



T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**MİYOKARD İNFARKTÜSÜ HASTALARINDA GAS6
SEVİYELERİNİN SÜRECE BAĞLI OLARAK TROPONİN
SEVİYESİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Rabia KORKMAZ
UZMANLIK TEZİ

İSTANBUL
Ağustos, 2021

T.C.
SAĞLIK BAKANLIĞI
İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ
GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ

TIBBİ BİYOKİMYA ANABİLİM DALI

**MİYOKARD İNFARKTÜSÜ HASTALARINDA GAS6
SEVİYELERİNİN SÜRECE BAĞLI OLARAK
TROPONİN SEVİYESİ İLE İLİŞKİSİ**

Dr. Rabia KORKMAZ
UZMANLIK TEZİ

TEZ DANIŞMANI
Dr. Öğr. Üyesi Hayriye ERMAN

İSTANBUL
Ağustos, 2021

ONAY

İstanbul Medeniyet Üniversitesi, Tıp Fakültesi'nde Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Yönetmeliği hükümlerine göre uzmanlık eğitimi gören Dr. Rabia KORKMAZ' ın hazırladığı ve jüri önünde savunduğu “Miyokard İnfarktüsü Hastalarında Gas6 Seviyelerinin Sürece Bağlı Olarak Troponin Seviyesi İle İlişkisi” başlıklı tez başarılı kabul edilmiştir.

JÜRI ÜYELERİ

İMZA

Tez Danışmanı:

Dr.Öğr.Üyesi Hayriye ERMAN

Üyeler:

Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN

Doç.Dr. F.Ceyla ERALDEMİR

Tez Savunma Tarihi: 05/08/2021

Yazar Bildirimi

“Miyokard İnfarktüsü Hastalarında Gas6 Seviyelerinin Sürece Bağlı Olarak Troponin Seviyesi İle İlişkisi “ isimli uzmanlık tezinde Dr. Rabia KORKMAZ

- Bu tezin kabulünden önce nerede ve ne kadarının yayınlandığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tezin hazırlanmasında katkısı olanları “Bilgilendirme” bölümünde eksiksiz olarak belirtmiştir.
- Bu tez ile ilgili çıkar çatışması olup olmadığını “Bilgilendirme” bölümünde belirtmiştir.
- Tez içerisinde başkalarının yayınlanmış veya yayınlanmamış çalışmalarından yapılan alıntılar için gerekli kaynakları açıkça belirtmiştir.
- Tez içerisinde başka kaynaklardan kopyalanmış olan kısımları tırnak içerisinde alarak ve izin alınan kaynağı belirterek kullanmıştır.

Ağustos, 2021

İmza:

- Bu çalışmada adı geçen ilaç, tıbbi cihaz ve laboratuvar malzemelerinin üreticileri ile herhangi bir çıkar ilişkim yoktur.
- Bu tez daha önce herhangi bir yerde yayınlanmamıştır.

Dr. Rabia KORKMAZ



Teşekkür

Öğrencilik dönemim ve uzmanlık eğitimim boyunca yaptığı katkılardan ve verdiği destekten, yardıma ihtiyacım olduğu anlardaki yaklaşımı, ilgisi ve bilgi birikiminden, güleryüzü ile her türlü durumuma babacan yaklaşımından dolayı Anabilim Dalı Başkanımız Prof. Dr. Mustafa Baki ÇEKMEN'e

Uzmanlık eğitimim boyunca sorunları çözmedeki yaklaşımı ve öngörüsü ile yol gösterici olan, deneyim ve tecrübelerinden faydalandığım, pratik zekasına hayran olduğum kıymetli hocam Prof. Dr. Ferruh Kemal İŞMAN'a

Uzmanlık eğitimimde beraber çalışma keyfi edindiğim, yoğun çalışma temposuna rağmen sabırla yanımda olmaya devam eden, arkadaşça tutumu ile ailemden biri gibi hissettiğim tez danışmanım değerli hocam Dr. Öğr. Üyesi Hayriye ERMAN'a

Gerek tez dönemim boyunca verdiği katkılardan, çalışmamın devam ettiği süreçteki yönlendirmesinden kıvanç duyduğum hocam Prof. Dr. Mehmet Ali AĞIRBAŞLI'ya, yardımlarından ötürü Doç.Dr. İlkay KARTAL'a

Bilgi ve tecrübeleri ile yardımlarını esirgemeyen sevgili uzmanlarımız Alev Orhun, İncihan Ocakoğlu, Fatih Yeşildal, Şükran Özgel ve Murat Koşer'e

Hem bilgi hem de arkadaşlıkları ile asistanlık eğitimimin harika geçmesine sebep olan başta Eda Kırancı olmak üzere, Afife Şerifoğlu, Eray Kırac, Nevin Genç Kahraman, Reşat Karabacak ve Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarı çalışanlarına ve diğer asistan arkadaşlarıma,

Makbule Gezer, Eser İmir Düşteğör, Melike Orkide Taşçılar Önder'e

Ahmet Kado,

Mustafa Kaya

ve canım aileme en içten dileklerimle teşekkür ederim..

Dr. Rabia KORKMAZ
rabiaqorkmaz41@hotmail.com

Özet

MİYOKARD İNFARKTÜSÜ HASTALARINDA GAS6 SEVİYELERİNİN SÜRECE BAĞLI OLARAK TROPONİN SEVİYESİ İLE İLİŞKİSİ

Giriş: Miyokard İnfarktüsü patogenezinde enflamasyon önemli bir rol oynamaktadır. Troponin miyosit nekroz belirteci olup; kardiyak hasarın spesifik göstergelerinden biri olup; hsCRP ise enflamasyon göstergesi olup koroner kalp hastalık riski ve prognozu ile ilişkilidir. K vitamini bağlı protein ailesinden olan Gas6'nın hem ateroskleroz hem de enflamasyonda rol aldığıyla ilgili yapılmış çalışmalar mevcuttur. Amacımız MI'da Gas6 ve Troponin ile olan ilişkiyi ve enflamasyon belirteci olan hsCRP arasındaki ilişkiyi incelenmektir.

Metod: Miyokard İnfarktüsü grubu (n=42, 8 kadın, yaş 62.43±11.61), kontrol grubu (n= 48, 12 kadın, yaş 65.75±7.61) olmak üzere katılımcılar seçildi. MI grubu Ejeksiyon Fraksiyonu <50 ve 50≤ olmak üzere alt gruba daha ayrıldı. MI nedeni ile anjioya alınan hastalarda; anjio sonrası ilk kan örneklerinde ve sonraki bir haftalık süreçte her gün alınan kan örneklerinde hsTnI, Gas6 ve hsCRP ölçüldü. Birinci olarak MI hastalarının anjio sonrası ilk kan örnekleri kontrol grubuyla, EF <50 MI ve EF 50≤ MI grupları kontrol grubuyla karşılaştırıldı. İkinci olarak MI grubunda anjio sonrası bir hafta süresince her gün alınan kan örneklerinde hsTnI, Gas6 ve hsCRP'nin zamana göre ve birbirleriyle olan ilişkisi incelendi. Ölçümlerde Gas6 için ELİSA, hsCRP için immunotürebüdimetrik ölçüm kullanıldı.

Bulgular: Miyokard İnfarktüsü grubunda hsCRP düzeyleri, Kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (p< 0.01). Miyokard İnfarktüsü grubunda Gas6 düzeyleri, Kontrol grubuyla kıyaslandığında anlamlı farklılık saptanmadı (p=0.569). hsCRP EF < 50 MI grubunda EF 50≤ MI grubuna ve kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek saptandı (sırasıyla p<0.01, p<0.001). Bir haftalık takipte MI grubunda EF bağlı düzeltme yapılarak korelasyonlar değerlendirildiğinde ; hsCRP için dakika (p<0.0001), Gas6 (p=0.01), Troponin (p<0.0001) ile pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Troponin için dakika (p<0.0001) ile negatif yönde,

Gas6 ($p=0.023$) ile negatif yönde, hsCRP ($p=0.0001$) ile pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı. Gas6 için dakika ($p=0.053$) ile negatif yönde, Troponin ($p=0.029$) ile negatif yönde, hsCRP ($p=0.009$) ile pozitif yönde anlamlı korelasyon saptandı.

Sonuç: Sonuçlarımız Gas6,Troponin ve hsCRP arasındaki ilişkiyi göstermiştir fakat dolaşımdaki Gas6'nın Miyokard İnfarktüsü patogenezindeki rolü açık değildir. Enflamasyonla ve kardiyovasküler hastalıklarla Gas6 arasındaki ilişkileri detaylandırmak için daha ileri çalışmalar gereklidir.

Anahtar Kelimeler: Gas6,hsCRP, Miyokard İnfarktüsü, Troponin

Abstract

THE RELATIONSHIP OF GAS6 LEVELS WITH TROPONIN LEVEL DEPENDING ON THE PROCESS IN PATIENTS WITH MYOCARDIAL INFARCTION

Introduction: Inflammation plays an important role in the pathogenesis of myocardial infarction. Troponin is a myocyte necrosis marker; is one of the specific indicators of cardiac damage; hsCRP is an indicator of inflammation and is associated with coronary heart disease risk and prognosis. There are studies on the role of Gas6, a member of the vitamin K-linked protein family, in both atherosclerosis and inflammation. Our aim is to examine the relationship between Gas6 and Troponin in MI and the relationship between hsCRP, an inflammation marker.

Method: Participants were selected as the Myocardial Infarction group (n=42, 8 women, age 62.43 ± 11.61), and the control group (n= 48, 12 women, age 65.75 ± 7.61). MI group was further divided into subgroups with Ejection Fraction <50 and $50 \leq$. In patients who underwent angio due to MI; hsTnI, Gas6 and hsCRP were measured in the first blood samples after the angiography and in the blood samples taken every day for the next week. First, the first blood samples of MI patients after angiography were compared with the control group, and the EF <50 MI and EF $50 \leq$ MI groups were compared with the control group. Secondly, the relationship between hsTnI, Gas6, and hsCRP over time and with each other in blood samples taken every day for a week after angiography in the MI group was examined. ELISA was used for Gas6 and immunoturbidimetric measurement was used for hsCRP.

Results: In the Myocardial Infarction group, hsCRP levels were found to be significantly higher than in the Control group ($p < 0.01$). Gas6 levels in the Myocardial Infarction group were not significantly different when compared to the Control group ($p=0.569$). hsCRP was found to be significantly higher in EF < 50 MI group compared to EF $50 \leq$ MI group and control group ($p < 0.01$, $p < 0.001$, respectively). When correlations were evaluated by EF-

adjusted correction in the MI group in a one-week follow-up; For hsCRP, a significant positive correlation was found with minutes ($p<0.0001$), Gas6 ($p=0.01$), Troponin ($p<0.0001$). There was a negative correlation with minute ($p<0.0001$) for troponin, a negative correlation with Gas6 ($p=0.023$), and a positive correlation with hsCRP ($p=0.0001$). Gas6 was negatively correlated with minute ($p=0.053$), negatively correlated with Troponin ($p=0.029$), and positively correlated with hsCRP ($p=0.009$).

Conclusion: Our results showed the relationship between Gas6, Troponin and hsCRP, but the role of circulating Gas6 in the pathogenesis of Myocardial Infarction is not clear. Further studies are required to detail the associations between inflammation and cardiovascular disease and Gas6.

Keywords: Gas6, hsCRP, Myocardial Infarction, Troponin

İçindekiler

Tablo Listesi	xi
Şekil Listesi	xii
Kısaltmalar	xiii
1. GİRİŞ ve AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	5
2.1 MİYOKARD İNFARKTÜSÜ	5
2.1.1 Ateroskleroz.....	5
2.1.1.1 Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	6
2.1.1.2 Akut Koroner Sendrom	7
2.1.1.3 Akut Koroner Sendrom Oluşumu	7
2.1.2 Miyokard İnfarktüsü.....	7
2.1.2.1 Tanım	7
2.1.2.2 Patofizyolojisi ve Epidemiyolojisi	8
2.1.2.3 Klinik Özellikleri	8
2.1.2.4 Tanısı	9
2.1.2.4.1 EKG	9
2.1.2.4.2 Laboratuvar.....	10
2.1.2.4.3 Görüntüleme	11
2.1.2.5 Sınıflandırma.....	12
2.1.2.6 Ayırıcı Tanı	14
2.1.2.7 Komplikasyonlar.....	14
2.1.2.8 Tedavi.....	14
2.1.2.9 Prognoz.....	15
2.2 GAS 6 PROTEİNİ.....	15
2.2.1 Gas 6 Protein Yapısı	15
2.2.2 Gas 6 Reseptörleri	18
2.2.2.1 Axl- RTK (Ufo/ Axl/ Ark/ Tyro7)	20
2.2.2.2 Tyro3- RTK (Tyro3/ Sky/ Rse/ Brt/ Tif/ Dtk/ Rek).....	20
2.2.2.3 Mer- RTK(Nyk/ c-Mer/ Eyk/ Tyro12).....	21
2.3 GAS6 ENFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ.....	21
2.3.1 Gas6 Hemostaz ve Enflamasyon İlişkisi	21
2.3.2 Aterosklerozda Gas6 / Axl	23
2.3.3 Trombozda Gas6 / Axl.....	24
2.4 CRP.....	25
2.4.1 Yapısı	25
2.4.2 Fonksiyonu.....	26
2.4.3 Sentezi.....	26

2.4.4	hsCRP	27
2.5	CRP VE KARDİYOVASKÜLER HASTALIKLAR	28
3.	GEREÇ ve YÖNTEM	30
3.1	HASTA VE KONTROL GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ	30
3.2	ÖRNEK TOPLAMA VE ANALİZLENEN PARAMETRELER	31
3.3	GEREÇLER	32
3.4	KİMYASAL MADDELER	32
3.5	YÖNTEMLER	33
3.5.1	ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) Yöntemiyle Gas 6 Protein Konsantrasyonunun Ölçümü	33
3.5.1.1	ELISA Yöntemi	33
3.5.1.2	ELISA Yöntemi İçin Çözeltilerin Hazırlanması	33
3.5.1.3	ELISA İşlem Basamakları	34
3.5.2	hsCRP Ölçümü	36
3.5.3	LIS'ten Alınan Parametrelerin Ölçümü	36
3.5.4	Bulguların İstatistiksel Değerlendirilmesi	37
4.	BULGULAR	38
4.1	KORELASYON BULGULARI	53
4.1.1	Myokard İnfaktüsü Hasta Grubu	53
4.1.2	EF <50 MI Grubu	54
4.1.3	EF 50≤ MI Grubu	55
5.	TARTIŞMA ve SONUÇ	59
5.1	TARTIŞMA	59
5.2	SONUÇ	66
	Kaynaklar	68
	Ek A. Etik Kurul Onay Formu	84

Tablo Listesi

4.1:	Miyokard İnfarktüsü ve Kontrol gruplarında incelenen biyokimyasal parametrelerin ortalama $\pm$ SD, median değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları	47
4.2:	EF<50 MI ve EF 50 $\leq$ MI ve Kontrol gruplarında incelenen biyokimyasal parametrelerin ortalama $\pm$ SD, median değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları	48
4.3:	Miyokard İnfarktüsü ve Kontrol gruplarında incelenen troponin, GAS6 ve hsCRP maximum, minimum ve maksimum/minimum oranı ortalama $\pm$ SD, median değerleri.....	49
4.4:	EF<50 MI ve EF 50 $\leq$ MI ve Kontrol gruplarında incelenen troponin, GAS6 ve hsCRP maximum, minimum ve maksimum/minimum oranı ortalama $\pm$ SD, median değerleri	49
4.5:	Bir haftalık süreçte EF bağlı düzeltme sonrası hsCRP düzeylerinin zaman, Gas6 düzeyi ve Troponin düzeyleri ile ilişkisi ..	50
4.6:	Bir haftalık süreçte EF bağlı düzeltme sonrası troponin düzeyleri ile zaman, Gas6 düzeyi ve hsCRP düzeyleri arasındaki ilişki.....	50
4.7:	Bir haftalık süreçte EF bağlı düzeltme sonrası Gas6 düzeylerinin zaman, troponin düzeyleri ve hsCRP düzeyleri ile ilişkisi	50
4.8:	Bir haftalık süreçte EF<50 MI ve EF50 $\leq$ MI gruplarında hsCRP etkileşimi	51
4.9:	Bir haftalık süreçte EF<50 MI ve EF50 $\leq$ MI gruplarında Gas6 etkileşimi	51

Şekil Listesi

1.1:	MI hasta grubunda Gas6 çalışması grafiksel özeti	4
2.1:	Gas6 yapısı.....	17
2.2:	Gas6 ve protein S yapısı	18
2.3:	TAM reseptörlerinin yapısı	19
2.4:	CRP'nin moleküler yapısı (A: Elektron mikroskopi, B: Kristal yapı C:Ligand bağlama bölgesindeki fosfokolin molekülü	25
3.1:	ELISA yöntemiyle Gas6 seviyesinin ölçümü	35
3.2:	Gas6 (ng/mL) standart eğrisi.....	36
4.1:	EF <50 Miyokard İnfarktüsü, EF 50≤ Miyokard İnfarktüsü gruplarının serum hsTnI (ng/mL) düzeylerinin histogramları	52
4.2:	Miyokard İnfarktüsü ve Kontrol gruplarının serum GAS6 (ng/mL) düzeylerinin histogramları	52
4.3:	Miyokard İnfarktüsü ve Kontrol gruplarının serum hsCRP (mg/L) düzeylerinin histogramları	52
4.4:	EF <50 Miyokard İnfarktüsü, EF 50≤ Miyokard İnfarktüsü, Kontrol gruplarının serum GAS 6 (ng/mL) düzeylerinin histogramları	53
4.5:	EF <50 Miyokard İnfarktüsü, EF 50≤ Miyokard İnfarktüsü, Kontrol gruplarının serum hsCRP (mg/L) düzeylerinin histogramları	53
4.6:	Miyokard İnfarktüsü grubunda EF (%) ile syntax skoru arasındaki negatif ilişki	56
4.7:	Miyokard İnfarktüsü grubunda EF (%) ile hsCRP (mg/L) arasındaki negatif ilişki	57
4.8:	EF 50≤ Miyokard İnfarktüsü grubunda Gas6 (ng/ml) ve hsTnI (ng/ml) arasındaki negatif ilişki	57
4.9:	MI hasta grubunun bir haftalık takipte Gas6-hsCRP-hsTnI ilişkisi .	58

AHA/CDC	Amerikan Kalp Birliği/Hastalık Kontrol ve Önlem Merkezi
AKS	Akut Koroner Sendrom
AST.....	Aspartat Transaminaz
BSA	Sığır Serum Albümin
CABG.....	Koroner Arter Bypass Greftleme
cDNA	Tamamlayıcı DNA
CK-MB.....	Kreatin Kinaz MB
CMIA	Kemilüminesan Mikropartikül İmmünolojik Test
CMR	Kardiyak MR
CRP	C Reaktif Protein
CT.....	Bilgisayarlı Tomografi
cTn	Kardiyak Troponin
cTnC.....	Kardiyak Troponin C
cTnI	Kardiyak Troponin I
cTnT	Kardiyak Troponin T
CV	Varyasyon Katsayısı
EC	Endotel Hücre
ECM	Hücre dışı matriks
EDTA	Etilendiamin Tetraasetik Asit
EF.....	Ejeksiyon Fraksiyonu
EGF	Epidermal Büyüme Faktörü
EKG.....	Elektrokardiyografi
ELİSA	Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay
ESC	Avrupa Kardiyoloji Derneği
Gas6.....	Growth Arrest Specific 6
GGCX.....	Gama-glutamil Karboksilaz
Gla.....	γ -Karboksiglutamik Asid
GPDH	Glukoz-6-Fosfat Dehidrogenaz
GRACE	Akut Koroner Olayların Küresel Kayıtları
H2O2	Hidrojen Peroksit
H2SO4.....	Sülfürik Asit
HDL.....	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HRP	Horseradish Peroksidaz

hsCRP.....	Yüksek Duyarlıklı CRP
hsTnI	Yüksek Hassasiyetli Troponin I
ICAM-1	Hücreler Arası Adezyon Molekülü-1
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KCI	Potasyum Klorür
KH2	Redükte K Vitamini
KH2PO4.....	Potasyum Dihidrojen Fosfat
KO	K vitamini 2,3-epoksit
KVH.....	Kardiyovasküler Hastalık
LBBS	Sol Dal Bloğu
LDL.....	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
LG.....	Laminin G
LIMA.....	Sol İnternal Meme Arteri
LİS.....	Laboratuvar İşletim Sistemi
MCP.....	Monosit Kemoatraktan Protein
MI.....	Miyokard İnfarktüsü
Na2HPO4.....	Disodyum Hidrojen Fosfat
NaCl	Sodyum Klorür
NF- κ b	Nükleer Faktör kappa-b
NK	Doğal Öldürücü
Non ST-MI	ST Yükselmez MI
PBS.....	Fosfat Tamponlu Salin
PI3K.....	Fosfatidilinozitol 3kinaz
PIP2	Fosfatidilinozitol(4,5)-bifosfat
PIP3	Fosfatidilinozitol (3,4,5)-trifosfat
PTK.....	Protein Tirozin Kinazlar
RTK	Reseptör Tirozin Kinaz
SAP.....	Serum Amiloid P
SHBG	Seks Hormonu Bağlayıcı Globulin
SPECT	Tek Foton Emisyon Bilgisayarlı Tomografi
STEMI.....	ST Yükselmeli MI
TAM.....	Tiro3 Axl Mer
TBST.....	Tris-Tween 20 Tampon
TGF- β	Dönüştürücü Büyüme Faktörü Beta
TIMI.....	Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz

Kısaltmalar

TLR.....	Toll Like Reseptör
TNF- α	Tümör Nekroz Faktörü - α
TRIS.....	Tris (hidroksimetil) Aminometan
URL	Üst Referans Limit
VCAM-1	Vasküler Hücre Yapışma Molekülü-1
VKD	Vitamin K Bağımlı
VKOR.....	K Vitamini Epoksit Redüktaz
VKR	K Vitamini Redüktaz
VSMC	Damar Düz Kas Hücresi
VTE	Venöz Tromboemboli
WHO.....	Dünya Sağlık Örgütü

GİRİŞ ve AMAÇ

Kardiyovasküler hastalık, gelişmiş ülkelerde yüksek prevalansa sahip bir hastalık olup gelişmekte olan ülkelerde de prevalansı hızla artmaktadır. KAH 40 yaş ve sonrası ölüm nedenlerinin başında gelmekte, stabil anjina, Miyokard İnfarktüsü ve kararsız anjinayı kapsamaktadır. Akut Miyokard İnfarktüsü (AMI) ise dünya çapında ilk ölüm nedeni (1) olup küresel ölçekte morbidite, hastaneye yatış ve mortalitenin en yaygın nedenlerinden biridir (2).

Miyokard İnfarktüsü sonrası remodelling süreci değerlendirildiğinde; enflamatuvar faz- proliferatif faz ve maturasyon fazından oluştuğu görülür (3). 3 ya da 4 gün kadar süren enflamatuvar faz sırasında kardiyomiyosit ölümü ile enfarktüs bölgesinde nötrofil, makrofaj, enflamatuvar sitokinler artış gösterir. Sonrasında başlayan proliferatif fazda enflamasyon temizlenmeye başlarken, antienflamatuvar hücreler çoğalır, miyofibroblastlar artar, kollajen sentezi, skar doku oluşumu ve neovaskülarizasyon meydana gelir. Proliferatif faz 10-14 güne kadar devam eder. Sonrasında başlayan maturasyon fazında hücre dışı matriks (ECM) elemanlarının çapraz bağlanması ve miyofibroblastların sessizliği ile karakterize edilen olgunlaşma evresi başlar. MI sonrası enflamatuvar ve antienflamatuvar süreçlerin dengede olması önemli olup, enflamatuvar fazın uzaması kasılma disfonksiyonu ve kalp yetmezliği gelişimine neden olur. Reperfüzyon sağlansa da bu evrelerin gelişimi engellenemez (4).

Gas6 proteini K vitaminine bağımlı protein ailesinden olup (5), hücrel homeostazda, lökosit sekestrasyonu ve göçünde, trombosit agregasyonunda ve hematopoezde, proliferasyonda, apoptozda ve fagositozda rol aldığı

gösterilmiş; yaralanma, iltihaplanma ve onarım koşulları ile ilişkili (6) bir proteindir. Gas6, etkilerini TAM reseptörleri (TIR3, axl, mer) aracılığıyla gösterir ve hem enflamatuvar hem de anti-enflamatuvar etkiler gösterir (7).

Yapılmış farklı çalışmalarda Gas6'nın enflamatuvar ve anti enflamatuvar etkileri incelenmiştir. Gas6 trombositlerin ve lökositlerin endotel hücrelerine ve birbirlerine sekestrasyonunu artırırken, VCAM-1, ICAM-1 ve P-selektin gibi adezyon moleküllerinin sentezini enflamatuvar yönde artırır (8). Trombosit agregasyonu artarken, doku faktörünü artırarak ekstremsel pıhtılaşma yolu aktivasyonu ve trombüs gelişimini kolaylaştırır (9). Yine mer reseptörü aktivasyonu ile TNF-a ve IL-6 sentezini azaltır (7). Antijen sunucu makrofajlarda sitokin üretimini inhibe eder (10). Efferositozu artırır (11). TGF-b; VSMC tarafından Gas6 sekresyonunu artırırken, rekombinan Gas6 VSMC sentezini artırıp TNF-a ve ICAM-1 sentezini azaltarak antienflamatuvar etkiler gösterir (12).

Hayvanlarda yapılmış iskemi reperfüzyon çalışmalarında Gas6'nın organı koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. Böbrekte iskemi oluşturulduktan sonra gelişen reperfüzyonda (13); rekombinan verilen Gas6'nın nükleer faktör kappa-b'yi azaltıp hücre proliferasyonunu artırarak organ hasarını azaltmaya çalıştığı gösterilmiştir. Karaciğerde oluşturulan iskemi sonrası gelişen reperfüzyonda (14); Gas6'nın akt yolağını artırarak IL1-β ve TNF'yi azalttığı ve antienflamatuvar etkileriyle organ hasarından koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. Yine akut pankreatitte Gas6'nın arttığı, Gas6'nın ölü hücrelerin fagositozunu artırdığı ve artışın mikrodolaşım anormalliğini yansıttığı gösterilmiştir (15).

Gas6 trombosit agregasyonu ve sekresyonunu güçlendirip tromboz gelişimine yardımcı olurken; Gas6 kaybının stabil trombosit tıkaç oluşumunu engelleyerek farelerde venöz ve arteriyel trombozdan koruduğu gösterilmiştir (16). Düşük Gas6'nın kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığıyla ilişkili olabileceği ve kardiyovasküler olayların bir prediktörü olarak rol oynayabileceği öne sürülmüştür (17). KAH'lı hastalarda yüksek Gas6 seviyeleri gösterilmiş farklı çalışmalar da mevcuttur (18).

