T.C.
Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi
Kardiyoloji Anabilim Dalı

PRİMER PERKÜTAN KORONER GİRİŞİM UYGULANAN ST YÜKSELMELİ MİYOKARD ENFARKTÜSÜ HASTALARINDA ENFARKT ALANI İLE SERUM İL-10, APELİN VE CRP ARASINDAKİ İLİŞKİ

Dr. Rauf MACİT

UZMANLIK TEZİ

DANIŞMAN
Doç. Dr. Yavuzer KOZA

ERZURUM-2024

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ

ATATÜRK ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ TEZ SINAVI TUTANAĞI

I. UZMANLIK ÖĞRENCİSİ ve TEZİ İLE İLGİLİ BİLGİLER	
Adı, Soyadı : Rauf MACİT	**Sınav tarihi:** 15/ 08 / 2024
Anabilim Dalı : Kardiyoloji	
Tez Danışmanı ve Atanma Tarihi:	
Tezin Konusu ve Başlığı : Primer Perkütan Koroner Girişim Uygulanan ST Yükselmeli Miyokard İnfarktüsü Hastalarında İnfarkt Alanı İle Serum IL-10, Apelin Ve Crp Düzeyi Arasındaki İlişki **Belirlenme Tarihi** :01.08.2023	
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 Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Prof.Dr.Hüseyin ŞENOCAK	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	
Jüri Üyesi	Doç.Dr.Yavuzer KOZA	Kardiyoloji	Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi	

ONAY

Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Dr. Rauf MACİT' in ''Primer Perkütan Koroner Girşim Uygulanan ST segment Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü Hastalarında Enfarkt Alanı İle Seum IL-10, Apelin ve CRP Arasındaki İlişki'' adlı çalışması, Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Etik Kurulu'nun 26.10.2023 tarih, 7 nolu toplantı 02 nolu karar ve Dahili Tıp Bilimleri Bölüm Kurulu'nun 27.09.2023 tarih 06 sayılı oturum ve 49 nolu karar ile tez çalışması olarak uygun görülmüş olup onaylanmıştır.

İÇİNDEKİLER

İÇİNDEKİLER ..... **i**
ŞEKİLLER DİZİNİ ..... **iii**
TABLOLAR DİZİNİ ..... **iv**
KISALTMALAR DİZİNİ ..... **v**
TEŞEKKÜR ..... **vii**
ÖZET ..... **viii**
ABSTRACT ..... **x**
1. GİRİŞ VE AMAÇ **1**
2. GENEL BİLGİLER **3**
2.1. Ateroskleroz 3
2.1.1. Epidemiyoloji 3
2.1.2. Aterosklerozda Enflamasyonun Rolü 4
2.1.3. Endotelyal Disfonksiyon 6
2.1.4. Hassas Plak 10
2.1.5. Akut Koroner Sendromlar ve Miyokard Enfarktüsü 12
2.1.6 ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü 13
2.1.7. ST Yükselmesiz Miyokard Enfarktüsü 13
2.2. İnterlökin -10 Ailesi Sitokinler 13
2.2.1. Aterosklerozda IL-10 Un Yeri 14
2.2.2. Miyokard İskemi ve Reperfüzyon Hasarında IL-10 14
2.2.3. Kalp Yetersizliğinde IL-10 Yeri 15
2.3. Apelin 15
2.3.1. Tarihi 15
2.3.2. Apelin-APJ Sisteminin Vücutta Dağılımı 16
2.3.3. Aterosklerozda Apelin 16
2.3.4. Miyokardial İskemide Apelinin Etkisi 16
2.3.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri 17
2.3.5.1. Vasküler Tonus 18
2.3.5.2. Miyokard Kasılması Üzerine Etkisi 18
2.3.5.3. Sıvı Dengesindeki Rolü 19
2.3.6. Kardiyovasküler Hastalıklarda Apelin-Apj Sistemi 19

2.3.7. Apelinin Bilinmeyenleri 20
2.4. Enfarkt Alanın Değerlendirilmesinde Elektrokardiyogram 21
2.4.1. Selvester Skorlama Sistemi 21
2.4.2. Determine Skoru 23
3. GEREÇ VE YÖNTEMLER 25
3.1. Çalışmanın Türü ve Hasta Seçimi 25
3.2. Verilerin Hazırlanması ve Tanımlamalar 25
3.3. Koroner Angiografi ve Değerlendirme 27
3.4. IL-10, Apelin 36 ve Diğer Labaratuvar Parametrelerinin Çalışma Protokolü . 27
3.5. İstatistiksel Analiz 28
4. BULGULAR 29
5. TARTIŞMA 37
6. SONUÇ 41
KAYNAKÇA 42

ŞEKİLLER DİZİNİ

Şekil 1. Küresel Ölüm Oranları(1) 4
Şekil 2. Aterosklerozun erken evresinde enflamasyonun tetiklenmesi 8
Şekil 3. İnflamasyonun aterosklerotik plağı kararsız hale getirmesi ve plak rüptürü ile sonuçlanması 11
Şekil 4. Apelinin kalp yetersizliğindeki rolü 17
Şekil 5. Miyokardiyal enfarkt alanı determine skoru ilişkisi 21
Şekil 6. Enfarkt alanı Selvester skoru ilişkisi 22
Şekil 7. Enfarkt alanı determine skoru ilişkisi 22
Şekil 8. Enfarkt alanı SVEF azalma ilişkisi 23
Şekil 9. Determine skorunun hesaplanması için hasta örneği 24
Şekil 10. SVEF ile determine skoru arasındaki ilişki 33
Şekil 11. Determine skoru TIMI akım evre ilişkisi 34
Şekil 12. Sorumlu koroner arter determine skoru ortanca değerleri 35
Şekil 13. PPKG öncesi serum IL-10 düzeyi ve TIMI akım evre ilişkisi 36

TABLOLAR DİZİNİ

Tablo 1. Kardiyovasküler risk faktörleri 5
Tablo 2. Miyokard enfarktüsünün evrensel tanımı.....12
Tablo 3. Bazal demografik, klinik ve laboratuvar verileri 29
Tablo 4. PPKG öncesi ve sonrası apelin -36 ve IL-10 seviyelerinin karşılaştırması.....30
Tablo 5. Angiografik veriler.....31
Tablo 6. Çalışma parameterleri ile determine skoru korelasyon analizi 32
Tablo 7. PPKG öncesi apelin-36 ve IL-10 ile prognostik belirteçler arasındaki korelasyon analizi.....33

KISALTMALAR DİZİNİ

18F-FDG : 18F-Florodeoksiglukoz
ADE : Angiotensin Dönüştürücü Enzim
ADH : Antidiüretik Hormon
AKS : Akut Koroner Sendrom
APJ : Angiotensin-like 1 Reseptör
AT-1 : Angiotensin II Tip 1
BNP : Beyin Natriüretik Peptid
DKMP : Dilate Kardiyomiyopati
ECM : Hücredışı Matriks
EKG : Elektrokardiogram
GA : Güvenlik Aralığı
GFH : Glomerül Filtrasyon Hızı
HR : Hazard Oranı
HsCRP : Yüksek duyarlıklı C Reaktif Protein
hscTn : Yüksek Duyarlı kardiyak troponin
ICAM : Hücreler Arası Adezyon Molekülü
IL : Interlökin
KABG : Koroner Arter Bypass Greftleme
KAH : Koroner Arter Hastalığı
KAP : Kararsız Angina Pektoris
KRT : Kardiyak Resenkronizasyon Terapisi
KV : Kardiyovasküler
KVH : Kardiyovasküler Hastalık
LDL-C : Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LOX : Lizil Oksidaz
LVDC : Sol Ventrikül Destek Cihazı
M1 : Makrofaj-1
MKİO : Major Kardiyak İstenmeyen Olaylar
MMP : Metaloproteinaz
mRNA : messanger RNA

NO **:** Nitrik Oksit

NOS **:** Nitrik Oksit Sentetaz

NP **:** Natriüretik Peptid

NT-proBNP **:** N-terminal Beyin Natriüretik Peptid

OR **:** Odds Oranı

PPKG **:** Primer Perkütan Koroner Girişim

RAS **:** Renin angiotensin Sistemi

RISK **:** Reperfüzyon Injury Salvage Kinaz

SdLDL-C **:** Küçük Yoğun Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol

STYME **:** St Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü

STYzME **:** St Yükselmesiz Miyokard Enfarktüsü

SVEF **:** Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu

TEKHARF **:** Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri Çalışması

TGF **:** Tümör Büyüme Faktör

TNF **:** Tümör Nekrotizan Faktör

VCAM **:** Vasküler Hücre Adezyon Molekülü

TEŞEKKÜR

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

Çalışmamızın biyokimyasal ve istatistik analizler aşamasında büyük katkıları olan değerli hocam Doç. Dr. Nurinnisa Öztürk' e 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. M. Cüneyt ŞEKER, Dr. Yunus GEYİK, Dr. Abuzer OCAK, Dr. Birkan BEDİR, Dr. Kadir Selçuk CANTAŞ, Dr. Kamuran AKIN, Dr. Türker DURGUN' a teşekkürlerimi sunarım.

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

Dr. Rauf MACİT

ÖZET

Primer Perkütan Koroner Girişim Uygulanan ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü Hastalarında Enfarkt Alanı İle Serum IL-10, Apelin ve CRP Düzeyleri Arasındaki İlişki

Amaç: Çalışmamızda primer perkutan koroner girişim (PPKG) uygulanan ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STYME) hastalarında enfarkt alanı ile serum İnterlökin-10 (IL-10), apelin ve yüksek duyalıklı C-reaktif protein (hsCRP) düzeyleri arsındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık

Metot:.Prospektif olarak tasarladığımız bu çalışmaya 2024 ylında Atatürk Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Kliniğine STYME tanısı ile başvuran 88 ardışık hasta dahil edildi. İskemi semptomları başladıktan sonra 6 saat içerisinde PPKG öncesi ve PPKG sonrası 24± 2. Saatte venöz kandan EDTA içeren tüplere serum IL-10 ve apelin-36 örnekleri alındı.. PPKG sonrası 30. günde sol ventrikül ejeksiyon farksiyonu (SVEF) ve enfarkt alanı göstergesi olarak determine skoru hesaplandı. Serum IL-10, apelin-36, hsCRP seviyeleri determine skoru karşılaştırıldı. Hastalar hastane içi ve taburcukluk sonrası stent trombozu, kardiyovasküler kaynaklı ölüm, mekanik kompliksyon, iskemik ve hemorajik serebrovasküler olaylar açısından 30 gün takip edildi.

Bulgular: PPKG öncesi serum apelin-36 düzeyinde (793,21 ± 99,99 pg/ml), PPKG sonrası 24 ± 2. saatte serum apelin-36 düzeyine (674,19 ± 101,93 pg/ml) kıyasla anlamlı azalma izlendi ($p<0,001$). PPKG öncesi IL-10 düzeyinde (3,23 ± 1,35 pg/mL), PPKG sonrası 24 ± 2. Saatte serum IL-10 düzeyine (4,03 ± 1,05 pg/ml) kıyasla anlamlı artma izlendi ($p<0,001$). PPKG öncesi ve sonrası serum apelin-36 ile determine skoru arasında anlamlı ilişki bulunmadı. (sırasıyla, $p=0,08$, $p=0,91$). PPKG öncesi ve sonrası serum IL-10 düzeyleri ile determine skoru arasında anlamlı ilişki izlenmedi (sırasıyla, $p=0,13$ ve $p=0,13$). PPKG sonrası 30. günde ölçülen SVEF ile determine skoru arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon izlenmiştir ($r=-0,625$, $p<0001$). Prognostik biyobelirteçler pik troponin I ve N-terminal beyin natriüretik peptid (NT-proBNP) ve hsCRP, düzeyleri yüksek olan hastaların determine skoru daha yüksek

bulundu. (sırasıyla, p<0,001, p=0,001, p=0,005). Miyokard enfarktüsünde tromboliz (TIMI)-3 akım izlenen hastaların PPKG öncesi serum IL-10 seviyesi TIMI-2 akım izlenen hastaların PPKG öncesi serum IL-10 seviyesinden daha düşük bulunmuştur(p=0,044)

Sonuç: PPKG öncesi ve sonrası serum apelin-36 ve IL-10 seviyerleri ile determine skoru arasında bir ilişki bulunamamıştır. Determine skoru enfarkt alanını gösteremede SVEF ile benzer duyarlılığa sahiptir. Prognostik biyobelirteçler troponin I, NT-proBNP ve hsCRP düzeyi yüksek olan hastaların determine skoru daha yüksek bulunmuştur.

Anahtar Kelimeler: PPKG, Determine skoru, TIMI, SVEF, Enfarkt alanı

ABSTRACT

The Relationship Between Infarct Area And Serum IL-10, Apelin and CRP Level in Patients With ST- Segment Elevation Myocardial Infarction Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention

Objective: This study aims to investigate the relationship between the infarct area and serum levels of Interleukin-10 (IL-10), apelin and high-sensitivity C-reactive protein (hsCRP) in patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI) undergoing primary percutaneous coronary intervention (PPCI).

Methods: This prospective study included 88 consecutive patients diagnosed with STEMI who presented to the Cardiology Clinic of Atatürk University Faculty of Medicine in 2024. Venous blood samples for serum IL-10 and apelin-36 were collected in EDTA-containing tubes within 6 hours after the onset of ischemic symptoms before PPCI and at 24±2 hours post-PPCI The left ventricular ejection fraction (LVEF) and infarct area indicator, determine score, were calculated at 30 days post-PPCI. Serum IL-10, apelin-36, and hsCRP levels were compared with the determine score. Patients were followed for 30 days for in-hospital and post-discharge outcomes, including stent thrombosis, cardiovascular mortality, mechanical complications, and ischemic and hemorrhagic cerebrovascular events.

Results: A significant decrease was observed in serum apelin-36 levels from before PPCI (793.21 ± 99.99 pg/ml) to 24 ± 2 hours post-PPCI (674.19 ± 101.93 pg/ml) ($p<0.001$). Conversely, serum IL-10 levels significantly increased from before PPCI (3.23 ± 1.35 pg/mL) to 24 ± 2 hours post-PPCI (4.03 ± 1.05 pg/ml) ($p<0.001$). No significant relationship was found between pre- and post-PPCI serum apelin-36 levels and determine score ($p=0.08$, $p=0.91$, respectively). Similarly, no significant relationship was found between pre- and post-PPCI serum IL-10 levels and determine score ($p=0.13$, $p=0.13$, respectively). A high level of negative correlation was observed between LVEF measured at 30 days post-PPCI and determine score ($r=-0.625$, $p<0.001$). Patients with higher levels of prognostic biomarkers such as peak troponin I, N-terminal pro-brain natriuretic peptide (NT-proBNP), and hsCRP had higher determine scores ($p<0.001$, $p=0.001$, $p=0.005$, respectively). The pre-PPCI serum IL-

10 level in patients with thrombolysis in myocardial infarction (TIMI)-3 flow was found to be lower than in patients with TIMI-2 flow (p=0.044).

Conclusion: No relationship was found between serum apelin-36 and IL-10 levels and determine score before and after PPCI. The determine score has similar sensitivity to LVEF in indicating infarct area. Patients with higher levels of prognostic biomarkers such as troponin I, NT-proBNP, and hsCRP had higher determine scores.

Keywords: PPCI, Determine Score, TIMI, LVEF, Infarct size

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH), dünya genelinde ölüm ve morbiditenin önde gelen nedenlerinden biridir. KAH'nın en ciddi formu olan miyokard enfarktüsü (ME), genellikle plak rüptürü ve ardından gelişen tromboz sonucu ortaya çıkar. Bu süreç, miyokardiyal iskemiye ve nihayetinde kalp kası hasarına yol açar. Miyokard enfarktüsü, ST segment yükselmeli (STYME) ve ST segment yükselmesiz (STYzME) olmak üzere iki ana kategoriye ayrılır. STYME, acil tedavi gerektiren kardiyak acil durumdur.

PPKG, STYME tedavisinde altın standart olarak kabul edilen bir yöntemdir. Bu girişim, tıkanmış olan koroner arterin hızlı bir şekilde yeniden açılmasını ve kan akışının yeniden sağlanmasını hedefler. Ancak, başarılı bir revaskülarizasyona rağmen, reperfüzyon hasarı ve devam eden enflamatuvar süreçler miyokardiyal iyileşmeyi etkileyebilir ve prognozu olumsuz yönde etkileyebilir. Bu nedenle, STYME hastalarında inflamasyonun ve immün yanıtın rolü giderek daha fazla ilgi çekmektedir.

Interlökin-10 (IL-10), apelin ve yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) gibi biyobelirteçler, enflamatuvar yanıtın ve miyokardiyal hasarın değerlendirilmesinde önemli rol oynar. IL-10, anti-enflamatuvar özelliklere sahip bir sitokin olup, inflamasyonun düzenlenmesinde kritik bir rol oynar. Apelin ise, hem kardiyovasküler sistemdeki çeşitli fonksiyonları hem de enflamatuvar yanıtları modüle eden bir adipokin olarak bilinmektedir. HsCRP, sistemik inflamasyonun yaygın bir göstergesidir ve kardiyovasküler hastalıkların prognostik bir belirteci olarak kullanılmaktadır.

Bu çalışmada, PPKG uygulanan STYME hastalarında enfarkt alanı ile serum IL-10, apelin ve hsCRP düzeyleri arasındaki ilişkiyi araştırmayı amaçladık. Bu amaç doğrultusunda, STYME tanısı ile başvuran hastalardan elde edilen veriler prospektif olarak değerlendirildi. Hastaların serum IL-10 ve apelin-36 seviyeleri, PPKG öncesi ve sonrası 24 saat içinde ölçüldü. Ayrıca, PPKG sonrası 30. günde sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (SVEF) ve enfarkt alanının göstergesi olarak determine skoru hesaplandı.

Çalışmamız, PPKG'nin etkinliğini ve enflamatuvar belirteçlerin miyokardiyal iyileşme üzerindeki etkilerini daha iyi anlamayı hedeflemektedir. Bulgularımızın, STYME hastalarında tedavi stratejilerini optimize etmede ve prognozu iyileştirmede önemli katkılar sağlayacağına inanıyoruz.

