T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA SERUM NEUREGULİN-4 DÜZEYLERİNİN DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Medet AKÇAY

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yavuzer KOZA

ERZURUM – 2025

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER

Adı, Soyadı : Medet AKÇAY

Anabilim Dalı : Kardiyoloji

Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi: 29.03.2024

Sınav tarihi: 07/ 07 / 2025

Tezin Konusu ve Başlığı : Akut Koroner Sendromlu hastalarda serum Neuregulin-4 düzeylerinin değerlendirilmesi ve klinik sonuçlara etkisi

Belirlenme Tarihi :29.03.2024

Tezin Niteliği : ☒ Tıpta Uzmanlık Tezi
☒ Klinik Çalışmalar (X) Prospektif ( ) Retrospektif ( ) Kesitsel
☐ Laboratuvar Çalışmaları ( ) Invitro (Cansız) Çalışmaları ( ) Hayvan Çalışmaları

Tez Sınavının Nasıl Yapıldığı: ☒ Yüz yüze katılım sağlanarak ☐ Online (Jürinin teşkil edilmesinde kurum dışından belirlenecek olan jüri üyesi, aynı il sınırları içerisinde bulunmadığından, tez sınavı dijital ortamda yapılmıştır.)

II. KARAR

Tıpta ve Diş Hekimliğinde Uzmanlık Eğitimi Yönetmeliğinin 19. maddesi gereğince yapılan tez savunma sınavının tamamlanması sonucunda adı geçenin tezinin, jüri üyelerince "Tıpta Uzmanlık Tezi" olarak;

☒ Kabulüne

1.Tez Sınavı ☐ Reddine (Eksikliklerin tamamlanması ve gerekli düzeltmelerin yapılması için uzmanlık öğrencisine, TUEY'nin 19. Maddesinin 6. fıkrası gereğince altı aylık ek bir süre verilmesine)

2.Tez Sınavı ☐ Reddine (TUEY'nin 19. Maddesinin 7. fıkrası gereğince, uzmanlık öğrencisinin uzmanlık öğrenciliği ile ilişiğinin kesilmesine)

☒ Oy birliği ☐ Oy çokluğu ile karar verilmiştir.

III. AÇIKLAMALAR

Lütfen, tezin reddi durumunda gerekçeli açıklamalarınızı buraya yazınız

IV. JÜRİ ÜYELERİ

	Unvanı Adı Soyadı	Uzmanlık Dalı	Kurum Bilgisi	İmza
Jüri Başkanı	Prof.Dr.Muhammed Hakan TAŞ	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Yavuzer KOZA	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	
Jüri Üyesi	Dr.Öğr.Üyesi İbrahim SARAÇ	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi	

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **iii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **v**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **vi**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **ix**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Ateroskleroz 3
2.2. Aterosklerozun Epidemiyoloji 4
2.3. Aterosklerozun Risk Faktörleri 4
2.4. Aterosklerozun Patogenezi 5
2.4.1. Endotel Disfonksiyonu ve Hücre Dışı Lipit Birikimi 5
2.4.2. LDL'nin Oksidasyonu 7
2.4.3. Lökositlerin Bir Araya Toparlanması 7
2.4.4. Hücre İçi Lipit Birikimi ve Köpük Hücre Oluşumu 8
2.5. Aterosklerotik Lezyonlar 8
2.5.1. Yağlı Çizgilenme 8
2.5.2. Fibröz Plak 9
2.5.3. Komplike Lezyonlar 10
2.6. Aterosklerozun Enflamasyon İle İlişkisi 10
2.7. Nrg-4 ve Metabolizma Üzerine Etkileri 12
2.7.1. Nrg-4 12
2.7.2. Nrg-4 ve İnflamasyon 13
2.7.3. Nrg-4 ve Metabolik Hastalıklar 14
2.7.4. Nrg-4 ve Anjiogenez 15
2.7.5. Nrg-4 ve İnflamatuar Kolon Hastalıkları 15
2.7.6. Nrg-4 ve KAH 16
2.8. Akut Koroner Sendromlar 17

2.8.1. Miyokart Enfarktüsünün Tanımı 18
2.8.2. ST Segment Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü (STYME) Epidemiyolojisi 22
2.8.3. Anamnez 23
2.8.4. Fizik Muayene 23
2.8.5. ST Segment Yükselmesiz Miyokart Enfarktüsü (STYzME) ve Kararsız Anjina Pektoris (KAP) 25
2.8.5. Yüksek Hassasiyetli Kardiyak Troponinler 26
2.8.6. Non-invaziv Görüntüleme 26
2.8.6.1. Ekokardiyografi 26
2.8.6.2. Bilgisayarlı Tomografi 27
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 29
3.1. Çalışmanın Türü ve Hasta Seçimi 29
3.1.1. Çalışmanın Türü ve Hasta Seçimi 29
3.1.2. Verilerin Hazırlanması ve Tanımlamalar 29
3.1.3. Koroner Angiografi ve Değerlendirme 31
3.2. Nrg-4 ve Diğer Labaratuvar Parametrelerinin Çalışma Protokolü 31
3.3. İstatistiksel Analiz 32
4. BULGULAR 34
5. TARTIŞMA 41
6. SONUÇ 44
KAYNAKLAR 45

KISALTMALAR DİZİNİ

ADE : Angiotensin Dönüştürücü Enzim
AKS : Akut Koroner Sendrom
CCTA : Koroner BT Anjiyografi
DM : Diyabetes Mellitus
EKG : Elektrokardiogram
GA : Güvenlik Aralığı
GFH : Glomerül Filtrasyon Hızı
HDL : Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein
HGB : Hemoglobin
HR : Hazard Oranı
HL : Hiperlipidemi
HsCRP : Yüksek duyarlıklı C Reaktif Protein
HscTn : Yüksek Duyarlı kardiyak troponin
HT : Hipertansiyon
İR : İnsülin Rezistansı
KABG : Koroner Arter Bypass Greftleme
KAG : Koroner Anjiografi
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KAP : Kararsız Angina Pektoris
KKS : Kronik Koroner Sendromlar
KV : Kardiyovasküler
KVH **:** Kardiyovasküler Hastalık
LDL **:** Düşük Yoğunluklu Lipoprotein
M1 : Makrofaj-1
M2 : Makrofaj-2
ME : Miyokard Enfarktüsü
MKİO : Major Kardiyak İstenmeyen Olaylar
MMP : Metaloproteinaz
mRNA : messanger RNA
NO : Nitrik Oksit

NOS : Nitrik Oksit Sentetaz

Nrg-4 : Neuregulin-4

NPV : Negatif Prediktif Değer

OR : Odds Oranı

PPKG : Primer Perkütan Koroner Girişim

PLT : Patelet

PPV : Pozitif Prediktif Değer

RAS : Renin angiotensin Sistemi

SdLDL : Küçük Yoğun Düşük Yoğunluklu Lipoprotein

STYME : ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü

STYzME : ST Yükselmesiz Miyokard Enfarktüsü

SVEF : Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

SVH : Serebrovasküler Hastalık

UFH : Fraksiyone Olmayan Heparin

TEKHARF : Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri Çalışması

TGF : Tümör Büyüme Faktör

TNF : Tümör Nekrotizan Faktör

VCAM : Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

WBC : Beyaz Küre Sayısı

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Killip sınıflaması.....25
Tablo 2. Gruplar arası demografik özelliklerin karşılaştırılması.....34
Tablo 3. Gruplar arası anjiyografik bulgular ile sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılması 35
Tablo 4. Gruplara göre hastaların kullandığı kardiyovasküler ilaçların dağılımı.....36
Tablo 5. Gruplara göre hematolojik parametrelerin karşılaştırılması 37
Tablo 6. Gruplara göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması.....38
Tablo 7. Gruplar arası Nrg-4 düzeylerinin karşılaştırılması.....39
Tablo 8. Nrg-4 için ROC analizi sonuçları.....40

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Miyokart Enfarktüsünün Tanımı 18
Şekil 2. Ejeksiyon fraksiyonu açısından gruplar arası ikili karşılaştırmalar.....36
Şekil 3. NRG-4 düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması.....39
Şekil 4. Nrg-4 için kontrol ve AKS gruplarına göre yapılan ROC eğrisi.....40

TEŞEKKÜR

Bütün yaşamım ve eğitimim boyunca yanımda olan ve bana her konuda destek olan canım anneme, babama, kardeşlerime sonsuz şükran ve teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitimim boyunca bilgi ve deneyimlerinden yararlandığım desteklerini esirgemeyen değerli hocalarım Prof. Dr. Hüseyin Şenocak, Prof. Dr. Şule KARAKELLOĞLU, Prof. Dr. Serdar SEVİMLİ, Prof. Dr. Muhammet Hakan TAŞ, Doç. Dr. Gökhan CEYHUN, Doç. Dr. Oktay GÜLCÜ, Doç. Dr. Oğuzhan BİRDAL, Doç. Dr. Sidar Şiyar AYDIN, Dr. Öğr. Üyesi İbrahim SARAÇ ve eğitimimin yanında tez sürecimde bana yardımcı olan Doç. Dr. Yavuzer KOZA hocama teşekkürlerimi sunarım.

Uzmanlık eğitim sürecimde, birlikte çalışmaktan keyif aldığım değerli asistan arkadaşlarıma, kardiyoloji kliniği hemşire ve personeline, tezimin çeşitli aşamalarında yardım ve katkılarından dolayı değerli Dr. Yunus GEYİK, Dr. Abuzer OCAK, Dr. Birkan BEDİR, Dr. Kadir Selçuk CANTAŞ, Dr. Younus ATAE, Dr. Onur Furkan AKGÜN, Dr. Emrah İlkay VARINCA, Dr. Murat Daşhan, Dr. İlker ADIGÜZEL, Dr. Hasan DURSUN'a teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Medet AKÇAY

ÖZET

Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Serum Neuregulin-4 Düzeylerinin Değerlendirilmesi

Amaç: Bu çalışmada Akut koroner sendromlu (AKS) hastalarda serum Neuregulin-4 (Nrg-4) düzeylerinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır.

Metod: Tek merkezli ve vaka kontrollü olarak dizayn ettiğimiz çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde AKS (ST Segment Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü (STYME) ve ST Segment Yükselmesiz Miyokart Enfarktüsü (STYzME)) nedeniyle yatırılan 134 hasta ve kontrol grubu olarak Koroner Arter Hastalık (KAH) öyküsü olmayan 42 sağlıklı bireyden oluşmaktadır. Çalışmamızda Eylül 2024- Haziran 2025 yılları arası Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine koroner iskemi semptomları başladıktan 6 saat içerisinde başvuran hastalardan ve kontrol grubunu oluşturan sağlıklı bireylerden venöz kan örnekleri alınarak, serum Nrg-4 düzeyleri incelendi.

Bulgular: Nrg-4 düzeyi, en yüksek ortalama (SS) 3.13 ng/ml (1.43) ile kontrol grubunda gözlendi. Bu değeri sırasıyla 1.83 ng/ml (0.59) ile STYzME grubu ve 0.95 ng/ml (0.12) ile STYME grubu izledi. Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlı bulundu ($p<0.001$). Yapılan post hoc alt grup analizinde tüm ikili karşılaştırmalarda $p<0.001$ olarak hesaplandı. Farkın güven aralıkları ise Kontrol - STYzME için -1.67 – -0.93, Kontrol - STYME için -2.55 – -1.81 ve STYzME – STYME için 0.56 – 1.21 olarak hesaplandı. Bu güven aralıklarının '0' değerini kesmemesi, istatistiksel anlamlılığın göstergesi olarak değerlendirildi.

Sonuç: Nrg-4 düzeyleri AKS hastalarında kontrol grubundaki hastalara göre daha düşük düzeyde izlendi. AKS grubu hastalarının kendi aralarında kıyaslamasında Nrg-4 düzeyleri STYME grubu hastalarında daha düşük düzeyde izlendi. Ayrıca yapılan ilgili ROC analizinde, Nrg-4 yüksek derecede ayırt edici özelliğe sahip olarak gözlendi. Bu durum Nrg-4'ün güçlü bir biyomarker olarak kullanılabileğini ifade etmektedir.

Anahtar Kelimeler: *Neuregulin-4, Akur Koroner Sendrom*, STEMI, NSTEMI, *Biyomarker, İskemi*

ABSTRACT

Evaluation of Serum Neuregulin-4 Levels in Patients with Acute Coronary Syndrome

Objective: This study aimed to evaluate serum Neuregulin-4 (Nrg-4) levels in patients with Acute Coronary Syndrome (ACS).

Methods: Designed as a single-center, case-control study, our research included 134 patients admitted to the Cardiology Clinic of Atatürk University Research Hospital with ACS, comprising both ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (STEMI) and Non-ST-Segment Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) cases, along with a control group of 42 healthy individuals without a history of Coronary Artery Disease (CAD). Between September 2024 and June 2025, venous blood samples were collected from patients presenting within 6 hours of onset of coronary ischemia symptoms and from healthy controls to measure serum Nrg-4 levels.

Results: The highest mean (±SD) serum Nrg-4 level was observed in the control group at 3.13 ng/mL (±1.43), followed by 1.83 ng/mL (±0.59) in the NSTEMI group, and 0.95 ng/mL (±0.12) in the STEMI group. These differences between groups were statistically significant ($p < 0.001$). Post hoc subgroup analyses revealed statistically significant differences ($p < 0.001$) in all pairwise comparisons. The 95% confidence intervals were calculated as follows: Control vs. NSTEMI (-1.67 to -0.93), Control vs. STEMI (-2.55 to -1.81), and NSTEMI vs. STEMI (0.56 to 1.21). The exclusion of zero in these intervals supports the statistical significance of these differences.

Conclusion: Serum Nrg-4 levels are significantly lower in ACS patients compared to healthy controls. Among ACS patients, those with STEMI exhibited the lowest Nrg-4 levels. Additionally, ROC analysis demonstrated that Nrg-4 possesses high discriminative power, suggesting its potential utility as a robust biomarker for ACS.

Keywords: *Neuregulin-4, Acute Coronary Syndrome*, STEMI, NSTEMI, *Biomarker, Ischemia*

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), hem küresel düzeyde hem de ulusal ölçekte en sık rastlanan ölüm nedenlerinden biri olarak dikkat çekmektedir. Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasından elde edilen bulgulara göre, Türkiye'de yaklaşık 3,5 milyon birey KAH tanısı taşımakta olup, bu hastalığa bağlı yıllık ölüm sayısı yaklaşık 210.000'e ulaşmaktadır.

Akut Koroner Sendrom (AKS) ifadesi ST segmet yükselmeli miyokard Enfarktüsü (STYME), ST segment yükselmesisiz miyokard Enfartüsü (STYzME) ve kararsız anjina pektorisi(KAP) kapsar.[1] Akut miyokard enfarktüsü (AME), koroner arterlerdeki kan akışının ani olarak kesintiye uğraması sonucu miyokard dokusunda iskeminin gelişmesi ve bunu takiben hücresel nekrozun meydana gelmesiyle karakterize edilen klinik bir tablodur. En sık olarak, koroner ateroskleroz bu duruma sebep olur. Bu patofizyolojik süreçte merkezi bir rol oynayan trombüs oluşumu, lipid açısından zengin aterosklerotik plağın yırtılması veya erozyona uğramasıyla başlamakta; bunu takiben trombosit aktivasyonu ve trombin üretimi ile koroner arterin kısmi ya da tam tıkanması meydana gelmektedir. [2] Günümüzde AKS'un mortalitesini azaltan önemli etmenler; risk sınıflamasındaki gelişmeler, erken müdahale, invaziv stratejinin daha yaygın kullanımı, antiplatelet ajanlar ve antikoagülanlardaki gelişmeler, gelişmiş yoğun bakım imkanları ve en önemlisi perkütan koroner girişim vasıtasıyla acil revaskülarizasyona öncelik veren sistemlerin uygulanmasıdır.[3]

KAH tedavisinde gözle görülür ilerlemeler mevcut olmasına rağmen KAH dünyada ve ülkemizde mortalitenin başlıca nedeni olmaya devam etmektedir. Bu durum KAH'nın klasik risk faktörleri dışındaki risk faktörlerinin araştırılması gereksinimini doğurmuştur.

Adipokinler olası risk farktörleri ya da yeni tedavi hedefleri bakımından gittikçe önem kazanmaktadırlar.