C-reaktif protein (CRP) enflamasyonun göstergelerinden olup; enflamasyonun Miyokard İnfarktüsünün patogeneziindeki rolü ise birçok

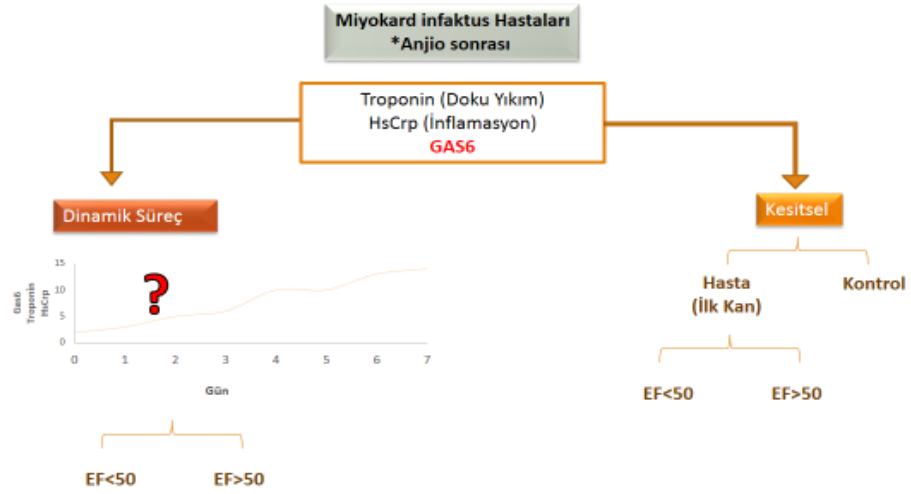
çalışmada hedeflenmiştir. Araştırmalar, CRP'nin gelecekteki kardiyovasküler olaylar tahmini için bir risk belirteci olduğunu göstermiştir (19). Yine aterosklerotik plaklarda da özellikle kararsız plaklarda Crp'nin artmış üretimi gösterilmiştir (20). MI hastalarında yapılmış çalışmalarda hsCRP'nin, uzun vadeli mortalite, yeniden enfarktüs ve beklenmeyen yan etkilerin bağımsız bir öngörücüsü olduğu ortaya çıkmıştır (21).

Gas6 proteini ile yapılmış çalışmalarda farklı sonuçlar bulunmuştur ve Gas6'nın enflamasyondaki rolü hala tartışmalı durmaktadır. Gas6 yapılmış çalışmalarda enflamatuvar, antienflamatuvar, tromboz gelişiminde rol alan ve eksikliği komplike plak oluşumundan koruyucu etkisi olduğu düşünülen bir proteindir.

Çalışmamızda Miyokard İnfarktüsü hastalarında anjio sonrası kan örnekleri alarak; hastaların semptom başlangıç süresini, hastaneye geliş sürelerinden kaynaklanan farklılıkları ortadan kaldırarak reperfüzyona alınış sürelerini standardize ettik. Miyosit nekrozu açısından hsTnI, enflamasyon açısından hsCRP referans kabul ederek Gas6 sonuçları ile karşılaştırdık.

Birinci olarak; kesitsel olarak hastaların anjio sonrası ilk kan örneklerinde Gas6 ve hsCRP çalışıp kontrol grubu ile karşılaştırdık. Hasta grubu EF<50 ve EF 50≤ olmak üzere alt gruba daha ayırarak kontrol grubu ile karşılaştırdık.

İkinci olarak dinamik olarak Miyokard İnfarktüsü nedeniyle anjio uygulanmış hastalarda bir haftalık takip eden süreçte Gas6, hsTnI ve hsCRP düzeylerini tespit ettik ve dakika bazlı dinamik değişimi görmeyi amaçladık. Hasta grubunu EF<50 ve EF 50≤ olmak üzere alt gruba daha ayırarak, EF alt gruplar açısından enfarktüs boyutu ve enflamasyonun etkisinin değişeceğini varsayarak; Gas6, hsTnI ve hsCRP arasındaki ilişkiyi inceledik (Şekil 1.1). Yine Gas6 ve hsCRP için bir haftalık süreçteki maximum ve minimum değerlerini tespit edip, maximum/minimum değerinden max/min oran değeri tespit edip korelasyonlarını inceledik. hsTnI'nin MI sonrası artış, pik değeri ve azalış trendi benzeri grafiği MI sonrası Gas6 ve hsCRP için göstermeye çalıştık.



Şekil 1.1: MI hasta grubunda Gas6 çalışması grafiksel özeti

GENEL BİLGİLER

2.1 MİYOKARD İNFARKTÜSÜ

2.1.1 Ateroskleroz

Dünyada ve ülkemizde ateroskleroz ve komplikasyonları en önde gelen ölüm nedenidir. Ateroskleroz, koroner arter hastalığı (KAH), abdominal aort anevrizmaları, kalp yetmezliği ve inme vakası dahil olmak üzere çoğu kardiyovasküler hastalığın altında yatan nedendir. Bu hastalık grubu, günümüzde Batı dünyasında ana ölüm nedenini oluşturmaktadır. Buna ek olarak, Dünya Sağlık Örgütü, hem gelişmekte olan ülkelerde hem de Doğu Avrupa'da hızla artan yaygınlığı ve Batı dünyasında obezite ve diyabet gibi metabolik risk faktörlerinin varlığı nedeniyle 15 yıl içinde kardiyovasküler hastalıkların küresel olarak en büyük ölüm sebebi olmasını beklemektedir (22). Kardiyovasküler hastalık prevalansının önümüzdeki 20 yıl içinde yaklaşık % 10 artacağı tahmin edilmektedir (23).

“Ateroskleroz” terimi, atardamarların intimasının fiziksel görünümünü tanımlamak için Yunanca “yumuşak veya lapa benzeri” anlamına gelen ateromdan türetilmiştir (24). Ateroskleroz, tipik lezyonu aterom plakları olan orta ve büyük çaplı arterlerin intima tabakalarını etkileyen bir hastalıktır. Aterosklerozun başlamasında endotel disfonksiyonu major rol oynamaktadır. Aterosklerozun risk faktörlerinin ortak noktası endotel disfonksiyonudur. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endotel altına geçmesiyle birlikte salınan bir takım sitokinler ve kemotaktanların etkisiyle enflamatuvar hücreler intimada birikmeye başlar. Makrofajların intimada okside LDL'yi fagosit etmesiyle birlikte köpük hücresi oluşur ve intima altında sarı çizgilenmeler olarak gözlenir. Lümende darlık oluşturmeyen bu

lezyonlar yağlı çizgilenme olarak adlandırılır ve aterosklerozun ilk lezyonudur. Köpük hücrelerinin apoptosisi ile nekrotik lipid çekirdek oluşur. Mediadan intimaya göç eden düz kas hücrelerinin proliferatif özellik kazanması ile birlikte lipid çekirdek etrafında ekstrasellüler bağ dokusu (kapsül) sentezi başlar. Lipit çekirdek ve etrafında fibröz kapsülü olan, lümeni daraltan lezyona fibröz plak denir. Lipit çekirdeğin büyüyüp kapsülün incilmesi ve enflamatuvar hücrelerin çoğalması ile birlikte unstable plak oluşur. Plak kapsülünün yırtılıp plak içeriğinin kan ile teması sonucu plak üzerine trombüs ve fibrinin bindiği komplike lezyon meydana gelir. Ateroskleroz endotel disfonksiyonu, dislipidemi ve enflamatuvar hücrelerin merkezi rol oynadığı, birçok risk faktörünün tetiklediği kronik enflamatuvar bir hastalıktır (25).Bağıışıklık hücreleri - makrofajlar, T hücreleri, NK hücreleri, dendritik hücreler ve mast hücreleri – lezyonlarda her evrede bulunur (22). Ateroskleroz, esas olarak kolesterol birikimi, makrofaj ve lenfosit gibi enflamatuvar hücre infiltrasyonu ve VSMC göçü tarafından tetiklenen arteriyel damarların intima ve ortamındaki yapısal değişiklikleri içeren yaygın bir patolojik süreçtir (26).

Ateroskleroz tipik olarak köpük hücresi ve lipid birikimi, fibroz, kireçlenme, düz kas hücresi proliferasyonu, iltihaplanma, neovaskülarizasyon, nekroz, kanama ve ödem dahil olmak üzere çeşitli histopatolojik değişiklikleri gösterebilen görünür yerleşmiş plaklarla ilgilidir (27). Yaşamın erken döneminde başlar ve zamanla ilerler.Hastalık uzun bir süre boyunca asemptomatiktir ve trombüs ile komplike hale geldiğinde seyrini önemli ölçüde değiştirir. Miyokard İnfarktüsü ve iskemik inme gibi akut klinik komplikasyonlara plakta trombüs oluşumu neden olur (22). Trombozun en yaygın tetikleyicisi plak yırtılması ve erozyonudur. Bu, erken lezyonlardan plak rüptürüne, tromboz ve plak iyileşmesine ve ardından fibrokalsifikasyona kadar beş aşamada özetlenir. Son çalışmalar, kompleks aterotrombozda artan neovaskülarizasyon ve plak içi kanama da gösterilmiştir (28).

2.1.1.1 Ateroskleroz Risk Faktörleri

Interheart vaka kontrol çalışmasına göre sigara, hiperlipidemi, hipertansiyon veya diyabet, obezite, diyet, fiziksel aktivite, alkol tüketimi ve

psikososyal faktörler koroner kalp hastalıkları ve Miyokard İnfarktüsüyle ilişkilidir (29).

Türk yetişkinlerde yeni koroner hastalık riskini öngöründe erkek ve kadınlarda TEKHARF risk puanına göre koroner hastalık risk etmenleri; yaş, diyabet, hipertansiyon, HDL kolesterol düşüklüğü, LDL kolesterol yüksekliği ve C-reaktif protein yüksekliği değerlendirilmiştir (30).

2.1.1.2 Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendrom (AKS), Miyokard İnfarktüsü ve kararsız anjinadan oluşan yüksek riskli bir koroner ateroskleroz formudur. Amerika Birleşik Devletleri'nde her yıl yaklaşık 1.4 milyon kişi AKS tanısıyla hastaneye yatırılmaktadır (31). Akut koroner sendromun prognozu son 30 yılda iyileşmiş olsa da, Batı ülkelerinde mortalitenin ana nedeni olmaya devam etmektedir (32).

2.1.1.3 Akut Koroner Sendrom Oluşumu

Trombüs aracılı akut koroner sendromların gelişimi için en önemli belirleyiciler olarak, hacminden veya bunun sonucunda oluşan stenozun ciddiyetinden ziyade plağın bileşimi ve hassasiyeti ortaya çıkmıştır; Lipit açısından zengin ve yumuşak plaklar, kollajen bakımından zengin ve sert plaklardan daha tehlikelidir çünkü bunlar, bozulmadan sonra daha kararsız, yırtılmaya yatkın ve yüksek oranda trombojeniktir (33).

2.1.2 Miyokard İnfarktüsü

2.1.2.1 Tanım

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından yapılan hastalık prevalansı çalışmalarında, MI, üç özelliğin ikisinin kombinasyonu ile tanımlanmıştır: tipik semptomlar (yani, göğüs ağrısı), enzim yükselmesi ve Q dalgalarının gelişimini içeren tipik bir EKG modeli. Bununla birlikte, mevcut klinik uygulama, sağlık hizmeti sunum sistemleri, epidemiyolojik çalışmalar ve klinik çalışmaların tümü daha kesin bir MI tanımını gerektirmiştir. Hassas ve spesifik serolojik biyobelirteçlerin ve hassas görüntüleme tekniklerinin ortaya çıkışı, yerleşik MI tanımlarının yeniden değerlendirilmesini zorunlu kılmıştır (34).

2.1.2.2 Patofizyolojisi ve Epidemiyolojisi

MI, patolojik olarak uzamış iskemiye bağlı miyokardiyal hücre ölümü olarak tanımlanır. Azalmış hücresel glikojen ve gevşemiş miyofibriller ve sarkolemmal bozulma ilk ultrastrüktürel değişikliklerdir ve iskeminin başlangıcından 10-15 dakika sonra görülür (35). Mitokondriyal anormallikler, elektron mikroskobu ile koroner tıkanmadan 10 dakika sonra gözlenir ve progresiftir (36). Nekroz, birkaç saat içinde subendokardiyumdan subepikardiyuma ilerler. Süre, artmış kollateral akış, miyokardiyal oksijen tüketiminin azalmış belirleyicileri ve kalbi ön koşullandırabilen aralıklı tıkanma / reperfüzyon ile uzatılabilir (37). Uygun olduğunda reperfüzyon tedavisinin zamanında uygulanması miyokardın iskemik hasarını azaltır (38).

AMI sonrası kardiyak onarımın birkaç aşamadan oluştuğu görülür; enflamatuvar faz- proliferatif faz ve maturasyon fazı (3). 3 ya da 4 gün kadar süren enflamatuvar fazda kardiyomiyosit ölümü, nötrofil, makrofaj, enflamatuvar sitokinlerde artış görülürken, proliferatif fazda antienflamatuvar hücreler çoğalır, miyofibroblastlar artar, kollajen sentezi, skar doku oluşumu ve neovaskülarizasyon meydana gelir. Proliferatif faz 10-14 güne kadar devam eder. Sonrasında başlayan maturasyon fazında hücre dışı matriks (ECM) elemanlarının çapraz bağlanması ve miyofibroblastların sessizliği ile karakterize edilen olgunlaşma evresi başlar. Bağışıklık sistemi hücreleri, kalp onarımının tüm aşamalarında miyokarda bulunur. Birçok hücresel popülasyonun hem enflamatuvar hem de antienflamatuvar alt grupları kapsadığı gösterilmiştir (39).

2.1.2.3 Klinik Özellikleri

Olası iskemik semptomlar arasında göğüs, epigastrik, kol, bilek veya çenede, efor sarf edildiğinde veya dinlenirken oluşan ağrıdır. Ağrı göğsün ortasında veya solunda gelişebilir ve ardından kol, çene, sırt veya omuza yayılabilir, genellikle keskin ve lokalize değildir ve nefes darlığı, terleme, mide bulantısı, kusma veya senkop eşlik edebilir. Ağrı epigastriyumda (genellikle hazımsızlık ile karıştırılır), kol, omuz, bilek, çene veya sırtta gelişebilir, ancak böyle bir model atipiktir (34).

Semptomların fiziksel eforla şiddetlenmesi ve istirahatle rahatlama miyokardiyal iskemi olasılığını artırır. İleri yaş, erkek cinsiyet, ailede KAH öyküsü, diyabet, hiperlipidemi, hipertansiyon, böbrek yetmezliği, daha önce KAH'ın ortaya çıkması ve periferik veya karotis arter hastalığı non ST-MI olasılığını artırır. Non ST-MI'ı şiddetlendirebilen veya çökeltebilen durumlar arasında anemi, enfeksiyon, enflamasyon, ateş, metabolik veya endokrin (özellikle tiroid) bozukluklar yer alır (40).

2.1.2.4 Tanısı

Akut Miyokardiyal İnfarktüs terimi, akut miyokardiyal iskeminin klinik kanıtı olan akut miyokardiyal hasar olduğunda ve en az bir değer 99. persentil URL'nin üzerinde cTn değerlerinde artış ve / veya düşüş tespit edildiğinde kullanılır ve aşağıdakilerden en az biri eşlik eder:

- Miyokardiyal iskeminin semptomları;
- Yeni iskemik EKG değişiklikleri;
- Patolojik Q dalgalarının gelişimi;
- İskemik etiyoloji ile uyumlu bir modelde yeni canlı miyokard kaybı veya yeni bölgesel duvar hareketi anormalliğinin görüntüleme kanıtı;
- Koroner trombüsün anjiyografi veya otopsi ile tanımlanması

Aşağıdaki kriterlerden herhangi biri, önceki veya sessiz / tanınmayan MI teşhisini karşılar:

- İskemik olmayan nedenlerin yokluğunda semptomlu veya semptomsuz anormal Q dalgaları.
- İskemik etiyoloji ile uyumlu bir modelde canlı miyokard kaybının görüntüleme kanıtı.
- Önceki bir MI'nin pato-anatomik bulguları (36).

2.1.2.4.1 EKG

İstirahat halinde olan 12 derivasyonlu EKG, AKS şüphesi olan hastaların değerlendirilmesinde birinci basamak tanı aracıdır. Hastanın acil servise gelişinden sonraki 10 dakika içinde veya ideal olarak en kısa zamanda derhal yorumlanması önerilir. Karakteristik anormallikler arasında ST

depresyonu, geçici ST yükselmesi ve T dalgası değişiklikleri yer alır. Belirti ve semptomları olan hastalarda, kalıcı ST yükselmesi bulgusu, hemen reperfüzyonu zorunlu kılan STEMI'yi gösterir (40).

ST yükselmesi; iki bitişik derivasyonda J noktasında yeni ST elevasyonu V2 – V3 dışındaki tüm derivasyonlarda ≥ 1 mm: ≥ 40 yaşındaki erkeklerde ≥ 2 mm; 40 yaşın altındaki erkeklerde $\geq 2,5$ mm veya yaşa bakılmaksızın kadınlarda $\geq 1,5$ mm olmasıdır. ST depresyonu ve T dalgası değişiklikleri ise iki bitişik derivasyonda ST depresyonu $\geq 0,5$ mm veya belirgin R dalgası veya R / S oranı > 1 olan iki bitişik derivasyonda T inversiyonu > 1 mm olmasıdır (36).

2.1.2.4.2 Laboratuvar

Miyokardiyal nekroz, hasarlı miyositler nedeniyle dolaşıma salınan farklı proteinlerin kanda görünmesiyle sonuçlanır ve tanınabilir: miyogloblin, kardiyak troponin T ve I, kreatin kinaz, laktat dehidrojenaz vb. Bu biyolojik belirteçler miyokardiyal hasarı yansıtır ancak mekanizmasını göstermez. Bu nedenle, iskemi klinik kanıtının yokluğunda yüksek bir değer olduğunda, miyokardit gibi kardiyak hasarın diğer nedenlerinin araştırılması gerekir (34).

Miyokardiyal hasar için tercih edilen biyobelirteç kardiyak troponindir. Troponin kalp kasında aktin ve miyozin bantları arasındaki etkileşimi düzenler. Kardiyak troponin T (cTnT), kardiyak troponin I (cTnI) ve kardiyak troponin C (cTnC) olmak üzere üç farklı yapıda troponin molekülü vardır (41). Klinik sensitivitelerinin yüksek oluşu, kalp dokusunda diğer belirteçlere göre daha yüksek düzeylerde bulunmalarına ve sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük konsantrasyonlarda olmasına bağlıdır (42). Spesifitelerinin çok yüksek olması, kalbe spesifik olan cTnT ve cTnI izoformlarından kaynaklanmaktadır. cTnT ve cTnI, akut Miyokard İnfarktüsünden sonra ortalama 3-12 saatte yükselmeye başlar; 24 saatte zirve yapar ve 7-14 günde normale döner (43). Kardiyak troponinler, iskelet kası hastalıklarından ve travmasından etkilenmemektedirler. Renal yetmezlikte cTnT yüksek saptanabilir. cTnI ise renal yetmezlik durumundan daha az etkilenir (44).

Kardiyak troponin için artan bir değer, bir referans kontrol grubunun 99. yüzdelik dilimini aşan bir ölçüm olarak tanımlanır. Her bir test için 99. persentilde kabul edilebilir belirsizlik- imprecizyon (varyasyon katsayısı) <% 10 olarak tanımlanmalıdır. Kardiyak troponin değerleri miyokardiyal nekrozdan sonra 7 ila 10 gün veya daha uzun süre yüksek kalabilir.

Kardiyak troponin testleri mevcut değilse, en iyi alternatif kütle CK-MB'dir. Enzimin geniş doku dağılımı nedeniyle, toplam CK ölçümü, akut MI'nın rutin tanısı için önerilmez. CK-MB daha az duyarlıdır ve daha az spesifiktir (45). AST [aspartat amino transferaz], laktat dehidrojenaz ve laktat dehidrojenaz izoenzimleri kardiyak hasarı teşhis etmek için kullanılmamalıdır (34).

Vazopressin prohormonunun C-terminal kısmı olan kopeptinin değerlendirilmesi, MI dahil birçok tıbbi durumda endojen stres seviyesini ölçebilir. Kopeptinin erken dönemde ek bir biyolojik belirteç olarak rutin kullanımı yüksek hassasiyetli kardiyak troponin testleri mevcut olmadığında MI dışlanması için önerilir (40).

2.1.2.4.3 Görüntüleme

Akut iskemiden şüphelenilen hastalarda ekokardiyografik veya nükleer teknikler kullanılarak akut görüntülemenin mantığı, iskeminin bölgesel miyokardiyal hipoperfüzyona yol açması ve miyokardiyal disfonksiyonu ve nihayetinde hücre ölümünü içerebilen bir dizi olaya yol açmasıdır. Kesitsel ekokardiyografi, radyonüklid anjiyografi ve miyokardiyal tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografik (SPECT) perfüzyon görüntüleme gibi geleneksel yöntemlere bakarsak; Ekokardiyografinin en önemli avantajlarından biri, perimyokardit, kalp kapak hastalığı (aort darlığı), pulmoner emboli ve aortopatiler (aort diseksiyonu) gibi akut göğüs ağrısının iskemik olmayan nedenlerinin çoğunun değerlendirilmesine izin vermesidir. Ekokardiyografi ile segmental duvar hareket bozukluğunun tespit edilebilmesi için miyokard duvar kalınlığının >% 20'sini içeren yaralanma gereklidir. Ekokardiyografi, ani bir olaydan sonra rezidüel sol ventrikül fonksiyonunun analizi için yararlıdır. MI'nın mekanik komplikasyonlarının tanımlanmasında tercih edilen tanısal prosedürdür. İskemiye enfarktüstten ayırt edemez (34).

Yaygın olarak kullanılan diğer görüntüleme teknikleri kardiyak MR(CMR) ve bilgisayarlı tomografidir (CT) (36).

2.1.2.5 Sınıflandırma

Elektrokardiyograma (EKG) göre, iki hasta grubu ayırt edilmelidir:

- (1) Akut göğüs ağrısı ve kalıcı (> 20 dakika) ST segment yükselmesi olan hastalar: Bu durum ST yükselmeli AKS olarak adlandırılır ve genellikle akut toplam koroner oklüzyonu yansıtır. Çoğu hasta sonuçta bir ST yükselmeli Miyokard İnfarktüsü (STEMI) geliştirecektir. Bu hastalarda tedavinin temel dayanağı, birincil anjiyoplasti veya fibrinolitik tedavi ile anında reperfüzyondur.

Klinikle uyumlu bulgularla birlikte;

- a. V2-V3 derivasyonlarında erkeklerde 2 mm, kadınlarda 1.5 mm ve diğer derivasyonlarda ise iki ardışık derivasyonda 1 mm ve üzeri ST segment yükselmesi
 - b. Yeni gelişen LBBB olması kriterlerinden herhangi birisinin olması STEMI tanısı için yeterlidir (46).
- (2) Akut göğüs ağrısı olan ancak kalıcı ST segment yükselmesi olmayan hastalar. EKG değişiklikleri geçici ST segment yükselmesi, kalıcı veya geçici ST segment depresyonu, T dalgası inversiyonu, düz T dalgaları veya T dalgalarının yalancı normalleşmesini içerebilir veya EKG normal olabilir (40).

STEMI, NSTEMI veya kararsız anjinası olan hastaların kategorileri geleneksel olarak AKS kavramına dahil edilir. Bu kategorilere ek olarak, MI, farklı tedavi stratejileri ile birlikte patolojik, klinik ve prognostik farklılıklara göre çeşitli tipler halinde sınıflandırılabilir (36):

Miyokard İnfarktüsü tip 1; aterotrombotik koroner arter hastalığının (KAH) neden olduğu ve genellikle aterosklerotik plak bozulması, rüptür veya erozyon ile ortaya çıkan MI, tip 1 MI olarak tanımlanır. İnfarktüslü miyokardiyumu besleyen arterdeki bir aterotrombüsün veya intramiyokardiyal hemoraji olan veya olmayan makroskopik olarak geniş

sınırlı bir nekroz alanının otopsi gösterimi, cTn değerlerinden bağımsız olarak tip 1 MI kriterlerini karşılar.

Miyokard İnfarktüsü tip 2; oksijen arzı ve talebi arasındaki uyumsuzluk bağlamında iskemik miyokardiyal hasara yol açan patofizyolojik mekanizma, tip 2 MI olarak sınıflandırılmıştır. Akut miyokardiyal iskemiyeye atfedilebilen miyokardiyal oksijen arzı / talebi dengesizliği, multifaktöriyel olabilir: plak rüptürü olmaksızın sabit koroner ateroskleroz, koroner arter endotel disfonksiyonu, düz kas hücresi disfonksiyonu, sempatik innervasyon düzensizliği, koroner embolizm, intramural hematoma veya intramural hematomlu koroner arter diseksiyonu veya şiddetli bradikardi, şiddetli hipoksemili solunum yetmezliği, şiddetli anemi ve hipotansiyon / şok gibi oksijen tedarikini azaltan diğer mekanizmalar; veya sol ventrikül hipertrofisi olan veya olmayan sürekli taşikardi veya şiddetli hipertansiyona bağlı artan miyokardiyal oksijen talebi (36).

Miyokard İnfarktüsü tip 3; miyokardiyal iskemiyi düşündüren semptomlarla birlikte, varsayılan yeni iskemik EKG değişiklikleri veya ventriküler fibrilasyonla birlikte kardiyak ölüm gerçekleşmiş hastalar; biyobelirteçler için kan örnekleri alınamadan veya kardiyak biyobelirteçlerdeki artışlar belirlenmeden, MI otopsi incelemesi ile saptanmadan önce ölüm gerçekleşmiştir.

Miyokard İnfarktüsü tip 4a; Perkütan koroner girişimle ilişkili Miyokard İnfarktüsü, normal başlangıç değerlerine sahip hastalarda 99. persentil URL'sinin beş katından fazla cTn değerlerinin yükselmesiyle tanımlanır.

Miyokard İnfarktüsü tip 4b; Perkütan koroner girişimle ilişkili stent trombozu

Miyokard İnfarktüsü tip 4c; Perkütan koroner girişimle ilişkili restenoz

Miyokard İnfarktüsü tip 5; Koroner arter baypas greftleme ile ilişkili Miyokard İnfarktüsüdür. Normal başlangıç cTn değerlerine sahip hastalarda cTn değerlerinin 99. persentil URL'sinin > 10 katı yükselmesi görülür.

Rekürren Miyokard İnfarktüsü; MI olayını takip eden 28 gün sonrasında MI gelişmesidir.

Re- enfarktüs; MI'dan sonraki 28 gün içinde meydana gelen MI'dır (36).

2.1.2.6 Ayırıcı Tanı

Miyokardit, perikardit, stres kardiyomiyopati (Takotsubo kardiyomiyopatisi), benign erken repolarizasyon, akut vazospazm, spontan koroner arter diseksiyonu, sol dal bloğu, çeşitli kanaloopatiler ve elektrolit anormallikleri ST segment yükselmesine neden olabileceğinden ayırıcı tanıda akılda tutulması gerekir (47).

2.1.2.7 Komplikasyonlar

Miyokard İnfarktüsünün hayatı tehdit eden 3 mekanik komplikasyonu vardır: ventriküler serbest duvar rüptürü, interventriküler septum rüptürü ve akut mitral yetersizliği. Ventriküler serbest duvar rüptürü, vakaların yarısında 5 gün içinde ve toplam ölüm oranı % 80'in üzerinde olan vakaların % 90'ında 2 hafta içinde ortaya çıkar (48). İnterventriküler septum rüptürü, serbest duvar rüptürünün yaklaşık yarısı kadar sıklıkta bildirilmektedir ve tipik olarak 3 ila 5 gün arasında meydana gelir ve genel mortalite oranı % 70'in üzerindedir (47). Hızlı cerrahi her iki durumda da ölüm oranını azaltır. Miyokard İnfarktüsünü takiben akut mitral yetersizliği en sık iskemik papiller kas yer değiştirmesine, sol ventrikül genişlemesine veya korda papiller kasının rüptürüne bağlıdır (47). ST yükselmeli miyokard infarktüsünde mitral yetersizliğin derecesi genellikle şiddetlidir ve 30 günde % 24'lük mortalite ile ilişkilidir (49).