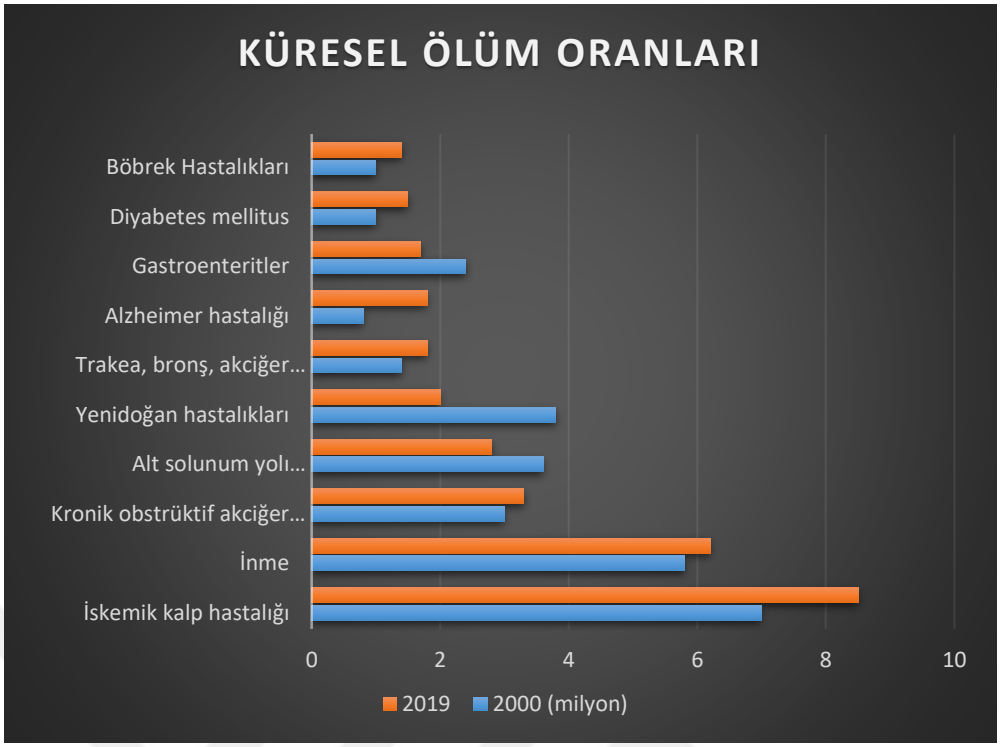
2. GENEL BİLGİLER

2.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz, kronik bir arteriyel hastalık olup vasküler kaynaklı ölümlerin başlıca sebebidir. Arter duvarlarındaki yağlı çizgiler, zamanla aterom ve plaklara dönüşür. Bu ateromatöz plakların akut rüptürü, lokal tromboza neden olarak etkilenen arterin kısmen veya tamamen tıkanmasına yol açar. Rüptüre olan plaklar, bulundukları yere ve damar tıkanıklığının derecesine ve hızına bağlı olarak farklı klinik sonuçlara neden olur. Ateroskleroz, klinik olarak iskemik kalp hastalığı (İKH), iskemik inme ve periferik arter hastalığı şeklinde kendini gösterir..

2.1.1. Epidemiyoloji

Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) 2019 verilerine göre tüm ölümlerin en sık nedeni İKH'dır (Şekil 1). 2000 yılında İKH kaynaklı ölüm sayısı 2 milyon iken 2019 yılında 8,9 milyona ulaşmıştır ve tüm ölümlerin yaklaşık %16 sına denk gelmektedir. İnme ve obstrüktif akciğer hastalığı sırasıyla tüm ölümlerin ikinci ve üçüncü sebebidir(1). Ülkemizde ise Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK) verilerine göre 2022 yılında gerçekleşen 504 bin ölümün %35.4 ü dolaşım sistem hastalıklardan kaynaklanıp, ölüm nedenleri arasında ilk sırayı almaktadır. Dolaşım sistemi kaynaklı ölümler alt ölüm nedenlerine göre incelendiğinde ölümlerin %42,3 ünün İKH dan, %23,5 ünün diğer kalp hastalıklarından, %19,2 nin sereberovasküler hastalıklardan (SVO) kaynaklandığı görülmüştür(2). Avrupa ülkelerinde kardiyovasküler hastalıktan (KVH) yıllık ölüm oranının 45-74 yaş kesiminde erkeklerde binde 2 ile 8, kadınlarda binde 0.6 ile 3 arasında değiştiği bildirilmiştir. Ülkemizde 1990 yılında başlatılan ve 26 yıl boyunca hastaların takip edildiği TEKHARF çalışmasında 45-74 yaş kesiminde yıllık ölüm oranı erkeklerde binde 7,3 kadınlarda binde 3,8 olarak tespit edilmiştir(3).



Şekil 1. Küresel Ölüm Oranları(1)

2.1.2. Aterosklerozda Enflamasyonun Rolü

Son yirmi yılda yapılan klinik ve deneysel çalışmalar aterosklerozun düşük dereceli, steril, enflamatuvar bir hastalık olduğunu göstermiştir(4). Sistemik ve lokal enflamasyon, endotel disfonksiyonundan klinik sendromlara kadar KVH gelişiminde ve ilerlemesinde merkezi bir role sahiptir. Enflamatuvar biyobelirteçler geleneksel risk faktörlerinden bağımsız olarak KVH'yi öngördürmektedirGeleneksel risk faktörlerinin yanı sıra psikolojik stres, otoimmün hastalıklar, mikrobiyal ve viral enfeksiyonlar ve yaşlanma gibi çeşitli akut ve kronik durumlar, vasküler düşük dereceli enflamatuvar yanıtı teşvik ederek endotel hasarını ve disfonksiyonunu aktive edebilir. Bu süreç, aterosklerozun ilerlemesine yol açar. (5). Bu nedenle enflamasyon, geleneksel ve yeni ortaya çıkan kardiyovasküler (KV) risk faktörlerini ateroskleroz gelişimine bağlayan, KAH'a neden olan önemli bir mekanizmadır.

Tablo 1. Kardiyovasküler risk faktörleri (6)

Modifiye edilemeyen risk faktörleri	Yaş Erkek cinsyet Aile Öyküsü/genotip
Metabolik risk faktörleri	Hipertansiyon Hiperlipidemi Diabetes mellitus Metabolik sendrom Obezite/aşırı kilo
Modifiye edilebilir risk faktörleri	Diyet Sigara Fiziksel inaktivite
Yeni risk faktörleri	Homosistein seviyesinin yüksek olması Lipoporotein (a) seviyesinin yüksek olması Küçük yoğunlukta LDL-C Enflamatuvar belirteçlerin seviyesinin yüksek olması Hemostaz faktörlerinin yüksek olması

Aterosklerozis kemik iliği, dalak ve immun sistemin proenflamatuvar, antienflamatuvar aktiviterleri olan sitokinler gibi proteinleri ve makrofaj, lökosit, lenfosit gibi immun hücreleri modüle ettiği, arteryel duvarda aterojenik lipoprotein birikiminden plak gelişimi ve rüptürüne kadar uzanan kompleks bir proçestir.(7)

Enflamasyonun ateroskerozdaki rolü statinlerin kardiyovasküler riski azaltmasındaki etkisiyle ispatlanmıştır. Yapılan çalışmalarda statinlerin KVH riskini lipit düşürücü etkilerinden daha fazla vasküler enflamasyonu azaltarak yaptığı gösterilmiştir(8). Ayrıca, sekonder koruma çalışmalarında statinlerle yüksek

yoğunluklu lipid düşürücü tedavi alan hastaların yaklaşık yarısı, önemli lipid düşürücü etkilere rağmen, rezidüel enflamatuar riske ve majör KV olay riskinde artışa sahip olduğu gösterilmiştir. Son yıllarda enflamasyonun ateroskleroz gelişimi üzerindeki etkisinin daha net ortaya konması nedeniyle terapötik stratejiler enflamatuvar mekanizmalar üzerine yönelmiştir. Enflamatuvar süreci hedef alan son yapılan çalışmalarda KVH ve inmede daha fazla azalma olduğu ortaya konmuştur(9-11)

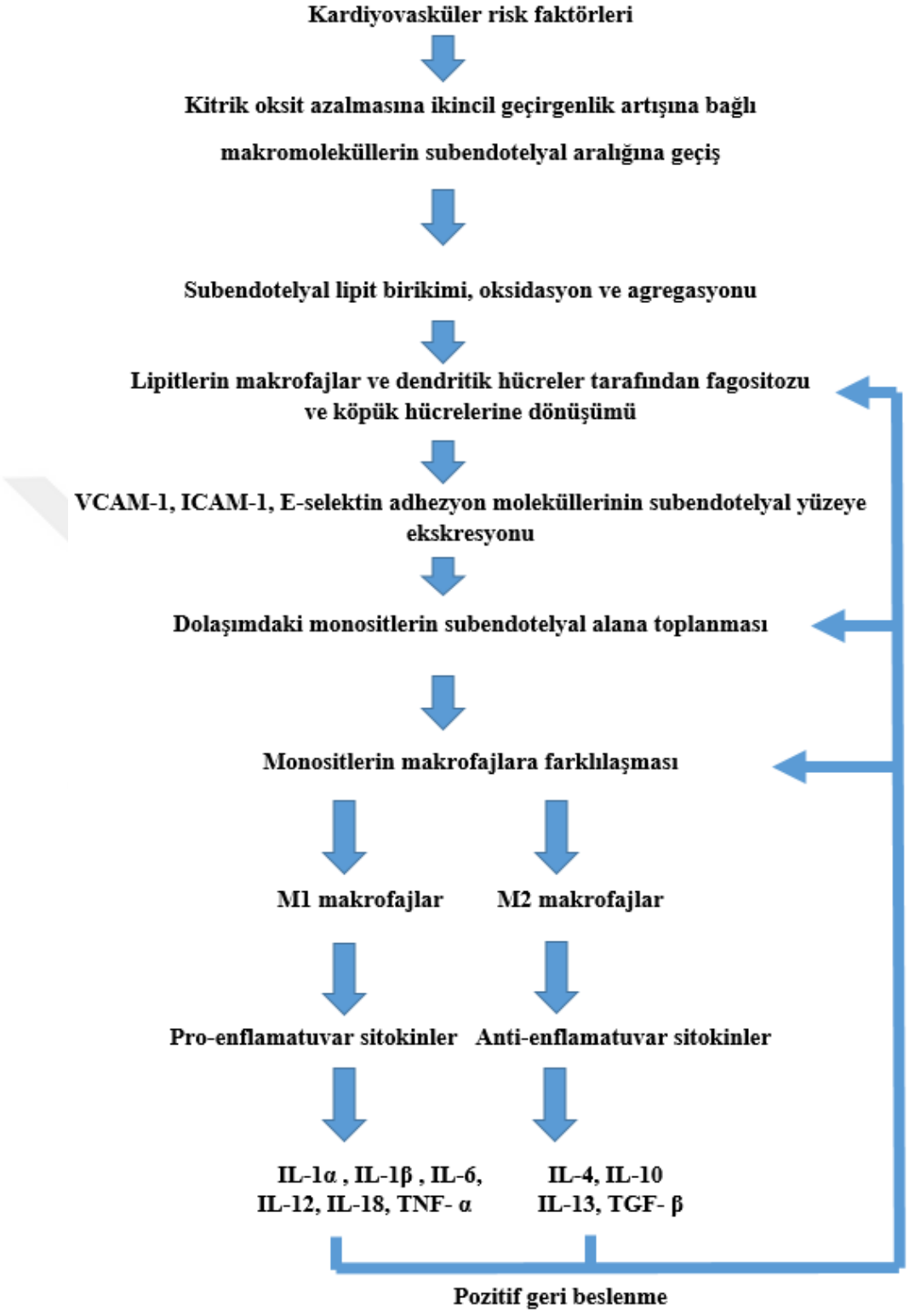
2.1.3. Endotelyal Disfonksiyon

Vasküler endotel, risk faktörlerinin KVH'ye dönüşümünde kritik bir role sahiptir. Normal bireylerde endotel, antienflamatuar ve antitrombotik özelliklere sahiptir. Nitrik oksit (NO) gibi vazodilatör maddelerin salınımı ile endotelin gibi endotel türevi konstriktörler arasındaki denge yoluyla dolaşımdaki moleküllerin geçirgenliğini ve vasküler tonusu düzenler. KV risk faktörlerinin yanı sıra bakteriyel ve viral enfeksiyonlar ve çevresel stres, NO'nun biyoyararlanımını azaltır. Bu da endotelin koruyucu özelliklerin kaybına, endotel bağlantılarının hasar görmesine ve makromoleküllere geçirgenliğin artmasına neden olur.

Bu değişiklikler, düşük dereceli bir enflamatuar yanıtı tetikleyen kolesterol içeren lipoproteinlerin subendotelyal birikimine yol açar. Çalışmalarda düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C) ve ateroskleroz arasında güçlü bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Subendotelyal boşluğa girdikten sonra LDL-C oksidasyon ve agregasyona uğrar. Ayrıca enflamatuar bir ortamda, lipoprotein metabolizması, büyük ve orta boy LDL-C'den, karaciğere özgü LDL-C reseptörüne daha düşük afiniteye sahip küçük ve yoğun lipoprotein (sdLDL-C) alt fraksiyonlarına dönüşür. Yüksek sdLDL-C seviyeleri, artmış KAH riski ile ilişkilidir. SdLDL-C nin karaciğer klerensinin düşük olması nedeniyle kanda daha yüksek yoğunlukta bulunur. Küçük boyutlarından dolayı arter duvarına penetre olma olasılıkları daha yüksektir. Bu özellikler, arter duvarının sdLDL-C'ye maruziyetini ve oksidasyon gibi aterojenik intravasküler modifikasyonunu artırır, böylece arter duvarını proenflamatuar hale getirir ve endotelyumu aktive eder. Bu sebeplerden dolayı büyük boy LDL-C'den daha fazla bir aterojeniteye sahiptir.

Okside LDL-C ile ateroskleroz arasındaki nedensel ilişkiye dair büyük kanıtlara olmasına rağmen, LDL-C düzeyleri normal olan ve geleneksel risk faktörlerinin olmadığı bireylerde de KV olaylar çokça görülmektedir. Dahası son yıllarda, tip 2 diyabetes mellitus (DM) ve obezite prevalansındaki büyük artış ve LDL-C'nin etkili tedavi ile kontrolü, popülasyondaki lipid risk profilini yüksek LDL-C'den yüksek trigliserit açısından zengin lipoproteinlere kaydırmıştır.

Subendotelyal boşluktaki modifiye lipoproteinler, makrofajlar ve ayrıca aterosklerozdan bağımsız olarak fetal yaşamdan beri normal arter duvarında yerleşik bulunan mononükleer fagositler olan dendritik hücreler tarafından alınır. Arteryel endotel yüzeyinde aktive edilmiş endotel hücreleri ve makrofajlar, sitokinler ve vasküler hücre adezyon molekülü (VCAM)-1, hücreler arası adezyon molekülü (ICAM)-1 ve E-selektin gibi adezyon molekülleri üretir (Şekil 3). Kemik iliği veya dalaktan köken alan dolaşımdaki monositler, endotel tabakasına yapışır, diyapedez ile intimaya göç eder ve makrofajlara farklılaşır.



Şekil 2. Aterosklerozun erken evresinde enflamasyonun tetiklenmesi

Ek olarak, endotel hücreleri bir endotelyal mezenkimal geçişe uğrar ve intimaya göç eder, böylece intimal kalınlaşma ve enflamasyona katkıda bulunur. Bu

değişiklikler, anjiyografik kanıtlarından önce ateroskleroz gelişiminde ilk adımdır. Endotelyal enflamatuvar yanıt, hem doğuştan gelen bağışıklığın (makrofajlar) hem de adaptif bağışıklığın (T ve B lenfositleri, dendritik hücreler) koordineli aktivasyonunu içerir.

Lökositlerin enflamasyon ve aterosklerozda subendotelyal birikimi, malignite evrelemesi için metabolik aktivitenin bir belirteci olarak kullanılan bir glikoz analoğu olan 18F-florodeoksiglukoz (18F-FDG) kullanılarak insan pozitron emisyon tomografisi (PET) çalışmaları ile de gösterilmiştir. Vasküler enflamatuvar aktivasyon sonrası makrofajların yüksek glukoz metabolik aktiviteleri nedeniyle 18F-FDG çoğunlukla makrofajlarda birikir(12). İnflmasyonun yüksek olduğu KAH ı mevcut hastaların kemik iliği ve dalağında, enflamasyon olmayan hastalara kıyasla 18F-FDG alımında artış izlenmiştir. Bu da kemik iliği ve dalağın hematopoetik aktivasyonu ile aterosklerotik plak enflamasyonunda yer alan proenflamatuvar mediatörlerdeki artış arasındaki ilişkiyi doğrulamaktadır.

Monositler subendotelyal boşluğa girdikten sonra makrofajlara farklılaşır ve daha sonra mikro çevrelerine yanıt olarak farklı fonksiyonel fenotiplere dönüşür. T lenfositler makrofajların ateroskleroz progresyonuna neden olan pro-enflamatuvar sitokinler (interlökin IL-1α, IL-1β, IL-6, IL-12, IL-15, IL-18) ve tümör nekroz faktör-α (TNF- α) salgılayan pro-enflamatuvar M1 makrofajlarına veya plak iyileşmesi ve enflamasyon gelişmesine neden olan antienflamatuvar sitokinler (IL-4, IL-10, IL-13 ve dönüştürücü büyüme faktörü (TGF- β) salgılayan antienflamatuvar M2 makrofajlarına dönüşümünü sağlar(Şekil 3).

