçülmektedir. CK'nın değeri yıllar geçtikçe giderek azalmaktadır. Çünkü kardiyak hasarı göstermede spesifitesi azdır. CK'nın üç

izoenzimi ve bir mitokondriyal formu bulunmaktadır. Üç izoenzim, M ve B zincirlerinden oluşur. Birçok dokuda MM izoenzimi ön planda olup CK-MM yüksekliği AMİ tanısında güvenilirliği yoktur. BB izoenzimi daha çok beyinde ve gastrointestinal sistemde bulunur. MB izoenzimi kalp için oldukça spesifiktir. İskelet kasında fazla miktarda CK bulunur. İskelet kasındaki CK'nın %99 CK-MM'dir, az miktarda CK-MB bulunur (57). Bu yüzden CK-MB yükselmesi akut ve kronik iskelet kası hasarı bulunanlar dışında AMİ tanısında önemli bir yere sahiptir.

Uzun zamandır CK-MB'nin yüksek değerlerde ölçümü akut miyokard enfarktüsü tanısı için altın standart olarak kabul görmüştür. CK-MB yükselmesi enfarktüsten 6 saat sonra başlayarak 24 saatte pik değere ulaşır ve 36-72 saatte normale düzeye düşer. Bundan dolayı AMİ şüphesi varsa ve CK-MB bakılacaksa kan genellikle 8-12. saatlerde alınmalıdır. CK-MB yükselmesi tipik semptomlarla beraber olursa tanıda yüksek anlam ifade eder (58). CK-MB'nin erken piki başarılı bir revaskülarizasyonun göstergesidir.

Miyokard hücrelerinde hasar oluşturabilecek herhangi bir nedende CK-MB artışına neden olur. Miyokarddaki hasar, elektriksel hasar, kardiyak kontüzyon, ciddi perikardit ve miyokardit olan hastalarda da oluşabilecektir. CK-MB'de artışı ayrıca iskelet kasında da bulunduğundan iskelet kası hasarında da yükselebilir. Bu durumda oran kriterinin kullanılabilmesi öne sürülmüştür. CK-MB düzeyi en fazla kalpte bulunduğundan, kandaki CK-MB oranının total CK miktarına göre daha yüksek tespit edilmesi durumunda kardiyak hasardan şüphelenilmelidir. CK-MB düzeyleri kronik böbrek yetmezliğinde de yüksek tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak kalsiyum, fosfor ve paratiroid hormonunun, protein kas hücreleri üzerindeki etkilerine bağlı olabileceği düşünülmektedir (59). Ayrıca CK-MB klirensinin bozulduğu hipotroid hastalarda da CK-MB yüksek bulunabilir.

1.1.9.2. Miyogloblin

Miyogloblin, kalp ve iskelet kasında bulunan düşük molekül ağırlıklı bir proteindir (17.8kDa). Miyogloblin, miyokard enfarktüsünün tanısında duyarlılığı varken, özgüllüğü olmayan bir moleküldür. Miyogloblin miyokard hücrelerinde hızlı bir şekilde salınır ve böbrekten elimine olur. Bu hızlı hareketliliği nedeniyle, akut bir hadisenin ardından erken bir süreçte yükselir. Bu nedenle miyokard enfarktüsünde en

erken yükselen moleküldür. Ancak özgüllüğünün olmaması üzerine negatif prediktif değerine pozitif prediktif değerden daha çok güvenilir. Akut hadiseden sonra 4-6 saatlik süre dilimi sonrası miyoglobinde düzeyinde artış tespit edilmezse büyük olasılıkla kardiyak olay ekarte edilir (60). Maliyetinin yüksek olması ve özgüllüğünün olmaması üzerine rutinde kullanılan bir test değildir.

1.1.9.3. Laktat Dehidrogenaz

Kreatin kinaz (CK) gibi birçok dokuda bulunan başka bir marker Laktat dehidrogazdır (LDH). Kalp haricinde özellikle beyin, iskelet kası, böbrek, eritrosit, mide ve karaciğerde bulunur. LDH'nin 5 adet alt izoenzimi vardır. Bu izoenzimlerden LDH-1 ve LDH-2 miyokard nekrozunun tanısında kullanılanlarıdır, diğerleri kalp dışı dokulara özgüdür.

Akut hadiseden 8-12 saattesonra LDH yükselmeye başlar ve 24-48 saat sonra pik değerine ulaşır, 7 gün veya daha uzun süre sonra normal değerine düşer. LDH-1/LDH-2 oranının >1 olması miyokard nekrozunu göstergesi sayılır. Hospitalizasyondan günler öncesi geçirilen enfarktüs tanısı için yararlı olabilir. LDH'da miyoglobinin gibi kardiyak hadiseler için günümüzde pek sık kullanılmamaktadır.

1.1.9.4. Aspartat Aminotransferaz

Aspartat aminotransferaz (AST), enfarktüs 8-12 saat sonra yükselmeye başlar ve 24-72 saatte pik yapar. AST yaklaşık olarak 2-5 gün kanda yüksek seviyede kalır. Serum seviyeleri diğer göstergeler gibi kalp dışında pek çok hastalıkta yükselmektedir. Bu nedenle kardiyak hasarda tanıda yeri pek yoktur.

1.1.9.5. Troponinler

Troponinlerin tespit edilmesiyle kardiyak hasar tanısında devrim yaşanmıştır. Tespit edilen troponin izoformları, kardiyak hasar tanısı açısından yüksek spesifiteye sahiptir. Troponinlerin artan duyarlılığı ve uzun süren diagnostik penceresi, daha önce bilinmeyen pek çok hastalığı saptamaya başlamıştır.

Üç adet kardiyak troponin tespit edilmiştir: Troponin I(cTnI), T (cTnT) ve C (cTnC). Bu proteinler, aktin ve miyozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini regüle

ederler. cTnC'nin düz kasta bulunmasından ötürü kardiyak spesifitesi yok denecek kadar azdır. Ancak, cTnI ve cTnT'nin kardiyak formları, özel genlerden gelmektedir ve bu nedenle, kardiyak özgüllükleri yüksektir.

Troponin-I kardiyak özgüllük en fazla olan tiptir. Yapılan çalışmalarda, cTnI kalp dışından başka hiçbir dokuda tespit edilememiştir (Sadece neonatal gelişim esnasında bulunan dokularda bulunmaktadır). 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 ve beklide tek kullanım alanı AMİ tanısıdır. Troponinlerin kardiyak hasardaki duyarlılık ve özgünlüğünün diğer kardiyak enzimlerden daha yüksek olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. cTnT ve cTnI kardiyak hasar tespitinde eşit duyarlılık ve özgünlüğe sahiptir. cTnT değeri böbrek yetmezliği olan hastalarda yalancı pozitif sonuç verebilmektedir. Bu sebepten ötürü kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalarda kardiyak hasar tanısında cTnI daha iyi bir göstereçtir (60).

Miyokardit gibi başka kardiyak hasar oluşturan durumlarda cTnI ve cTnT değerleri CK-MB'den daha sensitiftir. Özellikle miyokardit seyrinde oluşan sol ventrikül disfonksiyonunda ilk aylarda kanda belirgin bir şekilde cTnI yüksekliği tespit edilmektedir (61).

Konjestif kalp yetersizliğinde de 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.

Pulmoner embolide troponin değerlerinin yükseldiği diğer bir durumdur. cTnT ve cTnI değerlerinin yükselmesi pulmoner embolide 30 günlük mortalitenin gösterilmesinde büyük bir öneme sahiptir. Pulmoner emboli tanısı konulmuş hastalarda serum cTnT seviyesinin yükselmesi tedavinin yönünü belirlemede önem arz etmektedir (62). Pulmoner embolide troponin değerlerinde yükselme kötü prognoz göstergesidir ve genellikle masif bir emboliyi düşündürür.

Sepsis ve septik sokta da troponin degerleri yüksek bulunmudur. Miyokardiyal hücre hasarının, sol ventrikül depresyonunun bir sonucu mu yoksa nedeni Mİ olduğunun tam olarak açıklanamaması önem arzeden noktadır (63).

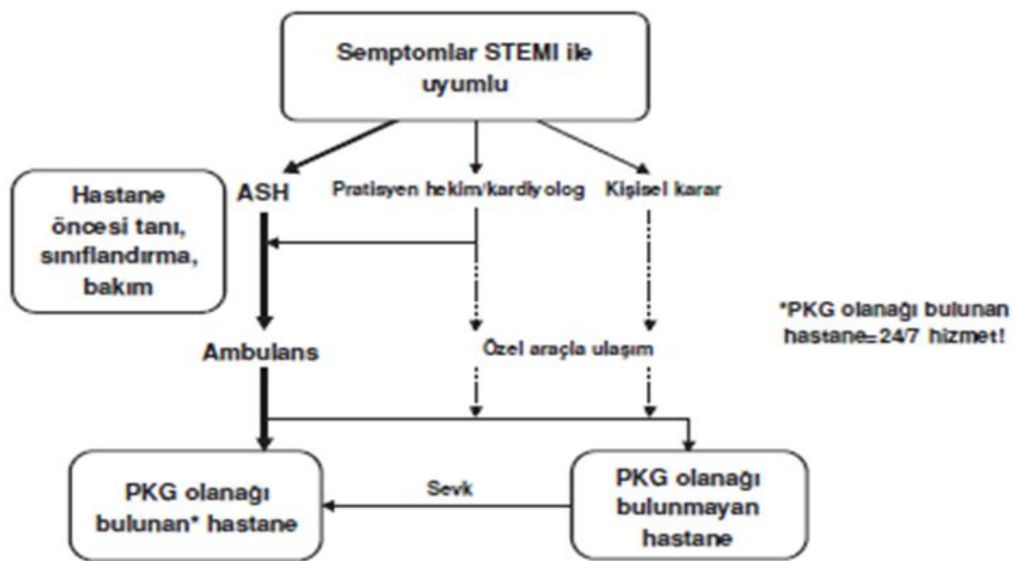
Akut stroke, hipotirodi ve siroz olgularının bazılarında da troponin düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. Adriamisin kullanılan kanser hastalarında da troponin düzeylerinde artış görülebilmektedir (64).

Troponin T ve troponin I' nın salınma kinetikleri birbirine benzerlik göstermektedir. AMI'nden 3 saat sonra her ikisinde kanda yükselmeye başlarlar. Nekrotik miyokard dokusundaki dejenere olmuş kontraktıl aparattan salınmaya devam ederler. Troponin I' daki yüksek düzey AMI sonrası 7-10 gün, troponin T'de 10-14 gün devam eder. Troponinin yüksek değerleri hasarın yaygınlığını gösterir.

1.1.10. Miyokart İnfarktüsün Tedavisi

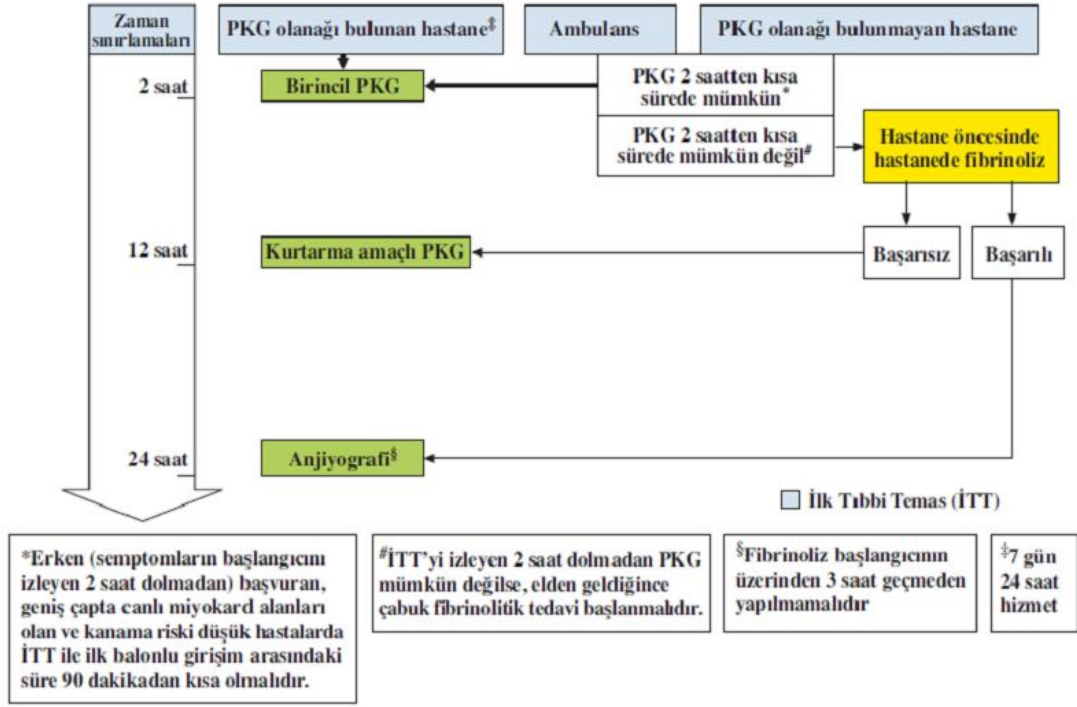
Akut ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü tedavisinde, teknolojik düzeyleri birbirinden farklı ve iyi işleyen bir ambülans (ya da helikopter) servisiyle birbirlerine bağlanmış hastaneleri kapsayan bir hizmet ağının işlemlerini sağlayan bir acil sağlık hizmetleri (ASH) sistemi uygulaması temel alınmalıdır (Şekil 1).

Yeni başlayan göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda erken girişimlerle sonlanımın iyileştirilebileceği hastaları saptayabilmek için, hızla tanı konulması ve erken evrede risk sınıflandırılmasının yapılması önemlidir.



Şekil 1. Hastane öncesi yaklaşım

Hastada reperfüzyon stratejisinin belirlenmesi ilk önem arzeden konudur. Şekil 2’da farklı reperfüzyon stratejileri görülmektedir. Bu şekilde görüldüğü gibi, reperfüzyon tedavisinin uygulanabileceği yer, hiç değilse teoride ilk tıbbi temasın gerçekleştiği mekandır (ambulans ya da hastane). Şemada farklı reperfüzyon stratejileri için (giderek artan) zaman sınırları da verilmiştir.



Şekil 2. Reperfüzyon stratejileri. Kalın ok tercih edilen stratejiyi göstermektedir.

1.1.10.1. Perkütan koroner girişimler

Akut ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüsünü izleyen ilk saatlerdeki PKG uygulamaları üçe ayrılabilir: birincil PKG, farmakolojik reperfüzyon tedavisiyle birlikte uygulanan PKG (kolaylaştırılmış PKG) ve farmakolojik reperfüzyon ile başarılı sonuç alınamaması durumunda uygulanan ‘kurtarıcı PKG’ (65). Birincil PKG daha önce ya da eşzamanlı fibrinolitik tedavi uygulanmaksızın yapılan anjiyoplasti ve/veya stent uygulaması şeklinde tanımlanır ve deneyimli bir ekip tarafından hızla uygulanabilmesi durumunda tercih edilen tedavi seçeneğidir. PKG uygulama sayısının yüksek olduğu merkezlerde birincil PKG uygulanan hastalar arasında mortalitenin daha düşük olduğu gözlemlenmektedir (66, 67). Amerikan kalp derneği kılavuzları primer PKG’nin yılda 75’in üstünde elektif ve STMI için en az 11 girişim uygulanan operatörler tarafından yıllık iş hacmi 400’ün

üzerinde elektif ve 36'nın üstünde primer PKG olan kuruluşlarda uygulanması gerektiğini ifade etmektedir. Özellikle semptomlar başladıktan sonra ilk iki saat içinde bir tedavi ağı sisteminin uygulanması gecikmeleri en az düzeye indirmek için gereklidir. STMI hastalarını, yüksek bir iş yükü olan operatörlerden oluşan bir ekip tarafından kesintisiz primer PKG hizmeti sunan bir merkeze hemen taşımaktır. PKG olanağı olmayan hastanelere kabul edilmiş hastalar, PKG yapılabilen bir merkeze hemen nakledilmeli eğer bu nakledilme süresi iki saatin üzerinde olaksa hastaya beklemeden hemen trombolitik tedavi verilmelidir. Trombolitik tedavi uygulanan hastalarda hemen PKG uygulanan merkeze sevk edilmeli ve bu hastalar en kısa zamanda (3-24 saatlik süre içinde) koroner anjiyografi laboratuvarına alınmalıdır.