Neuregulinler çeşitli fizyoloik ve patolojik etkilerini tirozin kinaz reseptörleri üzerinden gösteren EGF ailesi proteinlerindendir. Neuregulinler vücudun farklı organlarından sekrete edilebilmesine rağmen, esas olarak kahverengi yağ dokusundan sentezlenip salgılanmaktadır. Adipokin olarak adlandırılan neuregulinlerin, çeşitli fizyolojik durumlarda (nörogenez, lipid metabolizması, glukoz metabolizması, anjiogenez ve termogenez gibi) rol oynadığı gösterilmiş olmakla birlikte, bazı patolojik (İnsülin Rezistansı (İR), Diyabetes Mellitüs (DM), Kardiyovasküler Hastalık (KVH) gibi) durumlarda da seviyelerinde değişiklik izlenmektedir. Neuregulin-1 düzeylerinin kalp yetersizliği ve KAH şiddeti ile ilişkisinin olduğu daha önce gösterilmiştir. Nrg-4 nörobiyogenez, anjiogenezis, termogenezis, lipid ve glukoz metabolizması gibi fizyolojik süreçlerde rol almaktadır[4]

Bu çalışma 2024-2025 yılları arasında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine AKS tanısıyla yatırılan ve kontrol grubu olarak KAH öyküsü olmayan sağlıklı bireylerdeki Nrg-4 düzeylerini karşılaştırmak amacıyla dizayn edilmiştir.

2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Arteriosklerozun üçe ayrılır;

- **Ateroskleroz:** Arteriosklerozun en yaygın görülen ve klinik olarak en ciddi sonuçlara yol açabilen formudur. Özellikle büyük ve orta kalibreli arterlerin intima tabakasında lipidlerin birikimi, enflamasyon gelişimi ve fibröz dokunun oluşumuyla karakterize olan kronik bir patolojik süreçtir.

- **Mönckeberg'in Medial Kalsifik Sklerozu:** Özellikle orta çaplı arterlerin media tabakasında kalsiyum birikimiyle karakterize, genellikle yaşlı bireylerde görülen bir damar hastalığıdır. Bu formda damar lümeninde daralma genellikle gözlenmez.

- **Arteriyoloskleroz:** Küçük arterler ve arteriolleri etkileyen, iki alt tipi bulunan bir damar hastalığıdır. Hiyalin arteriyoloskleroz, genellikle hipertansiyon ve diyabetle ilişkilidirken, hiperplastik arteriyoloskleroz daha çok malign hipertansiyon durumlarında ortaya çıkar. İki formda da damar duvarı kalınlaşır ve lümen daralır, bu da organ perfüzyonunun bozulmasına neden olur.

Biz tezimizde en sık gözlenen aterosklerozdan bahsedeceğiz.

Ateroskleroz, genellikle yaşamın erken dönemlerinde yağlı çizgilenmeler şeklinde başlayarak zamanla karakteristik aterom plağı oluşumuna doğru ilerleyen bir süreçtir; ancak bu ilerlemenin hızı bireyler arasında farklılık gösterebilir. Bu patolojik süreç, damar endoteline yerleşen makrofajlar ve monositler, düz kas hücreleri ile çeşitli büyüme faktörleri ve sitokinlerin etkisiyle gelişen kronik inflamatuar bir mekanizma sonucunda ortaya çıkmaktadır.[5]

Vasküler kökenli ölümler ile kronik arter hastalıklarının başlıca nedenlerinden biri olan ateroskleroz, özellikle iskemik kalp hastalığı, iskemik inme ve periferik arter hastalığının gelişiminde temel rol oynamaktadır.[6]

2.2. Aterosklerozun Epidemiyoloji

İskemik kalp hastalığı, hipertansiyon ve inmeyi içeren KVH, dünya genelinde önde gelen ölüm sebebidir. [7] İskemik kalp hastalığı ve inme, dünya genelinde en sık görülen iki ölüm nedeni olarak öne çıkmaktadır. 1950'lerden itibaren kardiyovasküler hastalıklardaki gelişmeler, kalp hastalıkları ve inmeden kaynaklanan ölüm oranlarında belirgin azalmalar sağlamış olsa da, iskemik kalp hastalığı halen erken yetişkinlik dönemindeki ölümlerin başlıca nedenlerinden biri olarak kalmaktadır. Bu mortalitenin büyük bir bölümü düşük ve orta gelirli ülkelerde görülmektedir. [8]

AKS genellikle KVH'nin ilk klinik belirtisidir. 2019 yılında, 57 ESC üye ülkesinde tahmini 5,8 milyon yeni gelişmiş iskemik kalp hastalığı vakası vardı. KVH, mevcut verilerin en son yılında kadınlarda 2,2 milyonun biraz altında ve erkeklerde 1,9 milyonun biraz üzerinde ölüme neden olmaktadır. İskemik kalp hastalığı, KVH'a bağlı ölümlerin en sık rastlanan nedenidir; kadınlarda tüm kardiyovasküler ölüm vakalarının %38'ini, erkeklerde ise %44'ünü teşkil etmektedir.

TEKHARF verilerine göre, Türkiye'de KAH prevalansı; 45-54 yaş grubundaki bireylerde %6, 55-64 yaş aralığındaki bireylerde %17 ve 65 yaş ve üzerindeki bireylerde %28 oranında bildirilmiştir. Bu prevalanslar, 1990 yılına kıyasla 50 yaşın üstü popülasyonda %80 civarında artış göstermiştir. Ayrıca, aynı çalışmanın bulguları, tüm ölümlerin %42'sinin KAH'ya, %10'unun ise serebrovasküler hastalıklara (SVH) bağlı olduğunu ortaya koymaktadır. Bu veriler ışığında, ateroskleroza bağlı ölümlerin tüm ölümler içerisinde yaklaşık yarıdan sorumlu olduğu düşünülmektedir.

2.3. Aterosklerozun Risk Faktörleri

Toplumun büyük bir kısmında aterosklerotik hastalığın gelişimine katkıda bulunan bir ya da daha fazla risk faktörü bulunmaktadır. Kardiyovasküler olayların

büyük çoğunluğu, en az bir tanımlanmış risk faktörüne sahip kişilerde ortaya çıkmaktadır.[9] Beş değiştirilebilir risk faktörünün (DM, Sigara, Hipertansiyon (HT), Obezite, ve Hiperlipidemi (HL)) kardiyovasküler kaynaklı ölümün önemli bir kesiminden sorumlu olduğu tahmin edilmektedir. [10]

2.4. Aterosklerozun Patogenezi

2.4.1. Endotel Disfonksiyonu ve Hücre Dışı Lipit Birikimi

Endotel disfonksiyonu, ateroskleroz patogenezinin başlangıç aşamasını oluşturur. Metabolik, toksik, mekanik ve immünolojik faktörler endotel fonksiyonunun bozulmasına yol açmaktadır. Bilinen risk faktörlerinin neredeyse hepsi (Sigara, HT, DM, HL...) endotelde disfonksiyonuna sebep olabilir. Endotel disfonksiyonu sonucunda, tek sıra halinde dizilmiş endotel hücrelerinin seçici geçirgenliği ve antitrombotik özellikleri bozulur. Bunun yanı sıra, vazodilatasyondan vazokonstriksiyona, antitrombotik özellikten protrombotik duruma ve antiproliferasyondan proliferasyona geçişle birlikte denge bozulmaktadır. Endotel disfonksiyonu sonucu, adezyon molekülleri, kemokinler (MCP-1, IL-8), sitokinler (örneğin IL-1, TNF-α) ve büyüme faktörleri (FGF, PDGF) salgılanmaktadır.[11]

Vasküler endotel, risk faktörlerinin KVH'a dönüşümünde kritik bir role oynar. Sağlıklı bireylerde endotel, nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör ajanlar ve endotelin gibi endotel kaynaklı vazokonstrüktörlerin salgılanması yoluyla vasküler tonu ve damar geçirgenliğini dengede tutar. Endotelin koruyucu özelliklerin kaybolması, endotel bağlantılarının hasarına ve makromoleküllerin geçirgenliğinin artmasına sebep olur. Bu değişiklikler neticesinde, düşük dereceli inflamatuar yanıtı tetikleyen lipoproteinlerin subendotelyal alanda birikimi gerçekleşir. Yapılan araştırmalar, aterosklerozla düşük yoğunluklu lipoprotein (LDL) arasında belirgin bir bağlantı olduğunu göstermektedir. Subendotelyal boşluğa girdikten sonra LDL oksidasyona uğrar. Enflamasyon varlığında, lipoprotein metabolizması büyük ve orta boy LDL'den, daha küçük ve yoğun yapıya sahip sdLDL alt fraksiyonlarına kaymaktadır. Yüksek sdLDL seviyeleri, artmış KAH riskiyle ilişkilidir. SdLDL'nin karaciğerdeki temizlenme hızının düşük olması, plazmadaki yoğunluğunun artmasına sebep

olmaktadır. Küçük boyutu nedeniyle arter duvarına penetre olma ihtimali daha fazladır. Butün bunlar, arter duvarının sdLDL'ye maruziyetini artırarak, bölgesel proenflamatuar ortamın oluşmasına ve endotel hücrelerinin aktivasyonuna neden olur. Bu nedenlerden dolayı büyük boy LDL'den daha fazla bir aterojenik kapasiteye sahiptir.

Subendotelyal boşlukta biriken modifiye lipoproteinler, makrofajlar tarafından fagosite edilirken, aterosklerozdan bağımsız olarak fetal dönemde itibaren arter duvarında doğal olarak mevcut mononükleer fagositler olan dendritik hücreler tarafından da alınmaktadır. Ayrıca, Makrofajlar ile damar endoteli üzerinde aktive olmuş endotel hücreleri, çeşitli sitokinlerin yanı sıra hücresel adezyonda görev alan ICAM-1, VCAM-1 ve E-selektin gibi adezyon moleküllerini üretmektedir.

Kemik iliği veya dalak kaynaklı monositler, endotel hücrelerine yapıştıktan sonra diyapedez yoluyla damar intimasına invaze olur ve lokal ortamda makrofaj fenotipine farklılaşırlar. Aynı zamanda endotel hücreleri, endotelyal-mezenkimal geçişe uğrayarak intimaya doğru hareket eder ve bu süreç intimal kalınlaşma ile inflamatuar yanıtın gelişimine katkı sağlar. Bu yapısal ve hücresel değişiklikler, görüntüleme yöntemleriyle tespit edilebilecek anjiyografik bulgular ortaya çıkmadan önce aterosklerotik sürecin erken evrelerini temsil eder. Endotelyal inflamatuar yanıt, doğuştan gelen bağışıklık sistemine ait makrofajların yanı sıra, adaptif bağışıklık sistemine ait T ve B lenfositleri ile dendritik hücrelerin koordineli aktivasyonu sonucunda meydana gelir. Ayrıca, lökositlerin subendotelyal bölgede birikimi, malignite evrelemesinde metabolik aktivitenin bir göstergesi amacıyla kullanılan glikoz analoğu 18F-FDG aracılığıyla yapılan PET görüntüleme çalışmalarıyla da doğrulanmıştır.[12] Monositler subendotelyal alana geçtikten sonra makrofajlara farklılaşır ve bulundukları mikroskopik çevrenin özelliklerine bağlı olarak farklı fenotiplere dönüşebilirler. T lenfositlerin etkisiyle bu makrofajlar, aterosklerozun ilerlemesine katkı sağlayan proinflamatuvar sitokinler (IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18) ve TNF-α salgılayan proinflamatuvar M1 fenotipine ya da plak iyileşmesini destekleyen ve enflamasyonun düzenlenmesine katkı sağlayan antienflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13 ve [TGF-β]) salgılayan antienflamatuvar M2 fenotipine dönüşebilirler. Ayrıca bazı interlökinler (özellikle IL-1β, IL-6, IL-12), KVH riskinin

önemli bir inflamatuvar biyobelirteci olan C-reaktif proteinin (CRP) karaciğerdeki sentezini düzenlemektedir. Her ne kadar makrofajlar sitokin üretiminin başlıca kaynağı olsa da, lenfositler, endotel hücreleri ve polimorfonükleer lökositler gibi diğer hücreler de bu sürece katkıda bulunur. Bağışıklık sisteminin birçok bileşeni, bulunduğu inflamatuvar mikroçevreye bağlı olarak proinflamatuvar ya da antienflamatuvar yanıtları aktive edebilir. Bu nedenle, aterom plağının progresyonu veya rüptürü, bağışıklık hücrelerinin pro- ve antienflamatuvar etkileri arasındaki dengenin bozulmasıyla doğrudan ilişkilidir.

2.4.2. LDL'nin Oksidasyonu

Kronik HL varlığında, düşük yoğunluklu LDL damar intimasında birikmeye başlar. Bu lipoprotein partikülleri, intima tabakasında bulunan proteoglikanlara bağlanarak burada kalma sürelerini uzatır ve aterosklerotik sürecin ilerlemesine zemin hazırlar.[13] LDL partiküllerinin intima tabakasında kalış süresinin uzaması, bu lipoproteinlerin oksidasyonunu kolaylaştırır. Makrofajlarda klasik LDL reseptörlerinin sayısı sınırlı olduğundan, okside olmamış LDL'nin fagositoz hızı oldukça düşüktür. LDL, endotel, düz kas hücreleri veya makrofajlar tarafından oksidatif işlemlere tabi tutulabilir; bu sürecin erken evrelerinde yapısındaki apo B-100 yapısal olarak korunur ve bu form minimal modifiye LDL olarak tanımlanır. Minimal modifiye LDL hala LDL reseptörü aracılığıyla tanınabildiğinden doğrudan köpük hücre oluşumuna katkıda bulunmaz; ancak MCP-1 salınımını uyararak enflamatuar hücrelerin, özellikle monositlerin, damar duvarına göçünü artırır.[14] Tam oksidasyona uğramış LDL'nin yapısındaki apolipoprotein B-100 önemli ölçüde yapısal değişikliğe maruz kalır ve bu form, makrofajlarda bulunan çöpçü reseptörler aracılığıyla etkin şekilde fagosite edilir. Okside olmuş LDL, çeşitli kemokinler, sitokinler, adezyon molekülleri ve büyüme faktörlerinin salgılanmasını uyararak inflamatuar yanıtın yoğunlaşmasına yardımcı olur.

2.4.3. Lökositlerin Bir Araya Toparlanması

Sağlıklı endotel hücreleri, lökositlerin damar duvarına yapışmasını engelleme yeteneğine sahiptir. Ancak, endotel yüzeyinde ekspresyonu artan adezyon molekülleri,

monositler ve T lenfositlerin endotele bağlanmasını kolaylaştırmaktadır. Bu moleküller arasında immünglobülin süper ailesine ait VCAM-1 ve VCAM-2 önemli yer tutar. Diğer bir lökosit adezyon molekül grubu ise selektinlerdir. Selektinler, endotel hücresi üzerinde lökositlerin yuvarlanma veya sıçrama hareketlerini teşvik ederken, immünglobülin ailesine bağlı adezyon molekülleri daha sıkı bağlanma sağlayarak lökositlerin hareketsizleşmesini destekler. Lökositlerin endotel adezyonundan sonra intima tabakasına geçebilmesi için belirli bir sinyale ihtiyaç vardır; bu sinyal kemokinler tarafından oluşturulur.Okside LDL'nin indüksiyonu sonucunda, düz kas hücreleri, endotel hücreleri ve diğer hücresel komponentler tarafından salgılanan MCP-1, monositlerin kemotaktik migrasyonunu hedef dokuya yönlendirir. Ayrıca, lökositlerde bulunan CXCR2 reseptörüne bağlanan interlökin-8, deneysel modellerde ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynamaktadır.[15]

2.4.4. Hücre İçi Lipit Birikimi ve Köpük Hücre Oluşumu

Makrofajlar, okside edilmiş LDL'leri fagosite ettikten sonra biriken kolesterol nedeniyle köpük hücre fenotipine geçiş yapar ve bu süreç ateroskleroz patogenezinde kritik bir rol oynar. Normal LDL reseptörleri, köpük hücre oluşumundaki bu birikimi düzenlemez; çünkü makrofajlar, normal LDL'yi anlamlı miktarda fagosite edemezler. Fakat makrofajlar, okside LDL'yi scavenger (çöpçü) reseptörler aracılığıyla etkili bir şekilde fagosite ederler. Okside LDL'nin fagositozu sonrası, makrofajlar kolesterol esterlerini hidroliz ederek depolarlar. Hücre içinde biriken kolesterol esterleri yağ damlacıkları şeklinde birikerek makrofajın lipit yüklü köpük hücresine dönüşmesine neden olur. Çöpçü reseptörlerin yüzeyde down-regülasyon göstermemesi nedeniyle, kolesterol depolanması köpük hücre apoptozisine kadar devam eder.