Bazı interlökinler (IL-1β, IL-6 ve IL-12), KV riskin en önemli enflamatuvar biyobelirteci olan CRP hepatik üretimini kontrol eder. Makrofajlar sitokinlerin ana kaynağı olmasına rağmen, lenfositler, endotel hücreler ve polimorfonükleer lökositler gibi diğer hücrelerde sitokin üretimine katkıda bulunur. Bağışıklık sisteminin çoğu bileşeni, enflamatuvar ortama bağlı olarak proenflamatuvar veya antienflamatuvar faktörler ve hücreler üretebilir. Bu nedenle, aterom plağının ilerlemesi, bağışıklık hücrelerinin proenflamatuvar ve antienflamatuvar aktiviteleri arasındaki dengeye bağlıdır.

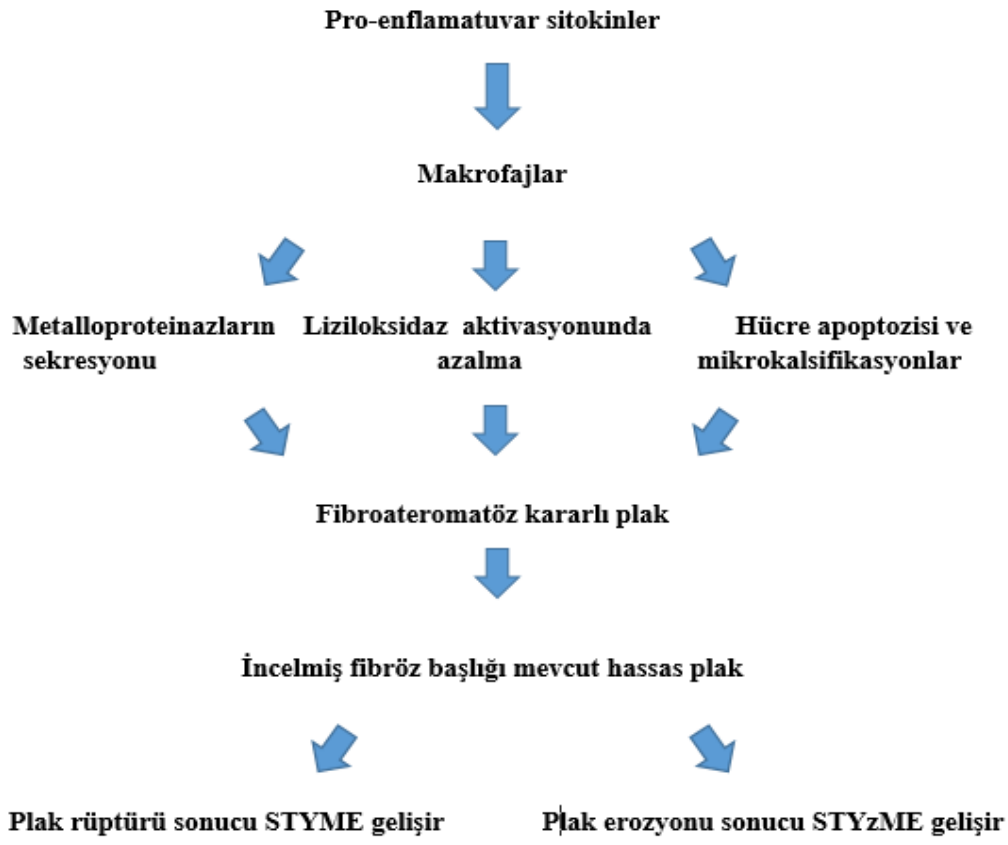
2.1.4. Hassas Plak

Hassas plakta belirgin olmak üzere hem hassas hem de stabil plakta enflamasyon görülmektedir. Aterosklerotik plaklar büyük ölçüde arter duvarındaki düz kas hücreleri tarafından sentezlenen kollajen, elastin, proteoglikan ve glikozaminoglikan dahil olmak üzere hücre dışı bir matristen (ECM) oluşur. ECM hem plak stabilitesinde hem de plak kalsifikasyonunda rol oynar.

Mikrokalsifikasyon, kollajen lifleri ile kollajen eksikliği olan bölgeler arasında lokalize olur, ECM ve mikrokalsifikasyon ters orantılıdır. İnterstisyel kollajen plak stabilize edici bir faktör olmasına rağmen, aynı zamanda arter duvarında lipoprotein birikmesine de katkıda bulunur. İnflamasyon koşullarında, makrofajlardan salınan sitokinler (IL-1β, TNF-α), metaloproteinazların (MMP'ler), özellikle MMP-1, MMP-8, MMP-9, MMP-12 ve MMP-13'ün salgılanmasını indükler.

MMP'ler, interstisyel kollajenin parçalanmasını sağlayarak fibröz başlığın incelmesine ve zayıflamasına neden olur, böylece plağı kararsız hale getirir. Ayrıca, fibröz başlığın stabilitesi, kollajen liflerin çapraz bağlanmasını sağlayan endotel hücreleri tarafından salgılanan lizil oksidaz (LOX) enziminin aktivitesine bağlıdır. Yüksek LOX seviyeleri, plak stabilitesi ve iyileşmesini artırır. İnflamasyonda makrofajlardan salgınanan sitokinler LOX aktivitesini azaltarak anormal kollagen çapraz bağlarının oluşmasına neden olup fibröz başlığı zayıflatır. Statinlerin enflamatuvar hücrelerden MMP'lerin salgılanmasını engellediği ve endotelyal LOX ekspresyonunu artırdığı ve böylece plak kollajenini arttırdığı gösterilmiştir(13, 14). Lipid düşürücü etkiye ve aterosklerotik plağın kalsiyum içeriğindeki artışa ek olarak, statinlerin bu antienflamatuvar etkileri plak stabilitesine katkı sağlar. İncelmiş fibroaterom başlığın rüptürü akut trombozu tetikler ve miyokard enfarktüsü ile sonuçlanır. Akut koroner sendromların üçte ikisi bu şekilde oluşur. Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalar yüksek riskli plak tespiti ve tedavisine yönelmiştir. İntravasküler görüntüleme çalışmalarında fibroaterom başlıkların çoğunun klinik olaylara neden olmadığını gösterilmiştir. KAH'lı hastalarda aynı arterde bir arada bulunan farklı gelişim aşamalarında plaklar gösterilmiştir. Ayrıca, morfolojileri zamanla, kendiliğinden veya statin tedavisi sırasında değişebilir. Plakların bazıları

aşamalı olarak yüksek riskli lezyonlardan daha stabil kalsifiye plaklara dönüşürken, bazıları subklinik bir rüptür geçirir ve ardından iyileşmeleri ile progresif bir koroner lümen tıkanıklığına neden olur. Bu nedenle, trombozu tetikleme riski yüksek olan hassas plakların, klinik olaylara neden olmayacak diğer birçok plaktan ayırt edilmesi güçtür. Son yıllarda akut koroner sendromda (AKS), plak disropsiyonu ve trombüs formasyonunu içeren endotelyal erozyon tanımı kullanılmaya başlanmıştır(15). Endotelyal erozyona uğramayan plaklar daha az lipid birikimi, daha az enflamatuvar hücre ve kollajen açısından zengin sağlam bir fibröz başlığa sahiptir. Yüzeysel bir erozyondan kaynaklanan trombüsler, plak rüptürü ile fibrin ve eritrositten zengin trombüslerin aksine, trombositten zengindir. STYME olan hastalar daha sık plak rüptürü ile ilişkili iken, STYzME olanlar daha sık endotelyal plak erozyonu ile ilişkilidir(16)(Şekil 4). AKS ortaya çıkışında mekanizma ister plak rüptürü ister endotelyal plak erozyonu olsun plağın kararsızlığı yalnızca plak hassasiyeti ile ilişkili değildir. Sistemik veya lokal enflamasyon, tekrarlayan enfeksiyonlar gibi koagülasyon sistemini indükleyen faktörler plak disrupsiyon riskinde artışa neden olur.



Şekil 3. İnflamasyonun aterosklerotik plağı kararsız hale getirmesi ve plak rüptürü ile sonuçlanması

2.1.5. Akut Koroner Sendromlar ve Miyokard Enfarktüsü

AKS, 12 derivasyonlu elektrokardiyogramda (EKG) değişiklik olsun veya olmasın ve kardiyak troponin (cTn) konsantrasyonlarında akut yükselme olsun veya olmasın, miyokard iskemisine sekonder klinik semptom ve bulguları kapsayan durumları ifade eder. AKS şüphesi ile başvuran hastalara değerlendirildikten sonra akut miyokard enfarktüsü (AME) veya kararsız anjina pektoris (KAP) tanısı konulur. KAP, akut kardiyomiyosit hasarı/nekrozu yokluğunda istirahatte veya minimal eforla miyokardiyal iskemi olarak tanımlanır. Miyokard Enfarktüsü (ME) tanısı cTn salınımı ile ilişkilidir ve ME'nın dördüncü evrensel tanımı 2018 yılında yapılmıştır(17)(Tablo 2). AME , STYME ve STYzME kapsar.

Tablo 2. Miyokard enfarktüsünün evrensel tanımı [17]

Kardiyak biyobelirteçlerde (tercihen troponin), en az bir değerin üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş gözlemlenmesi durumunda, aşağıdaki durumlardan en az birinin varlığı da dikkate alınarak tanı konulmalıdır: • İskemi belirtilerinin varlığı; • Yeni veya muhtemelen yeni anlamlı ST-T değişiklikleri veya yeni gelişen sol dal bloğunun bulunması; • Patolojik Q dalgalarının ortaya çıkması; • Yeni oluşmuş canlı miyokart dokusu kaybının veya yeni gelişen duvar hareket kusurunun görüntüleme bulgularının saptanması; • Anjiyografi veya otopsi ile intrakoroner trombüsün tespit edilmesi.
Kan numunesi alınamadan veya kardiyak biyobelirteçler henüz yükselmeden önce ortaya çıkan miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve bu duruma eşlik eden yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni gelişen sol dal bloğunun varlığı ile gerçekleşen kardiyak ölüm durumu da dikkate alınmalıdır.
Miyokart iskemisi ile birlikte kardiyak biyobelirteçlerde en az bir değerin üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde yükselme ve/veya düşme eğilimi göstermesi durumunda, koroner anjiyografi veya otopside tespit edilen miyokart enfarktüsü ile ilişkili stent trombozu tanı kriteri olarak değerlendirilmelidir.

2.1.6 ST Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü

Akut Miyokard Enfarktüsü (AME) şüphesi bulunan hastalara, hızlı bir şekilde anamnez alınıp fizik muayene yapıldıktan sonra EKG çekilmelidir. Angina pektoris ile birlikte ardışık en az iki derivasyonda ST segment yüksekliği bulunması durumunda STEMI (ST Segment Yükselmeli Miyokard Enfarktüsü) tanısı konulabilir. Bu durumun kriterleri aşağıdaki gibidir:

- V2-V3 derivasyonunda:
  - 40 yaş altı erkeklerde ≥ 2.5 mm,
  - 40 yaş ve üzeri erkeklerde ≥ 2 mm,
  - tüm yaş gruplarındaki kadınlarda ≥ 1.5 mm ve/veya
- Diğer derivasyonlarda ≥1 mm (sol dal bloğu ya da sol ventriküler hipertrofi yokluğunda).

İnferior Miyokard Enfarktüsü ile başvuran hastalarda, eşlik eden sağ ventriküler Miyokard Enfarktüsünü tespit edebilmek için sağ göğüs derivasyonları (V3R ve V4R) değerlendirilmelidir. V1-V3 derivasyonlarındaki ST segment çökmesine eşlik eden terminal T dalgası pozitifliği ve V7-V9 derivasyonlarında 0.5 mm veya üzeri ST segment yükselmesi, posterior Miyokard Enfarktüsünü düşündürmelidir.

2.1.7. ST Yükselmesiz Miyokard Enfarktüsü

STYzME da hastaların üçte birinden fazlasında EKG normal aralıktadır. EKG de ST segment depresyonu ve T dalga değişiklikleri görülebilir. Tipik semptomları olan AME şüphesi bulunan hastalarda STYME dışlandıktan sonra tüm hastalarda yüksek duyarlı troponin (hs-cTn) seviyesi 0./1. Saat veya 0./2. saat algoritması kullanılarak ölçülmelidir. En az bir değerde üst referans sınırının 99.persantili aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile STYzME tanısı konulur.

2.2. İnterlökin -10 Ailesi Sitokinler

IL-10 sitokin ailesi, IL-10, IL-19, IL-20, IL-22, IL-24, IL-26 [12] sitokinlerden oluşur. Bu sitokinlerin , gen konumları, reseptör kompleksleri ve kronik enflamatuvar

hastalıklardaki ve bağışıklık bağışıklık sisteminin düzenlenmesindeki rolleri benzerdir(18). IL-10 sitokin aile üyeleri, çeşitli enfeksiyonlara karşı konakçı savunma mekanizmalarını indükleyerek doku epitel katmanlarının bütünlüğünü ve homeostazı sağlar ve enfeksiyonun neden olduğu hasarı hafifletmek için bağışıklık sistemini indükler. Ayrıca bu sitokinler bakteriyel veya viral enfeksiyonlardan sonra doku iyileşme sürecini de hızlandırır(19).

Bununla birlikte, dokudaki kontrolsüz onarım süreçleri sedef hastalığı gibi hastalıklara da neden olabilir. IL-10 ailesi sitokinlerinin özellikle doku epitel tabakalarındaki önemli koruyucu rolleri ve enflamasyondaki kritik rolleri nedeniyle birçok çalışma yapılmış ve IL-10 ailesinin enflamatuvar alanın genişlemesini önleyip, plakların boyutlarını küçülttüğü gösterilmiştir. Bu nedenle IL-10 ailesi sitokinlerini hedefleyen terapötik stratejilerin KVH ların tedavisinde kullanılabileceğini düşündürmektedir.

2.2.1. Aterosklerozda IL-10 Un Yeri

IL-10 lezyon formasyonunu önleyerek aterosklerozun prognozuna olumlu katkıda bulunmaktadır. Yapılan fare deneylerinde IL-10 un ECM yi ve kollajen plakları modifiye ederek ateroskleroz gelişimini yavaşlattığı gösterilmiştir. Aterojenik diyetle beslenen IL-10 eksikliği oluşturulan farelerde ise aterosklerotik lezyon formasyonunu kolaylaştırdığı gösterilmiştir ve aterosklerozun erken evrelerinde artmış prokuagülan ve proteolitik aktivite tespit edilmiştir.

2.2.2. Miyokard İskemi ve Reperfüzyon Hasarında IL-10

Plak rüptürü sonucu gelişen ME sonrası miyokard nekrozunu önlemek amacıyla enflamatuvar sistem aktif hale gelir ve IL-1β, IL-6, ve TNF-α gibi pro-enflamatuvar sitokinlerin seviyeleri yükselir. Erken evrelerde enflamasyon yara iyileşmesi ve skar formasyonu gelişimi sağlayarak koruyucu rol oynar. Fakat aşırı proenflamatuvar yanıt miyokard hasarını artırabilir ve aşırı skar gelişimi kalbin normal yapısına zarar vererek kalbin kasılma fonksiyonu bozabilir(20). Antienflamatuvar bir sitokin olan IL-10 aşırı enflamatuvar yanıtı baskılar. ME sonrası M2 makrofajları

uyararak kardiyak fizyolojinin iyileşmesini sağlayıp indirekt olarak kardiyak fibroblastların proliferasyonunu stimule edip kollajen I/kollagen III oranını azaltır. IL-10 eksiliği olan farelerde ME sonrası enfarktüs alanının genişlediği, miyokard nekrozunun ve nötrofil infiltrasyonunun arttığı gösterilmiştir(21).

2.2.3. Kalp Yetersizliğinde IL-10 Yeri

Kalp yetersizliğinde yetersiz doku perfüzyonu, ödem, nörohumoral aktivasyona bağlı yorgunluk, dispne, konjesyon, kaşeksi görülmektedir. Bu semptomların patofizyolojik mekanizmasında proenflamatuvar sitokin TNF-α rol almaktadır. Kalp yetersizliği hastalarında yüksek TNF-α seviyeleri daha yüksek mortalite riski ile ilişkilidir. İL-10 un TNF-α dahil birçok proenflamatuvar sitokinin üretimini inhibe ettiği gösterilmiştir. Ayrıca, IL-10, kalp yetersizliğinde TNF-α kaynaklı oksidatif stresi de inhibe ederek antienflamatuvar etki gösterir. Bununla birlikte yüksek IL-10 seviyeleri kalp fonksiyonlarını bozabilir. Yüksek IL-10 seviyeleri makrofajlar üzerinden fibroblastları aktive ederek kollajen depozitlerinin oluşmasına neden olup miyokardiyal gevşemeyi bozabilir. Kalp yetersizliği oluşturulan fare deneylerinde sistemik IL-10 tedavisinin kalp fonksiyonlarını iyileştirdiği ve hipertrofik yeniden şekillenmeyi azalttığı gösterilmiştir(22).

2.3. Apelin

2.3.1. Tarihi

1992 yılında özellikleri angiotensin II tip 1 (AT1) reseptörlerine benzeyen bir reseptör ve geni tespit edildi. Fakat bu reseptöre bağlanan ligand bilinmediği için angiotensin-like 1 reseptör (APJ) olarak adlandırıldı.(23) APJ reseptörü 11. Kromozomun uzun koluna lokalize 377 aminoasitten oluşan G protein kenetli reseptördür.(23) 1998 yılında apelin sığır midesi ekstratından izole edilene kadar APJ reseptör ligandı bilinmediği için orphan – yetim reseptör olarak biliniyordu(24). APJ reseptörü AT1 reseptörüne benzer özellikleri olmasına rağmen angiotensin II tarafından aktive edilmemektedir. Apelin APJ reseptörüne bağlanarak etki eden bir adipokindir. Apelin, 77 aminoasit oluşan pre-protein şeklinde sekrete edilip bölünerek

apelin-13,-16,-17,-19,-36 aktif formalarına dönüşmektedir.(24) Apelin-13 ve apelin-17 daha güçlü etkiler göstermektedir.