2.1.2.8 Tedavi

Farmakolojik anti-iskemik tedavinin amacı, miyokardiyal oksijen ihtiyacını azaltmak veya miyokardiyal oksijen beslemesini arttırmaktır. Tedaviyi takiben hasta hızlı bir şekilde iskemik belirti veya semptomlardan kurtulmazsa, EKG bulguları ve kardiyak troponin düzeylerinden bağımsız olarak acil koroner anjiyografi önerilir (40). Farmakolojik ajanlar arasında nitrat, beta bloker, trombosit inhibe edici ajanlar (aspirin, klopidoğrel, prasugrel, tikagrelor), glikoprotein 2b-3a inhibitörleri (tirofiban, eptifibatid), heparin, fondaparinuxs yer alır (40). Akut Miyokard İnfarktüsü olan tüm hastalara, bazı istisnalar dışında, mümkün olan en kısa sürede bir beta

bloker, yüksek yoğunluklu statin, aspirin ve bir P2Y12 inhibitörü başlanmalıdır. Nitrogliserin uygulaması anjin ağrısını azaltabilir (47).

Koroner revaskülarizasyon ile endike ise invazif koroner anjiyografi, iyi gelişmiş sağlık bakım sistemlerinin bulunduğu bölgelerde hastaneye yatırılan hastaların çoğunda yapılır. Yatışı yapılan hastaların % 10'u bypass cerrahisine ihtiyaç duyabilir (40).

2.1.2.9 Prognoz

ST yükselmeli Miyokard İnfarktüsü ile başvuran hastalarda 30 günlük mortalite oranları % 2.5 ile % 10 arasındadır. 30 günlük mortalite için en sık kullanılan skorlama sistemi TIMI (Miyokard Enfarktüsünde Tromboliz) risk skorudur (47). TIMI skorunda >65 yaş, son 7 gün içinde aspirin kullanımı, >3 koroner arter hastalığı risk faktörünün varlığı, bilinen >%50 koroner arter darlığı, son 24 saatte >2 anginal atak, ST segment değişiklikleri ve pozitif kardiyak biyobelirteçler değerlendirilir (50). Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) kılavuzlarınca hastaneye kabul ve taburcu edilme esnasında uygulanmak üzere tercih edilen Akut Koroner Olayların Küresel Kayıtları (GRACE) risk skorunda; yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, Killip sınıfı, ST çökmesi varlığı, kardiyak belirteçler ve kardiyak arrest gibi durumların bulunması (51), Syntax skoru ile de koroner arter hastalığının şiddeti ve yaygınlığı değerlendirilir (50).

2.2 GAS 6 PROTEİNİ

2.2.1 Gas 6 Protein Yapısı

K vitaminine bağlı karboksilasyon, spesifik glutamat kalıntılarını K vitaminine bağımlı proteinlerde gama-karboksiglutamat (Gla) kalıntılarına dönüştüren önemli bir post-translasyonel modifikasyondur. Pıhtılaşma faktörleri (faktör (F) II, FVII, FIX ve FX gibi) ve doğal antikoagülanlar (protein C, protein S ve protein Z gibi) dahil olmak üzere çok sayıda K vitaminine bağımlı proteinin biyolojik işlevi için gereklidir. Karboksilasyon, kofaktör olarak redükte K vitamini (KH₂), karbondioksit ve kofaktör olarak oksijen kullanan gama-glutamil karboksilaz (GGCX) enzimi tarafından katalize edilir. Her glutamat modifikasyonu ile birlikte KH₂, K vitamini 2,3-

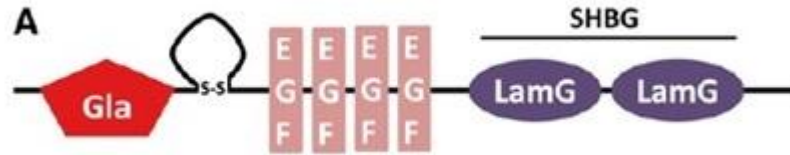
epoksite (KO) oksitlenir. K vitamini, K vitamini döngüsü olarak bilinen bir yolda K vitamini epoksit redüktaz (VKOR) ve K vitamini redüktaz (VKR) enzimleri kullanılarak iki aşamalı bir indirgeme (önce K vitamini, sonra KH₂'ye) yoluyla KH₂'ye geri dönüştürülür. Yeni Gla proteinlerinin keşfedilmesiyle, K vitaminine bağlı karboksilasyonun, pıhtılaşmanın ötesinde bir dizi biyolojik fonksiyonda rol oynadığı gösterildi. Bu pıhtılaşma olmayan Gla proteinlerinin çoğunun metabolik önemi hala çalışmalara konu olmaya devam etmektedir (52).

Gas6 proteini ilk olarak embriyonik fare NIH 3T3 fibroblastlarında büyüme durması koşulları altında K vitaminine bağımlı bir protein olarak 1988'te keşfedilip 1993'te sekanslandı. Hem murin hem de insan cDNA'sının sekans karşılaştırmalarında, Gas6'nın protein S'ye homolog K vitaminine bağımlı protein ailesinin yeni bir üyesi olduğu ortaya çıkarıldı. Gas6 proteini, K vitaminine bağımlı protein ailesine en son katılan ve farede 673 aminoasit, insanda ise 678 aminoasitten oluşan bir proteindir. Antikoagülan bir protein olan protein S'le yaklaşık % 44'lük yapısal bir benzerlik göstermesine rağmen antikoagülan etkisi bulunmamaktadır. Fare ve insan Gas6 proteinlerinin primer yapıları incelendiğinde Gas6 proteininin 3 farklı bölgeden oluştuğu görülmektedir (Şekil 2.1): A bölgesi (amino terminal uç), B bölgesi (boyun) ve C bölgesi (karboksi terminal uç) (5)(Şekil 2.1; Şekil 2.2)

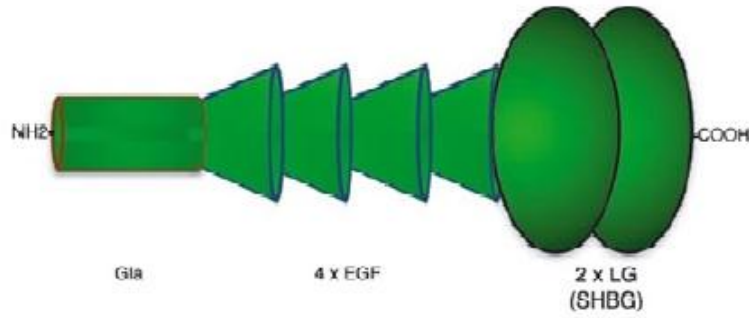
75 kDa ağırlığında olan Gas6 proteini N terminalinde bir Gla alanına sahiptir. Gla alanı Glutamat kalıntılarının VKD γ -karboksilasyonu ile üretilir ve K vitaminine bağımlı proteinlere özgü bir bölge oluşturur (53). Gla alanı, VKD proteinlerine hücre yüzeyinde anyonik fosfolipitlere bağlanma yeteneği verir (54). Dinlenme hücrelerinde, anyonik fosfolipidler, plazma zarının iç yaprakçıklarında lokalizedir. Hücre yüzeyinde anyonik fosfolipidlerin açığa çıkması, hücre hasarı, aktivasyonu ve apoptozun bir özelliğidir. Bu tür durumlarda, bu lipidler, VKD proteinlerinin bağlanması ve aktiviteleri için bir kenetlenme platformu sağlar. Gla alanları, Gas6'yı çok çeşitli patolojilerde meydana gelen apoptotik veya aktive edilmiş hücrelere hedefler (6). Gla bölgesi, proteinlerin hücresel membranlarla etkileşimine aracılık eden kalsiyuma bağımlı fosfolipid bağlanması için gereklidir (5).

Gas6'nın Gla alanını, bir disülfid köprüsü tarafından sağlanan bir döngü izler. Gla bölgesini takip eden kısa boyun bölgesinde ise bir çift sistein köprüsü bulunmaktadır. Protrombin ve Protein S'de de bulunan bu boyun bölgesi, trombine duyarlı kesme bölgeleri içerirken Gas6 bu bölgelere sahip değildir. Bu nedenle Gas6 proteini antikoagülan etki göstermemektedir. Döngünün yanındaki yapı, her biri 6 adet sistein kalıntısı içeren dört epidermal büyüme faktörü (EGF) benzeri alan içerir (5). Gas6'daki dört EGF benzeri alanın her biri Aspartat ve Asparajin kalıntılarının β -hidroksilasyonu için bir konsensüs sekansı içerir (55). Hidroksile Aspartat ve Asparajin, Ca^{2+} 'nın yüksek afiniteli bağlanmasında ve yüksek afiniteli protein-protein etkileşimlerinde rol oynar (5). EGF benzeri tekrarlar, pıhtılaşma ve fibrinoliz, hücre yapışması, hücre büyümesi ve farklılaşma gibi çeşitli işlevlere katılan bir dizi proteinde bulunur (56).

Karboksi ucunda bulunan en uzun bölge C terminalinde, Gas6, 2 laminin A'nın (LamG) globüler modüllerine benzer yapılara sahip seks hormonu bağlayıcı globulin (SHBG) benzeri bir alan içerir (5). Gas6'nın reseptörlerine bağlanabilmesi için SHBG bölgesinin gerekli olduğu gösterilmiştir (56). Bu küresel yapı genellikle heparin sülfatlar, steroidler veya integrinler ile etkileşime giren proteinlerde bulunur (53). LG bölgesi, hidrofobik bir yüzeye ve iç kısmında Ca^{2+} bağlayıcı bölgelere sahip olup; hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime girebilen ve hücre yayılmasına neden olabilen bir tür matriks proteinidir (57). Epitel hücrelerinin proliferasyonunu, göçünü ve farklılaşmasını uyarır; tümör metastazında rol oynar (58).



Şekil 2.1: Gas6 yapısı (6)



Şekil 2.2: Gas6 ve protein S yapısı (59)

Gas6 konsantrasyonu plazmada yaklaşık 13–23 ng / mL'dir (60), sağlıklı gönüllülerde 50 ng/mL bulunmuştur (61). Yine ELISA ile yapılan bir başka çalışmada, Gas6 konsantrasyonunun cinsiyete bağlı olarak değiştiği, erkeklerde ortalama 52 µg/L, kadınlarda ise 63,8 µg/L olduğu ve oral kontraseptif kullanan kadınlarda plazma Gas6 konsantrasyonunun azaldığı bildirilmiştir (62). Bu seviyeler diğer K vitaminine bağımlı plazma proteinlerinden çok daha düşük olup diğer bir fark, Gas6'nın karaciğerde daha az, bunun yerine kalpte, böbreklerde ve akciğerlerde üretilmesidir (63). Gas6'nın sentezlendiği diğer önemli dokular, endotel hücreleri (5), vasküler düz kas hücresi (64) ve kemik iliğidir (65).

Gas6 büyümesi durdurulmuş hücrelerde tanımlandığı için hücresel homeostazda rol oynadığı düşünülmüştür. Ayrıca lökosit sekestrasyonu ve göçünde, trombosit agregasyonunda ve hematopoezde, proliferasyonda, apoptozda ve fagositozda rol oynar ve genellikle yaralanma, iltihaplanma ve onarım koşulları ile ilişkilidir (6).

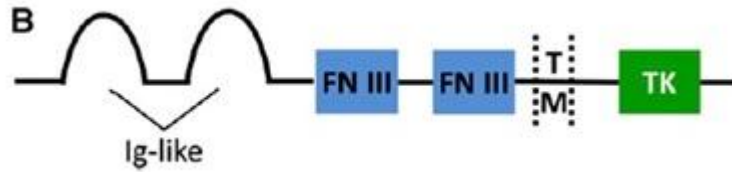
2.2.2 Gas 6 Reseptörleri

Protein tirozin kinazlar (PTK'ler), yalnızca metazoanlarda bulunan geniş ve çeşitli bir multigen ailesidir. Temel işlevleri, organizmanın çok hücreli yönlerinin düzenlenmesini içerir. Büyüme, farklılaşma, yapışma, hareketlilik ve ölümle ilgili hücreden hücreye sinyaller sıklıkla tirozin kinazlar yoluyla iletilir. Aksine, sikline bağlı kinazlar ve MAP kinazlar gibi birçok serin / treonin kinaz familyası ökaryotlar boyunca korunur ve hem tek hücreli hem de çok hücreli organizmalardaki süreçleri düzenler. İnsanlarda, tirozin kinazların, diyabet ve kanser dahil birçok hastalık durumunun gelişmesinde önemli roller oynadığı gösterilmiştir. İnsan

genomundaki doksan kinaz geni beş psödogenlerle birlikte tanımlanabilir. 90 tirozin kinazın 58'i reseptör tipidir ve 20 alt aileye dağılmıştır (66).

TAM reseptörler, reseptör tirozin kinazların 20 alt ailesinden biridir (66). İlk olarak 1991'de klonlanmışlar (67), 1995'te ligandları, protein S ve büyüme durmasına özgü gen 6 (Gas6) tanımlanmıştır (68), (69). RTK ailesi üyeleri genellikle büyümenin kontrolü, hücre çoğalması ve farklılaşması, hücre göçü, hücre canlılığının sürdürülmesi, fagositoz ve enflamatuvar yanıt gibi çeşitli hücresel işlevleri yerine getirir (70). RTK'lar çeşitli ekstrasellüler ligand bağlama yapılarına sahip geniş bir transmembran protein ailesidir ve bu reseptörlerin hepsi oldukça iyi korunmuş hücre içi tirozin kinaz aktivitesine sahiptir. Reseptörün uyarılması sonucu meydana gelen olaylar tirozin kinazın fosforilasyonu ile gerçekleşir (71).

Bu reseptörler, tip I transmembran reseptör tirozin kinazın geniş ailesine aittir. Hücre dışı alanları, yapışma moleküllerinin özelliği olan 2 Ig benzeri alan ve ardından 2 fibronektin tip III benzeri motif içerir. Sitoplazmik kuyruk, bir tirozin kinaz alanı içerir (Şekil 2.3)



Şekil 2.3: TAM reseptörlerinin yapısı (6)

Son yıllarda, efferositozun aracılık edilmesi (72), hemostazın uyarılması (73) ve enflamasyonun modülasyonu (74) gibi TAM reseptörlerinin çeşitli sinyal verme fonksiyonları tanımlanmıştır. Düzenleyici rolleri olgun bağışıklık, üreme, hematopoetik, vasküler ve sinir sistemlerinde belirgindir (75).

Tek tek TAM reseptörlerinin ekspresyonu birçok hücre tipinde farklı paternlerde bulunabilir. Tyro3 en çok merkezi sinir sistemi (76), yumurtalık ve testislerde bulunur (77). TAM reseptörlerinin aktif olduğu önemli hücre tipleri, örneğin, antijen sunan hücreler (78), monositler ve bağışıklık sistemindeki doğal öldürücü hücreler (63), kemikteki osteoklastlar (63), testisteki sertoli hücreleri (79), damar sistemindeki endotelial hücreler ve vasküler düz kas hücreleri (80), ve retinadaki

pigment epitel hücreleri (81) dir. Granülositlerde veya kan lenfositlerinde ise eksprese edilmezler (63).

2.2.2.1 Axl- RTK (Ufo/ Axl/ Ark/ Tyro7)

UFO, ARK ve Tyro7 olarak da adlandırılan Axl ilk olarak 1991 yılında bir T-hücresi lösemi hücre hattında bir dönüştürücü genin ürünü olarak tanımlanmıştır. Axl, epitel, mezenkimal ve hematopoetik kökenli hücre hatlarında ve ayrıca dönüştürülmemiş hücrelerde her yerde eksprese edilen 140 kDa'lık bir proteindir, toplam 894 aminoasitten oluşmuştur (82). Wi38 ve Hs27 hücre serilerinin kültür medyumlarında Axl reseptörünün fosforilasyonunu arttıran bir faktör tespit edilmiş ve bu faktörün biyolojik ligandı Gas6 proteini olduğu belirlenmiştir (83).

Gas6, TAM reseptörlerini farklı afinitelerle bağlar: Axl $\geq$ Tyro3 $\gg$ Mer (69). Bu nedenle biyolojik fonksiyonlarının birçoğunu Axl aracılı olarak gerçekleştirmektedir. Gas6, Axl'e bağlandıktan sonra bir dizi farklı sinyal yolunu etkinleştirebilir ve özellikle hücre hayatta kalması, proliferasyonu ve göçü gibi birçok hücresel işlevi düzenleyebilir (84) (85). Axl aktivasyonu, Akt, MAP kinazlar, NF-kB, STAT ve diğerleri dahil olmak üzere çeşitli sinyal iletim yollarıyla bağlantılıdır (84).

Ligandı Gas6'dan bağımsız olarak, Axl'in bir dönüştürücü aktiviteye sahip olduğu ve hücre içi domaininin farelerde tümörleri indükleyebildiği gösterilmiştir (86). Dahası, çok çeşitli insan kanserlerinde aşırı eksprese edildiği görülmektedir (6). Kanserdeki rolüne ek olarak, çeşitli çalışmalar, tirozin kinaz alanından bağımsız olarak ekstraselüler domaini nedeniyle Axl'in hücre adezyonunda rol oynadığını göstermiştir (87). Axl hücre adezyonu, hücre göçünü, fagositozu düzenler ve apoptozu inhibe eder (88).

Axl aşırı ekspresyonu meme (89), kolon (90), akciğer (91) ve tiroid kanseri (92) hücre hatlarında ve melanom (93) hücrelerinde gösterilmiştir ve Axl'in tümörlerdeki işlevinin hücre döngüsüne yeniden girişi, hayatta kalma ve hücre transformasyonu ile ilgili olduğu ileri sürülmüştür (94).

2.2.2.2 Tyro3- RTK (Tyro3/ Sky/ Rse/ Brt/ Tif/ Dtk/ Rek)

Tyro3 ilk olarak 1993 yılında tanımlanmıştır ve öncelikle merkezi sinir sisteminde (CNS) bulunmuştur (67). Ohashi ve ark. tarafından Gas6'nın

Sky reseptör ligandı olduğu belirlenmiştir (95). Sky RTK, insanda yaklaşık 890 amino asitten oluşur (76). Diğer reseptörlere oranla beyinde daha baskın olarak bulunması ve gelişim süresince konsantrasyonunun artıyor olması, Sky reseptörünün merkezi sinir sisteminin gelişimi ve işleyişinde fonksiyonel olduğunu düşündürmektedir.

2.2.2.3 Mer- RTK (Nyk/ c-Mer/ Eyk/ Tyro12)

İlk kez 1992 yılında tavuk RLP30 retrovirüsünden izole edildikten sonra, 1994 yılında c-eyk olarak adlandırılmıştır (96). Monositlerde, epitel dokusunda ve üreme dokusunda eksprese edildiği gösterilmiş ve bu nedenle Mer adını almıştır (97).

Mer, ağırlıklı olarak yumurtalıklar, testisler, prostat, akciğerler ve böbreklerde ve daha az ölçüde timus, dalak, karaciğer, ince bağırsak, kolon ve plasentada eksprese edilir. Kalp, beyin ve iskelet kaslarında tespit edilememiştir (97).

Mer, apoptotik hücrelerin fagositozu ve sitokinlerin üretimi de dahil olmak üzere birçok hücresel fonksiyonda rol oynar (98), kanser hücrelerinin proliferasyonunu; apoptozislerini inhibe ederek destekler (99).

2.3 GAS6 ENFLAMASYON VE ATEROSKLEROZ

2.3.1 Gas6 Hemostaz ve Enflamasyon İlişkisi

Hemostaz ile ilgili olarak, 3 TAM reseptörünün tümü trombositler üzerinde bulunur ve trombogenez ve trombosit stabilizasyonuna aracılık eder. Trombosit stabilizasyonu, integrin aktivasyonu, granül sekresyonu ve trombosit-trombosit teması yoluyla trombosit agregasyonu ile olur. Bu mekanizma olmadan, trombositler agregasyon yapamaz (63). Vasküler Gas6, damar hasarı meydana geldiğinde vasküler hücrelerde doku faktörünü artırarak ekstrinsik pıhtılaşma yolunun aktivasyonuna ve trombüs oluşumuna yol açar (9). Gas6 fare trombositlerinden salgınır (100) ancak insan trombositlerinin Gas6 içermediği görülmektedir (60). İnsan trombositlerinde sadece Mer reseptörünün ekspresyonu gösterilmiştir (101).

TAM reseptörlerinin Gas6 tarafından aktivasyonu, proinflatuar endotel hücre (EC) aktivasyonunu güçlendirerek vasküler hücre yapışma molekülü-

1 (VCAM-1) ve hücreler arası adhezyon molekülü-1 (ICAM-1) ekspresyonuna yol açar. Trombositlerde ve EC'lerde TAM reseptör fosforilasyonu, P-selektinin ekspresyonunun artmasına yol açar. Lökositler üzerindeki P-selektin glikoprotein ligand-1, P-selektine bağlanır. Yapışma moleküllerinin geliştirilmiş ekspresyonu, trombositlerin ve lökositlerin EC'lere ve birbirlerine sekestrasyonunu sağlar. Bu vesileyle TAM reseptörleri, lökosit ekstravazasyonunu ve trombositlerin endotel hücrelerine iltihaplanmasını ve aktivasyonunu düzenlemiş olur (8).

Enflamatuvar yanıtı desteklemenin aksine, TAM reseptör sinyali, birçok mekanizma ile enflamasyonu inhibe eder. Mer'in aktivasyonu, glomerülonefrit sırasında glomerüler inflamasyonu inhibe eder, TNF-a ve IL-1 ve IL-6'ı azaltır (7). Antijen sunan hücrelerde, TAM reseptör sinyali, lipopolisakkarit (LPS) ile indüklenen sitokin üretimini inhibe eder (örneğin, tümör nekroz faktörü-a [TNF-a]). TAM reseptör tirozin kinazların - Tyro3, Axl ve Mer - hem TLR hem de TLR ile indüklenen sitokin reseptör kaskadını inhibe eder (10). TLR sinyali ise makrofajlarda NF-kB aracılığıyla Gas6 ve protein S ekspresyonunu baskılar (102). Bu da TLR sinyallemesinin kendi kendini düzenleyen mekanizmasını gösterir.

Bir başka önemli anti-enflamatuvar mekanizma, TAM reseptörlerinin efferositoz olarak da bilinen apoptotik hücrelerin fagositozunu arttırmasıdır (11). Protein S ve Gas6'nın GLA alanları, apoptotik kısmın fosfatidilserin-pozitif hücre membranına bağlanır (103). SHBG alanları, hücre içi protein tirozin kinazın fosforilasyonuna neden olan TAM reseptörlerine bağlanır. Kinaz tarafından fosforile olan PI3K (fosfatidilinozitol 3kinaz), PIP2 (fosfatidilinozitol(4,5)-bifosfat)'nin PIP3 (fosfatidilinozitol (3,4,5)-trifosfat)'e fosforilasyonunu indükler ve bu da fagositozu kolaylaştırır (63).

Venöz tromboembolik hastalığı olan hastalarda sağlıklı gönüllülere kıyasla plazmadaki Gas6 seviyeleri daha yüksek bulunmuştur (104). Genetik çalışmalarda Gas6 genindeki belirli tek nükleotid polimorfizmleri ve felç arasında bir ilişki olduğunu gösterilmiş (105), bütün bunlar insan hemostazında TAM reseptörünün rol oynadığını göstermiştir. Bu alanda yapılacak daha ileri araştırmalar, önemli hastalıklar için tedavi seçenekleri sağlayabilir. Bir TAM reseptör antagonisti veya bir Gas6 antagonisti, kanama diyatezi olmaksızın tromboza karşı koruma sağlayabilir (63).

2.3.2 Aterosklerozda Gas6 / Axl

Ateroskleroz ve arteriyel restenoz, vasküler yaralanmayı takiben vasküler düz kas hücrelerinin birikmesini içeren süreçleridir. Bu sürece yol açan temel olaylar, bu hücrelerin göçü ve çoğalmasındır. Gas6, VSMC'nin hayatta kalmasını (106) ve göçünü destekler. Gas6 uyarılması, insan vasküler düz kas hücrelerinde Axl otofosforilasyonunu indükler, bu da spesifik Gas6- Axl etkileşimlerinin Gas6'ya yönelik kemotaksis ile ilişkili olabileceğini gösterir (107).

Gas6, VSMC'nin hayatta kalmasını ve aterosklerotik plak içinde birikmesini ve ayrıca vasküler yeniden şekillenmeyi destekleyebilir, bu da güçlendirilmiş lifli bir başlık ile daha stabil bir plak oluşmasına yol açar (6). Gas6 ayrıca apoptotik hücre klirensini de teşvik edebilir (108).

Yapılmış çalışmalarda Gas6'nın ateroskleroz gelişimi üzerinde zararlı bir etkisi olduğu gösterilmiştir. Gerçekten de, Gas6, lökositlerin arter duvarına toplanmasını ve ekstrasvazasyonunu teşvik edip plak iltihabını artırabilir (8). Lutgens ve ark çalışmasında Gas6'nın insan ve fare aterosklerozunun tüm evrelerinde ve en bol olarak plağın makrofaj açısından zengin alanlarında ifade edildiği gösterildi. İnsanlarda en yüksek Gas6 ifadesi ince fibröz kapak ateromlarında bulundu. Bu veriler, ateroskleroz ve plak hassasiyetinde Gas6'nın rol oynadığını göstermiştir. Son olarak, Gas6 eksik fareler, daha fazla düz kas hücresi ve kollajen; daha az makrofaj içeren daha stabil ve daha az inflamatuvar plaklar sergilemiştir. Bu VSMC'nin proliferasyonu, göçü ve hayatta kalması üzerinde olumlu etkiler gösterdiği diğer çalışmalarla farklıdır (16). Bu sonuçlar, ateroskleroza karşı Gas6 delesyonunun koruyucu bir rolünü ortaya koymuştur.

İnsan ateroskleroz plağında daha az veri mevcuttur. Hurtado ve ark. Gas6'nın ateroskleroza olmayan karotidlerde ileri aterosklerozlu karotidlere kıyasla farklı şekilde eksprese edilmediğini göstermiştir. Gas6 reseptörleri olan Axl ve Tyro3 ise, aterom plaklarında normal karotidlere göre azalma göstermiştir (109).

Clauser ve ark. çalışmasında, VSMC'de Gas6 salgılanmasının, anti enflamatuvar sitokin olan dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β) tarafından güçlü bir şekilde indüklendiği ve rekombinant Gas6 ile VSMC

stimülasyonunun, enflamatuvar tümör nekroz faktörü (TNF- α) ve hücre içi adezyon molekülünün (ICAM- 1) ekspresyonunu azalttığı gösterilmiştir. İnsan karotis endarterektomi örneklerinde Gas6 ekspresyonu çalışması, Gas6'nın esas olarak VSMC tarafından insan aterosklerozunun tüm aşamalarında eksprese edildiği, ancak normal damar duvarında tespit edilmediği ortaya çıkmıştır. Plak sekretomlarının analizi, Gas6 salgılanmasının komplike olmayan plaklarda komplike plaklardakinden belirgin şekilde daha yüksek olduğu bulunmuştur. Bu da aterosklerozda Gas6'nın koruyucu rolünü destekler (12). Bu tutarsızlıklar, 2 çalışma arasındaki insan aterosklerotik plağının farklı aşamaları (ileri ve komplike olmayan) ile açıklanabilir (6).

