

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BİYOKİMYA  
ANABİLİM DALI

**AKUT KORONER SENDROM'LU HASTALARDA  
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-1 (MMP-1),  
DOKU İNHİBİTÖRÜ (TIMP-1) ve OKSİDE LDL'  
NİN KORONER ANJİOGRAFİ BULGULARI İLE  
İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Dr. ÜNSAL ÜNÜVAR**

**UZMANLIK TEZİ**

**İZMİR-2008**

T.C.  
DOKUZ EYLÜL ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ  
BİYOKİMYA  
ANABİLİM DALI

**AKUT KORONER SENDROM'LU HASTALARDA  
MATRİKS METALLOPROTEİNAZ-1 (MMP-1),  
DOKU İNHİBİTÖRÜ (TIMP-1) ve OKSİDE LDL'  
NİN KORONER ANJİOGRAFİ BULGULARI İLE  
İLİŞKİLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ**

**UZMANLIK TEZİ**

**Dr. ÜNSAL ÜNÜVAR**

DANIŞMAN ÖĞRETİM ÜYESİ  
Yrd. Doç. Dr. Pınar AKAN

Bu araştırma DEÜ Araştırma Fon Saymanlığı Tarafından  
200. KB.SAG .33 sayı ile desteklenmiştir.

# İÇİNDEKİLER

## Sayfa No

Şekil Listesi.....	i
Tablo Listesi.....	ii
Grafik Listesi.....	iii
Kısaltmalar.....	iv
Teşekkür.....	vi
Özet.....	1
Summary.....	2
<b>1. <u>GİRİŞ VE AMAC</u> .....</b>	<b>3</b>
<b>2. <u>GENEL BİLGİLER</u> .....</b>	<b>5</b>
<b>2.1. AKUT KORONER SENDROM VE ATEROSKLEROZ. ....</b>	<b>5</b>
2.1.1. Akut Koroner Sendrom .....	5
2.1.2. Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi .....	5
2.1.3. Aterosklerozun Morfolojik Özellikleri.....	6
<b>2.2. ATEROSKLEROZ OLUŞUM MEKANİZMASI İÇİN HİPOTEZLER ....</b>	<b>8</b>
<b>2.3. EKSTRASELÜLER PROTEOLİZ .....</b>	<b>10</b>
2.3.1. Ekstraselüler Proteoliz ve Proteazlar.....	10
2.3.2. Metalloproteinazların Yapısı ve Sınıflandırılması .....	12
2.3.2.1. Matriks Metalloproteinazların Yapısı ve Sınıflandırılması.....	12
2.3.2.2. Matriks Metalloproteinazların Regülasyonu.....	16
2.3.2.3. Matriks Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri (TIMP's).....	21
2.3.2.3.1. Sınıflandırılması ve Yapısı.....	21
2.3.2.3.2. Fonksiyonları.....	22
<b>2.4. LİPOPROTEİNLER.....</b>	<b>23</b>
2.4.1. Yapısı, Sınıflandırılması ve Metabolizması.....	23
2.4.2. LDL Oksidasyonu ve OksLDL.....	24
<b>2.5. AKUT KORONER SENDROM VE KARDİYAK BELİRTEÇLER.....</b>	<b>26</b>

2.6. AKUT KORONER SENDROM VE MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR.....	29
2.7. AKUT KORONER SENDROM VE OKSİDE LDL.....	32
<b>3. <u>GEREÇ VE YÖNTEMLER</u> .....</b>	<b>35</b>
3.1. ARAÇ VE GEREÇLER.....	35
3.1.1. Cihazlar.....	35
3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI.....	36
3.2.1. Olguların Seçimi.....	36
3.2.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması.....	36
3.2.3. Anjiyografi Sonuçlarının Değerlendirilmesi.....	36
3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER.....	37
3.3.1. Okside LDL Ölçüm Yöntemi.....	37
3.3.2. MMP-1 Ölçüm Yöntemi.....	39
3.3.3. TIMP-1 Ölçüm Yöntemi.....	40
3.3.4. Troponin-I Ölçüm Yöntemi.....	42
3.3.5. CRP Ultra Ölçüm Yöntemi.....	43
3.3.6. Total Kolesterol Ölçüm Yöntemi.....	43
3.3.7. Trigliserid Ölçüm Yöntemi.....	44
3.3.8. HDL Ölçüm Yöntemi.....	45
3.3.9. LDL Ölçüm Yöntemi.....	45
3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER.....	45
3.4.1. Verilerin Kaydedilmesi.....	45
3.4.2. Verilerin Analizi ve Tablolar ile Gösterilmesi.....	45
<b>4. <u>BULGULAR</u>.....</b>	<b>47</b>
4.1. HASTA GRUBUNU TANIMLAYICI BULGULAR.....	47
4.1.1. Çalışma Grubu.....	47
4.1.2. Yaş Dağılımı.....	47
4.1.3. Çalışma Gruplarının Özellikleri.....	47
4.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE AİT BULGULAR.....	48
4.2.1. Troponin-I Düzeyleri.....	48

4.2.2. CRP Düzeyleri.....	49
4.2.3. Lipid Profili Düzeyleri.....	50
4.2.4. Okside LDL Düzeyleri.....	51
4.2.5. MMP-1 Düzeyleri.....	53
4.2.6. TIMP-1 Düzeyleri.....	54
4.2.7. TIMP-1/ MMP-1 Oranları.....	55
4.2.8. Hasta ve kontrol gruplarının veri tablosu.....	57
<b>4.3. KORELASYON ANALİZLERİ.....</b>	<b>58</b>
4.3.1. Grup I ( Miyokard Enfarktüs ) Analizleri.....	58
4.3.1.1.Gensini Skoru ile TIMP-1/ MMP-1 Oranının Korelasyonu.....	58
4.3.1.2. TIMP-1 ile MMP-1 Korelasyonu.....	59
4.3.1.3. MMP-1 (İlk örnek) ile MMP-1 (ikinci örnek) Korelasyonu.....	60
4.3.1.4. Okside LDL (İlk örnek) ile Okside LDL (ikinci örnek) Korelasyonu...60	
4.3.1.5. Troponin-I (İlk örnek) ile Troponin-I (ikinci örnek) Korelasyonu.....61	
4.3.2. Grup II ( Anstabil Anjina Pektoris ) Analizleri.....	61
4.3.2.1.MMP-1 (İlk örnek) ile MMP-1 (ikinci örnek) Korelasyonu.....61	
4.3.2.2.Okside LDL (İlk örnek) ile Okside LDL (ikinci örnek) Korelasyonu....62	
4.3.2.3. Troponin-I (İlk örnek) ile Troponin-I (ikinci örnek) KorelasyonU.....62	
4.3.3. Grup III ( Stabil Anjina Pektoris ) Analizleri.....	63
4.3.3.1. Okside LDL ile TIMP-1/ MMP-1 Oranı Korelasyonu.....	63
<b>5. <u>TARTIŞMA VE SONUC</u> .....</b>	<b>64</b>
5.1. TARTIŞMA.....	64
5.2. SONUÇ VE ÖNERİLER.....	73
<b>6. <u>KAYNAKLAR VE EKLER</u> .....</b>	<b>75</b>
6.1. KAYNAK LİSTESİ.....	75
6.2. EKLER.....	83
6.2.1. EK 1.....	83
6.2.2. EK 2.....	84
6.2.3. EK 3. ....	85

## ŞEKİL LİSTESİ

<b>Şekil 1:</b> Ateroskleroz evreleri.....	8
<b>Şekil 2:</b> Matriks metalloproteinazların yapısı.....	14
<b>Şekil 3:</b> MMP-2 aktivasyonu.....	18
<b>Şekil 4:</b> MMP etkileşimleri.....	20
<b>Şekil 5:</b> TIMP-1 ve 2'nin kıvrımlı yapısı.....	22
<b>Şekil 6:</b> MI sonrası kardiyak belirteçler.....	28
<b>Şekil 7:</b> Akut miyokardial iskemi-reperfüzyon hasarı oluşum mekanizması.....	34

## TABLO LİSTESİ

<b>Tablo 1</b> : Matriks metalloproteinazların sınıflandırılması.....	15
<b>Tablo 2</b> : Çöpçü reseptörler.....	25
<b>Tablo 3</b> : Tez çalışmasında kullanılan cihazların listesi.....	35
<b>Tablo 4</b> : Tez çalışmasında kullanılan kitlerin listesi.....	35
<b>Tablo 5</b> : Olguların yaş dağılımı.....	47
<b>Tablo 6</b> : Çalışma gruplarının özellikleri.....	47
<b>Tablo 7</b> : Grupların TIMP-1/ MMP-1 Oranları.....	55
<b>Tablo 8</b> : Hasta ve kontrol gruplarının veri tablosu.....	56

## GRAFİK LİSTESİ

<b>Grafik 1</b> : OksLDL standart eğrisi.....	38
<b>Grafik 2</b> : MMP-1 standart eğrisi.....	40
<b>Grafik 3</b> : TIMP-1 standart eğrisi.....	42
<b>Grafik 4</b> : Troponin I düzeyleri.....	48
<b>Grafik 5</b> : CRP düzeyleri.....	49
<b>Grafik 6</b> : Lipid profili.....	50
<b>Grafik 7</b> : OksLDL düzeyleri.....	51
<b>Grafik 8</b> : Zamana bağlı OksLDL düzeyleri.....	52
<b>Grafik 9</b> : MMP-1 düzeyleri.....	53
<b>Grafik 10</b> : TIMP-1 düzeyleri.....	54
<b>Grafik 11</b> : Gensini skoru ile TIMP-1/ MMP-1 korelasyonu.....	58
<b>Grafik 12</b> : TIMP-1(ikinci örnek) ile MMP-1(ilk örnek) korelasyonu.....	59
<b>Grafik 13</b> : TIMP-1(ikinci örnek) ile MMP-1(ikinci örnek) korelasyonu.....	59
<b>Grafik 14</b> : MMP-1 (ilk örnek) ile MMP-1 (ikinci örnek) korelasyonu.....	60
<b>Grafik 15</b> : OksLDL (İlk örnek) ile OksLDL (ikinci örnek) korelasyonu.....	60
<b>Grafik 16</b> : Troponin-I (İlk örnek) ile Troponin-I (ikinci örnek) korelasyonu.....	61
<b>Grafik 17</b> : MMP-1 (ilk örnek) ile MMP-1 (ikinci örnek) korelasyonu.....	61
<b>Grafik 18</b> : OksLDL ile TIMP-1/ MMP-1 korelasyonu.....	62
<b>Grafik 19</b> : Troponin-I (İlk örnek) ile Troponin-I (ikinci örnek) korelasyonu.....	62
<b>Grafik 20</b> : OksLDL ile TIMP-1/ MMP-1 korelasyonu.....	63



## KISALTMALAR

<b>AKS:</b>	: Akut koroner sendrom
<b>ATP</b>	: Adenozin trifosfat
<b>AMI</b>	: Akut miyokard iskemisi
<b>CK</b>	: Kreatin kinaz
<b>CRP</b>	: C reaktif protein
<b>Cx</b>	: Sirkümfleks arter
<b>DAP</b>	: Dihidroksiaseton fosfata
<b>DEÜTF</b>	: Dokuz Eylül Üniversitesi Tıp Fakültesi
<b>ELISA</b>	: Enzim linked immün sorbent assay
<b>ERK</b>	: Extracellular-regulated kinase
<b>ESM</b>	: Ekstraselüler matriks
<b>GPO</b>	: Gliserol fosfat oksidaz
<b>HDL</b>	: Yüksek dansiteli lipoprotein
<b>HRPO</b>	: Horseradish peroksit
<b>IL1</b>	: İnterlökin 1
<b>IFN</b>	: İnterferon
<b>KAH</b>	: Koroner arter hastalığı
<b>LAD</b>	: Sol koroner arter
<b>LD</b>	: Laktat dehidrogenaz
<b>LDL</b>	: Düşük dansiteli lipoprotein
<b>LOX-1</b>	: Lipoksijenaz reseptör-1
<b>MI</b>	: Miyokard iskemisi
<b>MLCA</b>	: Sol ana koroner arter
<b>MMP</b>	: Matriks metalloproteinaz

<b>OksLDL</b>	: Okside LDL
<b>OM</b>	: Optüs marjinal
<b>PDGFR-<math>\beta</math></b>	: Trombosit kaynaklı büyüme faktör reseptörü $\beta$
<b>PL</b>	: Posterolateral
<b>PTCA</b>	: Perkütan transluminal koroner anjiyografi
<b>p38MAPK</b>	: Mitogen activated protein kinaz
<b>RCA</b>	: Sağ koroner arter
<b>SAP</b>	: Stabil anjina pektoris
<b>TG</b>	: Trigliserid
<b>TGF</b>	: Transforming growth faktör
<b>TIMP</b>	: Matriks metalloproteinaz doku inhibitörü
<b>TMB</b>	: Tetrametil benzidin
<b>tPA</b>	: Doku plazminojen aktivatör
<b>UAP</b>	: Anstabil anjina pektoris
<b>uPA</b>	: Ürokinaz tipi plazminojen aktivatör
<b>VLDL</b>	: Çok düşük dansiteli lipoprotein
<b>1°</b>	: Birinci diagonal
<b>2°</b>	: İkinci diagonal

## TEŞEKKÜR

*Biyokimya ve Klinik Biyokimya uzmanlık eğitimim süresince tüm bilgilerini paylaştın, manevi desteklerini ve güler yüzlerini esirgemeyen bütün Biyokimya Anabilim Dalı öğretim üyeleri ve personeline ;*

*Tez konumun seçiminde ve çalışma basamaklarımda her türlü bilgi ve deneyimini aynı zamanda tüm manevi desteğini esirgemeyen danışmanım Sayın Yrd. Doç. Dr. Pınar AKAN'a; eğitimim ve tez çalışmalarım süresince hoşgörü ve manevi desteğini eksik etmeyen, tüm bilgisini paylaştın Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof. Dr. Banu ÖNVURAL'a ;*

*Tez projemde olguların toplanması ve analizi aşamasında destek olan Kardiyoloji Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Sayın Prof. Dr. Önder KIRIMLI ve Sayın Doç. Dr. Bahri AKDENİZ'e ;*

*Tez olgularımın toplanması esnasında gösterdikleri ilgiden dolayı Dr. Volkan BOZDEMİR ile tüm koroner yoğun bakım personeline ;*

*Tez verilerimin analizi aşamasında yardımlarını esirgemeyen Sayın Dr. Ali Rıza ŞİŞMAN ve Sayın Dr. Tuncay KÜME'ye ;*

*Uzmanlık eğitimim boyunca arkadaşlık, dostluk ve sevgilerini esirgemeyen tüm asistan arkadaşlarıma;*

*Çalışmalarım esnasında kimyasal maddelerin temininde yardımcı olan Sayın Kim. Hüseyin TURGAY ve Sayın Kim. Abdullah ADAGÜL'e ; tüm merkez laboratuvarı çalışanlarına;*

*Tez ve diğer tüm evraklarımın takibinde büyük duyarlılık gösteren anabilim dalı sekreterimiz Eda OLUM'a ;*

*Her zaman yanımda olduklarını hissettiren, maddi manevi hiçbir desteklerini esirgemeyen ve beni bugünlere getiren sevgili aileme en içten dileklerle teşekkür ederim.*

*Dr. Ünsal ÜNÜVAR*

## ÖZET

### **Akut Koroner Sendrom'lu Hastalarda Matriks Metalloproteinaz-1 (MMP-1), Doku İnhibitörü (TIMP-1) ve OksideLDL'nin Koroner Anjiyografi Bulguları ile İlişkilerinin Değerlendirilmesi**

Stabil olmayan göğüs ağrısından akut miyokard enfarktüsüne (AMI) kadar değişebilen farklı klinik tablolarla karşımıza çıkan akut koroner sendrom (AKS)'un gelişiminde bir takım inflamatuvar süreçlerle birlikte aterosklerotik plak oluşumu rol almaktadır. Farklı tipteki matriks metalloproteinazlar (MMP), doku inhibitörleri ve OksLDL'nin bu inflamatuvar süreçte ve gelişen iskemi-reperfüzyon hasarının farklı aşamalarında yer aldığı ileri sürülmektedir. Ancak günümüzde koroner reperfüzyonun ilk dakikalarında erken ölümcül hasar oluşturduğu ileri sürülen MMP-1 ve OksLDL arasındaki ilişki ve bunların miyokardial hasar oluşumu sürecindeki değişimleri tam olarak açıklığa kavuşmamıştır.

Çalışmamızda MMP-1, doku inhibitörü (TIMP-1) ve OksLDL'in AKS'deki tanıs ve prognostik değerlerini belirlemek amacı ile klinik olarak stabil anjina, anstabil anjina ve AMI tanısı almış 39 hastadan ve kardiyojenik problemi olmayan 17 kişiden oluşan kontrol grubundan alınan kan örneklerinde analizler ELISA yöntemi ile gerçekleştirildi. Tüm parametreler diğer kardiyak belirteçler ile kıyaslama yapılarak, koroner anjiyografi bulguları ile birlikte değerlendirildi. İlk periferik kan örnekleri hastaneye başvurduktan sonraki 6.-12. saat arasında, ikinci örnekler ise ilk örnekten sonraki 18.-36. saatler arasında alındı. Anjiyografi öncesi alınan kan örneklerinde eş zamanlı çalışılan MMP-1 ve TIMP-1 düzeylerinin oranı ile damar lezyonlarının ciddiyetini gösteren Gensini Skoru arasında orta derecede bir korelasyon saptandı (  $r = 0.501$ ,  $p < 0.048$  ). MI'lı hastalarda başlangıçta belirlenen MMP-1 düzeyleri ile, 18-36 saat sonra alınan 2. örnekteki TIMP-1 düzeyleri arasında korelasyon saptandı (  $r = 0.811$ ,  $p < 0.001$  ).

Sonuç olarak çalışmamız kardiyak kateterizasyon işleminin ölçülen parametreler üzerine olan etkisinin bertaraf edilerek MMP-1 ve TIMP-1 düzeylerinin birlikte değerlendirilmesinin damar lezyonunun yaygınlığını belirlemede yardımcı olabileceğini göstermiştir. Ancak non-invaziv bir prognostik belirteç olarak kullanılmaları daha geniş çaplı çalışma gruplarında yapılacak klinik ve biyokimyasal çalışmalara ihtiyaç göstermektedir.

**Anahtar kelimeler:** Akut koroner sendrom, MMP-1, TIMP-1, OksLDL, Modifiye Gensini Skoru

## SUMMARY

### **Evaluating the relationship of matrix metalloproteinase-1 (MMP-1), tissue inhibitor (TIMP-1) and oxidized LDL with coronary angiography results in patients with acute coronary syndrome**

The formation of atherosclerotic plaque with some inflammatory processes plays a role in the development of acute coronary syndrome which occurs with variable clinical diseases changing from unstable angina pectoris to acute myocardial infarction. It has been suggested that different subgroups of matrix metalloproteinases, tissue inhibitors and oxidized LDL were included in these inflammatory processes and separate pathways of developing ischaemia-reperfusion injury. Today, the relation between MMP-1 and OxLDL which are proposed to constitute early mortal injuries in the first minutes of coronary reperfusion and their changes in myocardial injury process is not clarified yet.

In our study to determine the value of MMP-1, TIMP-1 and OxLDL in diagnosis and prognosis of patients with ACS, the assays in blood samples that have been collected from 39 patients with the diagnosis of stable angina, unstable angina, acute myocardial infarction and 17 people forming the control group who had no cardiovascular diseases were studied with ELISA. First blood samples were collected 6.-12. hours after registration and second samples were collected 18.-36. hours after the first samples. All samples were taken before coronary angiography. MMP-1, TIMP-1 and OxLDL were compared to coronary angiography results and the other cardiac markers. A moderate correlation was found between the ratio of the simultaneous blood levels of MMP-1, TIMP-1 and Gensini score which predict the severity of vessel lesions ( $r = 0.501$ ,  $p < 0.048$ ). A correlation was found between the first sample levels of MMP-1 and second sample levels of TIMP-1 ( $r = 0.811$ ,  $p < 0.001$ ).

Our study suggested that the ratio of MMP-1 and TIMP-1 levels in patients with ACS might have a prognostic value to determine the vascular lesion severity with elimination of the effect of cardiac catheterization. For their use as a non-invasive prognostic marker, well controlled and defined studies in larger study groups should be considered.

**Key words:** ACS, MMP-1, TIMP-1, OxLDL, Modified Gensini Score

## **1. GİRİŞ VE AMAC**

Akut Koroner Sendrom (AKS), koroner arterlerin akut hastalığı olup farklı klinik özellikler göstermektedir. Ani ölümlerin başta gelen nedenlerindedir. Hastalığın gelişiminde aterosklerotik plaklar rol alırken, bir takım inflamatuvar olaylar sürecinde bu plakların oluşması şekillenmektedir. Hücrelerarası kollajen, aterosklerotik plakların ana komponentidir. Kollajen yıkımından sorumlu matriks metallo proteinaz (MMP)'lar plak yırtılmasında etkin rol alarak plak instabilitesine ve damarın yeniden yapılanmasına neden olmaktadır. Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda, damar endotel ve düz kas hücreleri ile makrofajların MMP-1 ve TIMP-1 ekspresyonu gösterilmiştir. Yüksek MMP-1, TIMP-1 ve OksLDL düzeyleri ile seyreden koroner arter hastalarında bu parametrelerin komplike plak gelişiminde rol oynadığı, aynı zamanda bu kişilerin daha sonradan oluşabilecek kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk taşıyabileceği düşünülmüştür. MMP-1'in OksLDL ile salınımının arttığı ve TIMP-1 ile inhibe olduğu yapılan ayrı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir. Tüm bunlar MMP-1, TIMP-1 ve OksLDL'nin bahsedilen inflamatuvar süreçte rol oynadıklarını düşündürmüştür.

TIMP-1 ve MMP-1'in AKS'li hastalarda aktif plak rüptüründe ve ekstraselüler matriks yıkımında birbirleriyle denge halinde bu yıkımı şekillendirdikleri düşünüldüğünde MMP-1 ile TIMP-1'in eş zamanlı çalışılıp aralarındaki ilişkinin AKS'li hastaların prognozunda faydalı olabileceği hatta bu ilişkinin bağımsız bir belirteç olarak kullanılabilmesi ileri sürülebilir. Bu amaçla MMP-1 ve TIMP-1 ilişkisinin, koroner arter hastalarında oluşan lezyonun yaygınlığını ve ciddiyetini derecelendiren 'Modifiye Gensini Skoru' ile değerlendirilmesi hedeflendi.

Daha önce yapılan deneysel çalışmalarda LDL'nin oksidasyonu ile MMP-1 salınımı arasında bir ilişki olduğu ileri sürülmüştür. Ancak yaptığımız literatür taramasına göre bu ilişki henüz klinik bir çalışmada gösterilememiştir. Bu nedenle bizim çalışmamızda AKS'li ve SAP'li hasta gruplarında OksLDL ile MMP-1 düzeyleri arasındaki ilişkinin değerlendirilmesi de amaçlandı.

AKS'li hastalarda plak oluşumu ve rüptürü sürecinde, MMP-1, TIMP-1 ve OksLDL düzeylerinin değerlendirilmesinin bu hasta grubunda erken tanı ve prognoz açısından değerli sonuçlar verebileceği düşünüldü. Çalışma ile AKS'li hastalarda erken tanı ve prognoz açısından MMP-1, TIMP-1 ve OksLDL'nin değerleri ve birbirleriyle ilişkilerinin araştırılması amaçlandı.

Tanı ve prognostik açıdan MMP-1, TIMP-1 ve OksLDL düzeylerinin günümüzde kullanılan Troponin-I ve CRP gibi kardiyak belirteçlerle ilişkilendirilmesi planlandı. Koroner

arter hastalıklarıyla ilişkisi bilinen HDL, LDL gibi lipid profili parametrelerinin OksLDL ile bağlantılarının araştırılmasının faydalı olabileceği düşünöldü.

Yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda koroner arter ligasyonu uygulanan kobaylarda ve AKS'li hastalarda MMP-1 , TIMP-1 ve OksLDL düzeylerinin ortalama 24 saat içinde değiştii gösterilmiştir. Kardiyak kateterizasyon işleminin de MMP-1 , TIMP-1 ve OksLDL düzeylerini etkilediğini gösteren çalışmalar mevcuttur.

Buradan yola çıkılarak çalışmamızda ayrıca MMP-1, TIMP-1 ve OksLDL düzeylerinin değerlendirilmesinde kardiyak kateterizasyon işleminin ölçölen parametreler üzerine olan etkisini bertaraf etmek amacıyla akut süreçte hastaneye yatışta ilk ve ilk örnekten 18.-36. saat sonra 2. örneklerin anjiyografi işleminden önce alınması planlandı.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. AKUT KORONER SENDROM VE ATEROSKLEROZ**

#### **2.1.1. Akut Koroner Sendrom ( AKS )**

AKS, koroner arterlerin akut hastalığı olup farklı klinik özellikler gösterir. Bu klinik farklılıklar stabil olmayan göğüs ağrısından minör miyokard hasarlı MI ve AMI'ya kadar değişebilmektedir. Tüm bu klinik spektrumun altında yatan ortak patofizyolojik mekanizmalar mevcuttur. Temel özellik aterosklerotik plağın erozyona uğraması veya fissürleşmesi sonucu bu bölgeye trombosit agregasyonunun gerçekleşmesi ve trombus oluşumudur. Klinik özellikler etkilenen koroner arterdeki obstrüksiyonun derecesine, kollateral dolaşımın oluşup oluşmamasına, myokartta etkilenen bölgenin hacmine ve oksijenlenmesine bağlıdır. Tam oklüzyonla giden akut iskemiler enfarktüsle sonuçlanırken, kısmi obstrüksiyon ve distal iskemi minör miyokard hasarına, oklüze olmayan trombozlar stabil olmayan göğüs ağrısına neden olmaktadır. AMI tipik klinik öykü, EKG'de ST yüksekliği, yeni dal bloğu veya posterior MI ile tanımlanmaktadır. Bu hastalarda Q dalgası gelişirken kardiyak enzim yüksekliği normal aralık üst limitinin iki katını geçmektedir (1).

#### **2.1.2. Ateroskleroz ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi**

Gelişmiş dünyamızda ateroskleroz, hastalık ve ölümlerin temel nedenidir. Ateroskleroz kolesterol parçacıklarının orta veya büyük çaplı arterlerdeki makrofajlarda birikmesiyle karakterizedir. Bu birikim arter duvarında belli hücre tiplerinin proliferasyonuna neden olarak lümenin daralmasına ve kan akışının engellenmesine neden olmaktadır. Kan akışının bu lezyon üzerindeki yıkıcı etkileri sonucunda arter duvarının derin kısmındaki komponentler dolaşıma geçip tromboza neden olmaktadır. Kalp ve beyne kan akımının azalmasına bağlı atak ve inmeler meydana gelmektedir. İki organı ilgilendiren bu sendromlar kardiyovasküler hastalıklar altında toplanmaktadır. Altta yatan patolojiye göre kardiyovasküler hastalık gelişimine neden olan çevresel ve genetik faktörler mevcuttur (2). Sınıflama yapılacak olursa:



### **Major risk faktörleri**

- Yaşlanma
- Erkek cinsiyet
- Aile hikayesi
- Genetik yatkınlık
- Hiperlipidemi
- Hipertansiyon
- Sigara
- Diyabet hastalığı

### **Minör risk faktörleri**

- Şişmanlık
- Stres
- Hareketsizlik
- Post menopozal östrojen eksikliği
- Yüksek yağ ve karbonhidrat ile beslenme
- Yüksek homosistein seviyesi
- Yüksek lipoprotein (a) seviyesi
- Geçirilmiş klamidya pnömonya infeksiyonu (2, 3)

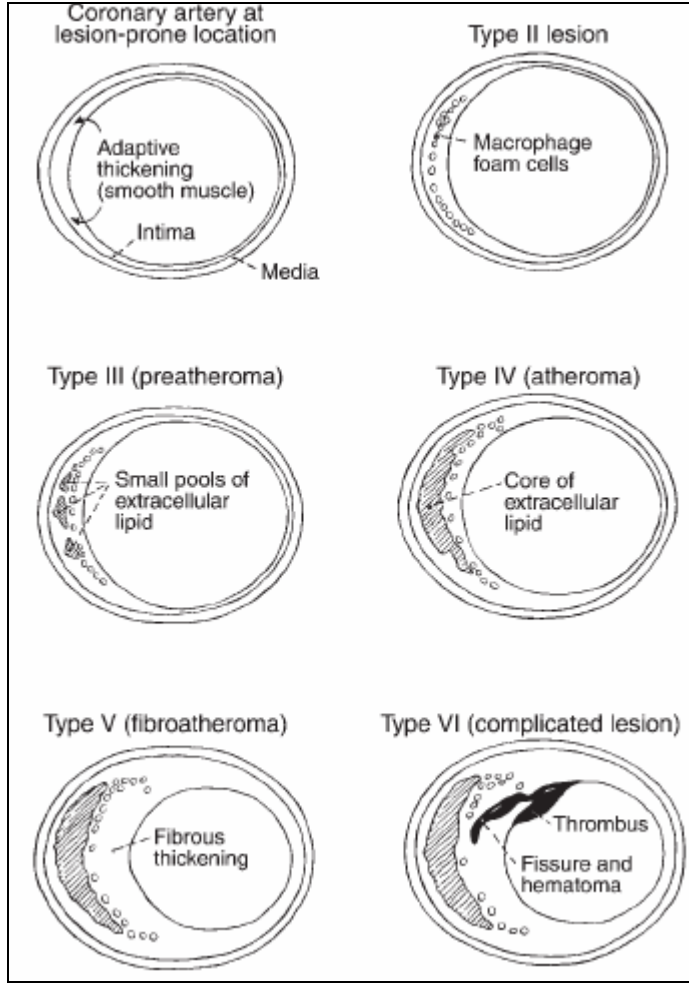
### **2.1.3. Aterosklerozun Morfolojik Özellikleri:**

Normal arter duvarı lümenin etrafını saran üç konsantrik katmandan oluşmaktadır. Her katman değişik kompozisyonda hücre ve ekstraselüler matriks içermektedir. Lümene en yakın katman intima, daha sonra media ve en dışta adventisya bulunmaktadır. Üç katman aralarında bulunan internal elastik lamina ile ayrılmaktadır. İnternal elastik lamina konsantrik elastin tabakaları içermektedir. Lümen yüzeyini bazal membran üzerine oturmuş olan endotel hücreleri döşemektedir. Bu hücreler kan ile stroma arasında bir bariyer görevi görmektedir. Trombozu, damar tonusunu ve lökositleri regüle etmektedirler. İntima endotel hücrelerinden başka ekstraselüler matriks ve proteoglikan içermektedir. Düz kas hücreleri genellikle bulunmaktadır. Media, ağırlıklı olarak düz kas hücrelerinden oluşmaktadır. Sıklıkları arter boyutuna göre değişmektedir. Ekstraselüler matrikste, elastin fibrilleri ve daha az proteoglikan içeren kollajen bulunmaktadır. Bilindiği gibi birbiri etrafında bir üçlü heliks halinde sarılan üç  $\alpha$ -zincirinden oluşan sert ve esnemeye dirençli kollajenin tersine elastin lastik benzeri özellikleri olan bir bağ

dokusu proteindir. Elastin ve glikoprotein mikro liflerinden oluşmuş elastik lifler akciğerlerde, büyük arter duvarlarında ve elastik ligamanlarda bulunmaktadır. Adventisya elastin, kollajen, fibroblast ve düz kas hücresi içermekle birlikte zayıf bir bağ dokusudur. Damarlara nöronal iletimin yayılması adventisya aracılığıyla olmaktadır. Adventisyanın reaktif oksijen metabolitleri üretimi ile damar yeniden yapılanmasını ve nitrik oksit aktivitesini kontrol ettiği düşünülmektedir (2).

Histolojik olarak ateroskleroz kendini arter lezyonu plaklar şeklinde göstermektedir. Plak lezyonları altı grupta toplanabilmektedir. Hastalığıdaki erken, gelişmekte olan ve oturmuş lezyonları göstermektedirler. Lezyona eğilimli arter bölgelerindeki ilk değişiklik intimanın kalınlaşmasıdır. Makrofajlar lipid biriktirmeye devam edip lipid ile dolu hale gelmekte ve köpük hücrelerini oluşturmaktadırlar. Bu lipidlerin nodüler bölgelerde görüldüğü tip II lezyon oluşmaktadır. Devam eden köpük hücre oluşumu ve makrofajların nekrozu sonucu tip III lezyon oluşmaktadır. Bu lezyonda ufak ekstraselüler lipid havuzcukları gözlenmektedir. Tip II ve III lezyonlar erken lezyon olarak bilinirken, üçüncü dekatta aortik yüzeyin üçte biri kadar bir alan işgal edebilmektedirler. Tip IV lezyonda ekstraselüler lipidler bir merkezde toplanarak arter lümeninden ayrılan kalın bir tabaka oluşturmaktadırlar. Tip V lezyonda bu lezyonun üzerinde şapka şeklinde fibröz bir kalınlaşma olmaktadır. Tip IV ve V lezyonlar üçüncü ve dördüncü dekatta koroner arterler, karotis ve abdominal aortada gözlenebilmektedirler. Olgunlaşmış tip VI lezyonlar gözle görülebilen ülserasyonlar içeren kalsifiye fibröz alanlar içermektedirler. Genellikle semptom yada embolizasyonla birlikte dirler (2, 4).

İleri lezyonlarda fibröz şapka ile normal alan arasındaki kısım plağın omuz bölgesini oluşturmaktadır. Hücrel olarak zengindirler ve bol makrofaj, düz kas hücresi hatta T-lenfosit içermektedirler. Kopmaya en elverişli bölüm olmakla birlikte daha önceki kopmuş parçalara delil olarak fissürler gösterebilmektedirler (2, 4). **Şekil 1**'de ateroskleroz evreleri belirtilmiştir.