2.5. Aterosklerotik Lezyonlar

2.5.1. Yağlı Çizgilenme

İntimada fazla miktarda köpük hücresinin birikmesiyle meydana gelir. Küçük yaşlarda bile gözlenebilir.[16] Makroskopik olarak damar lümeni kan akımı yönünde sarı çizgi şeklinde izlenirler. Kan LDL düzeylerinin azalmasıyla birlikte, lezyon

bölgesine göç eden lipid miktarı da düşer; bu durum lezyonun gerilemesine ve yerinde skar dokusunun oluşmasına yol açar. Ancak, LDL düzeylerinde artış olması halinde, aterosklerotik lezyon daha ileri bir aşamaya ilerler.

2.5.2. Fibröz Plak

Makroskopik incelemede, aterosklerotik lezonlar genellikle damar lümenine doğru genişleyen, beyazımsı görünümde yapılar olarak tanımlanır. Mikroskopik incelemede ise bu lezyonların yapısında lipid çekirdek, yoğun düz kas hücreleri, ekstrasellüler matriks komponentleri, makrofajlar, köpük hücreleri ve T lenfositler yer alır. Lezyon ilerledikçe, hücre dışı lipid birikimi belirgin hâle gelir. Hücre dışı lipid havuzunun büyük bir kısmı, apoptoza uğrayan köpük hücrelerinden salınan kolesterolden kaynaklanırken, yalnızca küçük bir bölümü damar lümeninde bulunan lipoproteinlerden köken alır. Makrofajların sürekli çoğalması ve monositlerin lezyona sürekli göç etmesi göz önüne alındığında, makrofaj populasyonundaki aşırı artışın gözlenmemesi, apoptozun bu süreçte kritik bir rol oynadığını işaret etmektedir.

Lipid çekirdeğin çevresinde, metalloproteinazları salgılayan makrofajlar bulunur. Olgun aterom plaklarında lipid çekirdek ve çekirdeği çevreleyen fibröz başlık diye adlandıran yapı ile örtülüdür. Bu fibröz başlık, düz kas hücrelerinin medial tabakadan intimal tabakaya migrasyonu ile karakterize olup, bu hücrelerin sentezlediği ekstraselüler matriks bileşenleri (kollajen, elastin, proteoglikanlar ve glikozaminoglikanlar) tarafından yapılandırılır.. Düz kas hücrelerinin migrasyonu ve çoğalması, başta PDGF ve FGF olmak üzere bir çok büyüme faktörlerinin etkisiyle gerçekleşir. Bu hücreler, ekstrasellüler matriks üretme kapasitesine sahip olup, doku onarımında rol alırlar. Fibröz başlıkta bir yandan bu yapıların sentezi sürerken, diğer yandan makrofaj kaynaklı proteinazlar tarafından bağ dokusu yıkımı meydana gelir. Söz konusu yapım-yıkım dengesi, birçok sitokin tarafından düzenlenmektedir.

Fibröz plakların damar lümenini önemli ölçüde daraltmasına rağmen, fibröz başlık kalınlığının yeterli olması durumunda bu plakların stabil kaldığı ve ciddi klinik olaylara yol açmadığı kabul edilmektedir. Bu nedenle, fibröz başlık kalınlığı plak stabilitesinin belirleyici bir göstergesi olarak değerlendirilmektedir.[16] İnce fibröz

kapsülü bulunan ve enflamatuar hücrelerden zengin plaklar ise yüksek rüptür ve erozyon riskine sahiptir (vulnarable plak).

2.5.3. Komplike Lezyonlar

Lipit birikimi, enflamatuar hücre infiltrasyonu ve fibröz doku yapısının yanı sıra, hemoraji, hematom veya trombüs mevcut plaklardır. Vulnerable, unstable ya da kararsız plaklar, komplikasyon gelişimine yatkın plaklar olarak tanımlanır. Bu plaklar, hacminin yaklaşık yarısını oluşturan büyük lipit çekirdeği, yoğun enflamatuar hücre infiltrasyonu, artmış çevresel stres ve ince, kollajen içeriği azalmış fibröz kapsülle karakterizedir. Kararsız plakların rüptüre olmaya en yatkın kısmı fibröz kapsülün damar duvarıyla kesiştiği omuz bölgesidir. Lipid çekirdeğin çevresindeki makrofajlardan salgılanan metalloproteinazlar (kollajenaz, elastaz, stromelyzin), fibröz kapsülün kollajen bileşenlerini parçalarken; aynı zamanda aktive edilmiş makrofajlarca üretilen TNF-α ve IL-1β ile T lenfositlerden salınan IFN-γ, sinerjik etkileriyle ekstraselüler matriksin azalmasına ve düz kas hücrelerinin ölümüne yol açar.[14] Bir taraftan yıkımın artması diğer taraftan yapımın azalması sonucu fibröz kapsül zayıflar ve en nihayetinde çatlar. Fibröz başlığın hasar görmesiyle, prokoagulan ajanlar kan hücreleri ve koagülasyon faktörleri ile temas ederek trombüs oluşum sürecini başlatır. Plak rüptürü ile gelişen trombüs, AKS olarak bilinen klinik durumu tetikler. Bu süreç için plak, mutlaka damar lümeninde kritik bir daralmaya yol açmak zorunda değildir. Lümeni ciddi şekilde daraltmayan karasız plaklarda rüptüre olarak AKS'lara sebebiyet verebilirler.[17]

2.6. Aterosklerozun Enflamasyon İle İlişkisi

Aterosklerotik lezyonu mekanik bir olay olarak görmenin mevcut hadiseleri açıklamada yetersiz olduğu aşikardır. Aterosklerozis dalak, kemik iliği ve immun sistemin proenflamatuvar ve antienflamatuvar aktiviterleri olan sitokinler gibi proteinlerin ve makrofaj, lökosit, lenfosit gibi immun hücrelerin modüle ettiği, arter duvarında aterojenik lipoprotein birikiminden plak gelişim ve rüptürüne dek uzanan kompleks bir süreçtir.[18]

Günümüzde, önceden düşünüldüğünün aksine, vasküler yapılar biyolojik olarak aktif ve çeşitli işlevlere sahip karmaşık yapılar olarak kabul edilmektedir. Ayrıca, aterom plaklarının yalnızca damar lümenini daraltan bağ ve yağ dokusundan ibaret olmadığı; inflamatuar hücrelerin ve salgılanan çeşitli maddelerin etkisiyle, plak yapısının oldukça dinamik, fonksiyonel bir yapı olduğu ortaya konmuştur. [19]

Enflamasyonun ateroskleroz ve komplikasyonlarının patogenezinde ciddi rol oynadığı tezi büyük ilgi görmektedir. En basit şekliyle, mononükleer fagositler bu hastalığın tüm aşamalarına katkıda bulunur ve enflamasyon ile ateroskleroz arasındaki bağlantıyı gösterir.

Enflamasyonun ateroskerozdaki önemi statin ilaçlarının kardiyovasküler riski azaltma etkisiyle ispatlanmıştır. Çeşitli çalışmalarda, statinlerin kardiyovasküler hastalık riskini sadece lipit düşürücü etkileriyle değil, aynı zamanda vasküler enflamasyonu azaltan pleiotropik etkileri aracılığıyla da azalttığı gösterilmiştir.[20] Son zamanlarda enflamasyonun ateroskleroz ile ilişkisinin daha net ortaya çıkması ile terapötik stratejiler enflamatuvar mekanizmalara yoğunlaşmıştır. Enflamatuvar süreci de hedefleyerek yapılan çalışmalarda KVH'larda daha fazla azalma olduğu gösterilmiştir.[21-23] KAH tedavisinde koroner anjiyoplasti ve cerrahi ile semptomatik lezyonları hedefleyen invaziv işlemler ağırlıktadır. Ama aterosklerotik plakların hücresel özelliklerinin farklı olduğu ve plaktaki hücre tiplerinin fatal klinik hadise riskini öngörebileceğinin ortaya konulması, enflamatuar hücrelerin ve mediatörlerin ateroskleroz patogenezindeki öneminin anlaşılması ve büyük klinik çalışmalarda HMG-CoA redüktaz inh.'lerinin, aterosklerotik plak boyutunu değiştirmeksizin klinik olayların sıklığını azaltabileceğinin gösterilmesi sonucu mevcut tedavi anlayışı kısmen de olsa değişmiştir.

Aterosklerozun klasik olarak geri dönüşümsüz ilerleyen bir hastalık olduğu düşüncesinin aksine, tıbbi müdahalelere yanıt verebilen dinamik ve aktif bir enflamatuar süreç olduğu görüşü daha önem kazanmaktadır. Aynı şekilde aterosklerozun klinik yansımasının lümen daralmasından ziyade plağın içeriği olduğu şeklindeki yeni yaklaşımlar da önem kazanmaktadır.

Lokal ve sistemik enflamatuar yanıtlar, endoteliyal disfonksiyondan klinik kardiyovasküler patolojilerin manifestasyonuna kadar olan patogenez sürecinde merkezi bir mekanizma olarak rol oynamaktadır. Geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak, enflamatuvar biyobelirteçler KVH riskinin tahmininde önemli göstergeler olarak değerlendirilmektedir. Psikolojik stres, otoimmün hastalıklar, mikrobiyal ve viral enfeksiyonlarla yaşlanma gibi çeşitli akut veya kronik durumlar, vasküler sistemde düşük dereceli enflamatuar yanıtı tetikleyerek endotel disfonksiyonuna neden olabilir. Bu mekanizma, aterosklerozun ilerlemesini desteklemektedir. Bu nedenle inflamasyon, hem geleneksel hem de yeni tanımlanmış kardiyovasküler risk faktörlerini aterosklerozun patogenezine bağlayarak, KVH'ların gelişiminde merkezi bir rol oynayabilir.

2.7. Nrg-4 ve Metabolizma Üzerine Etkileri

2.7.1. Nrg-4

Neuregulinler çeşitli fizyolojik ve patolojik etkilerini tirozin kinaz reseptörleri üzerinden gösteren EGF ailesi proteinleridir. Neuregulinler vücudun farklı organlarından sekrete edilebilmelerilerine rağmen, esas olarak kahverengi yağ dokusundan sentezlenip salgılanmaktadır. Adipokin olarak adlandırlana neuregulinler çeşitli fizyolojik durumlarda yer almakla birlikte (nörogenez, lipid metabolizması,glukoz metabolizması, anjiogenez ve termegonez gibi) bazı patolojik durumlarda (İR, DM, KVH gibi) da seviyelerinde değişiklik izlenmektedir.[4]

Kalp, karaciğer ve esas olarak kahverengi yağ dokusundan salınan soluble olan Nrg-4 (adipokin, batokin veya kahverengi batokin olarak da isimlendirilir) bir proteindir. Proteolitik bölünme sonrası salgılanır. Otokrin, parakrin veya endokrin sinyallerde görev alır. Biyolojik aktiviteleri düzenlemek amacıyla Nrg-4 reseptör tirozin kinazları olan ErbB3 ve ErbB4'e bağlanarak, aktivasyonlarına sebep olur.[4]

Ng4-ün olası faydalı etkileri:

- Kahverengi adipoz doku aktivite düzeyini artırır

- Termojenik genlerin aktivitesini artırarak enerji harcamasını destekler.
- Lipojenik ve adipogenik genlerin ifade seviyelerini düşürür.
- Adipoz dokudaki vaskülarizasyon sürecini güçlendirir.
- Beyaz adipositlerin kahverengi adiposit fenotipine dönüşümünü sağlar.
- Karaciğerde yağ oksidasyonunu ve ketogenez sürecini teşvik ederken, lipogenez mekanizmalarını sınırlandırır.
- Nöron büyümesini indükler
- Glukoz homeostazını iyileştirir

2.7.2. Nrg-4 ve Enflamasyon

Genetik temelli araştırmalar, Nrg-4 gen ekspresyonunun enflamasyon belirteçleri IL-6, IL-8 ile lipogenezle ilişkili genler arasında negatif korelasyon sergilediğini ortaya koymuştur. Guo ve çalışma arkadaşları, non-alkolik yağlı karaciğer (NAFL) modeli oluşturulan ve Nrg-4 sentezleyemeyen farelerde, karaciğer dokusunda TNF-α, NOS2, IL-1β, IL-12β, CCL2, CCL5 ve Adgre1 (F4/80) gibi hepatik inflamasyonda rol alan genlerin mRNA düzeylerinde anlamlı artışlar gözlendiğini rapor etmiştir. [24] Nrg-4 transgenik farelerde yapılan çalışmalar, F4/80 pozitif makrofaj yoğunluğunda ciddi azalma olduğunu ve Nrg-4'ün karaciğer enflamasyonunun azaltılmasında etkili olabileceğini göstermiştir. Yüksek yağlı diyet kaynaklı obezite modelinde yapılan Ma ve ark. çalışmasında, Nrg-4'ün aşırı ekspresyonunun, karaciğer ve adipoz dokularda makrofaj belirteçlerini kodlayan genler ile MCP-1'in ekspresyonunu baskılayarak obezite kaynaklı kronik inflamatuar yanıtı modüle ettiği rapor edilmiştir.[25] Bununla birlikte, fare modellerinde Nrg-4 yokluğunun, karaciğerde profibrotik ve enflamatuar genlerin mRNA ekspresyonunu ciddi düzeyde artırdığı tespit edilmiştir. Bu sonuçlar, Nrg-4 yetersizliğinin karaciğer hasarını, fibroz, hücre ölümü ve inflamasyon yoluyla şiddetlendirdiği hipotezini destekler niteliktedir.[24]

2.7.3. Nrg-4 ve Metabolik Hastalıklar

Nrg-4'ün yükselmesinin, metabolik parametrelerde (beden kitle indeksi, kan basıncı, total kolesterol) gözlenen azalmalar yoluyla olumlu etkiler yaratabileceği ifade edilmektedir. Yapılan kesitsel çalışmada, obez bireyler arasında Nrg-4 yüksekliği, vücut yağ oranı ve beden kitle indeksinin düşüklüğü ile bağlantılı bulunmuştur.[26] Başka bir çalışmada, NAFL hastalığı bulunan obez bireylerin serum Nrg-4 düzeylerinin, NAFL hastalığı olmayan obezlere göre anlamlı seviyede düşük olduğu belirlenmiştir. Fare modelleri üzerinde gerçekleştirilen çalışmalar, Nrg-4 eksikliğinin diyet kaynaklı obeziteye yol açtığını ve bunun sonucunda glikoz intoleransı ile İR'nin geliştiğini ortaya koymuştur. Çalışmalar, azalmış Nrg-4 ekspresyonunun DM patogenezinde kritik bir predispozan faktör olabileceğini ortaya koymaktadır.[27] Hemoglobin A1c (HbA1c) ile Nrg-4 düzeyleri arasında saptanan ters yönlü ilişki, uzun dönem kan glukoz kontrolünün Nrg-4 konsantrasyonları üzerine etkili olabileceğini düşündürür. Bu durum, Nrg-4'ün diyete bağlı İR gelişimini önleyebileceği hipotezini desteklemektedir. Tip 2 DM hastalarında Nrg-4 düzeylerinin yüksek olmasının, periferik nöropati gelişme olasılığını azaltabileceğine ilişkin kanıtlar da bulunmaktadır. Bu mekanizmanın, kandaki Nrg-4 seviyesinin yükselmesiyle birlikte CRP düzeylerinde azalma meydana gelmesi ve bunun sonucunda inflamatuar yanıtın baskılanması şeklinde gerçekleştiği ifade edilmektedir. [28] Aksi yönde çalışmalar da literatürde mevcuttur. [29],[30]

Polikistik over sendromu (PKOS), artmış DM riski ve düşük dereceli kronik enflamasyon gibi bir çok metabolik bozuklukla ilişkilendirilen yaygın bir endokrin hastalıktır. Son dönemlerde, PKOS ile Nrg-4 arasındaki olası ilişki de araştırmalara konu olmuştur.[31] Yapılan çalışmalarda, PKOS'lu kadın bireylerde serum Nrg-4 düzeylerinin yükseldiği ve bu artışın hsCRP seviyeleriyle pozitif korelasyon gösterdiği izlenmiştir. Bu bulgular, PKOS'ta gözlenen yüksek serum Nrg-4 düzeylerinin artmış İR ve hafif düzeydeki kronik enflamasyon ile bağlantılı olabileceğini düşündürmektedir. Araştırmacılar, bu artışın, inflamatuar süreci dengelemeye yönelik bir kompansatuar yanıt olabileceğini öne sürmektedir. Öte yandan, yakın zamanda gerçekleştirilen genom analizleri, ErbB4 gen bölgesindeki polimorfizmlerin diyabet, diyabetik nefropati ve obeziteyle ilişkili olabileceğini ortaya koymuştur.[32] Bu

bağlamda, ErbB4-Nrg-4 sinyal yolunun metabolik hastalıkların patogenezinde potansiyel bir rol oynayabileceği düşünülmektedir [33]

Bu bulgular doğrultusunda araştırmacılar, Nrg-4 seviyeleri ile enflamasyon arasında ilişki olabileceğini; Nrg-4'ün adipoz dokuda proinflamatuar sitokin ekspresyonunu düzenleyebileceğini ve aynı zamanda proinflamatuar sitokinlerin de adipositlerden Nrg-4 salınımını azaltabileceğini öne sürmektedirler.