2.3.3 Trombozda Gas6 / Axl

Gas6 / Axl sinyali, venöz ve arteriyel hastalıkta rol oynar. Gas6 geninin inaktivasyonunun farelerde venöz ve arteriyel trombozu önlediği ve ölümcül kollajen / epinefrin kaynaklı trombo emboliye karşı koruduğu gösterilmiştir. Gas6, bilinen agonistlere yanıt olarak trombosit agregasyonunu ve sekresyonunu güçlendirir (100).

Gas6 eksik farelerde, trombositler daha az yoğun kümeler oluşturmuş, bu da Gas6'nın trombüs stabilizasyonunda rol oynadığını, PI3K'ya bağlı bir mekanizma yoluyla trombosit degranülasyonuna etki ettiğini düşündürmüştür (73). Bu da ilerisi için tromboz tedavisinde Gas6'nın rol oynayabileceğini gösterir.

Blostein ve ark.yaptığı 279 VTE (venöz tromboemboli)'li hasta çalışmasında, VTE'li hastaların yükselmiş Gas6 seviyelerine sahip olduğu ve yüksek Gas6 olan bireylerin düşük Gas6 seviyelerine sahip olanlara kıyasla daha yüksek VTE riskine sahip olduğu gösterilmiştir (104). Ayrıca, Gas6 genindeki allelik polimorfizmler ile inme oluşumu arasında bir ilişki öne sürülmüştür (105).

Gas6, hem enflamasyon hem de trombozda rol oynadığı için vasküler sistemin yeni bir anahtar düzenleyicisidir. İn vivo ve in vitro veriler arasındaki bazı tutarsızlıklara rağmen, yapılan çalışmalarda Gas6 hem proenflamatuvar hem de protrombotik özellikler göstermiştir (6).

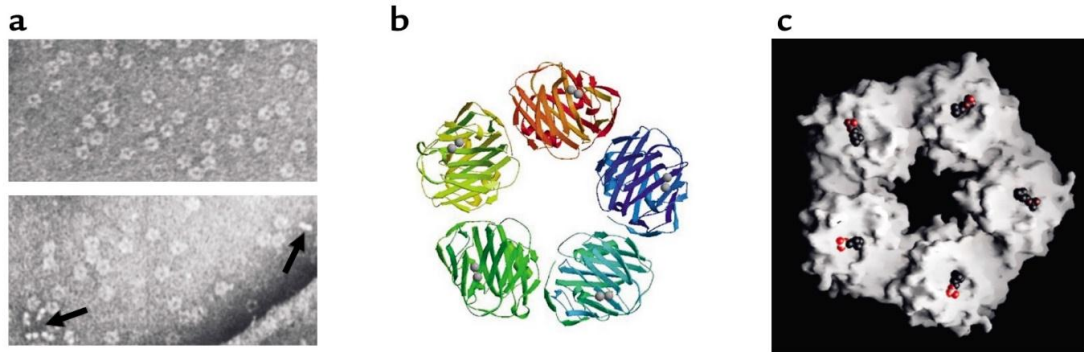
Hayvanlarda yapılmış iskemi reperfüzyon çalışmalarında Gas6'nın organı koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. Böbrekte iskemi oluşturulduktan sonra gelişen reperfüzyonda (13); rekombinan verilen Gas6' nın nükleer faktör kappa-b'yi azaltıp hücre proliferasyonunu artırarak organ hasarını azaltmaya çalıştığı gösterilmiştir. Karaciğerde oluşturulan iskemi sonrası gelişen reperfüzyonda (14); Gas6'nın akt yolağını artırarak IL1- β ve TNF'yi azalttığı ve antienflamatuvar etkileriyle organ hasarından koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir. Yine akut pankreatitte Gas6'nın arttığı gösterilmiş ve bunun Gas6'nın ölü hücrelerin fagositozunu artırdığı ve artışın mikrodolaşım anormalliğini yansıttığı gösterilmiştir (15).

2.4 CRP

2.4.1 Yapısı

İnsan CRP'sinin alt birimi, N-terminalinde PCA, pozisyon 36 ve 78'de sistein kalıntıları arasında bir disülfür köprüsü ve C- terminalinde prolin ile 187 amino asitten oluşur. Streptokokus pnömoni'nin somatik C-polisakkaritini çöktürme kapasitesiyle adlandırılan CRP, tanımlanmış ilk akut faz proteinidir ve enflamasyon ve doku hasarının son derece hassas bir sistemik belirtecidir (110).

CRP, insanlarda diğer üyesi serum amiloid P bileşeni (SAP) olan, kalsiyuma bağımlı ligand bağlayıcı plazma proteinlerinin pentraksin ailesine aittir. İnsan CRP molekülü her biri 206 amino asit kalıntısı içeren beş özdeş glikozile olmayan polipeptit alt biriminden oluşur (111)(Şekil 2.4).



Şekil 2.4: CRP'nin moleküler yapısı (A: Elektron mikroskobu, B: Kristal yapı C:Ligand bağlama bölgesindeki fosfokolin molekülü (111))

2.4.2 Fonksiyonu

İnsan CRP'si fosfokolin rezidülerine yüksek afinite ile bağlanır, ancak aynı zamanda çeşitli başka otolog ve dış ligandlara da bağlanır ve bu ligandları taşıyan hücreler, partikül veya moleküler yapıları toplar veya presipite eder.

Otolog ligandlar arasında doğal ve modifiye plazma lipoproteinleri, hasarlı hücre membranları (112), bir dizi farklı fosfolipid ve ilgili bileşikler, küçük nükleer ribonükleoprotein partikülleri (113) ve apoptotik hücreler (114) bulunur. Ekstrinsik ligandlar, birçok glikan, fosfolipid, bakteri, mantar ve parazit gibi mikroorganizmaları içerir (111).

Makromoleküler ligandlara bağlandığında, insan CRP'si C1q tarafından tanınır ve klasik kompleman yolunu güçlü bir şekilde aktive eder, kompleman sisteminin ana yapışma molekülü olan C3'ü ve terminal membran atak kompleksi C5 – C9'u birleştirir. Bağlı CRP ayrıca faktör H için ikincil bağlanma bölgeleri sağlayabilir ve böylece alternatif yol amplifikasyonunu ve C5 dönüştürücülerini düzenleyebilir (111).

CRP, ligandlarından birine bağlandığında ve monomerlerine ayrıldığında, dolaşımdaki pentamerik CRP ile farklı özellikler gösterir. Pentamerik CRP'nin kompleman faktör H ile hiçbir etkileşimi yok gibi görünürken, monomerik CRP, C1q fiksasyonu (115) yoluyla komplemanı doğrudan aktive edebilir, trombosit (116) ve monosit (117) aktivasyonunu indükleyebilir.

2.4.3 Sentezi

Plazma CRP esas olarak sitokin IL-6 tarafından transkripsiyonel kontrol altında sadece hepatositler tarafından üretilir, ancak diğer lokal CRP sentezi ve muhtemel sekresyon bölgeleri (aterosklerotik ve alveoler makrofajlar, böbrek, nöron) (118) (119) gösterilmiştir. CRP plazmada <5 mg/L konsantrasyonda bulunur ve >5 ila 10 mg/L konsantrasyonlarda açık enfeksiyon veya inflamasyonun varlığını gösterir (120). De novo hepatik sentezi, tek bir uyarıdan sonra çok hızlı başlar, serum konsantrasyonları yaklaşık 6 saatte 5 mg / L'nin üzerine çıkar ve yaklaşık 48 saatte zirveye ulaşır. CRP'nin plazma yarı ömrü tüm sağlık ve hastalık koşullarında sabit olup yaklaşık 19 saattir, böylece dolaşımdaki CRP konsantrasyonunun tek

belirleyicisi sentez hızıdır, bu da CRP üretimini uyaran patolojik süreçlerin yoğunluğunu doğrudan yansıtır (111).

Hastalıkların hepsinde olmasa da çoğunda, CRP'nin dolaşımdaki değeri, plazma viskozitesi ve eritrosit sedimentasyon hızı gibi akut faz yanıtının diğer laboratuvar parametrelerinden çok daha doğru bir şekilde devam eden enflamasyonu ve / veya doku hasarını yansıtır. Akut faz CRP değerleri günlük değişim göstermez ve yemekten etkilenmez (111).

CRP bakteriyel iltihaplanma sonucu yaklaşık 10.000 katına yükselebilir. Miyokard İnfarktüsünü takiben, CRP seviyelerinde de bir artış gözlenir. Bu yanıt çok hızlı olup 12 saat içinde gerçekleşir ve yaklaşık 50 saat sonra zirveye ulaşır (121).

2.4.4 hsCRP

“Yüksek hassasiyet”, kullanılan test prosedürlerinin alt saptama limitini ifade eder. Ölçülen plazma proteini olan gerçek CRP analiti, test aralığından bağımsız olarak aynıdır (111). 1990'ların ortalarında, ultrasensitif ELISA veya partikül ile güçlendirilmiş teknikler kullanılarak daha önce kullanılanlardan daha duyarlı CRP immünolojik testleri geliştirildi ve bu testler “yüksek duyarlılık” veya “yüksek duyarlılık” CRP (hs-CRP) olarak adlandırıldı. Genel olarak, bu testlerin saptama limitleri <0,3 mg/L'dir ve miktar tayini limitleri 0,11 ila 0,31 mg/L konsantrasyon aralığında olup hs-CRP testlerinin laboratuvar içi analitik kesinliği %10'dan azdır (120).

Yapılmış çalışmalarda, bazal CRP düzeylerinin, diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak gelecekteki kardiovasküler olayları öngörmedeki yerini göstermiştir. CRP'nin, MI, KAH, inme, periferik arter hastalığı (PAH) ve ani ölüm gibi pek çok kardiovasküler olayı öngörücü olduğu saptanmıştır. Bu çalışmalara dayanarak American Heart Association and Centers for Disease Control and Prevention (AHA/CDC), Framingham risk skoru % 10-20 arasında olan bireylerde, CRP'nin KAH için risk belirteci olarak kullanılmasını önermiştir. CRP < 1.0 mg/ L kardiyovasküler düşük riski gösterirken 1.0-3.0 mg/ L orta riski, >3.0 mg/ L yüksek riski göstermektedir. Bu öneriye göre, CRP düzeyleri 10 mg/L CRP üstü değerlerin kardiovasküler riski öngörmede güvenilir olmadığı ve bunların dışlanması gerektiği belirtilmektedir. Kardiovasküler risk belirteci olarak

kullanılırken, hs-CRP ölçümünün yapılması ve hastanın en az 2 hafta süre içerisinde herhangi bir akut enflamatuvar durum geçirmemiş olması şartı öne sürülmüştür (122).

2.5 CRP VE KARDİOVASKÜLER HASTALIKLAR

Ateroskleroz ve aterotrombotik olaylarda plak instabilitesinin altında yatan neden enflamatuvar süreçlerdir. Kronik sistemik, vasküler olmayan enflamasyonun genel olarak proaterojenik olduğu bilinmektedir ve akut sistemik enflamatuvar epizodlar, aterotrombotik olaylarla güçlü bir şekilde ilişkilidir (111).

Kardiyovasküler risk ile bağlantılı konsantrasyonlarda, CRP, insan umbilikal ven ve koroner arter endotel hücrelerinde hücreler arası yapışma molekülü (ICAM) -1, vasküler hücre yapışma molekülü (VCAM) - 1 ve E-selektin'in ekspresyonunu artırmıştır (123). CRP, monositlerin endotel yoluyla göçünü etkileyen monosit kemoatraktan protein (MCP) -1'in salgılanmasını teşvik eder (124) ve insan makrofajları tarafından LDL alımına aracılık edip (125) insan aort endotel hücrelerinde nitrik oksit sentezini azaltır (126). Bu bulgular CRP'nin aterogenezdaki rolünü pekiştirmiştir.

1990'ların ortalarında, daha önce rutin kullanımda olanlardan daha fazla duyarlılığa sahip olan C-reaktif protein (CRP) için immünoanalizler, daha önce normal kabul edilen aralık dahilinde bile, artmış CRP değerlerinin gelecekteki koroner olayları güçlü bir şekilde öngördüğünü ortaya çıkarmıştır. Bu bulgular, özellikle, CRP ölçümünün klinik kullanımının yaklaşık 30 yıldır büyük ölçüde göz ardı edildiği ülkelerde ilgiyle karşılanmıştır (111).

Doku nekrozu güçlü bir akut faz uyarıcısıdır ve Miyokard İnfarktüsü'nü takiben, büyüklüğü miyokardiyal nekrozun boyutunu yansıtan majör bir CRP yanıtı vardır. Ayrıca, başlangıcından yaklaşık 50 saat sonra zirve CRP değerleri, Miyokard İnfarktüsü'nden sonraki sonucu güçlü bir şekilde tahmin eder (121). CRP, ateromatöz plaklarda bulunduğu gibi LDL'nin oksidatif olmayan, enzimatik modifikasyonu da CRP'nin bu lipoproteine bağlanma kapasitesini verir ve CRP bağlanması komplemanı aktive eder

(127). Yine CRP, ex vivo olarak incelenen bu tür plakların çoğunda mevcuttur (128).

2003 yılında, Amerikan Kalp Derneği ve Hastalık Kontrol ve Önleme Merkezleri (AHA/CDC)'nin, CRP kullanımına ilişkin yayınladığı kılavuzlarda; geleneksel risk faktörleri açısından orta düzeyde KVVH riski taşıdığı kabul edilen hastalarda ileri değerlendirme veya tedavi kararlarını yönlendirmek için hs-CRP taramasının isteğe bağlı kullanımı onaylandı (Framingham Risk Skoruna göre 10 yıl boyunca gelişecek olay için %10 ila %20 risk gibi). Kılavuzda hs-CRP ölçümünün iki kez (ideal olarak 2 hafta arayla) yapılması ve ortalamasının alınması tavsiye edildi.

hsCRP ateroskleroza ek olarak metabolik sendrom ve tip 2 diyabet ile de ilişki gösterir (129). CRP yanıtı nonspesifik olduğu için kardiyovasküler hastalıkla ilgisi olmayan birçok bozukluk tarafından tetiklendiğini unutmamak gerekir. Kardiyovasküler riskin değerlendirilmesi için CRP kullanılırken, eşzamanlı patolojiler tarafından bozulmamış gerçek temel CRP değerlerinin belirlenmesi çok önemlidir (111).

GEREÇ ve YÖNTEM

3.1 HASTA VE KONTROL GRUPLARININ ÖZELLİKLERİ

Bu çalışma İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'nun onayı (Karar No: 2020/550) alınarak gerçekleştirilmiştir. Çalışmaya alınan tüm hastalara ve sağlıklı bireylere, incelemeyi anlatan bilgilendirme formu verilmiş ve imzalı onay belgesi alınmıştır. Çalışma grubumuz, TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Acil servis ve Kardiyoloji Polikliniğine başvuran ve Miyokard İnfarktüsü tanısı alıp yatışı yapılarak anjiyoya alınan hastalar ve endokrinoloji polikliniğine başvuran kardiyolojik problemi olmayan sağlıklı gönüllüler arasından oluşturulmuştur.

Çalışma gruplarımız;

1. Miyokard İnfarktüs grubu (n=42)

- EF <50 Miyokard İnfarktüs grubu (n=19)
- EF 50≤ Miyokard İnfarktüs grubu (n=23)

2. Kontrol grubu (n=48)

Kontrol grubu; 12 kadın, 36 erkekten oluşan yaş ortalaması 65.57± 7.61 olan 48 sağlıklı bireyden oluşturuldu.

Miyokard İnfarktüs hasta grubu; TC Sağlık Bakanlığı İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim Ve Araştırma Hastanesi Acil Servis ve Kardiyoloji Polikliniklerine başvuran ve Miyokard İnfarktüsü tanısı ile yatışı yapılan 42 hastadan (8 kadın, 34 erkek yaş ortalaması 62.43± 11.61) oluşturuldu.

Miyokard İnfarktüs tanısı; Klinik muayene, hsTnI değerleri ve EKG ile konuldu.

Sağlıklı grubun seçimi; Sistemik hastalığı ve kardiyolojik problemi olmayan gönüllüler alındı.

Çalışmaya alınmama kriterleri; 18- 85 yaş dışında olup Miyokard İnfarktüsü dışında tanı alan hastalar ve gönüllü olmak istemeyenler çalışma grubuna alınmamıştır.

3.2 ÖRNEK TOPLAMA VE ANALİZLENEN PARAMETRELER

Kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerden 12 saatlik açlık sonrası sabah 7-9 saatleri arasında jelli serum tüpleri ile venöz kan örnekleri toplandı. Kanlar pıhtılaşma tamamlandıktan sonra santrifüj edildi, ayrılan serum ependorf tüplerine konuldu ve çalışılana kadar -80 °C'de saklandı. Hasta grubunda ilk geliş serum örnekleri ve yatış sonrası her gün alınan serum örnekleri laboratuvarında çalışıldıktan sonra kalan kısımdan serum numunesi alınıp ependorf içine ayrılarak -80'de saklandı. Hemolizli ve lipemik örnekler çalışılmadı.

Hasta ve Kontrol Gruplarından elde edilen serum örneklerinde aşağıdaki parametrelerin düzeyleri belirlenmiştir.

1. Gas6 (Growth Arrest Spesifik Protein 6)

2. hsCRP (Yüksek Duyarlılık C- Reaktif Protein)

Aşağıdaki analizlerin sonuçları laboratuvar işletim sisteminden (LIS) alınmıştır.

- hsTnI
- Tam kan sayımı parametreleri
- Glukoz
- Kreatinin
- Total Kolesterol, HDL-Kolesterol, Non HDL-Kolesterol, LDL-Kolesterol, TG

3.3 GEREÇLER

Cihaz ve gereçler (Marka)

Santrifüj (NÜVE NF 200)

80 °C derin dondurucu (Sanyo)

20 °C derin dondurucu (Bosch)

Ph Metre (Mettler toledo)

Vorteks karıştırıcı (Wisd Laboratory Equipment WiseMix VM)

Mikroplak okuyucu (Thermo Scientific MULTISKAN GO)

Mikroplak yıkayıcı(Thermo Scientific MULTISKAN GO)

Mikropipetler ve pipet uçları (Eppendorf)

3.4 KİMYASAL MADDELER

İnsan Gas 6 Duo Set ELISA Kiti (R&D)

Sığır serum albümin (BSA) (Fraction V, Roche)

Tween 20 (Sigma)

Fosfat tamponlu salin (PBS) (Hyclone)

EDTA (Sigma)

TBST (Tris-Tween 20 tampon)

Tetrametilbenzidin (R&D)

H₂O₂ (R&D)

İnsan Gas 6 proteinine karşı farede geliştirilmiş monoklonal antikor (R&D)

İnsan Gas 6 proteinine karşı keçiden elde edilmiş antikor (R&D)

Streptavidin-HRP (R&D)

3.5 YÖNTEMLER

3.5.1 ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) Yöntemiyle Gas 6 Protein Konsantrasyonunun Ölçümü

3.5.1.1 ELISA Yöntemi

Yukarıda anlatıldığı şekilde hazırlanan örneklerde Gas 6 proteininin konsantrasyonu “ İnsan Gas 6 Duo Set ELISA” geliştirme kiti kullanılarak ölçüldü.

- İntraassay CV 7,5
- İnterassay CV 11.8 (130).

3.5.1.2 ELISA Yöntemi İçin Çözeltilerin Hazırlanması

PBS Çözeltisi

137 mM NaCl, 2,7 nM KCl, 8,1 mM Na₂HPO₄ ve 1,5 mM KH₂PO₄ bir miktar distile suyla çözüldü ve pH 7.4'e ayarlandıktan sonra distile su ile 1 L'ye tamamlandı.

Yıkama Tamponu

% 0.01 Tween 20 içeren PBS çözeltisi (PBST).

“capture” Antikor Çözeltisi

İnsana karşı farede geliştirilmiş 1 vial Gas 6 antikor 1 ml PBS ile seyreltilerek son konsantrasyonu 720 µg/ml olan stok çözelti elde edildi. Bu stok çözeltiden konsantrasyonu 4 µg/ml olan bir çalışma standardı hazırlandı.

Bloklama Tamponu

Bloklama tamponu olarak %5 BSA içeren PBST çözeltisi kullanıldı.

Örnek Tamponu

1 mM EDTA hazırlanarak, %1 BSA içeren PBST çözeltisinde karıştırıldı.

Ölçüm Antikoru Çözeltisi

İnsan Gas 6 proteinine karşı keçiden elde edilmiş biyotinle işaretli 1 vial Gas 6 antikor, 1 ml %1 BSA içeren PBS ile seyreltilerek konsantrasyonu

18 µg/ ml olan stok çözelti hazırlandı. Bu stok çözeltiden konsantrasyonu 100 ng/ml olan bir çalışma standardı hazırlandı.

Standart Gas 6 Çözeltisi

1 vial rekombinant insan Gas 6 proteini, 0,5 ml seyreltme çözeltisiyle seyreltilerek son konsantrasyonu 80 ng/ml olan stok çözelti hazırlandı. Stok çözeltiden 2 kat seri dilusyonlarla bir dizi kalibratör hazırlandı. Bunlarla kalibrasyon eğrisi çizildi.

Streptavidin-HRP Çözeltisi

Vial, üzerinde belirtilen 1: 200 oranındaki çalışma konsantrasyonuna ulaşmak için %1 BSA içeren PBS ile seyreltildi ve buzdolabında saklandı.

Substrat Çözeltisi

A reaktifi (Hidrojen peroksit) ve B reaktifi (Tetrametilbenzidin) 1: 1 oranında karıştırılarak kullanıldı.

Stop Çözeltisi (2N H₂SO₄)

Bir miktar distile su üzerine 11 ml H₂SO₄ eklenerek distile su ile 100 ml'ye tamamlandı.

3.5.1.3 ELISA İşlem Basamakları

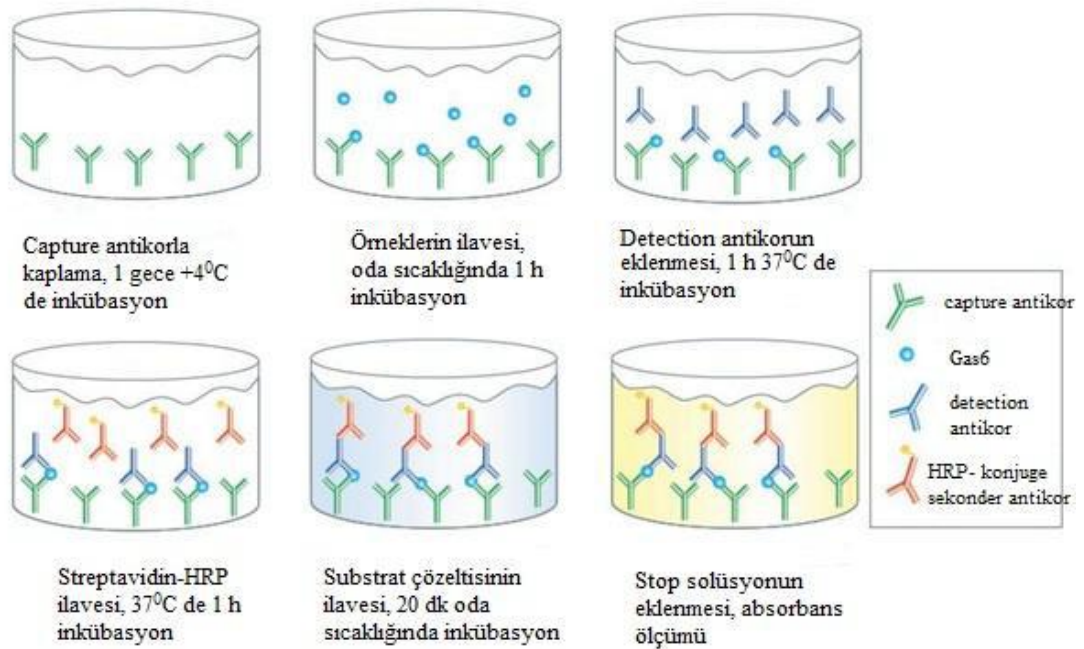
- 96 kuyucuklu, U kesitli ELISA plağına –capture antikor (4 µg/ml) çözeltisinden 100 µl eklendi ve kapağı kapatılarak 1 gece buzdolabında inkübe edildi.
- Ertesi gün plak, yıkama tamponuyla 5 kez yıkandı ve iyice aspire edildi; bu şekilde kuyucuklardaki bağlanmamış antikor uzaklaştırılmış oldu.
- Daha sonra herbir kuyucuğa 300 µl bloklama tamponu eklenerek 1,5 saat oda sıcaklığında inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyondan sonra tekrar 5 kez yıkama ve aspirasyon işlemi tekrarlanarak, plak örnek yüklemeye hazır hale getirildi.
- 1: 40 oranında örnek tamponuyla seyreltilmiş standart ve plazma örneklerinden, kuyucuklara 100 µl eklenerek 37 °C 'lık etüvde 1 saat inkübasyona bırakıldı.

- Plak, yıkama tamponuyla 5 kez yıkanıp kurutulduktan sonra her bir kuyucuğa 100 µl ölçüm antikor çözeltisi eklenerek 37 °C 'de 1 saat inkübasyona bırakıldı.

5 kez yıkama ve kurutma işleminin ardından kuyucuklara 100 µl streptavidin-HRP çözeltisi eklenip oda sıcaklığında ve karanlıkta 20 dakika bekletildi.

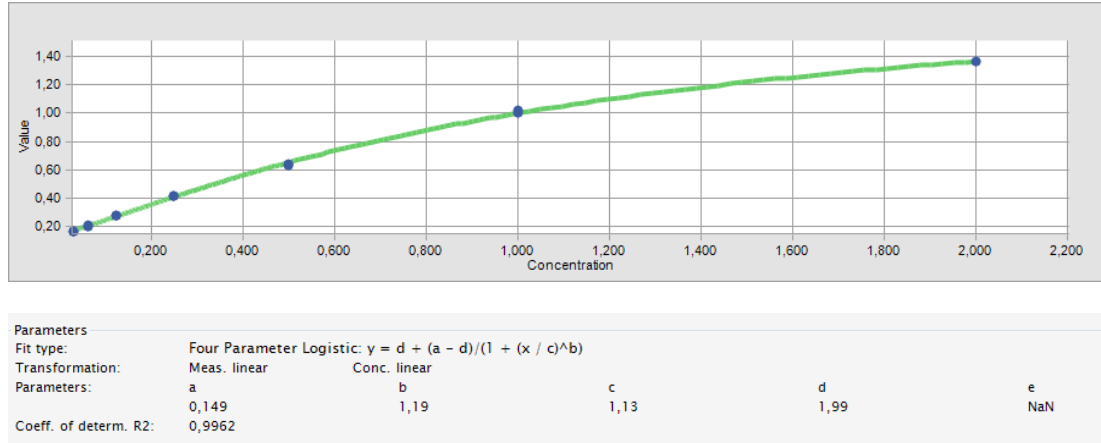
- Aynı şekilde yıkama işleminin hemen ardından çok taze olarak hazırlanmış substrat çözeltisinden 100 µl eklenip oda sıcaklığında ve karanlıkta 20 dakika inkübasyona bırakıldı.
- İnkübasyon sonrasında kuyucuklara 50 µl stop çözeltisi eklenerek reaksiyona son verildi. Ardından zaman kaybedilmeden 450 nm 'de absorbans ölçümü yapıldı.