**Şekil 1:** Ateroskleroz evreleri ( 2, 4 )

## 2.2. ATEROSKLEROZ OLUŞUM MEKANİZMASI İÇİN HİPOTEZLER

Aterosklerozun patogeneziyle ilgili üç hipotez bulunmaktadır. Bu hipotezler birbirini desteklemesede aterosklerotik lezyonların gelişimi için gerekli ve yeterli olayları vurgulamaktadırlar. Bunlar sırasıyla hasara cevap hipotezi, retansiyona cevap hipotezi ve oksidatif modifikasyon hipotezidir.

Ross ve Glomset'in hasara cevap hipotezine göre olayları endotel hücrelerinin hasarlanması başlatmaktadır. Bu hasarlanma normal damar hemostatik özelliklerini bozan birçok

kompanzatuvar cevaba neden olmaktadır. Endotel adezyon moleküllerinin lökosit ve trombositlere sunulması ve lokal antikoagülanların prokoagülanlar lehine değişmesi örnek olarak verilebilmektedir. Toplanan lökosit ve trombositlerden vazoaktif ajanlar, büyüme faktörleri ve sitokinler salgılanarak düz kas hücrelerinin intimaya göçü ve orda proliferasyonu ile karakterize inflamatuvar yanıt başlamaktadır. İnflamatuvar cevabın diğer bir komponenti düz kas hücrelerinin damar duvarında toplanmalarıdır. Bu makrofajlar LDL partiküllerini bünyesinde toplayıp köpük hücrelerini oluşturmaktadırlar. Devam eden inflamasyon hücre nekrozuna ve büyüme faktörleri, sitokinler ve proteolitik enzimlerin salınmasına neden olarak lezyonun intimada yer kaplamasına yol açmakta, büyüyen lezyon damar lümenini daraltmaya başlatmaktadır. Hipotezin orijini endotel hücrelerinin dökülmesine dayanmaktadır. Ancak günümüzde gösterilmiştir ki endotel dökülmesi sık olmayıp gelişen aterojenik lezyonlar da endotel hücreleriyle kaplanmaktadır. Bu durum endotel hücre dökülmesinden çok endotel disfonksiyonuyla açıklanmaya çalışılmaktadır. Buna göre aterojenik lipoproteinlere karşı geçirgenliğin artmasına neden olan endotel disfonksiyonu aterogenezi başlatmak için yeterlidir. Normal arter segmentlerinde de aşırı miktarlarda LDL birikiminin gözlenmesi olayın endotel disfonksiyonuna bağlı olmadığını düşündürmektedir. Olası lezyon gelişebilecek bölgelerde aterojenik apolipoprotein-B lipoprotein birikimi gözlenmektedir. Tüm bunlar aterogenez için yeni hipotezlere itmektedir (2, 5).

Retansiyona cevap hipotezinde aterogenez için temel hadise lipoproteinlerin retansiyonudur. Burada subendotelde küçük molekül çaplı lipoproteinler birikmektedir. Bu nedenle tri-açil-gliserolden zengin lipoproteinlerin subendotele geçmesi için lipoprotein lipaz aktivitesinin önemli olduğu belirtilmektedir. Yine de arter duvarında lipoprotein retansiyonunun ekstraselüler matriks komponentleriyle iç içe olduğu düşünülmektedir (6). ApolipoproteinB-100'ün arter duvarında birikimi duvardaki proteoglikanlarla ilişkili görülmüştür ki bu ilişkinin hayvanlarda mutasyona uğratılması aterogeneze karşı koruyuculuk sağlamıştır. ApolipoproteinB-100 ile yaklaşık aynı derecede aterojenik tutulan ApolipoproteinB-48'in de farelerde proteoglikanlara bağlandığı gösterilmiştir (7). Proteoglikana bağlanmanın yanında ekstraselüler matriksteki lipolitik ve lizozomal enzimlerin de rol oynadığı düşünülmektedir. Örneğin in vitro olarak lipoprotein lipaz, enzimatik aktiviteden bağımsız olarak LDL adezyonunu hızlandırmaktadır. LDL duvarda biriktiğinde mikroagregatlar oluşturabilmektedir. Bu oluşumda sekretuvar sifingomyelinaz ya da lizozomal enzimlerden katepsin-D ile lizozomal asit lipaz rol alabilmektedir. En önemlisi agregre olan LDL hemen makrofaj ve düz kas hücrelerince alınarak köpük hücre oluşumu desteklenmektedir (2).

Oksidatif modifikasyon hipotezinde normal LDL'nin aterojenik potansiyeli olmadığı düşünülmektedir. Burada belirgin olan kimyasal modifiye LDL'lerin çöpçü reseptörler vasıtasıyla makrofajlara alınmasıdır. Lezyona meğilli arter bölgelerinde LDL subendotel alanından geçerken lipidlerinin oksidasyonu ile birlikte ApolipoproteinB-100'deki lizin grupları modifikasyona uğramaktadırlar. Böylelikle lipoprotein partiküllerinin negatif yükü artmaktadır. ApolipoproteinB-100'deki bu modifikasyonlar lipoprotein partiküllerinin çöpçü reseptörler aracılığıyla makrofajlara alınmasına olanak sağlamaktadır ve kolesterol ester içeren köpük hücreler oluşmaktadır. Biriken bu köpük hücreler aterosklerotik lezyon gelişiminin merkezini oluşturmaktadır. LDL'nin oksidasyonu proaterojenik potansiyeli olan birçok olayları da içermektedir. LDL lipidlerinin modifikasyonu esnasında ApolipoproteinB-100'ün değişmediği durumlar mevcuttur. Oluşan yapı minimal modifiye LDL olarak bilinmektedir (2). Minimal modifiye LDL'nin in vitro olarak düz kas ve endotel hücrelerinde inflamatuvar hücrelerin toplanmasını sağlayan monosit kemotaktik protein-1 sentezini indüklediği gösterilmiştir (8, 9). Monosit kemotaktik protein-1 reseptörü bulunmayan farelerin ateroskleroza dirençli oldukları belirtilmiştir (10, 11). Belki de oksidasyon esnasında oluşan lizofosfatidilkoline bağlı olarak, OksLDL'nin monosit ve T-hücrelerine karşı kemotaktik olduğu düşünülmektedir. OksLDL'nin düz kas hücre proliferasyonunu stimule ettiği gösterilmiştir. OksLDL'nin otoantikor üretimine ve immün kompleks oluşumuna neden olması, bunların makrofajlarca algılanmasından dolayı immünojenik olduğu belirtilmiştir (2).

Özetle tüm hipotezler ateroskleroz için kompleks bir takım olayları açıklamaya çalışmaktadır. Hasara yanıt hipotezinde damar hasarı ateroskleroz için başlatıcı etken iken retansiyona yanıt hipotezinde lipoproteinlerle matriks arasındaki etkileşimler, oksidatif modifikasyon hipotezinde LDL lipidlerinin oksidatif modifikasyonu kritik rol oynamaktadır. Üç hipotezin ortak yönü olarak inflamasyonun önemli bir bölümünü içermeleri ve LDL'nin ana partikül oluşu sayılabilmektedir.

## **2.3. EKSTRASELÜLER PROTEOLİZ**

### **2.3.1. Ekstraselüler Proteoliz ve Proteazlar**

Ekstraselüler proteoliz, dokunun yeniden yapılanması, yara iyileşmesi, embriyogenez gibi birçok biyolojik olayda önemli rol oynamaktadır. Kanseri, inflamatuvar hastalıklar, ateroskleroz gibi kardiovasküler durumlar olmak üzere çeşitli patofizyolojik olaylarda da anahtar role sahiptir (12).

Peptidazlar olarak da bilinen proteazlar, peptid bağlarını hidroliz eden enzimler olup aşağıdaki gibi sınıflandırılabilir;

### **1.Endopeptidazlar**

- Treonin endopeptidaz
- Aspartat endopeptidaz
- Metalloproteinaz
- Serin peptidaz
- Sistein peptidaz

### **2.Ekzopeptidazlar**

Endopeptidazlar ve ekzopeptidazlar olmak üzere iki gruba ayrılmaktadırlar. Endopeptidazlar peptid zincirlerinin iç bölgelerinde görev alırlarken, ekzopeptidazlar peptid sonlarda görev alıp tek, dipeptid veya tripeptid amino asit kalıntılarının oluşumuna olanak sağlamaktadırlar. Endopeptidazlar ekstraselüler proteinleri yıkan ana enzimlerdir. Aktif bölgelerine ve hidrolitik yıkım mekanizmalarına göre alt gruplara ayrılmaktadırlar. Bunlar treonin endopeptidaz, aspartat endopeptidaz, metalloproteinaz, serin peptidaz ve sistein peptidazdır. Aktivitesi için ATP'ye gereksinim duyan ATP-bağımlı peptidazlar, endopeptidaz olmasına rağmen bu alt grupta sınıflandırılmamaktadır. Endopeptidazlardan metalloproteinaz, serin peptidaz ve sistein peptidaz ekstraselüler aralıkta görev almaktadırlar. Bunlardan metalloproteinaz ve serin peptidaz, optimal olarak nötral pH da fonksiyon gösterdiklerinden, ekstraselüler aralıkta aktivasyon gösteren temel enzimlerdir. Sistein peptidazlar ise asidik lizozomlar gibi genellikle asidik ortamlarda optimum fonksiyon görmektedirler (12).

Bir endopeptidaz olan metalloproteinaz enzim ailesi de yapı ve etkilerini gösterdikleri substratlarına göre kendi aralarında sınıflandırılabilir. İlerideki bölümde metalloproteinazlar daha detaylı olarak incelenecektir.

### 2.3.2. Metalloproteinazların Yapısı ve Sınıflandırılması

Metalloproteinazlar (zinkin) aktif bölgelerinde metal atomu ile karakterizedirler. Bu tipik olarak çinko atomundan oluşmaktadır. Histidin-glutamik-X-X-histidin(HEXXH) motifi içermektedirler. Burada X herhangi bir residü olabilmektedir. Metalloproteinazların bir alt grubu olan metzinkin genişlemiş çinko bağlayan sekansa sahiptir. (HEXXHXXGXXH). Çinko iyonu ve 3 histidin kalıntısına yakın bir bölgeye lokalize metionin içermektedir. Metzinkinlerde çinko bağlayan motif içeren katalitik bölgeye ek olarak ekstraselüler proteaz sekresyonu yapan sinyal peptidi ile enzimi latent formda tutan propeptid kısımları bulunmaktadır. Metzinkinler daha sonra matriksin (matriks metallo proteinaz), adamalizin (reprolizin), papalizin, serralizin ve astasin alt gruplarına ayrılmaktadırlar. Bunlardan ilk üçü ateromatöz plaklarda gösterilmiştir (12).

#### **Metalloproteinazlar:**

-Metzinkinler:

- Matriksin(matriks metallo proteinaz)
- Adamalizin(reprolizin)
- Papalizin
- Serralizin
- Astasin

#### 2.3.2.1. Matriks Metalloproteinazların Yapısı ve Sınıflandırılması

MMP ailesinde 25'den fazla enzim bulunmaktadır. Ekstraselüler matriks komponentini yıkmaktadırlar. Neredeyse tümü latend proform olarak salgılanmakta ve etki gösterebilmeleri için aktive olmaları gerekmektedir. Bunun istisnası MMP-11'dir. MMP-11, ECM'ye aktif enzim olarak salgılanmaktadır. Aktif bölgelerinde çinko içermektedirler. Stabiliteleri için kalsiyuma ihtiyaç duymakla birlikte nötral pH'de fonksiyon göstermektedirler. TIMP (metalloproteinazların doku inhibitörü)'ler ile inhibe olmaktadır (13).

MMP'ler en az üç homolog protein parçası taşımaktadırlar. Bunlardan sinyal peptid parçası enzimin sekresyonunu sağlamaktadır. Propeptid parçası enzim aktive olduğunda ayrılmaktayken, çinko içeren ve enzimin proteolitik aktivitesinden sorumlu kısım katalitik parçasıdır. MMP'lerin yapısal farklarına bakacak olursak jelatinazlarda katalitik bölgede jelatin

bağlayan parça mevcuttur. Bu parça fibronektinin kollogen bağlayan parçasıyla homologdur. Matrilizinlerde bulunmayan hemopeksin parçası, substrat bağlamada rol alırken, metalloproteinaz doku inhibitörleri ile de etkileşim içindedir. Membran tip MMP'lerde C-terminal ucunda transmembran parçası bulunmaktadır (13). ( **Şekil 2** )

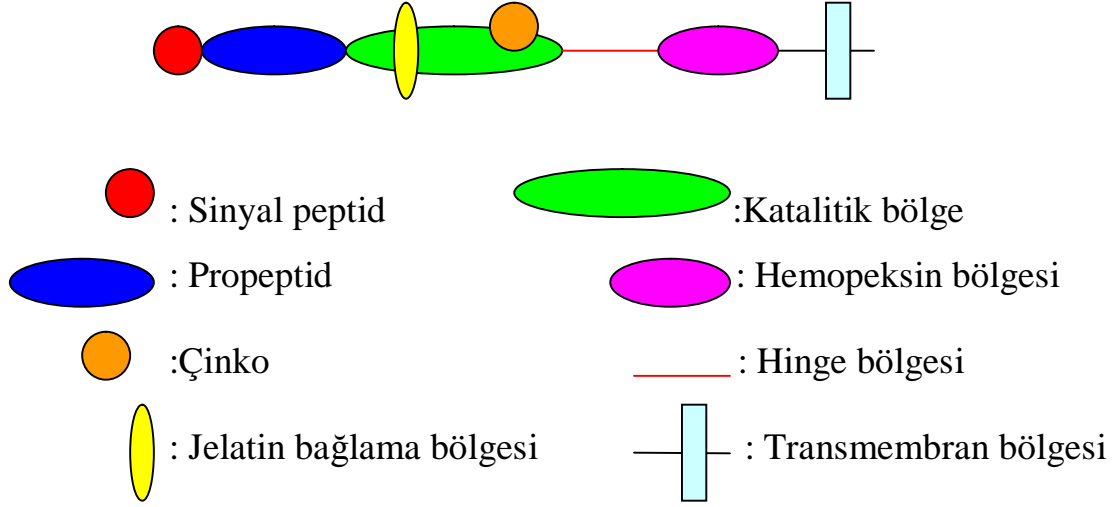
MMP ailesi, yapı ve substrat spesifitilerine göre başlıca dört grupta toplanabilmektedir.

#### **Matriks metalloproteinazlar:**

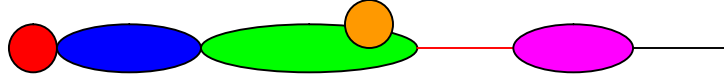
- Kollajenazlar
- Jelatinazlar
- Stromelizinler
- MT-MMP'ler
- Diğer ( **Tablo 1** )

İlk grup kollajenazlar olarak bilinmektedir. MMP-1 (hücreler arası kollajenaz), MMP-8 (nötrofil kollajenaz), MMP-13 (kollajenaz III) ve MMP-18 (kollajenaz IV) bu grubun üyeleridir. Tümü fibriler kollajen tip I, II ve III'ü ayırabilmektedir. Jelatini yıkabilen jelatinazlar grubunda MMP-2 (jelatinaz A) ve MMP-9 (jelatinaz B) bulunmaktadır. Jelatinazlar bazal membran yapısında bulunan tip IV kollajeni de yıkabilmektedirler. Stromelizinler grubunda MMP-3, 10 ve 11 bulunmaktadır. Yaygın bir ECM komponentlerine karşı etkileri vardır. Bunlar arasında proteoglikanlar, lamininler, fibronektin, vitronektin ve bazı kollajen tipleri sayılabilmektedir. Son grup olan membran tip MMP'ler birçok ECM komponentini yıkmakla birlikte diğer MMP'ları aktive etmektedirler. Hücre membranına ya glikofosfotidilinositol vasıtasıyla ya da küçük sitoplazmik kuyrukları olan transmembran parçasıyla bağlanabilmektedirler. Bu gruplara dahil olmayan diğer MMP'ler MMP-7, 12, 20, 23, 26 ve 19'dur (13). ( **Tablo 1** )

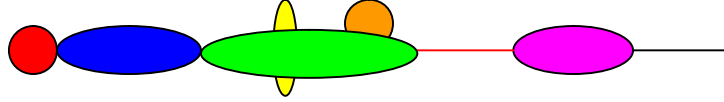




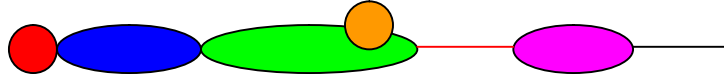
**Kollajenazlar:**



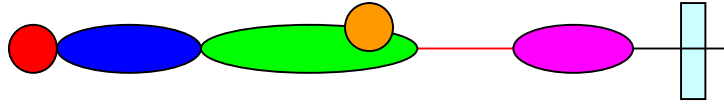
**Jelatinazlar:**



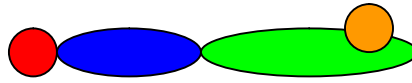
**Stromelizinler:**



**Membran tip MMP:**



**Matrilizin:**



**Şekil 2:** Matriks Metalloproteinazların Yapısı

ENZİM	MMP sınıflaması	SUBSTRAT
<b>Jelatinazlar</b>		
Jelatinaz A	MMP-2	Jelatin, kollajen I, IV, V, VII, X, fibronektin, laminin, agregan, tenaskin-C, vitronektin
Jelatinaz B	MMP-9	Jelatin, kollajen IV, V, XIV, agregan, elastin, entaktin, vitronektin
<b>Kollajenazlar</b>		
Hücrelerarası kollegenaz	MMP-1	Kollajen I, II, III, VII, X, agregan, jelatin, entaktin
Nötrofil kollegenaz	MMP-8	Kollajen I, II, III, agregan
Kollajenaz III	MMP-13	Kollajen I, II, III, jelatin, tenaskin, fibronektin, laminin
Kollajenaz IV	MMP-18	Bilinmiyor
<b>Stromelizinler</b>		
Stromelizin 1	MMP-3	Jelatin, fibronektin, laminin, kollajen III, IV, IX, X, tenaskin-C, vitronektin
Stromelizin 2	MMP-10	Kollajen IV, fibronektin, agregan
Stromelizin 3	MMP-11	Fibronektin, jelatin, laminin, kollajen IV, agregan
<b>MT-MMP ler</b>		
MT1-MMP	MMP-14	Kollajen I, II, III, fibronektin, proteoglikan, vitronektin, laminin, aktive proMMP-2 ve 13
MT2-MMP	MMP-15	Aktive proMMP-2
MT3-MMP	MMP-16	Bilinmiyor
MT4-MMP	MMP-17	Aktive proMMP-2
MT5-MMP	MMP-24	-
MT6-MMP	MMP-25	-
<b>Diğerleri</b>		
Matrilizin	MMP-7	Jelatin, fibronektin, laminin, kollajen IV, agregan, tenaskin-C, elastin, vitronektin
Metalloelastaz	MMP-12	Elastin
Enamelisin	MMP-20	Agregan
	MMP-23	-
Endometaz	MMP-26	-
İsimsiz	MMP-19	Bilinmiyor

**Tablo 1:** Matriks Metalloproteinazların Sınıflandırılması (13).

### 2.3.2.2. Matriks Metalloproteinazların Regülasyonu

Kardiyovasküler sistemde MMP'ler endotel hücreleri (EC), düz kas hücreleri (SMC) ve makrofajlarca üretilmektedirler. Yapılan bazı çalışmalarda enfarktüs sonrası sol ventrikül yeniden yapılanması esnasında kardiomyositlerce de üretildiği gösterilmiştir (14, 15). MMP'ler pre-proenzim olarak sentezlenmektedirler. Translasyon aşamasında sinyal peptid ayrılmakta ve proMMP'ler oluşmaktadır. MMP aktivitesi için bu zimogenlerin aktivasyonu önemli bir regülatuar basamaktır (16). MMP'lerin regülasyonu transkripsiyon, proenzim aktivasyonu ve inhibisyon olmak üzere üç seviyede sıkı kontrol altındadır (17).

#### 1. Transkripsiyonel regülasyon:

MMP'lerin üretimi genlerinin transkripsiyonel aktivitesine ve ekspresyonlarını etkileyen faktörlere bağlıdır. Bazı MMP genlerindeki polimorfizm, genlerin transkripsiyonlarının artmasına yada azalmasına neden olmakla birlikte bunun klinik bir anlamı olabileceği rapor edilmiştir. MMP'lerin önemli bir özelliği genlerinin indüklenebilir olmasıdır. MMP üretimini hızlandıran birçok neden vardır. Bunlar arasında epitelyal büyüme faktörü (EGF), trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), adezyon molekülleri (ICAM, VCAM), bazı proinflamatuvar sitokinler (IL1, TNF- $\alpha$ ), CD40 ve NFkappa-B sayılabilmektedir. IL 4, TGF- $\beta$  (jelatinazlar hariç), steroidler ve retinoidler MMP gen ekspresyonunu inhibe eden faktörler arasındadır (14).

Plaktaki hücrelerde proinflamatuvar sitokinlerden interferon- $\gamma$ , TNF- $\alpha$  ve IL1- $\beta$  gösterilmiştir. Bunlardan IFN- $\gamma$  damar düz kas hücresinde kollajen sentezini baskılamaktadır. Damar düz kas hücreleri ve endotel hücreleri temel olarak MMP-2 olmak üzere bir miktar da TIMP-1 ve 2 ekspresyonu göstermektedirler. TNF- $\alpha$  ve IL1- $\beta$  hem düz kas hem endotel hücresinde MMP-1, 3, 8 ve 9'u indüklemektedirler. Mekanik gerilme her iki hücrede MMP-2 üretimini stimüle etmektedir. PDGF ve FGF düz kas hücresinde MMP-9 ve 1'i indüklemektedir. Aterogenezin olası başlatıcılarından olan OksLDL, endotel hücresinde MMP-1'i, düz kas hücresinde MT1-MMP'yi ve makrofajda MT3-MMP'yi indüklemektedir (17).

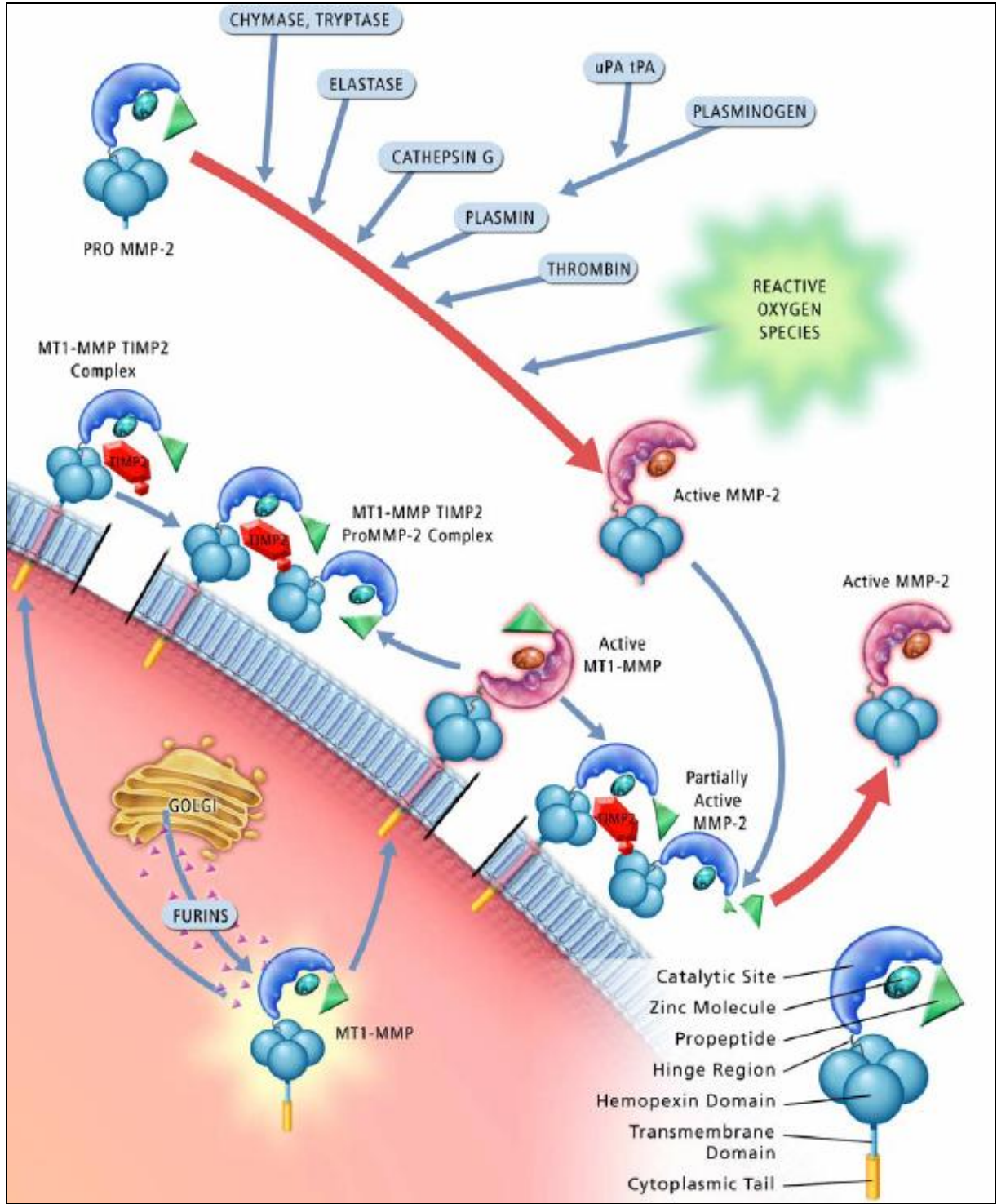
T hücresindeki CD154'ün plaktaki CD40'a bağlanması sonucu endotel, düz kas hücresi ve makrofajlar, inflamasyon ile birlikte MMP-1, 2, 3, 8, 9 indüksiyonunu belirgin olarak stimüle etmektedirler. IL1 ve TNF- $\alpha$  monositlerden türeyen makrofajlarda selektif bir MMP-9 indüksiyonuna neden olurken ana kollajenazlar olan MMP-1 ve 3'ü etkilememektedirler.

OksLDL'ye maruz kalma MMP-2 aktivasyonunu arttırarak MT3-MMP indüksiyonunu hızlandırabilmektedir (17).

MMP üretimi için birçok stimulanın varlığından söz edilebilirken, TIMP üretimi için bu stimulanlar oldukça azdır. Düz kas ve endotel hücresi temel olarak TIMP-1 ve 2 ekspresyonu gösterirken, aterom plaktaki makrofajlar TIMP-1 ve 3 ekspresyonu göstermektedirler. PDGF ve TGF- $\beta$  düz kas hücresinde TIMP-1 ve 3'ü indüklemektedirler. Sonuçta plaktaki sitokinler ve inflamatuvar hücreler, MMP ve inhibitörlerinin düzeylerini proteoliz lehine dengelemektedirler (17).

## **2.Proenzim aktivasyonu:**

Neredeyse tüm MMP'ler aktivasyona ihtiyacı olan zimogenler şeklinde salınmaktadırlar. Bu nedenle MMP proteini enzimatik aktivitenin göstergesi değildir. MMP'ler ile diğer proteinazlar ve faktörler arasında birçok aktivasyon basamağı mevcuttur. **Şekil 3**, MMP-2 aktivasyonu sisteminin ne kadar kompleks olduğunu göstermektedir.



**Şekil 3: MMP-2 aktivasyonu.** MMP-2'nin potent olarak aktivasyonu, MT1-MMP ve TIMP-2 kompleksleriyle etkileşimine bağlı olabilir. MT1-MMP golgide furinlerce aktive olup hücre membranına transloke olmaktadır. Burada TIMP-2 ile bir kompleks oluşturup inhibe edilmektedir. Daha sonra proMMP-2 hemopeksin parçası vasıtasıyla TIMP-2'ye bağlanmaktadır. Bu durum aktif MT1-MMP tarafından proMMP-2'nin ayrıştırılmasına olanak sağlamaktadır. Oluşan MMP-2 kısmi olarak aktif olup diğer aktif MMP-2'ler propeptidin son ayrışmasını tamamlamaktadırlar. Şeklin üst kısmında MMP-2 aktivasyonuna neden olan diğer mekanizmalar gösterilmektedir. Buradaki mekanizmalarda serin proteazlar veya reaktif oksijen metabolitleri rol almaktadır. Kırmızı oklar aktif MMP-2 oluşturan basamakları gösterirken mavi oklar döngüdeki basamakları göstermektedir (17).

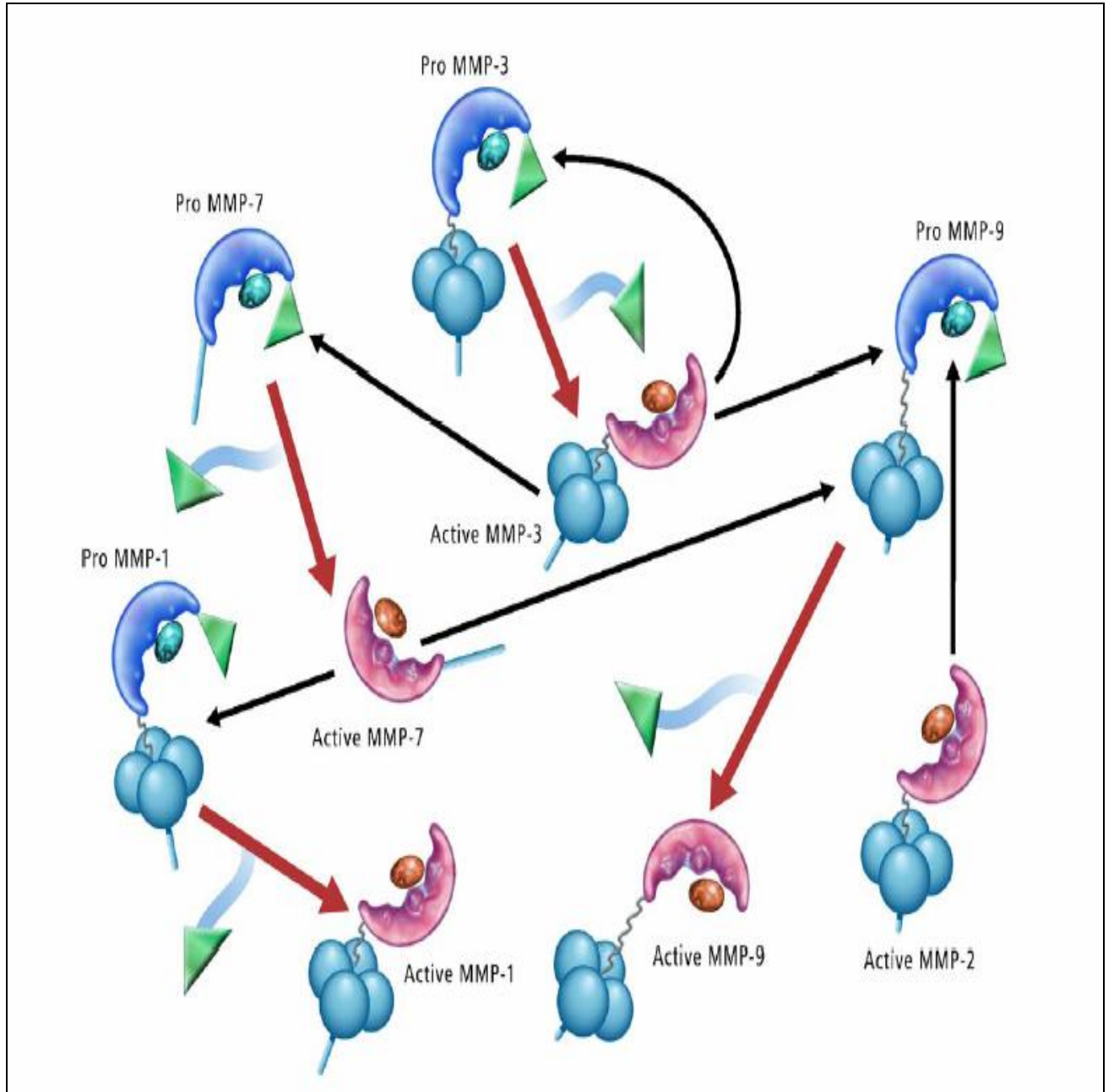
Hücre yüzeyinde proMMP aktivasyonunda temel mekanizma, inhibitörü olan TIMP-2'nin MT1-MMP'e bağlanmasıdır. ProMMP-2 hemopeksin parçasıyla TIMP-2'ye bağlanarak hücre membranında lokalize olmaktadır. ProMMP-2, aktif MT1-MMP ile etkileşime girip kısmi aktif şekline dönüşmektedir. Daha sonra aktif MMP-2'ler son ayrıştırmayı yaparak kısmi aktif MMP-2'yi aktif hale dönüştürmektedirler. Bu paradoks bir durum olup MMP inhibitörü olan TIMP-2'nin MMP aktivitesini hızlandırabileceğini göstermektedir. Plaktaki plasmin (MT1-MMP varlığında), nötrofil elastaz, katepsin G, trombin, mast hücre kimazları ve triptazlar MMP-2 aktivasyonuna neden olan diğer proteinazlardır (17).

MMP aktivasyonunda sadece proteinazlar rol oynamamaktadır. Köpük hücreden türeyen reaktif oksijen metabolitleri de patolojik etkileşimlerin kuvvetle muhtemel olduğu mekanizmalarla proMMP-2'yi aktive etmektedirler. Nötrofil elastaz gibi serin proteazlar TIMP'leri inaktive edip matriks yıkımına destek olmaktadır (17).

MMP-9 gibi diğer MMP'lerin aktivasyonu da baskın olarak plazmine bağlıdır. uPA'nın etkisi tPA'ya göre yüksektir. MMP'ler birbirlerini aktive edebilmektedirler. Örneğin MMP-3 kendisi ve MMP-9 dahil diğer MMP'leri aktive edebilmektedir. MMP-3 tarafından aktive edilen MMP-7 daha sonra MMP-1'i aktive edebilmektedir. **Şekil 4**'de MMP etkileşimleri gösterilmektedir (17).