2.7.4. Nrg-4 ve Anjiogenez

Nugroho ve ark, Nrg-4 molekülünün anjiyogenezisi teşvik ettiğini göstermiştir. Nrg-4 eksikliği, kahverengi ve beyaz adipoz dokudaki kan akışının azalmasına bağlı olarak, normal diyet uygulanan bireylerde bile obezite gelişimine yol açabilir. Obez fare modellerinde ise Nrg-4'ün, vücut ağırlığını değiştirmeden adipoz doku hipoksisini iyileştirdiği tespit edilmiştir. Ayrıca, obezitede adipoz doku anjiyogenezisinin yetersizliğinin metabolik bozukluklar ve İR gelişimine katkıda bulunduğu ortaya konmuştur.[34]

2.7.5. Nrg-4 ve İnflamatuar Kolon Hastalıkları

Schumacher ve ark., enflamatuar bağırsak bulunan bireylerde Nrg-4 ve ErbB4 ekspresyon düzeylerinin arttığı ve ErbB4-Nrg-4 etkileşiminin, M1 makrofajlarında mitokondriyal yolağı kullanarak apoptozu tetiklediği bildirilmiştir.[35] Aktif enflamasyon döneminde Nrg-4 ekspresyonunun azalması, M1 makrofajlarının dokuda kalıcılığını ve enflamasyonun sürmesini desteklemektedir. İyileşme fazında ise Nrg-4 ekspresyonunun artmasıyla M1 makrofajlarda apoptoz indüklenmekte ve bu durum, dokuda iyileşmeyi destekleyen M2 fenotipinin baskın hale gelmesini sağlamaktadır. Bununla birlikte, deneysel kolit modeli farelerde uygulanan ekzojen Nrg-4, makrofaj sayısını azaltarak enflamasyonun çözülmesine katkıda bulunmuştur. Başka bir hayvan çalışmasında ise, Nrg-4 gen transferi ile aşırı ekspresyonu sağlanan farelerde, Nrg-4'ün MCP-1 gen ekspresyonunu baskılarken, M2 makrofaj belirteci olan CD163 gen ekspresyonunu artırdığı ve böylece yüksek yağlı diyet kaynaklı kronik enflamasyonu azalttığı gösterilmiştir. [25] Elde edilen veriler doğrultusunda, ErbB4 ile Nrg-4

arasındaki etkileşimin proinflamatuar makrofajlarda apoptozu indükleyerek ve makrofajlara özgü belirteçlerin gen ekspresyonunu baskılayarak antienflamatuar bir rol üstlenebileceği öne sürülmektedir.

Nrg-4, enflamasyonun baskılanması, apoptozun düzenlenmesi ve nörit uzamasının desteklenmesi gibi çeşitli biyolojik süreçlerde işlev görmekte olup, bu yönüyle büyüme faktörü olarak değerlendirilmektedir. Nrg-4'ün yalnızca fizyolojik süreçlerde değil, aynı zamanda bazı patolojik durumlarla da ilişkili olduğu bildirilmektedir. Yapılan çalışmalar, Nrg-4'ün gastrointestinal malign lenfoma, prostat kanseri ve oral lökoplaki gibi çeşitli malign ve pre-malign hastalıklarla bağlantılı olabileceğini ortaya koymuştur. [36-38]

2.7.6. Nrg-4 ve KAH

Son dönemde gerçekleştirilen araştırmalar, Nrg-4'ün ateroskleroz patogenezindeki etkilerini ortaya koymaktadır. Kahverengi yağ dokusunun, koroner vasküler hastalıklara ilişkin risk faktörlerini ve ateroskleroz gelişme olasılığını düzenleyici bir etkiye sahip olabileceği bildirilmektedir.[6] Genel bulgular, Nrg-4 ve ErbB aracılı sinyalizasyonun vasküler doku bütünlüğünün korunması ve endotelyal fonksiyonların modülasyonunda hayati önem taşıdığını ortaya koymaktadır.

Dolaşımda ki Nrg-4 düzeylerinin obezite ve İR'den bağımsız mekanizmalar yolu ile KVH'lar için koruyucu rol oynadığı düşünülmektedir. Subklinik aterosklerozu olan obez hastalarda düşük Nrg-4 seviyelerinin artmış KVH riski ilişkli olduğu bulunmuştur. [6] 144 hastanın dahil edildiği bir çalışamada AKS hastalarında Nrg-4 sevilerinin düşük olduğu ve bunun HDL miktarlarıyla negatif korelasyon gösterdiği bulunmuştur.[39]

Nrg-4'ün çalışma şeklinin, hedef doku ve organlar üzerinde oynadığı metabolik rolün tamamen anlaşılabilmesi için henüz elimizdeki veriler kısıtlıdır. Bu çalışma AKS'lu hastalarda Nrg-4 düzeylerini değerlendirmek için dizayn edilmiştir.

2.8. Akut Koroner Sendromlar

AKS, elektrokardiyogramda (EKG) değişikliklerin varlığı ya da yokluğu ve kardiyak troponin (cTn) düzeylerinde akut yükselme olup olmamasına bakılmaksızın, klinik semptom veya bulgulardaki son değişikliklerle başvuran hastaları kapsayan hastalık spektrumudur. AKS şüphesiyle başvuran hastalar sonunda akut Miyokart Enfarktüsü (ME) veya Kararsız Anjina Pectoris (KAP) tanısı alabilir.

ME tanısı, kardiyak troponin (cTn) salınımıyla ilişkilidir ve ME'nin dördüncü evrensel tanımına dayanmaktadır. KAP, akut kardiyomiyosit nekrozu olmadan, istirahat ya da minimal efor sırasında gelişen miyokardiyal iskemi olarak tanımlanır ve istirahat anjinasının uzun süreli (>20 dakika) spesifik klinik bulgularıyla karakterizedir. AKS, başvuru anında semptom göstermeyen bireylerden, devam eden göğüs ağrısı veya diğer semptomları bulunan hastalara; hatta kardiyak arrest, elektriksel ya da hemodinamik instabilite ile kardiyojenik şok gelişimi gösteren vakalara dek uzanan geniş klinik yelpazede ortaya çıkabilmektedir.

AKS şüphesi ile başvuran hastalar, öncelikle başvuru anında çekilen EKG sonuçlarına göre sınıflandırılır. Ardından, kardiyak troponin düzeylerindeki yükselme varlığı veya yokluğuna göre hastalar daha detaylı bir şekilde gruplandırılır. EKG değişiklikleri ile kardiyak troponin yüksekliği, AKS'li hastaların ilk triyajında ve tanısında kritik öneme sahiptir; bu parametreler hem risk sınıflandırmasına katkı sağlar hem de ilk tedavi yaklaşımının belirlenmesinde yol gösterici olur. Bununla birlikte, akut yönetim ve hastanın stabilizasyonunun ardından, sonraki tedavi stratejileri büyük ölçüde AKS hastalarının tamamı için benzerlik gösterir.

AKS ile miyokart enfarktüsünün (ME) aynı kavramlar olmadığını bilmek önemlidir. ME, akut miyokart iskemisi ortamında kardiyomiyosit nekrozu olarak tanımlanır. ME, aterotrombotik kökenli olan Tip 1 ME ve miyosit nekrozuna neden olan diğer etyolojileri kapsayan Tip 2–5 ME olarak sınıflandırılır. Öte yandan, miyokard hasarı, ME kriterlerini karşılamayan ancak troponin yükselmesine yol açan farklı bir klinik durumdur. Miyokart hasarının akut veya kronik olarak sınıflandırılması, troponin düzeylerinde seri testlerle tespit edilen dinamik

değişikliklere bağlıdır. Miyokart hasarına yol açan nedenler arasında kalp kapak hastalıkları, miyokardit, sepsis, takotsubo kardiyomiyopatisi, kalp yetmezliği ve kardiyak aritmiler sayılabilir.

AKS ile başvuran hastaların yönetiminin her aşamasında, hekimler klinik değerlendirmelerinde diğer ayırıcı tanıları dikkatle düşünmelidir. Ayıcı tanılar farklı altta yatan patolojik mekanizmalarla ilişkili olmaları sebebiyle farklı prognozlara sahiptir ve sıklıkla farklı tedavi yaklaşımları gerektirirler.

2.8.1. Miyokart Enfarktüsünün Tanımı

Kardiyak biyobelirteçlerde (tercihen troponin), en az bir değer üst referans sınırının 99.persantili aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin varlığı • İskemi belirtileri; • Yeni veya tahminen yeni anlamlı ST-T değişiklikleri veya yeni gelişen sol dal bloğu; • patolojik Q dalgalarının gelişmesi; • Yeni oluşmuş canlı miyokart dokusu kaybının veya yeni gelişen duvar hareket kusurunun görüntüleme bulgusu; • Anjiyografi ya da otopsi ile intrakoroner trombüsün tespiti
Kan numunesi alınamadan veya kardiyak biyobelirteçler henüz yükselmeden gerçekleşen, miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veyahut yeni gelişen sol dal bloğunun eşlik ettiği kardiyak ölüm varlığı
Miyokart iskemisi ile beraber kardiyak biyobelirteçlerde, en az bir değer üst referans sınırın 99.persantilini aşacak şekilde, yükselme ve/veya düşme eğiliminde olması durumunda, koroner anjiyografi veya otopside tespit edilen miyokart enfarktüsü ilişkili stent trombozu

Şekil 1. Miyokart Enfarktüsünün Tanımı

ME, klinik, patolojik ve prognostik farklılıklarına göre beş gruba ayrılmıştır:

1. ME Tip 1:

   KAH'na bağlı olarak aterosklerotik plak rüptürü veya erozyonu sonucunda gelişen klinik durumdur. Tip 1 ME kriterleri: Kardiyak troponin değerlerinde üst referans sınırın 99. persentilinin üzerinde en az bir ölçümle artış ve/veya düşüş saptanması ve aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı:

   - Akut miyokart iskemisi belirtileri;
   - Yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri;
   - Patolojik Q dalgalarının oluşumu;
   - İskemik etyolojiyle uyumlu paternde yeni canlı miyokard kaybı veya segmenter duvar hareket kusuru varlığı;
   - Koroner trombüsün anjiyografi veya otopsi dahil intrakoroner görüntüleme ile tespiti.

2. ME Tip 2:

   Miyokardın oksijen arzı ile talebi arasındaki dengesizliğe bağlı gelişen ME durumudur. Bu, azalmış miyokardiyal perfüzyon veya artmış oksijen talebine bağlı olabilir. Ayrıca mikrovasküler koroner disfonksiyon ve aterosklerotik olmayan spontan koroner diseksiyon da bu gruba dahildir.
   Tip 2 ME kriterleri: Troponin artışı/düşüşü ve aşağıdaki bulgulardan en az birinin varlığı ile birlikte miyokardiyal oksijen arzı-talebi dengesizliğinin akut koroner aterotromboz dışındaki nedenlerle kanıtlanması:

   - Akut miyokart iskemisi belirtileri;
   - Yeni gelişen iskemik EKG değişiklikleri;
   - Patolojik Q dalgalarının oluşumu;
   - İskemik etyolojiyle uyumlu yeni canlı miyokard kaybı veya segmenter duvar hareket kusuru varlığı.

3. ME Tip 3:

   Yeni gelişen iskemik EKG değişikliği veya ventriküler fibrilasyon (VF) saptanan, ancak kardiyak biyobelirteç için numune alınamadan meydana gelen miyokart iskemisine bağlı ani kardiyak ölüm durumudur.

4. ME Tip 4:
    - Tip 4a: Koroner anjiyografi (KAG) veya primer perkütan koroner girişim (PKG) sonrası meydana gelen işlem ilişkili miyokart enfarktüsüdür. Tanıda kardiyak biyobelirteç artışı ve EKG değişiklikleri değerlendirilir.
    - Tip 4b: Stent trombozu sonucu ortaya çıkan ME olup, tip 1 kriterleri kullanılarak anjiyografi veya otopsi ile belgelenmiştir.
    - Tip 4c: Stent içi restenoz veya balon anjoplasti sonrası oluşan restenozun neden olduğu klinik durumu ifade eder.

    5) ME Tip 5:

    Koroner arter bypass grefti (KABG) sonrası ilk 48 saat içerisinde gözlenen miyokart enfarktüsüdür.[40]

AKS şüphesi olan bireylerin ilk değerlendirmesinde, istirahat EKG'si önemli bir tanı aracıdır. Klinik rehberlere göre, ilk medikal temasın ardından hastaya EKG çekilmesi ve bu kaydın, tercihen 10 dakika içerisinde, deneyimli bir acil tıp teknisyeni ya da hekim tarafından yorumlanması önerilmektedir. Elde edilen ilk EKG bulguları doğrultusunda, AKS şüphesi bulunan hastalar iki çalışma kategorisine ayrılabilir:

- **ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü: (STYME)**

ST segment yükselmesindeki EKG kriterleri:

Ardışık en az iki derivasyonda ST segment yüksekliği;

- V2–V3 derivasyonlarında; 40 yaş altındaki erkeklerde ≥ 2.5 mm, 40 yaş ve üzerindeki erkeklerde ≥ 2 mm, tüm yaş gruplarındaki kadınlarda ise ≥ 1.5 mm ST segment elevasyonu ve/veya
- Diğer derivasyonlarda, sol dal bloğu ya da sol ventriküler hipertrofi bulunmaması koşuluyla, ≥ 1 mm'lik ST segment elevasyonu varlığı olmasıdır

İnferior ME başvurularında, sağ ventriküler ME'yi değerlendirmek amacıyla sağ göğüs derivasyonları (V3R-V4R) mutlaka incelenmelidir. V1–V3

derivasyonlarında görülen ST segment çökmesi ve terminal T dalgasının pozitifleşmesi ile birlikte, V7–V9 derivasyonlarında 0.5 mm'den fazla ST segment yükselmesi, posterior ME varlığını akla getirmelidir. EKG'deki Q dalgası, reperfüzyon kararını etkilememelidir.

Acil müdahale ve tedavi gerektiren belli durumlarda EKG tanısı zorlaşabilmektedir.

Dal Bloğu**:**Sol dal bloğu varlığında ST segment yükselmesi nedeniyle STYME tanısı koymak güçtür. Sol dal bloğu bulunan hastalarda STYME tanısının doğrulanması için kullanılan kriterler şunlardır:

- Pozitif QRS kompleksi içeren derivasyonlarda ≥1 mm aynı yönlü ST segment yükselmesi,
- V1–V3 derivasyonlarında ≥1 mm aynı yönlü ST segment çökmesi,
- Negatif QRS kompleksli derivasyonlarda ≥5 mm ST segment yükselmesi.

Sağ dal bloğu mevcut olduğunda STYME tanısı koymak zordur ve bu durumun prognozu kötü olarak değerlendirilir. İskemik semptomlarla birlikte sağ dal bloğu mevcutsa, Primer PPKG düşünülmelidir.