Hazırlanan standart grafikten yararlanılarak örneklerin konsantrasyonu hesaplandı. ELISA işlem basamakları Şekil 3.1'de özetlenmiştir.



Şekil 3.1: ELISA yöntemiyle Gas6 seviyesinin ölçümü

<http://www.millipore.com/catalogue/item/NS400#>. Erişim Tarihi: 06.12.2011



Şekil 3.2: Gas6 (ng/mL) standart eğrisi

3.5.2 hsCRP Ölçümü

Test prensibi: Partikül yüzeyi genişletilmiş immünotürbidimetrik test.

İnsan CRP'si, monoklonal anti-CRP antikorları ile kaplı lateks partikülleri ile aglütinasyon gösterir. Çökelti 546 nm'de türbidimetrik olarak tayin edilir.

Reaktifler - çalışma solüsyonları

R1 Sığır serum albümini ve immüoglobülin (fare) ile TRIS tamponu; koruyucu madde, stabilizatörler

R2 Glisin tamponu içinde anti-CRP (fare) ile kaplı lateks partikülleri; koruyucu madde; stabilizatörler

Ölçümler Roche Cobas 6000-c501 analizöründe yapılmıştır (% CV= 0.95).

3.5.3 LIS'ten Alınan Parametrelerin Ölçümü

- Tam kan sayımı- empedans fotometri, laser okuyucu ve mikroskopi yöntemi ile mindray BC-5390 cihazında,
- hsTnI Chemiflex Mikropartikül İmmunoassay (CMIA) yöntemi ile Abbott Architect c8000 cihazında,
- Açlık Kan şekeri -hekzokinaz-GPDH metodu ile Abbott Architect c8000 cihazında,
- Total kolesterol, HDL- Kolesterol, , Trigliserid LDL- Kolesterol Friedewald hesaplama ve sıvı seçici deterjan yöntemi ile Abbott Architect c8000 cihazında,

- Kreatinin kinetik Jaffe yöntemi ile Abbott Architect c8000 cihazında bakılmıştır.

3.5.4 Bulguların İstatistiksel Değerlendirilmesi

Tüm gruplarda incelenen parametrelere ait değerler normal dağılım gösterip göstermediğine göre $X \pm SD$ ve median (min-max) olarak verildi. Normal dağılım gösteren analizlerin karşılaştırılmasında parametrik testler, normal dağılım göstermeyen analizlerin karşılaştırılmasında parametrik olmayan testler kullanıldı. Bu amaçla Student's t-test, Mann-Whitney U, tek yönlü varyans analizi (Anova) ve takibinde yapılan post hoc analizlerde Bonferroni testi, Kruskal Wallis testi ve post hoc analizi için düzeltilmiş Bonferroni testleri ile değişkenler arasındaki farklılıklar incelendi. Gruplarda incelenen parametreler arasındaki ilişkilerin değerlendirilmesinde Pearson ve Spearman korelasyon testleri kullanıldı. Analizler SPSS sürüm 25.0 istatistiksel paket programı ile yapıldı. Değerlendirmelerde istatistiksel anlamlılık $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

Bir haftalık sürece bağlı değişkenlerin incelenmesinde sayısal değerler arasındaki ilişkileri araştırmak için Rastgele Kesişimlere Sahip Karma Etki Modelleri kullanıldı. Analizleri gerçekleştirmek için SAS University Edition 9.4 kullanıldı. Değerlendirmelerde $p < 0,05$ değeri anlamlı kabul edildi.

BULGULAR

Grup karşılaştırmalarında birinci olarak Miyokard İnfarktüsü ve Kontrol grupları arasında tüm parametreler için istatistiksel anlamlılık kesitsel olarak değerlendirildi. Miyokard İnfarktüsü grubu Ejeksiyon fraksiyonu (EF) <50 ve EF 50≤ olmak üzere iki alt gruba ayrıldı. EF<50 MI ve EF 50≤ MI ve kontrol grubu arasında tüm parametreler için istatistiksel anlamlılık değerlendirildi.

İkinci olarak Miyokard İnfarktüsü grubunda 1 haftalık takipte her gün alınan kan örneklerinde; Troponin, Gas6 ve hsCRP çalışılarak logaritmaları alındı ve aralarındaki istatistiksel anlamlılık dakika bazlı dinamik değişim açısından değerlendirildi.

Miyokard İnfarktüsü (n=42) ve Kontrol (n=48) gruplarında incelenen parametrelerin ortalama ± SD, median değerleri Tablo 4.1’de,

EF <50 MI (n=19), EF 50≤ MI (n=23) ve Kontrol (n=48) gruplarında incelenen parametrelerin ortalama ± SD, median değerleri Tablo 4.2’de,

Miyokard İnfarktüsü (n=42) ve Kontrol (n=48) gruplarında incelenen Troponin, GAS6 ve hsCRP maximum, minimum ve maksimum/minimum oranı ortalama ± SD, median değerleri Tablo 4.3’te,

EF<50 MI (n=19) ve EF 50≤ MI (n=23) ve Kontrol (n=48) gruplarında incelenen Troponin, GAS6 ve hsCRP maximum, minimum ve maksimum/minimum oranı ortalama ± SD, median değerleri Tablo 4.4’te,

Bir haftalık süreçte EF bağlı düzeltme sonrası hsCRP düzeylerinin zaman, Gas6 düzeyi ve Troponin düzeyleri ile ilişkisi Tablo 4.5’te,

Bir haftalık süreçte EF bağlı düzeltme sonrası Troponin düzeyleri ile zaman, Gas6 düzeyi ve hsCRP düzeyleri arasındaki ilişki Tablo 4.6’da,

Bir haftalık süreçte EF bağılı düzeltme sonrası Gas6 düzeylerinin zaman, Troponin düzeyleri ve hsCRP düzeyleri ile ilişkisi Tablo 4.7’de,

Bir haftalık süreçte EF<50 MI ve EF50≤ MI gruplarında hsCRP etkileşimi Tablo 4.8’de,

Bir haftalık süreçte EF<50 MI ve EF50≤ MI gruplarında Gas6 etkileşimi Tablo 4.9’da gösterilmiştir.

Yaş (Yıl): Kontrol grubunda 65.75±7.61, Miyokard İnfarktüsü grubunda 62.43±11.61, EF <50 MI grubunda 65.21±9.71, EF 50≤ MI grubunda 60.13±12.72 olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

hsTnI (ng/ml): Miyokard İnfarktüsü grubunda 15.30 (0.01-132.90), EF <50 MI grubunda 12.27 (0.01-43.93), EF 50≤ MI grubunda 17.80 (0.01-132.90) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin EF <50 MI ve EF 50≤ MI grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

Gas6 (ng/ml): Kontrol grubunda 12.82 (8.02-21.11), Miyokard İnfarktüsü grubunda 12.38 (6.85-32.62), EF <50 MI grubunda 12.22 (6.85-32.62), EF 50≤ MI grubunda 12.65 (9.55-17.43) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

hsCRP (mg/L): Kontrol grubunda 4.06 (0-109), Miyokard İnfarktüsü grubunda 7.35 (1-259), EF <50 MI grubunda 39.42 (3-259), EF 50≤ MI grubunda 3.01 (1-170) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Kontrol grubunda Miyokard İnfarktüsü grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu (p=0.009), Kontrol grubunda EF <50 MI grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu (p=0.000), EF <50 MI grubunda EF 50≤ MI grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu (p=0.002) bulundu. Bu parametre diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Total Kolesterol (mg/dl): Kontrol grubunda 197.36 ± 47.405 , Miyokard İnfarktüsü grubunda 191.26 ± 40.418 , EF <50 MI grubunda 184.29 ± 43.541 , EF $50 \leq$ MI grubunda 196.9 ± 37.826 olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

Non- HDL Kolesterol (mg/dl): Kontrol grubunda 147.16 ± 50.234 , Miyokard İnfarktüsü grubunda 152.61 ± 38.741 , EF <50 MI grubunda 145.76 ± 41.525 , EF $50 \leq$ MI grubunda 158.14 ± 36.402 olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

LDL- Kolesterol (mg/dl): Kontrol grubunda 112.41 ± 38.976 , Miyokard İnfarktüsü grubunda 123.66 ± 34.358 , EF <50 MI grubunda 122.12 ± 39.596 , EF $50 \leq$ MI grubunda 124.9 ± 30.428 olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

HDL- Kolesterol (mg/dl): Kontrol grubunda 41(22-70), Miyokard İnfarktüsü grubunda 40(21-73), EF <50 MI grubunda 38(29-50), EF $50 \leq$ MI grubunda 36(21-73) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Kontrol grubunda Miyokard İnfarktüsü grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0.016$) bulundu. Bu parametre diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Trigliserid (mg/dl): Kontrol grubunda 177(50-945), Miyokard İnfarktüsü grubunda 132(48-374), EF <50 MI grubunda 108(53-224), EF $50 \leq$ MI grubunda 158(48-374) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Kontrol grubunda Miyokard İnfarktüsü grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0.008$), kontrol grubunda EF <50 MI grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu ($p=0.003$) bulundu. Bu parametre diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Glukoz (mg/dl): Kontrol grubunda 150(72-523), Miyokard İnfarktüsü grubunda 132(97-394), EF <50 MI grubunda 134(110-285), EF 50≤ MI grubunda 128(97-394) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

Kreatinin (mg/dl): Kontrol grubunda 0.895(0.64-5.41), Miyokard İnfarktüsü grubunda 0.92(0.68-10.8), EF <50 MI grubunda 0.94(0.68-2.07), EF 50≤ MI grubunda 0.9(0.71-10.8) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

WBC (10*3/ µL): Kontrol grubunda 7.31(3.6-12.3), Miyokard İnfarktüsü grubunda 10.3(5.9-18.5), EF <50 MI grubunda 10.8(6.8-18.5), EF 50≤ MI grubunda 9.2(5.9-18.3) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Kontrol grubunda Miyokard İnfarktüsü grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu (p=0.000), kontrol grubunda EF <50 MI ve EF 50≤ MI gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu (p=0.000) bulundu. Bu parametre diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

RBC (10*6/ µL): Kontrol grubunda 4.513±0.646, Miyokard İnfarktüsü grubunda 4.808±0.508, EF <50 MI grubunda 4.623±0.567, EF 50≤ MI grubunda 4.961±0.406 olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Miyokard İnfarktüsü grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu (p=0.026), EF 50≤ MI grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu (p=0.014) bulundu. Bu parametre diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Hemoglobin (g/dl): Kontrol grubunda 13.7(8.8-16.8), Miyokard İnfarktüsü grubunda 14.5(9.4-17.6), EF <50 MI grubunda 14.1(9.4-16.7), EF 50≤ MI grubunda 14.7(12.1-17.6) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Kontrol grubunda Miyokard İnfarktüsü grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0.021$), kontrol grubunda EF $50 \leq$ MI grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0.010$) bulundu. Bu parametre diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Hematokrit (%): Kontrol grubunda 41.2(22-48), Miyokard İnfarktüsü grubunda 43(29-52), EF <50 MI grubunda 41(29-49), EF $50 \leq$ MI grubunda 44(38-52) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Kontrol grubunda Miyokard İnfarktüsü grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0.048$), kontrol grubunda EF $50 \leq$ MI grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0.016$) bulundu. Bu parametre diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

MCV (fL): Kontrol grubunda 89.48 ± 5.33 , Miyokard İnfarktüsü grubunda 88.15 ± 3.32 , EF <50 MI grubunda 88.042 ± 4.047 , EF $50 \leq$ MI grubunda 88.252 ± 2.681 olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

MCH (pg): Kontrol grubunda 30.1(22.6-42.2), Miyokard İnfarktüsü grubunda 30(27-32.5), EF <50 MI grubunda 30.2(27-32.5), EF $50 \leq$ MI grubunda 29.6(27.2-32.3) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

MCHC (g/dL): Kontrol grubunda 33.6(31.1-39.7), Miyokard İnfarktüsü grubunda 33.6(32.1-36), EF <50 MI grubunda 34(32.4-35.2), EF $50 \leq$ MI grubunda 33.6(32.1-36) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

PLT ($10^3/\mu\text{L}$): Kontrol grubunda 244.57 ± 68.03 , Miyokard İnfarktüsü grubunda 259.64 ± 68.71 , EF <50 MI grubunda 261.95 ± 65.228 , EF $50 \leq$ MI grubunda 257.74 ± 72.867 olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

MPV (fL): Kontrol grubunda 9.91 ± 1.33 , Miyokard İnfarktüsü grubunda 9.85 ± 0.95 , EF <50 MI grubunda 9.911 ± 0.734 , EF $50 \leq$ MI grubunda 9.813 ± 1.125 olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

PDW (%): Kontrol grubunda 16.1(15-18.1), Miyokard İnfarktüsü grubunda 16.2(15.5-17.7), EF <50 MI grubunda 16.2(15.5-17.7), EF $50 \leq$ MI grubunda 16.1(15.5-17.1) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

RDW-CV (%): Kontrol grubunda 13.6(12.1-17.2), Miyokard İnfarktüsü grubunda 13.3(12-17.3), EF <50 MI grubunda 13.4(12.2-17.3), EF $50 \leq$ MI grubunda 13.1(12-15.9) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

Eozinofil ($10^3/\mu\text{L}$): Kontrol grubunda 0.15(0-0.96), Miyokard İnfarktüsü grubunda 0.16(0-0.86), EF <50 MI grubunda 0.15(0-0.53), EF $50 \leq$ MI grubunda 0.21(0.01-0.86) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$): Kontrol grubunda 4.29(1.75-9.08), Miyokard İnfarktüsü grubunda 6.97(3.5-15.92), EF <50 MI grubunda 7.52(4.55-15.92), EF $50 \leq$ MI grubunda 6.35(3.5-15.15) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Kontrol grubunda Miyokard İnfarktüsü grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0.000$), kontrol grubunda EF <50 MI ve EF $50 \leq$ MI gruplarına göre anlamlı derecede düşük olduğu ($p=0.000$) bulundu. Bu parametre diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Lenfosit ($10^3/\mu\text{L}$): Kontrol grubunda 2.25(0.8-4.1), Miyokard İnfarktüsü grubunda 2.15(0.4-5.3), EF <50 MI grubunda 2.2(0.4-5.3), EF $50 \leq$ MI grubunda 2(0.7-5.2) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

Monosit ($10^3/\mu\text{L}$): Kontrol grubunda 0.52(0.1-1.1), Miyokard İnfarktüsü grubunda 0.6(0.2-1.7), EF <50 MI grubunda 0.6(0.2-1.7), EF $50 \leq$ MI grubunda 0.6(0.3-1.7) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

Bazofil ($10^3/\mu\text{L}$): Kontrol grubunda 0.04(0-0.13), Miyokard Enfarktüsü grubunda 0.04(0.02-0.1), EF <50 MI grubunda 0.035(0.02-0.06), EF $50 \leq$ MI grubunda 0.04(0.02-0.1) olarak saptandı (Tablo 4.1, 4.2).

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

Miyokard İnfarktüsü ve Kontrol gruplarında incelenen Troponin, GAS6 ve hsCRP maximum, minimum ve maksimum/minimum oranı ortalama $\pm$ SD, median değerleri

Troponin Maximum(ng/ml): Miyokard İnfarktüsü grubunda 1655.65(0.06-66052), EF <50 MI grubunda 57.93(0.06-500), EF $50 \leq$ MI grubunda 2975.51(0.09-66052) olarak saptandı.

Troponin Minimum(ng/ml): Miyokard İnfarktüsü grubunda 6.14(0.01-132.90), EF <50 MI grubunda 1.80(0.01-9.06), EF $50 \leq$ MI grubunda 9.73(0.01-132.90) olarak saptandı.

Gas6 Maximum(ng/ml): Miyokard İnfarktüsü grubunda 14.36(7.42-34.35), EF <50 MI grubunda 15.33(7.93-34.35), EF $50 \leq$ MI grubunda 13.56(7.42-22.76) olarak saptandı.

Bu parametrenin gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermediği bulundu.

Gas6 Minimum(ng/ml): Miyokard İnfarktüsü grubunda 9.62(4.63-22.53), EF <50 MI grubunda 9.20(4.74-22.53), EF 50≤ MI grubunda 9.98(4.63-14.67) olarak saptandı.

Kontrol grubunda Miyokard İnfarktüsü grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu (p=0.000), Kontrol grubunda EF <50 MI grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu (p=0.000), Kontrol grubunda EF 50≤ MI grubunda göre anlamlı derecede yüksek olduğu (p=0.003)bulundu. Bu parametre diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

hsCRP Maximum(mg/L): Miyokard İnfarktüsü grubunda 41.27(0.57-296.04, EF <50 MI grubunda 56.64(14.15-296.04), EF 50≤ MI grubunda 14(0.57-170.18) olarak saptandı.

Kontrol grubunda Miyokard İnfarktüsü grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu (p=0.000), Kontrol grubunda EF <50 MI grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu (p=0.000), Kontrol grubunda EF 50≤ MI grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu (p=0.001)bulundu. Bu parametre diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

hsCRP Minimum(mg/L): Miyokard İnfarktüsü grubunda 7.35(0.41-259.32, EF <50 MI grubunda 16.57(3.04-259.32) , EF 50≤ MI grubunda 3(0.41-64.05) olarak saptandı.

Kontrol grubunda Miyokard İnfarktüsü grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu (p=0.013), Kontrol grubunda EF <50 MI grubuna göre anlamlı derecede düşük olduğu (p=0.000), EF 50≤ MI grubunda EF 50≤ MI grubuna göre anlamlı derecede yüksek olduğu (p=0.003)bulundu. Bu parametre diğer gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık göstermemektedir.

Bir haftalık süreçte EF bağlı düzeltme(adjusted) sonrası hsCRP, Troponin, Gas6, zaman ilişkisi

LoghsCRP: Miyokard İnfarktüsü grubunda dakika ($p<0.0001$), logGas6 ($p=0.01$), logTroponin ($p<0.0001$) ile istatistiksel olarak pozitif yönde anlamlı ilişki saptandı (Tablo 4.5).

LogTroponin: Miyokard İnfarktüsü grubunda dakika ($p<0.0001$) ve logGas6 ($p=0.023$) ile istatistiksel olarak negatif yönde, loghsCRP ($p=0.0001$) ile istatistiksel olarak pozitif yönde ilişki saptandı (Tablo 4.6).

LogGas6: Miyokard İnfarktüsü grubunda dakika ($p=0.053$) ve logTroponin ($p=0.029$) ile istatistiksel olarak negatif yönde, loghsCRP ($p=0.009$) ile istatistiksel olarak pozitif yönde ilişki saptandı (Tablo 4.7).

Bir haftalık süreçte EF<50 MI ve EF50≤ MI gruplarında hsCRP, Troponin, Gas6, zaman ilişkisi

LoghsCRP: EF<50 MI ve EF50≤ MI gruplarında dakika ile loghsCRP arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.0021$). Dakika ile loghsCRP arasındaki ilişki EF 50≤ MI'da daha kuvvetlidir (Tablo 4.8).

EF<50 MI için dakika katsayısı $0.000268-0.00016=0.000108$ iken EF 50≤ MI için dakika katsayısı $=0.000268$ bulunmuştur.

LogGas6: EF<50 MI ve EF50≤ MI gruplarında LogGas6 ile loghsCRP arasında pozitif yönde anlamlı ilişki bulunmuştur ($p=0.0092$). LogGas6 ile loghsCRP arasındaki ilişki EF<50 MI' da daha kuvvetlidir (Tablo 4.9).

EF<50 MI için loggas6 ve log hsCRP katsayısı $0.01719+0.1163=0.13349$ iken EF 50≤ MI için bu deger 0.01719 bulunmuştur.

Tablo 4.1: Miyokard İnfarktüsü ve Kontrol gruplarında incelenen biyokimyasal parametrelerin ortalama $\pm$ SD, median değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları

	Hasta (n=42)	Kontrol (n=48)
Yaş (yıl)	62.43 $\pm$ 11.61	65.75 $\pm$ 7.61
Cinsiyet (E/K)	34/8	36/12
hsTnI (ng/ml)	15.30(0.01-132.90)	-
Gas6 (ng/ml)	12.38(6.85-32.62)	12.82(8.02-21.11)
hsCRP (mg/L)	7.35(1-259)**	4.06(0-109)
EF%	50(20-65)	
Total Kolesterol (mg/dl)	191.26 $\pm$ 40.418	197.36 $\pm$ 47.405
Non-HDL Kolesterol (mg/dl)	152.61 $\pm$ 38.741	147.16 $\pm$ 50.234
LDL-Kolesterol (mg/dl)	123.66 $\pm$ 34.358	112.41 $\pm$ 38.976
HDL-Kolesterol (mg/dl)	40(21-73)*	41(22-70)
Trigliserid (mg/dl)	132(48-374)**	177(50-945)
Glukoz (mg/dl)	132(97-394)	150(72-523)
Kreatinin (mg/dl)	0.92(0.68-10.8)	0.895(0.64-5.41)
WBC (10*3/ μ L)	10.3(5.9-18.5)***	7.31(3.6-12.3)
RBC (10*6/ μ L)	4.808 $\pm$ 0.508*	4.513 $\pm$ 0.646
Hgb (g/dl)	14.5(9.4-17.6)*	13.7(8.8-16.8)
Hct (%)	43(29-52)*	41.2(22-48)
MCV (fL)	88.15 $\pm$ 3.32	89.48 $\pm$ 5.33
MCH (pg)	30(27-32.5)	30.1(22.6-42.2)
MCHC (g/dl)	33.6(32.1-36)	33.6(31.1-39.7)
PLT(10*3/ μ L)	259.64 $\pm$ 68.71	244.57 $\pm$ 68.03
MPV (fL)	9.85 $\pm$ 0.95	9.91 $\pm$ 1.33
PDW (%)	16.2(15.5-17.7)	16.1(15-18.1)
RDW-CV (%)	13.3(12-17.3)	13.6(12.1-17.2)
Eosinofil (10*3/ μ L)	0.16(0-0.86)	0.15(0-0.96)
Nötrofil (10*3/ μ L)	6.97(3.5-15.92)***	4.29(1.75-9.08)
Lenfosit (10*3/ μ L)	2.15(0.4-5.3)	2.25(0.8-4.1)
Monosit (10*3/ μ L)	0.6(0.2-1.7)	0.52(0.1-1.1)
Basofil (10*3/ μ L)	0.04(0.02-0.1)	0.04(0-0.13)

***p<0.001 **p<0.01 *p<0.05

Tablo 4.2: EF<50 MI ve EF 50≤ MI ve Kontrol gruplarında incelenen biyokimyasal parametrelerin ortalama ± SD, median değerleri ve istatistiksel analiz sonuçları

	EF Grup		Kontrol (n=48)
	EF<50 MI(n=19)	EF 50 ≤ MI(n=23)	
Yaş (yıl)	65.21±9.71	60.13±12.72	65.75±7.61
Cinsiyet (E/K)	15/4	19/4	36/12
hsTnI (ng/ml)	12.27(0.01-43.93)	17.80(0.01-132.90)	-
Gas6 (ng/ml)	12.22(6.85-32.62)	12.65(9.55-17.43)	12.82(8.02-21.11)
hsCRP (mg/L)	39.42(3-259) ^{a***b**}	3.01(1-170)	4.06(0-109)
Total Kolesterol (mg/dl)	184.29±43.541	196.9±37.826	197.36±47.405
Non-HDL Kolesterol (mg/dl)	145.76±41.525	158.14±36.402	147.16±50.234
LDL-Kolesterol (mg/dl)	122.12±39.596	124.9±30.428	112.41±38.976
HDL-Kolesterol (mg/dl)	38(29-50)	36(21-73)	41(22-70)
Trigliserid (mg/dl)	108(53-224) ^{a**}	158(48-374)	177(50-945)
Glukoz (mg/dl)	134(110-285)	128(97-394)	150(72-523)
Kreatinin (mg/dl)	0.94(0.68-2.07)	0.9(0.71-10.8)	0.89(0.64-5.41)
WBC (10*3/ µL)	10.8(6.8-18.5) ^{a***}	9.2(5.9-18.3) ^{a***}	7.3(3.6-12.3)
RBC (10*6/µL)	4.623±0.567	4.961±0.406 ^{a*}	4.5138±0.646
Hgb (g/dl)	14.1(9.4-16.7)	14.7(12.1-17.6) ^{a**}	13.7(8.8-16.8)
Hct (%)	41(29-49)	44(38-52) ^{a*}	41.2(22-48)
MCV (fL)	88.042±4.047	88.252±2.681	89.438±5.338
MCH (pg)	30.2(27-32.5)	29.6(27.2-32.3)	30.1(22.6-42.2)
MCHC (g/dl)	34(32.4-35.2)	33.6(32.1-36)	33.6(31.1-39.7)
PLT (10*3/ µL)	261.95±65.228	257.74±72.867	244.57±68.034
MPV (fL)	9.911±0.734	9.813±1.125	9.912±1.336
PDW (%)	16.2(15.5-17.7)	16.1(15.5-17.1)	16.1(15-18.1)
RDW-CV (%)	13.4(12.2-17.3)	13.1(12-15.9)	13.6(12.1-17.2)
Eosinofil (10*3/ µL)	0.15(0-0.53)	0.21(0.01-0.86)	0.15(0-0.96)
Nötrofil (10*3/ µL)	7.52(4.55-15.92) ^{a***}	6.35(3.5-15.15) ^{a***}	4.29(1.75-9.08)
Lenfosit (10*3/ µL)	2.2(0.4-5.3)	2(0.7-5.2)	2.25(0.8-4.1)
Monosit (10*3/ µL)	0.6(0.2-1.7)	0.6(0.3-1.7)	0.52(0.1-1.1)
Basofil (10*3/ µL)	0.035(0.02-0.06)	0.04(0.02-0.1)	0.04(0-0.13)

***p<0.001 **p<0.01 *p<0.05 a vs kontrol b vs EF 50≤ MI

Tablo 4.3: Miyokard İnfarktüsü ve Kontrol gruplarında incelenen troponin, GAS6 ve hsCRP maximum, minimum ve maksimum/minimum oranı ortalama $\pm$ SD, median değerleri

	Hasta (n=42)	Kontrol (n=48)
hsTnI (ng/ml)	15.30(0.01-132.90)	-
hsTnI min (ng/ml)	6.14(0.01-132.90)	-
hsTnI max (ng/ml)	1655.65(0.06-66052)	-
hsTnI max/min	1805.33(1.05-50000)	-
Gas6 (ng/ml)	12.38(6.85-32.62)	12.82(8.02-21.11)
Gas6 min (ng/ml)	9.62(4.63-22.53)***	-
Gas6 max (ng/ml)	14.36(7.42-34.35)	-
Gas6 max/min	1.52(1-2.94)	-
hsCRP (mg/L)	7.35(1-259)	4.06(0-109)
hsCRP max (mg/L)	41.27(0.57-296.04)***	-
hsCRP min (mg/L)	7.35(0.41-259.32)*	-
hsCRP max/min	2.9(1-35.94)	-

***p<0.001 **p<0.01 *p<0.05

Tablo 4.4: EF<50 MI ve EF 50 $\leq$ MI ve Kontrol gruplarında incelenen troponin, GAS6 ve hsCRP maximum, minimum ve maksimum/minimum oranı ortalama $\pm$ SD, median değerleri

	EF Grup		Kontrol (n=48)
	EF<50 MI(n=19)	EF 50 $\leq$ MI(n=23)	
hsTnI (ng/ml)	12.27(0.01-43.93)	17.80(0.01-132.90)	-
hsTnI min (ng/ml)	1.80(0.01-9.06)	9.73(0.01-132.90)	-
hsTnI max (ng/ml)	57.93(0.06-500)	2975.51(0.09-66052)	-
hsTnI max/min	3451(1.29-50000)	445.79(1.05-5927.42)	-
Gas6 (ng/ml)	12.22(6.85-32.62)	12.65(9.55-17.43)	12.82(8.02-21.11)
Gas6 min (ng/ml)	9.20(4.74-22.53) a***	9.98(4.63-14.67) a**	-
Gas6 max (ng/ml)	15.33(7.93-34.35)	13.56(7.42-22.76)	-
Gas6 max/min	1.68(1-2.94)	1.39(1.01-2.27)	-
hsCRP (mg/L)	39.42(3-259)	3.01(1-170)	4.06(0-109)
hsCRP max (mg/L)	56.64(14.15-296.04) a***	14(0.57-170.18) a***	-
hsCRP min (mg/L)	16.57(3.04-259.32) a***b**	3(0.41-64.05)	-
hsCRP max/min	2.63(1-35.94)	3.46(1.19-35.36)	-

***p<0.001 **p<0.01 *p<0.05 a vs kontrol b vs EF 50 $\leq$ MI

Tablo 4.5: Bir haftalık süreçte EF bağlı düzeltme sonrası hsCRP düzeylerinin zaman, Gas6 düzeyi ve Troponin düzeyleri ile ilişkisi

Solutions for Fixed Effects						
Effect	efgrup	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
Intercept		0.01860	0.6925	39	0.03	0.9787
dakika		0.000176	0.000027	103	6.49	<.0001
loggas		0.7016	0.2673	103	2.63	0.0100
logtrop		0.1741	0.04287	103	4.06	<.0001
efgrup	1	0.9175	0.3070	103	2.99	0.0035
efgrup	2	0	.	.	.	.