### **3. İnhibisyon:**

TIMP'ler MMP aktivasyonun spesifik inhibitörleridir. Daha az spesifik inhibitörlere örnek olarak  $\alpha$ -2-makroalbumini ve ekzojen madde olarak heparin verilebilmektedir.  $\alpha$ -2-makroalbuminin etkisi büyük molekül boyutu nedeniyle limitlidir. TIMP'ler bağ dokusu metabolizmasının regülasyonu için çok yönlü proteinler olarak salgılanmaktadırlar. Diğer TIMP'lerin aksine TIMP-3 ekstraselüler matrikse bağlanıp apoptozis ve inflamasyonda önemli rol oynamaktadır. Damar hasarı kobaylarda TIMP-4'ü regüle ederken bu durum insan ateromasında gösterilmemiştir (17).



Şekil 4: MMP etkileşimleri (17).

### 2.3.2.3. Matriks Metalloproteinazların Doku İnhibitörleri ( TIMP's )

#### 2.3.2.3.1. Sınıflandırılması ve Yapısı

TIMP ailesinde dört üye bulunmaktadır. Bunlar TIMP-1, TIMP-2, TIMP-3 ve TIMP-4'ür. MMP'ler ile nonkovalent kompleksler oluşturarak MMP'lerin fonksiyonlarını inhibe etmektedirler. Bu inhibisyonun spesifitesi tüm TIMP'ler için farklıdır. TIMP'ler MMP'lerin katalitik bölgelerindeki çinko bağlayan kısım ile etkileşime girmekte ve substrat bağlanmasını engellemektedirler. Aynı zamanda MMP'lerin amino terminaline bağlanarak otoaktivasyonlarını engelleyebilmektedirler (13).

TIMP'ler 184-194 amino asitten oluşan MMP inhibitörleridir. N-terminal ve C-terminal bölgeden oluşmaktadır. Her bölgede üç korunmuş disülfid bağı bulunmaktadır (16). On iki sistein rezidüsü içermekte olup bunların oluşturduğu altı disülfid bağı proteine kıvrımlı bir yapı sağlamaktadır (18). N-terminal bölge MMP aktivitesinin inhibisyonundan sorumlu olan kısımdır. TIMP'lerin görünümü kama şeklinde olup N-terminaldeki Cys1-Thr-Cys-Val4 rezidüleri, diğer Glu67-Ser-Val-Cys70 rezidüleri ile bitişik olan tepelerinden disülfid bağlarıyla bağlanmaktadır. Bu kısım MMP'lerin aktif bölgesiyle etkileşime girmektedir. MMP-3'ün katalitik bölgesiyle TIMP-1'in oluşturduğu komplekste, protein-protein etkileşiminin %75'i bu bölgeye aittir. Katalitik çinko atomu N-terminal amino grubu ve Cys1'in karbonil grubu ile şelatize olarak bir su molekülünü bırakmaktadır (16, 17). ( **Şekil 5** )

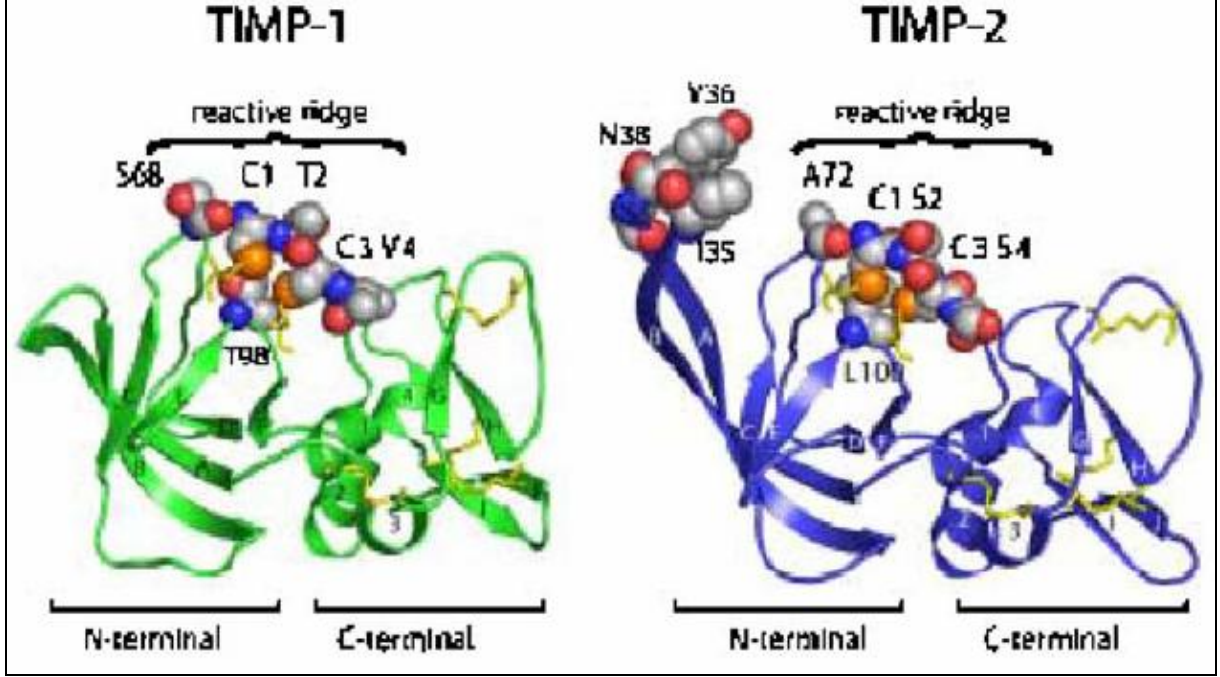
TIMP-1 yoğun olarak glikozillenmiş 184 aa. içeren bir proteindir. On iki adet sistein rezidüsü ve altı adet disülfid bağı içermektedir. Bu bağlar moleküle altı kıvrımlı ve üç düğümlü bir görünüm sağlamaktadır. Molekül ağırlığı 28.5 kDa olup glikozilli hali 34 kDa'a kadardır. N-bağlı oligosakkaritler sialik asit, mannoz, galaktoz ve N-asetilglikozamin içermektedir. Fonksiyon görebilmesi için uygun tüm bölgelerin glikozillenmesi her zaman gerekmemektedir. Bu glikozillenme proteinin doğru şekilde kıvrımlı yapı alabilmesi, hücre membranına transportu ve stabilitesine katkı sağlamaktadır (18).

TIMP-2 glikozillenmemiş 21 kDa'luk bir proteindir. 194 aa. içermektedir. TIMP-1 ile %40 sekans homolojisi göstermektedir. Altı korunmuş disülfid bağı aynı pozisyonlarda bulunmaktadır.

TIMP-3 molekülü 21 kDa olup glikozillenmemiştir. TIMP-1 ile % 30 TIMP-2 ile %38 lik bir sekans homolojisi mevcuttur. Diğerlerinin çözünebilir formunun aksine TIMP-3 ekstraselüler matriks komponentlerine bağlı olarak bulunmaktadır.



TIMP-4 son tanımlanmış üye olup 22 kDa'dur. TIMP-1 ile %37 TIMP-2 ve 3 ile %51 sekans homolojisi göstermektedir (19).



**Şekil 5:** TIMP-1 ve 2'nin kıvrımlı yapısı. TIMP-1'deki Cys 1, THR 2, Cys 3, Val 4, Ser 68 ve Thr 98 rezidüleri ve TIMP-2'deki karşılıkları küresel olarak gösterilmiştir. Disülfid bağları sarı renktekilidir (17).

#### 2.3.2.3.2. Fonksiyonları

TIMP'ler MMP'lerin dokudaki doğal inhibitörleridir ve aktivitelerini kısıtlamaktadırlar. Bağ dokusu metabolizmasını regüle edecek şekilde salgılanan çok yönlü proteinlerdir. Bazal membran ve ekstraselüler matriks yıkımını inhibe etmektedirler (17).

TIMP-1, MMP-2 ve MT1-MMP hariç kalan MMP'leri kuvvetli şekilde inhibe etmektedir. Yine TIMP-2, MMP-9 hariç diğer MMP'leri kuvvetli şekilde inhibe etmektedir. Ek olarak TIMP-2'nin MT1-MMP ile hücre membranında kompleks oluşturma özelliği bulunmaktadır. Bu kompleks MMP-2'nin proteolitik aktivasyonunda regülatuar rol oynamaktadır. TIMP-3'ün çözünmeyen bir ekstraselüler matriks bağıyla MMP-1, 2, 3, 9 ve 13'e bağlandığı gösterilmiştir. TIMP-4'ün MMP-1, 3, 7'yi inhibe ettiği, yetişkin insan kalp dokusunda yüksek seviyede ekspresyonu gösterilmiştir (13). Diğer TIMP'lerin aksine TIMP-3 ekstraselüler

matrikse bağlanıp apoptozis ve inflamasyonda önemli rol oynamaktadır. Damar hasarı kobaylarda TIMP-4'ü regüle ederken bu durum insan ateromasında gösterilememiştir (17).

TIMP'lerin diğer bir fonksiyonu anjiyogenezi inhibe etmeleridir. Endotel hücre migrasyonu, endotelial tüp oluşumu, matriks bağımlı anjiyogenik faktörlerini inhibisyonu gibi çeşitli basamaklarda anjiyogenezi inhibe etmektedirler. Hücre büyümesini ilerletici etkileri vardır. Apoptozisi engellemektedirler. Hematopoez gelişimi esnasında eritroid seri farklılaşmasını ve hücre sağ kalımını indükleyerek rol almaktadırlar. Embriyogenik ve steroidojenik aktiviteleri vardır. Tümör invazyon ve metastazında rol almaktadırlar (18).

## **2.4. LİPOPROTEİNLER**

### **2.4.1. Yapısı, Sınıflandırılması ve Metabolizması**

Lipoproteinler non-kovalent bağlarla birbirine bağlı olan lipid ve proteinlerden oluşmuş partiküllerdir. Merkezde kolesterol ester ve triaçilgliserol, dış kısımda fosfolipid, esterleşmemiş kolesterol ve protein içermektedirler. Yoğunluk, boyut ve protein içeriklerine göre şilomikronlar, çok düşük dansiteli lipoprotein (VLDL), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) ve yüksek dansiteli lipoprotein (HDL) olarak sınıflandırılmaktadırlar (20). HDL de HDL<sub>2</sub> ve HDL<sub>3</sub> alt fraksiyonlarına ayrılabilir. Lipoprotein(a), LDL'ye yapısal benzerlik gösteren bir lipoproteindir. Her iki lipoprotein de partikül başına bir apo-B ve benzer lipid kompozisyonu göstermektedir. LDL'den farklı olarak lipoprotein(a), apo B-100'e disülfid bağı ile bağlanmış karbonhidrattan zengin bir protein olan apo(a) içermektedir (21).

LDL plazmadaki başlıca lipid taşıyıcısı olup kolesterol ester (toplam kütleinin %29'u), fosfolipid (%28), protein (%21), serbest kolesterol (%11) ve trigliserid (%9) içermektedir. Statik tek protein komponenti ApoB-100'dür. ApoB-100, 500kDa'luk tek bir peptid zincire sahip olup bilinen en büyük monomerik proteinlerdendir. Farklı lipoprotein partikülleri arasında apolipoprotein A,C ve E'ler değiştirilebilirken ApoB çözünmez olup bu özelliği göstermemektedir (20).

Apo-B karaciğer ve bağırsakta sentezlenip VLDL ve şilomikronların yapısına katılmaktadır. Diyetle alınan lipidler bağırsaklardan emilmekte ve şilomikronlara dönüşmektedirler. Şilomikronun ana komponenti ApoB-48 olup ApoB'nin N-terminal yarısı bağırsaklarda sentezlenmektedir. Şilomikronlar dolaşımında lipoprotein lipazlar ile hidroliz olurken şilomikron kalıntıları oluşmaktadır. Bu kalıntılar karaciğer tarafından alınıp lipid komponentleri ve yeni sentezlenen Apo-B ile VLDL'ye dönüştürülmektedirler. Dolaşıma geçen

VLDL lipazlar ile hidroliz edilmektedirler. Bu esnada TG içerik ve yoğunluğu azalırken, Apo-C ve Apo-E kaybı ile birlikte LDL'ye dönüşmektedirler. Yoğunluk, boyut, kimyasal içeriklerindeki farklılık ile karakterize LDL alt gruplarının klinik önemi büyüktür. OksLDL ile TG'den zengin VLDL'nin intravasküler olarak yeniden yapılanmasıyla oluştuğu düşünülen küçük dansiteli LDL, koroner kalp hastalıkları riskinde artma ile ilişkilendirilmiştir (20).

#### 2.4.2. LDL Oksidasyonu ve Okside LDL

Dolaşımda antioksidanlar bulunmasından dolayı LDL oksidasyonunun burada olmadığına inanılmaktadır. Dolaşımdaki LDL'nin bir kısmı uzaklaştırılmak üzere subendotelyal alana geçmektedir. Bu aralıkta LDL'nin hücreden kaynaklanan oksidan maddelere daha sık maruz kaldığı ve dolaşımdaki antioksidanların koruyucu özelliğinden faydalanmadığı düşünülmektedir. LDL'nin subendotelyal bölgeden çift yönlü geçiş özelliğinden dolayı buradan bir miktar OksLDL'nin tekrar dolaşıma geçmesi söz konusudur (20).

OksLDL'nin yapılan insan ve hayvan çalışmalarında aterosklerotik plaklarda bulunduğu gösterilmiştir. Aktif metallerin bulunduğu bir ortamda LDL'nin tek katlı arter endotel hücreleriyle inkübasyonu sonucunda LDL, makrofajlar tarafından daha hızlı alınan bir LDL formuna dönüştürülmüştür. Ateroskleroz gelişiminde LDL oksidasyonunun rolünü inceleyebilmek için birçok deneysel modifiye LDL modeli oluşturulmuştur. Bunlar arasında asetil LDL (22), malondialdehit LDL (MDA-LDL) (23) , bakır bağlı OksLDL (Cu-OksLDL) (24) modelleri bulunmaktadır. İn vitro olarak LDL oksidasyonu oluşturabilmek için serbest radikal üretebilen 2,2-azobis (2-amidinopropan) dihidroklorid (AAPH) ve ozonun kullanıldığı çalışmalar bulunmaktadır. (25, 26). LDL oksidasyonu sırasında hem lipidler hem ApoB modifikasyona uğramaktadır. Reaktif oksijen metabolitleri, ApoB'nin molekül ağırlığı 14 ila 500kDa arasında değişen peptid fragmanlarına ayrılmasını indüklemektedir. Kolesterol ester, fosfolipid ve TG'lerdeki çoklu doymamış yağ asitleri de serbest radikal aracılı oksidasyona uğrayıp daha küçük fragmanlara ayrılabilenkte, amino lipid veya ApoB'nin aldehit ve keton konjugatları oluşabilmektedir (20).

OksLDL'nin makrofajlara çöpçü reseptörler aracılığıyla alınması arter duvarında lipid içeren köpük hücre oluşumuna neden olur ki bu olay aterosklerotik plak gelişiminde erken basamaklardandır. Modifiye LDL formları için makrofajlarda yapısal olarak birbirinden farklı ondan fazla hücre yüzey reseptörü mevcuttur. Çöpçü reseptör A (SR-A) ve B (SR-BI), CD36, CD68, leptin benzeri OksLDL reseptörü (LOX-1), fosfotidilserin'e bağlanan çöpçü reseptör (SR-PSOX)'ü bunlar arasında sayılabilmektedir (**Tablo 2**). Yapılan bir çalışmada SR-A ve CD-36

reseptörlerinin modifiye LDL'nin makrofajlara alınmasında en önemli reseptörler olduğu rapor edilmiştir (20).

Class	Name	Ligands	Distribution	Specific characteristics
A	SR-A	AcLDL, OxLDL	Mph	Two isoforms (SR-AI, SR-AII) Trimeric coiled-coil structure
B	MARCO			
	SR-BI (mouse)	OxLDL, HDL	Steroidgenic cells, liver	Cholesterol delivery <i>via</i> selective transport system
	CLA-1 (human SR-BI) CD36	OxLDL, FFA, OxPC PS, apoptotic cells	Mph, platelets Heart tissue	
C	SR-BII	AcLDL		
	SR-C (drosophila) Cloquemort (insects)			
D	Macrosialin (mouse)	OxLDL	Mph	Highly glycosilated
	CD68 (human)	OxLDL		
E	LOX-1	OxLDL	EC, Mph, SMC	C-Type lectin
F	SREC	AcLDL	EC	Two isoforms (SREC-I, SREC-II)
Others	CL-P1	OxLDL	EC	Collectin family
	SROX-PS	OxLDL, PS	Mph (THP-1)	

**Tablo 2:** Çöpçü reseptörler

Mph; makrofaj, EC; endotel hücresi, SMC; düz kas hücresi, AcLDL; asetile LDL, OksLDL; Okside LDL, PS; fosfotidilserin, OxPC; okside fosfotidilkolin (28).

LDL'nin hafif oksidasyonu minimal modifiye LDL (mmLDL) oluşumuna neden olmaktadır. Bu olaya LDL reseptörleri aracılık ederken makrofaj çöpçü reseptörleri olaya katılmamaktadır. Bu özellikler mmLDL'yi modifiye OksLDL'den ayırmakla birlikte mmLDL birçok pro-aterojenik özelliklere sahip olmaktadır. Bu özellikler arasında endotel hücrelerine monosit adezyonunun indüksiyonu, CSF, monosit kemotaktik protein-1 ve TF üretimi sayılabilmektedir (20).

Son yirmi yıldır oksidatif stres ve dolayısıyla LDL oksidasyonunun ateroskleroza indükleyebileceği ve plazmada LDL oksidasyonunu saptayan belirteçlerin bu hastalarda faydalı olabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada subklinik ateroskleroz (klinik belirti görülmeksizin ultrasonda karotis ve femoral arterde aterosklerotik değişiklikler) ve inflamatuvar değişkenlerle (CRP, TNF- $\alpha$ , IL-6) ilişkili bulunmakta, neden gösterilemese de oksidatif modifiye LDL'nin ateroskleroz gelişiminde önemli rol oynadığı düşünülmektedir. OksLDL'nin antijenik özelliklerinden dolayı anti-OksLDL antikorlarının oksidasyonu saptamada faydalı olabileceği düşünülmektedir. Koroner kalp hastalıklarıyla ilgili olan anti-kardiyo lipin antikorlarıyla anti-OksLDL antikorları arasında güçlü bir ilişki bulunmaktadır (33). Ehara ve arkadaşlarının 45 MI,

45 UAP, 45 SAP ve 46 kontrol oluşturarak yaptıkları çalışmada OksLDL seviyeleri değerlendirilmiştir. MI'lı grupta tüm gruplara göre OksLDL düzeyleri yüksek saptanmış hasta grupları arasında HDL, LDL ve Total kolesterol açısından fark bulunamamıştır. UAP ve SAP'li hastalardan elde edilen 33 endarterektomi örneğinde UAP'li grupta SAP'li gruba göre OksLDL pozitif makrofajlarda fazlalık saptanmıştır (29). Nishi ve arkadaşları tarafından endarterektomiye giden karotis ateroskleroza bulunan hastalarda OksLDL seviyesinin kontrol grubuna göre 1.5kat yüksek olduğu saptanmıştır (30). Toshima ve arkadaşları tarafından anjiyografik olarak stenozu %50'nin üzerinde olan hastalarda OksLDL seviyesinin aynı yaş grubundaki kontrol grubuna göre 1.9 kat yüksek olduğu bulunmuş aynı zamanda OksLDL seviyelerinin diğer lipid parametrelerine göre daha iyi bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (31). AMI, serebral enfaktüs ve perkütan transluminal koroner anjiyografi (PTCA) gibi girişimlerden hemen sonraki akut dönemde OksLDL seviyelerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar bulunmaktadır. Bu çalışmalarda gözlemlerde OksLDL'deki yükselişin olaydan sonraki akut dönemde çoğunlukla da ilk üç günde çıktığı daha sonra normale döndüğü belirtilmiştir. Rüptüre plaklardan salınımın bu yükselişin nedeni olabileceği düşünülmüştür (32, 33, 34). MONICA/CORA çalışmasında OksLDL düzeylerinin sağlıklı erkeklerde AKS açısından bir belirteç olup olamayacağı değerlendirilmiştir. 6 yıl boyunca gözlenen 9796 kişiden 88'inde akut miyokard hastalığı ortaya çıkmış olup bu grup, yaş grubu uyan 258 sağlıklı kişiyle karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda OksLDL ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. OksLDL ile CRP arasında korelasyon bulunamadığından dolayı her birinin bağımsız birer risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak OksLDL ölçümünün kardiyovasküler hastalıklar açısından faydalı bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (35).

## **2.5. AKUT KORONER SENDROM VE KARDİYAK BELİRTEÇLER**

AKS, koroner arterlerin akut hastalığı olup farklı klinik özellikler gösterir. Bu klinik farklılıklar stabil olmayan göğüs ağrısından minör miyokard hasarlı MI ve AMI'a kadar değişebilmektedir. Tüm bu klinik spektrumun altında yatan ortak patofizyolojik mekanizmalar mevcuttur. Temel özellik aterosklerotik plağın erozyona uğraması veya fissürleşmesi sonucu bu bölgeye trombosit agregasyonunun gerçekleşmesi ve trombüs oluşumudur. Klinik özellikler etkilenen koroner arterdeki obstrüksiyonun derecesine, kollateral dolaşımın oluşup oluşmamasına, miyokartta etkilenen bölgenin hacmine ve oksijenlenmesine bağlıdır. Tam oklüzyonla giden akut iskemiler enfarktüsle sonuçlanırken, kısmi obstrüksiyon ve distal iskemi minör miyokard hasarına, oklüze olmayan trombozlar stabil olmayan göğüs ağrısına neden

olmaktadır. AMI tipik klinik öykü, EKG’de ST yüksekliği, yeni dal bloğu veya posterior MI ile tanımlanmaktadır. Bu hastalarda Q dalgası gelişirken kardiyak enzim yüksekliği normal aralık üst limitinin iki katını geçmektedir (1).

Kardiyak belirteçler kardiyak hasarı değerlendirmek için kullanılan testlerdir. En sık kullanılanlar CK izoenzimleri, laktat dehidrogenaz, myoglobin ve troponinlerdir.

CK, kreatin ve adenosin trifosfat (ATP) kullanarak fosfokreatin oluşumunu katalizlemektedir. Sitozolik ve mitokondriyal izoenzimleri mevcuttur. Sitozolik form M ve B alt ünitelerinden oluşmaktadır. Sitozolik izoenzimler CK-1 (BB), CK-2 (MB) ,CK-3 (MM) olup CK-MM kalp ve iskelet kasınada yaygın iken, CK-MB miyokardiyuma özgüdür (36).

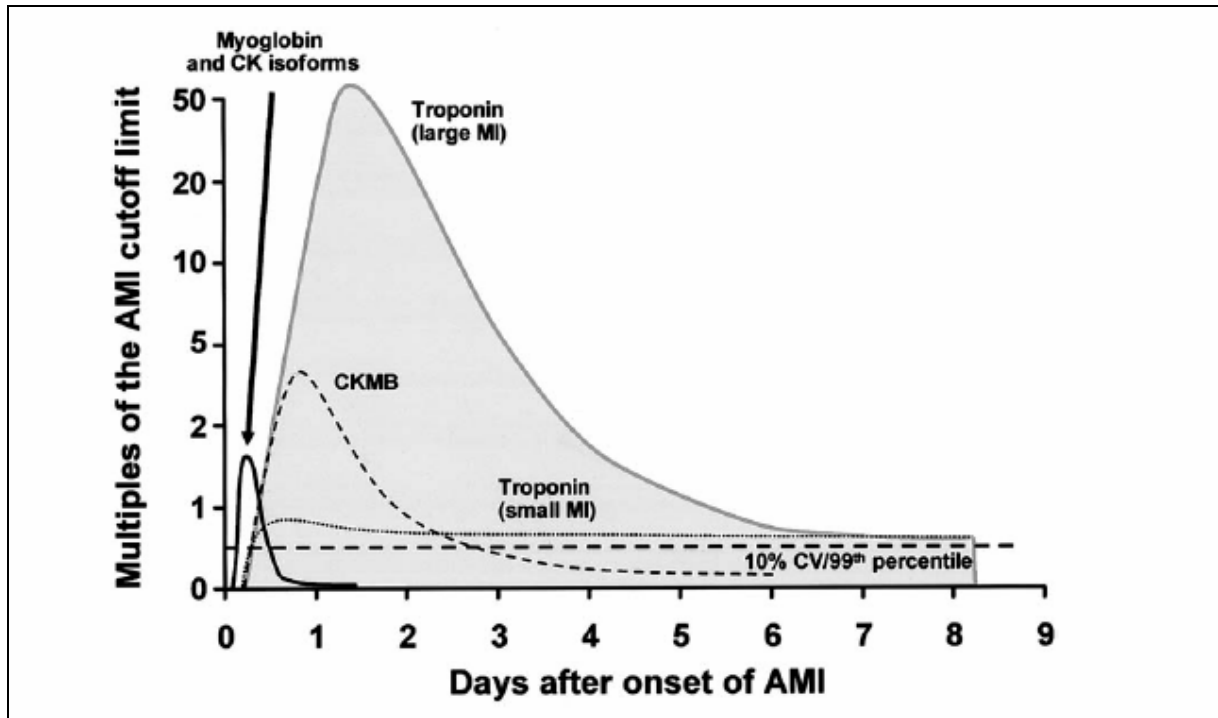
Laktat dehidrogenaz (LD) sitoplazmada bulunmaktadır. İskelet kası, karaciğer, kalp, böbrek ve kırmızı kürelerde yaygındır. Kas için M ve kalp için H olmak üzere belirlenmiş iki ayrı tipten kaynaklanan dört alt ünite peptidinin oluşturduğu en az beş izoenzimi mevcuttur. LD dokuya özgül bir enzim olmadığı için kalp hastalığı da dahil olmak üzere pek çok hastalıkta serum total LD düzeyi yükselmektedir (36).

Miyoglobin, kardiyak ve iskelet kaslarının oksijen bağlayan proteindir. Kas hasarından sonra düşük moleküler ağırlığı ve sitoplazmik yerleşimi dolaşımında erken yükselmesine neden olmaktadır. Ezici hasarlar ve AMI gibi durumlarda serum değerleri yükselmektedir. Dokuya özgül olmadığından iskelet kasına olan ufak travmalarda bile değerleri yükselerek AMI yanlış tanısı konmasına neden olabilmektedir.

Troponinler miyofibrillerin kontraktıl proteinleridir. Üç alt ünitelerden oluşan bir komplekslerdir. Troponin C kalsiyum bağlar, Troponin I inhibitör bileşen, Troponin T ise Tropomiyozin bağlayıcı bileşendir % 94-97’si miyofibrillere yerleşmişken % 3-6’lık küçük bir kısmının sitoplazmik bileşeni mevcuttur. Hasar ile dolaşıma salınmaktadırlar. Troponin C’nin önemli iki izoformu yavaş kasılan iskelet kası ile benzer olduğundan kalp için özgül değildir. Kalp için özgül formlar Troponin T (cTnT) ve Troponin I (cTnI)’dir (36).

Son dönemde AKS’li hastaların belirteçleri ilgi konusudur. Bunlar içinden en büyük dikkati troponinler çekmektedirler. Günümüzde tanı, karar verme ve prognoz belirlemede yaygın olarak kullanılmaktadırlar. Farklı AKS tiplerinde troponinlerle ilgili pek çok çalışma bulunmaktadır. Yüksek troponin düzeyine sahip AKS’li hastaların tümünün kötü prognozla gitmediği aynı zamanda düşük troponin düzeyleri ve göğüs ağrısıyla gelen hastaların her zaman iyi prognoza sahip olmadığı belirtilmiştir. Bu yüzden EKG bulguları ve troponin değerleri yanında başka belirteçlere de ihtiyaç duyulmaktadır. Aterosklerotik hastalık gelişiminde inflamasyonun rolü düşünüldüğünde CRP’nin bunlardan biri olabileceği belirtilmektedir (37).

CRP 118 kDa ağırlığında, akuz faz reaktanı olan bir plazma proteindir. Beş alt birimden oluşan CRP primer olarak karaciğerde sentezlenmektedir. Hücre ölümünde oluşan ya da patojenlerin yüzeyinde bulunan özel moleküler yapılara bağlanmaktadır. Enfeksiyonla oluşan doku hasarı sonrası sentezinin artması ve IL-6 ile rüglasyonunun düzenlenmesi immün cevap sisteminin bir parçası olduğunu göstermektedir. Endotel hücrelerinde adezyon molekülü ekspresyonunu regüle etmektedirler. Okside fosfotidilkolinler aracılığıyla OksLDL'ye bağlanırken bu reaksiyonu normal LDL'ler ile göstermemektedirler. OksLDL'nin Fcγ reseptör aracılığıyla makrofaja bağlanmasını hızlandırmaktadırlar (20). Araştırmalar sonunda ST yüksekliği gözlenmeyen AKS'li hastalarda faydalı olduğu belirtilmektedir. Troponin ve CRP birbirinden bağımsız belirteçler iken faydaları toplanabilmektedir. ST yüksekliği gözlenmeyen AKS'li hastalarda çoklu belirteç stratejisiyle troponinlerle birlikte kullanılmaktadırlar. Troponinlerin aksine tanısal değeri ve terapitik kararlarda kullanımı zayıf olup daha çok hastalığın klinik seyri için değerlidirler. Sonuç olarak orta ve uzun dönem mortalitede önemli bir belirteç olup basit bir yöntemle çalışılabilmesi avantajlarıdır (37).



Şekil 6: MI sonrası kardiyak belirteçler (38)

## 2.6. AKUT KORONER SENDROM VE MATRİKS METALLOPROTEİNAZLAR

Aterosklerotik plakların ana komponenti hücrelerarası kollajendir (39, 40). Ana hücrelerarası kollajenaz olan MMP-1'in, aterosklerotik plaklarda bulunan düz kas, endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilip eksprese edildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (41, 42, 43).

Zhonghua ve arkadaşları tarafından 42 kadavrada yapılan çalışmada, MMP-1 ekspresyonu gösterilmeye çalışılmıştır. Önceden MI, UAP ve SAP tanısı almış deneklerin tüm koroner arterlerinde yapılan çalışmanın sonucunda AKS'li hastalardan plak rüptürü olanlarda olmayanlara göre MMP-1 ekspresyonunu daha yüksek olduğunu belirtilmiştir (13, 44).

Inoue ve arkadaşları tarafından 2003 yılında koroner sinüsten alınan örneklerde MMP-1 düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışma grubu 20 UAP, 20 SAP ve 20 kontrolden oluşturulmuştur. UAP'li grupta diğer gruplara göre MMP-1 düzeyleri yüksek bulunmuştur (45).

2005 yılında Ryuichi Kato ve arkadaşları tarafından ise daha büyük bir hasta grubunda ve lezyon morfolojisi de dikkate alarak MMP-1 ve CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. Koroner arter hastalığı şüphesiyle elektif koroner anjiyografi yapılan 185 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Buna göre CRP düzeyleri, koroner arter hastalığı olan 128 hastada koroner arter hastalığı olmayan 57 hastaya göre yüksek kaydedilirken ( $p < 0.05$ ) MMP-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak lezyon morfolojisine göre yapılan değerlendirmede koroner arter hastalığı olan grupta, MMP-1 düzeyleri komplike plak lezyonu olan 32 hastada komplike plak lezyonu olmayan 96 hastaya göre yüksek bulunurken ( $p < 0.05$ ) CRP düzeylerinde anlamlı bir farklılık kaydedilememiştir. Aynı zamanda komplike plak lezyonu olan grupta MMP-1 düzeyleri koroner arter hastalığı olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ) Tutulan damar sayısı ve stenoz bölgesine göre MMP-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Koroner arter hastalığı olan hastalarda yüksek MMP-1 düzeylerinin plak instabilitesini yansıtabileceği iddia edilmiştir. Sonuç olarak yüksek MMP-1 düzeyleri ile seyreden koroner arter hastalarının daha sonra oluşabilecek kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk taşıyabileceği düşünülmüştür (46).

TIMP'ler MMP'lerin dokudaki doğal inhibitörleridir ve aktivitelerini kısıtlamaktadırlar. Bazal membran ve ekstraselüler matrisi yıkımını inhibe etmektedirler. Bağ dokusu metabolizmasını regüle edecek şekilde salgılanan çok yönlü proteinlerdir (19). TIMP-1, MMP-2 ve MT1-MMP dışında kalan tüm MMP'leri kuvvetli şekilde inhibe edebilmektedir (13). Silence ve arkadaşları tarafından farelerde TIMP-1 geni inaktive edilerek yapılan deneysel çalışmada TIMP-1 inaktivasyonunun MMP etkisiyle torasik aortada aterosklerotik lezyonları azaltıp



anevrizmaları arttırdığını gösterilmiştir. Çalışmada TIMP-1'in, anevrizmaları azalttığı ve aynı zamanda aterosklerotik lezyonları arttırdığı vurgulanmıştır (47).

Galis ve arkadaşlarınca 1994 yılında yapılan çalışmada insan düz kas hücrelerinin de TIMP ekspresyonu gösterdiği belirtilmiştir (48). Daha sonraki yıllarda insanda TIMP-1 ve AKS ilişkisi üzerine çalışmalar devam etmiştir. Yine de AKS'li hastalarda TIMP-1 ile yapılan çalışmalar oldukça azdır. 2005 yılında Lubos ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada koroner arter hastalığı şüphesiyle gelen ve anjiyografi yapılan 1979 hastada TIMP-1, CRP ve BNP düzeyleri değerlendirilmiştir. 1945 hastada TIMP-1 seviyeleri 6-2667 ng/mL aralığında saptanırken ortalama  $697 \pm 223$  ng/mL olarak bulunmuştur. Hastalar  $2.6 \pm 1.2$  yıl boyunca kardiyolojik hadise ve ölümler açısından takip edilmiştir. Ölümcül kardiyolojik olay geçiren hastalarda TIMP-1 değerlerinin (ort: 820 ng/mL) geçirmeyen hastalara (ort: 692 ng/mL) göre yüksek olduğu bulunmuştur ( $p < 0.001$ ). Takip edilen grupta KVH yüzünden ölen hastalarda BNP ve CRP düzeyleri beklenildiği gibi yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). SAP'li ve AKS'li hastalar arasında TIMP-1 düzeyleri açısından ise herhangi bir fark saptanamamıştır. Biyokimyasal belirteçler kendi aralarında değerlendirildiğinde, ileride oluşan kardiyovasküler ölümlerle BNP en ilişkili belirteç olarak saptanırken, TIMP-1 ve CRP BNP'nin ilişkisine oldukça yakın bulunmuştur. Sonuç olarak anjiyografi ile KAH saptanan hastalarda kardiyovasküler ölüm açısından TIMP-1'in bir risk faktörü olduğu iddia edilmiştir (49).