2.3.2. Apelin-APJ Sisteminin Vücutta Dağılımı

Apelin ve APJ mesenger RNA(mRNA) yoğun bir şekilde vücut dokularında sentezlenmektedir. Özellikle serebellum, damar endotelyumu, kalp, akciğer ve böbrekte yüksek konsantrasyonda bulunmaktadır. Apelin-APJ sistemi juktakrin, parakrin, otokrin sinyal yolakları üzerinden etki eder. APJ reseptörleri kalpte yüksek konsantrasyonda bulunup miyosit, düz kas hücreleri ve endotelyumdan eksprese edilmektedir.(25) Apelin, APJ reseptörlerine yüksek afinetede bağlanmakta ve kalpte APJ reseptörleri AT1 reseptörleri ile benzer dağılım göstermektedir.

2.3.3. Aterosklerozda Apelin

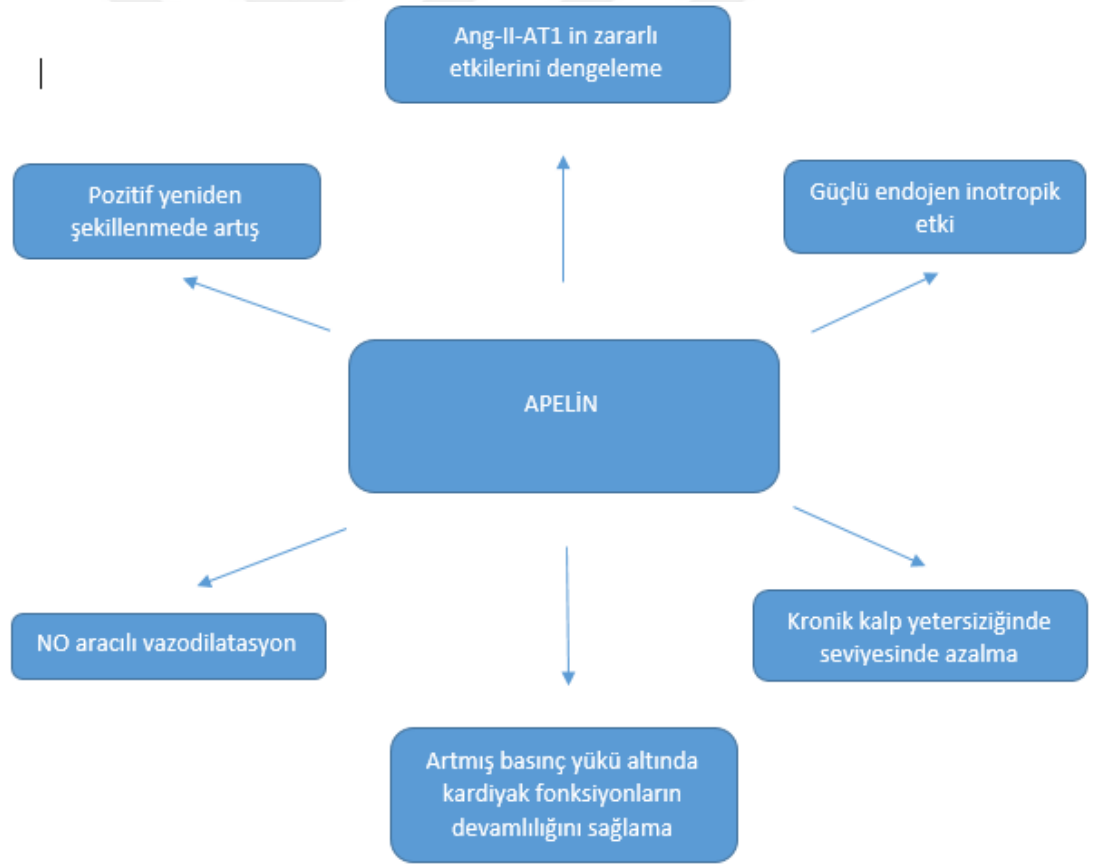
Apelin-APJ sisteminin koroner aterosklerotik plak formasyonu ve endotelyal oksidatif stres modulasyonu üzerine etkisi gösteren az sayıda kanıt vardır. Yüksek kolesterol ile beslenen kolesterol seviyelerinde farklılık olmayan APJ ve ApoE nakavt farelerinde, yalnızca ApoE nakavt farelerine kıyasla aterosklerotik plak yükünde azalma izlenmiştir(26). Aynı zamanda APJ ve ApoE nakavt farelerinde oksidatif stres belirteçlerinde azalma izlenmiştir.

2.3.4. Miyokardial İskemide Apelinin Etkisi

Akut miyokardiyal iskemide apelinin koruyucu etkileri olabilir. İn vitro ve in vivo çalışmalarda periferal ve kardiyak dokuda hipoksiye cevap olarak apelin ve APJ gen expresyonunda artış gösterilmiştir.(27) Deneysel miyokardiyal enfarkt oluşturulan farelerde apelin ve APJ gen expesyonunda artış izlenmiştir.(28) Bu farelerde ekzojen apelin infüzyonu kardiyak kontraktiliteyi artırmıştır bu da endojen apelin üretiminin tüm APJ reseptörlerini aktive etmekte yetersiz kaldığını göstermektedir. Bu nedenle apelin-APJ sistemi miyokardial hasarı sınırlamak için indüklenebilir. Yapılan bir çalışmada apelin-APJ sisteminin reperfüzyon hasar salvaj kinaz (RISK) yolağı üzerine etki ederek reperfüzyon iskemisini sınırladığına dair kanıtlar elde edilmiştir(29).

2.3.5. Kardiyovasküler Sistem Üzerine Etkileri

Apelin-APJ sisteminin kardiyovasküler fizyoloji ve bağlantılı nöroendokrin yolaklarla ilişkisi tam olarak aydınlatılamamıştır. Bununla beraber bu sistemin kardiyak kontaktilite, vasküler tonus ve sıvı dengesi regülasyonunda etkilidir. Fizyolojik deneysel hayvan modellerinde apelinin vasküler tonus regülasyonu üzerine etkisi ile ilgili çelişkili sonuçlar mevcuttur. Ratlarda intavenöz apelin infüzyonu sonucunda kalp hızında değişiklik olmadan sistolik ve diyastolik kan basıncında geçici düşüşler izlenmiştir(30). Cheng X ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada gangliyon blokajı yapılan kemirgenlerde ise hafif taşikardi ile birlikte in vivo venöz ve arteryel dilatasyon gözlemlenmiştir. Bu çalışmalarda apelinin vasodilatör etkisinin nitrik oksit (NO) aracılı mekanizmayla oluştuğu düşünülmektedir(31).



Şekil 4. Apelinin kalp yetersizliğindeki rolü (32)

2.3.5.1. Vasküler Tonus

İn vitro deneyler apelinin hem vasodilatasyon hem de vasokonstriksiyon yapabiliğini vurgulamaktadır. Rat aortalarında apelin aracılı arteryel dilatasyonun nitrik oksit sentaz(NOS)/NO yolağıyla gerçekleştiği gösterilmiştir.(33) Apelin, rat damar düz kaslarında miyozin hafif zincir fosforilasyonunu indüklemekte(34) ve fonksiyonel endotelyum yokluğunda insan safen venlerinde ise vasokonstriksiyona sebep olmaktadır.(35) Bu da apelinin baskın etkisinin NO üretimi aracılığıyla olduğunu göstermektedir. Apelinin vasküler tonus üzerindeki etkisi apelin-APJ ve angiotensin-AT1 arasındaki dinamik ilişkiye bağlı olabilir. Rat portal ven tonusunda apelinin direkt etkisi yoktur, fakat portal ven endoteli olmasına rağmen NO bağımlı mekanizma ile angiotensin II nin vasokonstriksiyon etkisi engellenmiştir.(36) APJ nakavt farelerinde, normal farelere kıyasla kan basıncında bir değişiklik izlenmezken Ang II ye artmış vasopressör yanıt izlenmiştir. Apelin-Ang II arasındaki normal ilişkinin bozulmasının vasküler hastalıkları artırabileceği düşünülmektedir. Yapılan bir çalışmada gönüllü insanlara yapılan apelin infüzyonu sonrası dorsal el ven çapında değişiklik izlenmezken NO aracılı mekanizmayla arteryel vazodilatasyon izlenmiştir (37). Apelinin santral kan basıncı regülasyonundaki etkisi vasküler tonus üzerine etkisinin anlaşılmasını zorlaştırmakta olup apelinin santral etkisi periferal etkisinden daha fazla olabileceği düşünülmektedir.

2.3.5.2. Miyokard Kasılması Üzerine Etkisi

İzole edilmiş intakt hayvan preparatlarında apelinin doz bağımlı güçlü inotropik etkisi vardır(38). Sabit hızda ve volümetrik kasılma sağlanan izole edilmiş rat kalplerinde apelin infüzyonu sonucu pozitif inotropik etki ve sol ventrikül (LV) basıncında artış gözlemlenmiştir(38). Ratlarda ve farelerde in vivo basınç ve volüm ölçümlerinde benzer bulgular görülmüştür. Kronik apelin infüzyonunun normal farelerde ventriküler hipertrofiye neden olmadan kardiyak debiyi artırdığı ekokardiografik olarak gösterilmiştir.(38) Aynı zamanda deneysel enfarkt sonrası oluşan kalp yetersizliğinde apelin infüzyonu sonrası kardiyak kontraktilitede düzelme izlenmiştir(39). Bu da apelini kalp yetersizliği tedavisinde ilgi çekici yapmaktadır. Apelinin inotropik etkileri NOS inhibiyonu, adrenerjik sinyal antagonisması, endotelin

reseptör blokajı ve kardiyak innervasyondan etkilenmez(40). Apelinin miyositte inotropik etkisini miyoflamanların kalsiyum duyarlılığını artırmaktan ziyade hücre içi kalsiyum miktarını artırarak gösterdiği düşünülmektedir.(40) Bu etki iskemik miyokardda daha belirgindir. Apelinin hücre içi kalsiyum miktarını nasıl artırdığı bilinmemektedir.

2.3.5.3. Sıvı Dengesindeki Rolü

Apelinin sıvı dengesi üzerindeki etkisi net değildir. Apelinin antidiüretik hormon (ADH) üzerinde etkisi ile ilgili tartışmalı veriler vardır. Sıvı dengesinde hayati rol oynayan ADH ın üretildiği hipotalamusun supraoptik ve paraventriküler alanlarında APJ-apelin yoğun şekilde sekrete edilmektedir. ADH mRNA sentezi yapılan nöronlarda apelinin bulunması nedeniyle apelinin ADH salınımını inhibe edebileceği düşünülmüştür.(41) Bununla birlikte hayvan çalışmalarında farklı sonuçlar elde edilmiştir. Ratlarda intraserebral apelin infüzyonu sonrası dehidratasyon durumunda su alınımdaki azalmayla beraber dolaşımdaki ADH seviyesinde azalma izlenmiştir. Bununla birlikte apelin- APJ nakavt farelerinde normal farelere göre su alınımda ve üriner elektrolit konsantrasyonunda değişim izlenmemiştir.

2.3.6. Kardiyovasküler Hastalıklarda Apelin-Apj Sistemi

Apelin-APJ sistemine, kalp yetersizliğinde hayati rolü çok iyi bilinen renin-angotensin sisteminin (RAS) etkilerine karşıt etkiler göstermektedir.(42) Apelin-APJ sistemini AT1 reseptör aktivasyonun zararlı etkilerini kompanse etmektedir. Ang I i Ang II ye dönüştüren angiotensin dönüştürücü enzim (ADE) apelin-13 ve apelin-36 ya da etki etmekte olup bu da Ang II ve apelin yolakları arasında dinamik bir ilişkinin olabileceğini düşündürmektedir.(43)

Kronik ventriküler basınç yüküne maruz bırakılan rat miyositlerinde apelin mRNA üretiminde azalma izlenmiştir(40).. İzoproterenol aracılı miyokard hasarı oluşturulan ratlarda ise apelin-APJ gen expresyonu azalmış olup apelin infüzyonu sonrası kardiyak hasar düzelmiştir(44). Hipertansif ratlarda kompanse ventriküler hipertrofi oluşturulduğunda apelin ve APJ mRNA üretimi korunurken ventriküler

yetersizlik geliştikçe üretiminin azaldığı gösterilmiştir(45). İlginç şekilde 24 saat içinde yalnızca Ang II reseptör blokeri ile tedavi edilince apelin-APJ seviyesi tekrar yükselirken, Ang II infüzyonu yapılması apelin ve APJ seviyesini azalmaktadır. Hipertansif ratlarda egzersiz ile miyokard ve vasküler dokuda apelin-APJ artışıyla ve akabinde plasma apelin seviyesindeki artışla hipertansiyonun patolojik sonuçları tersine çevrilmiştir(27). Burdan hareketle RAS inhibisyonunun yararlı etkilerinin apelin -APJ sisteminin aktivasyonu aracılığı ile kısmen olabileceği sonucu çıkmaktadır. Apelin yetersizliği olan farelerde basınç yüküyle beraber zamanla kontraktil disfonksiyon gelişmek olup apelinin basınç yükü altında kardiyak kontraktilitenin devamlılığını sağladığı düşünülmektedir.

2.3.7. Apelinin Bilinmeyenleri

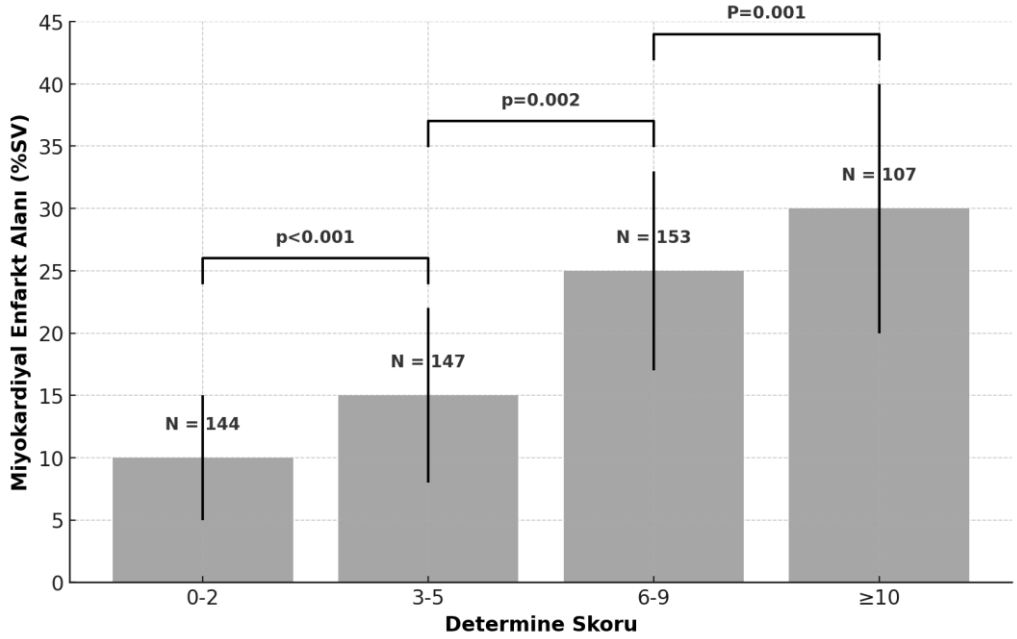
Kardiyovasküler araştırmalarda apelin-APJ sistemininin keşfi heyecan verici bir gelişmedir. Ang-II-AT1 yolağına nasıl bir mekanizmayla etki ettiği tam olarak aydınlatılamasa da apelinin kompansatuvar hipertrofiden semptomatik kalp yetersizliğine geçişte etkisi olduğu bilinmektedir. Mevcut kanıtlar ışığında henüz apelinin tanısal ve prognostik bir belirteç olarak kullanılması mümkün gözükmemektedir. Pozitif LV yeniden şekillenmesi sonrası artışı, vasodilatör ve inotropik etkisi apelinin kalp yetersizliğinde terapotik bir ajan olarak kullanılmasının önünü açmaktadır. Birçok organın endotelyal dokusunda bol miktarda bulunasına rağmen plazma apelin seviyesindeki artışın pozitif LV yeniden şekillenmesi sonrası miyokardiyal üretimindeki artış sonucu mu yoksa santral hemodinamik parametrelerdeki iyileşmeyi takiben periferal üretimindeki artış sonrası mı gerçekleştiği hala bilinmemektedir. Apelinin normal kardiyovasküler fizyoloji ve kardiyovasküler hastalık üzerinde santral ve periferal etkilerinin önemi de belirsizdir. Tam rolü bilinmese de kardiyak elektrofizyoloji üzerinde etkileri olduğu için herhangi bir terapotik uygulanma yapılırken malign ventriküler aritmiler ve kalp blokları açısından dikkat edilmelidir.

Apelin ve APJ reseptörü ile ilgili çok sayıda cevapsız soru bulunmaktadır, bu nedenle apelinin kardiyovasküler hastalıklar ve normal kardiyovasküler fizyoloji üzerindeki rolünü ortaya çıkarmak için ileri araştırmalar gerekmektedir.