Ventriküler Pacing Ritmi**:**Kalp pili ritmi, ST segment değişikliklerinin değerlendirilmesini zorlaştırabilir. Sağ ventrikülden pace edilen kalp pili mevcut kişilerde EKG'de sol dal bloğu paterni görülür. Bu hastalarda miyokart enfarktüsü tanısında, sol dal bloğu varlığında kullanılan kriterler, özgüllüğünün azalmasına rağmen uygulanabilir.

İzole Posterior Miyokart Enfarktüsü**:**V1–V3 derivasyonlarında ≥0.5 mm izole ST segment çökmesi ve posterior göğüs duvarındaki V7–V9 derivasyonlarında ≥0.5 mm (40 yaş altı erkeklerde ≥1 mm) ST segment yükselmesi, izole posterior miyokart enfarktüsü tanısını destekler.

Tanısal Olmayan EKG:Bazı AKS hastalarında ilk çekilen EKG ile tanı konamayabilir. Bu durumlarda ST segment yükselmesinden önce görülebilen hiperakut T dalgalarına dikkat edilmelidir. EKG'nin tekrarlanması ve yeni gelişen ST segment değişikliklerinin izlenmesi tanıda kritik öneme sahiptir.

Sol Ana Koroner Arter ya da Çok Damar Hastalığına Bağlı İskemi: V1 ve aVR derivasyonlarında ST segment yükselmesiyle birlikte sekiz ya da daha fazla yüzeyel derivasyonda ≥1 mm ST segment çökmesi varsa ve hastada hemodinamik kararsızlık bulunuyorsa, bu durum sol ana koroner arter veya eşdeğeri koroner arter tıkanıklığı ya da ciddi üç damar iskemisini düşündürür.(33).

- **ST Yükselmesiz Miyokart Enfarktüsü (STYzME)**

  EKG bulguları:

  - Geçici ST elevasyonu
  - Kalıcı veya geçici ST depresyonu
  - T dalgası inversiyonu
  - T dalgasında düzleşme veya pseudonormalizasyon
  - Normal EKG

2.8.2. ST Segment Yükselmeli Miyokart Enfarktüsü (STYME) Epidemiyolojisi

Son yıllarda Avrupa genelinde iskemik kalp hastalığına bağlı mortalitede azalma eğilimi gözlenmiştir. İskemik kalp hastalığı, Avrupa'daki mortalitenin yaklaşık %20'sini oluşturmakta olup, yılda yaklaşık 1,8 milyon ölüme sebep olur. Avrupa'daki ulusal verilerde, STYME hastalarının hastane içerisindeki mortalite oranı %4 ile %12 arasındadır.Ve bu hasta grubunda bir yıllık mortalite oranının yaklaşık %10 olduğu bildirilmiştir. STYME kadınlara göre de erkeklerde, yaşlılara göre gençlerde daha fazla izlenmektedir. Kadınlarda ilerleyen yaşlarda görülme sıklığında artış olup 75 yaş üzerindeki hastaların önemli bir kısmını kadınlar oluşturmaktadır. Yapılan çalışma sonuçlarına göre; reperfüzyon tedavisinin, PPKG, modern

antitrombotik tedavi ve ikincil korunmanın artan kullanımına bağlı olarak STYME sonrası erken ve uzun dönemdeki mortalitede azalma olduğu tespit edilmiştir. [41]

2.8.3. Anamnez

AKS şüphesi taşıyan hastalar; toplum içinde, acil servislerde ya da hastane yatışları sırası gibi çeşitli klinik ortamlarda karşılaşılabilmektedir. Hastaların mümkün olan en kısa vakitte uygun tedavi ve bakım ile yönetilebilmesi için odaklanmış bir anamnez alınması ve mevcut semptomların doğru şekilde karakterize edilmesi önem taşımaktadır.

AKS'un en sık karşılaşılan semptomu iskemik göğüs ağrısıdır. Ağrı genellikle 20 dakikadan fazla sürmekte olup, istirahat halinde geçmemektedir. Göğüs ağrısının nitrogliserin ile rahatlaması miyokardiyal iskemi tanısı için bir kriter olarak değerlendirilmemelidir. İskemik göğüs ağrısı, retrosternal lokalizasyonda olup, tüm göğüs, kollara, alt çeneye, sırta veya epigastriyuma yayılan, baskı tarzında, yaygın ve künt özellikte olmasının yanı sıra, yanma şeklinde de tarif edilebilir. Kadınlar, yaşlı bireyler ve diyabet hastaları, AKS'u tipik göğüs ağrısı yerine, çoğunlukla atipik belirtilerle, örneğin nefes darlığı, bulantı, kusma, halsizlik, senkop ya da çarpıntı gibi ifade edebilirler.[42]

2.8.4. Fizik Muayene

AKS şüphesiyle sağlık kuruluşuna başvuran hastalarda, ilk tıbbi temas sırasında hayati bulguların hızla değerlendirilmesi ciddi önem taşımakla birlikte, bu değerlendirme genellikle ilk EKG ile eş zamanlı olarak önerilmektedir. Fizik muayene, ayırıcı tanının yapılabilmesi ve hastanın çok yüksek ya da yüksek riskli AKS grubunda yer alıp almadığının belirlenmesi açısından klinik sürecin vazgeçilmez bir bileşenidir. Bu değerlendirme, özellikle kardiyak arrest, kardiyojenik şok ya da hemodinamik veya elektriksel instabilite ile başvuran olgularda hayati derecede önem taşımaktadır. Odaklanmış bir fizik muayene; tüm majör arteriyel nabızların değerlendirmesini, her iki koldan kan basıncı ölçülmesini, kalp ve akciğer

oskültasyonunun yapılmasını ve kalp yetersizliği ya da dolaşım bozukluğuna ilişkin belirtilerin gözlemlenmesini kapsar.

STYME tanısıyla başvuran hastalar sıklıkla huzursuz ve kaygılı bir görünüm sergilerler. Artmış sempatik aktivite ile ilişkili olarak soğuk terleme, soluk cilt yaygın olarak görülür. Bazı olgularda, hastalar göğüs ağrısını hafifletme çabasıyla sık sık pozisyon değiştirerek göğüs bölgesine baskı uygulayabilir veya masaj yapma gereksinimi duyabilir. Kalp yetersizliği gelişen vakalarda dispne, ortopne klinik olarak öne çıkan semptomlardır. Akciğer ödemine ilerleyen durumlarda pembe, köpüklü balgam görülür. Hasta da kardiyojenik şok gelişmesi durumunda ise cilt genellikle soluk, soğuk ve nemlidir. Serebral perfüzyonun düzeyine bağlı olarak bilinç durumu normal sınırlarda olabileceği gibi konfüzyon, oryantasyon bozukluğu da gözlenebilir. Kalp hızı ise altta yatan ritim bozukluğu ve ventriküler disfonksiyonun derecesine göre bradikardi ile hızlı, düzenli ya da düzensiz taşikardi arasında değişkenlik gösterebilir.

Komplike olmayan STYME vakalarının çoğunda kan basıncı normal düzeydedir. Ancak hastalığın erken dönemlerinde artmış anksiyete, ajitasyon ve adrenerjik aktivite nedeniyle hipertansif bir yanıt gelişebilir. Öte yandan, yaygın ME geçiren hastalarda sol ventrikül disfonksiyonuna bağlı olarak hipotansiyon oluşabilir veya uygulanan vazodilatör ajanlar (örneğin morfin ya da nitratlar) bu tabloyu derinleştirebilir. Kardiyojenik şok geliştiğinde, genellikle sistolik kan basıncı < 90 mmHg şeklinde seyreder ve uç organ hipoperfüzyonuna ait klinik bulgular gözlemlenir. Enfarktüs sonrası nekrotik dokulardan salınan sitokinler nedeniyle vücut ısısında yükselme meydana gelebilir. STYME sırasında solunum hızında, endişe ve ağrıya bağlı olarak artış gözlenebilir. Kalp yetersizliği gelişen hastalarda ise solunum hızı yetersizliğin derecesine paralel olarak yükselir. Akciğer ödemi gelişmişse, solunum hızı ciddi şekilde artar ve oskültasyonda raller duyulabilir. STYME varlığında, rallerin tespiti ve şiddeti doğrultusunda Thomas Killip tarafından geliştirilen prognostik sınıflama uygulanmakta olup, bu sınıflandırma günümüzde de hastaların prognozunun değerlendirilmesinde önemini korumaktadır.

Tablo 1. Killip sınıflaması

Killip sınıflaması	Durum	Mortalite Hızı
I	Konjestif kalp yetersizliği bulgusu yok	5.1
II	Ral (+), boyun venöz dolgunluğu artmış veya üçüncü kalp sesi (+)	13.6
III	Pulmoner ödem	32.2
IV	Kardiyojenik şok	57.8

Sinüs ritminde olan STYME hastalarının önemli bir bölümünde dördüncü kalp sesi (S4) tespit edilmekle birlikte, bu bulgunun tanısal değeri sınırlıdır. Ciddi sol ventriküler disfonksiyonun eşlik ettiği ve ventriküler dolum basıncının arttığı olgularda ise üçüncü kalp sesi (S3) duyulabilir. Bu ses, en iyi sol lateral yatar pozisyonda, kalp apeksinde belirlenir. Ayrıca S3, enfarktüs sonrası meydana gelen ventriküler septal defekt veya mitral yetersizlik gibi komplikasyonlarda da ortaya çıkabilmektedir. Sağ ventrikül ME olan hastalarda ise, sol sternum sınırı boyunca yayılan ve inspiryum sırasında şiddeti artan bir üfürüm duyulabilir.

2.8.5. ST Segment Yükselmesiz Miyokart Enfarktüsü (STYzME) ve Kararsız Anjina Pektoris (KAP)

EKG ve kardiyak biyokimyasal belirteçler, AKS'ların sınıflandırılma aşamasında hastaların hangi klinik gruba ait olduğunu belirlenmesinde önemli rol oynamaktadırlar. Tipik klinik bulgulara sahip ve ardışık iki EKG derivasyonunda 20 dakikadan uzun süren sürekli ST segment yükselmesi gözlenmeyen, ancak kardiyak biyobelirteçlerde (> %99 persentil üst referans sınırı) artış saptanan hastalar, STYzME tanısı alırlar. Tipik semptomların varlığına rağmen seri kardiyak biyobelirteç incelemelerinde negatif sonuç elde edilen olgular ise prognozu nispeten daha iyi olan KAP olarak değerlendirilir. STYzME ve KAP hastalarının klinik değerlendirilmesinde, STYME'de olduğu gibi, hastanın hemodinamik durumu, ağrının karakteri, EKG bulguları ve kardiyak biyobelirteçler kritik öneme sahiptir.

2.8.5. Yüksek Hassasiyetli Kardiyak Troponinler

STYME veya STYzME düşündüren klinik ve EKG bulguları dışlandıktan sonra, biyobelirteçler, AKS şüphesi taşıyan hastaların tanısı, risk sınıflaması ve klinik yönetiminde tamamlayıcı bir rol üstlenir. Kardiyomiyosit hasarının tespitinde biyobelirteç olarak yüksek hassasiyetli kardiyak troponin (hs-cTn) düzeylerinin ölçümü, AKS şüphesi bulunan tüm hastalara önerilmektedir. Klinik tablonun miyokard iskemisi ile uyumlu olduğu durumlarda, troponin düzeylerinde sağlıklı bireylerin %99'luk persentil değerinin üzerinde bir artış ve/veya düşüş saptanması, ME'nün Dördüncü Evrensel Tanımı'na göre tanı kriterlerini karşılamaktadır. ME'lı hastalarda, cTn seviyeleri hızla yükselir (ör. semptom başlangıcından sonra genellikle yüksek hassasiyetli testler kullanılıyorsa 1 saat civarında) ve bir süre yüksek kalır.

Teknolojideki ilerlemeler, cTn tahlillerinde bir iyileşmeye yol açmış ve kardiyomiyosit hasarını tespit etme ve ölçmedeki doğruluklarını geliştirmiştir. Geniş kapsamlı çok merkezli araştırmalardan elde edilen bulgular, hs-cTn testlerinin, özellikle göğüs ağrısı başlangıcından hemen sonra başvuran hastalarda, geleneksel tahlillere kıyasla sunum sırasında ME için tanısal doğruluğu artırdığını ve ME'nın daha hızlı 'tanınmasını' ve 'dışlanmasını' sağladığını tutarlı bir şekilde göstermiştir. Genel anlamda, hs-cTnT ve hs-cTnI testlerinin, ME'nün erken tanısında benzer düzeyde tanısal doğruluk sergilediği düşünülmektedir. Hs-cTn seviyelerini tanımlamak için; *'yükselmemiş'* ve *'yükselmiş'* terimleri, 99. persentilin altındaki ve üzerindeki hs-cTn seviyelerine atıfta bulunmak için kullanılmalıdır. ME dışında, cTn düzeylerinde artışa yol açabilecek diğer klinik durumların da mevcut olduğunun göz önünde bulundurulması önem arz etmektedir

2.8.6. Non-invaziv Görüntüleme

2.8.6.1. Ekokardiyografi

Acil servisler ve göğüs ağrısı ünitelerinde, transtorasik ekokardiyografinin (TTE) eğitimli sağlık profesyonelleri tarafından uygulanması veya yorumlanması rutin uygulamanın bir parçası olmalıdır. Tanısal belirsizlik taşıyan olası AKS vakalarında,

özellikle devam eden iskemik semptomları bulunan hastalarda TTE, tanıya katkı sağlayabilecek değerli bir görüntüleme yöntemidir. Fakat, akut koroner arter oklüzyonu şüphesinin olması durumunda, TTE'nin uygulanması kalp kateterizasyon laboratuvarına hasta transferini geciktirmemelidir.

TTE, aynı zamanda göğüs ağrısının altında yatan farklı etiyolojilerin (örneğin, akut Aort patolojisi ya da Pulmoner Emboli durumunda sağ ventrikül bulguları) ortaya konulmasında da yardımcı olabilir. Kardiyojenik şok veya hemodinamik instabilite ile başvuran hastalarda, altta yatan patolojinin belirlenmesi, özellikle sol ve sağ ventrikül fonksiyonlarının değerlendirilmesi ve olası mekanik komplikasyonların saptanması amacıyla acil transtorasik ekokardiyografi yapılması önerilmektedir.

2.8.6.2. Bilgisayarlı Tomografi

Klinik görünümde, Bilgisayarlı Tomografi (BT) genellikle Pulmoner Emboli veya aort diseksiyonu gibi AKS'nin potansiyel olarak yaşamı tehdit eden alternatif ayırıcı tanılarını ekarte etmek için tercih edilen tanı aracıdır (bu, torasik aort ve proksimal baş ve boyun damarlarını tam olarak kapsayan bir EKG kapılı kontrastlı BT anjiyografi olmalıdır). Genellikle devam eden akut koroner oklüzyon şüphesi ile başvuran ve acil invaziv koroner anjiografi (KAG) öncelikli olan hastalarda BT'nin rolü yoktur.

Bununla birlikte, BT belirli klinik ortamlarda katma değer sağlayabilir (ör. cTn ve EKG sonuçlarının sonuçsuz kaldığı gözlem bölgesindeki hastalar için). Hem obstrüktif hem de obstrüktif olmayan plakları dışlayan normal bir Koroner BT Anjiyografi (CCTA), AKS dışlamak açısından yüksek negatif prediktif değere (NPV) sahiptir ve bu durum, olumlu klinik sonuçlarla ilişkilendirilmektedir.