Fibrinolitik tedavinin kontrendike olduğu hastalarda fibrinolitik tedavi uygulanmasının yüksek morbidite ve mortaliteye neden olacağından, bu hastalarda acilen primer PKG uygulanmalıdır (68). Kardiyojenik şoktaki hastalarda da tercih edilen referfüzyon stratejisi primer PKG'dir (69). Şoktaki hastalara Primer PKG uygulanırken önemli darlığa neden olan bütün damarların açılması tavsiye edilmektedir. Kardiyojenik şoktaki hastalarda hemodinamik instabilite varsa revaskülarizasyon öncesi intraaortik balon pompası takılmalıdır.

Kolaylaştırılmış PKG veya farmakomekanik reperfüzyon, normal dozda ve daha düşük dozda glukoprotein IIB-IIIa inhibitörleri veya diğer antiplatelet ajanları alırken PKG'in uygulanması şekline tarif edilir. Bu yöntemle PKG sonrasındaki sağlanan açıklık oranları daha yüksektespit edilmiştir. Yalnız bu yöntemin mortalite üzerine etkisinin olmadığı gösterilmiştir. Ayrıca bu yöntemle kanama komplikasyonlarının arttığı da gözlemlenmiştir. PKG öncesinde, absiksimab ile ya da tek başına bolus olarak yüksek doz tirofiban ile ulaşılan açıklık oranlarının plaseboya üstün olmadığı bildirilmiştir. Bu çalışmalarda test edildiği şekliyle kolaylaştırılmış PKG tavsiye edilmemektedir.

Kurtarıcı PKG, fibrinolitik tedaviye rağmen tıkanıklığın devam ettiğini gösteren; sebat eden ST yüksekliği ve göğüs ağrısının sebat etmesi gibi belirteçler olduğunda hastaya uygulanan PKG'dir. Başka bir deyişle fibrinolitik tedaviye rağmen koroner arter tıkanmasının devam etmesi durumunda uygulanan PKG olarak tanımlanmaktadır. Başarısız bir fibrinolizis sonrası ikinci bir doz fibrinolitik ajan uygulanması tavsiye edilmemektedir. Başarısız bir fibrinolizin invazif olmayan

yöntemle saptanması halen zordur. Başarısız fibrinolizis göstergeleri olarak: Tedavinin ancak 60–90 dakikasında devam eden ST-segment yükselmesi (En yüksek ST elevasyonunun olduğu derivasyonda ST yüksekliğinin %70'in üzerinde olması yada ST yüksekliğinin olduğu tüm derivasyonlardaki elevasyon miktarının %50'sinin devam etmesi) ve geçmeyen iskemik göğüs ağrısıdır. Kurtarıcı PKG'nin verimli sonuç verdiği ve görece güvenli olduğu gösterilmiştir.

1.1.10.2. Fibrinolitik Tedavi

Reperfüzyonu uyarması açısından sınırlı olan etkinliği, sık görülen kontraendikasyonları ve daha fazla kanama oluşturma riskine rağmen, fibrinolitik tedavi halen mekanik revaskülarizasyona önemli bir alternatiftir. Optimal bir ağ organizasyonu olsa dahi, özellikle kırsal alanlarda yaşayanlarda ve PKG uygulanamayan bir merkeze getirilen hastalarda önemli bir alternatiftir.

Fibrinolitik tedavi yararı çok iyi bilinen bir yöntemdir: (70) tedavi edilen her 1000 hastanın yaklaşık olarak 30'unda erken ölümü engellemekte ve semptomların başlamasından sonraki ilk 7 ve 12 saatte GPIIb/IIIa antagonistleri ile tedavi edilen her 1000 hastada 20 erken ölümü engellemektedir. Genellikle en büyük yarar en yüksek risk altındaki hastalarda olmaktadır. Semptomdan sonraki ilk 12 saat içinde ST elevasyonu ya da yeni gelişen sol dal bloğu ile başvuran 75 yaş ve üzerindeki 3300 hastayı kapsayan bir çalışmada fibrinolitik tedavi sonrası mortalitede önemli düzeyde azalma olmuştur (71). Fibrinolitik ajanlar; streptokinaz, t-PA, reteplaz, tenekteplaz'dır. Fibrinolizin başarılı sonuç verme işaretleri mevcutsa (60.–90. dakikalar arasında ST-segment yükselmesinde %50'nin üzerinde gerileme olması, tipik reperfüzyon aritmi, göğüs ağrısının kaybolması) ve kontrendikasyon yoksa, tedaviden sonraki 3 ile 24 saat içinde anjiyografi tavsiye edilmektedir.

1.1.10.3. Akut fazda diğer tedaviler

Aspirin, STEMI olasılığı kabul edildikten sonra bütün hastalara elden geldiğince çabuk aspirin verilmelidir. Aspirin için pek az kontrendikasyon vardır, ancak aşırı duyarlılık öyküsü, aktif gastrointestinal kanama, pıhtılaşma bozuklukları öyküsü ya da şiddetli karaciğer hastalığı bulunan kişilere aspirin verilmemelidir. Astımlı hastalarda aspirin seyrek olarak bronkospazmı tetikleyebilir. Aspirene

çiğnenebilir tablet olarak 150–325 mg dozunda baflanmalıdır (etkisi geç başladığı için, enterik kaplı aspirin verilmemelidir). Bu aşamadan sonra ömür boyunca oral yoldan daha düşük günlük doz (75–160 mg) aspirin uygulanmaktadır.

Primer PKG'e alınan STEMI hastalarında klopidogrel daha az araştırılmıştır. Ancak PKG uygulanacak olanlarda yardımcı tedavi olarak bu klopidogrelin aspirinden daha fazla yarar sağladığını gösteren çok sayıda çalışma bulunmaktadır (72-74). Bu yüzden, PKG uygulanacak hastalara enkısa sürede klopidogrel tedavisi başlanmalıdır. İlaça yükleme dozu olarak en az 300 mg ile başlanmalıdır, ancak 600 mg'lık yükleme dozuyla trombosit kümeleşmesi daha hızlı ve güvenilir bir şekilde inhibe olduğuda bilinmektedir (75, 76). Klopidogrelin yükleme dozu PKG'den önceki 2 saat içinde verilecekse 600mg, 6 saatten uzun bir zamanda verilecekse 300 mg şeklindedir. Bunun ardından günlük doz olarak 75 mg ile devam edilmelidir ve bazı yüksek rikli hastalarda (yoğun trombüs yükü olan, diyabetik, çok sayıda stent uygulanan hastalar gibi) ilk bir ay 150mg olarak idame doz verilebilir. STEMI hastalarında ilk bir yıl klopidogrel tedavisine devam edilmesi önerilmektedir. Ayrıca prasugrel ve tikagrelor gibi antiplatelet ajanlarında STEMI hastalarında güvenle kullanabileceği son ESC miyokardiyal kılavuzunda söylenmiştir.

Akut ST-segment elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastalarında GPIIb/IIIa antagonistlerinin verilmesi için yapılan çalışmaların çoğu absiksimab ile yapılmış olup, bu ailenin diğer iki üyesi olan tirofiban ve eptifibatid daha az araştırılmıştır. Birkaç randomize çalışmada STEMI hastalarında girişimle bağlantılı olarak aspirin ve heparin uygulamasının yanında ek olarak i.v. absiksimab tedavisinin uygulamasının yararı incelenmiştir. Bu çalışmaların sonuçları analiz edildiğinde 30 günlük mortalitenin %32 oranında azaldığı, buna karşılık hemorajik stroke ve majör kanama riskinin aynı kaldığı tespit edilmiştir (77). Absiksimab enfarkta neden olan damarların açıklılığın devam etmesini etkilemediği gösterilmiş ve planlanan bir PKG girişiminin öncesinde uygulanmasının PKG sırasında uygulanmasına üstünlük sağlayamadığı gösterilmiştir (78). Bu yüzden son kılavuzlardada absiksimabın upstream uygulamasının yerine down stream uygulanması tavsiye edilmektedir.

Antikougulan tedavi olarak son ESC Miyokardiyal revaskularizasyon kılavuzunda STEMI hastalarında unfraksiyone heparin ve bivaluridine yer verilmiştir. Heparin PKG sırasında uygulanan standart antikoagulan tedavidir.

STEMI hastalarında PKG sırasında heparin ile plasebonun karşılaştırıldığı randomize klinik çalışma bulunmamasının nedeni, bu işlem sırasında antikoagülasyon tedavisinin zorunlu olduğuna inanılmasıdır. Heparin i.v. bolus olarak başlatılmakta ve alışılmış başlangıç dozu olan 100 U/kg vücut ağırlığı uygulanmaktadır (GPIIb/IIIa antagonistleri kullanılıyorsa 60 U/kg). İdame doz olarak APTT takibi yapılmalı ve APTT değerinin 1.5-2 katı olacak şekilde verilmesi önerilmektedir. Revaskülarizasyondan sonra heparin tedavisine devam edilmesi önerilmemektedir.

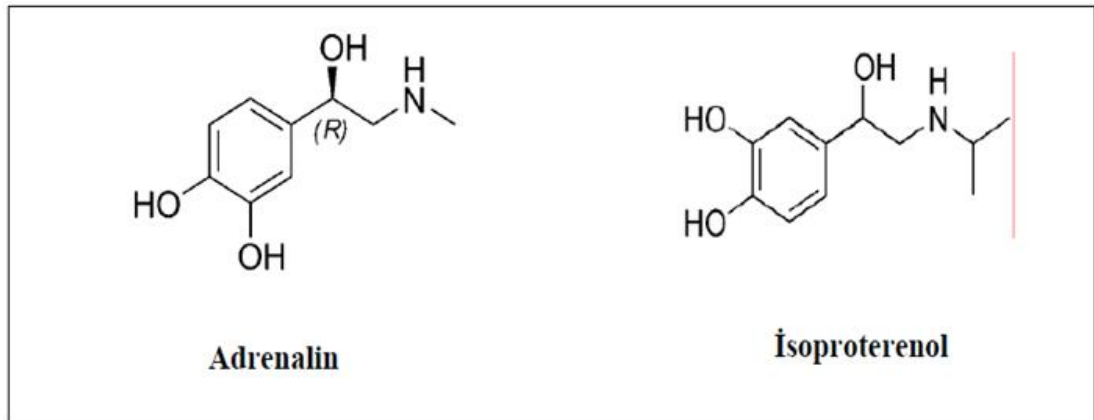
Düşük molekül ağırlıklı heparinler (DMAH) birincil PKG uygulanan az sayıda STEMI hastasında incelenmiştir. Dolayısıyla, bu hastalarda heparin yerine DMAH kullanmayı destekleyen kanıt azdır.

Özellikle STEMI hastalarında antikouğulan tedavi olarak fondaparinuxun kullanıma kesinlikle önerilmemektedir.

1.2. Isoproterenol (ISO)

1.2.1. İsooproterenolün Yapısı ve Etkileri

Sentetik bir sempatomimetik amin (katekolamin) olan ISO'nun sistemik ismi 4-(1-hidroksi-2-[(metiletil)amino]etil)-1, 2-benzendiol hidroklorit olup kapalı formülü $C_{11}H_{17}NO_3 \cdot HCl$ 'dir ve molekül ağırlığı 242.72 g'dır. Yapı olarak adrenaline çok benzeyen bir moleküldür. 1959 yılında Rona and Chappel tarafından beta-adenoreseptör agonisti olan ISO'nun, sıçanlarda subkutan yolla uygulanımı sonrası miyokartta infark benzeri lezyonların oluştuğu gösterildi (79).



Şekil 3. Adrenalin ve isoproterenolün yapısal benzerliği

İzoproterenolle oluşan miyokard hasarının mekanizması tam olarak açıklığa kavuşmamıştır (80). ISO kaynaklı kardiyak hasar mekanizmalarından biri; sitotoksik serbest radikallerin yüksek üretimi ve katekolaminlerin otooksidasyon yolu ile oluşan lipid peroksidasyonudur (81,82)

Deneysel olarak miyokart infarktüsü oluşturmak sıklıkla ISO kullanılır (83). ISO, kalp kasının infarktüs benzeri nekrozuna neden olur. İzoproterenolün kalp kasında oluşturduğu nekroz, hücre membran geçirgenliğinin bozulmasına ve miyokard hücrelerinde bütünlüğün bozularak fonksiyon kaybının oluşmasına neden olmaktadır. ISO tarafından oluşturulmuş sıçan kalbindeki miyokard enfarktüsündeki patofizyolojik değişikliklerle, insan kalbindeki STEMI sonucu oluşan değişiklikler arasında önemli fark olamamakla beraber benzerlikler tespit edilmiştir (84).

Isoproterenolün oluşturduğu miyokardiyal hasarın mekanizması tam olarak bilinmemektedir. Bu konuda çeşitli mekanizmalar öne sürülmüştür. Bunlardan, siklik adenzin monofosfat (cAMP) düzeyinin yükselmesi (85), intrasellüler kalsiyum artışı ve yüksek enerjili fosfatların tüketilmesi en göze batan faktörler olarak kabul görmüştür (86). Ayrıca katekolaminlerin oksidatif metabolizması sonucu oluşan serbest radikallerin aşırı miktarda üretilmeside başka bir olası mekanizmadır (87).

1.3. Benfotiamin

Benfotiamin; B1 vitamini türevidir. Benfotiamin transketolaz aktivitesinde artışa neden olarak pentoz fosfat yolunu aktive eder. Bu yolağın aktive olmasıyla da vasküler hasara oluşumuna neden sayılan heksosamin yolağı, hücre içi AGE oluşum yolu ve DAG/Protein kinaz C yolaklarının etkilerinin azalmasına sebebiyet verir (88). Hayvan deneylerinde uygulanan yüksek doz tiamin ve benfotiamin kullanımının, hayvanlarda transketolaz aktivitesinde artışa ve bununla birlikte albuminüri düzeyinde azalmaya neden olmuştur (89).

Benfotiamin vitamin B1'in yağda çözünen halidir (90). Benfotiamin yüksek glukoz düzeyinin oluşturduğu hasarlara karşı koruyucu bir etkiye sahiptir (91). Bazı çalışmalarda reaktif oksijen ürünleri üzerinde benfotiaminin baskılayıcı nitelikte olduğu gösterilmiştir (92, 93). Redükte olmuş glutatyon; hücre içerisinde oksidan ajanların inhibe olmasına neden olarak hücrenin önemli proteinlerini oksidasyona karşı koruyarak antioksidan özellik göstermektedir. Bu esnada glutatyon oksitlenir.

Glutasyonun antioksidan özelliğini yerine getirebilmesi için tekrar redükte olması şarttır. Glutasyonun redükte olması için NADPH'lar kullanılır. NADPH üretiminin önemli bir yeri Pentoz fosfat yoludur ve benfotiamin de bu yolu etkilediği için antioksidan olarak gösterilebilir (91, 94).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deney Hayvanları ve Beslenmeleri

Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun 29.12.2011 tarih 154 nolu kararıyla onay alınan çalışmamızda Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (FÜDAM) temin edilen erişkin, Wistar tipi erkek sıçanlar kullanıldı. 21°C oda ısısında 12 saat ışık (7:00–19:00) ve 12 saat karanlıkta (19:00–7:00) tutulan sıçanlar her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler; çelik kaplarda, su; cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verildi. Hayvan yemleri Yem Sanayi T.A.Ş. Elazığ Yem Fabrikasında hazırlandı. Yemlerin bileşimi aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 4).

Tablo 4. Deney hayvanlarına verilen sıçan yeminin terkibi.