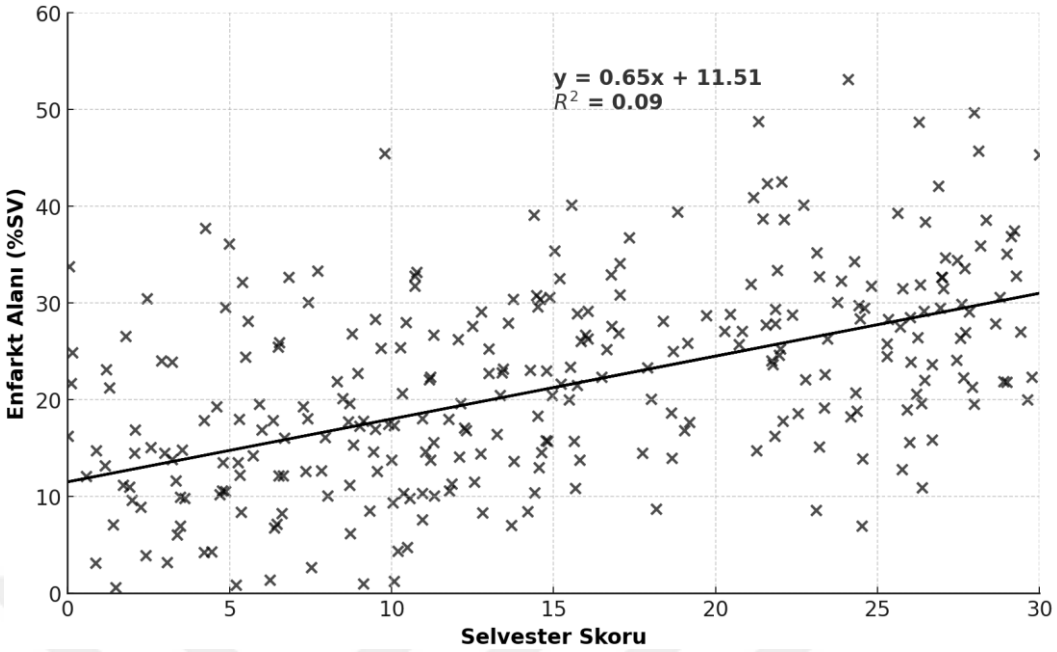
2.4. Enfarkt Alanın Değerlendirilmesinde Elektrokardiyogram

2.4.1. Selvester Skorlama Sistemi

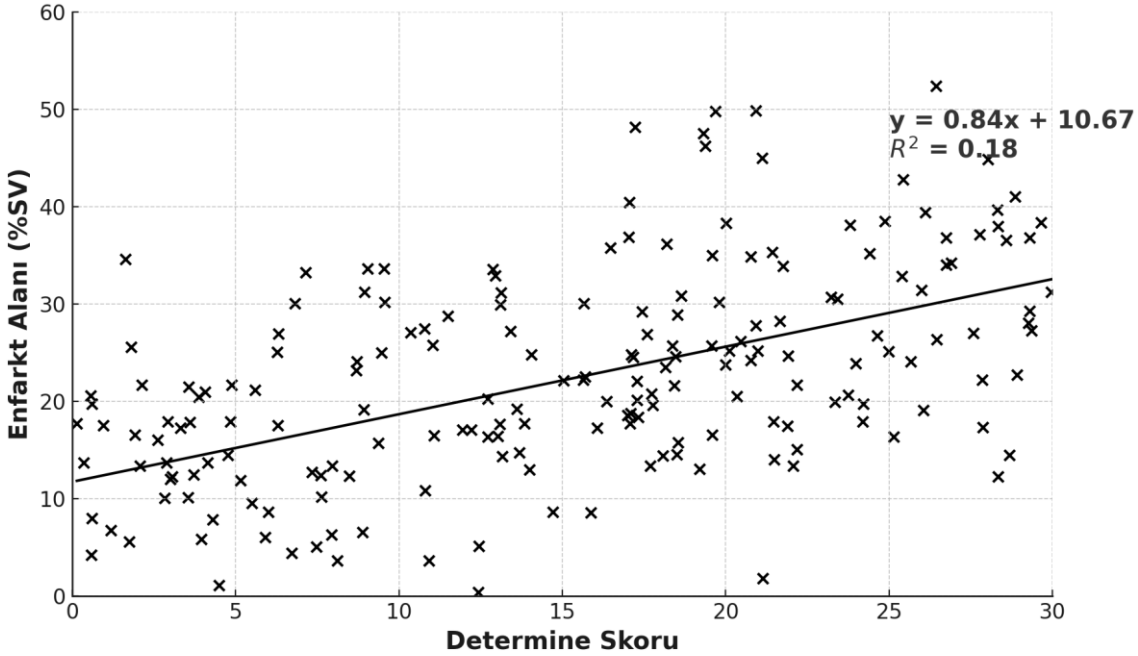
Kardiyak manyetik rezonans (KMR) ME nin tespitinde ve sınıflamasında ve aynı zamanda ME sonrası hastalarda enfarkt alanın ve mikrovasküler obstrüksiyonun tespiti ve sınıflandırmasında altın standarttır(46). Fakat EKG güvenli, ucuz ve kolay ulaşılabilir olduğu için klinik pratikte hastaların değerlendirilmesi ilk basamak tanısal test olarak kullanılmaktadır. Selvester ve arkadaşların tarafından 1985 yılında 12 derivasyonlu EKG kullanılarak enfarkt alanının hesaplanmasında Selvester Skorlama Sistemi geliştirilmiştir(47). Yapılan çalışmalarda Selvester skorlama sistemi ile KMR arasında enfarkt alanı hesaplamasında korelasyon mevcuttur(48, 49). Daha sonra uygulamadaki güçlüklerden dolayı modifiye Selvester Skorlama Sistemi geliştirilmiştir. Modifiye Selvester skorlama sisteminde 12 derivasyonlu EKG 37 kriter ile değerlendirilip enfarkt alanı hesaplanmaktadır. Selvester ve modifiye Selvester skorlama sisteminin kullanılması pratik olmadığı için Lee ve arkadaşları tarafından Determine skoru geliştirilmiştir. Determine skoru enfarkt alanını göstermede Selvester skoru ve KMR ile benzer duyarlılığa sahiptir(50).



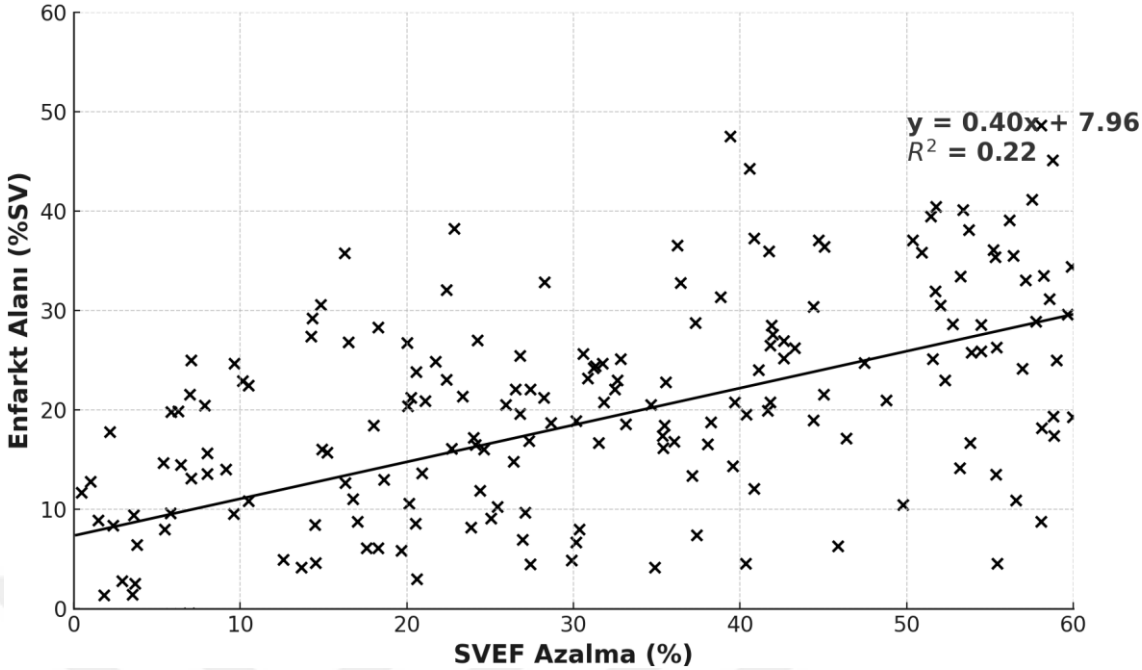
Şekil 5. Miyokardiyal enfarkt alanı determine skoru ilişkisi (50)



Şekil 6. Enfarkt alanı Selvester skoru ilişkisi(50)



Şekil 7. Enfarkt alanı determine skoru ilişkisi(50)

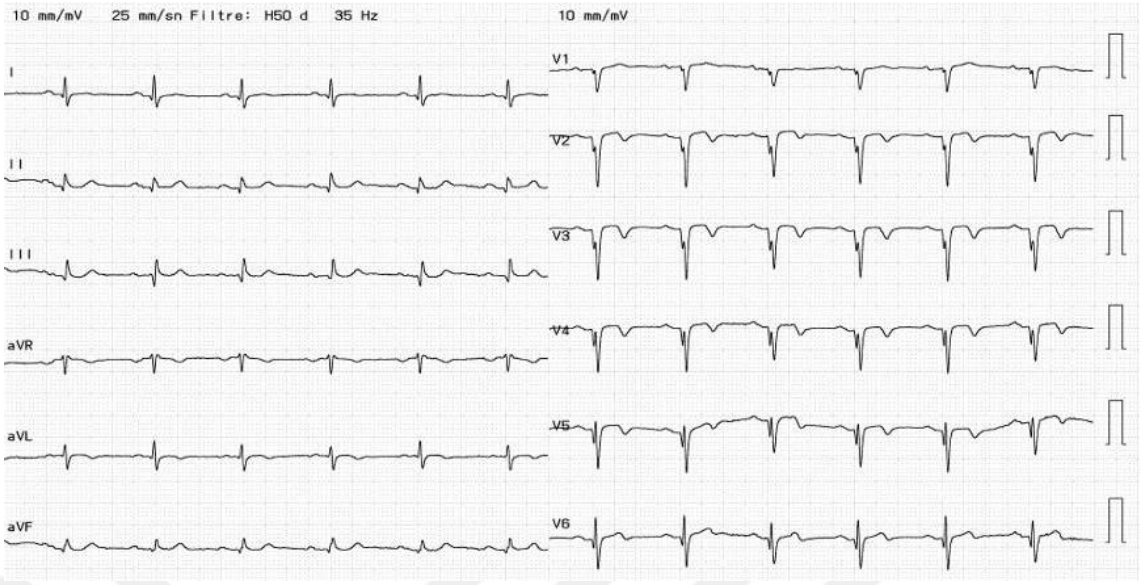


Şekil 8. Enfarkt alanı SVEF azalma ilişkisi(50)

2.4.2. Determine Skoru

Determine skoru 12 derivasyonlu EKG de patolojik Q dalgası, fragmente QRS ve T dalga inversiyonuna bakılarak hesaplanır. Patolojik Q dalgası (QW), Q dalga süresinin 40 msn den fazla olması ve Q/R amplitüd oranının > 0,25 olması veya R dalgasının görülmemesi olarak tanımlanır. Fragmante QRS (FQRS), QRS süresinin <120 msn ve RSR' paterni olması olarak tanımlanır. RSR' paterni, ek R dalgası olması veya S dalgası içerisinde çentik olması veya birden fazla R' olması olarak tanımlanır. T dalga inversiyonu (TWI), T dalgasının 0.1 mV den daha fazla ters dönmüş olmasıdır. Determine skoru aşağıdaki gibi hesaplanır.

Determine skoru = [QW içeren derivasyon sayısı (×2)] + [FQRS içeren derivasyon sayısı] + [TWI içeren derivayon sayısı](50).



Şekil 9. Determine skorunun hesaplanması için hasta örneği

V1-V4 derivasyonları QW, V1-V4 derivasyonları FQRS, V2-V5 ve aVL derivasyonları TWI içermekte olup Determine skoru 17 dir.

3. GEREÇ VE YÖNTEMLER

3.1. Çalışmanın Türü ve Hasta Seçimi

Bu çalışma PPKG Uygulanan STYME Hastalarında Enfarkt Alanı İle Serum IL-10, Apelin Ve Crp Düzeyi Arasındaki İlişki araştırmak için dizayn edilmiştir. Tek merkezli ve prospektif olarak dizayn ettiğimiz çalışmamız, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğinde STYME nedeniyle PPKG yapılmış olan 88 hastadan oluşmaktadır. Çalışmamıza Aralık 2023- Mayıs 2024 yılları arası Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniğine koroner iskemi semptomları başladıktan 6 saat içerisinde STYME tanısı ile başvuran, PPKG yapılan ve çalışmaya katılmayı kabul eden ardışık 18-72 yaş hastalar dahil edilmiştir. Sadece balon anjioplasti yapılan, koroner bypass cerrahisi geçiren, daha önce revasvülarizasyon öyküsü, major kapak hastalığı, kronik karaciğer hastalığı olan, kardiyojenik şok, yüksek dereceli AV blok ile başvuran, bağ doku hastalığı, enflamatuar hastalığı, kanser ve aktif kanaması olan hastalar ve gebeler çalışma dışı bırakılmıştır. İkili antitrombosit tedavi (İATT), statin, ADE inhibitörü, beta bloker, heparin tedavisine kontraendikasyonu ve kontrast allerjisi olan hastalar da çalışma dışı bırakılmıştır.

3.2. Verilerin Hazırlanması ve Tanımlamalar

Hastalar çalışmaya dahil edildikten sonra veriler, hastalarla yüzyüze görüşülerek ve hastane bilgi yönetim sistemi kullanılarak elde edildi. Hastalara ait anamnez (cinsiyet, yaş, sigara, hipertansiyon, diyabetes mellitus, serebrovasküler hastalık öyküsü) fizik muayene bulguları (kalp hızı, kan basıncı, vücut kitle indeksi (VKİ), Killip skoru), EKG ve ekokardiyografik ölçümler, iskemi semptomları başladıktan PPKG yapılıncaya kadar geçen süre hasta başvuru esnasında ve hastanın koroner yoğun bakım ünitesindeki takibi esnasında kaydedildi. Hastalarda serum hs-cTn, NT-proBNP, hsCRP, hemogram, glomerülfiltrasyon hızı (GFH), lipit seviyeleri ölçüldü. Laboratuar bulguları hastane bilgi yönetim sisteminden elde edildi. Başvuru esnasında ve taburculuk öncesi hastalar ekokardiografi (Vivid 7 cihazı (GE Vingmed Ultrasound, Horten, Norveç)) ile değerlendirildi. Hastalara uygulanan ikili antiplatelet, beta bloker, statin, ADE inhibitörü, Glikoprotein IIb/IIIa inhibitörü

tedavileri kayıt altına alındı. Hastaların hospitalize edildikleri süre boyunca gelişen mekanik komplikasyon, SVO, akut stent trombozu kayıt altına alındı. 1ay sonra hastalara telefon ile ulaşılarak kontrole çağrılıp EKG ve ekokardiyografi (EKO) ile değerlendirildi. Enfarkt alanı değerlendirmesi için 1. ayda çekilen EKG kullanılarak Determine skoru hesaplandı. Aynı zamanda taburculuk sonrası revaskülarizasyon ihtiyacı, mekanik komlikasyonlar, iskemik SVO, hemorajik SVO öyküsü olan, kardiyovasküler ölüm gerçekleşen hastalar kayıt altına alındı.

STYME tanısı, angina pektorise eşlik eden ardışık en az iki derivasyonda ST segment yüksekliği ile değerlendirilmiştir. Bu kriterler aşağıdaki gibi belirlenmiştir:

- V2-V3 derivasyonunda:
  - 40 yaş altı erkeklerde ≥ 2.5 mm,
  - 40 yaş ve üzeri erkeklerde ≥ 2 mm,
  - tüm yaşlardaki kadınlarda ≥ 1.5 mm ve/veya
- Diğer derivasyonlarda ≥ 1 mm (sol dal bloğu ya da sol ventriküler hipertrofi yokluğunda).

Ayrıca, V1-V3 derivasyonlarındaki ST segment çökmesine eşlik eden terminal T dalga pozitifliği ve V7-V9 derivasyonlarında 0.5 mm veya üzeri ST segment yükselmesi, posterior ME olarak değerlendirilmiştir.

DM, açlık kan glukozu düzeyi ≥126 mg/dl veya anti diyabetik ilaç kullanımı olarak tanımlandı. Sistolik kan basıncı >140 mmHg ve/veya diastolik kan basıncı >90 mmHg veya antihipertansif ilaç kullanımı hipertansiyon (HT) olarak tanımlandı. GFH hesaplamak için CKD-EPI formülü kullanıldı. Major kardiyak istenmeyen olay (MKİO) hastane yatış sürecinde ve 1 aylık takipte iskemik ve hemorajik SVO, kardiyovasküler ölüm, stent trombozu olarak belirlendi.

3.3. Koroner Angiografi ve Değerlendirme

Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Anabilim Dalı kateter laboratuvarında hastalara PPKG uygulanmıştır. Çalışmaya dahil edilen hastalara antiplatelet ve antikoagülan tedavi olarak başvuru esnasında 300 mg asetilsalisilik asit, ardından 100 mg/gün idame dozu ve 600 mg klopidogrel, ardından 75 mg/gün idame dozu veya 180 mg tikagrelor ve ardından günde iki kez 90 mg idame dozu veya koroner anatomi görüntülendikten sonra 60 mg prasugrel ve ardından 10 mg/gün idame dozu verilmiştir. Ayrıca, unfraksiyone heparin (UFH), aktive edilmiş pıhtılaşma zamanı (ACT)'yi 200 - 250 saniye aralığında tutacak şekilde 70-100 IU/kg intravenöz (i.v.) bolus olarak uygulanmıştır. Operatör tercihine bağlı olarak, absiksimab 0,25 mg/kg intrakoroner bolus ve ardından 0,125 µg/kg/dk, maksimum 10 µg/dk'ya kadar sürekli i.v. infüzyon şeklinde verilmiştir.. Hastalara işlem esnasında uygulanan stentler ilaç salınımlıydı (DES, Boston Promus Premier). Angiografik prosedürden hemen sonra sorumlu lezyon lokasyonu, %50 den fazla daralma olan koroner arter sayısı, prosedür sonrası sorumlu damar miyokard enfarktüsünde tromboliz (TIMI) akım evrelemesi, inotrop desteği kayıt altına alındı.