Benzer bir çalışma Çavuşoğlu ve arkadaşları tarafından New York State Üniversitesinde yapılmıştır. Anjiyografi yapılan 389 hasta çalışmaya alınmıştır. MI'lı hastalar kardiyolojik ve kardiyolojik olmayan ölüm görülme açısından 24 ay süreyle takip edilmiştir (hastaların %97'si). Çalışmanın verilerine göre TIMP-1 tüm ölümler ve MI için bağımsız bir belirleyici olarak saptanırken, TIMP-1/MMP-9 oranı kardiyak ölümler için bağımsız bir belirleyici olarak bulunmuştur (50).

Kardiyak ölümler için bir risk faktörü olarak TIMP-1'in değerlendirildiği temel çalışmalardan biri de Inokubo ve arkadaşlarına aittir. 20 MI'lü, 9 UAP'li, 17 SAP'li hastada ve 20 koroner hastalığı bulunmayan bireyde yapılan çalışmada anjiyografi esnasında aort kökü ve kardiyak venden eş zamanlı örnek alınıp TIMP-1 ve MMP-9 düzeyleri değerlendirilmiştir. Aort kökünden alınan örneklerde 4 grup açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. TIMP-1 ve MMP-9'un kardiyak ven ile aort kökü düzeyleri arasındaki farkı MI'lı ve UAP'li grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ek olarak 9 MI'lı hastada periferik kandan alınan seri örneklerde 21 günlük süreçte TIMP-1 ve MMP-9 düzeyleri saptanmıştır. MMP-9 da bir fark bulunamazken TIMP-1 düzeyleri 2.gün yükselmiş ve bu 21günlük periyotta yüksek olarak kaydedilmiştir. Sonuç olarak AKS'li hastaların koroner dolaşımında TIMP-1 ve MMP-9'un

yüksek seviyeleri saptanmıştır. AKS'de TIMP-1 ve MMP-9'un aktif plak rüptüründe rol aldığını öne sürülmüştür (51).

Yapılan diğer bir çalışmada Kruk ve arkadaşları tarafından SAP'li hastalarda metalloproteinazlarla yüksek risk özellikleri gösteren koroner plakların ilişkisi incelenmiştir. Damariçi ultrasonla 36 hastanın 75 lezyonu 2567 kesitte incelenip değerlendirilmeleri yapılmıştır. Sonuç olarak SAP'li hastalarda TIMP-1 düzeyleri yüksek komplikasyon riski taşıyan plaklarla korele bulunmuştur (52).

DeneySEL olarak MI sonrası metalloproteinazların zamana bağlı salınımının ilk gösterimi Herzog ve arkadaşlarınca yapılmıştır. Farelerde koroner arter ligasyonunu takiben 30 dakika ile 24 saat içinde zimografi yöntemi ile metalloproteinaz aktiviteleri değerlendirilmiştir. Ligasyondan 1 saat sonra enfarktüs bölgesinde ve septumda MMP-1 ve 2 artışı gözlenmiş, 2.saatte artış sürerken 4.saatte azalma 24.saatte tekrar yükselme ve en yüksek seviye saptanmıştır. Enfarktüs olmayan bölgedeki aktivite kollogen yıkımı, enfarktüs alanının genişlemesi ve dokudaki yeniden yapılanmaya bağlanmıştır. Sonuç olarak farelerde ligasyon sonrası enfarkte ve enfarktüs olmayan bölgede MMP-1 ve 2 aktivite artışı gösterilmiştir (53).

Yapılan diğer bir çalışmada Cluetjens ve arkadaşları tarafından 6.saat ile 28.günlük bir süreçte zimografi ile Northern blotting ve in situ hibridizasyon yöntemleri kullanılarak metalloproteinaz aktivite ve ekspresyonu gösterilmeye çalışılmıştır. Enfarktüs bölgesinde 2.günde MMP-1 aktivitesinde kontrole göre 4.5 kat bir artış gözlemlenirken bu artış 7.günde pik seviyesine ulaşmış 6.5 kat olarak saptanmıştır. Daha sonra MMP-1 aktivitesi azalma eğilimine girerken MMP-2 ve 9 aktiviteleri yükselmiştir. MMP-1 mRNA'sı enfarktüs bölgesinde 7.günde artış göstermiştir. Enfarktüs bölgesinde 7. saatte 2 katlık bir TIMP-1 mRNA transkripsiyon artışı saptanırken bu artış 2.günde pik yapıp 8 kata ulaşmıştır. Sonuç olarak hücreler arası havuzdaki MMP-1 azalışıyla birlikte MMP-1 mRNA sentezinin arttığı vurgulanmıştır. Enfarkte bölgedeki kollajenoliz miktarının MMP -1 aktivasyonu ve TIMP-1 inhibisyonu arasındaki dengede belirleyici olduğu, bu esnada matriks metalloproteinaz aktivasyonlarının TIMP-1 mRNA sentezini regüle ettiği belirtilmiştir (54).

Chen ve arkadaşlarınca kızıl ötesi floresans görüntüleme yöntemiyle yapılan çalışmada farelerde enfarktüs bölgesinde MI sonrası 2.günde MMP-1 aktivitesinde artma gösterilmiştir (55).

MMP'nin salınımına bağlı yapılan klinik çalışmalar oldukça azdır. Hisashi ve arkadaşları çalışmaya aldıkları 33 AKS, 17 SAP ve 17 kontrolde MMP-2 ve 9 düzeylerini değerlendirmişlerdir. AKS'li hastalarda kontrol grubuna göre MMP-2 ve 9 düzeylerinde yükseklik saptamışlardır. Medikal tedavi gören 22 AKS'li hastada MMP-2 düzeylerinin

yüksekliğini koruduğu , MMP-9 düzeylerinin bazılarında 3.gün pik yaptığını bazılarında 7.gün düşüğe geçtiği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak AKS'li hastaların serum MMP-2 ve 9 düzeylerinde seri değişiklikler rapor edilmiştir (56). Hirohata ve arkadaşları tarafından AMI sonrası MMP-1 ve TIMP-1'deki değişikliklerin enfarktüs iyileşmesini ve yeniden yapılanmasını yansıttığı hipotez gösterilmeye çalışılmıştır. İlk kez AMI geçiren ve reperfüze edilen 13 hastada 28.güne kadar 8'er örnek toplanmıştır. MMP-1 düzeylerinin kontrole göre 4.güne kadar düşük seyrettiği sonra yükselişe geçip 14.günde pik yaptığı ve sonra tekrar normale döndüğü görülmüştür. TIMP-1'de ise yine kontrole göre başlangıçta düşüklük saptanırken 14.günde pik gözlemlenmiştir. Sonuç olarak AMI sonrası MMP-1 ve TIMP-1 düzeylerinde 28 günlük süreçte seri değişiklikler olduğu vurgulanmıştır (57).

MMP düzeylerinin stent implantasyonu veya balon anjiyoplasti sonrası yükselebileceğini gösteren deneysel çalışmalar mevcuttur. Feldman ve arkadaşlarınca hiperkolesterolemik farelerin iliak arterlerinde yapılan çalışmada MMP düzeylerinin stent implantasyonu sonrası diğer girişimlere göre daha fazla yükseldiği gösterilmiştir. Yine yaptıkları çalışmada kardiyak girişimler sonrası TIMP-1 ve 2 düzeylerinde geçici yükseklikler saptamışlardır (58).

Eckart ve arkadaşlarınca AKS şüphesiyle gelen ve kardiyak kateterizasyon uygulanan 100 hastada seri MMP-1, 2 ve 9 ölçümleri değerlendirilmeye çalışılmıştır. Örnekler kateterizasyondan önce, hemen sonra ve 24 saat sonra alınmıştır. KAH olan ve olmayan grup arasında basal değerlerde bir fark bulunamamıştır. MI'lı hastalarda MI geçirmeyenlere göre kateterizasyondan 24 saat sonra MMP-1 düzeylerinde yükselme saptanmıştır. Kateterizasyon uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre 24.saatte MMP-1 ve 9 düzeylerinde yükseklik bulunmuştur. Sonuç olarak MI ve perkütan revaskülarizasyon esnasında zamana bağlı MMP ölçümlerinde farklı alt gruplarda değişiklikler saptanmış ve bu olaylar esnasında farklı MMP alt gruplarının değişik roller oynayabileceği düşünülmüştür (59).

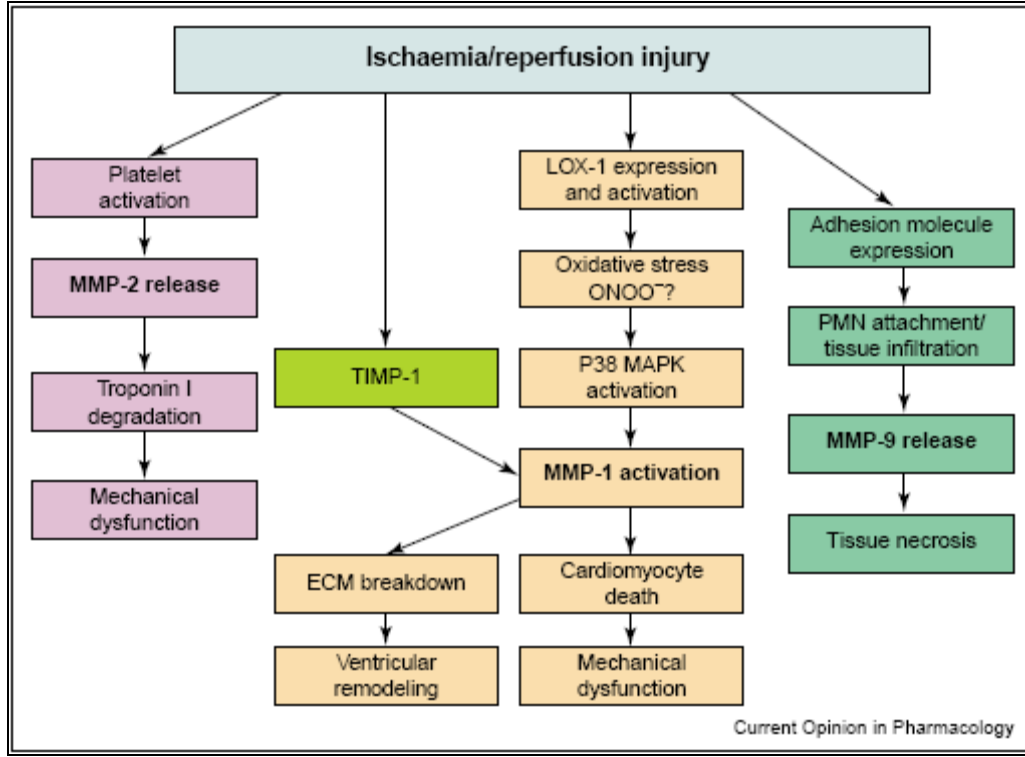
## **2.7. AKUT KORONER SENDROM VE OKSİDE LDL**

MI sonrası OksLDL'nin MMP-1 ekspresyonunu arttırdığını gösteren ve miyokardial hasar oluşum mekanizmasını açıklayan bazı hipotezler mevcuttur (**Şekil 7**). Huang ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada umbilikal ven ve aort endotel hücrelerinden MMP-1 salınımının OksLDL ile stimüle olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda OksLDL'nin MMP-1 ekspresyonunu arttırdığı ve LDL oksidasyonunun MMP-1 mRNA ekspresyon seviyesi ile korele olduğu belirtilmiştir (60). Akiba ve arkadaşlarınca insan koroner düz kas hücresinde OksLDL ve 4-hidroksinonenal stimülasyonu ile MMP-1 üretiminin olduğu basamaklarda PDGFR-β (platelet-

derived growth factor receptor) ve ERK1/2 (extracellular-regulated kinase) aktivasyonlarının rol oynadığı öne sürülmüştür (61). Yine Akiba ve arkadaşları tarafından yapılan başka bir çalışmada OksLDL ile indüklenen PDGFR- $\beta$  aktivasyonunun ginkgo biloba özütüyle baskılanması sonucu koroner düz kas hücresinde MMP-1 üretiminin azaldığı belirtilmiştir (62). LOX-1, OksLDL için yeni keşfedilen lektin benzeri bir reseptördür. Oksidatif strese duyarlı p38MAPK (mitogen-activated protein kinase) aktivasyonu yaparak OksLDL ile oluşan hücre hasarına mediyatörlük yaptığı düşünülmüştür (63). Li ve arkadaşlarınca farelerde miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon oluşturulduğunda LOX-1 ekspresyonunun arttığı bunun da MMP-1 ve P-selektin, damar hücresi adezyon molekülü-1 gibi bazı adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Farelere LOX-1 regülasyonunu azaltmak için LOX-1 antikoru verildiğinde yine MMP-1 ve adezyon molekülleri ekspresyonunun azaldığı kaydedilmiştir. LOX-1 ile adezyon molekülleri ilişkisini açıklamak için oksidatif strese duyarlı P38MAPK ekspresyonu incelendiğinde aktivitesinin artmış olduğu görülmüştür. Sonuç olarak miyokardiyal iskemi ve reperfüzyonun LOX-1 ekspresyonunu regüle ettiği, P38MAPK aktivasyonu ile de MMP-1 ve adezyon molekülleri ekspresyonunu arttırdığı vurgulanmıştır (64).

Ehara ve arkadaşlarınca 45 MI, 45 UAP, 45 SAP ve 46 kontrol oluşturularak yapılan çalışmada OksLDL seviyeleri kıyaslanmaya çalışılmıştır. MI'lı grupta tüm gruplara göre OksLDL düzeyleri yüksek saptanmıştır. Hasta grupları arasında HDL, LDL ve Total kolesterol açısından fark bulunamamıştır. UAP ve SAP'li hastalardan elde edilen 33 endarterektomi örneğinde UAP'li grupta SAP'li gruba göre OksLDL pozitif makrofajlarda fazlalık saptanmıştır (29). Nishi ve arkadaşlarınca endarterektomiye giden karotis ateroskleroza bulunan hastalarda OksLDL seviyesinin kontrol grubuna göre 1.5kat yüksek olduğunu saptanmıştır (30). Toshima ve arkadaşları tarafından anjiyografik olarak stenozu %50'nin üzerinde olan hastalarda OksLDL seviyesi aynı yaş grubundaki kontrol grubuna göre 1.9 kat yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda OksLDL seviyelerinin diğer lipid parametrelerine göre daha iyi bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (31). AMI, serebral enfaktüs ve perkütan transluminal koroner anjiyografi (PTCA) gibi girişimlerden hemen sonraki akut dönemde OksLDL seviyelerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardaki gözlemlerde OksLDL'deki yükselişin olaydan sonraki akut dönemde çoğunlukla da ilk üç günde çıktığı daha sonra normale döndüğü belirtilmiştir. Rüptüre plaklardan salınımın bu yükselişin nedeni olabileceği düşünülmüştür (32, 33, 34). MONİCA/CORA çalışmasında OksLDL düzeylerinin sağlıklı erkeklerde AKS açısından bir belirteç olup olamayacağı değerlendirilmiştir. 6 yıl boyunca gözlenen 9796 kişiden 88'inde akut miyokard hastalığı ortaya çıkmış olup bu grup, yaş grubu uyan 258 sağlıklı kişiyle karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda OksLDL ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek

bulunmuştur. OksLDL ile CRP arasında korelasyon bulunamadığından dolayı her birinin bağımsız birer risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak OksLDL ölçümünün kardiyovasküler hastalıklar açısından faydalı bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (35)



**Şekil 7 :** Akut miyokardial iskemi-reperfüzyon hasarı oluşum mekanizması  
(Current Opinion in Pharmacology 2004, 4:132–138)

### **3. GEREÇ VE YÖNTEMLER**

#### **3.1. ARAÇ VE GEREÇLER**

##### **3.1.1. Cihazlar**

**Tablo 3 : Tez çalışmasında kullanılan cihazların listesi**

<b>Cihaz Adı</b>	<b>Marka</b>	<b>Model</b>	<b>Üretici Firma</b>
<b>Otoanalizör</b>	Architect	C16000	Abbott Diag.
<b>Otoanalizör</b>	İmmulite	2500	Siemens Diag.
<b>ELISA plak okuyucusu</b>	Biotek	ELx800	Biotek,USA
<b>ELISA plak yıkayıcısı</b>	Biotek	ELx50	Biotek,USA
<b>Saf su cihazı</b>	Milipore Mili-Q	ZLX55003Y	Hettich Co,Almanya
<b>Santrifüj</b>	Hettich	Rotina 35	Hettich Zentrifugen,Almanya
<b>Anjiyografi cihazı</b>	Philips Integris	Integris 5000	Philips,USA
<b>Otomatik pipetler</b>	Finnpipette		
<b>Derin dondurucu</b>	Thermo	VLT1740-5-V40	Thermo Electron Corporation,USA

**Tablo 4 : Tez çalışmasında kullanılan kitlerin listesi**

<b>Kit adı</b>	<b>Yöntem</b>	<b>Katalog No</b>	<b>Firma</b>
<b>OksLDL</b>	Enzim İmmünassay	K7810	İmmun Diag.,Almanya
<b>MMP-1</b>	Enzim İmmünassay	ECM490	Chemicon,USA&Canada
<b>TIMP-1</b>	Enzim İmmünassay	KHC1492/1491	Biosource,USA
<b>HDL</b>	Enzimatik Kolorimetrik	3K33-20	Abbott Diag.,USA
<b>LDL</b>	Enzimatik Kolorimetrik	1E31-20	Abbott Diag.,USA
<b>Total Kolesterol</b>	Enzimatik Kolorimetrik	7D62-20	Abbott Diag.,USA
<b>Trigliserid</b>	Enzimatik Kolorimetrik	7D74-20	Abbott Diag.,USA
<b>CRP Ultra</b>	İmmüno Türbidimetrik	6K2601	Abbott Diag.,USA
<b>Troponin-I</b>	Kemiluminesans İmmünometrik	L5KSTI2	Siemens Diag.,USA

## **3.2. ÖRNEKLERİN TOPLANMASI VE SAKLANMASI**

### **3.2.1. Olguların Seçimi**

Çalışma gruplarının DEÜTF Kardiyoloji A.D.'na klinik öykü, laboratuvar verileri, EKG bulguları doğrultusunda AKS ile gelen ve anjiyografi planlanan hastalardan oluşturulması düşünüldü. 16 MI, 15 anstabil, 8 SAP'li hasta ile şikayeti olmayan rutin tarama tetkikleri için merkez laboratuvar kan alma ünitesine başvuran eş değer yaş grubunda 17 kontrol çalışmaya dahil edildi.

6 ay ve öncesinde MI öyküsü olan, perkütan koroner girişim ya da koroner arter by-pass öyküsü olan hastalar ayrıca kalp yetmezliği, kardiyomyopati, ya da kalp kapak hastalığı bulunan hastalar, statin kullananlar, kanser hastaları, romatoid artrit gibi kronik ve inflamatuvar hastalıkları olanlar çalışmaya dahil edilmedi.

Etik kurul raporu aldıktan sonra çalışmaya katılacak tüm hastalar yazılı olarak bilgilendirilip imzalı onamları alındı (**Ek 1**). Her hastanın klinik ve laboratuvar bilgileri 'hasta bilgi formu'na işlendi (**Ek 2**).

### **3.2.2. Örneklerin Toplanması ve Saklanması**

Örnekler için önkol venlerinden 20 cc. kan alındı. Koruyucu ve antikoagülan içermeyen düz tüpler kullanıldı. Alınan örnekler iki saat içinde 3000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildikten sonra serumlarına ayrıldı. Tüm serumlar 6 ayı geçmemek suretiyle -40°C'de saklandı.

AKS'li hastalardan 2, SAP ve kontrollerden 1'er kez kan alındı. MI ve UAP'li hasta gruplarından hastaneye başvurudan sonraki 6.-12. saat içinde ilk örnekler, ilk örnekten sonraki 18.-36. saat içinde ise ikinci örnekler alındı. MI , UAP ve SAP'li hastaların kanlarının tümü anjiyografi işleminden önce alındı.

### **3.2.3. Anjiyografi Sonuçlarının Değerlendirilmesi**

Anjiyografi işlemleri Dokuz Eylül Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalındaki üniteye uzman kardiyologlar tarafından yürütüldü. Koroner arter hastalığı (KAH) bulunan grup, tıkalı damar sayısı, arter segmentlerinin tanımlanması ve koroner arter lezyonlarının yerleşimine göre değerlendirildi. Aterosklerotik lezyonlar 'Modifiye Gensini Skoru' ile hesaplandı (65). Gensini

tarafından geliştirilip modifiye edilen bu skorlama ile plakların büyüklükleri tutulan damar ve lezyon sayısı da dikkate alınarak değerlendirildi.

Lezyonların darlık yapıcı etkisine göre %25-49 darlıklar 1, %50-74 darlıklar 2, %75-89 darlıklar 4, %90-98 darlıklar 8, %99 darlık 16 ve %100 darlık 16 katsayısı ile çarpıldı.

Lezyonların lokalizasyonuna göre ise sağ koroner arterin (RCA) proksimali, mid bölgesi ve distali 1 katsayısı ile çarpıldı. Sirkümfleks arterin proksimali 2.5 , distali, optüs marjinal (OM), arka inen dalı (PD) 1 , posterolateral dal (PL) 5 ile çarpıldı. Sol ana koroner arterdeki (MLCA) lezyonlar 5 ile çarpılırken devamında yer alan sol koroner arterin (LAD) proksimali 2.5, mid bölgesi 1.5 , apikali 1 ,distali 0.5 , birinci diagonal (1° ) 1 , ikinci diagonal (2° ) 5 ile çarpıldı. Her bir lezyon için darlık ve lokalizasyon katsayıları çarpıldıktan sonra tüm lezyonların çarpımları toplanarak skor elde edildi (65).

### **3.3. BİYOKİMYASAL ANALİZLER**

#### **3.3.1. OksLDL Ölçüm Yöntemi**

Ölçüm için OksLDL ELISA kitleri (İmmun Diag.,Almanya ) kullanıldı. OksLDL ölçüm prensibi, serumdaki OksLDL'yi direk tesbit eden enzim linked sorbent assay (ELISA) yöntemine dayanmaktadır. Bu teknikte standartlar, kontroller ve hasta örnekleri yüksek afiniteli antikorla kaplı kuyucuklara ekilmektedir. İlk inkübasyon sonunda bu antikorlar hastalardaki antijenleri yakalamaktadırlar. Yıkama ile uzaklaştırılan bağlanmayan komponentlerin ardından ortama peroksidaz ile konjuge edilmiş ikinci antikor ilave edilmektedir. Tetrametilbenzidin (TMB), peroksidazın substratı olarak kullanılmaktadır. Reaksiyonu sonlandırmak için son basamakta asidik solusyon kullanılmaktadır. Oluşan sarı rengin yoğunluğu örnekteki OksLDL konsantrasyonu ile direk olarak oranlıdır. 450nm'de standartlar yardımıyla elde edilen absorbans-konsantrasyon eğrisinden örneklerin konsantrasyonları hesaplanmaktadır.

#### **Standartlar ve hazırlanışları:**

1. Standart liyofilize halde olup 500µL distile su ile çözüldükten sonra 20 dakika beklenip iyice karıştırıldı.
2. Standart konsantrasyonları sırasıyla 0, 9 , 27 ,80 ve 250 ng/mL olarak belirlendi.

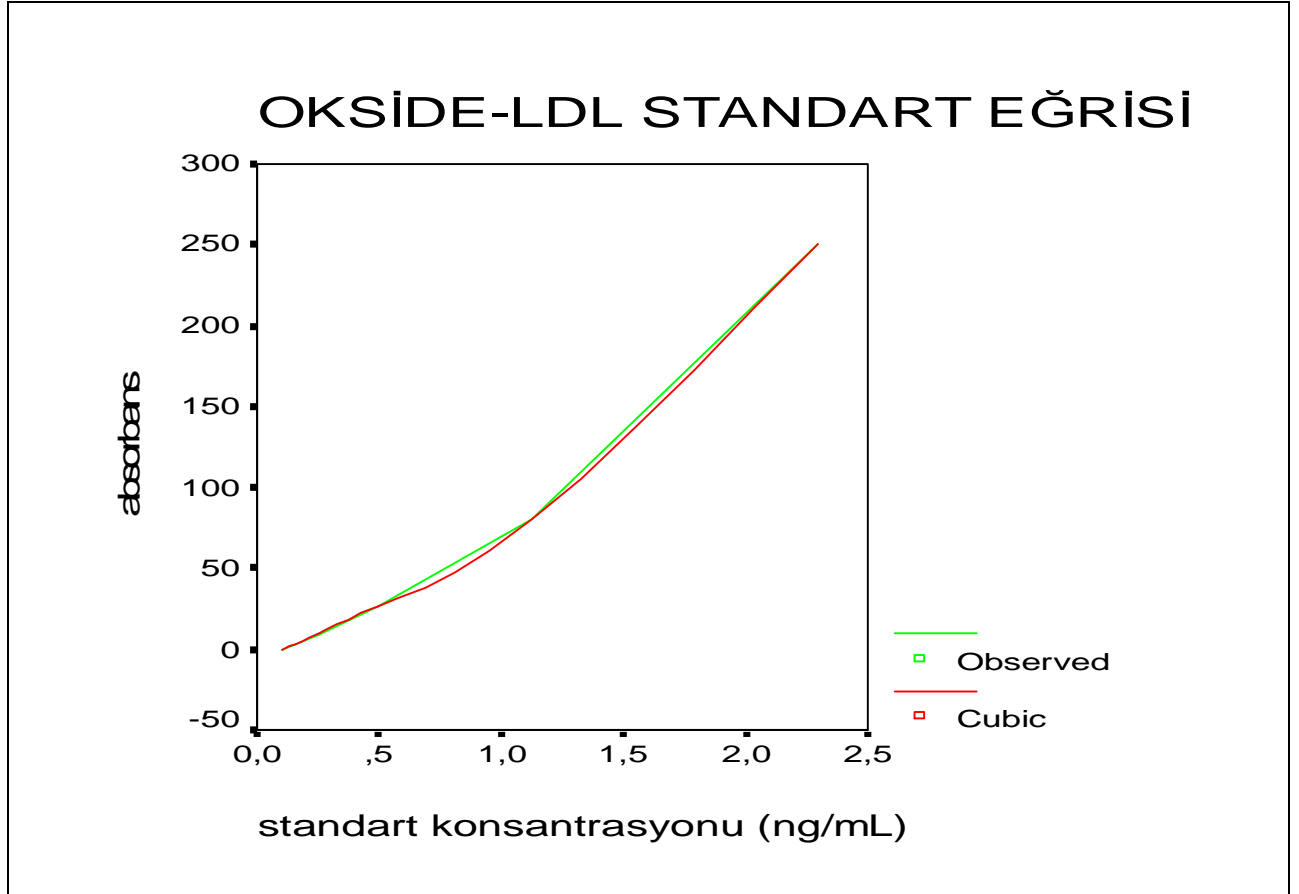
#### **Uygulama basamakları:**

1. Tüm reaktif ve örnekler oda ısısına getirildi, iyice karıştırıldı ve pozisyonları belirlendi.
2. Hasta örnekleri örnek dilüsyon tamponuyla 1:10 seyreltildi.
3. Herbir kuyucuk 250µL yıkama tamponuyla beşer kez yıkandı ve 100µL standart, kontrol ve örnek ekildi.



4. Kuyucukların üzeri kaplanıp oda ısında 4 saat yatay mikserde inkübe edildi.
5. İçerik aspire edilip herbir kuyucuk 250µL yıkama tamponuyla beşer kez yıkandı.
6. Her bir kuyucuğa dilüe edilmiş 100µL konjugat eklenip kaplandıktan sonra oda ısısında yatay mikserde 1saat inkübe edildi.
7. İçerik aspire edilip herbir kuyucuk 250µL yıkama tamponuyla beşer kez yıkandı.
8. Her bir kuyucuğa 100µL substrat eklenip kaplandıktan sonra oda ısısında 20 dakika yatay mikserde inkübe edildi.
9. Her bir kuyucuğa 50µL stop solusyonu eklenip iyice karıştırıldı.
10. Absorbanslar 450nm'de ELISA plāk okuyucusu ile kısa sürede belirlendi.
11. Standart absorbansları ve konsantrasyonları kullanılarak 3.derece polinomik denklem ile uyumlu eğri çizildi. Örneklerin konsantrasyonu bu denklem ile hesaplanıp dilüsyon katsayısı 10 ile çarpıldıktan sonra gerçek değerler belirlendi.
12. Kontrol absorbansı 0.676 bulundu. Formülde yerine konulduğunda 40.12 ng/mL bulundu. (Beklenen değer: 23.3-43.1 ng/mL )

$$\text{Konsantrasyon} = -6.5833 + 63.33 A + 3.277 A^2 + 7.7575 A^3$$



**Grafik 1:** OksLDL standart eğrisi

### 3.3.2. MMP-1 Ölçüm Yöntemi

MMP-1 kiti iki basamaklı sandviç immünoassay yöntemini içermektedir. Kuyucuklar antikor ile kaplıdır. Enzim işaretli diğer antikorlar aynı MMP-1 molekülünün diğer antijenik bölgelerine bağlanarak sandviç modelini oluşturmaktadırlar. Sandviç molekülünün inkübasyonundan sonra kuyucuklara renk oluşumundan sorumlu olan enzim substrat ve 3,3',5, 5'-tetrametilbenzidin (TMP) eklenir. Peroksidaz enzim aktivitesi MMP-1 antijen miktarı ile orantılıdır.

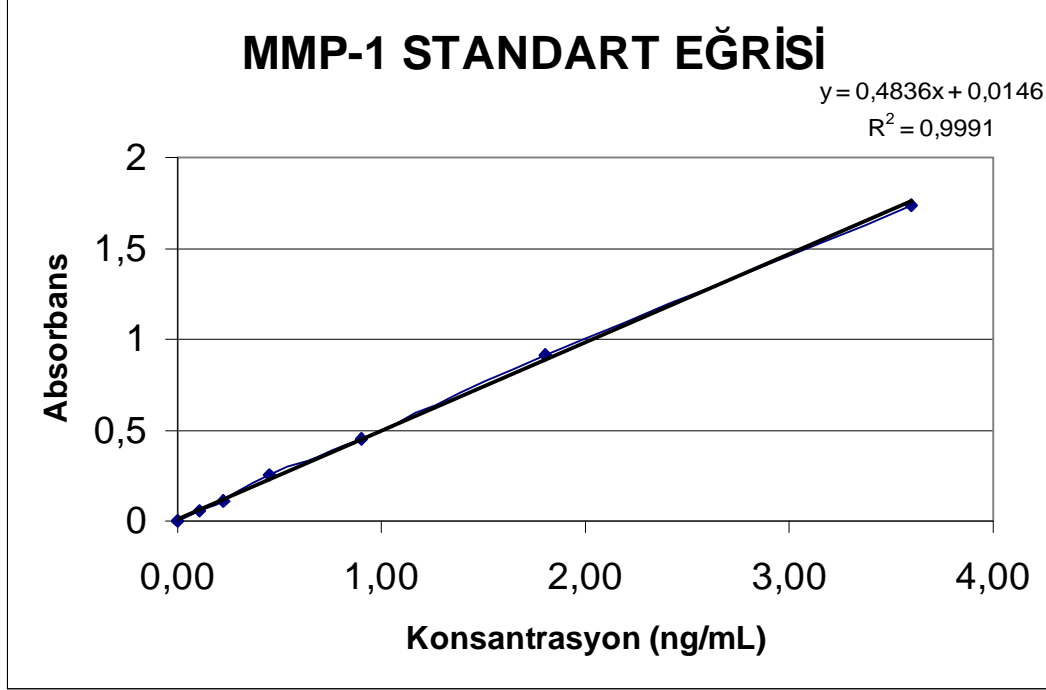
#### Standartlar ve seri dilüsyonları:

1. Standart stok solusyonu konsantrasyonu 3.6 ng/mL 'dir.
2. 3.6, 1.8, 0.9, 0.45, 0.23, 0.11, 0 olmak üzere yedi tüp işaretlendi.
3. Stok solusyonu hariç tüm tüplere 250µL tampon solusyonu eklendi.
4. 3.6 ng/mL'lik standart stok solusyonundan 250µL 1.8'lik tüpe pipetlenip vortekslendi.
5. 1.8'lik tüpten 0.9'luk tüpe 250µL pipetlenip vortekslendi. Aynı işlem sırayla diğer tüplere uygulandı ancak 0 tüpüne pipetleme yapılmadı.