Buğday (%)	15
Mısır (%)	10
Arpa (%)	27
Kepek (%)	8
Soya (%)	29,4
Balık Unu (%)	8
Tuz (%)	0,6
Kavimix VM 23-Z (%) *	0,2
Methionin (%)	0,2
DCP (%)**	1,6

*1 gramında: 4800 IU A, 960 IU D₃, 12 mg E, 0,8 mg K₃, 0,8 mg B₁, 2,4 mg B₂, 1,2 mg B₆, 0.006 mg B₁₂ vitaminleri, 16 mg Nicotin amid, 3,2 mg Cal. D. Panth. 0.32 mg Folic acid, 0.02 mg D-Biotin, 50 mg Cholin Chloride, 20 mg Zinc Bacitracin, 32 mg Mn, 16 mg Fe, 24 mg Zn, 2 mg Cu, 0,8 mg I, 0,2 mg Co, 0.06 mg Se, 4 mg Antioksidan ve 200 mg Ca.

**% 18 fosfor, %25 kalsiyum, %0,2 flor'dan oluşur.

2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneysel Uygulamalar

Deneysel çalışmalar, toplam 24 adet sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Tüm sıçanlar aynı ortamda gözetim altında tutuldu ve aynı standart sıçan yemi verilerek add-libitum su ve yiyecek alımları sağlandı. Deney hayvanları her grupta 6 hayvan olacak şekilde 4 gruba ayrıldı

Kontrol grubu (Grup I): Bu grupta 6 adet sıçan, deney süresi olan 14 günlük çalışmanın kontrol grubu olarak kullanıldı. Bu gruba deney süresince hiçbir uygulama yapılmadı.

Benfotiamin grubu (grup II): Bu gruptaki 6 adet sıçana deney süresi olan 14 gün boyunca benfotiamin (Sigma, B9636 S-Benzoylthiamine O-monophosphate [Benfotiamine] Sigma-Aldrich Corporation St. Louis, USA) 70mg/kg/gün dozunda oral yolla verildi.

MI grubu (grup III): Bu grupta 6 adet sıçana, 150 mg/kg isoproterenol (Isoproterenol hydrochloride, I5627, Sigma-Aldrich Corporation St. Louis, USA), 24 saat ara ile 2 kez intraperitoneal (i.p) olarak verilip, deney süresince başka hiçbir uygulama yapılmadı.

MI + Benfotiamin grubu (grup IV): Bu grupta 6 adet sıçana, 150 mg/kg isoproterenol, 24 saat ara ile 2 kez intraperitoneal (i.p) olarak verildikten sonra deney sonuna kadar benfotiamin 70mg/kg/gün dozunda oral yolla verildi.

2.3. Örneklerin Alınması

Tüm gruptaki sıçanlar deney sonunda ketamin (75mg/kg) + xylazine (10mg/kg) i.p uygulanarak anestezi altında dekapite edildiler. Dekapitasyonun ardından sıçanların kalp dokuları hızla çıkarılıp % 10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi.

2.4. Histokimyasal İnceleme

Her gruptan alınan kalp dokuları, % 10'luk formaldehit tespit solüsyonunda 24 saat süresince tespit edildikten sonra musluk suyu altında yıkamaya alındı. Musluk suyunda 24 saat yıkanan dokular daha sonra rutin histolojik takip serilerinden geçirilip parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5µm'lik kesitlere Hematoksilen Eozin ve Masson Trikrom boyası yapıldı. Hazırlanan preparatlar Novel N-800M mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı.

2.5. İmmünohistokimyasal İnceleme

Kalp dokusunda bax ve kaspaz 3 immünreaktivitesinin belirlenmesi için Avidin-Biotin-Peroksidaz Kompleksi yöntemi uygulandı. Boyama metodu aşağıda ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 5).

Tablo 5. İmmünohistokimyasal boyama prosedürü

Sıra	İşlem	Süre
1	Xylol I	10 dakika
2	Xylol II	10 dakika
3	Xylol	10 dakika
4	% 100 Alkol	10 dakika
5	% 96 Alkol	10 dakika
6	% 80 Alkol	10 dakika
7	Distile su	5 dakika
8	Mikrodalga	7+5 dakika
9	Oda ısısında soğutma	20 dakika
10	PBS (Phosphate Buffered Saline)	3X5 dakika
11	H ₂ O ₂	10 dakika
12	PBS	3X5 dakika
13	Normal blok solüsyonu	5 dakika
14	Primer antikor	60 dakika
15	PBS	3X5 dakika
16	Sekonder antikor	30 dakika
17	PBS	3X5 dakika
18	Streptavidin HRP (Horse radish peroksidaz)	20 dakika
19	PBS	3X5 dakika
20	AEC (3-Amino-9-ethyl carbazole)	5 dakika
21	Distile su	5 dakika
22	Zıt boya olarak Mayer's hematoksilen	10 saniye
23	Akarsu	5 dakika
24	Özel kapatma maddesi ile kapatma	

Parafin bloklardan 5–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilerek dehidrate edildikten sonra endojen peroksidaz aktivitesini önlemek için H₂O₂ ile muamele edildi. Zemin boyasını engellemek için Ultra V Block solüsyonu ile muameleden sonra primer antikor (Bax mouse monoclonal IgG, Santa Cruz Biotechnology, sc-7480, California, USA; caspase 3 Rabbit polyclonal IgG, Abcam, ab2302, London, UK) ile 60 dakika inkübe edildi. Primer antikor uygulanmasından sonra sekonder antikor (biyotinli anti-mouse/rabbit IgG, Diagnostic BioSystems, KP 50A, Pleasanton, USA), streptavidin horseradish peroksidaz ve 3-Amino-9-ethyl carbazole kromojeni uygulandıktan sonra Mayer's hematoksilenle zıt boyama

yapıldı. Negatif kontrol için hazırlanan dokularda primer antikor yerine phosphate buffered saline (PBS) kullanıldı, diğer basamaklar aynı şekilde uygulandı. PBS ve distile sudan geçirilen dokular uygun kapatma solusyonu ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Novel N-800M mikroskobunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı.

İmmünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesinde boyanmanın yaygınlığı esas alındı. Sitoplazmik immün boyanmanın yaygınlığı 0'dan +3'e kadar sayı ile semi-kantitatif olarak skorlandı (Tablo 6).

Tablo 6. İmmünohistokimyasal boyanma yaygınlığının derecesi

Derece	Anlamı
0	Yok
+1	Az
+2	Orta
+3	Şiddetli

2.6.TUNEL Metodu

Parafin bloklardan 5–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Üretici firmanın talimatları doğrultusunda ApopTag Plus Peroxidase In Situ Apoptosis Detection Kit (Chemicon, cat no: S7101, USA) kullanılarak apoptoza giden hücreler belirlendi. Boyama metodu aşağıdaki tabloda ayrıntılı olarak verilmiştir (Tablo 7).

Hazırlanan preparatlar Novel N-800M mikroskobunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı. TUNEL boyamanın değerlendirilmesinde Harris hematoksilen ile maviye boyanmış çekirdekler normal, kahverengi nükleer boyanma gösteren hücreler apoptotik olarak değerlendirildi.

Tablo 7. TUNEL boyama prosedürü

İşlem	Süre
1 60°C etüv	Bir gece
2 Xylol	3X15 dk
3 %100, %96, %80, %70 etil alkol	3'er dakika
4 PBS	5 dakika
5 Kesitlerin çevreleri sınırlayıcı kalem ile çizilir.
6 1:500 dilüsyondaki Protinaz K solüsyonu	20 dakika
7 PBS	3X5 dk
8 Endojen peroksit blokajı (% 3 H ₂ O ₂)	3 dakika
9 PBS	3X5 dk
10 Equilibration tampon solüsyonu	10 dakika
11 Çalışma solüsyonu (%70 µl Reaction Buffer + %30 TdT Enzyme) 37°C'de	60 dakika
12 Stop/Wash Buffer (2ml) +Distile su (68ml) Oda sıcaklığında	10 dakika
13 Anti-Digoxigenin-Peroxidase	30 dakika
14 PBS	3X5 dk
15 DAB Dilution Buffer + DAB Substrate	5-10 dk
16 PBS	3X5 dk
17 Distile su	5 dakika
18 Harris hematoksilen	1 dakika
19 Distile su	5 dakika
20 %80, %96 ve %100 etil alkol	1'er dakika
21 Xylol	2X5 dk
22 Kapatma medyumunu kullanılarak lamel ile kapatma.

TUNEL boyamanın değerlendirilmesinde boyanmanın yaygınlığı esas alındı. TUNEL boyamanın yaygınlığı 0'dan +3'e kadar sayı ile semi-kantitatif olarak skorlandı (Tablo 8).

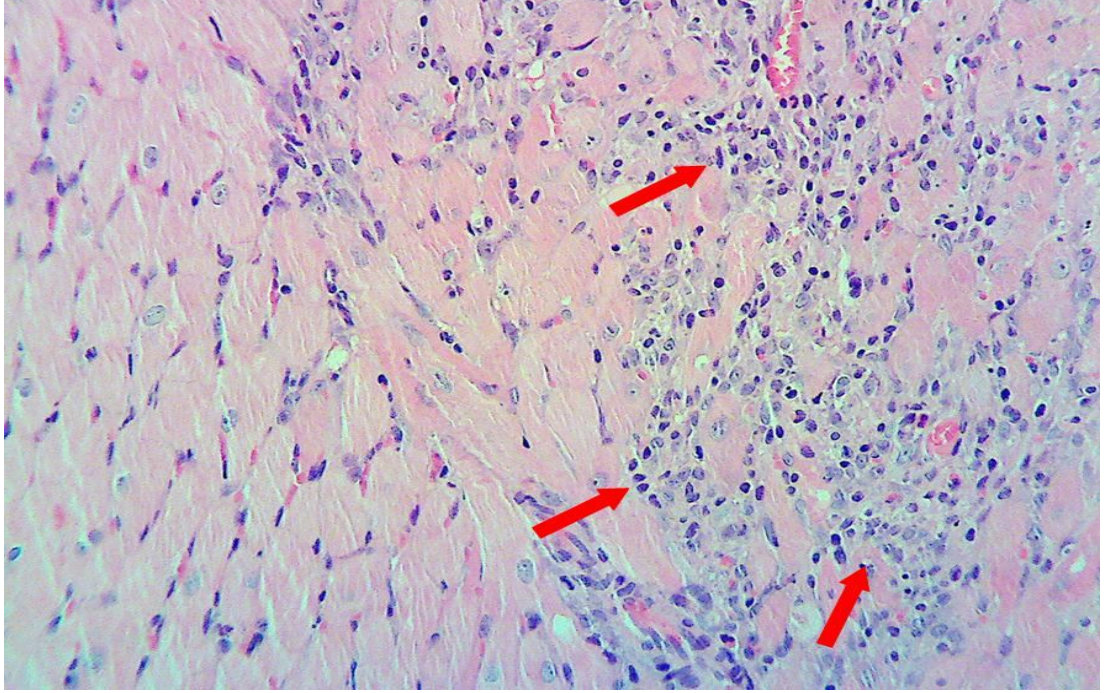
Tablo 8. TUNEL boyama yaygınlığının derecesi

Derece	Anlamı
0	Yok
+1	Az
+2	Orta
+3	Şiddetli

3. BULGULAR

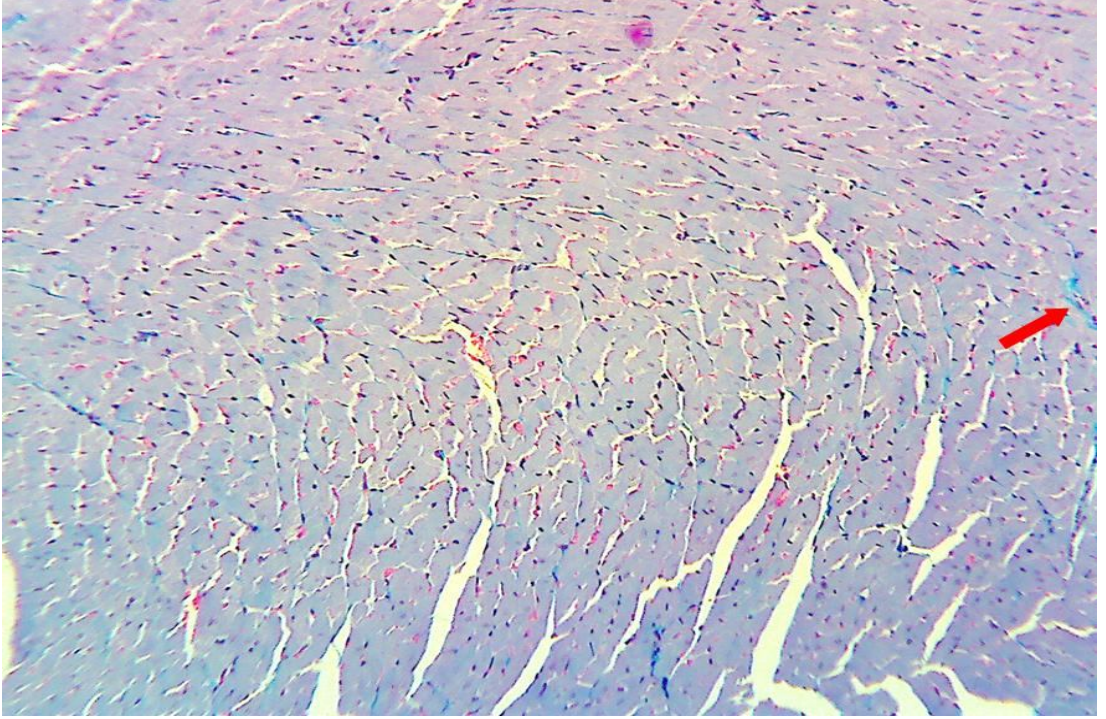
3.1. Histokimyasal Bulgular

Deneyin 3. gününde Mİ grubuna ait deney hayvanlarından rastgele alınan bir deneğin kalp dokusu incelendiğinde belirgin mononükleer hücre infiltrasyonu izlendi (Şekil 4)

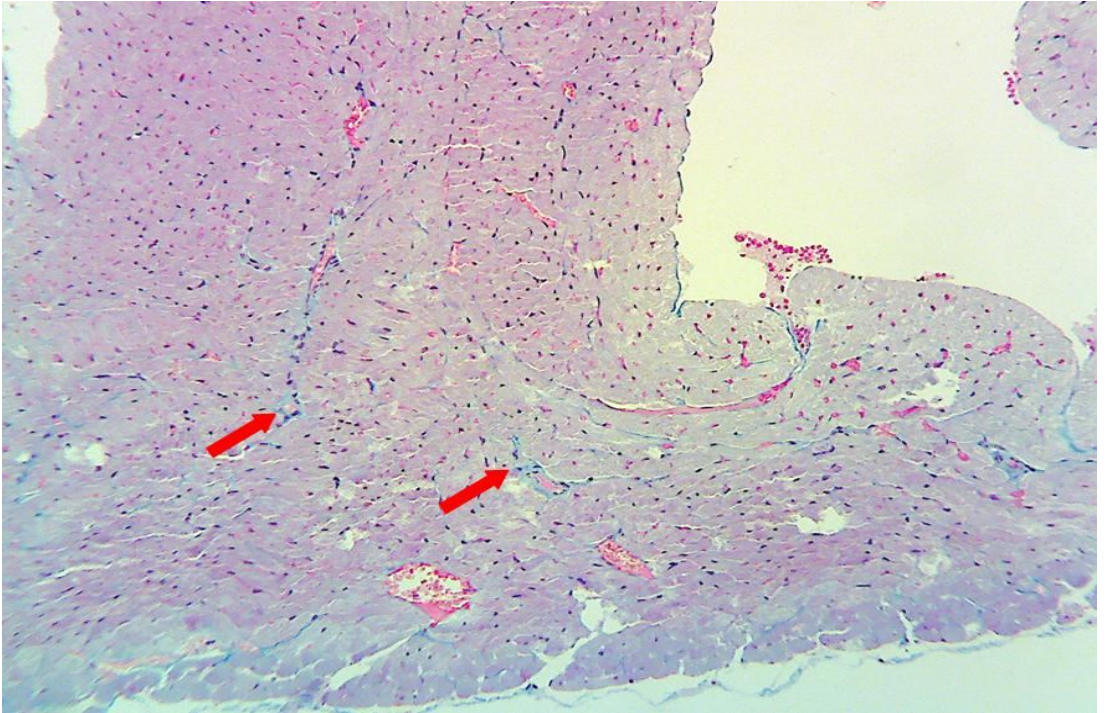


Şekil 4. Deneyin 3. Gününde Mİ grubuna ait kalp dokusunda belirgin mononükleer hücre infiltrasyonu. H&E x200