3.4. IL-10, Apelin 36 ve Diğer Labaratuvar Parametrelerinin Çalışma Protokolü

Hastalardan, iskemi semptomları başladıktan sonraki 6 saat içerisinde, PPKG öncesi ve PPKG sonrası 24 ± 2 saatte olmak üzere venöz kandan etilendiamin tetraasetik asit (EDTA) içeren tüplere kan alınıp, Atatürk Üniversitesi Araştırma Hastanesi Biyokimya Laboratuvarına gönderilerek 1000 devirde 30 dakika santrifüj edilmiştir. Plazma ayrılarak, analize kadar -80 derecede saklanmıştır. Serum örneklerinde IL-10 ve apelin 36 düzeyleri, A.B.T. Laboratory Industry marka (Cat No: ABT3187Hu ve Cat No: ABT2913Hu, Atlas Biotechnology, Ankara, Türkiye) ELISA kiti ile üreticinin önerdiği standart protokole göre Diasorin Etimax marka otomatik ELISA okuyucu cihazında (Diasorin SPA, Saluggia, İtalya) ELISA yöntemi ile analiz edilmiştir. Tüm numuneler çift çalışılarak ortalamaları alınmış ve istatistiksel analiz yapılmıştır. Kitlerin intra ve inter assay CV'leri <%5 olup, bu değerler çalışmalarımızda da gözlemlenmiştir. Kolesterol, trigliserid, HDL-kolesterol, LDL-

kolesterol, kreatinin ve CRP düzeyleri Beckman Coulter AU5800 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) analizöründe fotometrik ve immünotürbidümetrik yöntemlerle ölçülmüştür. hsTroponin düzeyleri ise Beckman Coulter DXI 800 (Beckman Coulter, Brea, CA, USA) hormon analizöründe kemilüminesans yöntemle ölçülmüştür.. Serum NTpro-BNP düzeyleri, Roche Cobas 6000 cihazında (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany) kemilüminesans yöntem ile analiz edilmiştir. Tam kan örnekleri, di-potasyum etilendiamin tetraasetik asit (K2-EDTA) içeren hemogram tüplerine (Becton Dickinson-BD, CA, USA) alınarak, 2 saat içerisinde laboratuvara transfer edilmiş ve analizleri yapılmıştır. Tam kan sayımı analizleri, Sysmex XN-1000 Hematology Analizöründe (Sysmex Corporation, Kobe, Japonya) gerçekleştirilmiştir. Rutin parametrelerin analizinde, laboratuvarda iç kalite kontrol, günlük olarak üretici firmadan ticari olarak sağlanan en az iki seviye kontrol materyali kullanılarak yapılmaktadır. Laboratuvarda gün içi ve günler arası analitik varyasyonlar, Westgard websitesinde kaynak raporlanan within-subject biyolojik varyasyon (CVI)'ların yarısı olacak şekilde uygulanmaktadır.(51)

3.5. İstatistiksel Analiz

İstatistik analizler, SPSS 20.0 (SPSS, Chicago, IL, United States) programı kullanılarak gerçekleştirilmiştir. Parametrelerin normal dağılıma uygunluğu Kolmogrov-Smirnov testi ile değerlendirilmiştir. Normal dağılım gösteren PPKG öncesi ve sonrası değerlerin karşılaştırılmasında bağımlı örneklemlerde T testi (paired T test), normal dağılım göstermeyen değerlerin karşılaştırılmasında ise Kruskal-Wallis testi kullanılmıştır. İkiden fazla grubun değerlerinin karşılaştırmasında Tukey, Bonferoni ve Dunnet's C düzeltmeleri ile ANOVA testi kullanılmıştır. İkili grupların karşılaştırmasında bağımsız örneklemlerde t-testi (independent-testi, Student t testi) uygulanmıştır. Parametreler arasındaki korelasyon, Pearson ve Spearman korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir. Sonuçlar ortalama ± standart sapma (mean ± SS) olarak verilmiştir. Gruplar arasındaki anlamlı farklılık için $p<0.05$ değeri kullanılmıştır

4. BULGULAR

Çalışmaya STYME tanısı konulup PPKG yapılan 88 hasta dahil edildi. 1 hasta hastane içi akut stent trombozu nedeniyle öldü. Hastaların %84,1 (n=74) erkek olup yaş ortalaması 56,04 ± 9,44; %15,9 (n=14) kadın olup yaş ortalaması 63,57±6,84 ve toplam yaş ortalaması 57,31 ± 9,58 yıl olarak bulundu. Hasta popülasyonun % 28,4 ünde hipertansiyon, %25 inde diyabetes mellitus ve %63,2 sigara kullanım öyküsü mevcuttu. Hastaların PPKG öncesi yapılan fizik muayenesinde sistolik kan basıncı ortalaması 141,53 ± 32,13 mmHg, ortalama kalp hızı 83,70 ± 18,50 atım /dk olarak tespit edildi. Hastaların ortalama pik troponin I düzeyi 49272,19 pg/ml (1140-261080), ortalama NT-proBNP düzeyi 2652,97 pg/ml (65-35000), ortalama hsCRP düzeyi 24,75 mg/dl (1,10-304,00) olarak tespit edildi. Detaylı klinik, labaratuvar verileri Tablo 3 te özetlenmiştir.

Tablo 2. Bazal demografik, klinik ve laboratuvar verileri

Parametre	STYME (n = 88)
Yaş	57,31 ± 9,58
Cinsiyet erkek (%)	74 (%84,1)/88
VKİ	28,11 ± 3,67
HT(%)	25 (%28,4)
DM (%)	22 (%25)
Sigara kullanımı(%)	53 (%63,2)
Sistolik kan basıncı (mmHg)	141,53 ± 32,13
Kalp hızı (atım/dk)	83,70 ± 18,50
PPKG öncesi apelin-36 düzeyi (pg/mL)	793,21 ± 99,99
PPKG sonrası apelin-36 düzeyi (pg/mL)	674,19 ± 101,93
PPKG öncesi IL-10 düzeyi (pg/mL)	3,23 ± 1,35
PPKG sonrası IL-10 düzeyi (pg/mL)	4,03 ± 1,05
Δapelin-36 (%)	14 ± 13
GFH (ml/dk)	94,82 ± 18,72
Pik troponin I düzeyi (pg/ml)	49272,19 (1140-261080)
hsCRP (mg/L)	24,75 (1,10-304,00)
NT-proBNP Düzeyi (pg/mL)	2652,97 (65-35000)
T. Kolesterol Düzeyi (mg/dL)	204,25 ± 49,72
Trigliserid Düzeyi (mg/dL)	155,03(25-1646)
LDL Kolesterol Düzeyi (mg/dL)	121,97 ± 37,57
HDL Kolesterol Düzeyi (mg/dL)	41,81 ± 10,19

Tablo 3. (Devamı)

Hemoglobin (g/dL)	15,30 ± 1,90
WBC sayısı (µL)	11,99 ± 3,57
Lenfosit sayısı (µL)	2,41 ± 2,07
Nötrofil sayısı (µL)	9 ± 3,82
Trombosit sayısı (µL)	247 ± 77,07
Nötrofil/lenfosit oranı	5,36 ± 4,22
PPKG öncesi SVEF	41,76 ± 7,23
PPKG den 24 saat sonra SVEF	43,98 ± 8,37
PPKG den 30 gün sonra SVEF	49,37 ± 7,65
Determine skoru	7 (1-31)
Stent trombozu	2 (%2,3)
Hastane içi ölüm	1(%1,1)
ME ilişkili mekanik komplikasyon	1(%1,1)

VKİ: vücut kitle indeksi, PPKG:primer perkütan koroner girişim, HT: hipertansiyon, DM: diyabetes mellitus, hsCRP: yüksek duyarlıklı C- reaktif protein, Δapelin-36 : apelin seviyeleri arasındaki fark SVO: serebrovasküler olay

PPKG öncesi serum apelin-36 düzeyinde (793,21 ± 99,99 pg/ml), PPKG sonrası 24 ± 2. saatte serum apelin-36 düzeyine (674,19 ± 101,93 pg/ml) kıyasla anlamlı azalma izlendi (p<0,001). PPKG öncesi IL-10 düzeyinde (3,23 ± 1,35 pg/mL), PPKG sonrası 24 ± 2. Saatte serum IL-10 düzeyine (4,03 ± 1,05 pg/ml) kıyasla anlamlı artma izlendi (p<0,001). tablo 4.

Tablo 3. PPKG öncesi ve sonrası apelin -36 ve IL-10 seviyelerinin karşılaştırması

Parametre	PPKG öncesi	PPKG sonrası	p değeri
Apelin-36 düzeyi (pg/mL)	793,21 ± 99,99	674,19 ± 101,93	P<0,001
IL-10 düzeyi(pg/mL)	3,23 ± 1,35	4,03 ± 1,05	P<0,001

STYME kliniğinden sorumlu koroner arter %48,9 (n=43) ile en fazla sol inen koroner arter (LAD) olmak üzere onu sağ koroner arter (RCA) % 36,4 (n=32) ve sirfumfleks arter (CX) %14,8 (n=13) takip etti. PPKG sonrası hastaların %1,1(n=1) inde sorumlu koroner arterde TIMI-1 akım, %6,8 (n=6) inde TIMI-2 akım, %92 (n=81) sinde TIMI-3 akım izlendi. PPKG esnasında hastaların %59,1 (n=52) glikoprotein 2b/3a inhibitörü olarak absiksimab tedavisi verildi. 30 günlük takipte hastaların %2,3 (n=2) ünde stent trombozu gelişti ve hiçbir hastada hemorajik veya iskemik SVO

izlenmedi. Tüm hastalara ikili antitrombositer tedavi, statin, ADE inhibitörü, betabloker başlandı. Detaylı angiografik veriler tablo 5 te özetlenmiştir.

Tablo 4. Angiografik veriler

İskemi süresi (dk)	218,64 ± 108,365
Sorumlu koroner arter	
Lad	43 (%48.9)
Cx	13 (%14.8)
Rca	32 (%36.4)
TIMI akım derecesi	
1	1 (%1,1)
2	6 (%6,8)
3	81 (%92)
%50 den fazla daralma olan koroner arter sayısı	
1	50 (56,8)
2	33 (%37,5)
3	5 (%5,7)
İnotrop ihtiyacı olanlar	4 (%4,5)
G2b/3a inhibitörü (%)	52 (%59,1)/88
Killip skoru	
1	73 (%83)
2	13 (%14,8)
3	2 (%2,3)

lad: sol ön inen koroner arter, cx:sirkumfleks korner arter, rca: sağ koroner arter TIMI: miyokard enfarktüsünde tromboliz

Çalışma parametreleri ile enfarkt alanı göstergesi olarak kullanılan determine skoru arasında korelasyon analizi yapıldı. PPKG öncesi ve sonrası serum apelin-36 ile determine skoru arasında korelasyon izlenmemiştir (sırasıyla, r=0,184, p=0,08 ve r=-0,12, p=0,91). Δapelin-36 ile determine skoru arasında da korelasyon izlenmemiştir (r=0,139, p=0,19). PPKG öncesi ve sonrası serum IL-10 düzeyleri ile determine skoru arasında korelasyon izlenmemiştir (sırasıyla, r=0,162, p=0,13 ve r=0,161, p=0,13). ΔIL-10 ile determine skoru arasında da korelasyon izlenmemiştir(r=0,119, p=0,27). Nötrofil/lenfosit oranı ile determine skoru arasında korelasyon izlenmemiştir (r=0,114, p=0,29). hsCRP ve NT-proBNP düzeyleri ile determine skoru arasında zayıf korelasyon izlenirken (sırasıyla, r=0,297, p=0,005 ve r=0,363, p=0,001), pik troponin

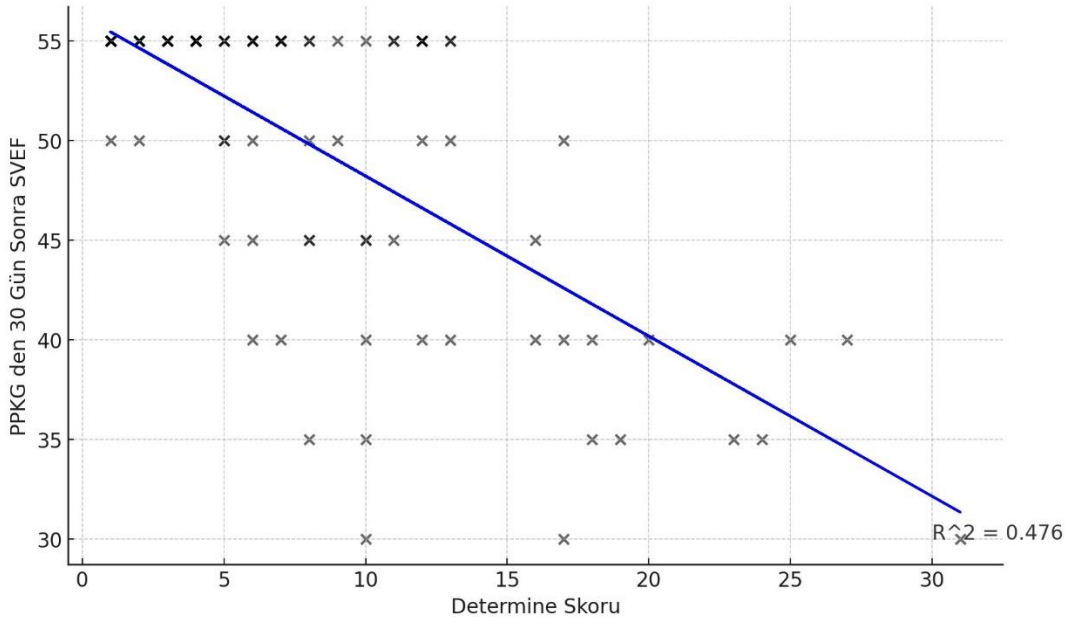
I düzeyleri ile orta düzeyde korelasyon izlenmiştir(r=0,579, p<0,001). PPKG den 30 gün sonra ölçülen SVEF ile determine skoru arasında yüksek düzeyde negatif korelasyon izlenmiştir (r=-0,625, p<0001).

İskemi süresi ile determine skoru arasında korelasyon izlenmemiştir (r=-0,192, p=0,07). %50 den fazla daralma olan koroner arter sayısı ile determine skoru arasında korelasyon izlenmemiştir (r-0,64, p=0,55). Determine skoru ile Killip skoru arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir(p=0651). Nötrofil/lenfosit (N/L) oranı ile TIMI akım evresi arasından anlamlı ilişki izlenmemiştir(0,533)

Tablo 5. Çalışma parameterleri ile determine skoru korelasyon analizi

Parametre	r değeri	p değeri
PPKG öncesi Apelin-36	0,184	0,08
PPKG sonrası Apelin-36	-0,12	0,91
Δapelin-36	0,139	0,19
PPKG öncesi IL-10	0,162	0,13
PPKG sonrası IL-10	0,161	0,13
ΔIL-10	0,119	0,27
hsCRP	0,297	**0,005**
Pik troponin I	0,579	**<0,001**
NT-proBNP	0,363	**0,001**
Nötrofil/lenfosit oranı	0,114	0,29
PPKG öncesi SVEF	-0,605	**<0,001**
PPKG den 24 saat sonra SVEF	-0,580	**<0,001**
PPKG den 30 gün sonra SVEF	-0,625	**<0,001**
İskemi süresi	0,192	0,07
%50 den fazla daralma olan koroner arter sayısı	-0,064	0,55

PPKG: primer perkütan koroner girişim SVEF: sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu hsCRP: yüksek duyarlıklı C reaktif protein NT-proBNP: N terminal pro beyin natriüretik peptid



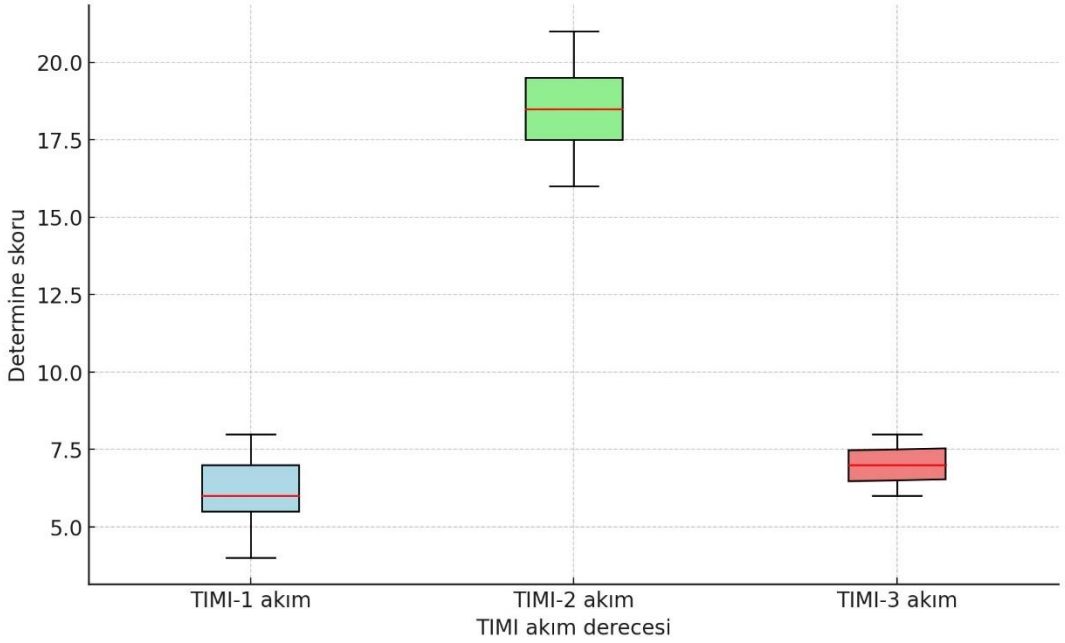
Şekil 10. SVEF ile determine skoru arasındaki ilişki

PPKG öncesi serum apelin-36 ve IL-10 düzeyleri ile prognostik belirteçler arasında korelasyon izlenmemiştir.(Tablo 7)

Tablo 6. PPKG öncesi apelin-36 ve IL-10 ile prognostik belirteçler arasındaki korelasyon analizi