#### Uygulama basamakları:

1. Tüm reaktif ve örnekler oda ısısına getirildi, iyice karıştırıldı ve pozisyonları belirlendi.
2. Herbir kuyucuğa 100µL standart ve örnek ekildi üzerleri kaplanıp oda ısısında 2 saat inkübe edildi.
3. İçerik aspire edilip herbir kuyucuk yıkama tamponuyla dörder kez yıkandı.
4. Örnek ve standart içeren her bir kuyucuğa 100µL enzim işaretli antikor solusyonu eklenip kaplandıktan sonra oda ısısında 1 saat inkübe edildi.
5. İçerik aspire edilip herbir kuyucuk yıkama tamponuyla dörder kez yıkandı.
6. Örnek ve standart içeren her bir kuyucuğa 100µL renk reaktifi eklenip kaplandıktan sonra oda ısısında 30 dakika inkübe edildi.
7. 1mol/L'lik sülfirik asitten 100µL eklenerek reaksiyon durduruldu.
8. Standart eğrisi için sadece tampon solusyonu içeren kör kullanılarak 450nm'de okumalar yapıldı.
9. Standart absorbansları ve konsantrasyonları kullanılarak doğrusal eğri çizildi ve denklemi hesaplandı. Örneklerin konsantrasyonu bu denklem ile hesaplandı.

$$\text{Konsantrasyon} = (A - 0,0146) / 0,4836$$



**Grafik 2 :** MMP-1 standart eğrisi

### 3.3.3. TIMP-1 Ölçüm Yöntemi

Biosource TIMP-1 kiti, katı faz ELISA sandviç yöntemini içermektedir. Kuyucuklar monoklonal antikorla kaplıdır. Örnek ve standartların pipetlenmesinden sonra biotinlenmiş ikinci monoklonal antikor ilave edilmektedir. Böylelikle TIMP-1 antijeni farklı iki bölgesinden bağlanmaktadır. İkinci antikor fazlalıklarının uzaklaştırılmasından sonra ortama streptavidin-peroksidaz enzimi eklenmektedir. Bu enzim biotinlenmiş antikora bağlanıp 4 üyeli sandviç modelini tamamlamaktadır. İkinci inkübasyon ile fazlalıklar uzaklaştırıldıktan sonra bağlı enzim ile reaksiyona girecek ve renk oluşturacak substrat solusyonu eklenmektedir. Oluşan bu rengin yoğunluğu örnekteki TIMP-1 konsantrasyonuyla orantılıdır.

#### **Standartlar ve seri dilüsyonları:**

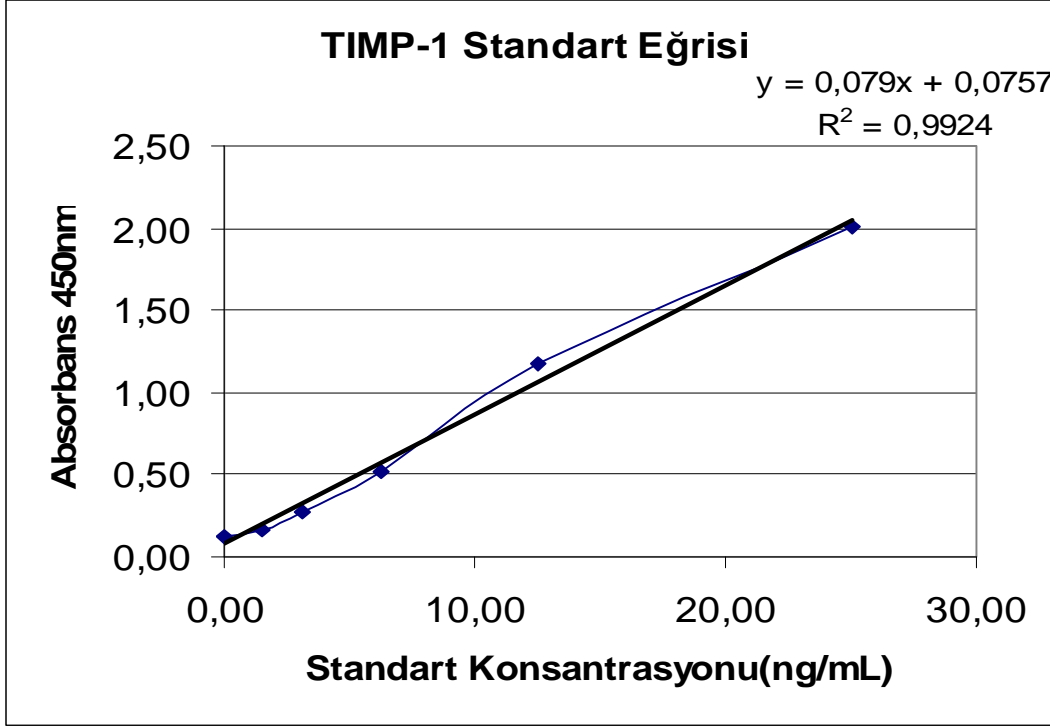
1. Standart stok solusyonu konsantrasyonu 25 ng/mL 'dir.
2. 25, 12,5, 6,25, 3,12, 1,56 , 0 olmak üzere altı tüp işaretlendi.

3. Stok solusyonu hariç tüm tüplere 150µL standart dilüent solusyonu eklendi.
4. 25 ng/mL'lik standart stok solusyonundan 150µL 12.5' lik tüpe pipetlenip vortekslendi.
5. 12.5'lik tüpten 6.25'lik tüpe 150µL pipetlenip vortekslendi. Aynı işlem sırayla diğer tüplere uygulandı ancak 0 tüpüne pipetleme yapılmadı.

### **Uygulama basamakları:**

1. Tüm reaktif ve örnekler oda ısısına getirildi, iyice karıştırıldı ve pozisyonları belirlendi.
2. Hasta örnekleri standart dilüsyon tamponuyla 1:20 seyreltildi.
3. Her kuyucuğa 50µL standart dilüsyon tamponu pipetlendi. Kör için ayrılan kuyucuk boş bırakıldı.
4. Herbir kuyucuğa 50µL standart ve örnek ekildi.
5. Herbir kuyucuğa 50µL biotinlenmiş anti-TIMP-1 solusyonu pipetlenip üzerleri kaplanıp oda ısısında 2 saat inkübe edildi. Kör kuyucuğuna pipetleme yapılmadı.
4. Herbir kuyucuk 400µL yıkama tamponuyla dörder kez yıkandıktan sonra kör kuyucuğu hariç tüm kuyulara 100µL streptavidin-HRP solusyonu eklendi.
5. Üzerleri kaplanıp oda ısısında 30 dakika inkübe edildikten sonra 400µL yıkama tamponuyla dörder kez yıkandı.
6. Her kuyucuğa 100µL stabilize kromojen eklendi. Kuyucuklardaki sıvı mavi renge dönüştü. Üzerleri kaplanıp oda ısısında ve karanlıkta 30 dakika inkübe edildi. Kaplama için alüminyum folyo ya da metal parçalar kullanmaktan kaçınıldı.
7. Tüm kuyulara 100µL stop solusyon pipetlendi. Maviden sarıya renk değişimi gözlemlendi.
8. Stabilize kromojen ve stop solusyonu içeren köre karşı 450nm'de absorbanslar okundu.
9. Standart absorbansları ve konsantrasyonları kullanılarak doğrusal eğri çizildi ve denklemi hesaplandı. Örneklerin konsantrasyonu bu denklem ile hesaplanıp dilüsyon katsayısı olan 20 ile çarpıldı.

$$\text{Konsantrasyon} = (A - 0.0757) / 0.079$$



**Grafik 3 :** TIMP-1 standart eğrisi

### 3.3.4. Troponin-I Ölçüm Yöntemi

İmmulite 2500 Stat Troponin I, katı faz enzim işaretli kemiluminisant immunometrik yöntemidir. Katı faz (boncuk) monoklonal sıçan anti-troponin I antikoru ile kaplıdır. Sıvı faz poliklonal keçi anti-troponin I antikoru konjuge alkalen fosfotaz (sığır bağırsağından) içermektedir.

Hasta örnekleri ve reaktif, kaplı boncuklarla 10 dakika inkübe edilmektedir. Bu sürede örnekteki troponin I monoklonal sıçan anti-troponin I antikoru ve konjuge alkalen fosfotaz içeren poliklonal keçi anti-troponin I antikoru ile sandviç kompleksi oluşturmaktadır. Bağlanmayan hasta örnekleri ve konjuge enzimler santrifüj ile ortamdan uzaklaştırılmaktadır. Son olarak boncukları içeren reaksiyon tüpüne kemiluminisant substratı eklenmektedir. Bağlı enzim ile orantılı olarak sinyal üretimi oluşmaktadır.

### 3.3.5. CRP Ultra Ölçüm Yöntemi

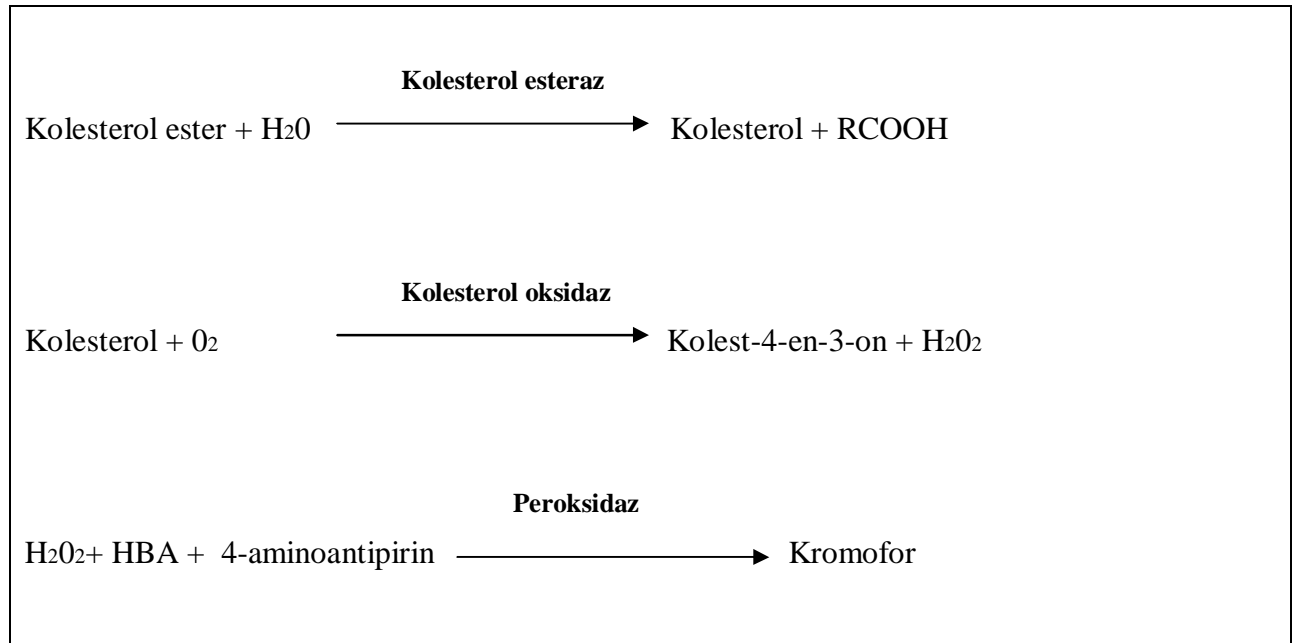
CRP Ultra ölçümleri, Architect C16000 (Abbott Diag.,USA) otoanalizöründe yapıldı..

C Reaktif Protein (CRP) Ultra kiti ölçüm için yüksek derecede hassas immünoturbidimetrik yöntem kullanılmaktadır. Lateks partiküllerine absorblanmış anti-CRP antikoru ile örnek serumundaki CRP arasında reaksiyon meydana geldiğinde agregasyon oluşmaktadır. Agregasyon, 550-580nm'de absorbans değişikliği olarak turbidimetrik olarak saptanmaktadır. Bu agregasyondaki değişiklik örnekteki CRP miktarıyla oranlıdır.

### 3.3.6. Total Kolesterol Ölçüm Yöntemi

Total Kolesterol ölçümleri, Architect C16000 (Abbott Diag.,USA) otoanalizöründe yapıldı.

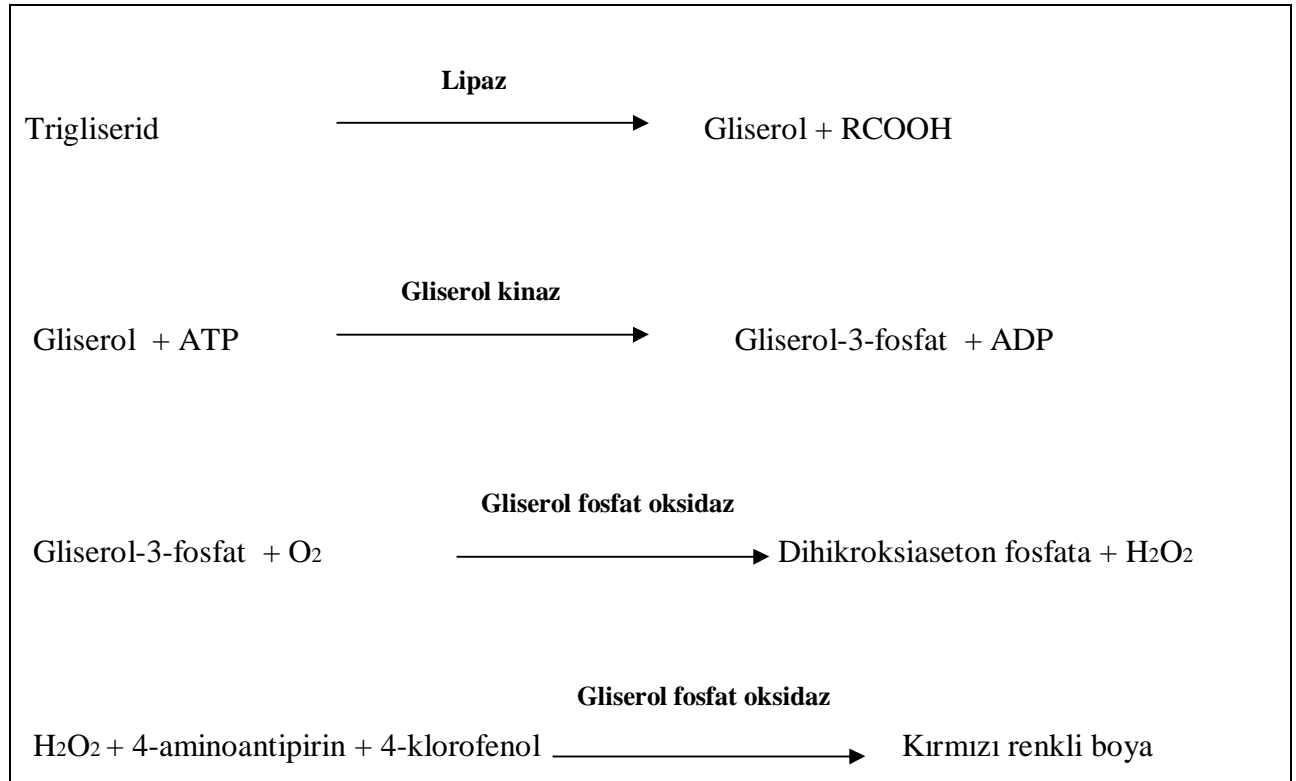
Total Kolesterol kiti ölçüm için enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılmaktadır. Kolesterol esterler, kolesterol esteraz ile enzimatik olarak kolesterol ve serbest yağ asitlerine hidroliz olmaktadır. Serbest kolesterol daha sonra kolesterol oksidaz ile Kolest-4-en-3-on ve hidrojen peroksida okside olmaktadır. Son olarak hidrojen peroksit, hidrobenzoik asit (HBA) ve 4-aminoantipirin ile reaksiyona girerek 500nm'de okunan kromoforu (quinoneimine dye) oluşturmaktadır.



### 3.3.7. Trigliserid Ölçüm Yöntemi

Trigliserid ölçümleri, Architect C16000 (Abbott Diag.,USA) otoanalizöründe yapıldı.

Trigliserid kiti ölçüm için enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılmaktadır. Trigliseridler enzimatik olarak lipaz tarafından yağ asitlerine ve gliserole hidrolize edilmektedirler. Gliserol, gliserol kinazlı (GK) adenozin trifosfat (ATP) tarafından gliserol-3-fosfat ve adenozin difosfat (ADP) oluşturmak için fosforile edilmektedir. Gliserol-3-fosfat, gliserol fosfat oksidaz (GPO) ile dihidroksoaseton fosfata (DAP) oksidize edilmekte ve hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) üretilmektedir. Peroksidaz ile katalize edilen bir renkli reaksiyonda,  $H_2O_2$  kırmızı renkli bir boya oluşturmak için 4-aminoantipirin (4-AAP) ve 4-klorofenol (4-CP) ile reaksiyona girmektedir. Bu boyanın absorbansı örnekteki trigliserid varlığının konsantrasyonu ile orantılıdır. Bu analitik metodoloji Fossati ve ekibi ile McGowan ve ekibi tarafından açıklanan reaksiyon sırasını temel almaktadır. Bu reaktifte, Fossati ve McGowan'ın çalışmalarında kullanılan 2-hidroksi-3,5-diklor-obenzensülfonat yerine 4-klorofenol kullanılmaktadır.



### **3.3.8. HDL Kolesterol Ölçüm Yöntemi**

HDL ölçümleri, Architect C16000 (Abbott Diag.,USA) otoanalizöründe direkt homojen enzimatik kolorimetrik yöntem kullanılarak yapıldı.

Yöntem, HDL'den kaynaklanmayan esterleşmemiş kolesterol ile kolesterol oksidaz (CO) reaksiyonunun hızlandırılması ve özel deterjan kullanarak HDL kolesterolün spesifik olarak çözünmesi esasına dayanmaktadır.

Analiz öncesi herhangi bir ön işlem veya santrifügasyon basamağı olmaksızın iki aşamalı bir analiz yöntemi kullanılmaktadır. Birinci basamakta kolesterol oksidaz enziminin etkisi ile serbest kolesterolden ( HDL'den kaynaklanmayan) açığa çıkan hidrojen peroksit, peroksidaz enzimi ve N,N,bis (4-sulphobutyl)-m-toluidine-disodium (DSBmT)' la reaksiyona girerek renksiz bir ürün oluşturmaktadır. İkinci basamakta ise HDL kaynaklı kolesterol bir deterjan yardımı ile lipoproteinden ayrılarak, kolesterol esteraz ile reaksiyona girmektedir. Oluşan serbest kolesterol 4-aminoantipyrine ile renkli ürün oluşturmaktadır.

### **3.3.9. LDL Kolesterol Hesap Yöntemi**

LDL hesaplamaları, Architect C16000 (Abbott Diag.,USA) otoanalizöründe yapıldı. Hesap için 'Friedewald Formülü' kullanıldı.

$$\text{LDL Kolesterol} = \text{Total Kolesterol} - (\text{HDL Kolesterol} + \text{Trigliserid} / 5)$$

## **3.4. İSTATİSTİKSEL ANALİZLER**

### **3.4.1. Verilerin Kaydedilmesi**

Analizlerden elde edilen veriler 'Microsoft Office Excel 2003' programı kullanılarak kaydedildi.

### **3.4.2. Verilerin Analizi ve Tablolar ile Gösterilmesi**

İstatistiksel değerlendirmeler ve tablo hazırlama amacıyla 'SPSS for Windows 11.0' programı kullanıldı.



Elde edilen verilerin değerlendirilmesi için öncelikle ortalama değer ve standart sapmaları hesaplandı. Grupların ortalama değerlerinin birbirinden anlamlı derecede farklı olup olmadığını belirlemek için nonparametrik Kruskal-Wallis varyans analizi kullanıldı. Kruskal-Wallis ile anlamlı farklılık görülen parametreler için ikili grup analizi yapıldı. Grup sayısı 30'dan az olduğu için Mann Whitney U testi tercih edildi. Grup parametreleri arasındaki korelasyonu belirlemek için Spearman Korelasyon testi kullanıldı.

## **4.BULGULAR**

### **4.1. HASTA GRUBUNU TANIMLAYICI BULGULAR**

#### **4.1.1. Çalışma Grubu**

Çalışma grubu 16 miyokard enfarktüs, 15 anstabil anjina pektoris, 8 stabil anjina pektorisli hastadan oluşturuldu. Şikayeti olmayan rutin tarama tetkikleri için merkez laboratuvar kan alma ünitesine başvuran 17 kişi de kontrol grubu olarak değerlendirilmeye alındı.

#### **4.1.2. Yaş Dağılımı**

**Tablo 5 : Olguların yaş dağılımı**

<b>Çalışma grubu</b>	<b>n</b>	<b>Alt Değer</b>	<b>Üst Değer</b>	<b>Ortalama</b>	<b>Standart Sapma</b>	<b>Medyan</b>
<b>Hasta grubu</b>	39	33	80	60.28	12.45	60
<b>Kontrol grubu</b>	17	46	83	59.88	11.08	57
<b>Toplam</b>	56	33	83	60.16	11.95	59.5

Bu bulgulara göre hasta ve kontrol grubu arasında yaş açısından anlamlı bir fark bulunamadı ( p=0.910 ).

#### **4.1.3. Çalışma Gruplarının Özellikleri**

**Tablo 6 : Çalışma gruplarının özellikleri**

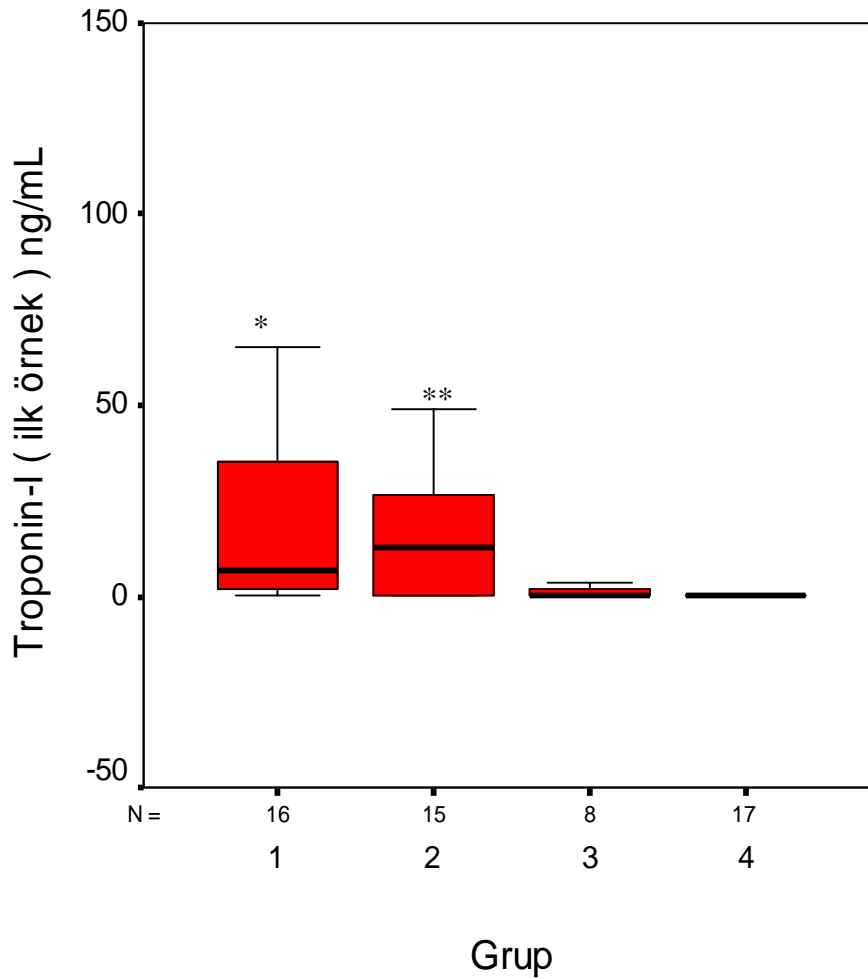
<b>Grup</b>	<b>n</b>	<b>HT</b>	<b>HT %</b>	<b>DM</b>	<b>DM %</b>	<b>Sigara</b>	<b>Sigara %</b>
<b>MI</b>	16	7	43.8	4	25	9	56.3
<b>Anstabil AP</b>	15	9	60	5	33.3	6	40
<b>Stabil AP</b>	8	6	75	2	25	3	37.5
<b>Kontrol</b>	17	7	41.2	4	23.5	5	29.4
<b>Toplam</b>	56	29	51.8	15	26.8	23	41.1

## 4.2.BİYOKİMYASAL PARAMETRELERE AİT BULGULAR

### 4.2.1. Troponin I Düzeyleri

Troponin I düzeyleri ortalaması MI'lı grupta  $43.6 \pm 24.32$ , UAP'li grupta  $21.33 \pm 7.55$ , SAP'li grupta  $2.64 \pm 1.97$ , kontrol grubunda  $0.20 \pm 0.0$  ng/mL olarak saptandı.

Troponin I düzeyleri MI'lı ve UAP'li gruplarda diğerlerine göre yüksek bulundu. (Grafik 4).



**Grafik 4 :** Troponin I Düzeyleri

1: miyokard enfarktüs 2: anstabil anjina pektoris 3: stabil anjina pektoris 4: kontrol

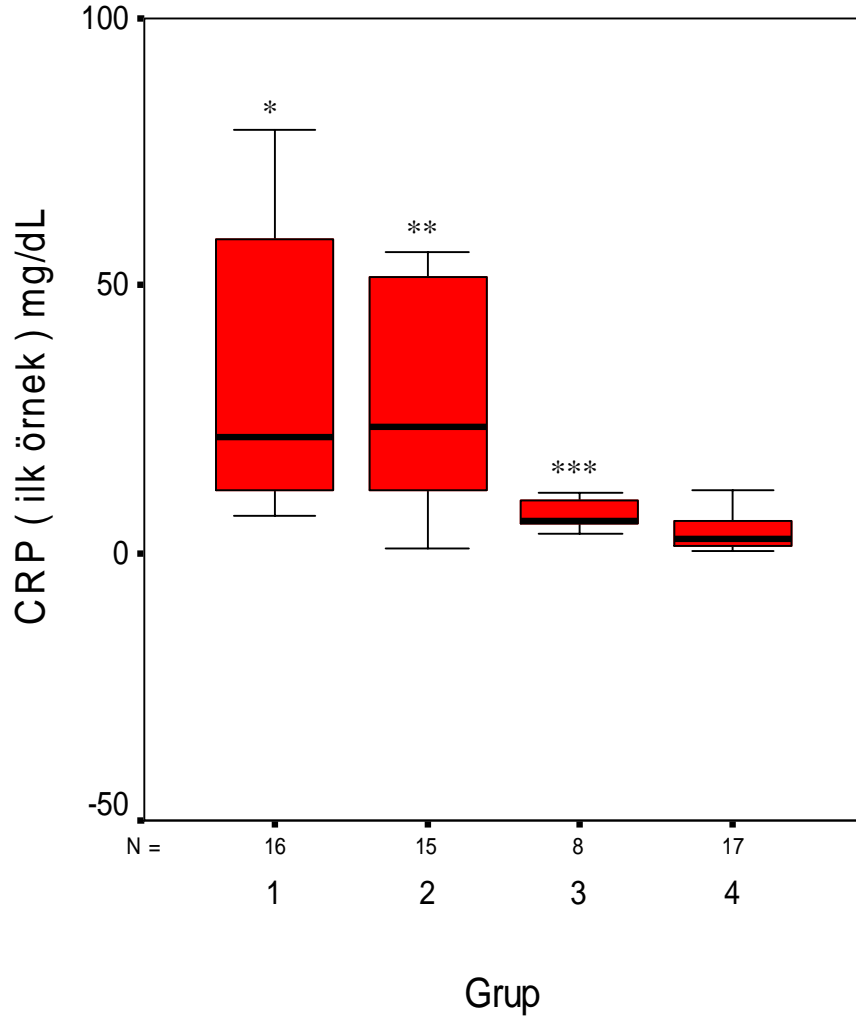
\* Miyokard enfarktüs grubun Troponin I düzeyleri stabil gruba ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

\*\* Anstabil anjina pektorisli grubun Troponin I düzeyleri stabil gruba ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu ( $p < 0.05$ ).

#### 4.2.2. CRP Düzeyleri

CRP düzeyleri ortalaması MI'lı grupta  $40.89 \pm 10.89$ , UAP'li grupta  $44.84 \pm 14.31$ , SAP'li grupta  $9.91 \pm 3.33$ , kontrol grubunda  $4.05 \pm 0.80$  mg/dL olarak saptandı.

AKS'li hastalarda CRP düzeyleri diğerlerine göre yüksek bulundu. Aynı zamanda SAP'li grubun CRP düzeyleri kontrollere göre yüksek saptandı ( **Grafik 5** ).



**Grafik 5 : CRP Düzeyleri**

1: miyokard enfarktüs 2: anstabil anjina pektoris 3: stabil anjina pektoris 4: kontrol

\* Miyokard enfarktüsli grubun CRP düzeyleri stabil gruba ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu (  $p < 0.05$  ).

\*\* Anstabil anjina pektorisli grubun CRP düzeyleri stabil gruba ve kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu (  $p < 0.05$  ).

\*\*\* Stabil anjina pektorisli grubun CRP düzeyleri kontrol grubuna göre belirgin yüksek bulundu (  $p < 0.05$  ).

### 4.2.3. Lipid Profili Düzeyleri

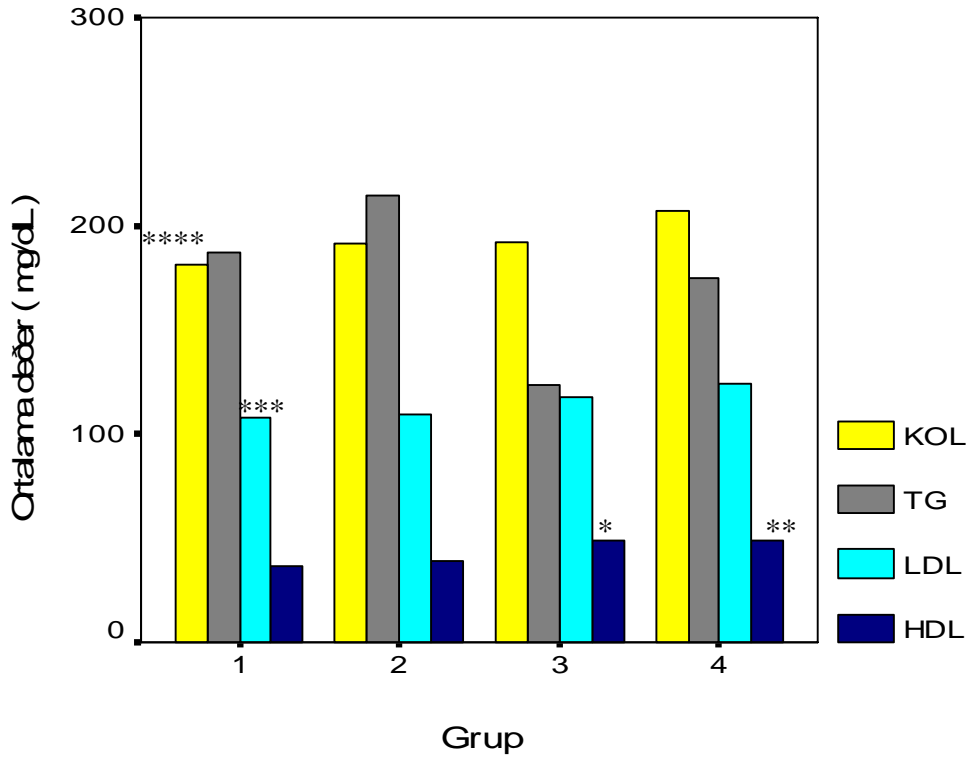
Kolesterol düzeyleri ortalaması MI'lı grupta  $181.88 \pm 11.66$ , UAP'li grupta  $191.33 \pm 8.14$ , SAP'li grupta  $192 \pm 6.73$ , kontrol grubunda  $207.06 \pm 9.61$  mg/dL olarak saptandı.

TG düzeyleri ortalaması MI'lı grupta  $187.25 \pm 17.65$ , UAP'li grupta  $214.93 \pm 20.76$ , SAP'li grupta  $123.63 \pm 5.74$ , kontrol grubunda  $174.71 \pm 26.51$  mg/dL olarak bulundu.

HDL düzeyleri ortalaması MI'lı grupta  $36.63 \pm 2.1$ , UAP'li grupta  $39 \pm 2.97$ , SAP'li grupta  $49.25 \pm 2.03$ , kontrol grubunda  $49.24 \pm 2.82$  mg/dL olarak saptandı.

LDL düzeyleri ortalaması MI'lı grupta  $107.75 \pm 9.82$ , UAP'li grupta  $109.27 \pm 6.81$ , SAP'li grupta  $118 \pm 5.14$ , kontrol grubunda  $124.12 \pm 8.07$  mg/dL olarak bulundu.

Beklenildiği şekilde MI'lı grup ile UAP'li grubun HDL düzeylerini kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tesbit edildi. Ayrıca MI'lı grupta total kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük kaydedildi (**Grafik 6**).



**Grafik 6 : Lipid ve Lipoprotein Profili**

1: miyokard enfarktüs 2: unstabil anjina pektoris 3: stabil anjina pektoris 4: kontrol

\* Stabil anjina pektorisli grubun HDL düzeyleri anstabil ve miyokard enfarktüslü gruba göre anlamlı olarak yüksek, trigliserid düzeyleri ise belirgin olarak düşük bulundu (  $p < 0.05$ ).

\*\* Kontrol grubunun HDL düzeyleri anstabil ve miyokard enfarktüslü gruba göre anlamlı olarak yüksek bulundu (  $p < 0.05$ ).

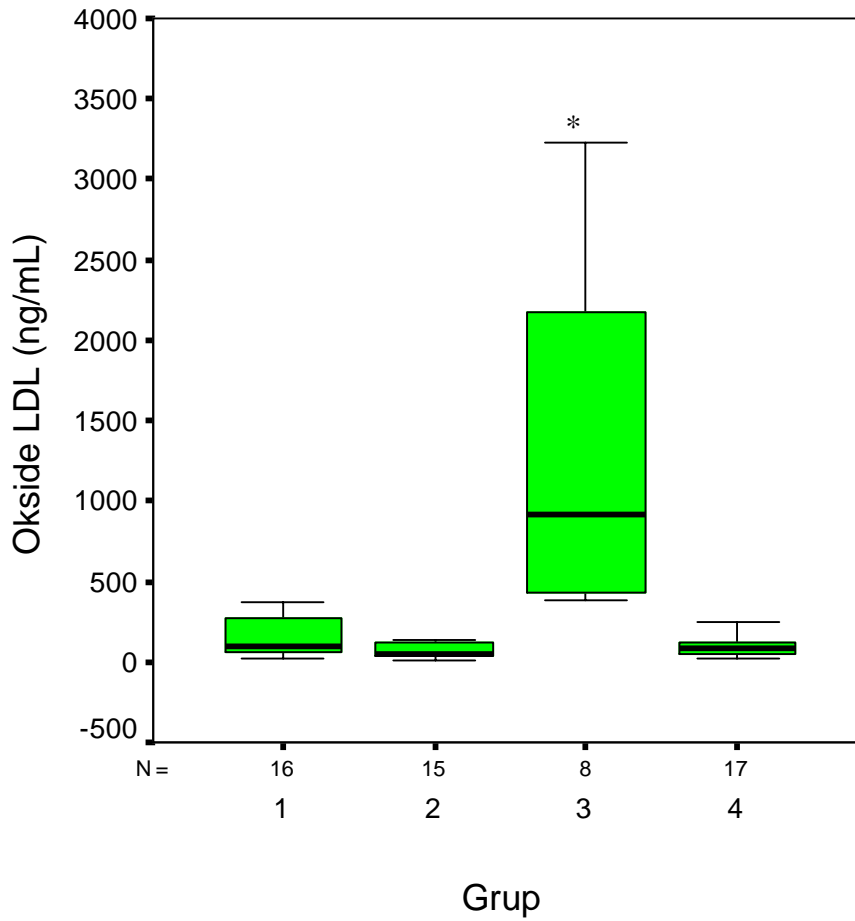
\*\*\* Miyokard enfarktüslü grubun LDL düzeyi stabil gruba ve kontrol grubuna göre belirgin düşük bulundu (  $p < 0.05$ ).