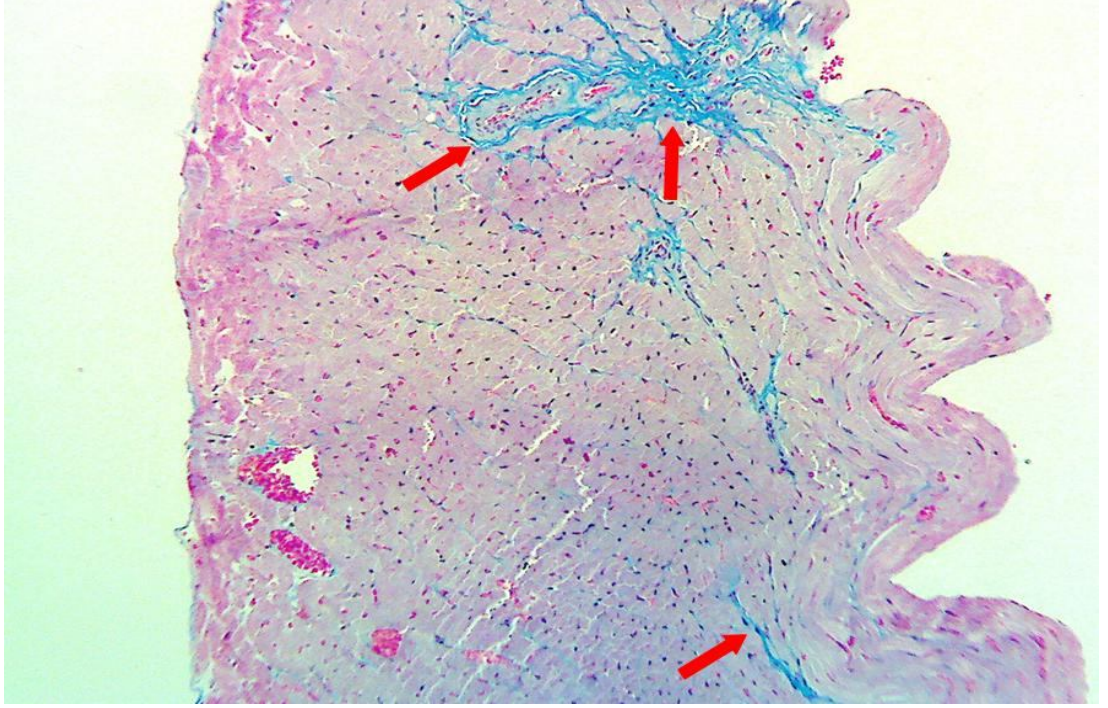
Deney sonunda kalp dokusunda bağ dokusu oluşumunu göstermek için uygulanan Masson Trikrom boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; Mİ grubunda bağ dokusu oluşumu kontrol ve benfotiamin gruplarına göre belirgin olarak arttığı gözlemlendi (Şekil 5, 6, 7). Benfotiamin'in tedavi olarak verildiği Mİ + benfotiamin grubunda ise bağ dokusu oluşumunun belirgin olarak azaldığı ve kontrole yakın olduğu izlendi (Şekil 8).



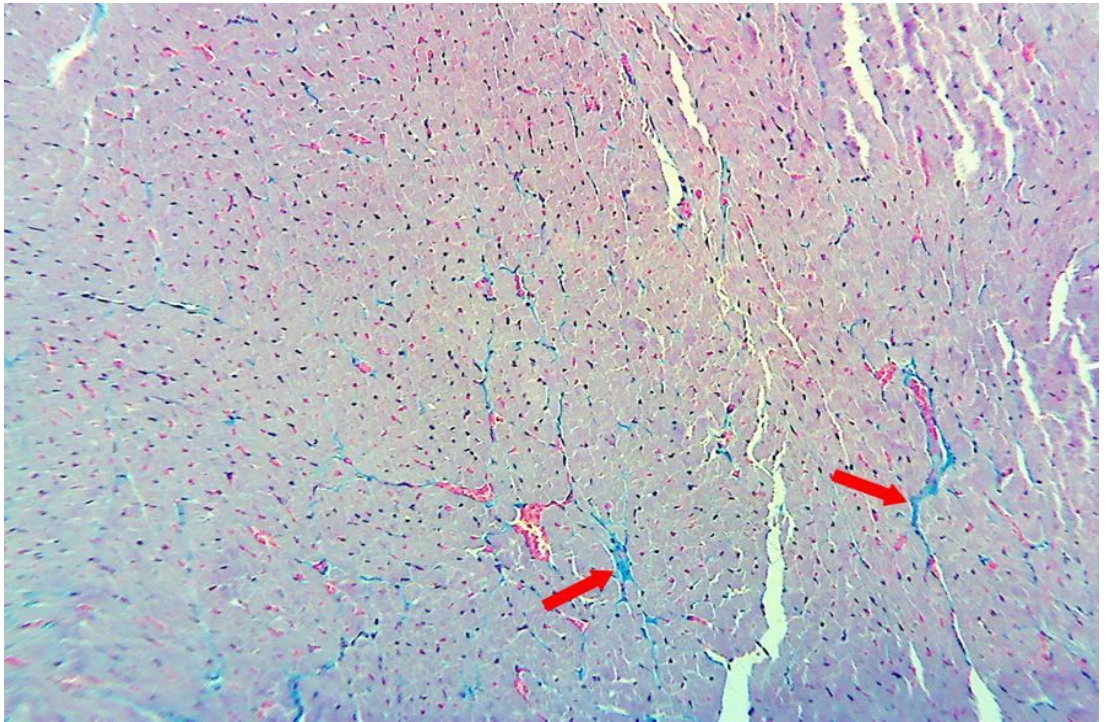
Şekil 5. Kontrol grubuna ait kalp dokusu. Masson Trikrom x100.



Şekil 6. Benfotiamin verilen gruba ait kalp dokusu. Masson Trikrom x100



Şekil 7. MI grubuna ait kalp dokusunda belirgin bağ dokusu artışı. Masson Trikrom x100.

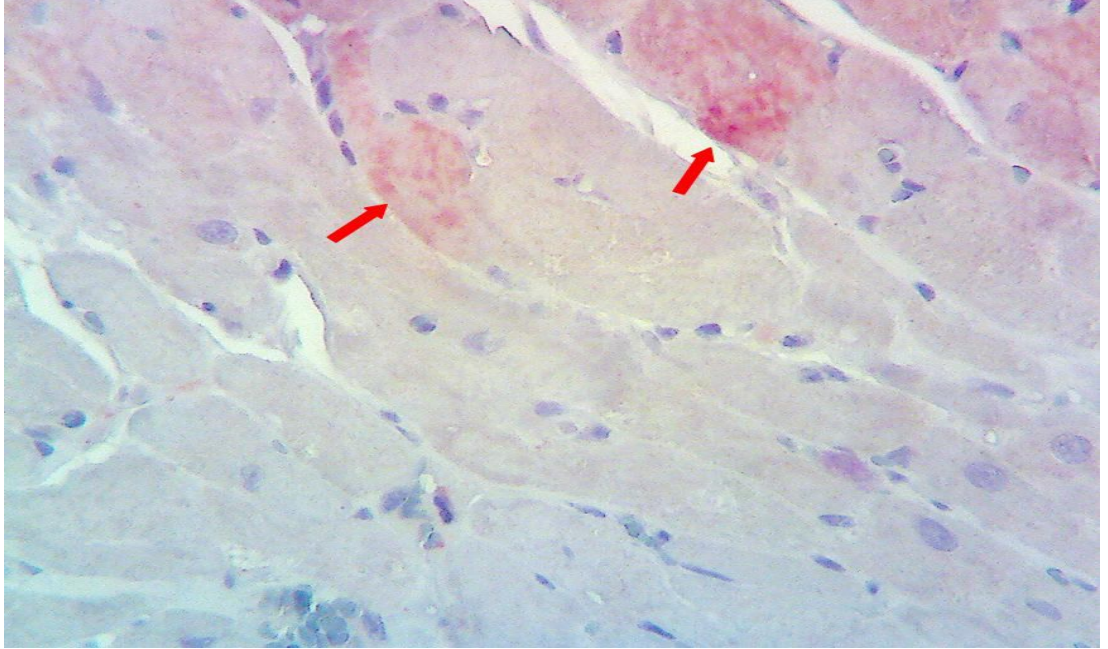


Şekil 8. MI + benfotiamin grubuna ait kalp dokusunda belirgin olarak azalmış bağ dokusu. Masson Trikrom x100

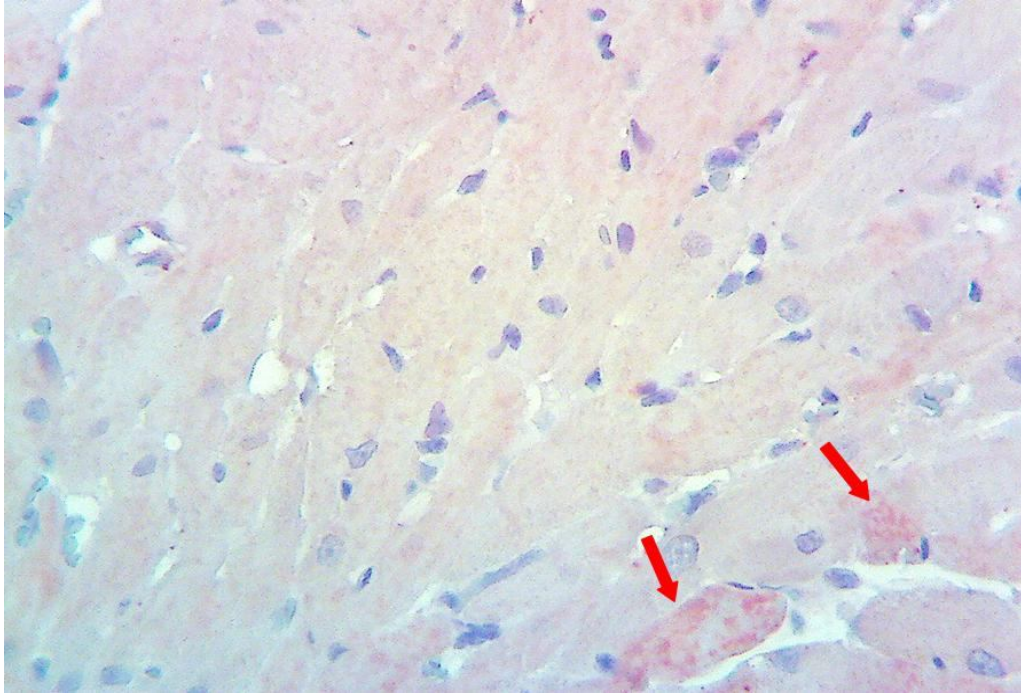
3.2. İmmünohistokimyasal bulgular

3.2.1. Bax İmmünreaktivitesi

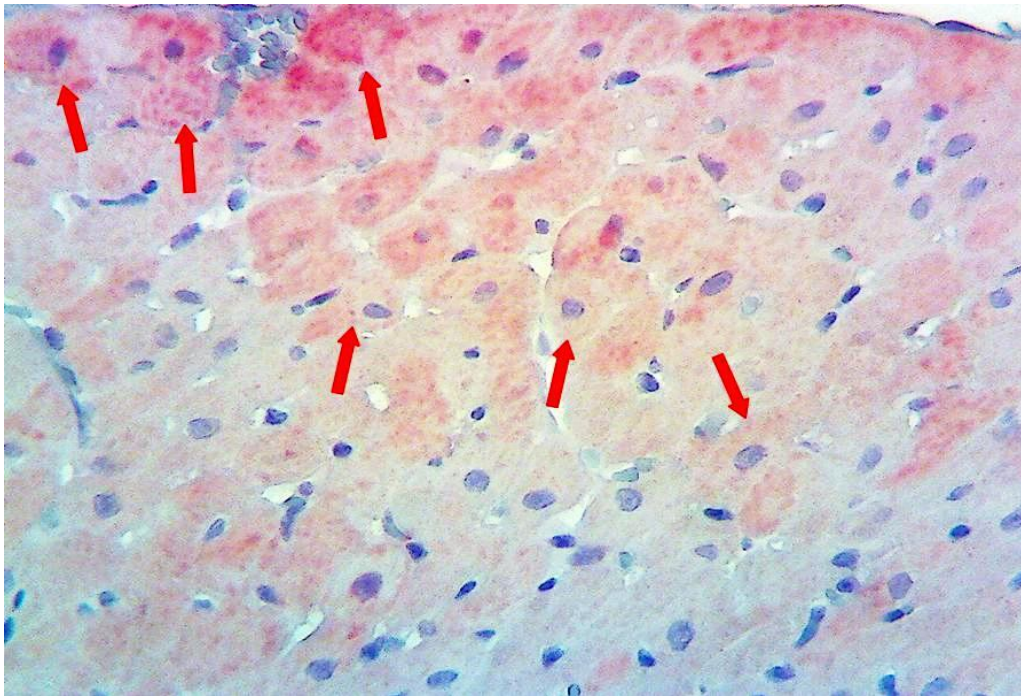
Bax immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; bax immünreaktivitesi kontrol ve benfotiamin gruplarında +1 yaygınlığında gözlendi (Şekil 9, 10). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MI grubunda bax immünreaktivitesinde belirgin bir artış vardı ve +3 yaygınlığında olduğu görüldü (Şekil 11). Benfotiamin'in tedavi olarak verildiği Mİ + benfotiamin grubunda ise Mİ grubuna göre bax immünreaktivitesinde belirgin azaldığı, kontrol grubuna yakın olduğu izlendi ve +2 olarak değerlendirildi (Şekil 12). Negatif kontrolde herhangi bir boyanma saptanmadı (Şekil 13).