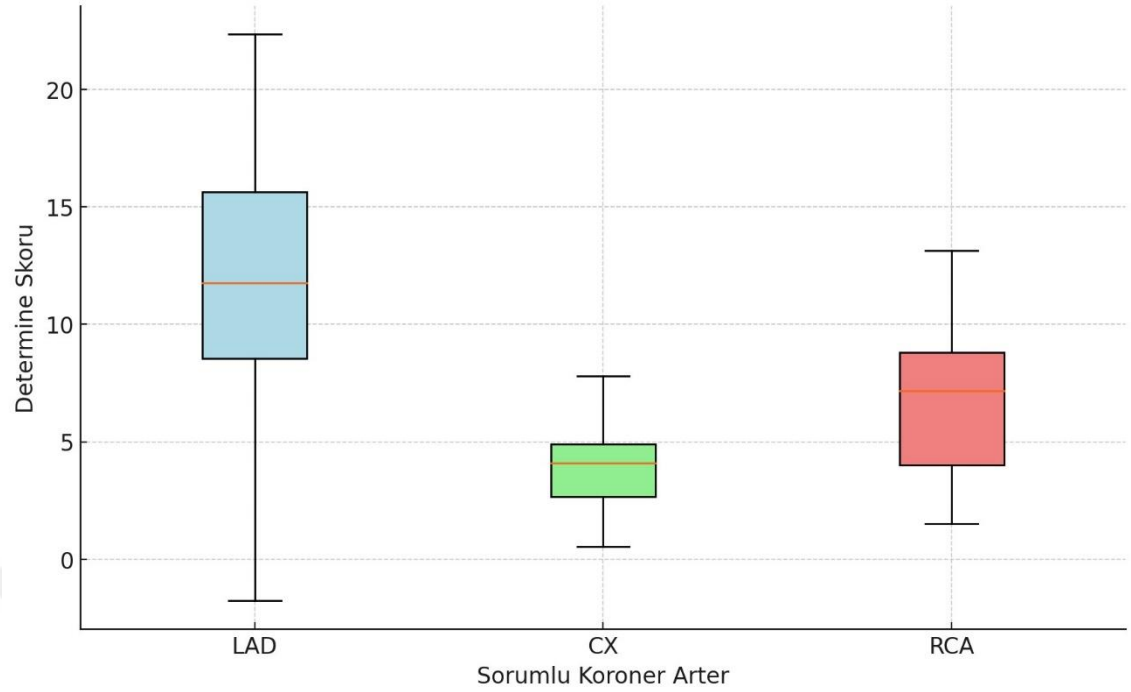
	PPKG öncesi apelin-36		PPKG öncesi IL-10	
Parametre	r değeri	p değeri	r değeri	p değeri
hsCRP	-0,036	0,73	-0,053	0,62
Pik troponin I	0,047	0,66	0,029	0,78
NT-proBNP	0,034	0,75	-0,010	0,92
PPKG öncesi SVEF	-0,164	0,12	-0,091	0,39
PPKG den 30 gün sonra SVEF	-0,167	0,12	-0,141	0,19
Nötrofil/lenfosit	0,164	0,12	0,016	0,88

Sorumlu koronerdeki PPKG sonrası TIMI-3 akım izlenen hastaların TIMI-2 akım izlenen hastalara göre determine skoru anlamlı düşük izlenmiştir. (p=0,04). Killip skoru ile determine skoru arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır (p=0,686)



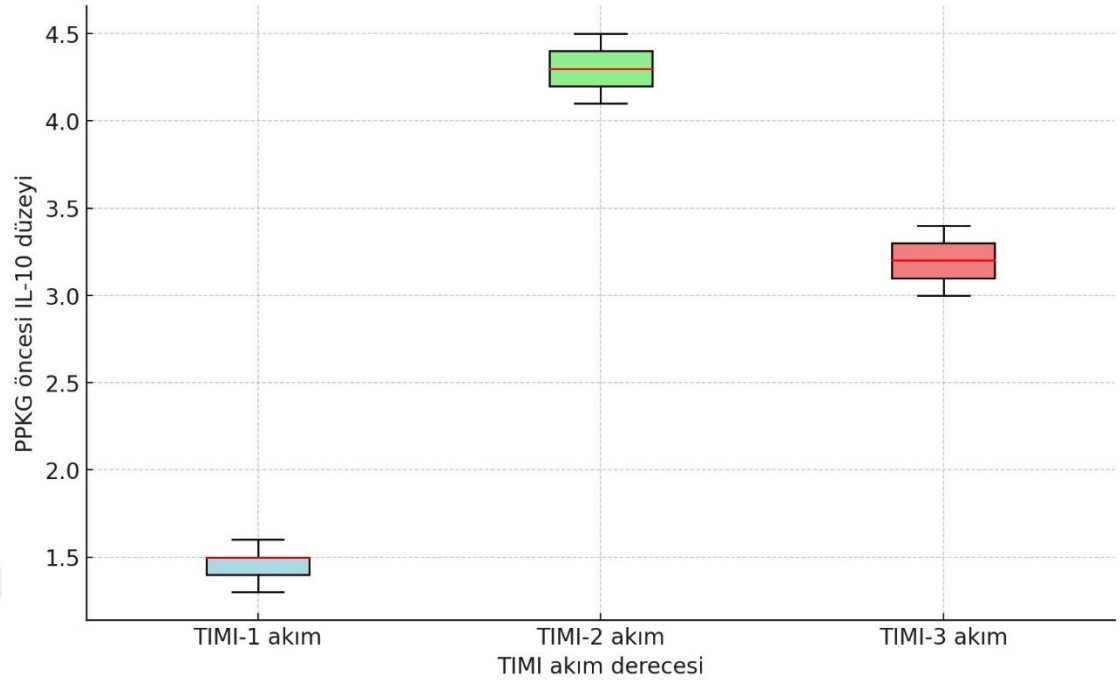
Şekil 11. Determine skoru TIMI akım evre ilişkisi

Sorumlu koroner arter ile determine skoru arasında anlamlı fark vardır(H(2)=18,226, p<0,001). Sorumlu koronerin lad olduğu hastalarda determine skoru sorumlu koronerin cx ve rca olduğu hastalara göre anlamlı olarak daha yüksektir (sırasıyla p=0,001 ve p=0,005)



Şekil 12. Sorumlu koroner arter determine skoru ortanca değerleri

TIMI-3 akım izlenen hastaların PPKG öncesi serum IL-10 seviyesi(4,31±0,96 pg/ml) TIMI-2 akım izlenen hastaların PPKG öncesi serum IL-10 seviyesinden (3,17 ± 1,34 pg/ml) daha düşük bulunmuştur(p=0,044)PPKG öncesi serum apelin-36 seviyesi ile TIMI akım evresi arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir(p=0,543)



Şekil 13. PPKG öncesi serum IL-10 düzeyi ve TIMI akım evre ilişkisi

PPKG öncesi serum apelin-36 ve IL-10 düzeyleri ile PPKG öncesi SVEF arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir. (sırasıyla p=0,39 ve p=0,12). PPKG öncesi serum apelin-36 ve IL-10 düzeyleri ile PPKG den 30 gün SVEF arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir.(p=0,19 ve p=0,12)

N/L oranı ile hsCRP ve TIMI akım evresi arasında anlamlı ilişki izlenmemiştir(sırasıyla, p=0,37 ve p0,22). 30 günlükte 2 hastamızda stent trombozu, 1 hastamızda mekanik komplikasyon gelişmiş olup MKİO oranı %3,4 olarak tespit edilmiştir.

5. TARTIŞMA

Biz bu çalışmamızda STYME hastalarında enfarkt alanı ile serum apelin-36, IL-10 ve hsCRP arasındaki ilişkiyi araştırdık ve hastalarımızı 30 gün takip ettik. Bu çalışmayla literatürde ilk kez revaskülarizasyon öncesi ve sonrası serum apelin-36 ve IL-10 seviyeleri ile enfarkt alanı arasındaki ilişki araştırıldı. Girişimsel ve farmakolojik tedavi başlamadan önce de hastalarımızda serum apelin-36 ve IL-10 seviyelerini ölçtük. Daha önceki çalışmalardan bilindiği üzere apelin miyokardiyal reperfüzyon hasarı kaynaklı oksidatif stresi sınırlamada önemli bir role sahiptir. Rokinen ve arkadaşları ilk kez miyokardiyal hasar kaynaklı hipoksinin HIF-1 aracılığıyla apelin gen ekspresyonu ve sekresyonunu artırdığını göstermiştir. Apelin ekspresyonu miyokard enfarktüsünü takiben 24 saat içinde artmakta ve devam eden haftalarda artışı devam etmektedir(52). Zeng ve arkadaşları apelinin reperfüzyon kaynaklı oksidatif hasarı reaktif oksijen radikallerinin salınımını azaltarak ve süperoksit dismutaz sekresyonunu artırarak hafiflettiğini göstermiştir(53). Dahası ratlarda eksojen apelin-13 infüzyonu iskemi sonrası enfarkt alanını sınırlamıştır(54). Çalışmamızda PPKG sonrası serum apelin-36 seviyesinde anlamlı azalma izlenmiştir. Bu azalma miyokardiyal iskemi ve hipoksiye ikincil apelin-APJ gen ekspresyonu artışına bağlı miyokardiyum başta olmak üzere iskelet sistemi, pulmoner dolaşım ve endotel hücrelerinde apelin-APJ sisteminin upregülasyonu sonrası apelinin hızlı bir şekilde APJ resptörleri tarafından tüketilmesinden kaynaklanıyor olabilir(27, 28, 52). Eğer hastalar revaskülarize edilmemiş olsaydı genişleyen enfarkt alanı nedeniyle, daha fazla azalan kardiyak atım hacmi RAS sistemi daha güçlü uyaracak ve onun etkilerini antagonize etmek için apelin hızlı ve fazlaca tüketileceğinden dolayı apelin seviyesinde daha fazla bir azalma söz konusu olacaktı. Akut dönemden sonra ilerleyen haftalarda azalan kardiyak kontraktilite artırmak ve RAS ın etkilerini antagonize etmek için pozitif inotrop etkisi olan apelinin seviyesi artmaktadır(28, 37, 55-57). Kuklinska ve arkadaşlarının STMYE hasta grubu ile yaptığı çalışmada bizim çalışmamıza benzer şekilde PPKG öncesi ve PPKG sonrası 5. günde bakılan apelin-36 seviyeleri arasında anlamlı azalma izlenmiştir(58). Weir ve arkadaşlarının AME tanılı hasta ve kontrol grubu ile yaptığı çalışmada başvurudan ortalama 46 saat sonra ve 24. Haftada serum apelin-12 seviyelerine bakılmış ve kontrol grubu hastalarına kıyasla AME sonrası

hastalarda serum apelin-12 seviyesi düşük seyrederken 24. haftada apelin düzeylerinde bazal seviyesine kıyasla artma izlenmiş olup kontrol grubuna kıyasla hala düşük izlenmiştir(57). AME öncesi serum apelin seviyeleri ölçülemeyeceği için apelin seviyesinin yükselip sonra mı düştüğü anlaşılamamaktadır. AME sonrası kaçıncı günden sonra apelin seviyesinin yükselmeye başladığı da bilinmemektedir.

Yapılan çalışmalarda IL-10 un makrofaj fonksiyonlarını baskıladığı, pro-enflamatuvar sitokinlerin üretimini inhibe ettiği ve aterosklerotik plak formasyonunda ve plak kararlılığında koruyucu rolü olduğu gösterilmiştir(59, 60). Bizim çalışmamızda PPKG sonrası serum IL-10 seviyelerinde anlamlı artma izlendi. Bu durum STYME den hemen sonra akut ve aşırı reaktif inflamatuvar proçesleri baskılamak için serum IL-10 seviyesinin hızlı artışından kaynaklanmaktadır(21, 61). Eğer hastalar revaskülarize edilmiş olmasaydı daha geniş bir alanda miyokardiyal iskemi ve inflamasyon olacağı için IL-10 seviyesi daha fazla yükselecekti. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Heeschen ve arkadaşlarının AKS tanılı hastalarla yaptığı çalışmada başvuru anındaki serum IL-10 seviyesi taburculukta (7.2±4.5. günde) anlamlı şekilde azalmıştır ve bu çalışmada taburculuk öncesi serum IL-10 ölçümü bizim ölçümümüzden daha geç yapılmıştır(62). Muhtemelen serum IL-10 seviyesi önce artma gösterip sonrası azalma göstermektedir fakat sürekli serum IL-10 seviyesi takip edilemediği için bilinememektedir.

Çalışmamızda enfarkt alanının değerlendirilmesinde Determine skorunu kullandık. KMR enfarkt alanının hesaplanmasında altın standart olmasına karşın determine skorunu enfarkt alanının hesaplanmasında KMR ye göre benzer duyarlılığa sahip ve maliyet etkin olduğu için tercih ettik(50, 63). Tiller ve arkdaşlarının STYME tanılı hastalarla yaptığı çalışmada enfarkt sonrası 2-6. günde çekilen EKG ile determine skoru ve 2-5. Günde çekilen KMR ile enfarkt alanı hesaplanmıştır(63). Biz ise determine skorunun PPKG sonrası 30. günde hesapladık. Determine skoru ile PPKG öncesi serum apelin-36 ve IL-10 düzeyleri ile PPKG sonrası serum apelin-36 ve IL-10 düzeyleri arasında ilişki bulunamadı. .PPKG öncesi ve sonrası serum apelin-36 ve IL-10 düzey değişimleri ile de determine skoru arasında bir korelasyon izlenmedi. Deneysel çalışmalarda apelinin normal ve iskemi miyositlerde sarkomerik kısalmayı ve miyokardiyal kontraktiliteyi artırdığı gösterilmiştir(55, 56). Apelin

nakavt farelerde ise zamanla LV disfonksiyonu gelişmiştir(64). Çalışmamızda IL-10 ve apelin seviyeleri ile determine skoru arasında anlamlı ilişki bulunmamasının nedeni güçlü RAS blokajı yapan farmakoljik tedavi nedeniyle negatif LV şekillenmesi olan hasta sayısının az olması olabilir. Benzer şekilde infarkt alanını hesaplamak için KMR kullanan Robin A.P. Weir ve arkadaşları da serum apelin seviyesi ile enfarkt alanı arasında bir korelasyon gösterememiştir(57).

PPKG öncesi SVEF, PPKG den 24 saat sonra SVEF ve PPKG den 30 gün sonra SVEF ile determine skoru arasında yüksek düzeyde negatif ilişki bulunmuştur. SVEF si düşük hastaların determine skorları daha yüksek bulunmuştur. Bu da benzer çalışmalarla uyumlu olacak şekilde determine skorunun enfarkt alanı göstermede ne kadar güçlü olduğunu göstermektedir(50, 63).

Prognostik biyobelirteçler olan hsCRP, troponin I , NT-proBNP seviyeleri yüksek olan hastalarda determine skoru yüksek izlenirken benzer ilişki prognostik biyobelirteçler ile serum apelin-36 ve IL-10 seviyeri arasında izlenmemiştir. Bu noktada literatürde çelişkili veriler mevcuttur. Roselló ve arkadaşlarının STYME tanılı hastaları 6 ay takip ettiği çalışmada apelin-12 seviyeleri yüksek hastaların BNP, troponin I seviyeleri de yüksek izlenmiş olup artmış mortalite ile ilişkili bulunmuştur(65). Yang ve arkdaşlarının STYME tanılı hastaları 30 ay süre ile takip ettiği çalışmada ise düşük apelin-12 seviyesi, yüksek troponin I seviyeleri ve kardiyovasküler kardiyovasküler kaynaklı ölüm, tekrarlayan ME, kardiyojenik şoktan oluşan MKİO yüksekliği ile ilişkili bulunmuştur(66). Liu ve arkadaşlarının STYME tanılı hastaları 12 süreyle takip ettiği çalışmada serum apelin-12 seviyeleri düşük hastaların troponin I ve hsCRP seviyeleri ve MKİO oranı anlamlı şekilde yüksek bulunmuştur(67). Cavusoglu ve arkadaşlarının AKS tanılı hastaları 5 yıl süreyle takip ettiği çalışmada serum IL-10 yüksekliği ile troponin I ve NT-proBNP arasında anlamlı ilişki bulunmazken hsCRP yüksekliği ile anlamlı ilişki bulunmuştur, aynı zamanda yüksek IL-10 seviyesi, artmış MKİO ile ilişkili bulunmuştur(68). AKS tanılı hastaların daha kısa süre takip edildiği çalışmalarda ise IL-10 seviyesi yüksek hastalarda daha az MKİO görülmüştür(62, 69). Çalışmamızda 30 günlük takipte MKİO sayısı çok az olduğu için apelin-36 ve IL-10 seviyeleri ile karşılaştırılamamıştır

PPKG sonrası sorumlu koroner arterde TIMI-3 akım izlenen hastaların determine skoru TIMI-2 akım izlenen hastalara kıyasla belirgin düşük hesaplandı. Bu da TIMI akım evresi daha yüksek olan hastaların enfarkt alanın daha küçük olduğunu göstermektedir.

PPKG öncesi IL-10 düzeyi, PPKG sonrası sorumlu koroner arterde TIMI-3 akım izlenen hastalarda düşük seyrederken, TIMI-2 akım izlenen hastalarda belirgin yüksek seyretmiş olup PPKG öncesi apelin-36 düzeyi ile TIMI akım evresi arasında anlamlı ilişki gösterilememiştir. Bizim çalışmamızdan farklı olarak Mustafa Topuz ve arkadaşlarının STYME tanılı hastalarda apelin-12 ve TIMI akım evresi ilişkisini araştırdığı çalışmada serum apelin-12 düzeyinin yüksek olduğu hastalarda TIMI akım evresi daha yüksek tespit edilmiştir. Bizim çalışmamızda TIMI akım evresi düşük olan hasta oranı az iken Topuz ve arkadaşlarının çalışmasında TIMI akım evresi düşük olan hasta oranı daha fazladır. (70). Bu muhtemelen gelişen revaskülarizasyon tekniklerinden kaynaklanmaktadır.

Yüksek N/L oranının PPKG sonrası düşük TIMI akım evresi ve uzun dönem artmış mortalite ile ilişkili olduğu daha önce yapılan çalışmalarda bilinmektedir(71). Çalışmamızda nötrofil/lenfosit oranı ile TIMI akım evresi ve determine skoru arasında anlamlı ilişki bulunamamıştır. Topuz ve arkadaşlarının çalışmasında nötrofil/lenfosit oranı ile serum hsCRP düzeyi yüksek hastalarda TIMI akım evresi daha düşük izlenmiştir (70). Bu muhtemelen çalışma grubumuzun küçük olmasından kaynaklanmaktadır.