\*\*\*\* Miyokard enfarktüslü grubun total kolesterol düzeyi kontrol grubuna göre belirgin düşük bulundu (  $p < 0.05$ ).

#### 4.2.4. OksLDL Düzeyleri

OksLDL düzeyleri ortalaması MI'lı grupta  $318.87 \pm 155.35$ , UAP'li grupta  $145.42 \pm 65.62$ , SAP'li grupta  $1333.22 \pm 397.45$ , kontrol grubunda  $87.86 \pm 13.09$  ng/mL olarak saptandı.

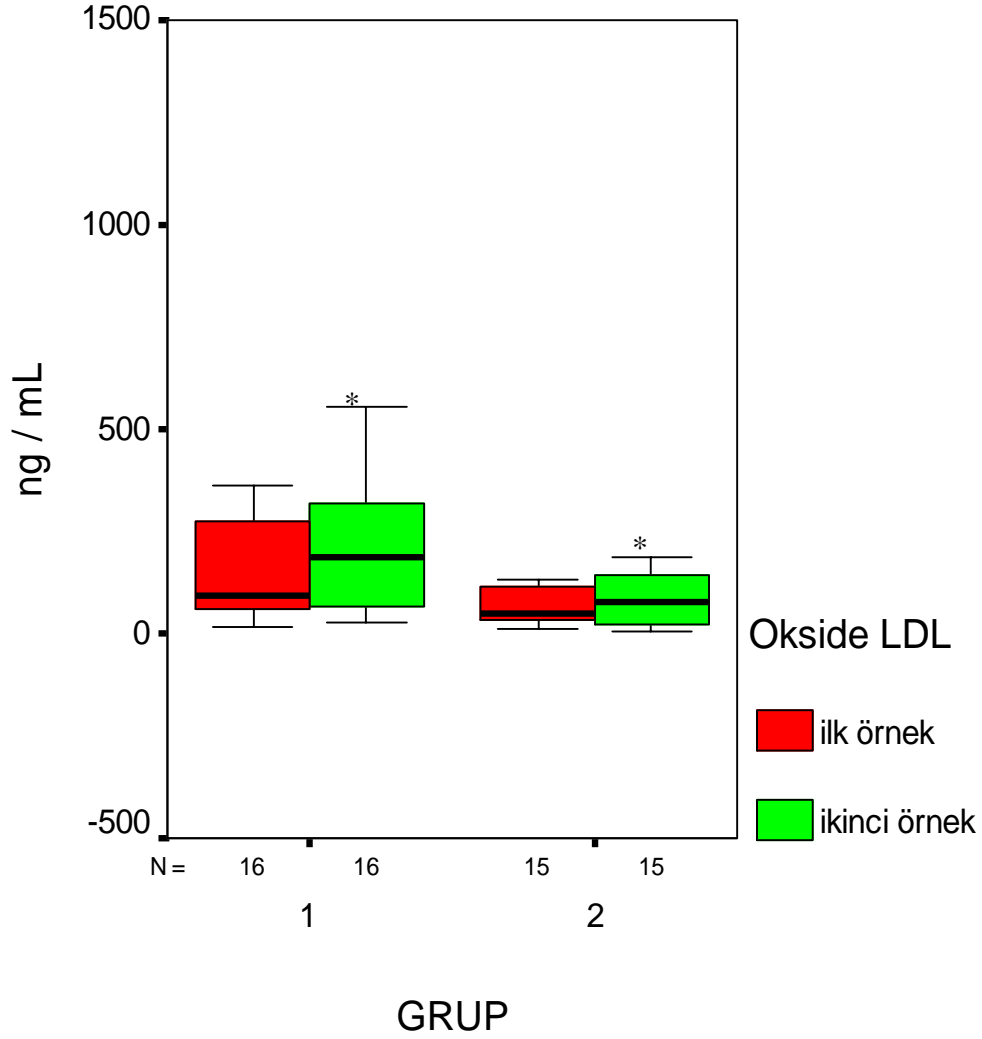
SAP'li grubun OksLDL düzeyleri, MI'lı grup, UAP'li grup ve kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulundu (**Grafik 7**). Ayrıca ikinci örnek OksLDL düzeyleri değerlendirildiğinde MI'lı grubun ikinci örnek OksLDL düzeyleri UAP'li grubunkine göre anlamlı olarak yüksek bulundu. ( **Grafik 8** )



**Grafik 7 : OksLDL Düzeyleri**

1: miyokard enfarktüs 2: anstabil anjina pektoris 3: stabil anjina pektoris 4: kontrol

\* Stabil anjina pektorisli grubun okside LDL düzeyleri tüm gruplara kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu (  $p < 0.05$  )



**Grafik 8 :** Zamana Bağlı OksLDL düzeyleri

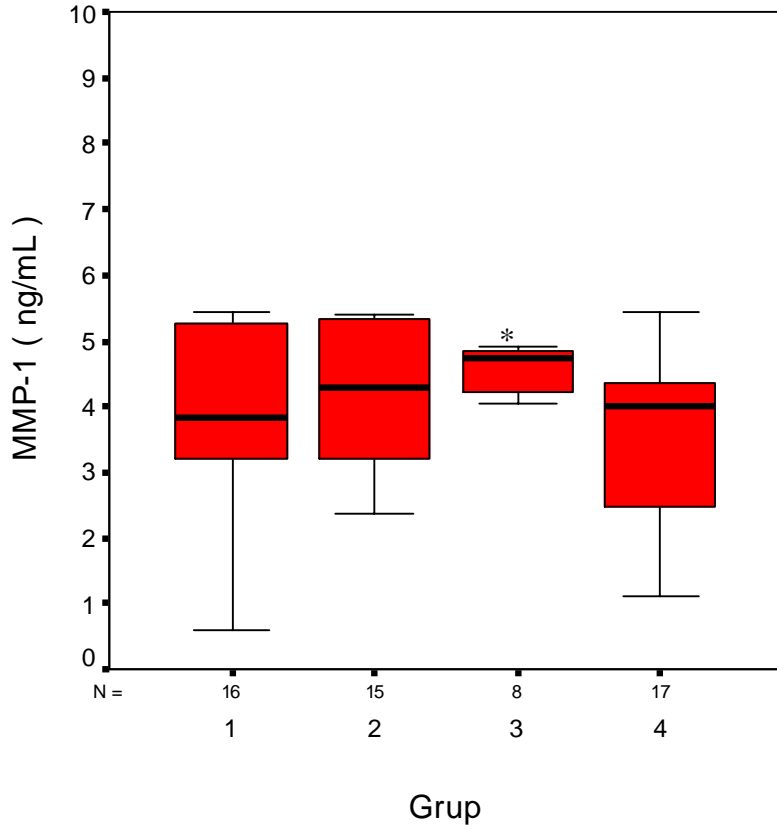
1: miyokard enfarktüs 2: anstabil anjina pektoris

\* Miyokard enfarktüsülü grubun ikinci örnek oksLDL düzeyleri anstabil gruba göre belirgin yüksek bulundu (  $p < 0.05$ ).

#### 4.2.5. MMP-1 Düzeyleri

MMP-1 düzeyleri ortalaması MI'lı grupta  $3.88 \pm 0.35$ , UAP'li grupta  $4.18 \pm 0.29$ , SAP'li grupta  $4.47 \pm 0.20$ , kontrol grubunda  $3.52 \pm 0.31$  ng/mL olarak saptandı.

MI'lı grupta 2 hastada grubun ortalamasından çok yüksek MMP-1 düzeyleri saptanmıştır. SAP'li grup ile kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bulundu. ( **Grafik 9** ).



**Grafik 9 : MMP-1 Düzeyleri**

1: miyokard enfarktüs 2: anstabil anjina pektoris 3: stabil anjina pektoris 4: kontrol

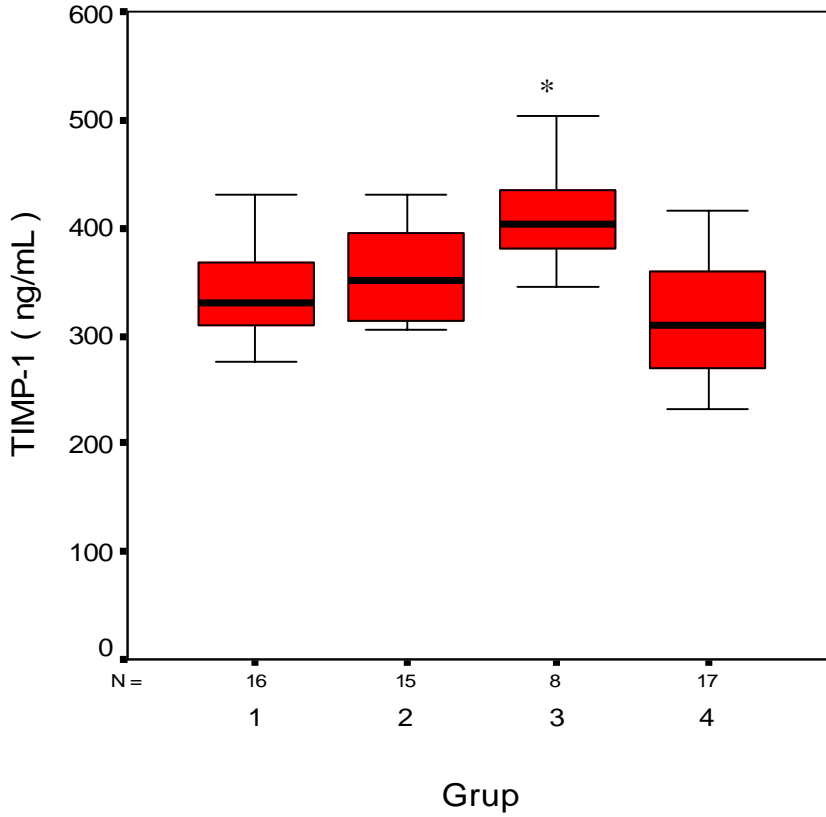
\* Stabil anjina pektorisli grubun MMP-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (  $p < 0.05$  )



#### 4.2.6. TIMP-1 Düzeyleri

TIMP-1 düzeyleri ortalaması MI'lı grupta  $331.91 \pm 16.49$ , UAP'li grupta  $344.78 \pm 26.16$ , SAP'li grupta  $410.90 \pm 17.19$ , kontrol grubunda  $322.94 \pm 14.50$  ng/mL olarak saptandı.

SAP'li grubun TIMP-1 düzeyleri MI'lı grup ve kontrol grubuna göre anlamlı olarak yüksek bulundu (**Grafik 10**).



**Grafik 10** : TIMP-1 Düzeyleri

1: miyokard enfarktüs 2: anstabil anjina pektoris 3: stabil anjina pektoris 4: kontrol

\* Stabil anjina pektorisli grubun TIMP-1 düzeyleri tüm gruplara kıyaslandığında anlamlı olarak yüksek bulundu (  $p < 0.05$  ).

#### 4.2.7. TIMP-1/ MMP-1 Oranları

GRUP		N	Alt Değer	Üst Değer	Ortalama	Standart Hata
1	TIMP-1/MMP-1	16	28,52	546,79	118,4600	29,9704
2	TIMP-1/MMP-1	15	51,54	170,18	86,3693	8,4074
3	TIMP-1/MMP-1	8	70,37	124,45	93,3900	5,7733
4	TIMP-1/MMP-1	17	53,89	377,41	112,9771	18,7583

**Tablo 7 :** Grupların TIMP-1/ MMP-1 Oranları

Grupların ortalama TIMP-1/ MMP-1 oranları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanamadı.

**Tablo 8:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Veri Tablosu

GRUP		OksLDL0	OksLDL24	TIMP0	TIMP24	MMP0	MMP24	T/M 0	T/M 24	CRP0	CRP24	Trop0	Trop24
1	Mean	318,87	356,88	331,91	376,02	3,88	3,93	118,46	127,80	40,89	42,27	43,60	25,46
	N	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
	Std. Error of Mean	155,35	138,81	16,49	16,27	0,35	0,38	29,97	29,16	10,89	8,58	24,32	12,06
	Minimum	18,51	30,16	147,92	250,96	0,58	0,46	28,52	74,00	6,93	6,85	0,20	0,20
	Maximum	2516,04	2293,07	430,20	449,44	5,42	5,41	546,79	550,66	143,04	118,61	385,00	191,00
	Median	93,43	186,25	330,58	390,46	3,83	4,28	89,08	91,82	21,69	36,17	6,71	6,54
2	Mean	145,42	183,86	344,78	348,55	4,18	4,00	86,37	95,74	44,84	44,56	21,33	18,59
	N	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
	Std. Error of Mean	65,62	107,99	26,16	15,67	0,29	0,31	8,41	9,09	14,31	12,95	7,55	7,00
	Minimum	10,12	3,69	121,85	249,95	2,36	2,20	51,54	52,55	0,76	0,98	0,20	0,20
	Maximum	985,50	1679,80	555,52	465,90	5,39	5,42	170,18	179,52	180,78	165,35	99,50	77,80
	Median	50,33	75,91	351,72	342,86	4,30	4,20	77,69	89,18	23,64	32,37	12,90	2,37
3	Mean	1333,22		410,90		4,47		93,39		9,91		2,64	
	N	8,00		8,00		8,00		8,00		8,00		8,00	
	Std. Error of Mean	397,45		17,19		0,20		5,77		3,33		1,97	
	Minimum	380,19		345,65		3,24		70,37		3,82		0,20	
	Maximum	3232,79		503,11		4,91		124,45		32,47		16,10	
	Median	923,14		404,26		4,73		89,12		6,14		0,20	
4	Mean	87,86		322,94		3,52		112,98		4,05		0,20	
	N	17,00		17,00		17,00		17,00		17,00		17,00	
	Std. Error of Mean	13,09		14,50		0,31		18,76		0,80		0,00	
	Minimum	24,33		232,99		1,10		53,89		0,47		0,20	
	Maximum	239,97		416,28		5,43		377,41		11,70		0,20	
	Median	79,20		308,94		3,99		84,60		2,68		0,20	

**Tablo 8:** Hasta ve Kontrol Gruplarının Veri Tablosu

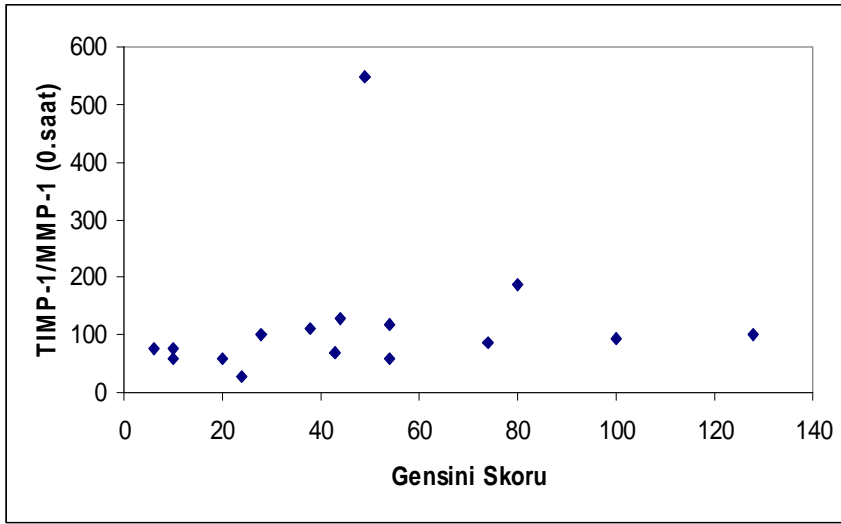
GRUP		LDL0	LDL24	KOLES0	KOLES24	TG0	TG24	HDL0	HDL24
1	Mean	107,75	107,56	181,88	176,13	187,25	165,25	36,63	35,63
	N	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00	16,00
	Std. Error of Mean	9,82	9,49	11,66	11,24	17,65	12,10	2,10	2,41
	Minimum	67,00	60,00	115,00	103,00	81,00	66,00	24,00	21,00
	Maximum	223,00	210,00	310,00	296,00	360,00	236,00	53,00	53,00
	Median	99,50	95,50	169,00	162,00	186,50	188,50	36,00	36,00
2	Mean	109,27	114,33	191,33	194,13	214,93	196,87	39,00	40,47
	N	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00	15,00
	Std. Error of Mean	6,81	8,00	8,14	8,30	20,76	21,57	2,97	2,81
	Minimum	57,00	63,00	147,00	131,00	114,00	89,00	8,00	10,00
	Maximum	155,00	164,00	248,00	246,00	334,00	359,00	55,00	51,00
	Median	105,00	111,00	183,00	198,00	213,00	158,00	39,00	44,00
3	Mean	118,00		192,00		123,63		49,25	
	N	8,00		8,00		8,00		8,00	
	Std. Error of Mean	5,14		6,73		5,74		2,03	
	Minimum	94,00		160,00		102,00		40,00	
	Maximum	146,00		225,00		151,00		58,00	
	Median	118,50		192,50		121,00		49,50	
4	Mean	124,12		207,06		174,71		49,24	
	N	17,00		17,00		17,00		17,00	
	Std. Error of Mean	8,07		9,61		26,51		2,82	
	Minimum	64,00		140,00		57,00		32,00	
	Maximum	191,00		286,00		552,00		76,00	
	Median	121,00		207,00		155,00		50,00	

### 4.3. KORELASYON ANALİZLERİ

#### 4.3.1. Grup I ( Miyokard Enfarktüs ) Analizleri

##### 4.3.1.1. Gensini Skoru ile TIMP-1/ MMP-1 Oranının Korelasyonu

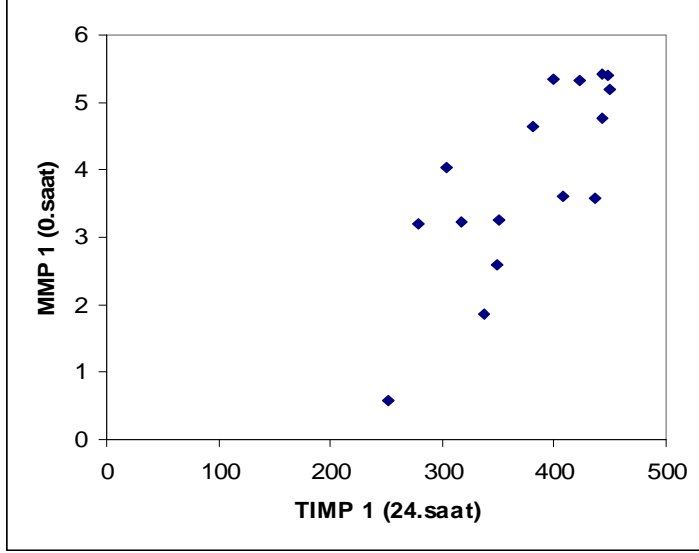
MI'lı grupta Gensini Skoru ile TIMP 1/ MMP 1 arasında orta derecede korelasyon saptandı ( p: 0.048 , r: 0.501, **Grafik 11** ).



**Grafik 11** : Gensini Skoru ile TIMP 1/ MMP 1 Korelasyonu

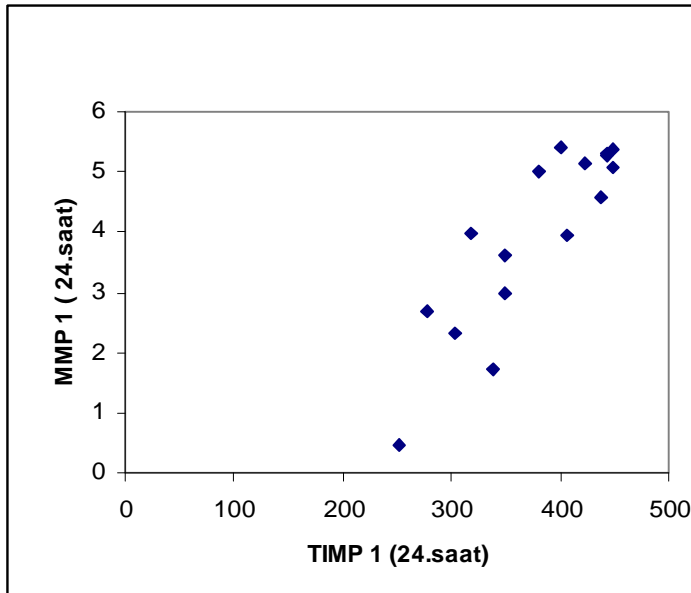
#### 4.3.1.2. TIMP-1 ile MMP-1 Korelasyonu

MI'lı grupta TIMP-1 (ikinci örnek) değerleriyle MMP-1 (ilk örnek) değerleri arasında korelasyon bulundu (  $p: 0.00$  ,  $r: 0.779$  , **Grafik 12** ).



**Grafik 12** : TIMP-1(ikinci örnek) ile MMP-1(ilk örnek) Korelasyonu

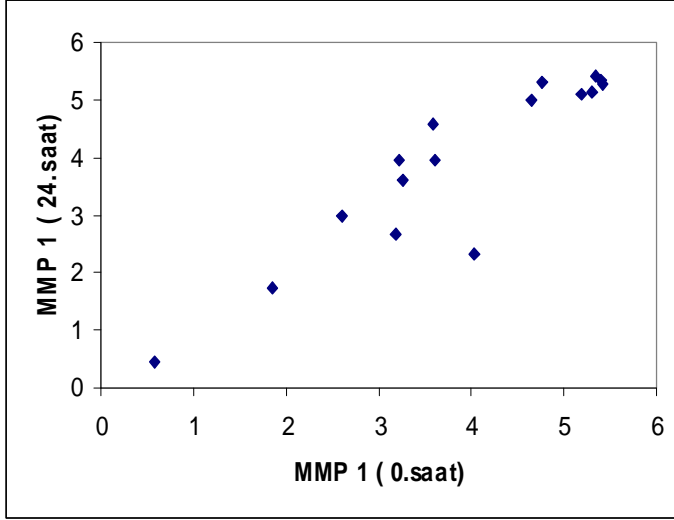
MI'lı grupta TIMP-1 (ikinci örnek) değerleriyle MMP-1 (ikinci örnek) değerleri arasında korelasyon saptandı.(  $p: 0.00$  ,  $r: 0.811$  , **Grafik 13** ).



**Grafik 13** : TIMP-1(ikinci örnek) ile MMP-1(ikinci örnek) Korelasyonu

#### 4.3.1.3. MMP-1 (İlk örnek) ile MMP-1 (ikinci örnek) Korelasyonu

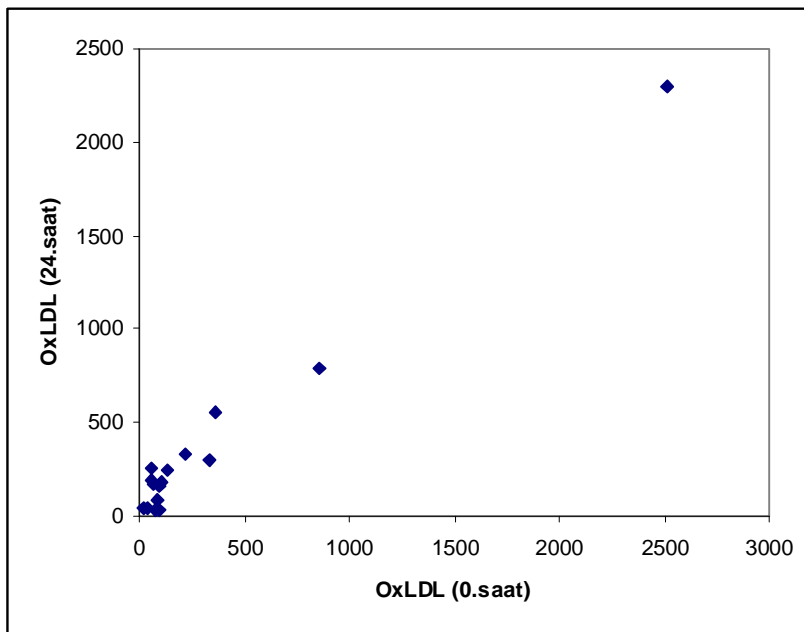
MI'lı grupta MMP-1 (ilk örnek) değerleriyle MMP-1 (ikinci örnek) değerleri arasında korelasyon bulundu (  $p: 0.00$  ,  $r: 0.885$  , **Grafik 14** ).



**Grafik 14:** MMP-1 (ilk örnek) ile MMP-1 (ikinci örnek) Korelasyonu

#### 4.3.1.4. Okside LDL (İlk örnek) ile Okside LDL (ikinci örnek) Korelasyonu

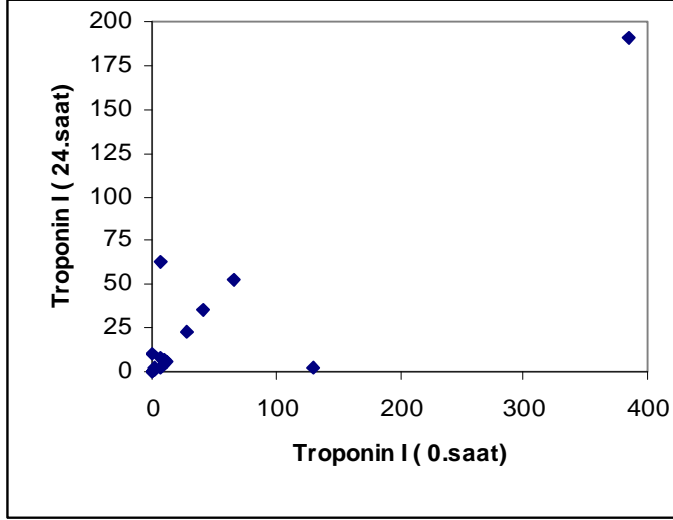
MI'lı grupta OksLDL (ilk örnek) değerleriyle OksLDL (ikinci örnek) değerleri arasında korelasyon bulundu (  $p: 0.002$  ,  $r: 0.709$  , **Grafik 15** ). Ayrıca MI'lı grupta 24 saat içindeki OksLDL değişimleri ile gensini skoru arasında negatif korelasyon bulundu. (  $p: 0.023$  ,  $r: - 0.564$  )



**Grafik 15:** OksLDL (İlk örnek) ile OksLDL (ikinci örnek) Korelasyonu

#### 4.3.1.5. Troponin-I (İlk örnek) ile Troponin-I (ikinci örnek) Korelasyonu

MI'lı grupta Troponin-I (ilk örnek) değerleriyle Troponin-I (ikinci örnek) değerleri arasında korelasyon saptandı (  $p:0.008$  ,  $r:0.639$  , **Grafik 16** ).

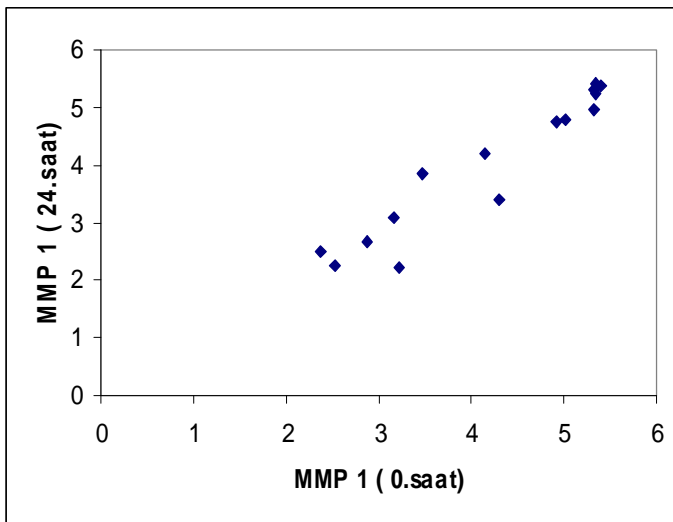


**Grafik 16** : Troponin-I (İlk örnek) ile Troponin-I (ikinci örnek) Korelasyonu

#### 4.3.2. Grup II ( Anstabil Anjina Pektoris ) Analizleri

##### 4.3.2.1. MMP-1 (İlk örnek) ile MMP-1 (ikinci örnek) Korelasyonu

UAP'li grupta MMP-1 (ilk örnek) değerleriyle MMP-1 (ikinci örnek) değerleri arasında korelasyon kaydedildi (  $p: 0.00$  ,  $r: 0.943$  , **Grafik 17** ).

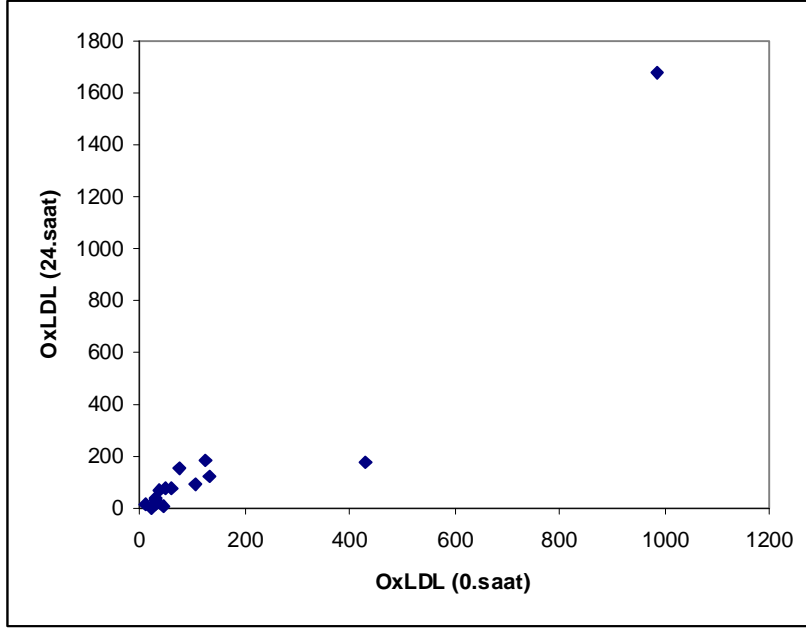


**Grafik 17** : MMP-1 (ilk örnek) ile MMP-1 (ikinci örnek) Korelasyonu



#### 4.3.2.2. Okside LDL (İlk örnek) ile Okside LDL (ikinci örnek) Korelasyonu

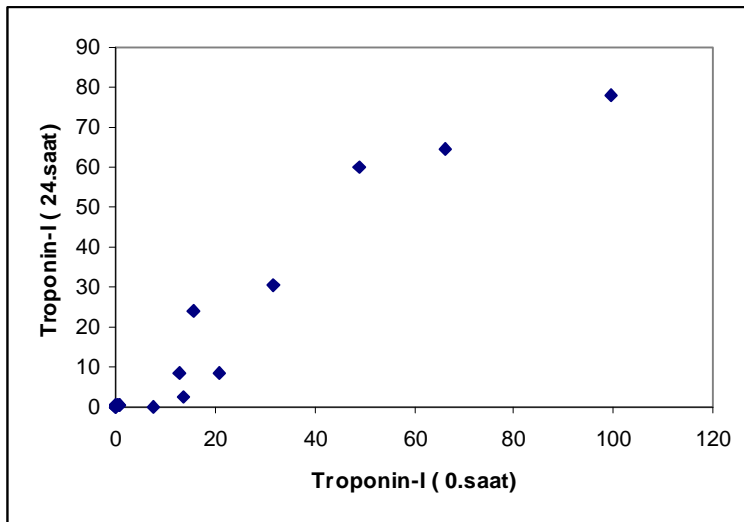
UAP'li grupta OksLDL (ilk örnek) değerleriyle OksLDL (ikinci örnek) değerleri arasında korelasyon bulundu (  $p: 0.00$  ,  $r: 0.901$  , **Grafik 18** ).



**Grafik 18:** OksLDL (İlk örnek) ile OksLDL (ikinci örnek) Korelasyonu

#### 4.3.2.3. Troponin-I (İlk örnek) ile Troponin-I (ikinci örnek) Korelasyonu

UAP'li grupta Troponin-I (ilk örnek) değerleriyle Troponin-I (ikinci örnek) değerleri arasında korelasyon saptandı (  $p:0.00$  ,  $r:0.888$  , **Grafik 19** ).

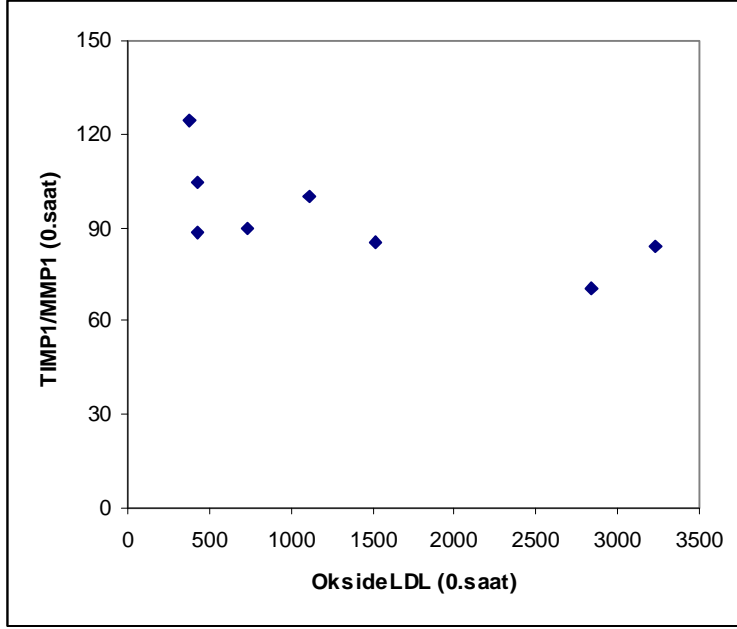


**Grafik 19 :** Troponin-I (İlk örnek) ile Troponin-I (ikinci örnek) Korelasyonu

### 4.3.3. Grup III ( Stabil Anjina Pectoris ) Analizleri

#### 4.3.3.1. Okside LDL ile TIMP-1 / MMP-1 Oranı Korelasyonu

SAP'li grupta OksLDL ile TIMP 1 / MMP 1 oranı arasında negatif korelasyon bulundu ( p: 0.004 , r: -0.881, **Grafik 20** ).