AKS ekarte edilen hastalarda hastaneden taburcu olduktan sonra CCTA'nın sistematik kullanımı, obstrüktif veya obstrüktif olmayan plak varlığını belirleyebilir ve önleyici tıbbi tedavilere rehberlik edebilir. CCTA, seçilmiş düşük riskli STYzME hastalarını risk sınıflandırması için de kullanılabilir. Normal koroner arterlere, obstrüktif olmayan koroner hastalığa veya distal obstrüktif hastalığa sahip olduğu

tespit edilen bu tür hastalar daha sonra KAG gerektirmeyebilir. Taşikardi, yerleşik KAH, önceki stentler ya da yaygın koroner kalsifikasyonu mevcut hastalarda CCTA'nın faydası sınırlı olabilir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Türü ve Hasta Seçimi

3.1.1. Çalışmanın Türü ve Hasta Seçimi

Bu çalışma AKS'lu hastalarda serum Nrg-4 düzeylerinin değerlendirilmesi ve klinik sonuçlara etkisini araştırmak için dizayn edilmiştir. Tek merkezli ve prospektif şekilde dizayn ettiğimiz çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde AKS nedeniyle takip edilen 134 hasta ve kontrol gurubu olarak KAH öyküsü olmayan 42 hastadan oluşmaktadır. Çalışmamıza Eylül 2024- Haziran 2025 yılları arası Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine koroner iskemi semptomları başladıktan 6 saat içerisinde AKS(STYME VE STYZME) tanısı ile yatırılan ve çalışmaya katılmayı kabul eden ardışık 18-72 yaş aralığındaki hastalar dahil edilmiştir. Kontrol gurubu olarak ise aynı süre zarfında başvuran, KAH öyküsü olmayan ve çalışmaya katılmayı kabul eden ardışık 18-72 yaş sağlıklı bireyler dahil edilmiştir. İmmunsupressif ilaç kullanan, tiroid disfonksiyonu olan, enfeksiyöz hastalığı olan, şiddetli karaciğer, böbrek disfonksiyonu olan, otoimmün hastalığı olan, malign hastalık öyküsü olan, İleri kalp kapak hastalığı olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. İkili antitrombosit tedavi, beta bloker, statin, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü ve heparin tedavisine kontrendikasyonu bulunan ya da kontrast madde alerjisi olan hastalar çalışma kapsamı dışında tutulmuştur.

3.1.2. Verilerin Hazırlanması ve Tanımlamalar

Çalışmaya dahil edilen hastalara ait veriler, hasta ile yüz yüze görüşmeler ve hastane bilgi yönetim sistemi vasıtası ile elde edilmiştir. Hastaların anamnez (cinsiyet, yaş, komorbiditeler), fizik muayene bulguları (kan basıncı, kalp hızı), EKG, ekokardiyografik değerlendirmeleri ve iskemi semptomlarının başlangıcından PPKG uygulanmasına kadar geçen süre hasta başvurusu esnasında veya koroner yoğun bakım ünitesindeki takip süresince belgelenmiştir.

Başvuru esnasında, hastaların serum yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin (hs-cTn), yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (hs-CRP), hemogram, glomerüler filtrasyon hızı (GFH) ve lipid profili ölçümleri yapılmış; bu laboratuvar verileri hastane bilgi sisteminden temin edilmiştir. Ekokardiyografik incelemeler, Vivid 7 cihazı (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç) kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Hastalara uygulanan ikili antiplatelet tedavi, beta blokerler, statinler ve anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörleri gibi medikal tedavi yaklaşımları da kayda alınmıştır. Hastaların hastanede yatış süreleri boyunca gelişen mortalite durumları izlenmiş ve sistematik olarak belgelenmiştir.

STYME tanısı, angina pektoris ile birlikte ardışık en az iki derivasyonda gözlenen ST segment elevasyonu varlığı temelinde konulmuştur. Kriterler aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

- V2–V3 derivasyonlarında, 40 yaş altı erkeklerde ≥ 2.5 mm, 40 yaş ve üzeri erkeklerde ≥ 2 mm, tüm yaş gruplarındaki kadınlarda ise ≥ 1.5 mm ST segment yükselmesi ve/veya
- Diğer derivasyonlarda ≥ 1 mm (sol dal bloğu veya sol ventriküler hipertrofi mevcut olmadığında)
- V1–V3 derivasyonlarında gözlenen ST segment depresyonuna terminal T dalgası pozitifliğinin eşlik etmesi ve V7–V9 derivasyonlarında 0.5 mm veya üzerinde ST segment elevasyonunun bulunması, posterior ME lehine değerlendirilmiştir.

DM, açlık plazma glukoz düzeyinin ≥126 mg/dL olması veya hastanın antidiabetik ilaç kullanıyor olması kriterlerine göre tanımlanmıştır. HT tanısı ise, kan basıncının >140/90 mmHg ölçülmesi ya da antihipertansif tedavi kullanımı temel alınarak konulmuştur. Glomerüler filtrasyon hızı (GFH) hesaplamalarında, CKD-EPI formülü kullanılmıştır.

3.1.3. Koroner Angiografi ve Değerlendirme

Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği kateter laboratuvarında, AKS tanısı alan hastalara KAG uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalara, antiplatelet ve antikoagülan tedavi protokolü çerçevesinde, başvuru sırasında 300 mg asetilsalisilik asit yükleme dozu verilmiş ve ardından günlük 100 mg idame dozu uygulanmıştır. Ayrıca, 600 mg klopidogrel yükleme dozu sonrası günlük 75 mg idame dozu veya 180 mg tikagrelor yüklemesinin ardından günde iki kez 90 mg idame dozu veya koroner anatominin görüntülenmesini takiben 60 mg prasugrel yükleme dozu ve ardından günlük 10 mg idame dozu hastalara verilmiştir. Antikoagülasyon amacıyla ise unfraksiyone heparin (UFH), aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı(ACT)'nı 200-250 saniye düzeylerinde tutacak şekilde, intravenöz (i.v.) olarak 70-100 IU/kg dozunda bolus şeklinde uygulanmıştır. İşlem sırasında kullanılan stentler, ilaç salınımlı stentler (DES, Boston Promus Premier) olmuştur. Anjiyografik prosedürün hemen ardından, sorumlu lezyonun lokalizasyonu, %50'den fazla daralma bulunan koroner arterlerin sayısı ve prosedür öncesi sorumlu damardaki miyokard enfarktüsünde trombolizis (TIMI) akım evrelemesi kayıt altına alınmıştır.

3.2. Nrg-4 ve Diğer Labaratuvar Parametrelerinin Çalışma Protokolü

İskemi semptomlarının başlamasını takiben ilk 6 saat içinde ve koroner anjiyografi (KAG) öncesinde, hastalardan venöz kan örnekleri EDTA içeren tüplere alınarak Atatürk Üniversitesinin Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına gönderilmiştir. Kan örnekleri, 1000 devirde 30 dakika santrifüj edilerek plazma kısmı ayrılmış ve analiz zamanına kadar -80°C'de saklanmıştır. Serum örneklerinde Nrg-4 düzeyleri, üretici firmanın protokolü doğrultusunda A.B.T. Laboratory Industry'ye ait (Kat. No: ABT1494Hu) ELISA kiti kullanılarak, Diasorin Etimax marka otomatik ELISA okuyucu cihazı (Diasorin SPA, Saluggia, İtalya) aracılığıyla analiz edilmiştir. Tüm numuneler çift çalışılmış ve ortalamaları alınarak istatistiksel değerlendirmeye tabi tutulmuştur. Kullanılan kitlerin intra- ve inter-assay değişim katsayıları <%10 olup, bu değerler çalışma örneklerinde de doğrulanmıştır.

Ayrıca, hastalardan alınan serum örneklerinde total kolesterol, trigliserid, LDL-kolesterol, HDL-kolesterol, CRP, kreatinin ve HbA1c seviyeleri; Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, Brea, CA, ABD) analizörü ile fotometrik ve immünotürbidümetrik yöntemler kullanılarak ölçülmüştür. Yüksek duyarlılıklı troponin (hsTroponin) düzeyleri ise Beckman Coulter DXI 800 hormon analizöründe, kemilüminesans yöntemiyle tayin edilmiştir. Tam kan sayımı analizleri için örnekler, K2-EDTA içeren hemogram tüplerine (Becton Dickinson-BD, CA, ABD) alınarak en geç iki saat içerisinde laboratuvara ulaştırılmış ve analizler Sysmex XN-1000 Hematoloji Analizörü (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) ile gerçekleştirilmiştir.

Rutin biyokimyasal parametrelerin analizinde, laboratuvar iç kalite kontrolü günlük olarak, üretici firma tarafından sağlanan en az iki farklı seviye kontrol materyali ile yapılmıştır. Gün içi ve günler arası analitik varyasyonlar, Westgard web sitesinde referans olarak belirtilen within-subject biyolojik varyasyonun (CVI) yarısı esas alınarak uygulanmaktadır.

3.3. İstatistiksel Analiz

Çalışma verileri IBM SPSS Statistics 28 for MacOS programı kullanılarak analiz edildi. Tüm veriler sayısal olarak kodlandı ve gerekli tanımlayıcı istatistikler yapıldı. Sürekli değişkenlerin gruplara göre dağılımı histogram, Q-Q plot, Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk testleri ile değerlendirildi.

Normal dağılım gösteren veriler ortalama (standart sapma) olarak, normal dağılım göstermeyen veya ordinal özellik taşıyan veriler ise medyan (25–75. persentil) olarak raporlandı.

Normal dağılım gösteren sürekli değişkenlerde, grup sayısı üç veya daha fazla olduğunda, varyans homojenliği (Levene testi) dikkate alınarak One-Way ANOVA veya Welch ANOVA uygulandı. One-Way ANOVA uygulanan durumlarda post hoc alt grup analizinde Tukey testi, Welch ANOVA uygulananlarda ise Games-Howell testi tercih edildi. Bu değişkenler için güven aralıkları tablolarda ayrıca belirtildi.

Normal dağılım göstermeyen ve ordinal verilerde, üç ve üzeri grup karşılaştırmalarında Kruskal-Wallis testi uygulandı. Bu test sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda Mann-Whitney U testi kullanıldı ve p değerlerine Bonferroni düzeltmesi uygulandı.

Üç veya daha fazla grup içeren kategorik (nominal veya dikotom) değişkenlerde ise Pearson Chi-Square testi kullanıldı. Post hoc alt grup analizlerinde, dört hücreli tablolarda gözlenen ve beklenen değerlerin dağılımına bağlı olarak Pearson Chi-Square ya da Fisher's Exact Test uygulandı.

Çalışmanın primer sonlanım ölçütü olan Nrg-4 düzeyi için gruplar arası farkı görsel olarak ifade etmek amacıyla error bar grafiği oluşturuldu. Nrg-4 düzeyleri gruplar arasında anlamlı fark gösterdiği için ROC analizi yapıldı. Bu analizde AUC (eğri altı alan) 0.885 olarak hesaplandı ve klinik kullanım açısından anlamlı olarak değerlendirildi. En yüksek Youden indeksinin bulunduğu noktada cut-off değeri (2.34) belirlendi ve bu nokta ile ilgili özgüllük, duyarlılık, pozitif prediktif değer (PPV), negatif prediktif değer ve doğruluk oranı, güven aralıklarıyla birlikte sunuldu. Ayrıca farklı eşik (cut-off) noktalarındaki tanısal değerler de karşılaştırmalı olarak tabloda verildi. Tanısal performansın görsel özeti olarak ROC eğrisi grafiği de şekil olarak sunuldu.

Tüm analizlerde istatistiksel anlamlılık düzeyi $p<0.05$ olarak belirlendi.

4. BULGULAR

Gruplar arası demografik özelliklerin karşılaştırması tablo 2 de verildi. Kadın oranı kontrol grubunda (%38.1), STYzME (%14.9) ve STYME (%11.9) gruplarına göre belirgin şekilde daha yüksekti ve gruplar arası anlamlı fark olduğu saptandı(p=0.002).

Tablo 2. Gruplar arası demografik özelliklerin karşılaştırılması

Değişkenler		**Kontrol**	**Non-ST**	**ST Eleve**	**p Değeri**	**Fark(%95CI)**
Yaş		50.07(9.00)	60.24(11.07)	57.75(10.31)	<0.001*	
Post Hoc İkili Karşılaştırmalar (Tukey)		*Kontrol - Non-ST*			<0.001	5.36 - 14.97
		Kontrol - ST Eleve			<0.001	2.87 - 14.48
		Non-ST - ST Eleve			0.345	-1.72 - 6.71
Cinsiyet	**Kadın**	16(38.1)	10(14.9)	8(11.9)	0.002†	
	Erkek	26(61.9)	57(85.1)	59(88.1)		
Post Hoc İkili Karşılaştırmalar		*Kontrol - Non-ST*			0.006	
		Kontrol - ST Eleve			0.001	
		Non-ST - ST Eleve			0.612	
Diyabet		3(7.1)	22(32.8)	15(22.4)	0.008†	
Post Hoc İkili Karşılaştırmalar		*Kontrol - Non-ST*			0.002	
		Kontrol - ST Eleve			0.037	
		Non-ST - ST Eleve			0.176	
Hipertansiyon		4(9.5)	29(43.3)	21(31.3)	<0.001†	
Post Hoc İkili Karşılaştırmalar		*Kontrol - Non-ST*			<0.001	
		Kontrol - ST Eleve			0.008	
		Non-ST - ST Eleve			0.153	
Daha Önceden Stent Öyküsü		0(0.0)	24(35.8)	10(14.9)	<0.001†	
Post Hoc İkili Karşılaştırmalar		*Kontrol - Non-ST*			<0.001	
		Kontrol - ST Eleve			0.009	
		Non-ST - ST Eleve			0.005	

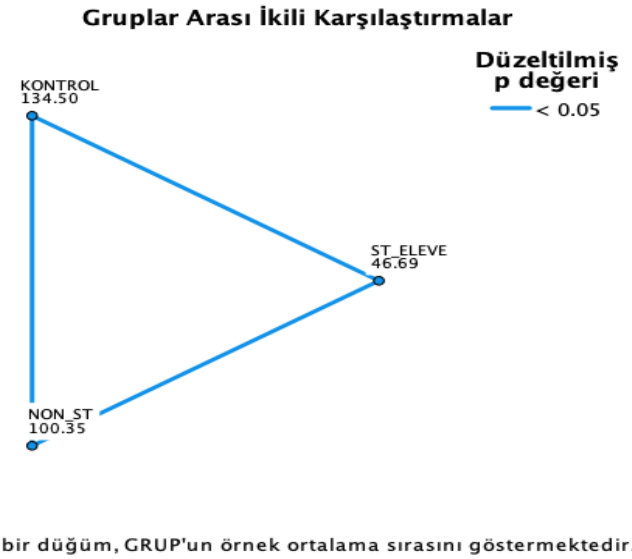
*One WAY Anova Test, Ortalama(SS);
†Pearson Chi Square Test, n(%)
-Yaş İçin post hoc ikili karşılaştırmalarda yapılan alt grup analizlerinde **Tukey testi** ile yapılmıştır.
-Cinsiyet, diyabet, hipertansiyon ve daha önceden stent öyküsü parametrelerinin Post hoc ikili karşılaştırmalarda yapılan alt grup analizlerinde **Pearson Chi Square** testi kullanılmıştır.

Gruplar arası anjiyografik bulgular ile sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılmasına dair analizler tablo 3 de sunuldu. Sorumlu 3 ana damar için yapılan analizde STYzME grubunda en sık CX (%40.8), ardından LAD (%38.8) ve RCA (%20.4) yer alırken; STYME grubunda da en sık CX (%49.2), ardından LAD (%36.1) ve RCA (%14.8) gözlendi. İki gruptaki dağılımlarda istatistiksel açıdan anlamlı fark olmadığı görüldü. (p = 0.614). LAD lezyonu oranları ise STYzME grubunda %53.8, STYME grubunda ise %64.2 olarak hesaplandı ve iki grup arasında istatistiksel açıdan anlamlı bir farklılık bulunamadı. (p = 0.227). Ancak %50'den fazla lezyon içeren damar sayısı STYzME grubunda medyan 1.0 (0.0–2.0) iken, STYME grubunda 0.0 (0.0–1.0) olarak saptandı ve bu farklılık istatistiksel olarak anlamlıydı (p<0.001). Son olarak Kontrol grubunda ejeksiyon fraksiyonu medyan değeri 55.0 (55.0–55.0), STYzME grubunda 55.0 (45.0–55.0) ve STYME grubunda 45.0 (40.0–45.0) olarak hesaplandı ve gruplar arası fark istatistiksel açıdan anlamlıydı(p<0.001). Bu farklılılar Şekil 2'de de görsel olarak sunuldu.