Çalışmamızın en önemli kısıtlılığı PPKG sonrası uzun dönem apelin -36 ve IL-10 seviyelerinin monitörize edilememesiydi. Bizim çalışmamızda benzer çalışmalara kıyasla hasta popülasyonumuz daha azdı.

6. SONUÇ

PPKG öncesi ve sonrası serum apelin-36 ve IL-10 seviyerleri ile determine skoru arasında bir ilişki bulunamamıştır. Determine skoru enfarkt alanını gösteremede SVEF ile benzer duyarlılığa sahiptir. Miyokard enfarktüsü sonrası enfarkt alanının değerlendirilmesinde KMR her ne kadar altın standart olsa da enfarkt alanını değerlendirmek için determine skoru da kullanıabilir. Enfarkt alanı geniş olan hastalarda prognostik biyobelirteçler olan troponin I, NT-proBNP seviyeleri yüksek seyretmektedir.

KAYNAKÇA

1. Organization WH. The top 10 causes of death: WHO; 2020 [Available from: https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death.
2. Kurumu Tİ. Ölüm ve Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2022: TÜİK; 2023 [Available from: https://data.tuik.gov.tr/Bulten/Index?p=Olum-ve-Olum-Nedeni-Istatistikleri-2022-49679#:~:text=%C3%96l%C3%BCm%20say%C4%B1s%C4%B1%202022%20y%C4%B1l%C4%B1nda%20504,%2C4'%C3%BCn%C3%BC%20kad%C4%B1nlar%20olu%C5%9Fturdu.
3. Onat A, Can G, Yüksel H. TEKHARF 2017, Tıp Dünyasının Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük. İstanbul: Logos Tıp Yayıncılık; 2017. 24-6 p.
4. Libby P. The changing landscape of atherosclerosis. Nature. 2021;592(7855):524-33.
5. Mannarino E, Pirro M. Endothelial injury and repair: a novel theory for atherosclerosis. Angiology. 2008;59(2 Suppl):69s-72s.
6. Alissa EM, Ferns GA. Heavy metal poisoning and cardiovascular disease. J Toxicol. 2011;2011:870125.
7. Jebari-Benslaiman S, Galicia-García U, Larrea-Sebal A, Olaetxea JR, Alloza I, Vandenbroeck K, et al. Pathophysiology of Atherosclerosis. Int J Mol Sci. 2022;23(6).
8. Diamantis E, Kyriakos G, Quiles-Sanchez LV, Farmaki P, Troupis T. The Anti-Inflammatory Effects of Statins on Coronary Artery Disease: An Updated Review of the Literature. Curr Cardiol Rev. 2017;13(3):209-16.
9. Niu Y, Bai N, Ma Y, Zhong PY, Shang YS, Wang ZL. Safety and efficacy of anti-inflammatory therapy in patients with coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. BMC Cardiovasc Disord. 2022;22(1):84.
10. Ali M, Girgis S, Hassan A, Rudick S, Becker RC. Inflammation and coronary artery disease: from pathophysiology to Canakinumab Anti-Inflammatory Thrombosis Outcomes Study (CANTOS). Coron Artery Dis. 2018;29(5):429-37.
11. Ridker PM, MacFadyen JG, Everett BM, Libby P, Thuren T, Glynn RJ. Relationship of C-reactive protein reduction to cardiovascular event reduction

following treatment with canakinumab: a secondary analysis from the CANTOS randomised controlled trial. Lancet. 2018;391(10118):319-28.

12. van der Valk FM, Kroon J, Potters WV, Thurlings RM, Bennink RJ, Verberne HJ, et al. In vivo imaging of enhanced leukocyte accumulation in atherosclerotic lesions in humans. J Am Coll Cardiol. 2014;64(10):1019-29.
13. Luan Z, Chase AJ, Newby AC. Statins inhibit secretion of metalloproteinases-1, -2, -3, and -9 from vascular smooth muscle cells and macrophages. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2003;23(5):769-75.
14. Rodríguez C, Alcudia JF, Martínez-González J, Guadall A, Raposo B, Sánchez-Gómez S, et al. Statins normalize vascular lysyl oxidase down-regulation induced by proatherogenic risk factors. Cardiovascular Research. 2009;83(3):595-603.
15. Kolte D, Libby P, Jang IK. New Insights Into Plaque Erosion as a Mechanism of Acute Coronary Syndromes. Jama. 2021;325(11):1043-4.
16. Pasterkamp G, den Ruijter HM, Libby P. Temporal shifts in clinical presentation and underlying mechanisms of atherosclerotic disease. Nat Rev Cardiol. 2017;14(1):21-9.
17. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). Eur Heart J. 2019;40(3):237-69.
18. Kotenko SV. The family of IL-10-related cytokines and their receptors: related, but to what extent? Cytokine Growth Factor Rev. 2002;13(3):223-40.
19. Ouyang W, Rutz S, Crellin NK, Valdez PA, Hymowitz SG. Regulation and functions of the IL-10 family of cytokines in inflammation and disease. Annu Rev Immunol. 2011;29:71-109.
20. Frangogiannis NG. The immune system and cardiac repair. Pharmacol Res. 2008;58(2):88-111.
21. Yang Z, Zingarelli B, Szabó C. Crucial role of endogenous interleukin-10 production in myocardial ischemia/reperfusion injury. Circulation. 2000;101(9):1019-26.
22. Verma SK, Krishnamurthy P, Barefield D, Singh N, Gupta R, Lambers E, et al. Interleukin-10 treatment attenuates pressure overload-induced hypertrophic remodeling and improves heart function via signal transducers and activators of

transcription 3-dependent inhibition of nuclear factor-κB. Circulation. 2012;126(4):418-29.

23. O'Dowd BF, Heiber M, Chan A, Heng HH, Tsui LC, Kennedy JL, et al. A human gene that shows identity with the gene encoding the angiotensin receptor is located on chromosome 11. Gene. 1993;136(1-2):355-60.
24. Tatemoto K, Hosoya M, Habata Y, Fujii R, Kakegawa T, Zou MX, et al. Isolation and characterization of a novel endogenous peptide ligand for the human APJ receptor. Biochem Biophys Res Commun. 1998;251(2):471-6.
25. Kleinz MJ, Skepper JN, Davenport AP. Immunocytochemical localisation of the apelin receptor, APJ, to human cardiomyocytes, vascular smooth muscle and endothelial cells. Regul Pept. 2005;126(3):233-40.
26. Hashimoto T, Kihara M, Imai N, Yoshida S, Shimoyamada H, Yasuzaki H, et al. Requirement of apelin-apelin receptor system for oxidative stress-linked atherosclerosis. Am J Pathol. 2007;171(5):1705-12.
27. Zhang J, Ren CX, Qi YF, Lou LX, Chen L, Zhang LK, et al. Exercise training promotes expression of apelin and APJ of cardiovascular tissues in spontaneously hypertensive rats. Life Sci. 2006;79(12):1153-9.
28. Atluri P, Morine KJ, Liao GP, Panlilio CM, Berry MF, Hsu VM, et al. Ischemic heart failure enhances endogenous myocardial apelin and APJ receptor expression. Cell Mol Biol Lett. 2007;12(1):127-38.
29. Smith CC, Mocanu MM, Bowen J, Wynne AM, Simpkin JC, Dixon RA, et al. Temporal changes in myocardial salvage kinases during reperfusion following ischemia: studies involving the cardioprotective adipocytokine apelin. Cardiovasc Drugs Ther. 2007;21(6):409-14.
30. Tatemoto K, Takayama K, Zou MX, Kumaki I, Zhang W, Kumano K, et al. The novel peptide apelin lowers blood pressure via a nitric oxide-dependent mechanism. Regul Pept. 2001;99(2-3):87-92.
31. Cheng X, Cheng XS, Pang CC. Venous dilator effect of apelin, an endogenous peptide ligand for the orphan APJ receptor, in conscious rats. Eur J Pharmacol. 2003;470(3):171-5.
32. Chandrasekaran B, Dar O, McDonagh T. The role of apelin in cardiovascular function and heart failure. Eur J Heart Fail. 2008;10(8):725-32.

33. Jia YX, Lu ZF, Zhang J, Pan CS, Yang JH, Zhao J, et al. Apelin activates L-arginine/nitric oxide synthase/nitric oxide pathway in rat aortas. Peptides. 2007;28(10):2023-9.
34. Hashimoto T, Kihara M, Ishida J, Imai N, Yoshida S, Toya Y, et al. Apelin stimulates myosin light chain phosphorylation in vascular smooth muscle cells. Arterioscler Thromb Vasc Biol. 2006;26(6):1267-72.
35. Katugampola SD, Maguire JJ, Kuc RE, Wiley KE, Davenport AP. Discovery of recently adopted orphan receptors for apelin, urotensin II, and ghrelin identified using novel radioligands and functional role in the human cardiovascular system. Can J Physiol Pharmacol. 2002;80(5):369-74.
36. Gurzu B, Petrescu BC, Costuleanu M, Petrescu G. Interactions between apelin and angiotensin II on rat portal vein. J Renin Angiotensin Aldosterone Syst. 2006;7(4):212-6.
37. Japp AG, Cruden NL, Amer DA, Li VK, Goudie EB, Johnston NR, et al. Vascular effects of apelin in vivo in man. J Am Coll Cardiol. 2008;52(11):908-13.
38. Ashley EA, Powers J, Chen M, Kundu R, Finsterbach T, Caffarelli A, et al. The endogenous peptide apelin potently improves cardiac contractility and reduces cardiac loading in vivo. Cardiovasc Res. 2005;65(1):73-82.
39. Berry MF, Pirolli TJ, Jayasankar V, Burdick J, Morine KJ, Gardner TJ, et al. Apelin has in vivo inotropic effects on normal and failing hearts. Circulation. 2004;110(11 Suppl 1):Ii187-93.
40. Szokodi I, Tavi P, Földes G, Voutilainen-Myllylä S, Ilves M, Tokola H, et al. Apelin, the novel endogenous ligand of the orphan receptor APJ, regulates cardiac contractility. Circ Res. 2002;91(5):434-40.
41. De Mota N, Reaux-Le Goazigo A, El Messari S, Chartrel N, Roesch D, Dujardin C, et al. Apelin, a potent diuretic neuropeptide counteracting vasopressin actions through inhibition of vasopressin neuron activity and vasopressin release. Proc Natl Acad Sci U S A. 2004;101(28):10464-9.
42. Kim S, Iwao H. Molecular and cellular mechanisms of angiotensin II-mediated cardiovascular and renal diseases. Pharmacol Rev. 2000;52(1):11-34.

43. Vickers C, Hales P, Kaushik V, Dick L, Gavin J, Tang J, et al. Hydrolysis of biological peptides by human angiotensin-converting enzyme-related carboxypeptidase. J Biol Chem. 2002;277(17):14838-43.
44. Jia YX, Pan CS, Zhang J, Geng B, Zhao J, Gerns H, et al. Apelin protects myocardial injury induced by isoproterenol in rats. Regul Pept. 2006;133(1-3):147-54.
45. Iwanaga Y, Kihara Y, Takenaka H, Kita T. Down-regulation of cardiac apelin system in hypertrophied and failing hearts: Possible role of angiotensin II-angiotensin type 1 receptor system. J Mol Cell Cardiol. 2006;41(5):798-806.
46. Ibanez B, Aletras AH, Arai AE, Arheden H, Bax J, Berry C, et al. Cardiac MRI Endpoints in Myocardial Infarction Experimental and Clinical Trials: JACC Scientific Expert Panel. J Am Coll Cardiol. 2019;74(2):238-56.
47. Selvester RH, Wagner GS, Hindman NB. The Selvester QRS scoring system for estimating myocardial infarct size. The development and application of the system. Arch Intern Med. 1985;145(10):1877-81.
48. Geerse DA, Wu KC, Gorgels AP, Zimmet J, Wagner GS, Miller JM. Comparison between contrast-enhanced magnetic resonance imaging and Selvester QRS scoring system in estimating changes in infarct size between the acute and chronic phases of myocardial infarction. Ann Noninvasive Electrocardiol. 2009;14(4):360-5.
49. Bang LE, Ripa RS, Grande P, Kastrup J, Clemmensen PM, Wagner GS. Comparison of infarct size changes with delayed contrast-enhanced magnetic resonance imaging and electrocardiogram QRS scoring during the 6 months after acutely reperfused myocardial infarction. J Electrocardiol. 2008;41(6):609-13.
50. Lee DC, Albert CM, Narula D, Kadish AH, Panicker GK, Wu E, et al. Estimating Myocardial Infarction Size With a Simple Electrocardiographic Marker Score. J Am Heart Assoc. 2020;9(3):e014205.
51. Joana Minchinela[1, Carmen Ricós[1], Carmen Perich* [1,3]. Biological variation database, and quality specifications for imprecision, bias and total error (desirable and minimum). The 2014 update: Westgard.com; 2014 [Available from: https://westgard.com/essays/guest-essay/638-biodatabase-2014-update.html.

52. Ronkainen VP, Ronkainen JJ, Hänninen SL, Leskinen H, Ruas JL, Pereira T, et al. Hypoxia inducible factor regulates the cardiac expression and secretion of apelin. Faseb j. 2007;21(8):1821-30.
53. Zeng XJ, Zhang LK, Wang HX, Lu LQ, Ma LQ, Tang CS. Apelin protects heart against ischemia/reperfusion injury in rat. Peptides. 2009;30(6):1144-52.
54. Rastaldo R, Cappello S, Folino A, Berta GN, Sprio AE, Losano G, et al. Apelin-13 limits infarct size and improves cardiac postischemic mechanical recovery only if given after ischemia. Am J Physiol Heart Circ Physiol. 2011;300(6):H2308-15.
55. Farkasfalvi K, Stagg MA, Coppen SR, Siedlecka U, Lee J, Soppa GK, et al. Direct effects of apelin on cardiomyocyte contractility and electrophysiology. Biochem Biophys Res Commun. 2007;357(4):889-95.
56. Dai T, Ramirez-Correa G, Gao WD. Apelin increases contractility in failing cardiac muscle. Eur J Pharmacol. 2006;553(1-3):222-8.
57. Weir RA, Chong KS, Dalzell JR, Petrie CJ, Murphy CA, Steedman T, et al. Plasma apelin concentration is depressed following acute myocardial infarction in man. Eur J Heart Fail. 2009;11(6):551-8.
58. Kuklinska AM, Sobkowicz B, Sawicki R, Musial WJ, Waszkiewicz E, Bolinska S, et al. Apelin: a novel marker for the patients with first ST-elevation myocardial infarction. Heart Vessels. 2010;25(5):363-7.
59. de Vries JE. Immunosuppressive and anti-inflammatory properties of interleukin 10. Ann Med. 1995;27(5):537-41.
60. de Waal Malefyt R, Abrams J, Bennett B, Figdor CG, de Vries JE. Interleukin 10(IL-10) inhibits cytokine synthesis by human monocytes: an autoregulatory role of IL-10 produced by monocytes. J Exp Med. 1991;174(5):1209-20.
61. Shibata M, Endo S, Inada K, Kuriki S, Harada M, Takino T, et al. Elevated plasma levels of interleukin-1 receptor antagonist and interleukin-10 in patients with acute myocardial infarction. J Interferon Cytokine Res. 1997;17(3):145-50.
62. Heeschen C, Dimmeler S, Hamm CW, Fichtlscherer S, Boersma E, Simoons ML, et al. Serum level of the antiinflammatory cytokine interleukin-10 is an important prognostic determinant in patients with acute coronary syndromes. Circulation. 2003;107(16):2109-14.

63. Tiller C, Holzknecht M, Reindl M, Lechner I, Kalles V, Troger F, et al. Estimating the extent of myocardial damage in patients with STEMI using the DETERMINE score. Open Heart. 2021;8(1).
64. Kuba K, Zhang L, Imai Y, Arab S, Chen M, Maekawa Y, et al. Impaired heart contractility in Apelin gene-deficient mice associated with aging and pressure overload. Circ Res. 2007;101(4):e32-42.
65. Sans-Roselló J, Casals G, Rossello X, González de la Presa B, Vila M, Duran-Cambra A, et al. Prognostic value of plasma apelin concentrations at admission in patients with ST-segment elevation acute myocardial infarction. Clin Biochem. 2017;50(6):279-84.
66. Yang L, Zheng T, Wu H, Xin W, Mou X, Lin H, et al. Predictive value of apelin-12 in patients with ST-elevation myocardial infarction with different renal function: a prospective observational study. BMJ Open. 2017;7(11):e018595.
67. Liu HT, Chen M, Yu J, Li WJ, Tao L, Li Y, et al. Serum apelin level predicts the major adverse cardiac events in patients with ST elevation myocardial infarction receiving percutaneous coronary intervention. Medicine (Baltimore). 2015;94(4):e449.
68. Cavusoglu E, Marmur JD, Hojjati MR, Chopra V, Butala M, Subnani R, et al. Plasma interleukin-10 levels and adverse outcomes in acute coronary syndrome. Am J Med. 2011;124(8):724-30.
69. Malarstig A, Eriksson P, Hamsten A, Lindahl B, Wallentin L, Siegbahn A. Raised interleukin-10 is an indicator of poor outcome and enhanced systemic inflammation in patients with acute coronary syndrome. Heart. 2008;94(6):724-9.
70. Topuz M, Oz F, Akkus O, Sen O, Topuz AN, Bulut A, et al. Plasma apelin-12 levels may predict in-hospital major adverse cardiac events in ST-elevation myocardial infarction and the relationship between apelin-12 and the neutrophil/lymphocyte ratio in patients undergoing primary coronary intervention. Perfusion. 2017;32(3):206-13.
71. Duffy BK, Gurm HS, Rajagopal V, Gupta R, Ellis SG, Bhatt DL. Usefulness of an elevated neutrophil to lymphocyte ratio in predicting long-term mortality after percutaneous coronary intervention. Am J Cardiol. 2006;97(7):993-6.