**Grafik 20:** OksLDL ile TIMP-1/ MMP-1 Korelasyonu

NOT : Tüm grafikler için 0.saat terimi alınan ilk örneği, 24.saat ise alınan ikinci örneği belirtmektedir.

Korelasyon analizleri ile MMP-1, TIMP-1, oksLDL ve Gensini Skoru'nun birbirleriyle ilişkileri tek tek değerlendirilmiş sadece anlamlılar grafik olarak belirtilmiştir.

## **5. TARTIŞMA VE SONUC**

### **5.1. TARTIŞMA**

Aterosklerotik plakların ana komponenti hücrelerarası kollajendir (39, 40). Ana hücrelerarası kollajenaz olan MMP-1'in, aterosklerotik plaklarda bulunan düz kas, endotel hücreleri ve makrofajlar tarafından üretilip eksprese edildiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir (41, 42, 43).

Zhonghua ve arkadaşları tarafından 42 kadavrada yapılan çalışmada, AKS'li hastalarda artmış MMP-1 ekspresyonu gösterilmeye çalışılmıştır. Önceden MI, UAP ve SAP tanısı almış deneklerin tüm koroner arterlerinde yapılan çalışmanın sonucunda AKS'li hastalardan plak rüptürü olanlarda olmayanlara göre MMP-1 ekspresyonunun daha yüksek olduğu belirtilmiştir ( 44).

Inoue ve arkadaşları tarafından 2003 yılında gerçekleştirilen çalışmada da koroner sinüsten alınan örneklerde MMP-1 düzeyleri değerlendirilmiştir. Çalışma grubu 20 UAP, 20 SAP ve 20 kontrolden oluşturulmuştur. UAP'li grupta diğer gruplara göre MMP-1 düzeyleri yüksek bulunmuştur (45).

2005 yılında Ryuichi Kato ve arkadaşları tarafından ise daha büyük bir hasta grubunda ve lezyon morfolojisi de dikkate alarak MMP-1 ve CRP düzeyleri değerlendirilmiştir. Koroner arter hastalığı şüphesiyle elektif koroner anjiyografi yapılan 185 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Buna göre CRP düzeyleri, koroner arter hastalığı olan 128 hastada koroner arter hastalığı olmayan 57 hastaya göre daha yüksek kaydedilirken ( $p<0.05$ ) MMP-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Ancak lezyon morfolojisine göre yapılan değerlendirmede koroner arter hastalığı olan grupta, MMP-1 düzeyleri komplike plak lezyonu olan 32 hastada komplike plak lezyonu olmayan 96 hastaya göre yüksek bulunurken ( $p<0.05$ ) CRP düzeylerinde anlamlı bir farklılık kaydedilememiştir. Aynı zamanda komplike plak lezyonu olan grupta MMP-1 düzeyleri koroner arter hastalığı olmayan gruba göre yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ) Tutulan damar sayısı ve stenoz bölgesine göre MMP-1 düzeyleri açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. Koroner arter hastalığı olan hastalarda yüksek MMP-1 düzeylerinin plak instabilitesini yansıtabileceği iddia edilmiştir. Sonuç olarak yüksek MMP-1 düzeyleri ile seyreden koroner arter hastalarının daha sonra oluşabilecek kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk taşıyabileceği düşünülmüştür (46).

Bizim çalışmamızda ise komplike plak lezyonu olabileceğini düşündüğümüz AKS'li hastalarda MMP-1 düzeyleri değerlendirilmeye alındı. AKS'li hastalarda kontrol grubuna göre MMP-1 düzeylerinde hafif bir yükseklik olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak SAP'li grubun MMP-1 düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu ( $p= 0.043$ , **Grafik 9**). Daha önce yapılan çalışmalara göre MI' lı grupta daha yüksek MMP-1 düzeyleri beklenirken, bizim çalışmamızda bu durumun tesbit edilememesinin genel olarak hasta sayısının az olmasından kaynaklanabileceği düşünüldü.. Kato ve arkadaşlarınca lezyonun yaygınlığı tutulan damar sayısı ile değerlendirilirken, bizim çalışmamızda lezyonun yaygınlığı ve sayısını daha iyi bir şekilde temsil eden Gensini Skoru ile değerlendirilmeye çalışıldı. Ancak yapılan değerlendirmede hem tutulan damar sayısı hem de Gensini Skoru ile MMP-1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu sonuç Kato ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile uyumlu olarak değerlendirildi. Bununla birlikte çalışmamızda MI'lı hasta grubundaki 2 hastada grubun ortalamasından çok yüksek MMP-1 düzeyleri saptanmıştır. İleride yapılacak çalışmalarda bu uç değerlere sahip hastaların takibinin yapılmasının yüksek risk taşıyan kardiyovasküler komplikasyonların belirlenmesi açısından değerli olabileceği düşünüldü.

TIMP'ler MMP'lerin dokudaki doğal inhibitörleridir ve aktivitelerini kısıtlamaktadırlar. Bazal membran ve ekstraselüler matriks yıkımını inhibe etmektedirler. Bağ dokusu metabolizmasını regüle edecek şekilde salgılanan çok yönlü proteinlerdir (17). TIMP-1, MMP-2 ve MT1-MMP dışında kalan tüm MMP'leri kuvvetli şekilde inhibe edebilmektedir (13). Silence ve arkadaşları farelerde TIMP-1 genini inaktive ederek yaptıkları deneysel çalışmada TIMP-1 inaktivasyonunun MMP etkisiyle torasik aortada aterosklerotik lezyonları azaltıp anevrizmaları arttırdığını göstermişlerdir. Çalışmada TIMP-1 in, anevrizmaları azalttığı ve aynı zamanda aterosklerotik lezyonları arttırdığı ileri sürülmüştür (47).

Galis ve arkadaşlarınca 1994 yılında yapılan çalışmada ise insan düz kas hücrelerinin de TIMP ekspresyonu gösterdiği belirtilmiştir (48). Daha sonraki yıllarda insanda TIMP-1 ve AKS ilişkisi üzerine çalışmalar devam etmiştir. Yine de AKS'li hastalarda TIMP-1 ile yapılan çalışmalar oldukça azdır. 2005 yılında Lubos ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada koroner arter hastalığı şüphesiyle gelen ve anjiyo yapılan 1979 hastada TIMP-1, CRP ve BNP düzeyleri değerlendirilmiştir. 1945 hastada TIMP-1 seviyeleri 6-2667 ng/mL aralığında saptanırken ortalama  $697 \pm 223$  ng/mL olarak bulunmuştur. Hastalar  $2.6 \pm 1.2$  yıl boyunca kardiyolojik hadise ve ölümler açısından takip edilmiştir. Ölümcül kardiyolojik olay geçiren hastalarda TIMP-1 değerlerinin (ort: 820 ng/mL) geçirmeyen hastalara (ort: 692 ng/mL) göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek olduğu bulunmuştur ( $p<0.001$ ). Takip edilen grupta KVH

yüzünden ölen hastalarda BNP ve CRP düzeyleri beklenildiği gibi yüksek bulunmuştur ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). SAP'li ve AKS'li hastalar arasında TIMP-1 düzeyleri açısından ise herhangi bir fark saptanamamıştır. Kardiyak biyokimyasal belirteçler kendi aralarında değerlendirildiğinde, ileride oluşan kardiyovasküler ölümlerle BNP en ilişkili belirteç olarak saptanırken, TIMP-1 ile CRP ise BNP'nin ilişkisine oldukça yakın bulunmuştur. Sonuç olarak anjiyografi ile KAH saptanan hastalarda kardiyovasküler ölüm açısından TIMP-1'in bir risk faktörü olduğu iddia edilmiştir (49).

Benzer bir çalışma Çavuşoğlu ve arkadaşları tarafından New York State Üniversitesinde yapılmıştır. Anjiyografi yapılan 389 hasta çalışmaya alınmıştır. MI'lı hastalar kardiyolojik ve kardiyolojik olmayan ölüm görülme riski açısından 24 ay süreyle takip edilmiştir (hastaların %97'si). Çalışmanın verilerine göre TIMP-1 tüm ölümler ve MI için bağımsız bir belirleyici olarak saptanırken, TIMP-1/MMP-9 oranı kardiyak ölümler için bağımsız bir belirleyici olarak bulunmuştur (50).

Kardiyak ölümler için bir risk faktörü olarak TIMP-1'in değerlendirildiği temel çalışmalardan biri de Inokubo ve arkadaşlarına aittir. 20 MI'lı, 9 UAP'li, 17 SAP'li hastada ve 20 koroner hastalığı bulunmayan bireyde yapılan çalışmada anjiyografi esnasında aort kökü ve kardiyak venden eş zamanlı örnek alınıp TIMP-1 ve MMP-9 düzeyleri değerlendirilmiştir. Aort kökünden alınan örneklerde 4 grup açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır. TIMP-1 ve MMP-9'un kardiyak ven ile aort kökü düzeyleri arasındaki farkı MI'lı ve UAP'li grupta kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. Ek olarak 9 MI'lı hastada periferik kandan alınan seri örneklerde 21 günlük süreçte TIMP-1 ve MMP-9 düzeyleri saptanmıştır. MMP-9'da bir fark bulunamazken TIMP-1 düzeyleri 2.gün yükselmiş ve bu 21günlük periyotta yüksek olarak kaydedilmiştir. Sonuç olarak AKS'li hastaların koroner dolaşımında TIMP-1 ve MMP-9'un yüksek seviyeleri saptanmıştır. AKS'de TIMP-1 ve MMP-9'un aktif plak rüptüründe rol aldığını öne sürülmüştür (51).

Yapılan diğer bir çalışmada Kruk ve arkadaşları tarafından SAP'li hastalarda metalloproteinazlar ve yüksek risk özellikleri gösteren koroner plakların ilişkisi incelenmiştir. Damariçi ultrasonla 36 hastanın 75 lezyonu 2567 kesitte incelenip değerlendirilmeleri yapılmıştır. Sonuç olarak SAP'li hastalarda TIMP-1 düzeyleri yüksek komplikasyon riski taşıyan plaklarla korele bulunmuştur (52).

Daha önce yapılan çalışmaların ışığında TIMP-1'in damar düz kas hücrelerince eksprese olduğu, AKS'li hastalarda aktif plak rüptüründe rol oynadığı ve ekstraselüler matriks yıkımında MMP-1 ile denge halinde bu yıkımı şekillendirdiği düşünüldüğünde MMP-1 ile TIMP-1'in eş zamanlı çalışılıp aralarındaki ilişkinin AKS'li hastaların prognozunda faydalı

olabileceği hatta bu ilişkinin bağımsız bir belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülebilir. Çalışmamızda TIMP-1/MMP-1 oranları değerlendirildiğinde gruplar ve kontroller arasında anlamlı bir fark saptanamadı. Ayrıca MI'lı hasta grubunda Gensini Skoru ile TIMP-1/MMP-1 oranı arasındaki ilişki değerlendirildiğinde, orta derecede bir korelasyon olduğu gözlemlendi (**Grafik 11**). AKS'li hastalarda lezyonun yaygınlığının bir göstergesi olan Gensini Skoru ile TIMP-1/MMP-1 oranı arasında bir korelasyon olması, bu oranın hastaların takibinde kullanılabilecek bir parametre olarak kullanılma potansiyelini desteklemektedir. Ancak bu konuda daha geniş çaplı hasta gruplarında yapılan ve daha uzun süre izlemli çalışmalara ihtiyaç olduğu düşünülmektedir.

AKS oluşumu ve lipoprotein metabolizması arasındaki yakın ilişki geçmişte yapılan bir çok çalışmada gösterilmiş ve bireyler koroner kalp hastalığına yakalanma riski açısından sahip oldukları LDL düzeylerine göre belirli risk derecelendirilmesine tabi olmuşlardır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda OksLDL ve MMP-1 ekspresyonu arasındaki ilişki gösterilmeye çalışılmıştır. Huang ve arkadaşlarınca yapılan bu çalışmada umblikal ven ve aort endotel hücrelerinden MMP-1 salınımının OksLDL ile stimule olduğu gösterilmiştir. Aynı zamanda LDL oksidasyonunun MMP-1 mRNA ekspresyon seviyesi ile korele olduğu belirtilmiştir (60). Akiba ve arkadaşlarınca yapılan çalışmada ise insan koroner düz kas hücresinde OksLDL ve 4-hidroksinonenal stimülasyonu ile MMP-1 üretiminin olduğu basamaklarda PDGFR- $\beta$  (platelet-derived growth factor receptor) ve ERK1/2 (extracellular-regulated kinase) aktivasyonlarının rol oynadığı öne sürülmüştür (61). Akiba ve arkadaşları tarafından OksLDL ile indüklenen PDGFR- $\beta$  aktivasyonunun ginkgo biloba özütüyle baskılanması sonucu koroner düz kas hücresinde MMP-1 üretiminin azaldığı belirtilmiştir (62). LOX-1, OksLDL için yeni keşfedilen lektin benzeri bir reseptördür. Oksidatif strese duyarlı p38MAPK (mitogen-activated protein kinase) aktivasyonu yaparak OksLDL ile oluşan hücre hasarına mediyatörlük yaptığı düşünülmüştür (63). Li ve arkadaşlarınca farelerde miyokardiyal iskemi ve reperfüzyon oluşturulan diğer bir çalışmada ise LOX-1 ekspresyonunun arttığı bunun da MMP-1 ve P-selektin, damar hücresi adezyon molekülü-1 gibi bazı adezyon moleküllerinin ekspresyonunu arttırdığı gözlenmiştir. Farelere LOX-1 regülasyonunu azaltmak için LOX-1 antikoru verildiğinde yine MMP-1 ve adezyon molekülleri ekspresyonunun azaldığı kaydedilmiştir. LOX-1 ile adezyon molekülleri ilişkisini açıklamak için oksidatif strese duyarlı P38MAPK ekspresyonu incelendiğinde aktivitesinin artmış olduğu görülmüştür. Sonuç olarak miyokardiyal iskemi ve reperfüzyonun LOX-1 ekspresyonunu regüle ettiği, P38MAPK aktivasyonu ile de MMP-1 ve adezyon molekülleri ekspresyonunu arttırdığı vurgulanmıştır (64).

Ehara ve arkadaşlarınca 45 MI, 45 UAP, 45 SAP ve 46 kontrol grubu oluşturularak yapılan çalışmada OksLDL seviyeleri kıyaslanmaya çalışılmıştır. MI'lı grupta tüm gruplara göre OksLDL düzeyleri yüksek saptanmıştır. Hasta grupları arasında HDL, LDL ve Total kolesterol açısından fark bulunamamıştır. UAP ve SAP'li hastalardan elde edilen 33 endarterektomi örneğinde UAP'li grupta SAP'li gruba göre OksLDL pozitif makrofajlarda fazlalık saptanmıştır (29). Nishi ve arkadaşlarınca endarterektomiye giden karotis ateroskleroza bulunan hastalarda OksLDL seviyesinin kontrol grubuna göre 1.5kat yüksek olduğunu saptanmıştır (30). Toshima ve arkadaşları tarafından anjiyografik olarak stenoza %50'nin üzerinde olan hastalarda OksLDL seviyesi aynı yaş grubundaki kontrol grubuna göre 1.9 kat yüksek bulunmuştur. Aynı zamanda OksLDL seviyelerinin diğer lipid parametrelerine göre daha iyi bir belirteç olabileceği vurgulanmıştır (31). AMI, serebral enfaktüs ve perkütan transluminal koroner anjiyografi (PTCA) gibi girişimlerden hemen sonraki akut dönemde OksLDL seviyelerinin yükseldiğini gösteren çalışmalar mevcuttur. Bu çalışmalardaki gözlemlerde OksLDL'deki yükselişin olaydan sonraki akut dönemde çoğunlukla da ilk üç günde çıktığı daha sonra normale döndüğü belirtilmiştir. Rüptüre plaklardan salınımın bu yükselişin nedeni olabileceği düşünülmüştür (32, 33, 34). MONICA/CORA çalışmasında OksLDL düzeylerinin sağlıklı erkeklerde AKS açısından bir belirteç olup olamayacağı değerlendirilmiştir. 6 yıl boyunca gözlenen 9796 kişiden 88'inde akut miyokard hastalığı ortaya çıkmış olup bu grup, yaş grubu uyan 258 sağlıklı kişiyle karşılaştırılmıştır. Hasta grubunda OksLDL ve CRP düzeyleri kontrol grubuna göre yüksek bulunmuştur. OksLDL ile CRP arasında korelasyon bulunamadığından dolayı her birinin bağımsız birer risk faktörü olabileceği düşünülmüştür. Sonuç olarak OksLDL ölçümünün kardiyovasküler hastalıklar açısından faydalı bir belirteç olabileceği öne sürülmüştür (35).

Tüm bu yapılan deneysel çalışmalar OksLDL'nin AKS'de bir belirteç olabileceğini ve aynı zamanda LDL'nin oksidasyonu ile MMP-1 salınımı arasında bir ilişki olduğunu düşündürmektedir. Ancak yaptığımız literatür taramasına göre bu ilişki henüz klinik bir çalışmada gösterilememiştir. Bu amaçla bizim çalışmamızda AKS'li ve SAP'li hasta gruplarında OksLDL ile MMP-1 düzeyleri arasındaki ilişki değerlendirilmeye çalışıldı. Çalışmamızda gruplar arası OksLDL düzeyleri değerlendirildiğinde SAP'li grubun OksLDL düzeyleri diğer gruplar ve kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmasına rağmen, OksLDL ile MMP-1 salınımı arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanamadı (**Grafik 7**). Ayrıca hastaların şikayetleri nedeniyle hastaneye başvurduktan 24 saat sonra alınan örneklerinde OksLDL düzeyleri MI'lı grupta UAP'li grubunkine göre anlamlı olarak daha yüksek bulundu (**Grafik 8**). Bizim sonuçlarımız Ehara ve arkadaşlarının MI'lı

hastalarda buldukları OksLDL sonuçları ile uyumlu görülmektedir. Ancak bizim çalışmamızın sonuçlarına göre AMI sonrası OksLDL düzeylerinin 24. saatte yükseldiği vurgulanabilir. Gelecekte planlacak çalışmalarda, bu 24 saatlik dilimde daha fazla seri örnek alınarak OksLDL'nin pik yaptığı saat belirlenebilir. Ehara ve arkadaşları tarafından da kaydedildiği şekilde bizim çalışmamızda da OksLDL'nin, AKS'li hastalarda diğer lipid parametrelerinden bağımsız bir belirteç olduğu gösterilmiştir

DeneySEL olarak MI sonrası metalloproteinazların zamana bağlı salınımının ilk gösterimi Herzog ve arkadaşlarınca 1998 yılında yapılmıştır. Farelerde koroner arter ligasyonunu takiben 30 dakika ile 24 saat içinde zimografi yöntemi ile metalloproteinaz aktiviteleri değerlendirilmiştir. Ligasyondan 1 saat sonra enfarktüs bölgesinde ve septumda MMP-1 ve 2 artışı gözlenmiş, 2.saatte artış sürerken 4.saatte azalma 24.saatte tekrar yükselme ve en yüksek seviye saptanmıştır. Enfarktüs olmayan bölgedeki aktivite kollogen yıkımı, enfarktüs alanının genişlemesi ve dokudaki yeniden yapılanmaya bağlanmıştır. Sonuç olarak farelerde ligasyon sonrası enfarkte olan ve olmayan bölgede MMP-1 ve 2 aktivite artışı gösterilmiştir (53).

Yapılan diğer bir çalışmada Cluetjens ve arkadaşları tarafından 6.saat ile 28.günlük bir süreçte zimografi ile Northern blotting ve in situ hibridizasyon yöntemleri kullanılarak metalloproteinaz aktivite ve ekspresyonu gösterilmeye çalışılmıştır. Enfarktüs bölgesinde 2.günde MMP-1 aktivitesinde kontrole göre 4.5 kat bir artış gözlemlenirken bu artış 7.günde pik seviyesine ulaşmış 6.5 kat olarak saptanmıştır. Daha sonra MMP-1 aktivitesi azalma eğilimine girerken MMP-2 ve 9 aktiviteleri yükselmiştir. MMP-1 mRNA'sı enfarktüs bölgesinde 7.günde artış göstermiştir. Enfarktüs bölgesinde 7. saatte 2 katlık bir TIMP-1 mRNA transkripsiyon artışı saptanırken bu artış 2.günde pik yapıp 8 kata ulaşmıştır. Sonuç olarak hücreler arası havuzdaki MMP-1 azalışıyla birlikte MMP-1 mRNA sentezinin arttığı vurgulanmıştır. Enfarkte bölgedeki kollajen yıkım miktarının MMP -1 aktivasyonu ve TIMP-1 inhibisyonu arasındaki dengede belirleyici olduğu, bu esnada matriks metalloproteinaz aktivasyonlarının TIMP-1 mRNA sentezini regüle ettiği belirtilmiştir (54).

Chen ve arkadaşlarınca kızıl ötesi floresans görüntüleme yöntemiyle yapılan çalışmada farelerde enfarktüs bölgesinde MI sonrası 2.günde MMP-1 aktivitesinde artma gösterilmiştir (55).

MMP'lerin salınımına bağlı yapılan klinik çalışmalar oldukça azdır. Hisashi ve arkadaşları tarafından çalışılan 33 AKS, 17 SAP ve 17 kontrolde MMP-2 ve 9 düzeyleri değerlendirilmiştir. AKS'li hastalarda kontrol grubuna göre MMP-2 ve 9 düzeylerinde yükseklik saptanmıştır. Medikal tedavi gören 22 AKS'li hastada MMP-2 düzeylerinin



yüksekliğini koruduğu , MMP-9 düzeylerinin bazılarında 3.gün pik yaptığını bazılarında 7.gün düşüşe geçtiği gözlemlenmiştir. Sonuç olarak AKS'li hastaların serum MMP-2 ve 9 düzeylerinde seri değişiklikler rapor edilmiştir (56). Hirohata ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada ise AMI sonrası MMP-1 ve TIMP-1'deki değişikliklerin enfarktüs iyileşmesini ve yeniden yapılanmasını yansıttığı hipotezi desteklenmeye çalışılmıştır. İlk kez AMI geçiren ve reperfüze edilen 13 hastada 28.güne kadar 8'er örnek toplanmıştır. MMP-1 düzeylerinin kontrole göre 4.güne kadar düşük seyrettiği sonra yükselişe geçip 14.günde pik yaptığı ve sonra tekrar normale döndüğü görülmüştür. TIMP-1'de ise yine kontrole göre başlangıçta düşüklük saptanırken 14.günde pik gözlemlenmiştir. Sonuç olarak AMI sonrası MMP-1 ve TIMP-1 düzeylerinde 28 günlük süreçte seri değişiklikler olduğu vurgulanmıştır (57).

MMP düzeylerinin stent implantasyonu veya balon anjiyoplasti sonrası yükselbileceğini gösteren deneysel çalışmalar da mevcuttur. Feldman ve arkadaşlarınca hiperkolesterolemik farelerin iliak arterlerinde yapılan çalışmada MMP düzeylerinin stent implantasyonu sonrası diğer girişimlere göre daha fazla yükseldiği gösterilmiştir. Yine yaptıkları çalışmada kardiyak girişimler sonrası TIMP-1 ve 2 düzeylerinde geçici yükseklikler saptamışlardır (58).

Eckart ve arkadaşlarınca AKS şüphesiyle gelen ve kardiyak kateterizasyon uygulanan 100 hastada seri MMP-1, 2 ve 9 ölçümleri değerlendirilmeye çalışılmıştır. Örnekler kateterizasyondan önce, hemen sonra ve 24 saat sonra alınmıştır. KAH olan ve olmayan grup arasında basal değerlerde bir fark bulunamamıştır. MI'lı hastalarda MI geçirmeyenlere göre kateterizasyondan 24 saat sonra MMP-1 düzeylerinde yükselme saptanmıştır. Kateterizasyon uygulanan hastalarda uygulanmayanlara göre 24.saatte MMP-1 ve 9 düzeylerinde yükseklik bulunmuştur. Sonuç olarak MI ve perkütan revaskülarizasyon esnasında seri MMP ölçümlerinde farklı alt gruplarda değişiklikler saptanmış ve bu olaylar esnasında farklı MMP alt gruplarının değişik roller oynayabileceği düşünülmüştür (59).

Yukarıda bahsedilen gerek deneysel gerek klinik çalışmalarda MI sonrası ortalama 24 saat içinde MMP-1 ve TIMP-1 düzeylerinin değiştiği saptanmıştır. Yine yapılan çalışmalarda AKS'li hastalarda yapılan kardiyak kateterizasyon işlemi sonrası MMP-1 ve TIMP-1 düzeylerinin etkilendiği vurgulanmıştır. Bu nedenle bizim çalışmamızda MMP-1 ve TIMP-1 düzeylerindeki değişikliklerin kardiyak kateterizasyon işleminden kaynaklanabilecek faktörlerden etkilenmemesi amacı ile, kan örnekleri kateterizasyon işleminden önce alındı. MI'lı grup ile UAP'li grupta ilk örnek MMP-1 değerleriyle ikinci örnek MMP-1 değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulundu ( **Grafik 14** ve **Grafik 17** ). Aynı gruplarda, ilk örnek TIMP-1 düzeyleri ile MMP-1 düzeyleri açısından bir korelasyon

saptanamazken MI'lı grupta ikinci örnek TIMP-1 düzeyleri ile ilk örnek MMP-1 düzeyleri arasında ve ikinci örnek TIMP-1 düzeyleri ile ikinci örnek MMP-1 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon saptandı ( **Grafik 12** ve **Grafik 13** ). MI'lı grup ile UAP'li grupta ilk örnek OksLDL değerleriyle ikinci örnek OksLDL değerleri arasında da korelasyon bulundu. ( **Grafik 15** ve **Grafik 18**). Tüm bu bulgulardan yola çıkarak henüz kateterizasyon uygulanmamış AKS'li hastalarda MMP-1 ve OksLDL düzeylerinin 24 saat içinde değiştiği yine bu süreçte MMP-1 ile TIMP-1 arasında bir etkileşim olduğu söylenebilir. TIMP-1'in AKS'li hastalarda aktif plak rüptüründe rol oynadığı ve ekstraselüler matriks yıkımında MMP-1 ile denge halinde bu yıkımı şekillendirdiği düşünüldüğünde MMP-1 ile TIMP-1'in eş zamanlı çalışılıp aralarındaki ilişkinin AKS'li hastaların prognozunda faydalı olabileceği hatta bu ilişkinin bağımsız bir belirteç olarak kullanılabileceği ileri sürülebilir.

Yaptığımız çalışmada Troponin I düzeyleri ortalaması MI'lı grupta  $43.6 \pm 24.32$ , UAP'li grupta  $21.33 \pm 7.55$ , SAP'li grupta  $2.64 \pm 1.97$ , kontrol grubunda  $0.20 \pm 0.0$  ng/mL olarak saptandı. Troponin I düzeyleri MI'lı ve UAP'li gruplarda beklenildiği gibi diğerlerine göre yüksek bulundu ( **Grafik 4** ). AKS'li hastalarda Troponin-I (ilk örnek) değerleriyle Troponin-I (ikinci örnek) değerleri arasında korelasyon saptandı ( **Grafik 16** ve **Grafik 19** ). Troponin I düzeyleri ile MMP-1, TIMP-1 ve OksLDL düzeyleri değerlendirildiğinde aralarında bir ilişki saptanamadı.

Vasküler inflamasyonun bir göstergesi olan yüksek sensitif CRP ( kardiyak-CRP ) düzeylerine baktığımızda, çalışma gruplarındaki CRP ortalamalarının MI'lı grupta  $40.89 \pm 10.89$ , UAP'li grupta  $44.84 \pm 14.31$ , SAP'li grupta  $9.91 \pm 3.33$ , kontrol grubunda  $4.05 \pm 0.80$  mg/dL olduğu saptandı. AKS'li hastalarda CRP düzeyleri kontrol grubu ve SAP'li hasta grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulundu. Aynı zamanda SAP'li grubun CRP düzeyleri kontrollere göre yüksek saptandı. ( **Grafik 5** ). Troponin-I ile benzer şekilde, CRP düzeyleri ile MMP-1 ,TIMP-1 ve OksLDL düzeyleri değerlendirildiğinde aralarında bir ilişki saptanamadı. CRP ve Troponin-I'nın AKS ve SAP ayırımında uygun birer kardiyak belirteç oldukları bizim çalışmamızda da doğrulanmıştır.

Kolesterol düzeyleri ortalaması MI'lı grupta  $181.88 \pm 11.66$ , UAP'li grupta  $191.33 \pm 8.14$ , SAP'li grupta  $192 \pm 6.73$ , kontrol grubunda  $207.06 \pm 9.61$  mg/dL olarak saptandı. TG düzeyleri ortalaması MI'lı grupta  $187.25 \pm 17.65$ , UAP'li grupta  $214.93 \pm 20.76$ , SAP'li grupta  $123.63 \pm 5.74$ , kontrol grubunda  $174.71 \pm 26.51$  mg/dL olarak bulundu. HDL düzeyleri ortalaması MI'lı grupta  $36.63 \pm 2.1$ , UAP'li grupta  $39 \pm 2.97$ , SAP'li grupta  $49.25 \pm 2.03$ , kontrol grubunda  $49.24 \pm 2.82$  mg/dL olarak saptandı. LDL düzeyleri ortalaması MI'lı grupta  $107.75 \pm 9.82$ , UAP'li grupta  $109.27 \pm 6.81$ , SAP'li grupta  $118 \pm 5.14$ , kontrol grubunda

124.12 ± 8.07 mg/dL olarak bulundu. Beklenildiği şekilde MI'lı grup ile UAP'li grubun HDL düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı olarak düşük tesbit edildi. TG, kolesterol ve LDL açısından gruplar arasında farklılıklar olmasının bireysel olarak lipid düşürücü ilaç kullanımından kaynaklanabileceği düşünüldü (**Grafik 6**). Diğer taraftan tesbit edilen kolesterol düşüklüğü, daha önceki çalışmalarda belirtildiği gibi MI'dan hemen sonra alınan kan örneklerinde beklenen bir durum olup, hastalık mortalitesi ile ilişkili olabilir (66, 67). Ancak mortalite ile kolesterol düzeyleri arasındaki bu ilişkinin net olarak ortaya konabilmesi için uzun süre izlemleri çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yüksek MMP-1, TIMP-1 ve OksLDL düzeyleri ile seyreden koroner arter hastalarında bu parametrelerin komplike plak gelişiminde rol oynadığı aynı zamanda daha sonradan oluşabilecek kardiyovasküler olaylar açısından yüksek risk taşıyabileceği düşünülmüştür (32, 33, 35, 45, 46, 47, 49). MMP-1'in OksLDL ile salınımının arttığı ve TIMP-1 ile inhibe olduğu yapılan ayrı deneysel çalışmalarda gösterilmiştir (13, 60, 61, 62, 63, 64). Çalışmamızda AKS'li 31 hasta, SAP'li 8 hasta ve 17 kontrolde MMP-1, TIMP-1 ve OksLDL düzeyleri ilişkileri değerlendirildi. Yaptığımız literatür tarama sonuçlarına göre çalışmamız, AKS'li hastalarda MMP-1'in inhibitörü olan TIMP-1 ve salınımına neden olan OksLDL ile aynı anda değerlendirildiği klinik çalışma açısından ilk olmuştur. AKS'li hastalarda kontrol grubuna göre MMP-1 bazal seviyelerinde hafif bir yükseklik olmasına rağmen istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunamadı. Ancak SAP'li grubun MMP-1 bazal seviyeleri kontrol grubuna göre anlamlı yüksek bulunurken (**Grafik 9**) yine SAP'li gruptaki TIMP-1 ve OksLDL bazal seviyeleri MI grubu ve kontrollere göre yüksek bulundu (**Grafik 10 ve Grafik 7**). Bununla birlikte TIMP-1/ MMP-1 oranları değerlendirildiğinde gruplar arasında istatistiksel anlamlı bir fark saptanamadı. Her bir parametrenin AKS'li hastalarda prognoz açısından önemini saptamak için bu parametrelerin bazal değerleriyle tutulan damarlar ilişkilendirilmeye çalışıldı. Bunun için lezyonun sayısı ve yaygınlığını daha iyi bir şekilde temsil eden Gensini Skoru kullanıldı (65). Ancak yapılan değerlendirmede hem tutulan damar sayısı hem de Gensini Skoru ile MMP-1, TIMP-1 ve OksLDL düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki bulunamadı. Bu sonuç Kato ve arkadaşlarının çalışma sonuçları ile uyumlu olarak değerlendirildi.

SAP'li grupta MMP-1 ve OksLDL'nin yanı sıra TIMP-1 düzeylerinde de kontrol ve diğer gruplara göre istatistiksel anlamlı bir yükseklik saptanmasına rağmen ilginç olarak bu grubun koroner anjiyografi bulguları normal olarak değerlendirildi. Ancak SAP'li grubun TIMP-1/ MMP-1 oranları diğer gruplarla kıyaslandığında anlamlı bir fark bulunamadı (**Tablo 7**). Bu durum lezyonun yaygınlığının belirlenmesinde MMP-1 ve TIMP-1'in birlikte

değerlendirilmelerinin daha uygun olacağı hipotezini desteklemektedir. Yine bu grupta OksLDL yüksekliği bulunmasına rağmen, bu yüksekliğin Gensini skoru ile ilişkisinin olmaması OksLDL'nin lezyonun yaygınlığının belirlenmesinde uygun bir parametre olamayacağını düşündürmektedir. Bu konuda göz önünde bulundurabileceğimiz faktörlerden biri de bu ilişkinin gruptaki hasta sayısının az olmasından dolayı saptanamaması olabilir.