Tablo 4.6: Bir haftalık süreçte EF bağlı düzeltme sonrası troponin düzeyleri ile zaman, Gas6 düzeyi ve hsCRP düzeyleri arasındaki ilişki

Solutions for Fixed Effects						
Effect	efgrup	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
Intercept		2.9452	1.2654	39	2.33	0.0252
dakika		-0.00024	0.000053	103	-4.63	<.0001
loggas		-1.1484	0.4982	103	-2.31	0.0232
loghs		0.5887	0.1472	103	4.00	0.0001
efgrup	1	0.4146	0.6076	103	0.68	0.4966
efgrup	2	0	.	.	.	.

Tablo 4.7: Bir haftalık süreçte EF bağlı düzeltme sonrası Gas6 düzeylerinin zaman, troponin düzeyleri ve hsCRP düzeyleri ile ilişkisi

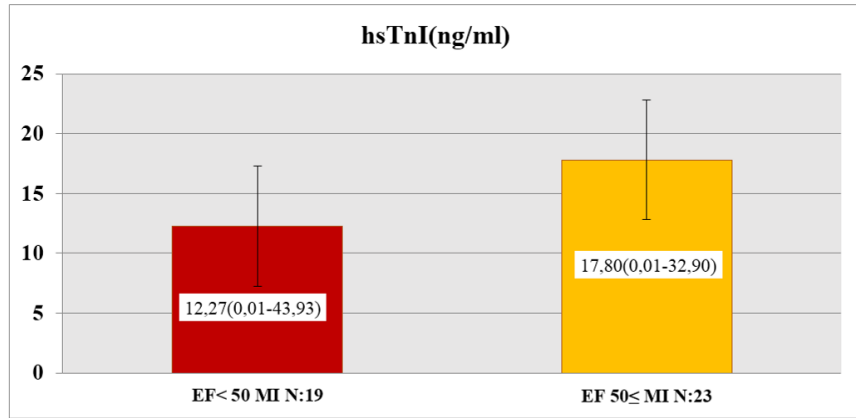
Solutions for Fixed Effects						
Effect	efgrup	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
Intercept		2.9570	0.2521	39	11.73	<.0001
dakika		-0.00002	9.107E-6	100	-1.95	0.0534
logtrop		-0.02945	0.01335	100	-2.21	0.0297
loghs		0.06481	0.02458	100	2.64	0.0097
logpon		-0.1642	0.06358	100	-2.58	0.0113
efgrup	1	-0.1109	0.09946	100	-1.12	0.2675
efgrup	2	0	.	.	.	.

Tablo 4.8: Bir haftalık süreçte EF<50 MI ve EF50≤ MI gruplarında hsCRP etkileşimi

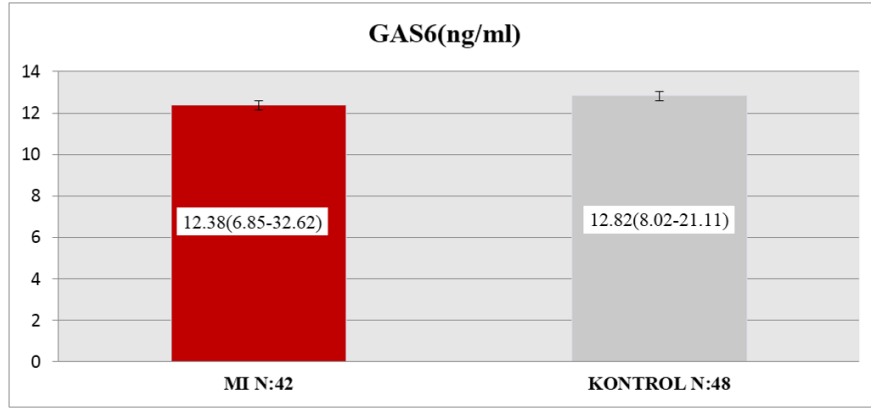
Solutions for Fixed Effects						
Effect	efgrup	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
Intercept		-0.3918	0.6865	39	-0.57	0.5715
dakika		0.000268	0.000039	102	6.82	<.0001
loggas		0.7842	0.2609	102	3.01	0.0033
logtrop		0.1684	0.04167	102	4.04	0.0001
efgrup	1	1.3905	0.3384	102	4.11	<.0001
efgrup	2	0	.	.	.	.
dakika*efgrup	1	-0.00016	0.000052	102	-3.15	0.0021
dakika*efgrup	2	0	.	.	.	.

Tablo 4.9: Bir haftalık süreçte EF<50 MI ve EF50≤ MI gruplarında Gas6 etkileşimi

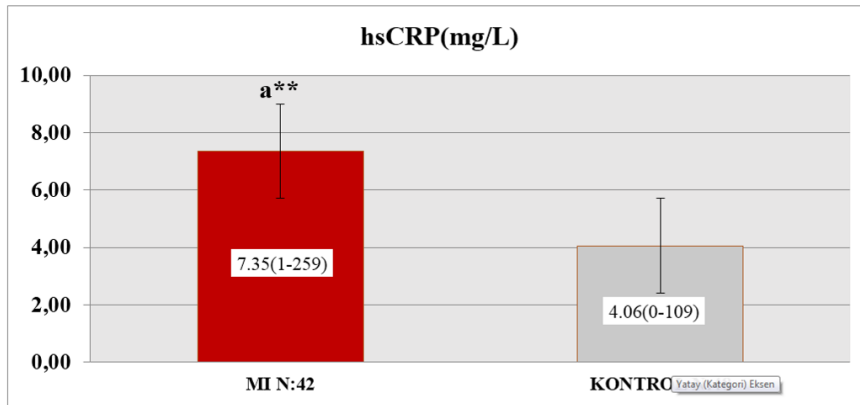
Solutions for Fixed Effects						
Effect	efgrup	Estimate	Standard Error	DF	t Value	Pr > t
Intercept		2.9798	0.2515	39	11.85	<.0001
dakika		-0.00002	8.88E-6	99	-1.77	0.0800
logtrop		-0.02811	0.01308	99	-2.15	0.0341
loghs		0.01719	0.02998	99	0.57	0.5677
logpon		-0.1426	0.06387	99	-2.23	0.0278
efgrup	1	-0.4604	0.1659	99	-2.78	0.0066
efgrup	2	0	.	.	.	.
loghs*efgrup	1	0.1163	0.04378	99	2.66	0.0092
loghs*efgrup	2	0	.	.	.	.



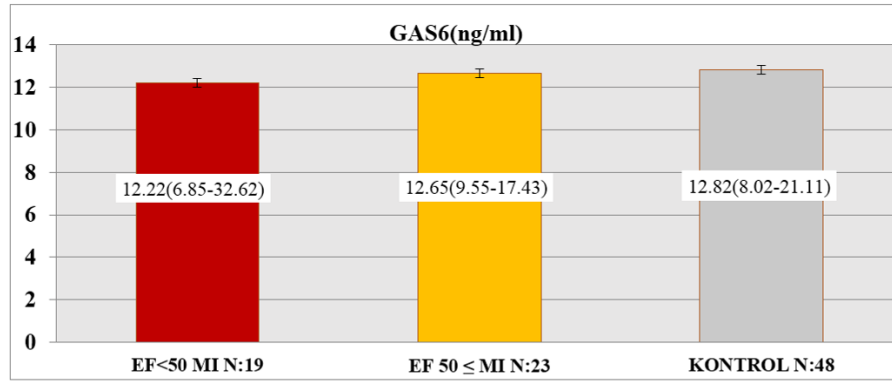
Şekil 4.1: EF <50 Miyokard İnfarktüsü, EF 50≤ Miyokard İnfarktüsü gruplarının serum hsTnI (ng/mL) düzeylerinin histogramları



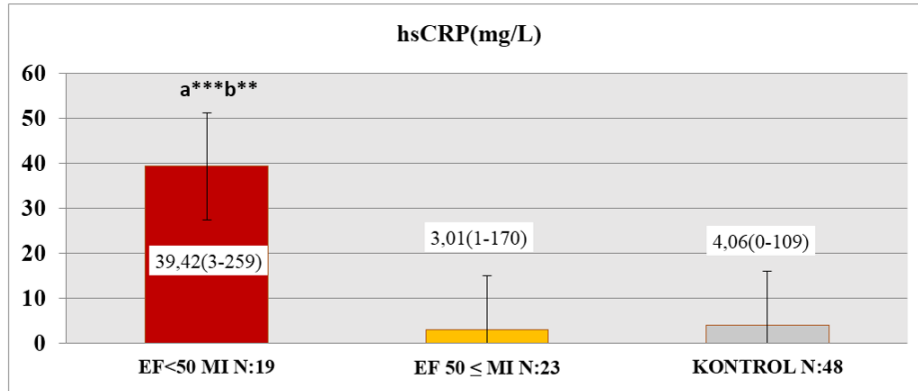
Şekil 4.2: Miyokard İnfarktüsü ve Kontrol gruplarının serum GAS6 (ng/mL) düzeylerinin histogramları (*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001 a= kontrol vs)



Şekil 4.3: Miyokard İnfarktüsü ve Kontrol gruplarının serum hsCRP (mg/L) düzeylerinin histogramları (*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001 a= kontrol vs)



Şekil 4.4: EF <50 Miyokard İnfarktüsü, EF 50≤ Miyokard İnfarktüsü, Kontrol gruplarının serum GAS 6 (ng/mL) düzeylerinin histogramları (*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001 a= kontrol vs b= EF 50≤ MI vs)



Şekil 4.5: EF <50 Miyokard İnfarktüsü, EF 50≤ Miyokard İnfarktüsü, Kontrol gruplarının serum hsCRP (mg/L) düzeylerinin histogramları (*= p<0,05 **= p<0,01 ***= p< 0,001 a= kontrol vs b= EF 50≤ MI vs)

4.1 KORELASYON BULGULARI

4.1.1 Myokard İnfarktüsü Hasta Grubu

EF (%) ile Yaş (yıl) arasında zayıf derecede negatif korelasyon bulundu. (r: -,352*, p: 0,024)

EF (%) ile Syntax arasında orta derecede negatif korelasyon bulundu. (r: -,562**, p: 0,001)

EF (%) ile hsTnI max (ng/ml) arasında zayıf derecede negatif korelasyon bulundu. (r: -,322*, p: 0,04)

EF (%) ile hsCRP (mg/L) arasında orta derecede negatif korelasyon bulundu. (r: -,514**, p: 0,001)

EF (%) ile hsTnI max/min arasında zayıf derecede negatif korelasyon bulundu.(r: -,319*, p: 0,042)

EF (%) ile Gas6 Max/min arasında zayıf derecede negatif korelasyon bulundu.(r: -,368*, p: 0,018)

EF (%) ile Trigliserid (mg/dl) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: ,359*, p: 0,029)

Syntax ile Yaş (yıl) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: ,337*, p: 0,041)

Syntax ile Glukoz (mg/dl) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: ,347*, p: 0,036)

Gas6 (ng/ml) ile hsTnI max/min arasında zayıf derecede negatif korelasyon bulundu.(r: -0,344, p: 0,054)

hsCRP (mg/L) ile WBC ($10^3/\mu\text{L}$) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: ,399*, p: 0,000)

hsCRP (mg/L) ile Nötrofil ($10^3/\mu\text{L}$) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: ,388*, p: 0,001)

hsCRP (mg/L) ile Monosit ($10^3/\mu\text{L}$) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: ,445*, p: 0,000)

4.1.2 EF <50 MI Grubu

Yaş (yıl) ile hsTnI min (ng/ml) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: 0,455, p: 0,05)

Yaş (yıl) ile Gas6 (ng/ml) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: ,635*, p: 0,011)

Yaş (yıl) ile Gas6 max (ng/ml) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: ,478*, p: 0,039)

Yaş (yıl) ile hsTnI max/min arasında zayıf derecede negatif korelasyon bulundu.(r: -,460*, p: 0,048)

hsCRP (mg/L) ile Syntax arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: 0,407, p: 0,104)

hsCRP (mg/L) ile Gas6 (ng/ml) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: 0,296, p: 0,283)

hsCRP (mg/L) ile hsTnI (ng/ml) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: 0,233, p: 0,336)

hsCRP (mg/L) ile Gas6 min (ng/ml) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu(r: ,465*, p: 0,045)

Gas6 (ng/ml) ile Syntax arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: 0,409, p: 0,146)

Gas6 (ng/ml) ile hsTnI min (ng/ml) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: ,536*, p: 0,04)

Gas6 (ng/ml) ile hsTnI max/min arasında zayıf derecede negatif korelasyon bulundu.(r: -0,492, p: 0,062)

Gas6 (ng/ml) ile WBC ($10^3/\mu\text{L}$) arasında orta derecede negatif korelasyon bulundu.(r:-,621*,p:0,013)

hsTnI (ng/ml) ile Gas6 min (ng/ml) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: 0,417, p: 0,075)

hsTnI (ng/ml) ile Gas6 max (ng/ml) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: ,586**, p: 0,008)

Syntax ile Glukoz (mg/dl) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu.(r:,516*, p:0,034)

HDL-Kolesterol (mg/dl) ile Gas6 max/min arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu.(r:,527*, p:0,030)

Trigliserid (mg/dl) ile Gas6 max (ng/ml) arasında orta derecede negatif korelasyon bulundu.(r:-,546*, p:0,023)

Kreatinin (mg/dl) ile Gas6 max (ng/ml) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu.(r:,504*, p:0,028)

Kreatinin (mg/dl) ile Gas6 max/min arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu.(r:,567*, p:0,011)

4.1.3 EF $50 \leq$ MI Grubu

Yaş (yıl) ile WBC ($10^3/\mu\text{L}$) arasında zayıf derecede negatif korelasyon bulundu.(r:-,437*, p:0,037)

EF (%) ile Syntax arasında zayıf derecede negatif korelasyon bulundu.(r: - ,480*, p: 0,038)

EF (%) ile hsTnI max (ng/ml) arasında zayıf derecede negatif korelasyon bulundu.(r: -,484*, p: 0,023)

EF (%) ile hsTnI max/min arasında zayıf derecede negatif korelasyon bulundu.(r: -0,335, p: 0,127)

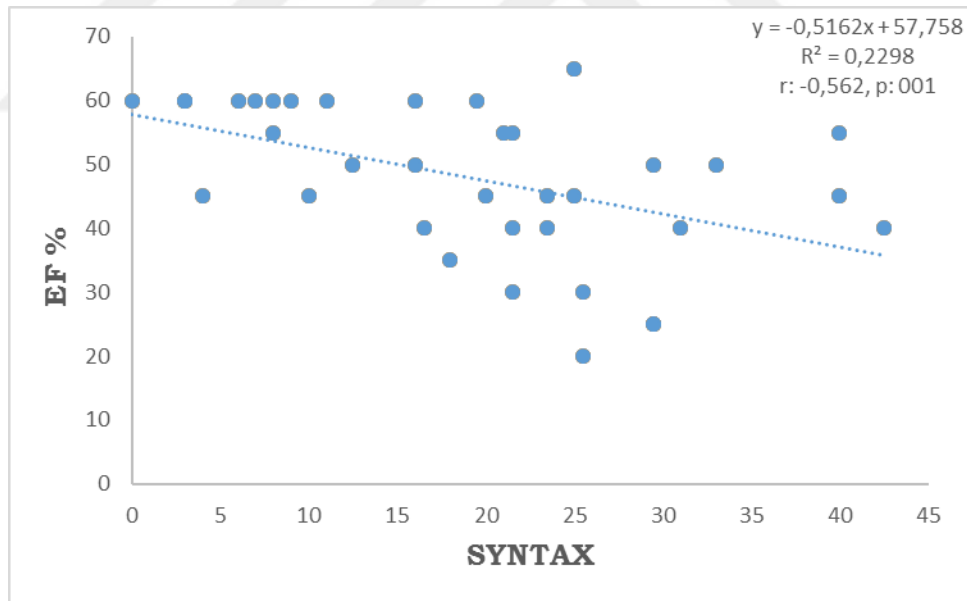
hsTnI (ng/ml) ile Gas6 (ng/ml) arasında zayıf derecede negatif korelasyon bulundu.(r: -0,480, p: 0,051)

hsCRP (mg/L) ile Gas6 min (ng/ml) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r: 0,339, p: 0,122)

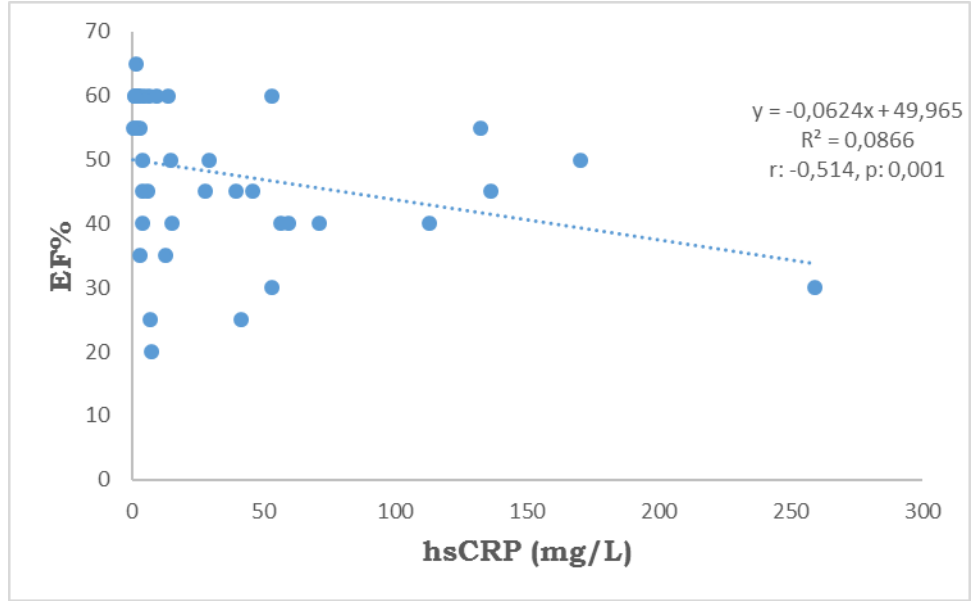
Total Kolesterol (mg/dl) ile Gas6 min (ng/ml) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu.(r:435*, p:0,049)

Kreatinin (mg/dl) ile Gas6 (ng/ml) arasında orta derecede pozitif korelasyon bulundu.(r:,557*, p:0,020)

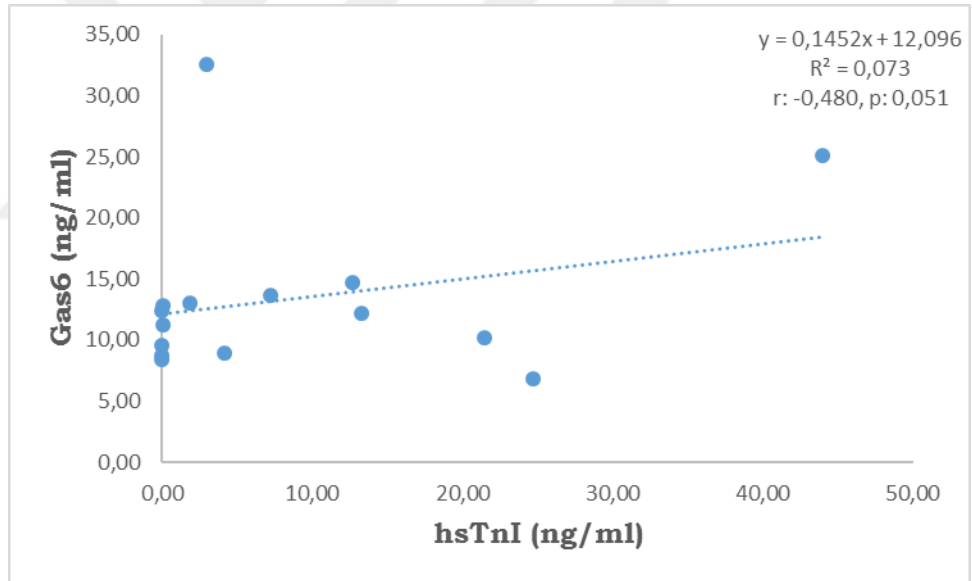
Monosit ($10^3/\mu\text{L}$) ile Gas6 (ng/ml) arasında zayıf derecede pozitif korelasyon bulundu. ($r: 0,495^*$, $p: 0,043$)



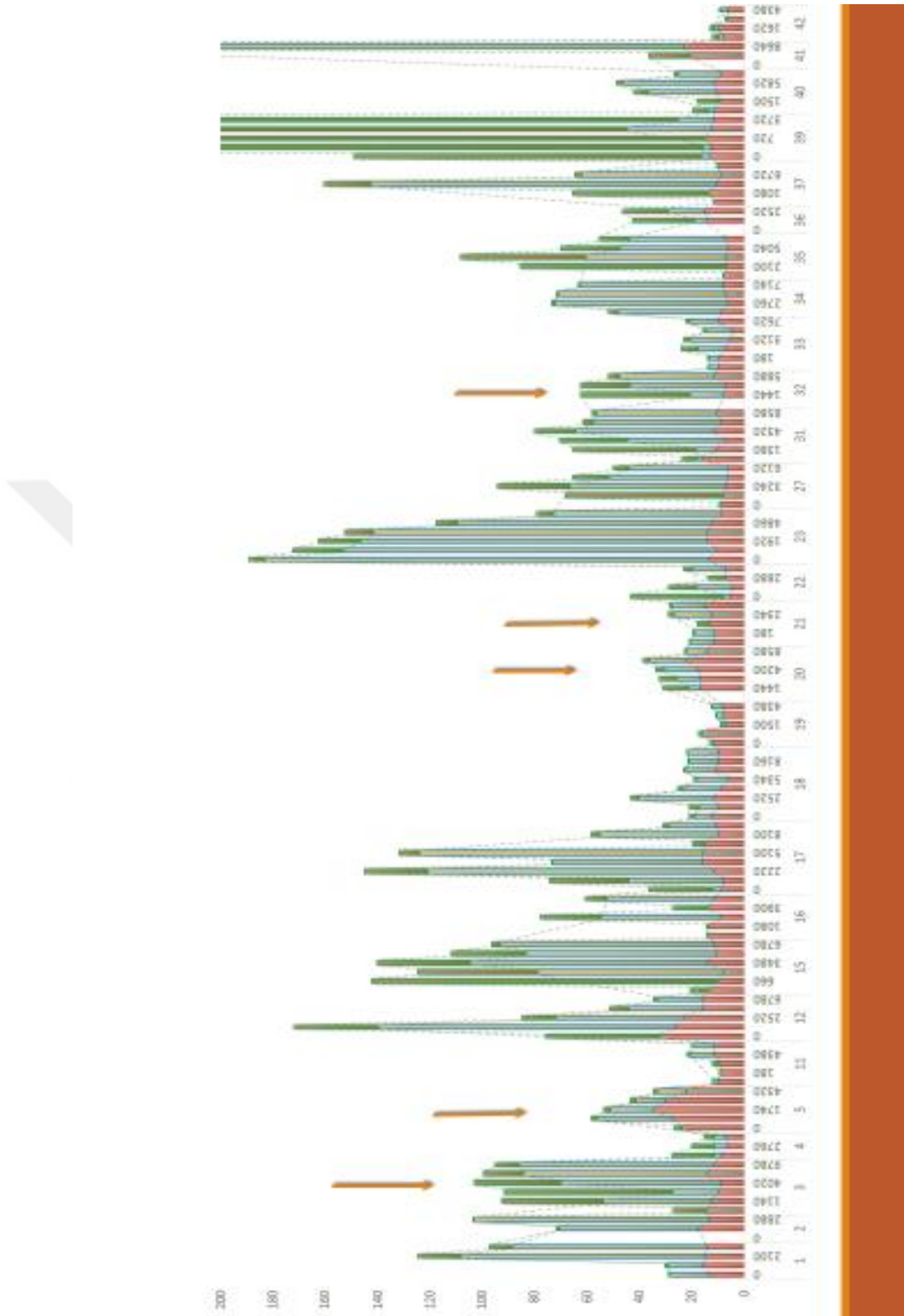
Şekil 4.6: Miyokard İnfarktüsu grubunda EF (%) ile syntax skoru arasındaki negatif ilişki



Şekil 4.7: Miyokard İnfarktüsü grubunda EF (%) ile hsCRP (mg/L) arasındaki negatif ilişki



Şekil 4.8: EF 50≤ Miyokard İnfarktüsü grubunda Gas6 (ng/ml) ve hsTnI (ng/ml) arasındaki negatif ilişki



Şekil 4.9: MI hasta grubunun bir haftalık takipte Gas6-hsCRP-hsTnI ilişkisi (kırmızı:Gas6, mavi: hsCRP, yeşil:hsTnI)

TARTIŞMA ve SONUÇ

5.1 TARTIŞMA

Koroner kalp hastalığının patolojik temeli ateroskleroz olup (131); ateroskleroz tipik olarak köpük hücresi ve lipid birikimi, fibrozis, kireçlenme, düz kas hücresi proliferasyonu, iltihaplanma, neovaskülarizasyon, nekroz, kanama ve ödem dahil olmak üzere çeşitli histopatolojik değişiklikleri gösterebilen görünür yerleşmiş plaklarla ilgilidir (27). Kardiyovasküler hastalık, gelişmiş ülkelerde yüksek prevalansa sahip bir hastalık olup gelişmekte olan ülkelere de prevalansı hızla artmaktadır. KAH 40 yaş ve sonrası ölüm nedenlerinin başında gelmekte, stabil anjina, Miyokard İnfarktüsü ve kararsız anjinayı kapsamaktadır. Akut Miyokard İnfarktüsü (AMI) ise dünya çapında ilk ölüm nedeni (1) olup küresel ölçekte morbidite, hastaneye yatış ve mortalitenin en yaygın nedenlerinden biridir (2).