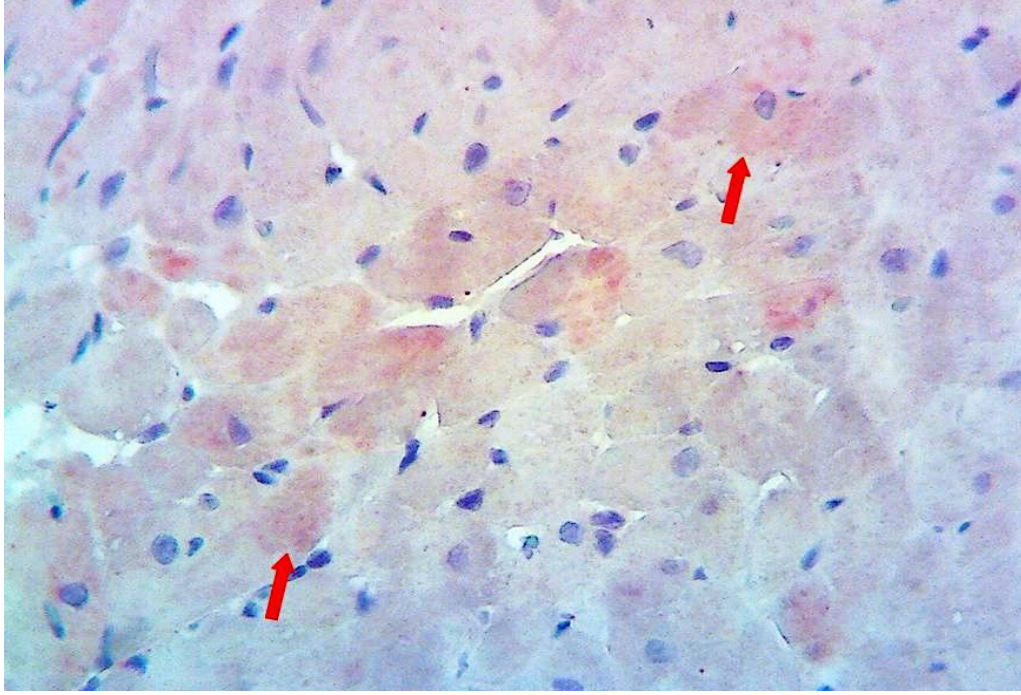
Şekil 9. Kontrol grubuna ait kalp dokusunda +1 yaygınlığında bax immunreaktivitesi



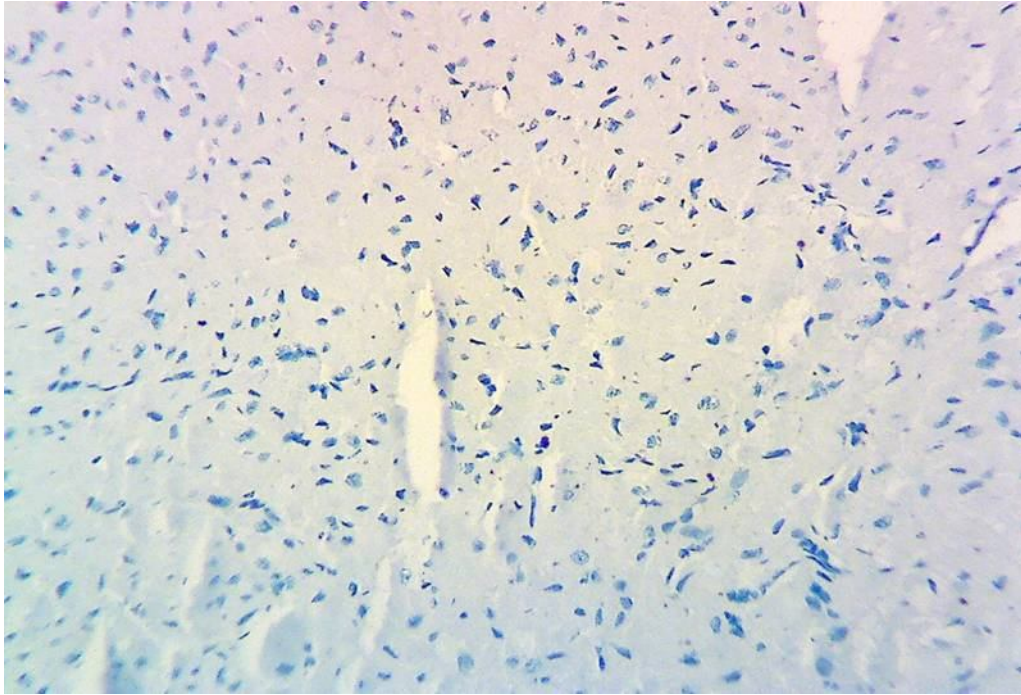
Şekil 10. Benfotiamin verilen gruba ait kalp dokusunda +1 yaygınlığında bax immunreaktivitesi.



Şekil 11. MI grubuna ait kalp dokusunda +3 yaygınlığında bax immunreaktivitesi



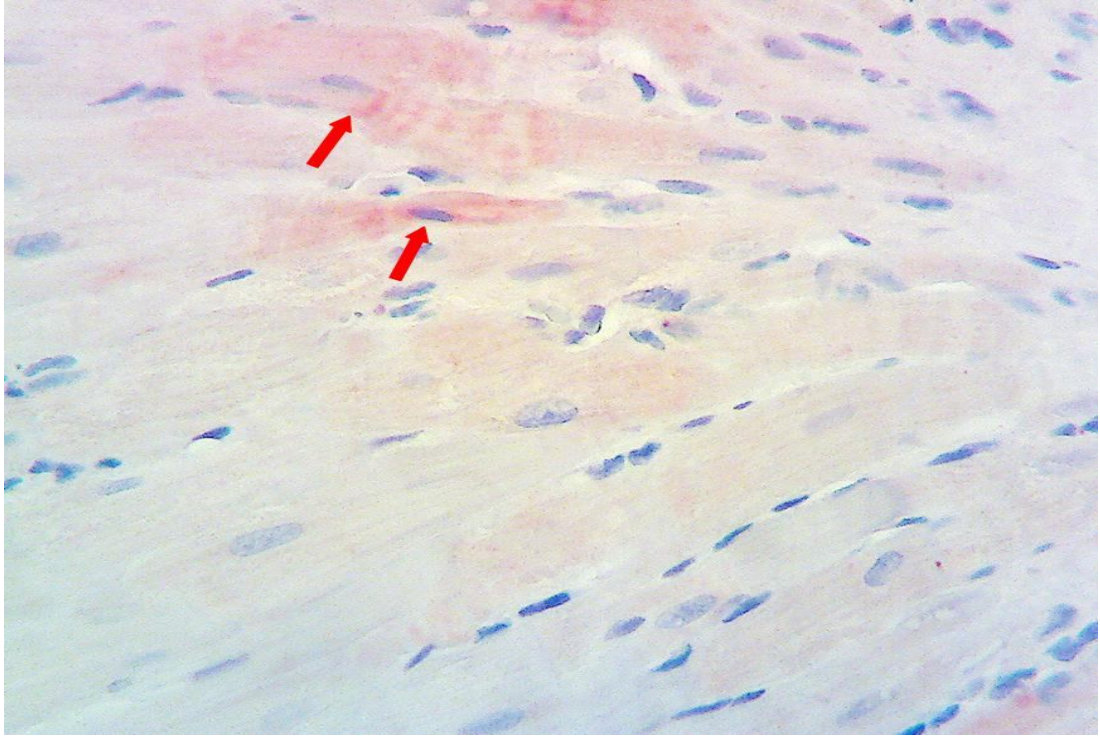
Şekil 12. MI + benfotiamin grubuna ait kalp dokusunda +2 yaygınlığında bax immunreaktivitesi.



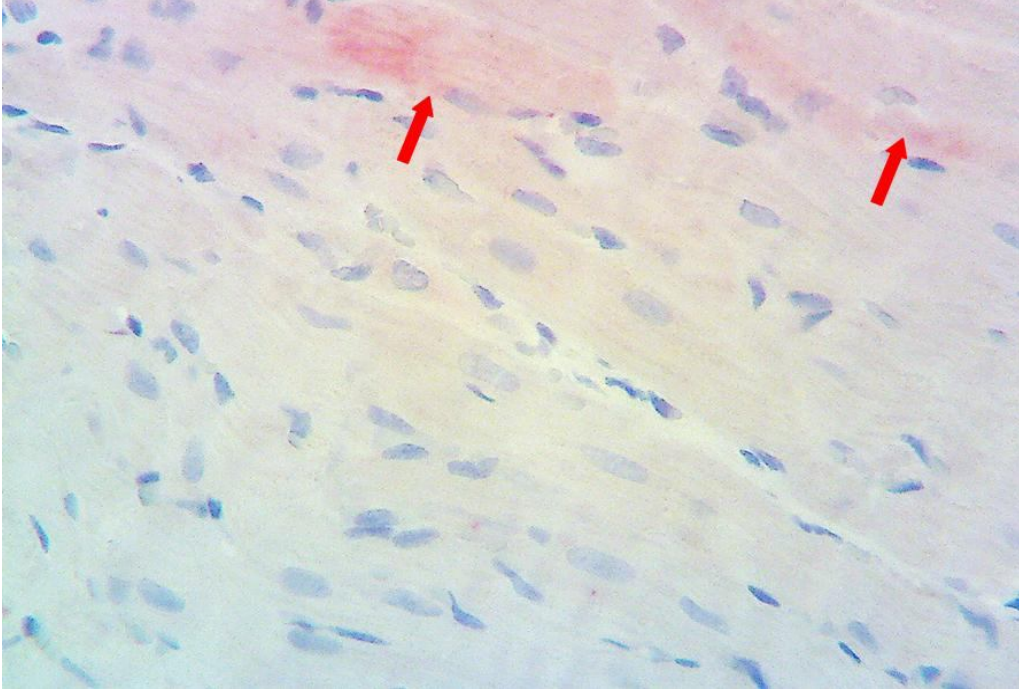
Şekil 13. Bax negatif kontrol

3.2.2. Kaspaz 3 İmmünreaktivitesi

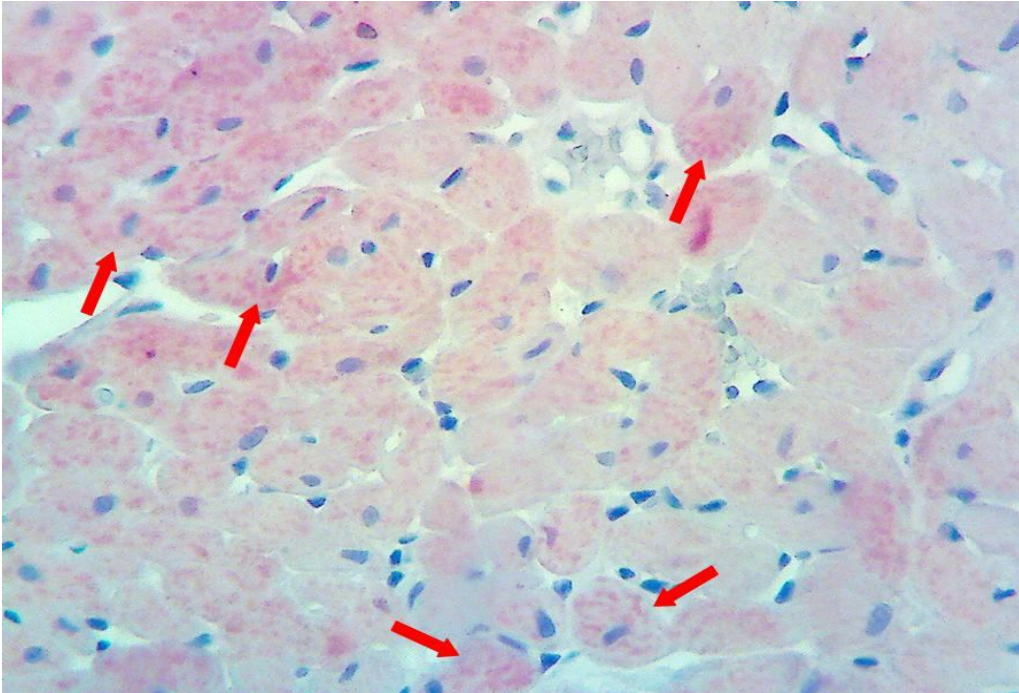
Kaspaz 3 immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; Kaspaz 3 immünreaktivitesi kontrol ve benfotiamin gruplarında +1 yaygınlığında gözlemlendi (Şekil 14, 15). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MI grubunda Kaspaz 3 immünreaktivitesinde belirgin bir artış vardı ve +3 yaygınlığında olduğu görüldü (Şekil 16). Benfotiamin'in tedavi olarak verildiği Mİ + benfotiamin grubunda ise Mİ grubuna göre Kaspaz 3 immünreaktivitesinde belirgin azaldığı, kontrol grubuna yakın olduğu izlendi ve +2 olarak değerlendirildi (Şekil 17). Negatif kontrolde herhangi bir boyanma saptanmadı (Şekil 18).



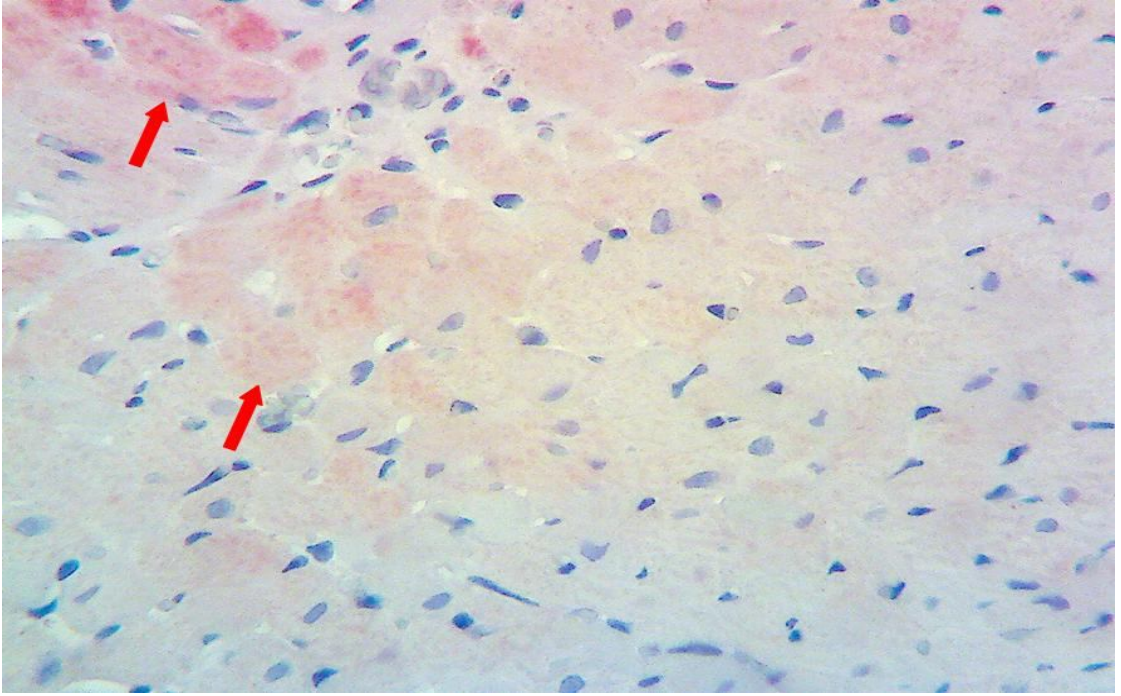
Şekil 14. Kontrol grubuna ait kalp dokusunda +1 yaygınlığında Kaspaz 3 immünreaktivitesi.



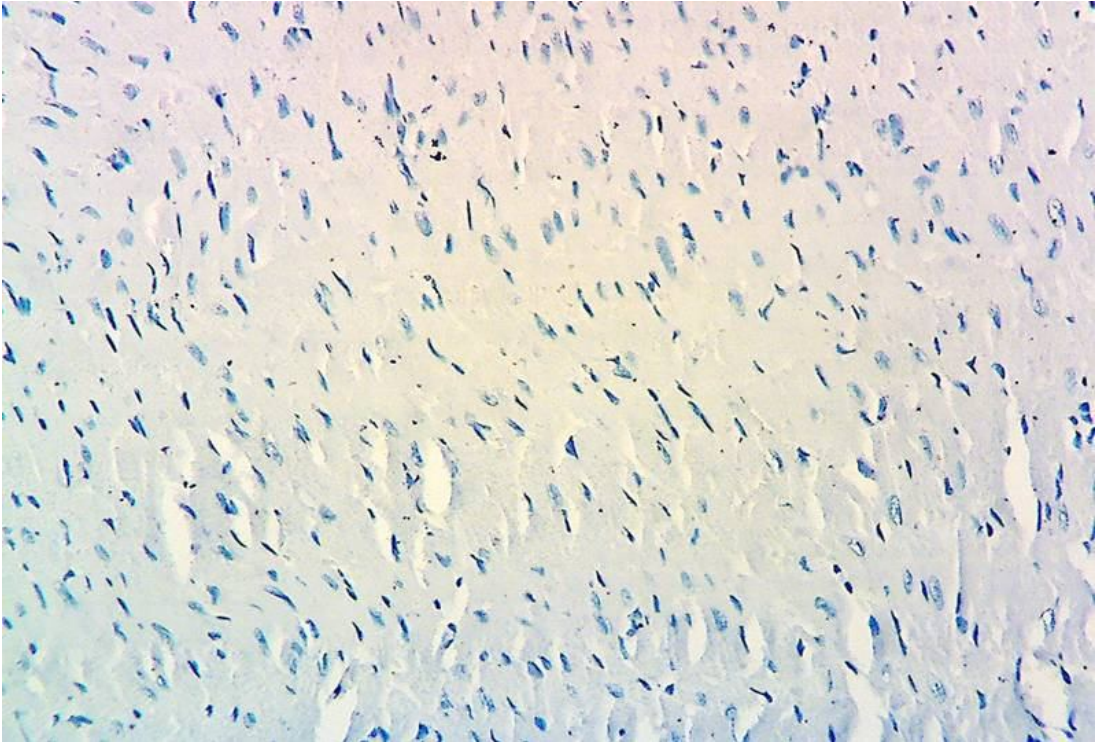
Şekil 15. Benfotiamin verilen gruba ait kalp dokusunda +1 yaygınlığında Kaspaz 3 immunreaktivitesi.