Bizim çalışmamızla uyumlu olarak yapılan deneysel ve klinik çalışmalarda koroner arter ligasyonu uygulanan kobaylarda ve AKS'li hastalarda MMP-1 , TIMP-1 ve OksLDL düzeylerinin ortalama 24 saat içinde değiştiği gösterilmiştir (53, 54, 55, 57). Kardiyak kateterizasyon işleminin MMP-1 , TIMP-1 ve OksLDL düzeylerini etkilediği de belirtilmiştir (32, 33, 34, 58, 59). Çalışmamız, kardiyak kateterizasyon işleminin ölçülen parametreler üzerine olan etkisini bertaraf ederek AKS'li hastalarda ilk örnek MMP-1 ile ikinci örnek MMP-1 düzeyleri arasında ve ilk örnek OksLDL ile ikinci örnek OksLDL düzeyleri arasında bir korelasyon olduğunu (**Grafik 14, 17 ve 15, 18**) ; MI'lı hastalarda ilk örnek ve ikinci örnek MMP-1 düzeyleri ile ikinci örnek TIMP-1 düzeyleri arasında da ilişki bulunduğunu göstermesi açısından anlamlıdır. ( **Grafik 12, 13** ).

## 5.2. SONUÇ VE ÖNERİLER

Sonuç olarak bizim çalışmamız MI'lı hasta grubunda damar lezyonunun yaygınlığını gösteren Gensini Skoru ile TIMP-1/MMP-1 oranı arasında orta derecede bir korelasyon olduğunu ve kardiyak kateterizasyon işleminin ölçülen parametreler üzerine olan etkisini bertaraf ederek MI'lı hastalarda ilk örnek ve ikinci örnek MMP-1 düzeyleri ile ikinci örnek TIMP-1 düzeyleri arasında bir korelasyon bulunduğunu göstermiştir. Bunun yanı sıra periferik kanda OksLDL ile MMP-1 düzeyleri arasında direkt bir ilişki saptanamamıştır. MMP-1, TIMP-1 ve OksLDL'nin hali hazırda kullanılan akut faz reaktanı CRP ve Troponin-I gibi kardiyak belirteçlere tanısal üstünlüğü de gösterilememiştir. Bu nedenle AKS'li hastalarda MMP-1, TIMP-1 ve OksLDL düzeylerinin tanısal bir belirteç olmaktan çok, hastalığın derecesini ve lezyonun yaygınlığını gösteren bir parametre olarak kullanılabilir.

Akut miyokardial iskemi-reperfüzyon hasarının oluşumunda MMP-1, TIMP-1 ve OksLDL'nin potansiyel rolleri ve birbirleriyle ilişkileri göz önüne alındığında bu konuyla ilgili geliştirilebilecek ilaçlar ve tedavi planlamaları ile hastaların prognozlarında önemli gelişmeler sağlanabilir. Gelecekte daha geniş çalışma gruplarında MMP-1 ve TIMP-1 oranı

ile miyokardial lezyonun yaygınlığı arasındaki ilişkinin gösterilmesi, bu oranın non-invaziv bir prognostik belirteç olarak kullanılmasını destekleyebilir.

## **6. KAYNAKLAR VE EKLER**

### **6.1. KAYNAK LİSTESİ**

1. Peter Mills. Education in Heart. Volume 1. 2001; Sf:15-17.
2. Stocker R., Keaney JF Jr. Role of oxidative modifications in atherosclerosis. *Physiol Rev.* 2004 Oct;84(4):1381-478.
3. Homma Y. Predictors of atherosclerosis. *J Atheroscler Thromb.* 2004; 11(5):265-70.
4. Stary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull WJ, Rosenfeld ME, Schwartz CJ, Wagner WD, Wissler RW. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 1512–1531.
5. Ross R and Glomset JA. Atherosclerosis and the arterial smooth muscle cell: proliferation of smooth muscle is a key event in the genesis of the lesions of atherosclerosis. *Science.* 1973; 180: 1332–1339.
6. Williams KJ and Tabas I. The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1995; 15: 551–561.
7. Williams KJ, Petrie KA, Brocia RW, and Swenson TL. Lipoprotein lipase modulates net secretory output of apolipoprotein B in vitro. A possible pathophysiologic explanation for familial combined hyperlipidemia. *J Clin Invest.* 1991; 88: 1300–1306.
8. Cushing SD, Berliner JA, Valente AJ, Territo MC, Navab M, Parhami F, Gerrity R, Schwartz CJ, and Fogelman AM. Minimally modified low density lipoprotein induces monocyte chemotactic protein (MCP-1) in human endothelial and smooth muscle cells. *Proc Natl Acad Sci USA.* 1990; 87: 5134–5138.

9. Rajavashisth TB, Andalibi A, Territo MC, Berliner JA, Navab M, Fogelman AM, Lusis AJ. Induction of endothelial cell expression of granulocyte and macrophage colony-stimulating factors by modified low-density lipoproteins. *Nature*. 1990; 344: 254–257.
10. Boring L, Gosling J, Cleary M, and Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2<sup>-/-</sup> mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. *Nature*. 1998; 394:894–897.
11. Gosling J, Slaymaker S, Gu L, Tseng S, Zlot CH, Young SG, Rollins BJ, Charo IF. MCP-1 deficiency reduces susceptibility to atherosclerosis in mice that overexpress human apolipoprotein B. *J Clin Invest*. 1999; 103: 773–778.
12. Garcia-Touchard A, Henry TD, Sangiorgi G, Spagnoli LG, Mauriello A, Conover C, Schwartz RS. Extracellular proteases in atherosclerosis and restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 Jun;25(6):1119-27.
13. Phatharajaree W, Phrommintikul A, Chattipakorn N. Matriksmetalloproteinases and myocardial infarction. *Can J Cardiol*. 2007 Jul;23(9):727-33.
14. Dabek J, Kulach A, Gasior Z. The role of matriksmetalloproteinases in acute coronary syndromes. *Eur J Intern Med*. 2007 Oct;18(6):463-6. Epub 2007 Jun 29.
15. Coker MS, Thomas CV, Doscher MA. Matriksmetalloproteinase expression and activity in adult ventricular myocytes: influence of basement membrane adhesion. *Circulation*. 1997; 96(s1):I-689.
16. Nagase H, Visse R, Murphy G. Structure and function of matriksmetalloproteinases and TIMPs. *Cardiovasc Res*. 2006 Feb 15;69(3):562-73.
17. Dollery CM, Libby P. Atherosclerosis and proteinase activation. *Cardiovasc Res*. 2006 Feb 15;69(3):625-35.
18. Lambert E., Dassé E., Haye B., Petitfrère E. TIMPs as multifacial proteins. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2004 Mar;49(3):187-98.

19. Ray JM, Stetler-Stevenson WG. The role of matriksmetalloproteases and their inhibitors in tumour invasion, metastasis and angiogenesis. *Eur Respir J*. 1994 Nov;7(11):2062-72.
20. Matsuura E, Kobayashi K, Tabuchi M, Lopez LR. Oxidative modification of low-density lipoprotein and immune regulation of atherosclerosis. *Prog Lipid Res*. 2006 Nov;45(6):466-86.
21. Aslan D. *Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler*. 2005; Sf: 474-475.
22. Basu SK, Brown MS, Ho YK, Goldstein JL. Degradation of low density lipoprotein dextran sulfate complexes associated with deposition of cholesteryl esters in mouse macrophages. *J Biol Chem*. 1979; 254:7141–6.
23. Haberland ME, Fogelman AM, Edwards PA. Specificity of receptor-mediated recognition of malondialdehyde-modified low density lipoproteins. *Proc Natl Acad Sci USA*. 1982; 79:1712–6.
24. Brown AJ, Dean RT, Jessup W. Free and esterified oxysterol: formation during copper oxidation of low density lipoprotein and uptake by macrophages. *J Lipid Res*. 1996; 37:320–35.
25. Stewart CR, Tseng AA, Mok YF, Staples MK, Schiesser CH, Lawrence LJ. Oxidation of low-density lipoproteins induces amyloid-like structures that are recognized by macrophages. *Biochemistry*. 2005; 44:9108–16.
26. Thuong PT, Na M, Su ND, Seong RS, Lee YM, Sok DE, et al. Inhibitory effect of coumarins from *Weigela subsessilis* on low density lipoprotein oxidation. *Biol Pharm Bull*. 2005; 28:1095–7.
27. Carmena R, Duriez P, Fruchart JC. Atherogenic lipoprotein particles in atherosclerosis. *Circulation*. 2004 Jun 15;109(23 Suppl 1):III2-7.



28. Itabe H. Oxidized low-density lipoproteins: what is understood and what remains to be clarified. *Biol Pharm Bull.* 2003 Jan;26(1):1-9.
29. Ehara S., Ueda M., Naruko T., Haze K., Itoh A., Otuska M., Komatsu R., Matsuo T., Itabe H., Takano T., Tsukamoto Y., Yoshiyama M., Takeuchi K., Yoshikawa J., Becker A. E. *Circulation.* 2001; 103,1955—1960.
30. Nishi K., Itabe H., Uno M., Kitazato K. T., Horiguchi H., Shinno K., Nagahiro S. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002; 22,1649—1654.
31. Toshima S., Hasegawa A., Kurabayashi M., Itabe H., Takano T., Sugano J., Shimamura K., Kimura J., Michishita I., Nagai R. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2000; 20, 2243-2247.
32. Uno M., Harada M., Takimoto O., Kitazato KT., Suzue A., Yonea K, Morita N., Itabe H., Nagahiro S. Elevation of plazma oxidized LDL in acute stroke patients is associated with ischemic lesions depicted by DWI and predictive of infarct enlargement. *Neurol Res.* 2005; 27:94-102.
33. Naruko T., Ueda M., Ehara S., Itoh A., Haze K., Shirai N., Ikura Y., Ohsawa M., Itabe H., Kobayashi Y., Yamagishi H., Yoshiyama M., Yoshikawa J., Becker AE. Persistent high levels of plasma oxidized low-density lipoprotein after acute myocardial infarction predict stent restenosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006 Apr;26(4):877-83.
34. Tsimikas S, Lau HK, Han KR, Shortal B, Miller ER, Segev A, Curtiss LK, Witztum JL, Strauss BH. Percutaneous coronary intervention results in acute increases in oxidized phospholipids and lipoprotein(a): short-term and long-term immunologic responses to oxidized low-density lipoprotein. *Circulation.* 2004 Jun 29;109(25):3164-70.
35. Meisinger C, Baumert J, Khuseyinova N, Loewel H, Koenig W. Plasma oxidized low-density lipoprotein, a strong predictor for acute coronary heart disease events in apparently healthy, middle-aged men from the general population. *Circulation.* 2005 Aug 2;112(5):651-7.

36. Aslan D. Tietz Klinik Kimyada Temel İlkeler. 2005; Sf: 686-97.
37. Bodí V, Sanchis J. C-reactive protein in acute coronary syndrome. Looking back in order to move forward. *Rev Esp Cardiol*. 2006 May;59(5):418-20.
38. Jaffe AS, Babuin L, Apple FS. Biomarkers in acute cardiac disease: the present and the future. *J Am Coll Cardiol*. 2006 Jul 4;48(1):1-11.
39. Shekhonin BV, Domogatsky SP, Muzykantov VR, Idelson GL, Rukosuev VS. Distribution of type I, III, IV and V collagen in normal and atherosclerotic human arterial wall: immunomorphological characteristics. *Colla Relat Res*. 1985; 5:335–368.
40. Rekhter MD, Zhang K, Narayanan AS, Phan S, Schork MA, Gordon D. Type I collagen gene expression in human atherosclerosis: localization to specific plaque regions. *Am J Pathol*. 1993; 143:1634–1648.
41. Nikkari ST, O'Brien KD, Ferguson M, Hatsukami T, Welgus HG, Alpers CE, Clowes AW. Interstitial collagenase (MMP-1) expression in human carotid atherosclerosis. *Circulation*. 1995; 92:1393–1398.
42. Sukhova GK, Schonbeck U, Rabkin E, Schoen FJ, Poole R, Billingham RC, Libby P. Evidence for increased collagenolysis by interstitial collagenases-1 and-3 in vulnerable human atheromatous plaques. *Circulation*. 1999; 99:2503–2509.
43. Galis ZS, Sukhova GK, Lark MW, Libby P. Increased expression of matriksmetalloproteinases and matriksdegrading activity in vulnerable regions of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*. 1994; 94:2493–2503.
44. Guo A., Wei L., Shi H., Li X., You L. Matriksmetalloproteinase-1 and coronary atherosclerotic plaque rupture. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi*. 2000; 29:263-6.
45. Inoue T, Kato T, Takayanagi K, Uchida T, Yaguchi I, Kamishirado H, Morooka S, Yoshimoto N. Circulating matriksmetalloproteinase-1 and -3 in patients with an acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*. 2003; 92:1461–1464.

46. Kato R, Momiyama Y, Ohmori R, Taniguchi H, Nakamura H, Ohsuzu F. Levels of matriksmetaloproteinase-1 in patients with and without coronary artery disease and relation to complex and noncomplex coronary plaques. *Am J Cardiol.* 2005 Jan 1;95(1):90-2.
47. Silence J, Collen D, Lijnen HR. Reduced atherosclerotic plaque but enhanced aneurysm formation in mice with inactivation of the tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) gene. *Circ Res.* 2002;90:897–903.
48. Galis ZS, Muszynski M, Sukhova GK, et al. Enhanced expression of vascular matriksmetaloproteinases induced in vitro by cytokines and in regions of human atherosclerotic lesions. *Ann N Y Acad Sci.* 1995; 748:501-7.
49. Lubos E, Schnabel R, Rupprecht HJ, et al. Prognostic value of tissue inhibitor of metalloproteinase-1 for cardiovascular death among patients with cardiovascular disease: results from the AtheroGene study. *Eur Heart J.* 2006; 27:150–6.
50. Cavusoglu E, Ruwende C, Chopra V, Yanamadala S, Eng C, Clark LT, Pinsky DJ, Marmur JD. Tissue inhibitor of metalloproteinase-1 (TIMP-1) is an independent predictor of all-cause mortality, cardiac mortality, and myocardial infarction. *Am Heart J.* 2006 May;151(5):1101.e1-8.
51. Inokubo Y, Hanada H, Ishizaka H, Fukushi T, Kamada T, Okumura K. Plasma levels of matriksmetaloproteinase-9 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 are increased in the coronary circulation in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2001 Feb;141(2):211-7.
52. Kruk M, Kalińczuk L, Pregowski J, Przyłuski J, Janas J, Chmielak Z, Demkow M, Debski A, Ciszewski A, Otto B, Witkowski A, Rużyło W. Serum tissue inhibitor of metalloproteinases-1 and higher risk features of coronary plaque: a volumetric multivessel intravascular ultrasound study. *Atherosclerosis.* 2007 Oct;194(2):e57-63.

53. Eyal Herzog, Angu Gu, Takushi Kohmoto, Daniel Burkhoff and Judith S. Hochman. Early Activation of Metalloproteinases after Experimental Myocardial Infarction Occurs in Infarct and Non-infarct Zones. *Cardiovascular Pathology*. 1998; 7:307-312.
54. Cleutjens JP, Kandala JC, Guarda E, Guntaka RV, Weber KT. Regulation of collagen degradation in the rat myocardium after infarction. *J Mol Cell Cardiol*. 1995 Jun ; 27(6):1281-92.
55. Chen J, Tung CH, Allport JR, Chen S, Weissleder R, Huang PL. Near-infrared fluorescent imaging of matrix metalloproteinase activity after myocardial infarction. *Circulation*. 2005 Apr 12;111(14):1800-5.
56. Kai H, Ikeda H, Yasukawa H, Kai M, Seki Y, Kuwahara F, Ueno T, Sugi K, Imaizumi T. Peripheral blood levels of matrix metalloproteinases-2 and -9 are elevated in patients with acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Aug;32(2):368-72.
57. Hirohata S, Kusachi S, Murakami M, Murakami T, Sano I, Watanabe T, Komatsubara I, Kondo J, Tsuji T. Time dependent alterations of serum matrix metalloproteinase-1 and metalloproteinase-1 tissue inhibitor after successful reperfusion of acute myocardial infarction. *Heart*. 1997 Sep;78(3):278-84.
58. Feldman LJ, Mazighi M, Scheuble A, Deux JF, De Benedetti E, Badier-Commander C, Brambilla E, Henin D, Steg PG, Jacob MP. Differential expression of matrix metalloproteinases after stent implantation and balloon angioplasty in the hypercholesterolemic rabbit. *Circulation*. 2001 Jun 26;103(25):3117-22.
59. Eckart RE, Uyehara CF, Shry EA, Furgerson JL, Krasuski RA. Matrix metalloproteinases in patients with myocardial infarction and percutaneous revascularization. *J Interv Cardiol*. 2004 Feb;17(1):27-31.
60. Huang Y, Mironova M, Lopes-Virella MF. Oxidized LDL stimulates matrix metalloproteinase-1 expression in human vascular endothelial cells. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 1999 Nov;19(11):2640-7.

61. Akiba S, Kumazawa S, Yamaguchi H, Hontani N, Matsumoto T, Ikeda T, Oka M, Sato T. Acceleration of matriksmetalloproteinase-1 production and activation of platelet-derived growth factor receptor beta in human coronary smooth muscle cells by oxidized LDL and 4-hydroxynonenal. *Biochim Biophys Acta*. 2006 Aug;1763(8):797-804.
62. Akiba S, Yamaguchi H, Kumazawa S, Oka M, Sato T. Suppression of oxidized LDL-induced PDGF receptor beta activation by ginkgo biloba extract reduces MMP-1 production in coronary smooth muscle cells. *J Atheroscler Thromb*. 2007 Oct;14(5):219-25.
63. Iwai-Kanai E, Hasegawa K, Sawamura T, Fujita M, Yanazume T, Toyokuni S, Adachi S, Kihara Y, Sasayama S. Activation of lectin-like oxidized low-density lipoprotein receptor-1 induces apoptosis in cultured neonatal rat cardiac myocytes. *Circulation*. 2001 Dec 11;104(24):2948-54.
64. Li D, Williams V, Liu L, Chen H, Sawamura T, Antakli T, Mehta JL. LOX-1 inhibition in myocardial ischemia-reperfusion injury: modulation of MMP-1 and inflammation. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2002 Nov;283(5):H1795-801.
65. Gensini GG. A more meaningful scoring system for determining the severity of coronary heart disease. *Am J Cardiol*. 1983 Feb;51(3):606.
66. Windler E, Ewers-Grabow U, Thiery J, Walli A, Seidel D, Greten H. The prognostic value of hypocholesterolemia in hospitalized patients. *Clin Investig*. 1994 ; 72:939-943.
67. Onder G, Landi F, Volpato S, Fellin R, Carbonin P, Gambassi G, Bernabei R. Serum cholesterol levels and in-hospital mortality in the elderly. *Am J Med*. 2003 Sep;115(4):265-71

## 6.2. EKLER

### EK 1

#### HASTA BİLGİ FORMU

**Adı Soyadı:**

**Dosya No:**

**Yaş:**

**Yatış Tarihi:**

**Cinsiyet:**

**Sigara Kullanımı:**

**Klinik Tanı:**

**İlaç Kullanımı:**

**HT:**

**DM:**

#### Biyokimyasal Parametreler:

**Troponin-I:**

**HDL:**

**CRP:**

**LDL:**

**TG:**

**T. kolesterol:**

#### Anjiyografi Bilgileri:

**Anjiyografi Tarihi:**

**Tutulan Damarlar ve Dereceleri:**

**Gensini Skoru:**

## EK2

### GÖNÜLLÜ BİLGİLENDİRME FORMU

Koroner kalp hastalıkları dünyada ölüm sebebi olarak birinci sırada yer almakta felç ve sakatlığın da en önemli nedenini oluşturmaktadır. Ateroskleroz (damar sertliği) ve plak oluşumu koroner arter hastalığının başlıca nedenidir. Koroner plak yırtılması akut koroner sendromlu hastaların durumunu etkileyen en önemli faktörlerden biridir.

Bu çalışmanın amacı ateroskleroz ve plak yırtılmasında rol alan matriks metallo proteinaz-1(MMP-1)enzimi, MMP-1 doku inhibitörü TIMP-1 ile MMP-1 aktivasyonuna neden olan okside-LDL kan düzeylerini incelemek, erken dönemde hastalığın ciddiyetini saptayabilmek ve plak yırtılmasından önceki dönemde faydalı olup olmayacaklarını belirlemektir.

Gönüllü çalışmayı kabul ederse hastaneye gelişinin 6.-12. ve 24.-48.saatleri arası iki kez 7'şer mL düz tüpe kan alınacaktır.

Gönüllü bu çalışmaya katılmayı red etme ya da araştırma başladıktan sonra devam etmeme hakkına sahiptir. Bu çalışmaya katılmanız veya başladıktan sonra herhangi bir safhasında ayrılmanız daha sonraki tıbbi bakımınızı etkilemeyecektir. Araştırmacı da gönüllünün kendi rızasına bakmadan, olguyu araştırma dışı bırakabilir.

Bu çalışmada yer aldığınız süre içerisinde kayıtlarınızın yanı sıra ilişkili sağlık kayıtlarınız kesinlikle gizli kalacaktır. Bununla birlikte kayıtlarınız kurumun yerel etik kurul komitesine ve Sağlık Bakanlığına açık olacaktır. Hassas olabileceğiniz kişisel bilgileriniz yalnızca araştırma amacıyla toplanacak ve işlenecektir. Çalışma verileri herhangi bir yayın ve raporda kullanılırken bu yayında isminiz kullanılmayacak ve veriler izlenerek size ulaşılamayacaktır.

**Yukarıda gönüllüye araştırmadan önce verilmesi gereken bilgileri okudum. Bunlar hakkında bana yazılı ve sözlü açıklamalar yapıldı. Bu koşullarla söz konusu klinik araştırmaya kendi rızamla, hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın katılmayı kabul ediyorum.**

HASTANIN:

OLUR ALMA İŞLEMİNİ/ ARAŞTIRMAYI YAPAN GÖREVLİNİN:

ADI:

ADI:

SOYADI:

SOYADI:

TARİH:

TARİH:

İMZA:

İMZA:

### EK 3

no	grup	oxLDL	oxLDL 24	timp	Timp 24	mmp	mmp 24	trop	trop24	crp	crp 24
1	1	104,4	177,6	313,5	442,4	5,4	5,3	385,0	191,0	18,0	90,3
2	1	53,6	261,5	311,0	400,1	5,3	5,4	2,2	2,8	49,4	45,1
3	1	129,2	247,1	329,4	349,9	3,3	3,6	0,3	0,6	68,0	40,4
4	1	73,3	32,1	276,5	317,8	3,2	4,0	28,5	23,4	25,4	28,6
5	1	330,6	302,3	317,0	251,0	0,6	0,5	1,7	0,6	14,3	11,5
6	1	70,6	166,6	309,7	304,1	4,0	2,3	0,2	10,1	16,3	44,6
7	1	220,8	333,6	287,7	442,4	4,8	5,3	6,8	62,6	14,2	91,0
8	1	55,6	194,9	331,7	348,7	2,6	3,0	130,0	2,2	133,0	9,5
9	1	93,8	30,2	347,4	337,5	1,9	1,7	12,1	6,2	9,5	6,9
10	1	37,3	38,0	364,4	407,2	3,6	4,0	65,5	52,9	143,0	118,6
11	1	87,8	87,8	371,2	448,2	5,4	5,4	5,8	2,7	7,4	32,0
12	1	364,8	552,4	147,9	449,4	5,2	5,1	41,6	35,5	79,3	72,1
13	1	18,5	38,6	399,6	422,4	5,3	5,1	2,0	1,3	9,4	7,3
14	1	93,1	159,7	430,2	380,8	4,6	5,0	0,2	0,2	6,9	6,9
15	1	852,5	794,6	416,8	436,8	3,6	4,6	6,7	8,5	29,5	44,0
16	1	2516,0	2293,1	356,5	277,8	3,2	2,7	9,3	6,8	30,5	27,7
17	2	10,1	19,2	419,1	400,3	5,4	5,4	99,5	77,8	165,8	146,1
18	2	39,3	72,6	121,8	296,5	2,4	2,5	48,9	60,0	52,4	46,2
19	2	23,7	3,7	307,9	321,3	5,4	5,4	7,6	0,2	6,5	37,2
20	2	125,8	187,3	183,1	265,1	3,2	2,2	0,2	0,2	0,8	1,0
21	2	133,2	123,8	364,6	383,1	4,1	4,2	31,8	30,6	180,8	165,4
22	2	30,2	17,2	305,9	273,0	5,3	5,0	1,0	0,4	29,8	8,6
23	2	45,1	11,4	332,0	336,5	5,0	4,8	0,2	0,2	10,8	12,4
24	2	431,3	175,5	555,5	249,9	4,9	4,8	15,8	24,1	6,8	81,1
25	2	30,2	29,5	431,2	405,1	2,5	2,3	12,9	8,7	56,1	32,4
26	2	50,3	79,2	317,8	465,9	5,3	5,2	21,0	8,6	48,7	33,6
27	2	107,1	90,4	333,7	362,1	2,9	2,7	0,2	0,6	12,6	7,6
28	2	30,8	34,7	416,3	342,9	4,3	3,4	13,5	2,4	15,5	5,5
29	2	61,4	75,9	375,5	393,2	5,3	5,3	0,3	0,4	23,6	27,1
30	2	985,5	1679,8	351,7	335,8	3,5	3,9	0,8	0,3	12,1	10,7
31	2	77,2	157,7	355,5	397,3	3,2	3,1	66,3	64,5	50,4	53,6
32	3	1513,7		396,0		4,7		0,2		5,5	
33	3	2834,3		345,6		4,9		0,2		6,7	
34	3	380,2		403,6		3,2		0,2		5,4	
35	3	3232,8		404,9		4,8		0,2		8,4	
36	3	731,8		363,6		4,0		3,7		11,5	
37	3	429,7		429,7		4,9		16,1		32,5	
38	3	1114,5		440,6		4,4		0,3		3,8	
39	3	428,9		503,1		4,8		0,2		5,6	
40	4	77,2		258,6		2,1		0,2		7,0	
41	4	77,2		283,9		5,3		0,2		11,7	
42	4	41,2		349,4		5,4		0,2		1,1	
43	4	79,2		269,9		4,2		0,2		5,3	
44	4	38,0		233,0		1,3		0,2		5,8	
45	4	240,0		400,6		3,5		0,2		3,9	
46	4	122,5		304,1		4,5		0,2		2,2	
47	4	133,9		289,7		4,0		0,2		6,1	
48	4	31,5		358,6		4,6		0,2		2,3	
49	4	121,1		359,6		4,3		0,2		1,1	
50	4	29,5		416,3		1,1		0,2		4,8	
51	4	89,1		335,5		3,3		0,2		0,5	
52	4	24,3		397,5		4,1		0,2		2,7	
53	4	101,1		308,9		2,2		0,2		1,7	
54	4	127,9		254,5		4,4		0,2		1,5	
55	4	52,3		263,4		3,2		0,2		10,1	
56	4	107,7		406,4		2,5		0,2		1,0	



no	grup	hdl	hdl 24	ldl	ldl 24	kolest	kolest24	tg	tg 24	cins	yas	dm	ht
1	1	33	36	164	170	234	246	187	198	1	40	0	1
2	1	32	26	90	77	154	130	158	134	1	65	0	0
3	1	42	43	83	88	152	159	133	140	2	77	1	1
4	1	38	39	223	210	310	296	243	236	1	57	0	0
5	1	31	24	143	128	218	196	222	222	1	76	0	1
6	1	33	34	82	134	131	207	81	197	1	60	0	0
7	1	34	52	109	96	215	161	360	66	1	41	0	0
8	1	39	34	80	96	162	171	213	206	1	42	0	1
9	1	39	36	103	98	166	162	120	140	1	46	0	0
10	1	24	21	112	122	187	181	254	192	1	60	0	0
11	1	53	53	86	82	162	156	117	106	1	57	0	0
12	1	40	36	103	92	172	153	143	126	1	42	1	0
13	1	49	39	99	84	197	162	245	196	1	57	0	1
14	1	47	44	100	95	184	177	186	191	1	72	1	1
15	1	28	32	80	89	151	158	216	186	2	80	1	1
16	1	24	21	67	60	115	103	118	108	1	47	0	0
17	2	48	44	101	112	175	187	128	155	2	77	1	1
18	2	48	51	142	164	240	246	250	154	1	60	0	1
19	2	55	48	75	65	153	131	114	89	2	72	1	1
20	2	31	32	128	130	183	198	118	181	1	67	0	1
21	2	8	10	118	151	182	204	282	217	1	55	0	0
22	2	39	49	128	156	230	230	316	127	2	47	0	0
23	2	47	49	57	63	153	159	244	237	2	67	1	1
24	2	32	50	118	81	190	153	202	110	1	73	0	0
25	2	39	35	101	107	207	212	334	349	1	59	0	0
26	2	51	38	89	106	183	216	213	359	2	70	1	1
27	2	30	28	105	100	200	186	323	290	1	55	0	0
28	2	38	44	155	143	248	236	275	243	1	52	0	0
29	2	38	41	103	111	166	179	125	137	1	72	0	1
30	2	46	46	134	125	213	203	164	158	1	54	0	1
31	2	35	42	85	101	147	172	136	147	2	78	1	1
32	3	51		110		185		119		2	62	1	1
33	3	58		121		204		123		2	68	0	1
34	3	49		146		225		151		2	64	1	1
35	3	55		114		189		102		1	76	0	1
36	3	50		121		198		137		1	71	0	1
37	3	44		94		160		108		1	33	0	0
38	3	47		122		196		134		1	49	0	0
39	3	40		116		179		115		1	51	0	1
40	4	49		124		196		113		1	49	0	0
41	4	37		113		167		83		1	69	1	1
42	4	55		87		153		57		1	83	0	1
43	4	57		191		286		188		1	76	1	1
44	4	32		121		176		113		1	74	0	1
45	4	62		147		240		155		2	49	0	0
46	4	53		103		189		166		1	46	0	0
47	4	63		131		230		180		2	57	1	0
48	4	54		64		140		109		1	48	0	1
49	4	76		116		218		132		1	59	0	0
50	4	36		83		207		552		1	53	0	0
51	4	50		114		208		221		2	48	0	0
52	4	35		128		196		163		1	56	0	0
53	4	50		150		231		153		1	63	0	0
54	4	42		149		243		262		1	69	1	1
55	4	41		105		173		135		1	62	0	0
56	4	45		184		267		188		2	57	0	1

no	grup	sigara	timp/mmp 0	timp/mmp 24	LAD	CX	RCA	toplam	gensini s.
1	1	1	57,79	83,98	1	0	0	1	10
2	1	0	58,26	74,00	1	0	0	1	20
3	1	0	101,00	96,91	1	1	1	2	28
4	1	1	85,59	80,03	1	1	1	3	74
5	1	1	546,79	550,66	1	1	1	3	49
6	1	0	76,67	130,92	1	0	0	1	10
7	1	1	60,27	83,26	1	1	1	3	54
8	1	1	127,28	116,90	0	1	1	2	44
9	1	1	187,43	195,87	1	0	0	1	80
10	1	0	100,96	102,96	1	1	1	3	128
11	1	1	68,74	83,67	1	1	1	3	43
12	1	0	28,52	88,34	1	0	1	2	24
13	1	1	75,29	82,41	1	0	0	1	6
14	1	0	92,57	76,09	1	1	1	3	100
15	1	0	116,41	95,30	1	1	1	3	54
16	1	1	111,79	103,47	1	1	1	3	38
17	2	0	77,69	74,36	1	1	1	3	81
18	2	1	51,54	118,67	1	1	1	3	58
19	2	0	57,55	59,33	0	1	1	2	4
20	2	0	56,90	120,35	0	0	0	0	0
21	2	1	87,93	91,21	1	1	1	3	100
22	2	1	57,53	54,93	1	1	1	3	10
23	2	0	66,30	70,26	1	1	1	3	35
24	2	0	113,05	52,55	1	1	1	3	31
25	2	0	170,18	179,52	1	1	1	3	48
26	2	0	59,56	89,18	1	1	1	3	94
27	2	1	116,42	134,76	0	0	0	0	0
28	2	1	96,72	101,26	1	1	1	3	27
29	2	0	70,43	74,30	1	1	1	3	8
30	2	1	101,40	87,00	1	0	0	1	5
31	2	0	112,34	128,48	1	0	0	1	4
32	3	0	85,10		0	0	0	0	0
33	3	0	70,37		0	0	0	0	0
34	3	0	124,45		0	0	0	0	0
35	3	0	83,95		0	0	0	0	0
36	3	0	90,02		0	0	0	0	0
37	3	1	88,22		0	0	0	0	0
38	3	1	100,29		0	0	0	0	0
39	3	1	104,72		0	0	0	0	0
40	4	1	124,12		0	0	0	0	0
41	4	0	53,89		0	0	0	0	0
42	4	0	64,37		0	0	0	0	0
43	4	0	65,00		0	0	0	0	0
44	4	1	177,61		0	0	0	0	0
45	4	0	113,39		0	0	0	0	0
46	4	0	68,01		0	0	0	0	0
47	4	0	72,57		0	0	0	0	0
48	4	0	78,55		0	0	0	0	0
49	4	0	84,60		0	0	0	0	0
50	4	1	377,41		0	0	0	0	0
51	4	0	100,57		0	0	0	0	0
52	4	1	96,93		0	0	0	0	0
53	4	0	140,63		0	0	0	0	0
54	4	1	58,21		0	0	0	0	0
55	4	0	81,57		0	0	0	0	0
56	4	0	163,18		0	0	0	0	0