Tablo 3. Gruplar arası anjiyografik bulgular ile sol ventrikül fonksiyonlarının karşılaştırılması

Değişkenler		**Kontrol**	**Non-ST**	**ST Eleve**	**p Değeri**
Sorumlu Damar	**LAD**	-	19(38.8)	22(36.1)	0.614*
	RCA	-	10(20.4)	9(14.8)	
	CX	-	20(40.8)	30(49.2)	
	Total	-	49(100.0)	61(100.0)	
LAD Lezyon		-	35(53.8)	43(64.2)	0.227*
>%50 Lezyon Olan Damar Sayısı		-	1.0(0.0 - 2.0)	0.0(0.0 - 1.0)	<0.001†
TIMI Akım Derecesi		-	3.0(3.0 - 3.0)	0.0(0.0 - 0.0)	<0.001†
Ejeksiyon Fraksiyonu		55.0(55.0 - 55.0)	55.0(45.0 - 55.0)	45.0(40.0 - 45.0)	<0.001‡
Post Hoc İkili Karşılaştırmalar		*Kontrol - Non-ST*			0.001
		Kontrol - ST Eleve			<0.001
		Non-ST - ST Eleve			<0.001

* Pearson Chi Squate Test, n(%);
†Mann Whitney U Test, Medyan(25-75%);
‡Kruskal Wallis Test, Medyan(25-75%)
-Kruskal-Wallis testi sonrası yapılan ikili karşılaştırmalarda **Bonferroni düzeltmesi** uygulanmıştır.
-Sorumlu damar analizinde yalnızca 3 ana damar (LAD, RCA, CX) dikkate alınmış; yan dallar analize dahil edilmemiştir.



Şekil 2. Ejeksiyon fraksiyonu açısından gruplar arası ikili karşılaştırmalar

Tablo 4. Gruplara göre hastaların kullandığı kardiyovasküler ilaçların dağılımı

Değişkenler	Kontrol	Non-ST	ST Eleve	p Değeri
ASA	0(0.0)	66(98.5)	66(98.5)	<0.001
P2Y12 inhibitörü	0(0.0)	64(94.5)	66(98.5)	<0.001
ACE/ARB	1(2.4)	62(92.5)	61(91.0)	<0.001
Statin	0(0.0)	65(97.0)	66(98.5)	<0.001
Beta Bloker	1(2.4)	63(94.0)	64(95.5)	<0.001
MRA	0(0.0)	4(6.0)	8(11.9)	0.052
Pearson Chi Squate Test, n(%).				

Tablo 4 incelendiğinde, hastaların kullandığı ilaçların gruplar arasındaki dağılımı değerlendirildiğinde, MRA dışında tüm ilaçlar için istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ve bu farkların kaynağı, büyük ölçüde kontrol grubunun diğer gruplara göre belirgin şekilde daha düşük oranlarda ilaç kullanmasından kaynaklandı (tüm ilaçlar için p<0.001; MRA: p=0.052).

Gruplara göre hematolojik parametrelerin karşılaştırıldığı Tablo 5'te, hemoglobin ve trombosit düzeyleri açısından gruplar arasında anlamlı fark izlenmedi. (Sırasıyla p=0.505 ve p=0.663) WBC düzeyi kontrol grubunda 7.97(2.14), STYzME grubunda 8.98(2.50) ve STYME grubunda 11.61(4.61) olarak bulundu. Lenfosit düzeyi medyan (25–75%) olarak kontrol grubunda 2.25 (1.90–2.62), STYzME grubunda 2.30 (1.60–2.90)

ve STYME grubunda 1.60 (1.10–2.30) şeklinde saptandı. Nötrofil düzeyi kontrol grubunda 4.60 (3.62–5.40), STYzME grubunda 5.30 (4.20–6.50) ve STYME grubunda 8.70 (6.05–11.40) olarak belirlendi. Gruplar arasındaki fark anlamlıydı (p<0.001). Bu farklılıkların hangi gruplardan kaynaklandığı ise, ilgili değişkenlerin altında verilen post hoc alt grup analizleriyle Tablo 5'te gösterilmektedir.

Tablo 5. Gruplara göre hematolojik parametrelerin karşılaştırılması

Değişkenler	**Kontrol**	**Non-ST**	**ST Eleve**	**P Değeri**	**Fark(%95CI)**
Hemoglobin	14.79(1.29)	14.89(1.56)	15.20(2.31)	0.505*	
WBC	7.97(2.14)	8.98(2.50)	11.61(4.61)	<0.001*	
Post Hoc İkili Karşılaştırmalar (Games-Howel)	*Kontrol - Non-ST*			0.067	-0.05 - 2.08
	Kontrol - ST Eleve			<0.001	-5.07 - -2.21
	Non-ST - ST Eleve			<0.001	-4.02 - -1.23
Lenfosit	2.25(1.90-2.62)	2.30(1.60-2.90)	1.60(1.10-2.30)	<0.001†	
Post Hoc İkili Karşılaştırmalar	*Kontrol - Non-ST*			1.000	
	Kontrol - ST Eleve			0.002	
	Non-ST - ST Eleve			<0.001	
Nötrofil	4.60(3.62-5.40)	5.30(4.20-6.50)	8.70(6.05-11.40)	<0.001†	
Post Hoc İkili Karşılaştırmalar	*Kontrol - Non-ST*			0.084	
	Kontrol - ST Eleve			<0.001	
	Non-ST - ST Eleve			<0.001	
Platelet	258.00(54.05)	250.37(68.87)	247.50(70.08)	0.663*	

*Welch Anova Test, Ortalama(SS);
† Kruskal Wallis Test, Medyan(25-75%).
- Kruskal Wallis Test in post hoc ikili karşılaştırmalarında p değerleri **benferroni düzeltmesi** yapılarak sunulmuştur.
- WBC için post hoc ikili karşılaştırmaları **Games-Howell testi** ile yapılmıştır.

Tablo 6'da biyokimyasal parametrelerin gruplar arası karşılaştırması verildi. Kreatin düzeyleri kontrol grubunda 0.76 (0.67–0.90), STYzME grubunda 0.90 (0.75–1.05) ve STYME grubunda 0.80 (0.70–1.00) olarak belirlendi ve bu sonuçlara göre, kreatinin seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlendi.(p=0.006) Troponin düzeyleri kontrol grubunda 2.80 (1.40–3.45), STYzME grubunda 216.00 (75.00–1273.75) ve STYME grubunda 2374.00 (344.00–9429.25) olarak saptandı ve

bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi (p<0.001). hsCRP düzeyleri kontrol grubunda 2.94 (1.47–4.85), STYzME grubunda 3.15 (2.20–6.32) ve STYME grubunda 3.65 (2.35–8.52) idi ve gruplar arası fark, anlamlı olarak gözlendi. (p=0.014). Buna karşılık, total kolesterol, HDL, trigliserid ve LDL seviyeleri açısından gruplar arasında anlamlı fark gözlenmedi (sırasıyla p=0.476, p=0.062, p=0.262 ve p=0.103). Son olarak HbA1c düzeyleri kontrol grubunda 5.40 (5.20–5.70), STYzME grubunda 6.05 (5.70–6.90) ve STYME grubunda 5.80 (5.40–6.60) olarak bulundu ve gruplar arası karşılaştırmada bu farklılıklar istatistiksel açıdan anlamlıydı (p<0.001). Çoklu grup analizlerinde anlamlı bulunan değişkenler için farkın hangi gruplardan kaynaklandığı, ilgili değişkenlerin altında sunulan post hoc alt grup analizleriyle Tablo 6'da gösterildi.

Tablo 6. Gruplara göre biyokimyasal parametrelerin karşılaştırılması

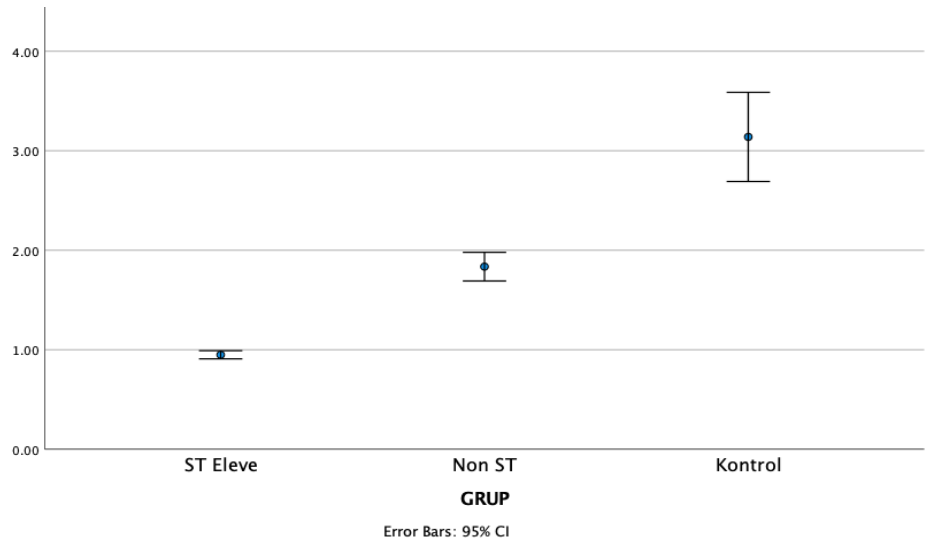
Değişkenler	**Kontrol**	**Non-ST**	**ST Eleve**	**p Değeri**
Kreatin	0.76(0.67-0.90)	0.90(0.75-1.05)	0.80(0.70-1.00)	0.006*
Post Hoc İkili Karşılaştırmalar	*Kontrol - Non-ST*			0.031
	Kontrol - ST Eleve			0.007
	Non-ST - ST Eleve			1.000
Troponin	2.80 (1.40-3.45)	216.00(75.00-1273.75)	2374.00(344.00-9429.25)	<0.001*
Post Hoc İkili Karşılaştırmalar	*Kontrol - Non-ST*			<0.001
	Kontrol - ST Eleve			<0.001
	Non-ST - ST Eleve			0.009
hsCRP	2.94 (1.47-4.85)	3.15(2.20-6.32)	3.65(2.35-8.52)	0.014*
Post Hoc İkili Karşılaştırmalar	*Kontrol - Non-ST*			0.155
	Kontrol - ST Eleve			0.011
	Non-ST - ST Eleve			0.814
Total Kolesterol	180.50 (153.00-217.00)	192.00(164.00-216.50)	198.50(167.25-227.50)	0.476*
Trigliserid	125.00 (83.50-214.25)	130.00(93.00-183.00)	107.50(72.25-158.50)	0.062*
HDL	43.50(37.75-53.25)	41.00(35.50-52.00)	42.00(35.75-50.00)	0.262*
LDL	105.64(27.66)	117.69(31.00)	115.89(31.36)	0.103†
HBa1C	5.40(5.20-5.70)	6.05(5.70-6.90)	5.80(5.40-6.60)	<0.001*
Post Hoc İkili Karşılaştırmalar	*Kontrol - Non-ST*			0.003
	Kontrol - ST Eleve			<0.001
	Non-ST - ST Eleve			0.369

*Kruskal Wallis Test, Medyan(25-75%);
† One WAY Anova Test, Ortalama(SS).
- Kruskal-Wallis testi sonrası yapılan post hoc ikili karşılaştırmalarda **Bonferroni düzeltmesi** uygulanmıştır.

Çalışmanın primer ana sonuç ölçütü olan Nrg-4 düzeylerinin gruplar arası karşılaştırması Tablo 7'de sunuldu. Elde edilen sonuçlar değerlendirildiğinde, en yüksek ortalama(SS) 3.13(1.43) ile kontrol grubunda gözlendi. Bu değeri sırasıyla 1.83(0.59) ile STYzME ve 0.95(0.12) ile STYME grubu izledi. Gruplar arasındaki bu farklılıklar istatistiksel olarak anlamlı izlendi.($p<0.001$) Yapılan post hoc alt grup analizinde tüm ikili karşılaştırmalarda $p<0.001$ olarak hesaplandı. Farkın güven aralıkları ise Kontrol - STYzME için -1.67 – -0.93, Kontrol - STYME için -2.55 – -1.81 ve STYzME - STYME için 0.56 – 1.21 olarak hesaplandı. Bu güven aralıklarının '0' değerini kesmemesi, istatistiksel anlamlılığın göstergesi olarak değerlendirildi. Ayrıca, Nrg-4 düzeylerine ait error bar grafiği Şekil 3'de sunuldu. Çubukların birbirinin üzerine %50'den fazla örtüşmediği görüldü, bu da gruplar arası farkların görsel olarak da belirgin olduğunu desteklemektedir.

Tablo 7. Gruplar arası Nrg-4 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişkenler	**Kontrol**	**Non-ST**	**ST Eleve**	**p Değeri**	**Fark(%95CI)**
Nrg-4 Düzeyi	3.13(1.43)	1.83(0.59)	0.95(0.16)	<0.001	
Post Hoc İkili Karşılaştırmalar (Games-Howel)	*Kontrol - Non-ST*			<0.001	-1.67 - -0.93
	Kontrol - ST Eleve			<0.001	-2.55 - -1.81
	Non-ST - ST Eleve			<0.001	0.56 - 1.21
Welch Anova Test, Ortalama(SS).					

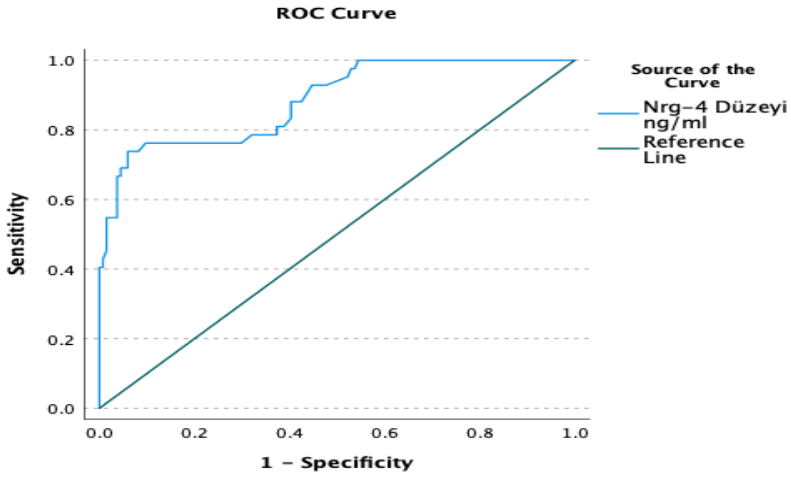


Şekil 3. NRG-4 düzeylerinin gruplara göre karşılaştırılması

Hastalar kontrol grubu ve AKS grubu olarak iki gruba indirgendi. İki Gruba indirgemede STYzME ve STYME grupları AKS olarak kabul edilerek ROC analizi yapıldı ve Tablo 8'de hesaplanan değerler sunuldu. Nrg-4 düzeyi için yapılan ROC analizine ait sonuçlar ile bu analize göre en uygun kesme değeri olan 2.34 ve farklı eşik noktalardaki değerler sunuldu. ROC analizi sonucunda, Nrg-4'ün klinik kullanım açısından iyi düzeyde ayırt ediciliğe sahip olduğu ve AUC değerinin 0.885 olarak hesaplandığı görüldü ve Şekil 4 te ROC eğrisi olarak da sunuldu. Youden indeksinin en yüksek olduğu nokta 0.678 olarak belirlendi ve bu düzeyde, Nrg-4 kesme değeri 2.34 olarak saptandı. Bu kesme noktasında duyarlılık %73.8, özgüllük %94.0, pozitif prediktif değer (PPV) %79.4, negatif prediktif değer (NPV) %91.9 ve doğruluk oranı %89.2 olarak hesaplandı. Bu bulgular, Nrg-4'ün özellikle yüksek özgüllük ve doğruluk oranı ile tanısal değeri yüksek bir biyobelirteç olduğunu göstermektedir.

Tablo 8. Nrg-4 için ROC analizi sonuçları

Cut point	Duyarlılık(%)	Özgüllük(%)	PPV(%)	NPV(%)	Youden's İndeksi	AUC	Doğruluk Oranı (%)
1.16	92.8 (80.5-98.5)	55.2(46.4-63.8)	39.3(34.6-44.4)	96.1(89.1-98.6)	0.480	0.885	64.2(56.6-71.2)
1.97	76.1(60.5-87.9)	79.1(71.2-85.6)	53.3(%44.1-62.3)	91.3(85.9-94.8)	0.552		78.4(71.5-84.2)
2.34	**73.8(57.9-86.1)**	**94.0(88.5-97.3)**	**79.4(65.9-88.6)**	**91.9(87.3-95.0)**	**0.678**		89.2(83.6-93.3)
-Nrg-4 düzeyi için yapılan ROC analizinde, Youden indeksinin en yüksek olduğu değer 0.678 olarak hesaplandı. -Tüm değişkenlerin %95 güven aralıkları ilgili hücrelerde parantez içinde verilmiştir.							



Şekil 4. Nrg-4 için kontrol ve AKS gruplarına göre yapılan ROC eğrisi

5. TARTIŞMA

Çalışmamızda AKS tanısıyla yatırılan 134 hastanın KAG öncesi venöz kanındaki serum Nrg-4 düzeyleri ile kontrol grubu olarak KAH öyküsü olmayan 42 sağlıklı bireyin venöz kanındaki serum Nrg-4 düzeylerinin karşılaştırılması amaçlanmıştır.

Çalışmamızda elde ettiğimiz sonuçlara göre Nrg-4 düzeyi, en yüksek ortalama(SS) değer olarak 3.13(1.43) ile kontrol grubunda gözlendi. Bu değeri sırasıyla 1.83(0.59) ile STYzME grubu ve 0.95(0.12) ile STYME grubu izledi.($p<0.001$). Çalışmamızda yapılan post hoc alt grup analizlerinde tüm ikili karşılaştırmalarda $p<0.001$ olarak hesaplandı.

Rahimzadeh ve ark. tarafından yapılan ve toplam 257 hastanın dahil edildiği bir çalışmada (144 tanesi AKS (ME+KAP), 56 hasta Kronik Koroner Sendrom(KKS), 57 hasta sağlıklı kontrol grubundan) serum Nrg-4 düzeyleri AKS hastalarında kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha düşük izlenmiştir. (0.7±0.53ng/ml ye karşı 1.1±0.9ng/ml, P =0.018) Ancak bu anlamlı fark KKS grubu ve kontrol grubu arasında izlenmemiştir. Çalışmada aynı zamanda sahip olunun damar hastalığı sayısı ile Nrg-4 düzeyi arasında negatif korelasyon olduğunu bildirilmiştir. Bizim çalışmamızda Nrg-4 düzeyleri STYzME hastalarında STYME hastalarına göre istatiksel olarak daha yüksek olmakla birlikte beklendiği gibi damar tutulumu STYzME grubunda daha fazla izlenmiştir. Dolayısıyla damar tutulumu ile Nrg-4 düzeyleri arasında negatif korelasyon bizim çalışmamızda bulunamamıştır. Ayrıca bizim çalışmamız bu çalışmaya göre daha az sayıda hasta içermesine rağmen çalışmamızda AKS nedeniyle kanları alınan hasta sayısı daha fazladır. Aynı zamanda Rahimzadeh ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada AKS grubu ME+KAP olarak değerlendirilmişken, bizim çalışmamızda KAP hastaları alınmamış olup, hastalar STYME grubu ve STYzME grubu olarak ikiye ayrılmıştır. Nitekim serum Nrg-4 düzeylerinin STYME ve STYzME grubunda karşılaştırmasına baktığımızda iki grup arasında istatiksel olarak anlamlı farkın olduğu da görülmektedir.($p<0.001$). STYME grubunda Nrg-4 düzeyinin STYzME grubuna göre daha düşük olmasının sebebi, STYME grubunda koroner akımın total oklüzyonuna bağlı olabilir. Aynı zamanda STYME akut fazında

enflmasyon durumunun daha yüksek gözlenmesi de Nrg-4 seviyesinin görece daha düşük seyretmiş olmasına sebep olmuş olabilir. Ancak her üç grup arasında karşılaştırılan HsCRP düzeyleri arasında herhangi bir istatiksel anlamalı fark bulunamamıştır. ($p>0.005$)

Nrg-4 düzeylerinin STYME ve STYzME grupları arasında birebir olarak karşılaştırıldığı herhangi bir çalışmaya şu ana kadar literatürde rastlanılmamıştır.

Taheri ve ark. tarafından yapılan diğer bir çalışmada ise KAG ile bir veya iki damar hastalığı tanısı konmuş 43 hasta ve KAG ile normal koroner arterler şeklinde yorumlanmış 43 kontrol grubunun serum Nrg-4 düzeyleri karşılaştırılmıştır. KAH olan hastalarda Nrg-4 düzeylerinin kontrol grubunda olanlara nispeten istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha düşük olduğu gözlenmiştir.($p<0.001$) Çalışmada Nrg-4 için yapılan ROC analizinde, serum Nrg-4 KAH'nı tespit etmede %81,4 duyarlılık ve %95,3 özgüllük ile eğri altında kalan alan değerinin (AUC, 0,85; %95 CI, 0,75-0,94) önemli derecede yüksek olduğunu göstermiştir. Bu değer her ne kadar çalışma grupları farklı olsa da bizim serum Nrg-4 için yaptığımız ROC analizinde çıkan değere yakın bir değer olarak izlenmiştir. (AUC değeri bizim çalışmamızda 0.885 olarak hesaplandı)

Qing-Ping Tian ve ark. tarafından yapılan ve serum Nrg-4 düzeyleri ve KAH şiddeti arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmada anjiografik olarak KAH tanısı konmuş 73 hasta ve 32 kontrol grubundaki hastanın Nrg-4 düzeyleri karşılaştırılmıştır. KAH tanısı konan hastalar SYNTAX skoruna göre ikiye ayrılmıştır. Nrg-4 düzeyi KAH hastalığı ve SYNTAX skoru ile negatif korelasyon göstermiştir. ($p<0.005$) Yüksek SYNTAX skoruna sahip hastalarda düşük SYNTAX skoruna sahip hasta grubuna göre daha düşük düzeyde Nrg-4 düzeyleri gözlenmiştir. ($p<0.005$) Aynı Şekilde SYNTAX Skoru düşük hasta grubu, kontrol grubundaki hastalara göre istatiksel olarak daha düşük Nrg-4 düzeylerine sahipti. ($p<0.005$) Çalışmamızda SYNTAX skoru değeri hesaplanmadığından KAH şiddeti ile Nrg-4 düzeyleri arasında herhangi bir değerlendirme yapılamamıştır.

Bu çalışmanın başlıca kısıtlılığı, hasta sayısının nispeten düşük olması ve araştırmanın tek bir merkezde yürütülmüş olmasıdır. Randomize olmayan dizaynı sebebiyle hastaların yaş, cinsiyet ve komorbideleri farklıydı. Nrg-4 düzeylerinin DM, Obezite ve C-Reaktif Protein yüksekliği gibi metabolik ve enflamatuar hadiselerde azaldığı[28, 43], AKS hastalarının ise bu komorditelere görece daha fazla sahip olduğu göz önünde bulundurulsa çalışmamızdaki Nrg-4 düzeylerindeki anlamlı farkta söz konusu komorbiditeler karıştırıcı etken olarak rol almış olabilir. Ancak çalışmamızda DM, C-Reaktif Protein düzeyleri gibi karıştırıcı etken sıklığı AKS ve kontrol grubu arasında anlamlı fark oluşturmamaktadır. DM için yapılan post-hoc analizlerde STYzME ve kontrol grubu arasında fark izlenmiş olup, kontrol grubunda beklendildiği gibi daha düşük düzeydedir. HT açısından ise kontol grubuna AKS grubuna göre istatiksel anlamlı derecede daha düşük sıklıkta eşlik etmektedir. HT düzeyleri ile Nrg-4 düzeylerini arasındaki ilişikiyi inceleyen herhangi bir çalışmaya literatürde rastlanılmamıştır.

6. SONUÇ

Nrg-4 düzeyleri AKS hastalarında kontrol grubundaki hastalara kıyasla daha düşük seviyede izlenmektedir. Bununla birlikte AKS grubu hastalarının kendi aralarında kıyaslamasında Nrg-4 düzeyleri STYME hastalarında daha düşük düzeyde olduğu gözlendi.

Nrg-4 eksikliğinin AKS insidansına doğrudan ve dolaylı olarak katkıda bulunabilecek potansiyel bir risk faktörü olduğunun gösterilmesiyle Nrg-4'ün AKS risk tahmini için yararlı bir biyobelirteç olabileceği ortaya konmaktadır. Çalışmamız, Nrg-4'ün KAH üzerindeki potansiyel önleyici ve tedavi edici etkilerini araştırmak için gelecekteki çalışmalara temel oluşturabilir.

Ayrıca Nrg-4 düzeylerinin STYME ve STYzME grupları arasında istatiksel anlamlı fark ortaya koyması sebebiyle, ileri zamanlarda Nrg-4 düzeyleri Akut Koroner Oklüzyon kavramına ışık tutabilir.

KAYNAKLAR

1. Kumar, A. and C.P. Cannon. *Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I*. in *Mayo Clinic Proceedings*. 2009. Elsevier.
2. Falk, E., et al., *Update on acute coronary syndromes: the pathologists' view.* European heart journal, 2013. **34**(10): p. 719-728.
3. Reed, G.W., J.E. Rossi, and C.P. Cannon, *Acute myocardial infarction.* The Lancet, 2017. **389**(10065): p. 197-210.
4. Chen, M., et al., *The journey towards physiology and pathology: Tracing the path of neuregulin 4.* Genes & Diseases, 2024. **11**(2): p. 687-700.
5. Ross, R., *The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s.* Nature, 1993. **362**(6423): p. 801-809.
6. Jiang, J., et al., *Circulating neuregulin 4 levels are inversely associated with subclinical cardiovascular disease in obese adults.* Scientific reports, 2016. **6**(1): p. 36710.
7. Benjamin, E.J., et al., *Heart disease and stroke statistics—2017 update: a report from the American Heart Association.* circulation, 2017. **135**(10): p. e146-e603.
8. Libby, P., P.M. Ridker, and A. Maseri, *Inflammation and atherosclerosis.* Circulation, 2002. **105**(9): p. 1135-1143.
9. Yusuf, S., et al., *Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study): case-control study.* The lancet, 2004. **364**(9438): p. 937-952.
10. Patel, S.A., et al., *Cardiovascular mortality associated with 5 leading risk factors: national and state preventable fractions estimated from survey data.* Annals of internal medicine, 2015. **163**(4): p. 245-253.
11. Koenig, W., *Atherosclerosis involves more than just lipids: focus on inflammation.* European heart journal supplements, 1999. **1**(T): p. T19-T26.
12. Van der Valk, F.M., et al., *In vivo imaging of enhanced leukocyte accumulation in atherosclerotic lesions in humans.* Journal of the American College of Cardiology, 2014. **64**(10): p. 1019-1029.
13. Camejo, G., et al., *Association of apo B lipoproteins with arterial proteoglycans: pathological significance and molecular basis.* Atherosclerosis, 1998. **139**(2): p. 205-222.
14. Linton, M., et al., *The role of lipids and lipoproteins in atherosclerosis.[Updated 2019 Jan 3]*. Endotext [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText. com, Inc, 2000. **26844337**.
15. An, Z., et al., *Neutrophil extracellular traps induced by IL-8 aggravate atherosclerosis via activation NF-κB signaling in macrophages.* Cell Cycle, 2019. **18**(21): p. 2928-2938.
16. Fuster, V., Z.A. Fayad, and J.J. Badimon, *Acute coronary syndromes: biology.* The Lancet, 1999. **353**: p. s5-s9.

17. Falk, E., *Pathogenesis of atherosclerosis.* Journal of the American College of cardiology, 2006. **47**(8S): p. C7-C12.

18. Jebari-Benslaiman, S., et al., *Pathophysiology of atherosclerosis.* International journal of molecular sciences, 2022. **23**(6): p. 3346.

19. Libby, P., *The changing landscape of atherosclerosis.* Nature, 2021. **592**(7855): p. 524-533.

20. Diamantis, E., et al., *The anti-inflammatory effects of statins on coronary artery disease: an updated review of the literature.* Current cardiology reviews, 2017. **13**(3): p. 209-216.

21. Niu, Y., et al., *Safety and efficacy of anti-inflammatory therapy in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis.* BMC Cardiovascular Disorders, 2022. **22**(1): p. 84.

22. Ali, M., et al., *Inflammation and coronary artery disease: from pathophysiology to Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS).* Coronary Artery Disease, 2018. **29**(5): p. 429-437.

23. Ridker, P.M., et al., *Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial.* The Lancet, 2018. **391**(10118): p. 319-328.

24. Guo, L., et al., *Hepatic neuregulin 4 signaling defines an endocrine checkpoint for steatosis-to-NASH progression.* The Journal of clinical investigation, 2017. **127**(12): p. 4449-4461.

25. Ma, Y., M. Gao, and D. Liu, *Preventing high fat diet-induced obesity and improving insulin sensitivity through neuregulin 4 gene transfer.* Scientific reports, 2016. **6**(1): p. 26242.

26. Cai, C., et al., *Association of circulating neuregulin 4 with metabolic syndrome in obese adults: a cross-sectional study.* BMC medicine, 2016. **14**: p. 1-9.

27. Tutunchi, H., et al., *A systematic review of the association of neuregulin 4, a brown fat–enriched secreted factor, with obesity and related metabolic disturbances.* Obesity reviews, 2020. **21**(2): p. e12952.

28. Yan, P.-J., et al., *Decreased plasma neuregulin 4 concentration is associated with increased high-sensitivity C-reactive protein in newly diagnosed type 2 diabetes mellitus patients: a cross-sectional study.* Acta Diabetologica, 2017. **54**: p. 1091-1099.

29. Zhang, L., et al., *Role of hepatic neuregulin 4 in the regulation of gluconeogenesis in mice.* Life Sciences, 2019. **217**: p. 185-192.

30. Rhee, J., et al., *Regulation of hepatic fasting response by PPARγ coactivator-1α (PGC-1): requirement for hepatocyte nuclear factor 4α in gluconeogenesis.* Proceedings of the national academy of sciences, 2003. **100**(7): p. 4012-4017.

31. Abbood, A.H., R.M. Hameed, and W.G. Al Safi, *Neuregulin 4 in Polycystic Ovarian Syndrome (PCOS) Phenotypes: A Key Role or Standby.* Reports of Biochemistry & Molecular Biology, 2023. **12**(3): p. 359.

32. Shi, J., et al., *Neuregulin 4 attenuate tubulointerstitial fibrosis and advanced glycosylation end products accumulation in diabetic nephropathy rats via regulating TNF-R1 signaling.* American Journal of Translational Research, 2019. **11**(9): p. 5501.

33. Vulf, M., et al., *NGR4 and ERBB4 as promising diagnostic and therapeutic targets for metabolic disorders.* Frontiers in Bioscience-Elite, 2023. **15**(2): p. 14.

34. Nugroho, D.B., et al., *Activation of neuregulin-4 in adipocytes improves metabolic health by enhancing adipose tissue angiogenesis.* Biochemical and biophysical research communications, 2018. **504**(2): p. 427-433.

35. Schumacher, M.A., et al., *ErbB4 signaling stimulates pro-inflammatory macrophage apoptosis and limits colonic inflammation.* Cell death & disease, 2017. **8**(2): p. e2622-e2622.

36. Kobayashi, H., et al., *Upregulation of epidermal growth factor receptor 4 in oral leukoplakia.* International journal of oral science, 2013. **5**(1): p. 14-20.

37. Ebi, M., et al., *The role of neuregulin4 and HER4 in gastrointestinal malignant lymphoma.* Molecular medicine reports, 2011. **4**(6): p. 1151-1155.

38. Hayes, N.V., et al., *Expression of neuregulin 4 splice variants in normal human tissues and prostate cancer and their effects on cell motility.* Endocrine-related cancer, 2011. **18**(1): p. 39.

39. Rahimzadeh, M., et al., *Clinical significance of serum concentrations of neuregulin-4, in acute coronary syndrome.* Scientific Reports, 2020. **10**(1): p. 5797.

40. Thygesen, K., et al., *Fourth universal definition of myocardial infarction (2018).* Circulation, 2018. **138**(20): p. e618-e651.

41. Ibanez, B., et al., *2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC).* European heart journal, 2018. **39**(2): p. 119-177.

42. Gulati, M., et al., *2021 AHA/ACC/ASE/CHEST/SAEM/SCCT/SCMR guideline for the evaluation and diagnosis of chest pain.* Journal of the American College of Cardiology, 2021. **78**(22): p. E187-E285.

43. Chen, L.L., et al., *Elevated circulating Neuregulin4 level in patients with diabetes.* Diabetes/metabolism research and reviews, 2017. **33**(4): p. e2870.