AMI sonrası kardiyak onarımın birkaç aşamadan oluştuğu görülür; enflamatuvar faz- proliferatif faz ve maturasyon fazı (3). 3 ya da 4 gün kadar süren enflamatuvar fazda kardiyomiyosit ölümü, nötrofil, makrofaj, enflamatuvar sitokinlerde artış görülürken, proliferatif fazda antienflamatuvar hücreler çoğalır, miyofibroblastlar artar, kollajen sentezi, skar doku oluşumu ve neovaskülarizasyon meydana gelir. Proliferatif faz 10-14 güne kadar devam eder. Sonrasında başlayan maturasyon fazında hücre dışı matriks (ECM) elemanlarının çapraz bağlanması ve miyofibroblastların sessizliği ile karakterize edilen olgunlaşma evresi başlar. Bağışıklık sistemi hücreleri, kalp onarımının tüm aşamalarında miyokardda

bulunur. Birçok hücrel popölasyonun hem enflamatuvar hem de antienflamatuvar alt grupları kapsadığı gösterilmiştir (39). Reperfüzyon sağlanması ile bu evrelerin gelişimi engellenemez (4).

Gas6 proteini hücrel homeostazda görev alan ayrıca lökosit sekestrasyonu ve göçünde, trombosit agregasyonunda ve hematopoezde, proliferasyonda, apoptozda ve fagositozda rol alan; yaralanma, iltihaplanma ve onarım koşulları ile ilişkili (6) bir proteindir ve hem enflamatuvar hem de anti-enflamatuvar etkiler gösterir (7). Aterosklerozda görev aldığı hem insan hem hayvan çalışmalarıyla gösterilmiştir (6).

Miyokard İnfarktüsü ile ilgili yapılmış çalışmalarda hsTnI ve hsCRP'nin süreçteki rolü gösterilmiş olup; Gas6'nın Miyokard İnfarktüsü sonrası reperfüzyon sürecinde aldığı rol net değildir. Literatürde Miyokard İnfarktüsü hastalarında Gas6'nın anjio sonrası reperfüzyon sürecine etkisine dakika bazlı ışık tutacak çalışmaya rastlanmamıştır. Yapılmış çalışmalar genellikle kesitsel, hasta kontrol karşılaştırması şeklindedir. Miyokard İnfarktüsü ise dinamik bir süreçtir ve hastadan hastaya bile değişim göstermektedir. Çalışmamızda Miyokard İnfarktüsünün dinamik olarak takip edilmesi, hasta grubunun EF alt gruplara ayrılarak enfarktüs boyutu ve enflamasyon seviyesi arasındaki ilişkinin araştırılması diğer çalışmalardan farklı yanıdır.

Çalışmamızda Miyokard İnfarktüsü hastalarında anjio sonrası kan örnekleri olarak; hastaların semptom başlangıç süresini, hastaneye geliş sürelerinden kaynaklanan farklılıkları ortadan kaldırarak reperfüzyona alınış sürelerini standardize ettik. Miyosit nekrozu açısından hsTnI, enflamasyon açısından hsCRP referans kabul ederek Gas6 sonuçları ile karşılaştırdık. Birinci olarak; kesitsel olarak hastaların anjio sonrası ilk kan örneklerinde Gas6 ve hsCRP çalışıp kontrol grubu ile karşılaştırdık. Hasta grubu EF<50 ve EF 50≤ olmak üzere alt gruba daha ayırarak kontrol grubu ile karşılaştırdık. İkinci olarak dinamik olarak Miyokard İnfarktüsü nedeniyle anjio uygulanmış hastalarda bir haftalık takip eden süreçte Gas6, hsTnI ve hsCRP düzeylerini tespit ettik ve dakika bazlı dinamik değişimi görmeyi amaçladık. Hasta grubunu EF<50 ve EF 50≤ olmak üzere alt gruba daha ayırarak, EF alt gruplar açısından enfarktüs boyutu ve enflamasyonun etkisinin değişeceğini varsayarak, Gas6, hsTnI ve hsCRP arasındaki ilişkiyi

inceledik. Gas6 ve hsCRP için bir haftalık süreçteki maximum ve minimum değerlerini tespit edip, maximum/minimum değerinden max/min oran değeri tespit edip korelasyonlarını inceledik. Hasta grubumuzu EF alt gruba ayırırken, ESC (Avrupa Kardiyoloji Derneği) Kılavuzu korunmuş ejeksiyon fraksiyonu alt sınırı olarak kabul edilen 50 değerini kullandık (132).

Çalışmamıza 42 Miyokard Enfarktüsü hastası ve 48 kontrol aldık. Miyokard İnfarktüsü grubunun % 35.7'si inferior MI, % 33.3'si non-ST MI, % 28.5'i anterio- septal MI, % 2.4'ü anterolateral MI idi. Hasta popülasyonumuzun yaş ortalaması 62 olup; % 77.8 'i erkek, % 22.2'si kadın idi ve yapılmış çalışmalarla uyumluydu (133). MI tanısı acile başvuru sırasında, semptom, EKG ve troponin yüksekliği ile konmuş olup; hasta grubumuz MI tanısı ile anjioya alınan hastalardan oluşmaktadır. Gas6 ve K vitamini ilişkisi nedeniyle, K vitamini antagonisti kullanan hastalar çalışmaya dahil edilmemiştir.

Literatürde Gas6 ile yapılmış çalışmalar farklı sonuçlar göstermektedir. Borgel ve ark. Çalışmasında (134) ST-NSTMI , stabil anjina ve kontrol hastalarında bakılan plazma Gas6 seviyeleri, bizim çalışmamızla uyumlu olarak gruplar arasında istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Yine aterosklerotik koroner plak mevcut olup olmamasına, statin kullanılıp kullanılmamasına, MI'ın ST elevasyonlu olup olmamasına göre değerlendirildiğinde plazma Gas6 seviyeleri anlamlı farklılık göstermemiştir. Gas6'nın koroner hastalığın derecesi ile ilişkisiz bulunması hayvan ve hücre kültürlerinde yapılan deneylerdeki gibi, Gas6'nın plak içinde artmış olsa bile, bu parakrin faktörünün aşırı ifadesinin kanda saptanamayabileceğine bağlanmıştır.

Caldentey ve ark.'nın (17) 227 ST segment elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü hastası ve 20 kontrole yaptığı çalışmada serum Gas6 seviyeleri kabul sırasında MI hastalarında kontrole kıyasla düşük bulunmuştur. Gas6 seviyesi MI'ı takip eden birinci ve yedinci günde anlamlı değişiklik göstermemiş olup altıncı ayda artarken, BNP ve infarkt alanı ile ilişkili bulunmamıştır. CRP seviyeleri 1. Ve 7. Günde kontrolden anlamlı yüksek olup, 6. Ayda kontrole yaklaşmıştır. Gas6 seviyeleri, kalp yetmezliği veya sol ventrikül yeniden şekillenmesi bakılan kişiler arasında farklı bulunmamıştır. Gas6 seviyelerinin enfarktüs boyutu ile veya LV

fonksiyonunun parametreleri veya LV hacimlerindeki değişiklikler ile ilişkili olmaması LV yeniden modellemede dolaşımdaki Gas6'nın sistemik etkilerinin olmadığı ile ilişkilendirilmiştir. Düşük Gas6 seviyesinin yüksek kardiyovasküler olay riskini yansıttığı düşünülmüştür. Bu çalışmada bizim çalışmamızdan farklı olarak Gas6; MI kabul sırasında, MI sonrası 1. Günde, 7. günde ve altıncı ayda bakılmıştır. Bizim çalışmamızda Gas6 anjio sonrası bakılarak reperfüzyon süreci değerlendirilmeye çalışılmış, takip eden bir hafta süresince günlük ölçümle değerlendirilmiştir. Hasta ve kontrol grubu arasında Gas6 seviyesi farklılık göstermemiştir. Hasta sayılarındaki farklılık bunda rol oynamış olabilir. İkinci olarak zamana bağlı bakıldığında bu çalışmada MI sonrası Gas6 birinci ve yedinci günde anlamlı değişiklik göstermemiş, bizde ise takip eden bir haftalık süreçte Gas6 zamana bağlı olarak ve troponin düzeyi ile de negatif yönde ilişki göstermiştir. hsCRP hasta grubumuzda kontrole göre yüksek çıkmış olup, Gas6 ve hsTnI ile de pozitif yönde ilişki göstermiştir. Gas6'nın troponin ile negatif yönde ilişkisi, remodelling sürecindeki koruyucu rolünü, hsCRP ile pozitif yönde ilişkisi MI sonrası enflamatuvar süreçteki rolünü pekiştirmiş olabilir.

Jiang (135) ve meslektaşlarının yaptığı çalışmada, Gas6 seviyelerinin akut koroner sendrom (stabil ve unstabil anjina, MI) olan 80 hastada sağlıklı kontrol grubuna göre önemli ölçüde daha düşük olduğu ve hastalığın ciddiyeti arttıkça Gas6 ekspresyonunun arttığı, kontrole göre anlamlı düşük kalmaya devam ettiği bulunmuştur. Akut koroner sendromlu hastalarda Gas6 plazma konsantrasyonu ve hastalığın derecesi arasında anlamlı korelasyon gösterilmiştir.

Lee ve ark. (136) koroner arter baypass greftlemesi yapılan hastalarda Gas6 çalışmışlar ve kontrollere kıyasla daha düşük plazma Gas6 seviyeleri bulmuşlardır. Plazma Gas6 seviyeleri açlık glikozu ve endotel disfonksiyon belirteçleri ile negatif korelasyon göstermiştir. Yine Lee ve arkadaşları (137), koroner arter bypass greftleme (CABG) uygulanan 19 hastada, sol internal meme arter dokusunda (LIMA) Gas6 ekspresyonunun aort dokusundan önemli ölçüde daha yüksek olduğunu göstermiştir. Plazma Gas6 da bu seviyelerle pozitif korelasyonlu bulunmuştur. Aorta kıyasla LIMA'da Gas6'nın daha yüksek ekspresyonunun, LIMA'da diğer arterlere göre daha az sıklıkta görülen aterosklerotik olaylarla açıklandığı düşünülmüştür.

Gas6 seviyeleri ile KAH arasında yakın ilişki olduğu yapılmış diğer çalışmalarla da gösterilmiştir. Zhao ve ark. yaptığı (138) 225 koroner kalp hastası ve 102 kontrol çalışmasında, koroner kalp hastalarında serum Gas6, sAXL ve Testosteron düzeyleri kontrole kıyasla anlamlı düşük çıkıp, hsCRP düzeyleri anlamlı olarak kontrolden yüksek bulunmuştur. Yaşa bağlı düzeltme sonrası da Gas6 düzeyleri sAXL ve Testosteron ile korele bulunmuştur. Multivaryant analizde ise Gas6 ve hsCRP koroner kalp hastalığı prediktörü olarak gösterilmiştir. Bizim çalışmamızda bazal Gas6 seviyeleri hasta ve kontrol grubu arasında istatistiksel olarak farklı bulunmamış, EF MI grupları arasında da Gas6 açısından istatistiksel fark çıkmamıştır. Bu sonucu; Gas6'nın anjio tedavisi sonrası lokal salınımının sistemik dolaşımında tespit edilecek düzeyde olmamasına bağlıyoruz. Anjio sonrası takip eden bir haftalık süreçte Gas6 düzeyi hsCRP ile pozitif yönde ilişki göstermiş olup bu ilişki EF'si düşük grupta belirgin bulunmuştur. Bu sonuçlar EF düşük grupta Gas6' nın enflamatuvar etkisinin ön planda olmasıyla açıklanabilir.

Atheroskleroz açısından değerlendirildiğinde fare modellerinde yapılmış çalışmalar, Gas6' nın ateroskleroz gelişimi üzerinde zararlı etkisi olduğunu göstermiştir. İnsan karotis endarterektomi örneklerinde yapılmış bir Gas6 ekspresyonu çalışmasında (139), Gas6' nın VSMC tarafından insan aterosklerozunun tüm aşamalarında eksprese edildiği, ancak normal damar duvarında tespit edilmediği ortaya çıkarılmıştır. Plakların analizi, Gas6 salgılanmasının komplike olmayan plaklarda komplike plaklardakinden belirgin şekilde daha yüksek olduğunu, bu da Gas6' nın aterosklerozdaki koruyucu rolünü göstermiştir. Gas6' nın insan aterosklerotik plaklarında TGF- β tarafından uyarıldıktan sonra VSMC tarafından salgılandığı ve plak komplikasyonu ile Gas6 salgılanmasının azaldığı sonucuna varılmıştır. Düşük Gas6' nın kardiyovasküler risk faktörlerinin varlığıyla ilişkili olduğu görülmüştür ve birçok araştırmacı, kardiyovasküler olayların bir prediktörü olarak rol oynayabileceğini öne sürmüştür (17).

C-reaktif proteinin (CRP) gelecekteki kardiyovasküler olaylar için prognostik önemi bilinmektedir (111). Araştırmalar, CRP' nin gelecekteki kardiyovasküler olaylar tahmini için bir risk belirteci olduğunu göstermiştir (19). Yine aterosklerotik plaklarda da özellikle kararsız plaklarda Crp' nin

artmış üretimi gösterilmiştir (20). Yüksek bazal hsCRP seviyeleri, Miyokard İnfarktüsü olan hastalarda koroner aterosklerozun varlığı, ciddiyeti ve prognozu ile ilişkilidir (140) (141) (142) (143) (144).

Literatürde Gas6 ve hsCRP' nin beraber bakıldığı az sayıda çalışma mevcuttur. Liu' nun yaptığı çalışmada KAH' lı hastalarda kontrole göre yüksek Gas6 seviyeleri bulunmuş, yine Gas6 hsCRP ile korelasyon göstermiştir. Fakat KAH varlığı, şiddeti ve Gas6 arasında ilişki gösterilememiştir (18). Çalışmamızda MI hastalarında birinci olarak baktığımızda EF' si düşük grupta Gas6 ve hsCRP ' de pozitif korelasyon bulunmuş olup; ikinci olarak takip eden bir haftalık süreçte baktığımızda Gas6 ve hsCRP arasında pozitif olarak anlamlı ilişki devam etmiştir. Bunun nedeni MI hastalarında doku onarımı ve enflamasyonun; proliferatif faz boyunca devam eden bir süreç olması olabilir.

Amanvermez ve ark. (145) Çalışmasında 70 ACS hastasında 20 kontrole göre yüksek hsCRP bulunmuş, kararsız anjina hastalarında hsTnI ile korele bulunmuştur. Sanchez ve ark. (146) Çalışmasında 42 STMI, 35 NSTMI, 33 kararsız anjina hastasında ilk 48 saat 6 saatte bir CRP, Troponin I; taburcu olana kadar her gün CRP ölçülmüştür. Başlangıç CRP gruplar arasında aynı iken, pik düzeyleri farklılık göstermiştir. Maksimum CRP seviyesinin başvurdan 48 saat sonra görülmüştür ve miyokard hasarı (TnI) derecesinden etkilendiği bulunmuştur. Koç ve ark. (147) tarafından stabil anjinası olan 124 hastada yapılmış bir çalışmada 24 saat içinde 6 saatlik aralıklarla bakılan hsCRP; koroner arter hastalığı şiddeti (normal,hafif KAH,şiddetli KAH) daha yüksek olan grupta artmış bulunmuştur. Abrantes (148) tarafından 136 hastayla yapılan bypass ilişkili miyokardiyal revaskülarizasyon çalışmasında hastalardan operasyon öncesi ve operasyon sonrası 6, 12, 24, 36, 48 ve 72. saatlerde kan alınmış ve hsCRP bakılmıştır. Postoperatif dönemde elde edilen hs-CRP değerlerinde preoperatif döneme göre anlamlı artış olduğu görülmüştür. Kullanılan miyokardiyal revaskülarizasyon tekniğine göre farklılık gözlenmemiş olup pre-op dönemden post-op döneme kadar enflamatuvar süreçte artış olduğu sonucuna varılmıştır. Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak anjio öncesi kan alınmamış olup, anjio sonrası takip eden örneklerdeki zamana bağlı artış istatistiksel olarak benzer bulunmuştur.

Çalışmamızda bazal Gas6 seviyeleri hasta ve kontrol grubu arasında farklı bulunmamış, EF MI grupları arasında da Gas6 açısından fark çıkmamıştır. Bu sonucu; Gas6' nın lokal faktör olarak etki gösterebileceğine ya da anjio tedavisi sonrası lokal salınımın sistemik dolaşımında tespit edilecek düzeyde olmamasına bağlıyoruz. Gas6 maximum ve minimum değerlerine baktığımızda; Gas6 maximum değeri kontrole göre yükselmiş fakat istatistiksel anlamlılık göstermemiştir. Gas6 minimum değeri kontrole göre anlamlı düşük saptanmıştır. EF alt gruplar açısından bakıldığında da Gas6 minimum değeri her iki EF alt grupta kontrole göre anlamlı düşük saptanmıştır. Bu da Gas6' nın MI hastalarında kontrole göre düşük bulunduğu çalışmalarla benzer gözükmemektedir.

hsCRP seviyeleri Miyokard İnfarktüsü grubunda anjio sonrası ilk numunelerinde kontrole göre yüksek bulunmuş olup, EF<50 MI grubunda hsCRP ve Gas6 arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Anjio sonrası takip eden bir haftalık süreçte Gas6 düzeyi dakika ve troponin ile negatif yönde, hsCRP ile pozitif yönde ilişki göstermiştir. Gas6 ve hsCRP arasındaki pozitif ilişkinin EF' si düşük grupta belirgin olduğu bulunmuştur. Bu da Gas6' nın enflamatuvar etkilerini gösteren çalışmalarla benzerlik göstermekte olup, MI hastalarında reperfüzyon sonrası bile devam eden enflamasyon sürecine yol gösterici olabilir. hsCRP takip eden bir haftalık sürece bağlı olarak incelendiğinde; reperfüzyon sonrası pozitif yönde artış göstermiştir. Bu pozitif ilişki EF' si yüksek grupta belirgin olup bazal CRP yüksekliği ise EF'si düşük grupta belirgindir. Reperfüzyonun başlarında düşük kardiyak fonksiyonlu hastalarda görülen enflamatuvar yanıt, zaman geçtikçe kardiyak fonksiyonları yeterli grupta belirgin hale gelmiştir .Yine sürece bağlı olarak hsCRP; troponin değerleri ile de pozitif yönde ilişki göstermiştir. Troponin ve hsCRP' nin pozitif yönde ilişkisi, miyosit hasarı süreci ve enflamatuvar yanıtın birbirlerine bağlı süreçler olduğunu pekiştirmiştir.

Gas6 ile yapılmış çalışmalarda farklı sonuçların ortaya çıkması; farklı fizyolojik ve patolojik durumlara sahip hasta popülasyonu ile çalışılmasından kaynaklanıyor olabilir. Hasta grubunun daha fazla sayıda olduğu, hasta popülasyonunun daha farklı grupları da içerdiği çalışmalar, altta yatan ilişkileri göstermek açısından daha faydalı olabilir.

5.2 SONUÇ

Miyokard İnfarktüsü hastalarında lökosit sekestrasyonu ve göçünde, trombosit agregasyonunda ve hematopoezde, proliferasyonda, apoptozda ve fagositozda rol oynayan, yaralanma, iltihaplanma ve onarım koşulları ile ilişkili, enflamatuvar ve antienflamatuvar etkileri bulunan, ateroskleroz patogenezinde rol aldığı gösterilen Gas6 proteini ile Miyokard İnfarktüsü patogenezinde yer alan enflamasyon süreci göstergesi hsCRP proteini arasındaki ilişkiyi görmeyi amaçladık.

Ölçümler birinci olarak anjio sonrası alınan ilk kan örneği ve ikinci olarak 1 haftalık takipte her gün alınan kan örneklerinde yapıldı. Anjio sonrası örnekler başlangıç noktası olarak alınıp, hastaların semptom, hastaneye başvuru ve anjioya alınış süreleri standardize edilmeye çalışıldı. Anjio sonrası reperfüzyon sürecindeki enflamatuvar sisteme ışık tutulmaya çalışıldı.

Birinci olarak hasta ve kontrol grubumuzda yaş, cinsiyet, kreatinin, Gas6 açısından istatistiksel farklılık saptanmadı. Gas6 maximum değeri kontrole göre anlamlı yükseklik ve düşüklik göstermemiş olup, Gas6 minimum değeri hasta grubunda EF alt gruplar açısından bakılınca da kontrole göre anlamlı düşük bulundu. hsCRP anjio sonrası ilk alınan kan örneklerinde kontrol grubuna göre istatistiksel anlamlı olarak yüksek bulundu ($p=0.009$). Bu yükseklik özellikle EF' si düşük grup ve kontrol grubu arasında belirgindi ($p=0.000$).

İkinci olarak bir haftalık takipte; hsCRP' de sürece bağlı olarak dakika, Gas6 ve Troponin ile de pozitif yönde anlamlılık devam etti. hsCRP ve dakika arasındaki ilişki EF' si yüksek grupta belirgin iken, hsCRP ve Gas6 arasındaki ilişki EF' si düşük grupta belirgindi. hsTnI dakika ve Gas6 ile negatif yönde ilişki gösterdi. Gas6 ve dakika arasında negatif yönde ilişki saptandı.

Enflamasyonun kabul edilir göstergesi olan hsCRP ve Gas6 arasında zamana bağlı olarak devam eden pozitif yönde ilişki, Gas6' nın enflamatuvar süreçteki rolünü; Troponin ve hsCRP' nin pozitif yönde ilişkisi, miyosit hasarı süreci ve enflamatuvar yanıtın birbirlerine bağlı süreçler olduğunu,

Troponinin Gas6 ile zamana bağlı negatif yönde ilişkisi remodelling sürecindeki koruyucu rolünü gösteriyor olabilir. Gas6' nın negatif ve pozitif yönde değişen ilişkileri remodelling sürecinde artış ve azalış şeklinde devam eden dinamik değişim gösterdiğini düşündürmüştür.

Gas6 sisteminin Miyokard İnfarktüsü' nü takiben enflamasyon ve miyokardiyal iyileşmedeki rolünü karakterize etmek ve Gas6-TAM inhibitörlerinin yeni bir terapötik hedef olup olamayacağını aydınlatmak için daha fazla sayıda çalışmaya ihtiyaç vardır.



Kaynaklar

1. Arregoces FE, et al. Relation between ultra-sensitive C-reactive protein, diabetes and periodontal disease in patients with and without myocardial infarction. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*, 2014, 58.4: 362-368.
2. Anderson JL, Morrow, DA. Acute myocardial infarction. *New England Journal of Medicine*, 2017, 376.21: 2053-2064.
3. Weil BR, Neelamegham S. Selectins and immune cells in acute myocardial infarction and post-infarction ventricular remodeling: pathophysiology and novel treatments. *Frontiers in immunology*, 2019, 10: 300.
4. Boydak B. Akut miyokard infarktüsü ve anstabil angina pectoris. *Sted*, 2001, 10.10: 378.
5. Manfioletti G, et al. The protein encoded by a growth arrest-specific gene (gas6) is a new member of the vitamin K-dependent proteins related to protein S, a negative coregulator in the blood coagulation cascade. *Molecular and cellular biology*,.
6. Laurance S, Lemarié CA, Blostein MD. Growth arrest-specific gene 6 (gas6) and vascular hemostasis. *Advances in nutrition*, 2012, 3.2: 196-203.
7. Shao W-H, et al. A protective role of Mer receptor tyrosine kinase in nephrotoxic serum-induced nephritis. *Clinical immunology*, 2010, 136.2: 236-244.
8. Tjwa M, et al. Gas6 promotes inflammation by enhancing interactions between endothelial cells, platelets, and leukocytes. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2008, 111.8: 4096-4105.

9. Robins RS, et al. Vascular Gas6 contributes to thrombogenesis and promotes tissue factor up-regulation after vessel injury in mice. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2013, 121.4: 692-699.
10. Rothlin CV, et al. TAM receptors are pleiotropic inhibitors of the innate immune response. *Cell*, 2007, 131.6: 1124-1136.
11. Vandivier RW, Henson PM, Douglas IS. Burying the dead: the impact of failed apoptotic cell removal (efferocytosis) on chronic inflammatory lung disease. *Chest*, 2006, 129.6: 1673-1682.
12. Clauser S, et al. Increased secretion of Gas6 by smooth muscle cells in human atherosclerotic carotid plaques. *Thrombosis and haemostasis*, 2012, 107.01: 140-149.
13. Giangola MD, et al. Growth arrest-specific protein 6 protects against renal ischemia-reperfusion injury. *journal of surgical research*, 2015, 199.2: 572-579.
14. Llacuna L, et al. Growth arrest-specific protein 6 is hepatoprotective against murine ischemia/reperfusion injury. *Hepatology*, 2010, 52.4: 1371-1379.
15. Uehara S, et al. Plasma concentrations of growth arrest-specific protein 6 and protein S in patients with acute pancreatitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 2009, 24.9: 1567-1573.
16. Lutgens E, et al. Genetic loss of Gas6 induces plaque stability in experimental atherosclerosis. *The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland*, 2008, 216.1: 55-63.
17. Caldentey G, et al. Serum levels of Growth Arrest-Specific 6 protein and soluble AXL in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2019, 8.8: 708-716.
18. Liu H, et al. Association of circulating growth differentiation factor-15, Krüppel-like factor 4 and growth arrest-specific 6 with coronary artery disease. *Clinica Chimica Acta*, 2019, 495: 630-636.

19. Rifai N. C-reactive protein and coronary heart disease. *Cardiovascular toxicology*, 2001, 1.2: 153-157.
20. Ishikawa T, et al. Involvement of C-reactive protein obtained by directional coronary atherectomy in plaque instability and developing restenosis in patients with stable or unstable angina pectoris. *The American journal of cardiology*, 2003, 91.3:.
21. Ortolani P, et al. Predictive value of high sensitivity C-reactive protein in patients with ST-elevation myocardial infarction treated with percutaneous coronary intervention. *European heart journal*, 2008, 29.10: 1241-1249.
22. Hansson GK, Robertson A-KL, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, 2006, 1: 297-329.
23. Heidenreich PA, et al. Forecasting the future of cardiovascular disease in the United States: a policy statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2011, 123.8: 933-944.
24. Li B, et al. Inflammation: a novel therapeutic target/direction in atherosclerosis. *Current pharmaceutical design*, 2017, 23.8: 1216-1227.
25. Zengin H. Ateroskleroz patogenezi. *Journal of experimental and clinical medicine*, 2012, 29.3s: 101-106.
26. Badimon L, Padró T, Vilahur G. Atherosclerosis, platelets and thrombosis in acute ischaemic heart disease. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care*, 2012, 1.1: 60-74.
27. Zhang Y, et al. Plasma protein insudation as an index of early coronary atherogenesis. *The American journal of pathology*, 1993, 143.2: 496.
28. Fuster V, et al. Atherothrombosis and high-risk plaque: part I: evolving concepts. *Journal of the American College of Cardiology*, 2005, 46.6: 937-954.