Şekil 16. MI grubuna ait kalp dokusunda +3 yaygınlığında Kaspaz 3 immunreaktivitesi



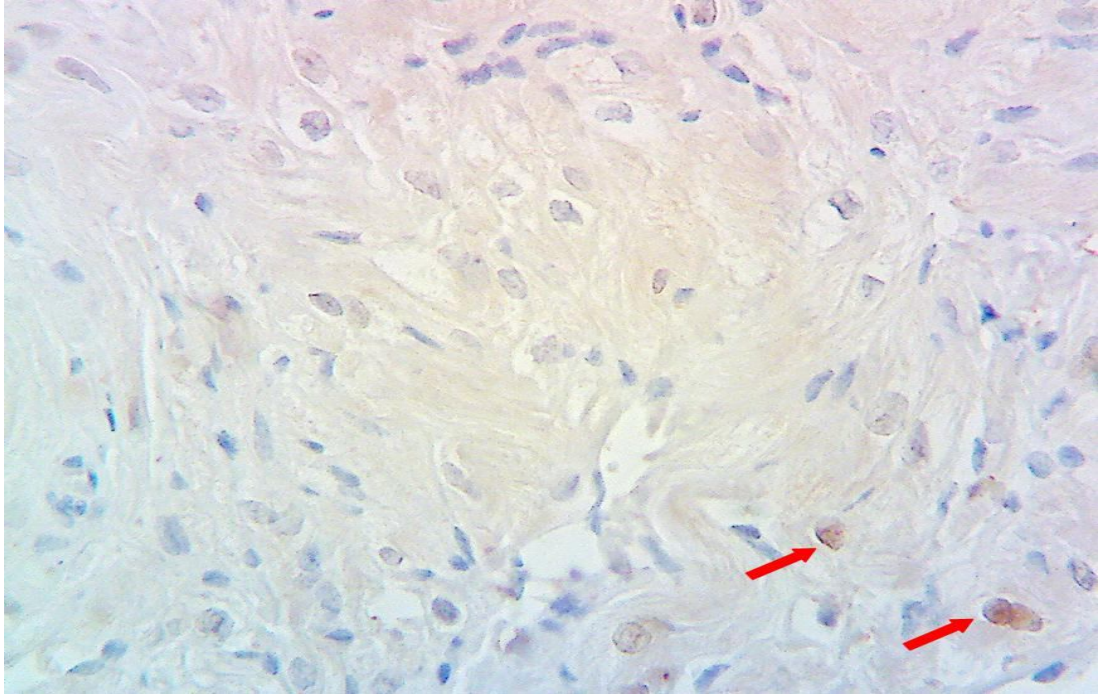
Şekil 17. MI + benfotiamin grubuna ait kalp dokusunda +2 yaygınlığında Kaspaz 3 immunreaktivitesi.



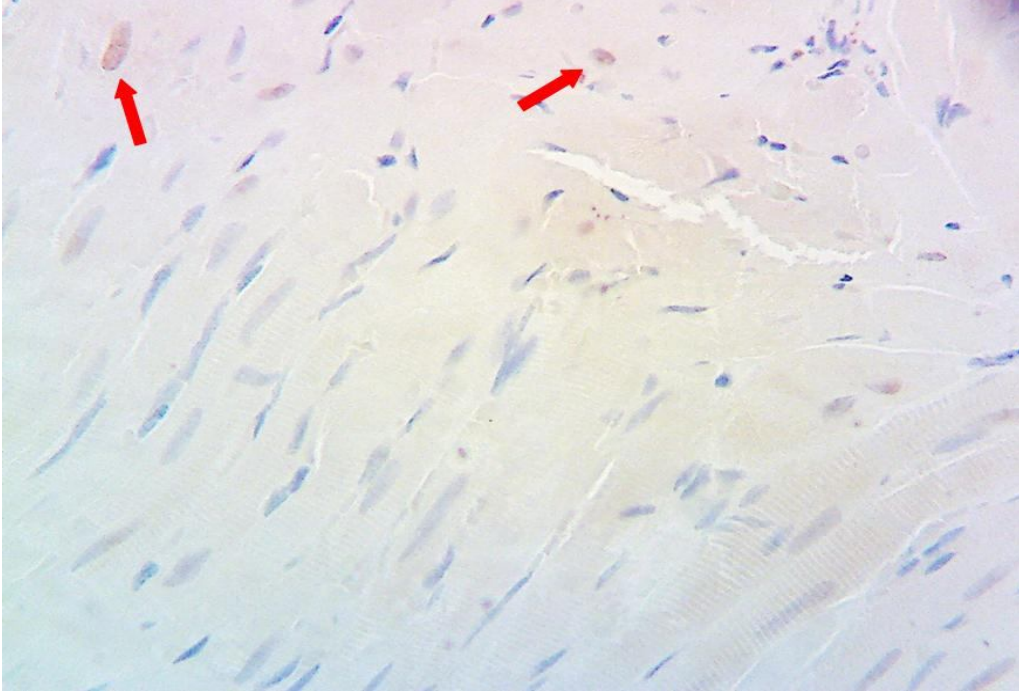
Şekil 18. Kaspaz 3 negatif kontrol.

3.2.3. TUNEL Bulguları

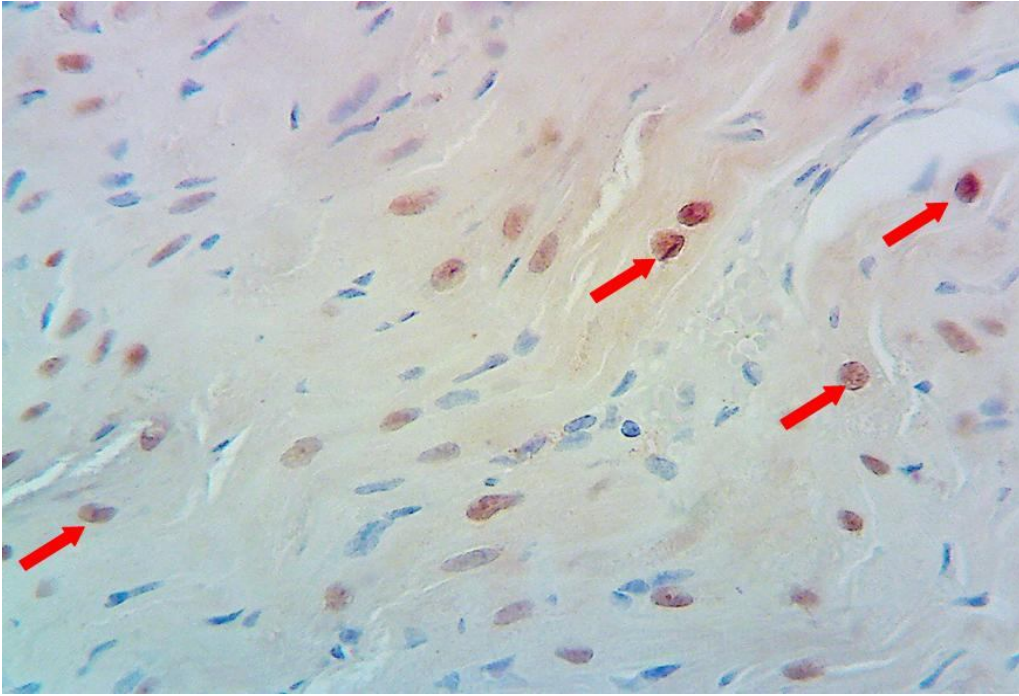
Apoptotik hücrelerin belirlenmesi için yapılan TUNEL boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; TUNEL pozitifliği kontrol ve benfotiamin gruplarında +1 yaygınlığında gözlemlendi (Şekil 19, 20). Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında MI grubunda TUNEL pozitifliği +3 yaygınlığında olduğu görüldü (Şekil 21). Benfotiamin'in tedavi olarak verildiği Mİ + benfotiamin grubunda ise Mİ grubuna göre belirgin azaldığı, kontrol grubuna yakın olduğu izlendi ve +1 olarak değerlendirildi (Şekil 22). Negatif kontrolde TUNEL pozitifliği saptanmadı (Şekil 23) Pozitif kontrol için meme dokusu kullanıldı (Şekil 24).



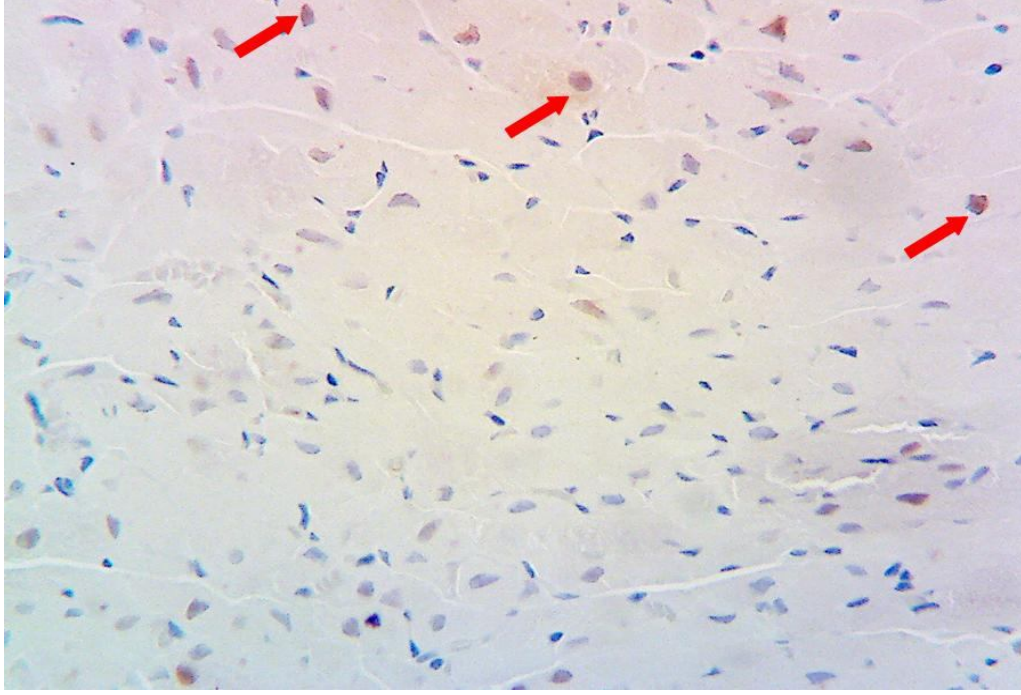
Şekil 19. Kontrol grubuna ait kalp dokusunda +1 yaygınlığında TUNEL pozitif hücreler.



Şekil 20. Benfotiamin verilen gruba ait kalp dokusunda +1 yaygınlığında TUNEL pozitif hücreler.



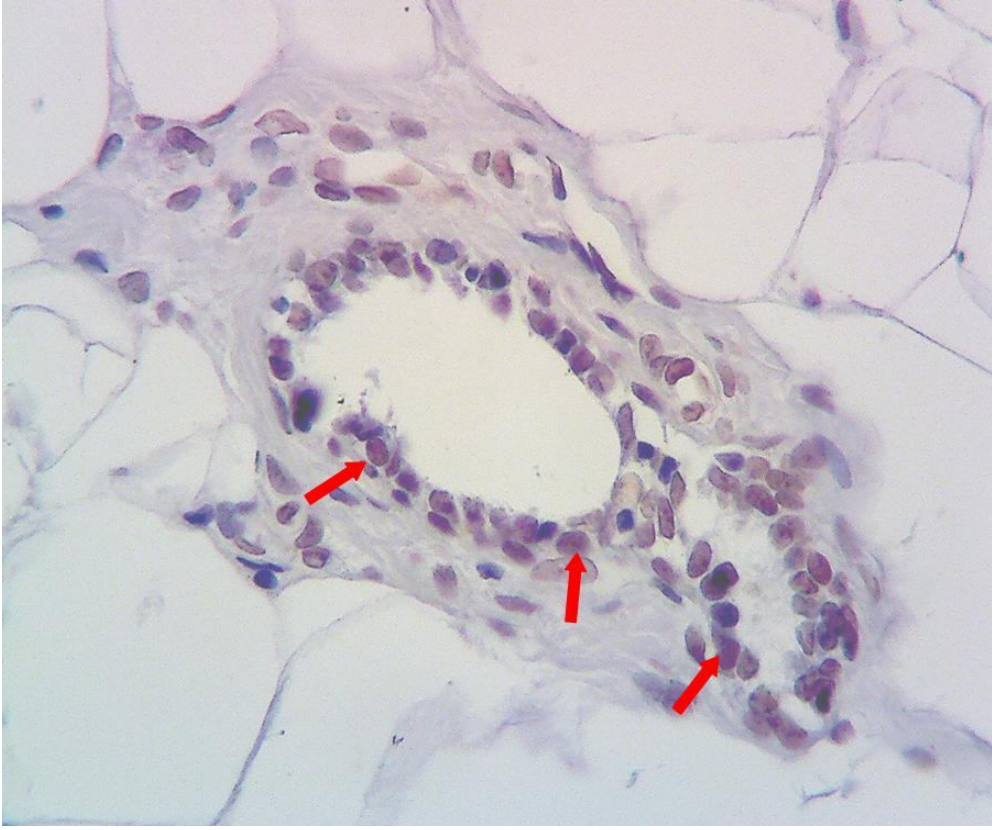
Şekil 21. MI grubuna ait kalp dokusunda +3 yaygınlığında TUNEL pozitif hücreler



Şekil 22. MI + benfotiamin grubuna ait kalp dokusunda +1 yaygınlığında TUNEL pozitif hücreler



Şekil 23. TUNEL negatif kontrol



Şekil 24. TUNEL pozitif kontrol. Meme dokusu

4. TARTIŞMA

Deneysel Mİ modeli sentetik bir semptomimetik amin (katekolamin) olan ISO ile oluşturulmuştur. Ratlarda deneysel olarak miyokart infarktüsü oluşturmak için genellikle ISO kullanılır (83). ISO, kalp kasında iskemi sonucu oluşan nekrozun benzeri bir nekroza neden olur. İSO'nun dokularda oluşturduğu nekroz membran geçirgenliğinde değişime neden olarak miyokart membran bütünlüğünün ve fonksiyonunun kaybına neden olur. ISO tarafından oluşturulmuş sıçan kalbindeki miyokard enfarktüsündeki patofizyolojik değişikliklerle, insan kalbindeki STEMI sonucu oluşan değişiklikler arasında önemli fark olmamakla beraber benzerlikler tespit edilmiştir (84).

Singal ve ark. (95) kardiyak hasar meydana gelmesinde katekolaminlerin otooksidasyonu sonucu oluşan sitotoksik etkili serbest radikallerin önemli bir rolünün olduğunu tespit etmişlerdir. ISO'nun neden olduğu miyokardiyal nekrozun patogeneğinde birden fazla mekanizma olmakla birlikte, oksidatif stresin en önemli rolü üstlendiği oldukça belirgindir (96, 97).

Nirmala ve Puvanakrishnan (98), kardiyak hasar göstergesi olan biyobelirteçlerden CK, CK-MB ve LDH'nin, sıçanlarda ISO'nun neden olduğu miyokart infarktüsü sonrası önemli miktarda yükseldiğini göstermişlerdir. ISO'nun sıçanlarda oluşturduğu miyokart infarktüsü sonrası sıçanların serum TnI ve TnT düzeylerinde önemli bir miktarda yükselmenin görüldüğünü (99), sıçan kalp dokusunda ise miyokardiyal hasarlarda görülen nekrozun benzerinin tespit edildiğini (100) gösteren çalışmalar da bulunmaktadır.

Bu çalışmalarla uyumlu olarak biz de çalışmamızda deneyin 3. gününde Mİ grubuna ait deney hayvanlarından rastgele alınan bir deneğin kalp dokusu incelendiğinde belirgin mononükleer hücre infiltrasyonu izlenmekle beraber kalp dokusu serum troponin I düzeyinin kontrol grubuna göre belirgin olarak arttığı ve miyokart infarktüsü ile uyumlu olduğu tespit edildi. ISO ile miyokart infarktüsü oluşturulmuş sıçan kalp dokusunun histopatolojik olarak değerlendirilmesi sonucu, miyokart infarktüsü ile uyumlu olarak, 15. günde kalp kaslarında belirgin fibrozis gözlemlendi.

Akut miyokard infarktüsü (AMİ), ciddi ve uzun süreli iskeminin yol açtığı geri dönüşümsüz miyokard hücre hasarı ve nekrozu şeklinde tarif edilir (13). Koroner arterde rüptüre olmuş bir aterosklerotik plak üzerinde oluşan trombüs; miyokard infarktüsünün en sık nedenidir (14). Amerika Birleşik Devletlerinde yılda yaklaşık 1,5 milyon kişi AMİ geçirir ve tüm ölümlerin yaklaşık %25'i AMİ'ne bağlıdır. Miyokard infarktüsünün patogenezinde çoğunlukla koroner damarların aterosklerozisinden ve genellikle bunların üzerine eklenen akut koroner trombozisten meydana gelir. AMİ'nde aterosklerotik sürecin nedeni ne olursa olsun sonuç olarak, koroner arter ağacının lüminal daralması ve ardından total oklüzyon görülür (14).

Çalışmamızda İSO ile Mİ oluşturulan sıçanların kalp dokularında preapoptotik bax ve kaspaz 3 ile apoptozisi spesifik olarak gösteren TUNEL boyamada belirgin bir artış gözlenirken Mİ oluşturulan ve tedavi olarak benfotiamin verilen sıçanların kalp dokularında bax, kaspaz 3 ve TUNEL pozitifliğinde belirgin olarak azalma izlendi.

Ateroskleroz oluşumunda hiperlipidemi, diyabet, hipertansiyon, sigara ve yaşlanma gibi risk faktörleri, endotel, vasküler düz kas hücresi ve adventisyal hücrelerden reaktif oksijen ürünlerinin dolaşıma salınmasına neden olur (101). Dolaşıma salınan reaktif oksijen ürünleri de ateroskleroz plağı oluşumundaki yer alan birçok önemli olayı başlatır. Bu olaylardan önem arzedenleri; vasküler düz kas hücre proliferasyonu ve migrasyonu, adezyon molekülü ekspresyonu, endotelde apoptozis, lipidlerin oksidasyonu (okside LDL), proteolitik matriks metalloproteinazların (MMP) aktivasyonu ve vazomotor aktivitede değişikliklerdir. Bu süreçte, NAD(P)H oksidaz, ksantin oksidaz, nitrik oksit sentetaz (NOS) ve mitokondriyal enzimler görev yapar (102, 103).

Ateroskleroz oluşumunda erken dönemde endotel disfonksiyonu olmakta, bunu takiben oksidan uyarının devam etmesi ve antioksidan enzim aktivitesinde azalma olmasıyla, hızlı bir şekilde aterosklerotik plaktan aşırı koroner arter hastalığına kadar ilerleyen bir süreçte neden olabilir (104, 105). İnsan koroner arterlerinden alınan örneklerde Süperoksitdismutaz gibi antioksidan enzim aktivitesinde azalmanın gösterilmiş olması, aterosklerozun oksidatif stresle yakından ilişkili olduğu göstermektedir (106).

Reperfüzyon hasarı, serbest oksijen radikallerinin rolünün direk olarak gösterildiği kardiyak sorunların başında gelmektedir. Reperfüzyon hasarı, tıkanmış koroner arterde reperfüzyonun sağlanmasıyla iskemik bölgenin oksijenli kanla temas etmesi sonucu meydana gelen olaylar zincirini takiben paradoksik olarak miyokard hücre hasarının artması olarak tanımlanır. Bu durum kalpte geri dönüşebilir olayların (miyokardiyal stunning) başlangıcı olabileceği gibi, geri dönülemez (miyokard infarktüsü) olayların başlangıcı da olabilir.

Miyokarda hasarın oluşmasında hücrenel mekanizma olarak, dolaşımdaki kan hücreleri, koroner endotel hücreleri ve kardiyak miyositlerden fazla miktarda sentezlenen serbest oksijen radikalleri sorumludur (107, 108). Bu durumun birinci kanıtı, iskemiye uğramış miyokard dokusunda serbest oksijen radikallerinin artan miktarının gösterilmesidir. Yapılan bazı hayvan deneylerinde, dokudaki reperfüzyonu takiben oluşan serbest oksijen radikallerinin reperfüzyonun başlamasından sonraki 10-30 saniye içinde ortaya çıktığını ve bu serbest oksijen radikallerinden de hakim olan radikal endotelden kaynaklanan süperoksit olduğu ve bazı lipid radikallerinin üç saate kadar oluşmaya devam edebileceği tespit edilmiştir (109). Koroner bypass sonrası kan akımının tekrar sağlanmasıyla, dokuda serbest oksijen radikalinin tespit edilmeside bu konunun önemini göstermektedir (110). Diğer bir kanıt, dışarıdan serbest oksijen radikali verilmesiyle reperfüzyon hasarına benzeyen bir hasar oluşmaktadır. Hidrojen peroksit verilmesiyle, reperfüzyon hasarında görülen intraselüler Ca^{+2} artışı, hücrenel K^{+} kaybı, yüksek enerjili fosfat bileşiklerinin azalması, miyosit kasılma gücünün zayıflayıp gevşemenin giderek azalması, metabolik fonksiyonun yavaşlaması ve aritmiler gibi sorunların hücrelerde olduğu tespit edilmiştir. Bu sorunların hücre içi Ca^{+2} homeostazını etkileyerek olduğu belirtilmiştir (111-113).

Benfotiamin; B1 vitaminin türevidir. Benfotiamin transketolaz aktivitesinde artışa neden olarak pentoz fosfat yolunu aktive eder. Bu yolağın aktive olmasıyla vasküler hasar oluşumuna neden sayılan heksosamin yolağı, hücre içi ileri glikasyon son ürünlerinin (AGE) oluşum yolu ve DAG/Protein kinaz C yolaklarının etkilerinin azalmasına sebebiyet verir (88). Bazı çalışmalarda reaktif oksijen ürünleri üzerinde benfotiaminin baskılayıcı nitelikte olduğu gösterilmiştir (92, 93). Redükte olmuş glutatyon; hücre içerisinde oksidan ajanların inhibe olmasına neden olarak hücrenin

önemli proteinlerini oksidasyona karşı koruyarak antioksidan özellik göstermektedir. Bu esnada glutasyon oksitlenir. Glutasyonun antioksidan özelliğini yerine getirebilmesi için tekrar redükte olması şarttır. Glutasyonun redükte olması için nikotinamid adenin dinukleotid fosfat oksidaz (NADPH)'lar kullanılır. NADPH üretiminin önemli bir yeri Pentoz fosfat yoludur ve de bu yolu etkilediği için antioksidan olarak gösterilebilir (91, 94).

Banerjee ve ark. (114) isoproterenolün oluşturduğu miyokart infarktüsünde antioksidan etkiye sahip olan sarımsağın plazmadaki tiyobarbitürik asit reaktif madde düzeylerinde ciddi bir azalmaya neden olduğunu tespit etmişlerdir. Sharma ve ark. (115) ise isoproterenolün oluşturduğu miyokart infarktüsünde bitkisel bir antioksidan özelliği olan *Ocimum sanctum*'un oksidatif hasarı oluşmasına engel olduğunu göstermişlerdir. Benzer şekilde karnitin (116) ve melatonin (117) gibi antioksidatif etkili moleküllerin de lipid peroksidasyonunu inhibe ederek miyokard dokusu üzerinde koruyucu etki oluşturdukları gösterilmiştir.

Bu çalışmalara paralel olarak biz de çalışmamızda antioksidan etkiye sahip olduğu bilinen benfotiaminin, kalp kası hücrelerinde ISO ile uyarılan preapoptotik proteinleri ve apoptotik hücre sayısını belirgin olarak azalttığını ayrıca MI sonrası oluşan artmış bağ dokusunu azaltıcı bir etkiye sahip olduğunu gözlemledik. Benfotiaminin bu etkilerinin diğer bilimsel çalışmalarda göz önüne alındığında antioksidan etkisine bağlı olabileceğini düşünmekteyiz.

İskemik kalp hastalığının oluşum ve ilerlemesi sürecinde oksidatif mekanizmaların önemi çok sayıdaki çalışma ile ortaya konulmuştur. Oksidatif stresin bu hastalıkların patofizyolojisindeki yerinin öğrenilmesiyle, hastalığın oluşmadan önce hücresel düzeyde tanı almasına ve ayrıca antioksidan tedavilerin klinik uygulamalarda yer bulmasına imkan verebilir.

Sonuç olarak; ISO ile deneysel olarak miyokart infarktüsü oluşturulmuş ratlarda benfotiaminin etkisini incelemek amacıyla Wistar albino cinsi erkek ratlarla yaptığımız bu çalışmada;

1. Deneysel MI oluşturmak için ISO'nun uygun bir ajan olduğu ;
2. MI grubunda bağ dokusu oluşumu kontrol ve benfotiamin gruplarına göre belirgin olarak arttığı, Benfotiamin'in tedavi olarak verildiği MI +

benfotiamin grubunda ise bağ dokusu oluşumunun belirgin olarak azaldığı ve kontrole yakın olduğu;

3. MI grubunda Bax ve Kaspaz 3 immünreaktivitesinin belirgin olarak arttığı, Benfotiamin'in tedavi olarak verildiği MI + benfotiamin grubunda ise MI grubuna göre Bax ve Kaspaz 3 immünreaktivitesinin belirgin azaldığı, kontrol grubuna yakın olduğu;
4. MI grubunda apoptotik hücrelerin belirgin olarak arttığı, benfotiamin'in tedavi olarak verildiği MI + benfotiamin grubunda apoptotik hücrelerin azaldığı ve kontrol grubuna yakın olduğu;

Bu sonuçlara göre Benfotiamin'in ISO'nun yaptığı oksidatif hasara karşı koruyucu etki gösterdiği; Benfotiamin'in bu etkisinin antioksidan özelliğine bağlı olabileceğini, İleride MI tedavisinde Benfotiamin'in yeri açısından çalışmamızın klinik çalışmalara bir yön verebileceği kanaatine varılmıştır.

5. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factor. Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1436-1442.
2. Jamrozik K. Epidemiology of atherosclerotic disease. Crawford MH, DiMarco JP. Cardiology. 1st Ed, England: Mosby International Ltd, 2003.
3. The Framingham Heart Study. High density lipoprotein cholesterol and mortality. Arteriosclerosis 1998; 8: 737-741.
4. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi, 2001: 101-190.
5. Graystone JT, Kuo CC, Wang SP. Ane chlamydia psittaci strein. TWAR, İolated in acute respiratory tract infection. NEJM 1986; 315: 161-68.
6. Chapman JF, Christenson RH, Silverman LM. Cardiac and muscle disease. Kaplan LA, Pesce AJ, (editors). Clinical Biochemistry. 3rd ed. USA: Mosby, 1996: 593-612.
7. Woelk H, Lehrl S, Bitsch R, Kopcke W. Benfotiamine in treatment of alcoholic polineuropathy; an 8-week randomized controlled study (BAPI Study). Alcohol Alcohol 1998; 33: 318-631.
8. Gadau S, Emanuelli C, Linthout SV, Grainai G, Todaro M, Meloni M, et al. Benfotiamine accelerate the healing of ischaemic diabetic limbs in mice through protein kinase B/Akt-mediated potentiation of angiogenesis and inhibition of apoptosis. Diabetologia 2006; 49: 405-420.
9. Marchetti V, Menghinni R, Rizza S, Vivanti A, Feccia T, Laura D, et al. Benfotiamine counteracts glucose toxicity effects on endothelial progenitor cell differentiation via Akt/ FOXOsignaling. Diabetes 2006; 55: 2231-2237.
10. Bales AC. Medical management of chronic ischemic heart disease. Selecting specific drug therapies, modifying risk factors. Postgrad Med 2004;115: 39-46.
11. Maxwell SR, Lip GY. Reperfusion injury: a review of the pathophysiology, clinical manifestations and therapeutic options. Int J Cardiol 1997; 58: 95-117.

12. O'Rourke RA, Dell'Italia LJ. Diagnosis and management of right ventricular myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 6-47.
13. İliçin G, Biberoglu K, Süleymanlar G, Ünal S. Akut Miyokart İnfarktüsü. İç Hastalıkları, İkinci Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 474-495.
14. DeWood MA, Stifter WF, Simpson CS. Coronary arteriographic findings soon after non-Q-wave myocardial infarction. *N Engl J Med* 1986; 315: 417-423.
15. Gök H. Akut Miyokard İnfarktüsü. Klinik Kardiyoloji. İkinci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapları, 2002: 273-321.
16. Libby P. The Pathogenesis of Atherosclerosis. Braunwald E (ed). *Harrison's Principles of Internal Medicine*, 16th Edition, New York: McGraw Hill 2005: 1425-1427.
17. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 1993; 362: 801.
18. 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.
19. Tokgözoğlu L. Ateroskleroz Patogenezi. *Hiperlipidemi ve Ateroskleroz Dergisi* 2002; 26: 22-27.
20. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ (editors). *Cardiology*. 1st ed, USA: Elsevier Science Limited, 2001: 1-12.
21. Hansson GK, Libby P, Schonbeck U. Innate and adaptive immunity in the pathogenesis of atherosclerosis. *Circ Res* 2002; 91: 281.
22. Luster AD. Chemokines: Chemotactic cytokines that mediate the inflammation. *N Engl J Med* 1998; 338: 436.
23. Sakaguchi H, Takeya M, Suzuki H, Hakamata H, Kodama T, Horiuchi S, et al. Role of macrophage scavenger receptors in diet-induced atherosclerosis in mice. *Lab Invest* 1998; 78: 423.

24. Ball RY, Stower EC, Burton JH, Cary NR. Evidence that the death of macrophage foam cells contributes to the lipid core of atheroma. *Atherosclerosis* 1995; 114: 45-54.
25. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Aterosklerozun patogenezi. *Harrison İç Hastalıkları Prensipleri*, 15. edisyon. Sağlık Y. (Çev ed). Nobel Tıp Kitapevleri, 2004; 2: 1377-1382.
26. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk factors for atherosclerotic disease. Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 1010-1039.
27. Onat A, Uysal Ö, Sansoy V. Ölümleri ve koroner kalp hastalığını öngörmede toplumumuzda ailenin ekonomik durumunun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 735-740.
28. Öngen Z, Yılmaz Y. Aterosklerozun patogenezi. Kültürsay H (ed). *Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma* 2001. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri, 2001: 31-66.
29. TEKHARF. Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı, Risk Profili ve Kalp Hastalığı. Onat A (Editör). İstanbul: Ohan Matb Ltd Şti, 2000: 80.
30. Jamrozik K. Epidemiology of atherosclerotic disease. Crawford MH, DiMarco JP (eds): *Cardiology*. 1st edition. England: Mosby International Ltd, 2003.
31. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Kalp Hastalığı Korunma ve Tedavi Klavuzu 2002.
32. Dörtlemmez Ö. Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenezi, epidemiyoloji. *Kardiyoloji günleri* 5. Eğitim toplantısı Der 1997: 4-18.
33. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: cardiovascular disease a report of the surgeon general. Washington DC: Office of Smoking and Health. US government Printing Office, 1983.

34. Castelli WP, Garrison RJ, Dawber TR, McNamara PM, Feinleib M, Kannel WB. The filter cigarette and coronary heart disease: The Framingham study. *Lancet* 1981; 2: 109.
35. TEKHARF; Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. Onat A, Sansoy V, Soydan İ, Tokgözoğlu L, Adalet K. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi, 2003.
36. Gordon T, Kannel WB, McGee D, Dawber TR. Death and coronary attacks in men after giving up cigarette smoking: A report from the Framingham study. *Lancet* 1974; 2: 1345.
37. Roberts WC. Preventing and arresting coronary atherosclerosis. *Am Heart J* 1995; 130: 580-600.
38. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Eng J Med* 2000; 342: 454-460.
39. Franklin SS, Khan SA, Wong ND, Larson MG, Levy D. Is pulse pressure useful in predicting risk for coronary heart disease? The Framingham Heart Study. *Circulation* 1999; 100: 354-360.
40. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: Prevention and treatment *JAMA* 1996; 275: 1571.
41. Krams DM, Aspen AJ, Abramowitz BM, Kreimendahl T, Hood WB Jr. Reduction of coronary atherosclerosis by moderate conditioning exercise in monkeys on an atherogenic diet. *N Eng J Med* 1981; 305:1483-1489.
42. Onat A (ed). Yüzyıl Dönümünde Türk Erişkinlerinde Koroner Risk Haritası ve Koroner Kalp Hastalığı. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri Ticaret AŞ, 2001.
43. Grundy SM, Benjamin IJ, Burke GL, Chait A, Eckel RH, Howard BV, et al. Diabetes and cardiovascular disease: statement for healthcare professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1999; 100: 1134.
44. Haffner SM, Lehto S, Rönnemaa T, Pyörälä K, Laakso M. Mortality from coronary heart disease in subjects with type 2 diabetes and in nondiabetic subjects with and

without prior myocardial infarction. *N Eng J Med* 1998; 339: 229.

45. Stone PH, Muller JE, Hartwell T, York BJ, Rutherford JD, Parker CB, et al. The effect of diabetes mellitus on prognosis and serial left ventricular function after acute myocardial infarction; Contribution of both coronary disease and diastolic left ventricular dysfunction to the adverse prognosis. The MILIS Study Group. *J Am Coll Cardiol* 1989; 14: 49.
46. Fuller JH, Shipley MJ, Rose G, Jarrett RJ, Keen H. Coronary heart disease risk and impaired glucose tolerance: The white hall study. *Lancet* 1980:1374-376.
47. Dörtlemez Ö. Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenez, epidemiyoloji. *Kardiyoloji Günleri 5. Eğitim Toplantısı Der* 1997: 4-18.
48. Braunwald, Fauci, Kasper, Hauser, Longo, Jameson. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 15th Edition, Medical 2008: 1377-1387.
49. Manson JE, Tostesan H, Ridker PM, Satterfield S, Hebert P, O'Connor GT, et al. The primary prevention of myocardial infarction. *N Eng J Med* 1992; 326:1406-1416.
50. National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Dieting and the development of eating disorders in overweight and obese adults. *Arch Int Med* 2000; 160: 2581-89.
51. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodriguez C, Heath CW Jr. Body- mass index and mortality in a prospective cohort of US. *N Eng J Med* 1999; 341: 1097.
52. Onat A, Şenocak M. Obesity in Turkish adults: prevalence, validity as a coronary risk factor and interrelation with other risk factors. *Int J Ang* 1995; 4: 94-98.
53. Reaven GM. Insulin resistance and its consequences: Non- insulin dependent- diabetes mellitus and coronary heart disease. LeFoith, Taylor SI, Olefsky JM (eds). *Diabetes Mellitus*. Philadelphia: Lippincott-Reaven, 1996: 509.
54. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) Final Report. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health. NIH Publication

2002; 2: 5215.

55. Gillum RF, Fortmann SP, Prineas RJ, Kottke TE. International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am Heart J* 1984; 108: 150-158.
56. Alpert JS, Thygesen K, Antman E, Bassand JP. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 959-969.
57. Dawson DM, Eppenberger HM, Kaplan NO. Creatine kinase: evidence for a dimeric structure. *Biochem Biophys Res Commun* 1965;21:346–53.
58. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, Boudreaux A, Wun CC, Smalling R. Diagnostic markercooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1671-1677.
59. 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.
60. Martin GS, Becker BN, Schulman G. Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1709.
61. 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.
62. 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.
63. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000: 650-657.
64. Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 1077-1084.

65. Silber S, Albertsson P, Aviles FF, Camici PG, Colombo A, Hamm C, et al. Task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. guidelines for percutaneous coronary interventions. The task force for percutaneous coronary interventions of the European society of cardiology. *Eur Heart J* 2005; 26; 804–647.
66. Canto JG, Every NR, Magid DJ, Rogers WJ, Malmgren JA, Frederick PD, et al. The volume of primary angioplasty procedures and survival after acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342; 1573–1580.
67. Spaulding C, Morice MC, Lancelin B, El Haddad S, Lepage E, Bataille S, et al. Is the volume-outcome relation still an issue in the era of PCI with systematic stenting? Results of the greater Paris area PCI registry. *Eur Heart J* 2006; 27; 1054–1060.
68. Kastrati A, Mehilli J, Nekolla S, Bollwein H, Martinoff S, Pache J, et al. A randomized trial comparing myocardial salvage achieved by coronary stenting versus balloon angioplasty in patients with acute myocardial infarction considered ineligible for reperfusion therapy. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43; 734–741.
69. Hochman JS, Sleeper LA, Webb JG, Sanborn TA, White HD, Talley JD, et al. Early revascularization in acute myocardial infarction complicated by cardiogenic shock. SHOCK Investigators. Should we emergently revascularize occluded coronaries for cardiogenic shock. *N Engl J Med* 1999; 341; 625–634.
70. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. 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. *Lancet* 1994; 343; 311–322.
71. White H. Thrombolytic therapy in the elderly. *Lancet* 2000; 356; 2028–2030.
72. Fox KA, Mehta SR, Peters R, Zhao F, Lakkis N, Gersh BJ, Yusuf S. Benefits and risks of the combination of clopidogrel and aspirin in patients undergoing surgical revascularization for non-ST-elevation acute coronary syndrome: the Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent ischemic Events (CURE) Trial. *Circulation* 2004; 110; 1202–1208.

73. Beinart SC, Kolm P, Veledar E, Zhang Z, Mahoney EM, Bouin O, et al. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005; 46; 761–769.
74. Sabatine MS, Cannon CP, Gibson CM, Lopez-Sendon JL, Montalescot G, Theroux P, et al. Addition of clopidogrel to aspirin and fibrinolytic therapy for myocardial infarction with ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2005; 352; 1179–1189.
75. Von Beckerath N, Taubert D, Pogatsa-Murray G, Schomig E, Kastrati A, Schomig A. Absorption, metabolism and antiplatelet effects of 300-, 600-, and 900-mg loading doses of clopidogrel: results of the ISAR-CHOICE (intracoronary stenting and antithrombotic regimen: choose between 3 high oral doses for immediate clopidogrel effect) trial. *Circulation* 2005; 112; 2946–2950.
76. Montalescot G, Sideris G, Meuleman C, Bal-dit-Sollier C, Lellouche N, Steg PG, et al. A randomized comparison of high clopidogrel loading doses in patients with non-ST-segment elevation acute coronary syndromes: the ALBION (assessment of the best loading dose of clopidogrel to blunt platelet activation, inflammation and ongoing necrosis) trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48; 931–938.
77. De Luca G, Suryapranata H, Stone GW, Antoniucci D, Tcheng JE, Neumann FJ, et al. Abciximab as adjunctive therapy to reperfusion in acute ST-segment elevation myocardial infarction: a meta-analysis of randomized trials. *JAMA* 2005; 293; 1759–1765.
78. Ellis SG, Tendera M, de Belder MA, van Boven AJ, Widimsky P, Janssens L, et al. FINESSE Investigators. Facilitated PCI in patients with ST-elevation myocardial infarction. *N Engl J Med* 2008; 358; 2205–2217.
79. Rona G, Chappel CI, Balazs T, Gaudry R. An infarct-like myocardial lesion and other toxic manifestations produced by isoproterenol in the rat. *Arch Pathol* 1959;67:443–455.
80. Yeager JC, Iams SG. The hemodynamics of isoproterenol-induced cardiac failure in the rat. *Circ Shock* 1981;8:151–163.

81. Zhou B, Wu LJ, Li LH, Tashiro S, Onodera S, Uchiyama F, et al. Silibinin protects against isoproterenol-induced rat cardiac myocyte injury through mitochondrial pathway after up-regulation of SIRT1. *J Pharmacol Sci* 2006; 102: 387-95.
82. Rajadurai M, Prince PS. Preventive effect of naringin on isoproterenol-induced cardiotoxicity in Wistar rats: an in vivo and in vitro study. *Toxicology* 2007; 232: 216-25.
83. Benjamin IJ, Jalil JE, Tan LB, Co K, Weber KT, Clarc WA. Isoproterenol-induced myocardial fibrosis in relation to myocyte necrosis. *Circ Res* 1989; 65: 657-670.
84. Davies MJ. The pathology of myocardial ischaemia. *J Clin Pathol Suppl* 1977; 11: 45-52.
85. Bhagat B, Sullivan JM, Fischer VW, Nadel EM, Dhalla NS. cAMP activity and isoproterenol-induced myocardial injury in rats. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1976; 12: 465-470.
86. Fleckenstein A, Janke J, Doring HJ, Leder O. Myocardial fiber necrosis due to intracellular Ca overload-a new principle in cardiac pathophysiology. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1974; 4: 563-580.
87. Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1983; 161: 391-401.
88. Hammes HP, Du X, Edelstein D. Benfotiamine blocks three major pathways of hyperglycemic damage and prevents experimental diabetic retinopathy. *Nat Med* 2003; 9: 294-299.
89. Babaei-Jadidi R, Karachalias N, Ahmed N, Battah S, Thornalley PJ. Prevention of incipient diabetic nephropathy by high-dose thiamine and benfotiamine. *Diabetes* 2003; 52: 2110-2120.
90. Woelk H, Lehl S, Bitsch R, Köpcke W. Benfotiamine in treatment of alcoholic polyneuropathy: an 8-week randomized controlled study. *BAP I Study, Alcohol* 1998; 33: 631-638.
91. Bakker SJ, Heine RJ, Gans Ro Thiamine may indirectly act as an antioxidant.

Diabetologia 1997; 40: 741–742.

92. Gadau S, Emanuelli C, Linthout SV, Grainai G, Todaro M, Meloni M, et al. Benfotiamine accelerates the healing of ischaemic diabetic limbs in mice through protein kinase B/Akt-mediated potentiation of angiogenesis and inhibition of apoptosis. *Diabetologia* 2006; 49: 405-420.
93. Marchetti V, Menghini R, Rizza S, Vivanti A, Feccia T, Laura D, et al. Benfotiamine counteracts glucose toxicity effects on endothelial progenitor cell differentiation via Akt/FOXO signaling. *Diabetes* 2006; 55: 2231-2237.
94. Pomero F, Molinar MA, La Selva M, Allione A, Molinetti GM, Porta M. Benfotiamine is similar to thiamine in correcting endothelial cell defects induced by high glucose. *Acta Diabetol* 2001; 38: 135-138.
95. Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1983; 161: 391-401.
96. Bors W, Michel C, Saran M, Lengfelder E. The involvement of oxygen radicals during the autoxidation of adrenalin. *Biochim Biophys Acta* 1978; 540: 162-172.
97. Dhalla NS, Yates JC, Lee SL, Singh A. Functional and subcellular changes in the isolated rat heart perfused with oxidized isoproterenol. *J Mol Cell Cardiol* 1978; 10: 31-41.
98. Nirmala C, Puvanakrishnan R. Isoproterenol-induced myocardial infarction in rats: functional and biochemical alterations. *Med Sci Res* 1994; 22: 575-577.
99. York M, Scudamore C, Brady S, Chen C, Wilson S, Curtis M, et al. Characterization of troponin responses in isoproterenol-induced cardiac injury in the Hanover Wistar rat. *Toxicol Pathol* 2007; 35: 606-617.
100. Shiny KS, Kumar SH, Farvin KH, Anandan R, Devadasan K. Protective effect of taurine on myocardial antioxidant status in isoprenaline-induced myocardial infarction in rats. *J Pharm Pharmacol* 2005; 57: 1313-1317.
101. Harrison D, Griendling KK, Landmesser U, Hornig B, Drexler H. Role of oxidative stress in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 7-11.

102. Houston M, Estevez A, Chumley P, Aslan M, Marklund S, Parks DA, et al. Binding of xanthine oxidase to vascular endothelium. Kinetic characterization and oxidative impairment of nitric oxide-dependent signaling. *J Biol Chem* 1999; 274: 4985-4994.
103. Griending KK, Sorescu D, Ushio-Fukai M. NAD(P)H oxidase: role in cardiovascular biology and disease. *Circ Res* 2000; 86: 494-501.
104. Luft FC. Somatic DNA oxidative damage and coronary disease. *J Mol Med* 2005; 83: 241-243.
105. Heinecke JW. Oxidative stress: new approaches to diagnosis and prognosis in atherosclerosis. *Am J Cardiol* 2003; 91: 12-16.
106. West N, Guzik T, Black E, Channon K. Enhanced superoxide production in experimental venous bypass graft intimal hyperplasia: role of NAD(P)H oxidase. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2001; 21: 189-194.
107. Lucchesi BR. Modulation of leukocyte-mediated myocardial reperfusion injury. *Annu Rev Physiol* 1990; 52: 561-576.
108. Ku DD. Coronary vascular reactivity after acute myocardial ischemia. *Science* 1982; 218: 576-578.
109. Zweier JL, Kuppusamy P, Lutty GA. Measurement of endothelial cell free radicals in postischemic tissues. *Proc Natl Acad Sci* 1988; 85: 4046-4050.
110. Flitter WD. Free radicals and myocardial reperfusion injury. *Br Med Bull* 1993; 49: 545-555.
111. Bolli R. Mechanism of myocardial "stunning". *Circulation* 1990; 82: 723-738.
112. Weiss JN, Goldhaber JJ, Sen J. Oxygen free radicals in the pathophysiology of myocardial ischemia/reperfusion. Tarr M, Samson F (editors). *Oxygen Free Radicals In Tissue Damage*. Boston: Brinkhauser, 1993: 250-266.
113. Tarr M, Valenzano DP. Reactive oxygen-induced modification of cardiac electrophysiology: a comparison of the effects of Rose Bengal and other reactive oxygen generators. Tarr M, Samson F, (editors). *Oxygen Free Radicals In Tissue Damage*. Boston: Brinkhauser, 1993: 267-284.

114. Banerjee SK, Sood S, Dinda AK, Das TK, Maulik SK. Chronic oral administration of raw garlic protects against isoproterenol-induced myocardial necrosis in rat. *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2003; 136: 377-386.
115. Sharma M, Kishore K, Gupta SK, Joshi S, Arya DS. Cardioprotective potential of ocimum sanctum in isoproterenol induced myocardial infarction in rats. *Mol Cell Biochem* 2001; 225: 75-83.
116. Sushamakumari S, Jayadeep A, Kumar JS, Menon VP. Effect of carnitine on malondialdehyde, taurine and glutathione levels in heart of rats subjected to myocardial stress by isoproterenol. *Indian J Exp Biol* 1989; 27: 134-137.
117. Sahna E, Parlakpinar H, Turkoz Y, Acet A. Protective effects of melatonin on myocardial ischemia/reperfusion induced infarct size and oxidative changes. *Physiol Res* 2005; 54: 491-495.

6. ÖZGEÇMİŞ

1985 yılında Kayseri’de doğdum. İlk ve orta öğretimimi Elazığ’da tamamladım. 2003 yılında girdiğim Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinden 2009 yılında mezun oldum. Ekim 2013 tarihinden itibaren Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji kliniğinde ihtisasa devam etmekteyim.