29. Yusuf S, et al. Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study. *The Lancet*, 2004, 364.9438: 937-952.
30. Onat A, et al. *TEKHARF 2017-Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük*. İstanbul: Logos Yayıncılık, 2017.
31. Hyun KK, et al. The effect of socioeconomic disadvantage on prescription of guideline-recommended medications for patients with acute coronary syndrome: systematic review and meta-analysis. *International Journal for Equity in Health*, 2017, 16.1: 1.
32. Edward Moran A, et al. Temporal Trends in ischemic heart disease mortality in 21 world regions, 1980-2010: The Global Burden of disease 2010 study. *Journal of the American College of Cardiology*, 2013, 61.10S: E1407-E1407.
33. Fernández-Ortiz A, et al. Characterization of the relative thrombogenicity of atherosclerotic plaque components: implications for consequences of plaque rupture. *Journal of the American College of Cardiology*, 1994, 23.7: 1562-1569.
34. Alpert JS, et al. Myocardial infarction redefined-A consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*.
35. Jennings RB, Ganote CE. Structural changes in myocardium during acute ischemia. *Circulation Research*, 1974, 35.3_supplement: III-156-III-172.
36. Thygesen K, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Journal of the American College of Cardiology*, 2018, 72.18: 2231-2264.
37. Reimer KA, Jennings RB, Tatum AH. Pathobiology of acute myocardial ischemia: metabolic, functional and ultrastructural studies. *The American journal of cardiology*, 1983, 52.2: 72-81.

38. Montecucco F, Carbone F, Schindler TH. Pathophysiology of ST-segment elevation myocardial infarction: novel mechanisms and treatments. *European heart journal*, 2016, 37.16: 1268-1283.
39. Kologrivova I, et al. Cells of the Immune System in Cardiac Remodeling: Main Players in Resolution of Inflammation and Repair After Myocardial Infarction. *Frontiers in Immunology*, 2021, 12: 1056.
40. Roffi M, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-.
41. Mair J, et al. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios, and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clinical chemistry*, 1995, 41.9: 1266-1272.
42. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *CLINICAL BIOCHEMIST REVIEWS*, 2001, 22.2: 53-65.
43. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Annals of clinical biochemistry*, 2001, 38.5: 423-449.
44. Bhayana V, et al. Discordance between results for serum troponin T and troponin I in renal disease. *Clinical chemistry*, 1995, 41.2: 312-317.
45. Goodman SG, et al. The diagnostic and prognostic impact of the redefinition of acute myocardial infarction: lessons from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *American heart journal*, 2006, 151.3: 654-660.
46. Bax JJ, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 2012, 60.16: 1581-1598.
47. Akbar H, et al. Acute ST Elevation Myocardial Infarction (STEMI).

48. Batts KP, Ackermann DM, Edwards WD. Postinfarction rupture of the left ventricular free wall: clinicopathologic correlates in 100 consecutive autopsy cases. *Human pathology*, 1990, 21.5: 530-535.
49. Tcheng JE, et al. Outcome of patients sustaining acute ischemic mitral regurgitation during myocardial infarction. *Annals of internal medicine*, 1992, 117.1: 18-24.
50. Ender Ö, et al. GRACE and TIMI scores in predicting the extension of coronary artery disease in patients with non-ST elevation myocardial infarction. *Dicle Tıp Dergisi*, 2015, 42.2: 170-174.
51. Meriç M. ST yükselmesi olmayan akut koroner sendromlar. *Journal of Experimental and Clinical Medicine*, 2012, 29.3s: 133-139.
52. Tie J-K, Stafford DW. Structural and functional insights into enzymes of the vitamin K cycle. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2016, 14.2: 236-247.
53. Wu G, et al. Molecular insights of Gas6/TAM in cancer development and therapy. *Cell death & disease*, 2017, 8.3: e2700-e2700.
54. Stenflo J. Contributions of Gla and EGF-like domains to the function of vitamin K-dependent coagulation factors. *Critical Reviews™ in Eukaryotic Gene Expression*, 1999, 9.1.
55. Stenflo J, Lundwall A, Dahlbäck B. beta-Hydroxyasparagine in domains homologous to the epidermal growth factor precursor in vitamin K-dependent protein S. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1987, 84.2: 368-372.
56. Mark MR, et al. Characterization of Gas6, a member of the superfamily of G domain-containing proteins, as a ligand for Rse and Axl. *Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271.16: 9785-9789.
57. Kleinman HK, et al. The laminins: a family of basement membrane glycoproteins important in cell differentiation and tumor metastases. In: *Vitamins & Hormones*. Academic Press, 1993. p. 161-186.

58. Joseph DR. Sequence and functional relationships between androgen-binding protein/sex hormone-binding globulin and its homologs protein S, Gas6, laminin, and agrin. *Steroids*, 1997, 62.8-9: 578-588.
59. Hafizi S, Dahlbäck B. Gas6 and protein S. *The FEBS journal*, 2006, 273.23: 5231-5244.
60. Balogh I, et al. Analysis of Gas6 in human platelets and plasma. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2005, 25.6: 1280-1286.
61. Borgel D, et al. Elevated growth-arrest-specific protein 6 plasma levels in patients with severe sepsis. *Critical care medicine*, 2006, 34.1: 219-222.
62. Clauser S, et al. Development of a novel immunoassay for the assessment of plasma Gas6 concentrations and their variation with hormonal status. *Clinical chemistry*, 2007, 53.10: 1808-1813.
63. Van Der Meer JHM, Van Der Poll T, Van 't Veer C. TAM receptors, Gas6, and protein S: roles in inflammation and hemostasis. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2014, 123.16: 2460-2469.
64. Nakano T, et al. Vascular smooth muscle cell-derived, Gla-containing growth-potentiating factor for Ca-mobilizing growth factors. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270.11: 5702-5705.
65. Avanzi GC, et al. GAS6, the ligand of Axl and Rse receptors, is expressed in hematopoietic tissue but lacks mitogenic activity. *Experimental hematology*, 1997, 25.12: 1219-1226.
66. Robinson DR, Wu Y-M, Lin S-F. The protein tyrosine kinase family of the human genome. *Oncogene*, 2000, 19.49: 5548-5557.
67. Lai C, Lemke G. An extended family of protein-tyrosine kinase genes differentially expressed in the vertebrate nervous system. *Neuron*, 1991, 6.5: 691-704.

68. Stitt TN, et al. The anticoagulation factor protein S and its relative, Gas6, are ligands for the Tyro 3/Axl family of receptor tyrosine kinases. *Cell*, 1995, 80.4: 661-670.
69. Nagata K, et al. Identification of the product of growth arrest-specific gene 6 as a common ligand for Axl, Sky, and Mer receptor tyrosine kinases. *Journal of Biological Chemistry*, 1996, 271.47: 30022-30027.
70. Binder MD, Kilpatrick TJ. TAM receptor signalling and demyelination. *Neurosignals*, 2009, 17.4: 277-287.
71. Hafizi S, Dahlbäck B. Signalling and functional diversity within the Axl subfamily of receptor tyrosine kinases. *Cytokine & growth factor reviews*, 2006, 17.4: 295-304.
72. Anderson HA, et al. Serum-derived protein S binds to phosphatidylserine and stimulates the phagocytosis of apoptotic cells. *Nature immunology*, 2003, 4.1: 87-91.
73. Angelillo-Scherrer A, et al. Role of Gas6 receptors in platelet signaling during thrombus stabilization and implications for antithrombotic therapy. *The Journal of clinical investigation*, 2005, 115.2: 237-246.
74. Camenisch TD, et al. A novel receptor tyrosine kinase, Mer, inhibits TNF- α production and lipopolysaccharide-induced endotoxic shock. *The Journal of Immunology*, 1999, 162.6: 3498-3503.
75. Lemke G. Biology of the TAM receptors. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 2013, 5.11: a009076.
76. Mark MR., et al. rse, a novel receptor-type tyrosine kinase with homology to Axl/Ufo, is expressed at high levels in the brain. *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269.14: 10720-10728.
77. Dai W, et al. Molecular cloning of a novel receptor tyrosine kinase, tif, highly expressed in human ovary and testis. *Oncogene*, 1994, 9.3: 975-979.
78. Seitz HM, et al. Macrophages and dendritic cells use different Axl/Mertk/Tyro3 receptors in clearance of apoptotic cells. *The Journal of Immunology*, 2007, 178.9: 5635-5642.

79. Lu Q, et al. Tyro-3 family receptors are essential regulators of mammalian spermatogenesis. *Nature*, 1999, 398.6729: 723-728.
80. O'donnell K, et al. Expression of receptor tyrosine kinase Axl and its ligand Gas6 in rheumatoid arthritis: evidence for a novel endothelial cell survival pathway. *The American journal of pathology*, 1999, 154.4: 1171-1180.
81. D'cruz PM, et al. Mutation of the receptor tyrosine kinase gene Mertk in the retinal dystrophic RCS rat. *Human molecular genetics*, 2000, 9.4: 645-651.
82. O'bryan JP, et al. axl, a transforming gene isolated from primary human myeloid leukemia cells, encodes a novel receptor tyrosine kinase. *Molecular and cellular biology*, 1991, 11.10: 5016-5031.
83. Varnum BC, et al. Axl receptor tyrosine kinase stimulated by the vitamin K-dependent protein encoded by growth-arrest-specific gene 6. *Nature*, 1995, 373.6515: 623-626.
84. Gjerdrum C, et al. Axl is an essential epithelial-to-mesenchymal transition-induced regulator of breast cancer metastasis and patient survival. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 2010, 107.3: 1124-1129.
85. Holland SJ, et al. Multiple roles for the receptor tyrosine kinase axl in tumor formation. *Cancer research*, 2005, 65.20: 9294-9303.
86. Zhang QK, et al. Transforming activity of retroviral genomes encoding Gag-Axl fusion proteins. *Journal of virology*, 1996, 70.11: 8089-8097.
87. Bellosta P, et al. The receptor tyrosine kinase ARK mediates cell aggregation by homophilic binding. *Molecular and cellular biology*, 1995, 15.2: 614-625.
88. Korshunov V A., et al. Axl, a receptor tyrosine kinase, mediates flow-induced vascular remodeling. *Circulation research*, 2006, 98.11: 1446-1452.
89. Meric F, et al. Expression profile of tyrosine kinases in breast cancer. *Clinical Cancer Research*, 2002, 8.2: 361-367.

90. Chen W-S, et al. Comparative tyrosine-kinase profiles in colorectal cancers: enhanced arg expression in carcinoma as compared with adenoma and normal mucosa. *International journal of cancer*, 1999, 83.5: 579-584.
91. Shinh Y-S, et al. Expression of axl in lung adenocarcinoma and correlation with tumor progression. *Neoplasia*, 2005, 7.12: 1058-1064.
92. Ito T, et al. Expression of the Axl receptor tyrosine kinase in human thyroid carcinoma. *Thyroid*, 1999, 9.6: 563-567.
93. Quong RY, et al. Protein kinases in normal and transformed melanocytes. *Melanoma research*, 1994, 4.5: 313-319.
94. Berclaz G, et al. Estrogen dependent expression of the receptor tyrosine kinase axl in normal and malignant human breast. *Annals of oncology*, 2001, 12.6: 819-824.
95. Ohashi K, et al. Stimulation of sky receptor tyrosine kinase by the product of growth arrest-specific gene 6. *Journal of Biological Chemistry*, 1995, 270.39: 22681-22684.
96. Jia R, Hanafusa H. The proto-oncogene of v-eyk (v-ryk) is a novel receptor-type protein tyrosine kinase with extracellular Ig/GN-III domains. *Journal of Biological Chemistry*, 1994, 269.3: 1839-1844.
97. Graham DK, et al. Cloning and mRNA expression analysis of a novel human protooncogene, c-mer. *Cell growth & differentiation: the molecular biology journal of the American Association for Cancer Research*, 1994, 5.6: 647-657.
98. Todt JC, Hu B, Curtis JL. The receptor tyrosine kinase MerTK activates phospholipase C γ 2 during recognition of apoptotic thymocytes by murine macrophages. *Journal of leukocyte biology*, 2004, 75.4: 705-713.
99. Xie S, et al. Mer receptor tyrosine kinase is frequently overexpressed in human non-small cell lung cancer, confirming resistance to erlotinib. *Oncotarget*, 2015, 6.11: 9206.

100. Angelillo-Scherrer A, et al. Deficiency or inhibition of Gas6 causes platelet dysfunction and protects mice against thrombosis. *Nature medicine*, 2001, 7.2: 215-221.
101. Chen C, et al. Mer receptor tyrosine kinase signaling participates in platelet function. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2004, 24.6: 1118-1123.
102. Deng T, et al. Toll-like receptor-mediated inhibition of Gas6 and ProS expression facilitates inflammatory cytokine production in mouse macrophages. *Immunology*, 2012, 135.1: 40-50.
103. Nakano T, et al. Cell adhesion to phosphatidylserine mediated by a product of growth arrest-specific gene 6. *Journal of Biological Chemistry*, 1997, 272.47: 29411-29414.
104. Blostein MD, et al. Elevated plasma gas6 levels are associated with venous thromboembolic disease. *Journal of thrombosis and thrombolysis*, 2011, 32.3: 272.
105. Muñoz X, et al. Human vitamin K-dependent GAS6: Gene structure, allelic variation, and association with stroke. *Human mutation*, 2004, 23.5: 506-512.
106. Nakano T, et al. Prevention of growth arrest-induced cell death of vascular smooth muscle cells by a product of growth arrest-specific gene, gas6. *FEBS letters*, 1996, 387.1: 78-80.
107. Fridell Y-WC., et al. GAS6 induces Axl-mediated chemotaxis of vascular smooth muscle cells. *Journal of Biological Chemistry*, 1998, 273.12: 7123-7126.
108. Ishimoto Y, et al. Promotion of the uptake of PS liposomes and apoptotic cells by a product of growth arrest-specific gene, gas6. *The Journal of Biochemistry*, 2000, 127.3: 411-417.
109. Hurtado B, et al. Association study between polymorphisms in GAS6-TAM genes and carotid atherosclerosis. *Thrombosis and haemostasis*, 2010, 104.09: 592-598.

110. Pepys MB, Baltz M L. Acute phase proteins with special reference to C-reactive protein and related proteins (pentaxins) and serum amyloid A protein. *Advances in immunology*, 1983, 34: 141-212.
111. Pepys MB, et al. C-reactive protein: a critical update. *The Journal of clinical investigation*, 2003, 111.12: 1805-1812.
112. Volanakis JE, Wirtz KWA. Interaction of C-reactive protein with artificial phosphatidylcholine bilayers. *Nature*, 1979, 281.5727: 155-157.
113. Du Clos TW. C-reactive protein reacts with the U1 small nuclear ribonucleoprotein. *The Journal of Immunology*, 1989, 143.8: 2553-2559.
114. Gershov D, et al. C-Reactive protein binds to apoptotic cells, protects the cells from assembly of the terminal complement components, and sustains an antiinflammatory innate immune response: implications for systemic autoimmunity. *The Journal of exp.*
115. Ji S-R, et al. Effect of modified C-reactive protein on complement activation: a possible complement regulatory role of modified or monomeric C-reactive protein in atherosclerotic lesions. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, 2006,.
116. De La Torre R, et al. Monomerization of C-reactive protein requires glycoprotein IIb-IIIa activation: pentraxins and platelet deposition. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, 2013, 11.11: 2048-2058.
117. Eisenhardt SU, et al. A proteomic analysis of C-reactive protein stimulated THP-1 monocytes. *Proteome Science*, 2011, 9.1: 1-12.
118. Calabró P, Willerson JT, Yeh ETH. Inflammatory cytokines stimulated C-reactive protein production by human coronary artery smooth muscle cells. *Circulation*, 2003, 108.16: 1930-1932.
119. Dong Q, Wright JR. Expression of C-reactive protein by alveolar macrophages. *The Journal of Immunology*, 1996, 156.12: 4815-4820.
120. Yücel D. C-Reactive protein vs. high-sensitivity C-reactive protein: what is the difference. *Turk J Biochem*, 2014, 39.1: 43.

121. De Beer FC, et al. Measurement of serum C-reactive protein concentration in myocardial ischaemia and infarction. *Heart*, 1982, 47.3: 239-243.
122. Jialal I, Devaraj S, Venugopal SK. C-reactive protein: risk marker or mediator in atherothrombosis?. *Hypertension*, 2004, 44.1: 6-11.
123. Pasceri V, Willerson JT, Yeh ETH. Direct proinflammatory effect of C-reactive protein on human endothelial cells. *Circulation*, 2000, 102.18: 2165-2168.
124. Pasceri V, et al. Modulation of C-reactive protein-mediated monocyte chemoattractant protein-1 induction in human endothelial cells by anti-atherosclerosis drugs. *Circulation*, 2001, 103.21: 2531-2534.
125. Zwaka TP, Hombach V, Torzewski J. C-reactive protein-mediated low density lipoprotein uptake by macrophages: implications for atherosclerosis. *Circulation*, 2001, 103.9: 1194-1197.
126. Venugopal SK, et al. Demonstration that C-reactive protein decreases eNOS expression and bioactivity in human aortic endothelial cells. *Circulation*, 2002, 106.12: 1439-1441.
127. Bhakdi S, et al. Complement and atherogenesis: binding of CRP to degraded, nonoxidized LDL enhances complement activation. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 1999, 19.10: 2348-2354.
128. Torzewski J, et al. C-reactive protein frequently colocalizes with the terminal complement complex in the intima of early atherosclerotic lesions of human coronary arteries. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 1998, 18.9: 1386-1392.
129. Yeh ETH. High-sensitivity C-reactive protein as a risk assessment tool for cardiovascular disease. *Clinical Cardiology: An International Indexed and Peer-Reviewed Journal for Advances in the Treatment of Cardiovascular Disease*, 2005, 28.9: 408-412.
130. Clauser S, et al. Development of a novel immunoassay for the assessment of plasma Gas6 concentrations and their variation with hormonal status. *Clinical chemistry*, 2007, 53.10: 1808-1813.

131. Uriza CL, et al. Ultra-sensitive C-reactive protein (US-CRP) in patients with periodontal disease and risk of acute myocardial infarction. *Cardiology research*, 2011, 2.1: 27.
132. Dzhioeva O, Belyavskiy E. Diagnosis and Management of Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction (HFpEF): Current Perspectives and Recommendations. *Therapeutics and Clinical Risk Management*, 2020, 16: 769.
133. Olgun S, Kaptan G, Büyükcinal SK. Miyokard Infarktüsü Geçirmiş Hastaların Yaşam Kalitesinin Değerlendirilmesi. *Sağlık Bilimleri Ve Yaşam Dergisi*, 2016, 1.1: 6-15.
134. Borgel D, et al. Plasma Gas6 levels and coronary artery disease. *Thrombosis and haemostasis*, 2009, 101.01: 215-216.
135. Jiang L, et al. Plasma Level of Growth Arrest-Specific 6 (GAS6) Protein and Genetic Variations in the GAS6 Gene in Patients With Acute Coronary Syndrome. *American journal of clinical pathology*, 2009, 131.5: 738-743.
136. Lee C-H, et al. Plasma concentrations predict aortic expression of growth-arrest-specific protein 6 in patients undergoing coronary artery bypass grafting. *PloS one*, 2013, 8.11: e79452.
137. Lee C-H, et al. Expression of growth arrest-specific protein 6 and Axl molecules in the left internal mammary artery of patients undergoing coronary artery bypass grafting. *Journal of clinical pathology*, 2014, 67.6: 506-511.
138. Zhao R, Li Y, Dai W. Serum sex hormone and growth arrest-specific protein 6 levels in male patients with coronary heart disease. *Asian journal of andrology*, 2016, 18.4: 644.
139. Clauser S, et al. Increased secretion of Gas6 by smooth muscle cells in human atherosclerotic carotid plaques. *Thrombosis and haemostasis*, 2012, 107.01: 140-149.
140. Tataru M.-C., et al. C-reactive protein and the severity of atherosclerosis in myocardial infarction patients with stable angina pectoris. *European Heart Journal*, 2000, 21.12: 1000-1008.

141. Ribeiro D Rios Pinto, et al. High-sensitivity C-reactive protein as a predictor of cardiovascular events after ST-elevation myocardial infarction. *Arquivos brasileiros de cardiologia*, 2014, 103.1: 69-75.
142. Liang K-W, et al. Coronary artery disease progression is associated with C-reactive protein and conventional risk factors but not soluble CD40 ligand. *Canadian Journal of Cardiology*, 2006, 22.8: 691-696.
143. Luo F, Feng C, Zhuo C. C-Reactive Protein and All-Cause Mortality in Patients with Stable Coronary Artery Disease: A Secondary Analysis Based on a Retrospective Cohort Study. *Medical science monitor: international medical journal of exp.*
144. Habib SS, Al Masri AA. Relationship of high sensitivity C-reactive protein with presence and severity of coronary artery disease. *Pakistan journal of medical sciences*, 2013, 29.6: 1425.
145. Amanvermez R, et al. Hsp 70, hsCRP and oxidative stress in patients with acute coronary syndromes. *Bosnian journal of basic medical sciences*, 2012, 12.2: 102.
146. Sánchez PL, et al. Kinetics of C-reactive protein release in different forms of acute coronary syndrome. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 2006, 59.5: 441-447.
147. Koc M, et al. Variation in high-sensitivity C-reactive protein levels over 24 hours in patients with stable coronary artery disease. *Texas Heart Institute Journal*, 2010, 37.1: 42.
148. Abrantes RD, et al. Behavior of Ultrasensitive C-Reactive Protein in Myocardial Revascularization with and without Cardiopulmonary Bypass. *Brazilian journal of cardiovascular surgery*, 2018, 33.6: 535-541.
149. Branca L, et al. Heart failure with mid-range ejection fraction: pro and cons of the new classification of Heart Failure by European Society of Cardiology guidelines. *ESC heart failure*, 2020, 7.2: 381-399.

150. Liao D, et al. Human protein S inhibits the uptake of AcLDL and expression of SR-A through Mer receptor tyrosine kinase in human macrophages. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 2009, 113.1: 165-174.
151. Seimon T, Tabas I. Mechanisms and consequences of macrophage apoptosis in atherosclerosis. *Journal of lipid research*, 2009, 50.Supplement: S382-S387.
152. Li Y, et al. Cholesterol-induced apoptotic macrophages elicit an inflammatory response in phagocytes, which is partially attenuated by the Mer receptor. *Journal of Biological Chemistry*, 2006, 281.10: 6707-6717.
153. Fong SW, et al. Systemic and coronary levels of CRP, MPO, sCD40L and PlGF in patients with coronary artery disease. *BMC research notes*, 2015, 8.1: 1-7.
154. Prabhu SD, Frangogiannis NG. The biological basis for cardiac repair after myocardial infarction: from inflammation to fibrosis. *Circulation research*, 2016, 119.1: 91-112.
155. Borgel D, et al. Elevated growth-arrest-specific protein 6 plasma levels in patients with severe sepsis. *Critical care medicine*, 2006, 34.1: 219-222.
156. Hsiao F-C, et al. Circulating growth arrest-specific 6 protein is associated with adiposity, systemic inflammation, and insulin resistance among overweight and obese adolescents. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2013, 98.2: E267.
157. Morrow DA, et al. C-reactive protein is a potent predictor of mortality independently of and in combination with troponin T in acute coronary syndromes: a TIMI 11A substudy. *Journal of the American College of Cardiology*, 1998, 31.7: 1460-1465.

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ
KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64)
KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 02.09.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	MYOKARD İNFARKTÜSÜ HASTALARINDA GAS6 SEVİYELERİNİN SÜRECE BAĞLI OLARAK TROPONİN SEVİYESİ İLE İLİŞKİSİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI	İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER	Tıbbi Farmakoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Aytekin OĞUZ	İç Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Işıl MARAL	Halk Sağlığı Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☐	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Asif Yıldırım	Üroloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Prof. Dr. Süleyman Daşdağ	Biyofizik	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Prof. Dr. Derya Büyükkayhan	Çocuk Sağlığı ve Hastalıkları Anabilim Dalı	T.C. Sağlık Bakanlığı Zeynep Kamil Kadın ve Çocuk Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Doç. Dr. Asiye KANBAY	Göğüs Hastalıkları Anabilim Dalı	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Doç. Dr. Sıdika Şeyma ÖZKANLI	Tıbbi Patoloji	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Dr. Öğr. Üyesi Hacer Hicran Mutlu	Aile Hekimliği	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Uzm. Dr. Ergül Demirçivi Bör	Kadın Hastalıkları ve Doğum	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi	E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	
Avukat Mahmut ÇELİK	Avukat	Çelik Hukuk Bürosu	E ☒	K ☐	E ☐	H ☒	E ☐	H ☒	
Saliha Şahin	İşçi		E ☐	K ☒	E ☐	H ☒	E ☒	H ☐	

*:Toplantıda Bulunma

Karar: ☒ Onaylandı ☐ Reddedildi

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı: Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

İmza:

EK A. Etik Kurul Onay Formu

S.B. İSTANBUL MEDENİYET ÜNİVERSİTESİ GÖZTEPE EĞİTİM VE ARAŞTIRMA HASTANESİ KLİNİK ARAŞTIRMALARI ETİK KURULU (2013-KAEK-64) KARAR FORMU

SAYI:

Tarih: 02.09.2020

KONU: Etik Kurulu Kararı

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI	MYOKARD İNFARKTÜSÜ HASTALARINDA GAS6 SEVİYELERİNİN SÜRECE BAĞLI OLARAK TROPONİN SEVİYESİ İLE İLİŞKİSİ
VARSA ARAŞTIRMANIN PROTOKOL KODU	

ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	S.B. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu
	AÇIK ADRESİ:	Doktor Erkin Cad. İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi
	TELEFON	216 570 91 90
	FAKS	216 565 55 26
	E-POSTA	etik@sbgztepehastanesi.gov.tr

BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğretim Üyesi Hayriye ERMAN			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	Tıbbi Biyokimya			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	İstanbul Medeniyet Üniversitesi Göztepe Eğitim ve Araştırma Hastanesi			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	☐		
		FAZ 2	☐		
		FAZ 3	☐		
FAZ 4		☐			
Gözlemsel ilaç çalışması		☐			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		☐			
İN VİTRO tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları	☐				
İlaç dışı klinik araştırma	☒				
Retrospektif	☐				
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ ☒	ÇOK MERKEZLİ ☐	ULUSAL ☐	ULUSLARARASI ☐	

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
	ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe ☒	İngilizce ☐	Diğer ☐
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe ☐	İngilizce ☐	Diğer ☐

DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı		Açıklama			
	SİGORTA	☐				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	☐				
	BIYOLOJİK MATERİYEL TRANSFER FORMU	☐				
	İLAN	☐				
	YILLIK BİLDİRİM	☐				
	SONUÇ RAPORU	☐				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	☐				
DİĞER:	☐					

KARAR BİLGİLERİ	Karar No: 2020/0550	Tarih: 02.09.2020
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gerekçe, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerde gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının salt çoğunluğu ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.	

Etik Kurul Başkanı

Unvanı/Adı/Soyadı:

Doç. Dr. Şükrü Sadık ÖNER

İmza: