

**T.C.**  
**ORDU ÜNİVERSİTESİ**  
**SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**FRAGMENTE QRS SAPTANAN AKUT  
KORONER SENDROMLU HASTALARDA ST-2,  
OSTEOPONTİN VE MİYELOPEROKSİDAZ  
DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ**

**YÜKSEK LİSANS TEZİ**

**Seda Suzan MEMECAN**

**Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı**

**TEZ DANIŞMANI**

**Prof.Dr. Tefik NOYAN**

**Doç.Dr. Osman BEKTAŞ**

**Bu araştırma Ordu Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Birimi tarafından**

**B-1905 proje numarası ile desteklenmiştir.**

**ORDU-2020**

## ONAY

Ordu Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü öğrencisi Seda Suzan MEMECAN tarafından hazırlanan ve Prof. Dr. Tevfik NOYAN danışmanlığında yürütülen “*Fragmente QRS Saptanan Akut Koroner Sendromlu Hastalarda ST-2, Osteopontin ve Miyeloperoksidaz Düzeylerinin Önemi*” adlı bu tez, jürimiz tarafından 06/05/2020 tarihinde oybirliği ile Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Tıbbi Biyokimya Tezli Yüksek Lisans Programında Yüksek Lisans tezi olarak kabul edilmiştir.

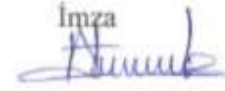
I. Tez Danışmanı : Prof. Dr. Tevfik NOYAN

II. Tez Danışmanı : Doç. Dr. Osman BEKTAŞ

Başkan : Prof. Dr. Tevfik NOYAN  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Ordu Üniversitesi

İmza  


Jüri Üyesi : Prof. Dr. Ahmet BAYRAK  
Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı  
Ordu Üniversitesi

İmza  


Jüri Üyesi : Prof. Dr. Sembol YILDIRMAK  
Biyokimya Anabilim Dalı  
Giresun Üniversitesi

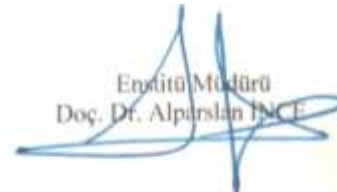
İmza  


## ONAY

02/6/2020 tarihinde enstitüye teslim edilen bu tezin kabulü, Sağlık Bilimleri Enstitüsü Yönetim Kurulu'nun 3./6./2020 tarih ve 2020-94. sayılı kararı ile onaylanmıştır.

3./6./2020

Enstitü Müdürü  
Doç. Dr. Alparslan İNCE



## TEZ BİLDİRİMİ

Tez yazım kurallarına uygun olarak hazırlanan bu tezin yazılmasında bilimsel ahlak kurallarına uyulduğunu, başkalarının eserlerinden yararlanılması durumunda bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunulduğunu, tezin herhangi bir kısmının bu üniversite veya başka bir üniversitedeki başka bir tez çalışması olarak sunulmadığını beyan ederim.



Seda Suzan MEMECAN

## TEŞEKKÜR

Tez çalışmam sırasında her konuda yardımcı olan, zamanını ve bilgilerini benimle paylaşan değerli danışman hocalarım Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı öğretim üyesi Prof. Dr. Tevfik NOYAN'a ve Kardiyoloji Anabilimdalı Öğretim üyesi Doç. Dr. Osman BEKTAŞ'a teşekkürlerimi sunarım.

Ayrıca çalışmamama yapmış oldukları katkı ve desteklerden dolayı Ordu Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyoistatistik ve Tıbbi Bilişim Anabilim dalı Dr. Öğr. Üyesi Yeliz KAŞKO ARICI'ya, Tıbbi Biyokimya Anabilimdalı öğretim üyeleri Prof.Dr. Tülin Bayrak'a ve Prof. Dr. Ahmet Bayrak'a, Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi biyokimya laboratuvarı ve koroner yoğun bakım ünitesi çalışanlarına, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Araştırma Görevlisi Sefa Yüksel'e, yüksek lisans arkadaşlarım Sertaç Ayhan'a, Büşra Açıkalin Yıldız'a, Cansu Can Figen'e ve aileme teşekkür ederim.

## ÖZET

### FRAGMENTE QRS SAPTANAN AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA ST-2, OSTEOPONTİN VE MİYELOPEROKSİDAZ DÜZEYLERİNİN ÖNEMİ

**Amaç:** Bu çalışmada, Akut Koroner Sendrom (AKS) tanısı almış ve EKG’de miyokardiyal fibrotik dokunun neden olduğu bir depolarizasyon bozukluğu olan fragmente QRS (fQRS) pozitifliği saptanan ve saptanmayan hastalarda AKS gelişiminden sonraki 12. ve 36. saatler arasında alınan açlık kan örneklerinde miyeloperoksidaz (MPO), osteopontin (OPN) ve çözünür ST2 (sST2) düzeylerinin incelenmesi ve bu biyobelirteçlerin koroner hastalıkların tanısında yararlı olup olmayacağını araştırılması hedeflenmiştir.

**Gereç ve Yöntem:** Göğüs ağrısı şikayeti ile acil servis birimine başvuran ve AKS tanısı alan 60 hasta ve hastalar ile yaş ve cinsiyet olarak uyumlu 26 sağlıklı birey çalışmaya alınmıştır. AKS tanısı alan hastalar fQRS saptanan (n=30) ve fQRS saptanmayan (n=30) olmak üzere iki gruba ayrılmıştır. Bütün gruplardan 8 saatlik açlık kan örnekleri alınarak OPN, sST2, MPO ve diğer biyokimyasal ve hematolojik parametrelerin ölçümü gerçekleştirilmiştir.

**Bulgular:** AKS tanısı almış bireylerin serum MPO (33.7 U/L), OPN (103.29 ng/mL) ve sST2 (495.4 pg/mL) düzeyleri kontrollere göre (sırasıyla, 23.14 U/L, 42.65 ng/mL, 344.11 pg/mL) istatistiksel açıdan anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (sırasıyla,  $p<0.01$ ,  $p<0.01$ ,  $p<0.05$ ). AKS tanısı almış fQRS saptanan (fQRS+) bireylerin serum MPO (32.74 U/L), OPN (101.89 ng/mL) ve sST2 (451.97 pg/mL) düzeyleri ile fragmente QRS saptanmayan (fQRS-) bireylerin serum MPO (34.67 U/L), OPN (104.69 ng/mL) ve sST2 (535.73 pg/mL) düzeyleri arasında anlamlı farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ). fQRS+ hastalarda MPO ile trombosit ( $r=0.376$ ,  $p<0.05$ ), fQRS- hastalarda sST2 ile trigliserit ( $r=0.385$ ,  $p<0.05$ ), AKS tanısı alan hastalarda ise sST2 ve troponin-I ( $r=0.276$ ;  $p<0.05$ ) düzeyleri arasında pozitif ilişkinin olduğu bulunmuştur. AKS için tanısal performansları incelendiğinde CK-MB, troponin-I, MPO, OPN ve sST2’nin sırasıyla duyarlılığı %83, %80, %65, %85, %58 ve özgüllüğü %96, %100, %72, %96, %80 olarak bulunurken, fQRS tanısı için bu parametrelerin tanısal bir değere sahip olmadığı bulunmuştur ( $p>0.05$ ).

**Sonuç:** Çalışmamızın sonuçları yüksek MPO, OPN ve sST2 değerlerinin AKS tanı ve gelişimine katkı sağlayabilecek faktörler arasında olabileceğini, ancak bu parametrelerin fQRS teşhisinde tanısal değerinin anlamlı olmadığını göstermiştir. Ayrıca, yine AKS gelişimini takiben 12. ve 36.saatler arasında OPN’nin tanısal duyarlılık ve özgüllüğünün ölçülen diğer parametrelere göre yüksek düzeyde olduğunun bulunması bu çalışmada ortaya çıkan yeni bir bulgudur. Bu çalışma MPO, OPN ve sST2 ile fQRS gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Akut koroner sendrom, çözünür ST-2, fragmente QRS, miyeloperoksidaz, osteopontin

## ABSTRACT

### THE IMPORTANCE OF ST-2, OSTEOPONTIN AND MYELOPEROXIDASE LEVELS IN ACUTE CORONARY SYNDROME PATIENTS WITH FRAGMENTED QRS

**Aim:** In this study, we aimed to investigate the myeloperoxidase (MPO), osteopontin (OPN) and soluble ST2 (sST2) levels in acute coronary syndrome (ACS) patients with and without a fragmented QRS which is a depolarization disorder caused by myocardial fibrotic tissue on ECG, in fasting blood samples taken between 12<sup>th</sup> and 36<sup>th</sup> hours after the development of ACS. We also aimed to investigate whether these biomarkers will be useful in the diagnosis of coronary diseases.

**Material and Method:** 60 patients who were admitted to the emergency department with chest pain and diagnosed with ACS, and 26 healthy individuals compatible with age and gender were included in the study. Patients diagnosed with ACS were divided into two groups: fQRS detected (n=30) and not fQRS detected (n=30). OPN, sST2, MPO and other biochemical and hematological parameters were measured by taking 8-hour fasting blood samples from all groups.

**Results:** In the patient groups who diagnosed with ACS, serum MPO (33.7 U/L), OPN (103.29 ng/mL) and sST2 (495.4 pg/mL) levels were found to be significantly higher than the control group (23.14 U/L, 42.65 ng/mL, 344.11 pg/mL, respectively;  $p < 0.01$ ,  $p < 0.01$ ,  $p < 0.05$ ). However, there were no significant difference between MPO (32.74 U/L), OPN (101.89 ng/mL) and sST2 (451.97 pg/mL) levels of patients with (fQRS+) and without fQRS (fQRS-) (34.67 U/L, 104.69 ng/mL, 535.73 pg/mL;  $p > 0.05$ ). There were positive correlations between MPO and platelet ( $r = 0.376$ ,  $p < 0.05$ ) levels in fQRS+ group, sST2 and triglyceride levels in fQRS- group, as well as sST2 and troponin-I ( $r = 0.276$ ;  $p < 0.05$ ) levels in patients diagnosed with ACS. When the diagnostic performances for ACS was examined, the sensitivity of CK-MB, troponin-I, MPO, OPN and sST2 were 83%, 80%, 65%, 85%, 58% and specificity 96%, 100%, 72%, 96%, %80, respectively. Nevertheless, these parameters were not found to have a diagnostic value for the diagnosis of fQRS ( $p > 0.05$ ).

**Conclusions:** The results of our study indicated that increased serum MPO, OPN and sST2 levels might be the associated factors that may contribute to the diagnosis and development of ACS, but the diagnostic value of these parameters in fQRS diagnosis are not significant. In addition, compared to other parameters measured, the discovery of the high diagnostic sensitivity and specificity of OPN between 12<sup>th</sup> and 36<sup>th</sup> hours following the development of ACS is a new finding obtained in this study. This study is important in that it is the first study to exhibit the relationship between MPO, OPN and sST2 and fQRS development.

**Key words:** Acute coronary syndrome, soluble ST-2, fragmented QRS, myeloperoxidase, osteopontin

# İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇ KAPAK SAYFASI.....	
ONAY .....	
TEZ BİLDİRİMİ .....	I
TEŞEKKÜR .....	II
ÖZET .....	II
ABSTRACT .....	IV
İÇİNDEKİLER .....	V
ŞEKİLLER DİZİNİ .....	VII
TABLolar DİZİNİ .....	VIII
SİMGELER VE KISALTMALAR .....	IX
1.GİRİŞ .....	1
2.GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.Akut Koroner Sendrom.....	3
2.1.1.Patogenez .....	3
2.1.2.Risk Faktörleri .....	8
2.1.3.Akut Koroner Sendrom Tipleri.....	10
2.2.Fragmente QRS.....	11
2.3.Kardiyovasküler Hastalıklarda Biyokimyasal Belirteçler.....	14
2.4.Çözünür ST2 (sST2) .....	15
2.5.Osteopontin (OPN) .....	19
2.6.Miyeloperoksidaz (MPO) .....	24
3.MATERYAL VE METOD.....	29
3.1.Kullanılan Araç ve Gereçler .....	30
3.2.Kullanılan Kimyasal Maddeler .....	30
3.3.Miyeloperoksidaz Aktivitesi Tayini.....	31
3.4.Serum OPN Tayini.....	32
3.5.Serum sST2 Tayini.....	33
3.6.Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi .....	35
4.BULGULAR.....	36
4.1.Çalışmaya Alınan Grupların Antropomedik Özellikleri ve Değerlendirilmesi.....	36
4.2.Gruplar Arası Serum MPO, OPN ve sST2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi.....	39

4.3.Gruplar Arasında AKS Tanısı ve Fragmente QRS Sayısına Göre MPO, OPN ve sST2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi .....	42
4.4.Gruplar Arasında Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi .....	44
4.5.Gruplar Arasında MPO, OPN, sST2 ve Diğer Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi .....	52
4.6.Tanısal Performans Analizleri .....	56
4.6.1.Fragmente QRS Tanısını Ayırt Etmede MPO, OPN ve sST2'nin Tanısal Performans Düzeyleri .....	56
4.6.2.AKS Tanısını Ayırt Etmede MPO, OPN ve sST2'nin Tanısal Performans Düzeyleri.....	57
<b>5.TARTIŞMA .....</b>	<b>58</b>
<b>6.SONUÇ VE ÖNERİLER.....</b>	<b>70</b>
<b>KAYNAKLAR .....</b>	<b>73</b>
<b>EKLER .....</b>	<b>98</b>
Ek-1.Kurum İzni-1 .....	98
Ek-2.Kurum İzni-2.....	99
Ek-3.Etik Kurul İzni.....	100
Ek-4.Bilgilendirilmiş Gönüllü Onam Formu .....	101
<b>ÖZGEÇMİŞ.....</b>	<b>102</b>



## ŞEKİLLER DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
Şekil 2.1.Aterosklerozun patogenezi, plak oluşumu ve ilerlemesi .....	7
Şekil 2.2.Aterosklerozun patogenezi; plak rüptürü .....	7
Şekil 2.3.Akut koroner sendromların sınıflandırılması.....	11
Şekil 2.4.Normal 12 derivasyonlu EKG .....	12
Şekil 2.5.EKG’de farklı fQRS paternleri.....	13
Şekil 2.6.IL-33/ST2 etkileşimi.....	17
Şekil 2.7.Osteopontinin yapısı .....	20
Şekil 2.8.MPO aktivitesi sonucu NO türevi oksidanların oluşumu .....	26
Şekil 3.1.OPN standart grafiği .....	33
Şekil 3.2.sST2 standart grafiği.....	35
Şekil 4.1.Çalışma hastalarında EKG’de fQRS örneği .....	38
Şekil 4.2.Grupların ortalama serum MPO değerleri .....	41
Şekil 4.3.Grupların ortalama serum OPN değerleri.....	41
Şekil 4.4.Grupların ortalama serum sST2 değerleri.....	42
Şekil 4.5.fQRS tanısını ayırt etmede MPO, OPN ve sST2’nin tanısal performans düzeyleri.....	56
Şekil 4.6.AKS tanısını ayırt etmede troponin-I, CK-MB, MPO, OPN ve sST2’nin tanısal performans düzeyleri .....	57

## TABLolar DİZİNİ

	<b>Sayfa No</b>
<b>Tablo 2.1.</b> OPN'i temel alan kardiyovasküler çalışmalar .....	23
<b>Tablo 4.1.</b> Çalışmaya dahil edilen grupların demografik özellikleri.....	37
<b>Tablo 4.2.</b> AKS tanısı almış grupların tanımlayıcı özellikleri.....	38
<b>Tablo 4.3.</b> Hasta gruplarının AKS tanısına göre dağılımı .....	39
<b>Tablo 4.4.</b> Fragmente QRS saptanan hasta grubunun fQRS sayısına göre dağılımı..	39
<b>Tablo 4.5.</b> Grupların MPO, OPN ve sST2 düzeylerinin karşılaştırılması .....	40
<b>Tablo 4.6.</b> AKS tanısı alan hastalarda USAP, STEMI ve NSTEMI tanı sınıfına göre MPO, OPN ve sST2 düzeylerinin karşılaştırılması.....	43
<b>Tablo 4.7.</b> AKS tanısı alan hastalar arasında fQRS sayısına göre MPO, OPN ve sST2 düzeylerinin karşılaştırılması .....	43
<b>Tablo 4.8.</b> Grupların biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması.....	47
<b>Tablo 4.9.</b> AKS ve kontrol gruplarının biyokimyasal parametrelerinin karşılaştırılması .....	51
<b>Tablo 4.10.</b> Kontrol, fragmente QRS saptanan ve saptanmayan gruplarda MPO, OPN, sST2 ve diğer parametreler arasındaki ilişki.....	53
<b>Tablo 4.11.</b> Akut koroner sendrom tanısı alan hastalarda MPO, OPN, sST2 ve diğer parametreler arasındaki ilişki .....	55
<b>Tablo 4.12.</b> fQRS tanısını ayırt etmede MPO, OPN ve sST2'nin tanısal performans düzeyleri.....	56
<b>Tablo 4.13.</b> AKS tanısını ayırt etmede troponin-I, CK-MB, MPO, OPN ve sST2'nin tanısal performans düzeyleri .....	57

## SİMGELER VE KISALTMALAR

AKS	:	Akut Koroner Sendrom
KVH	:	Kardiyovasküler Hastalık
KAH	:	Koroner Arter Hastalık
fQRS	:	Fragmente QRS
(+)fQRS	:	Fragmente QRS Saptanan Hastalar
(-)fQRS	:	Fragmente QRS Saptanmayan Hastalar
LVEF	:	Sol Ventrikül Ejeksiyon Fraksiyonu
AMI	:	Akut Miyokart İnfarktüs
MI	:	Miyokart İnfarktüs
CK	:	Kreatin Kinaz
CK-MB	:	Kalp Kasına Özgü Kreatin Kinaz İzoenzimi
HDL-C	:	Yüksek Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
LDL-C:	:	Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol
OxLDL	:	Okside Olmuş Düşük Dansiteli Lipoprotein
USAP	:	Kararsız Anjina Pektoris
STEMI	:	ST Segment Yükselmeli Miyokart İnfarktüs
NSTEMI	:	ST Segment Yükselmez Miyokart İnfarktüs
ELISA	:	Enzim Bağlı İmmunosorbent Analizi
MPO	:	Miyeloperoksidaz
OPN	:	Osteopontin
ST2	:	Tümörjenisitenin Baskılanması 2
sST2	:	Çözünür (sirküle) ST2 İzofomu
ST2L	:	Transmembran ST2 İzofomu
IL-33	:	İnterlökin-33

NO	:	Nitrik Oksit
NOs	:	Nitrik Oksit Sentaz
eNOs	:	Endotelyal Nitrik Oksit Sentaz
ET-1	:	Endotelin-1
ICAM-1	:	İntraselüler Adezyon Molekül-1
VCAM-1	:	Vasküler Hücre Adezyon Molekül-1
MCP-1	:	Monosit Kemoatraktan Protein-1
M-CSF	:	Makrofaj Koloni Uyarıcı Faktör
PDGF	:	Trombosit Kökenli Büyüme Faktörü
HOCl	:	Hipokloröz Asit
IL-1RL1	:	İnterlökin 1 Reseptör Benzeri 1
BNP	:	Beyin Tipi Natriüretik Peptid
TIMP	:	Matriks Metalloproteinaz Doku İnhibitörleri
MMP	:	Matriks Metaloproteinaz
ROC	:	Receiver Operating Characteristic
AUC	:	Eğri Altında Kalan Alan

## 1. GİRİŞ

Akut Koroner Sendrom (AKS) dünya çapında en çok ölüme ve sakatlığa sebep olan önemli kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasındadır. KVH'a bağlı komplikasyonların önlenmesinde temel yaklaşım yüksek risk taşıyan bireylerin hastalığa bağlı komplikasyonların gelişmesinden çok önce tespit edilmesidir. Bu nedenle kardiyovasküler hastalıkları tahmin etmek için çok sayıda biyobelirteç tanımlanmıştır. Kardiyovasküler biyobelirteçler, kardiyovasküler hastalıkların tanımlanmasında, prognozunda ve tedaviye ilişkin karar verme süreçlerinde kritik rol oynamaktadır.

Fragmente QRS (fQRS); 12 kanallı yüzeysel elektrokardiyografi (EKG)'den kolaylıkla saptanabilen bir depolarizasyon bozukluğudur. Miyokardiyal fibrotik dokunun neden olduğu ileti gecikmesini göstermektedir. Sol ventrikül hipertrofinde miyositler hipertrofi olurken, interstisyumda aşırı kollajen birikimi olur. Fibrotik doku elektriksel ileti hızını yavaşlatarak homojen olmayan ventrikül aktivasyonuna neden olmaktadır. Bu durum EKG'de QRS kompleksinde çentiklenme şeklinde izlenmektedir. Koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalığı şüphesi olan bireylerin rutin EKG kayıtlarında saptanan fQRS, miyokardiyal skar, aritmik olaylar ve koroner arter hastalıklarına bağlı mortalite için bağımsız bir belirteçtir (Take ve Morita, 2012).

Miyeloperoksidaz (MPO), güçlü antibakteriyel özelliklere sahip miyeloid kökenli bir enzimdir. Büyük ölçüde nötrofiller tarafından sentezlenir. Sistemik inflamasyonun bir ürünü olan MPO, hem oksidatif stres hem de inflamasyon sürecinde önemli rol oynar ve lipoproteinlerin oksidasyon sürecinde yer alır. MPO, endotel fonksiyonunu bozarak aterosklerotik plakların gelişiminde katkıda bulunur (Van der Veen ve ark., 2009).

Ekstraselüler bir matriks proteini olan osteopontin (OPN) kemik dokusunda kemik oluşumunda etkili olan osteoblastlar ve osteoklastlardan salgınır. OPN'in aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisine dair çeşitli araştırmalar yapılmıştır (Mohamadpour ve ark., 2015; Isoda ve ark., 2002). Çok fonksiyonlu bir protein olan OPN'in, kardiyovasküler hastalık, kanser, diyabet, böbrek taşı hastalıkları, enfeksiyon, biyomineralizasyon, hücre canlılığı ve yara iyileşmesinde

önemli işlevlere sahip olduğu ortaya konulmuştur (İçer ve Gezmen-Karadağ, 2018). OPN, arter dokusunda ilk olarak Giachelli ve ark. tarafından tespit edilmiştir (Giachelli ve ark., 1993) ve kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi henüz aydınlatılmamıştır.

İnterlökin (IL) -33, IL-1 sitokin ailesinin en yeni keşfedilen üyesidir. Çeşitli hücre tiplerinde aktif bir şekilde sitokinlerle etkileşime girerek hem doğal hem de adaptif immün yanıtların düzenlenmesine katkıda bulunabilir. ST2 (Tümörjenisitenin Baskılanması 2), hücre hasarına yanıt olarak çoğu canlı hücre tarafından salgılanan bir interlökin-33 (IL-33) reseptörüdür ve ST2 "tümörjenisitenin baskılanması" anlamına gelir. Miyokardiyal strese yanıt olarak kardiyak hücreler tarafından salgılandığı araştırmacılar tarafından ortaya konulmuştur (Pascual-Figal ve ark., 2015). ST2'nin transmembran/hücresele (ST2L) ve çözünür/sirküle (sST2) form olmak üzere iki ana izoformu vardır. IL-33 doğrudan bir transkripsiyon düzenleyicisi olarak hareket eder ve etkilerini transmembran reseptörü ST2L izoformuna bağlanarak gösterir. Yapılan çalışmalarda, IL-33/ST2L etkileşiminin, kardiyoprotektif olduğu; miyokard fibrozisini, kardiyomiyosit hipertrofini ve apoptozisi azalttığı ve miyokard fonksiyonunu iyileştirdiği kanıtlanmıştır (Wojciechowska ve ark., 2017; Binas ve ark., 2018; You ve ark., 2019). ST2'nin diğer izoformu olan sST2 seviyeleri inflamatuvar durumlarda artmaktadır ve kalp yetmezliğinde prognostik faktör olarak kabul edilmektedir. Yapılan çalışmalarda yüksek sST2 seviyelerinin, hem akut/kronik kardiyovasküler durumlar hem de akut kalp yetmezliği sonrası hastaneye yatan bireylerde ölüm riski ile tutarlı bir şekilde ilişkili olduğu gözlenmiştir (Aimo ve ark. 2017).

Bu çalışmada EKG'de fQRS saptanan AKS tanısı almış bireylerde serum OPN, MPO ve sST-2 düzeyleri kontrol grubu bireylerle karşılaştırmalı bir şekilde çalışılarak aralarındaki ilişkinin belirlenmesi ve bu biyobelirteçler aracılığı ile koroner hastalıkların tanı ve tedavisine katkı sağlayacak mekanizmaların ortaya konulması hedeflenmektedir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendrom (AKS) terimi, kalbe giden kan akışının kesintiye uğraması sonucu meydana gelen koşullar için kullanılan genel bir terimdir. Akut miyokard iskemisine bağlı gelişen klinik semptomların tümü AKS olarak adlandırılır. AKS'un klinik türünün belirlenmesi EKG bulgularına dayanmaktadır. EKG bulgularına göre; kararsız anjina pectoris (USAP), Q dalgasız (ST segment yükselmez) miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve Q dalgalı (ST segment yükselmeli) miyokard infarktüsü (STEMI) olarak sınıflandırılır. Hastanın öyküsü, fizik muayene, elektrokardiyografi, radyolojik çalışmalar ve kardiyak biyobelirteçler ile ilgili bulguların değerlendirilmesi tanı ve tedavi için gerekli bilgiyi sağlamaktadır (Kumar ve Cannon, 2009). USAP ve NSTEMI normalde kısmen veya aralıklı olarak tıkalı bir koroner arterden kaynaklanırken, STEMI tamamen tıkalı bir koroner arterden kaynaklanır (Overbaugh, 2009).

#### 2.1.1. Patogenez

Miyokard hücreleri normal kasılmayı ve elektriksel stabiliteyi korumak için her an yüksek miktarlarda oksijen ve adenosin 5-trifosfat (ATP)'a ihtiyaç duyar. Ateroskleroz veya tromboza bağlı olarak kalbe kan akışını sağlayan damarların tıkanması ile kalp kasına oksijen akışı durur. Bunun sonucunda kalp kası hücreleri mitokondrilerinde elektron transport zincirinde oksijene elektron aktarımı gerçekleşemez ve oksidatif fosforilasyon dengesi bozulur. Mitokondride H<sup>+</sup> birikimi başlar ve iç mitokondri zarındaki potansiyel fark ortadan kalkar. ATP sentez ve yıkımını katalizleyebilen ATP sentaz enzimi ATP yıkımı ile protonları dışarı pompalar. ATP miktarında meydana gelen ciddi düşüş; sodyum-potasyum ve kalsiyum pompalarının bozulmasına, hidrojen iyonu ve laktat birikimine neden olarak asidoz ile sonuçlanır (Nelson ve Cox, 2016). Bu süre yaralanma evresi olarak bilinir. Perfüzyon yaklaşık 20 dakika içinde geri kazanılmazsa, miyokard nekrozu ile sonuçlanır ve hasar geri döndürülemez. Patolojik olarak nekrozun varlığı ve AKS'ların mortalitesi arasında yakın ilişki mevcuttur. (Overbaugh, 2009).

AKS oluşumunda ortak patofizyolojik mekanizma; bir koroner arterdeki aterosklerotik plağın yırtılması ve sonrasında gelişen trombüs olarak kabul edilmektedir. Oluşan trombüs, damar lümenini daraltarak miyokardiyal kan akışını ve gerekli miktarda oksijen teminini olumsuz yönde etkiler.

Geçmişte araştırmacılar, iskemiye birincil neden olarak azalan kan akışı ve kalınlaşan plağı gösterirken, son yapılan çalışmalar kararsız plağın yırtılması ve buna bağlı gelişen inflamatuvar değişikliklerin azalan miyokard perfüzyonuna birincil sebep olduğunu, çoğu enfarktüs vakasının plak yüzeyinde damarı tıkayan bir trombüs oluşumundan kaynaklandığını ortaya koymuştur (Hansson, 2005).

Endotel fonksiyon bozukluğu aterosklerotik süreçteki temel mekanizmalardan biridir. Normal bir arter duvarı intima, medya ve adventisya tabakalarından oluşur. İntima tabakası, lümene bakan yüzeyde tek sıra dizilmiş endotel hücreleri, subendotelyal matriks ve bazal membran intimasından oluşur. Medya tabakası, arter duvarının orta tabakası olup en kalın tabakayı oluşturur. Kollajen, elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan matriks içinde yoğun olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur ve damar tonusu salgılanan bir kısım mediatörler aracılığı ile bu tabaka tarafından sağlanmaktadır. Adventisya tabakası, en dış tabakadır. Gevşek bağ dokusu yapısındaki bu tabaka kollajen liflerden, kılcal damarlar ve sinir uçlarından oluşur (Tanrıverdi ve Savaş Tetik, 2017).

Yüzeyindeki glikoproteinler ile glikozaminoglikanların negatif yük kazandırdığı endotel hücreler çok sayıda reseptör taşımaktadırlar. Endotel hücrelerinin pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluşturmak, doku ve dolaşım arasında madde alışverişini sağlamak, vasküler tonusu düzenlenmek, lökosit ve trombosit adhezyonunu düzenlemek gibi birçok görevi vardır (Yalın ve ark., 2011).

Endotel fonksiyon bozukluğu; endotel kaynaklı nitrik oksit (NO), endotelin-1 (ET-1), anjiyotensin gibi vazoaaktif gevşeme ve kasılma faktörleri düzeylerinde meydana gelen dengesizliği ve oksidan/antioksidan süreçlerdeki bozulmayı ifade eder. Bu faktörler vasküler tonusun ve vazodilatasyonun ayarlanmasında önemli rol oynar. NO, vazodilatör etkinin yanı sıra, vasküler hasar, inflamasyon ve trombozise karşı koruyucudur. NO, lökositlerin endotele adezyonunu inhibe eder, vasküler düz



kas hücrelerinin nonproliferatif konumda kalmasını sağlar ve trombosit agregasyonunu sınırlar (Gauthier ve ark., 1995).

Hiperkolesterolemi, hiperglisemi, hipertansiyon, sigara kullanımı gibi pek çok risk faktörü nedeniyle endotel fonksiyonu bozulur. Hiperkolesterolemi, ateroskleroz patogenezinde rol oynayan faktörlerden başlıcasıdır. Ateroskleroz özellikle kanda LDL-C'ün (Düşük Yoğunluklu Lipoprotein Kolesterol) yüksek seviyeleri ile ilişkilendirilmiştir. Hiperkolesterolemide bozulan endotel fonksiyonu nedeniyle LDL-C, LDL-C reseptörlerinden bağımsız bir şekilde intimaya girerek burada birikmeye başlar (Steinberg, 2002).

LDL-C, endotel hücreleri ve makrofajlar gibi arteriyel duvarda bulunan hücreler tarafından oksitlenebilir. Ancak; LDL'nin oksidasyonunun esas olarak intimal boşlukta meydana geldiği kabul edilmektedir, bunun nedeni, plazmada bol miktarda bulunan antioksidanlar ile ox-LDL yapısının geri dönüştürülebilir olmasıdır (Maor ve ark., 1997). İntimada biriken LDL-C; lipooksijenaz, miyeloperoksidaz, ksantin oksidaz, NADPH oksidaz gibi çeşitli enzimlerin aracılığı ile oksidasyona uğrayabildiği gibi metal iyonları, reaktif oksijen ve nitrojen türleri ile de okside olabilir (Parthasarathy ve ark., 2010). Reaktif oksijen türlerinin LDL-C yapısında bulunan poliansatüre yağ asitlerine atağıyla başlayan LDL oksidasyonunda, okside olan poliansatüre yağ asitleri reaktif aldehit bileşiklerine yıkılmakta, oluşan bu bileşikler Apo B-100'ün lizin gruplarıyla reaksiyona girerek LDL partikülünün yükünü değiştirmektedir (Hazell ve ark., 1993). LDL reseptör bağlanma bölgesine sahip olan Apo-B100'ün oksidatif modifikasyonu ile LDL-C reseptör aracılı endositoz ile hücreler tarafından alınamaz. Diğer yandan, doku makrofajları doğal LDL-C'e düşük afiniteye sahipken, ox-LDL molekülleri için çok sayıda reseptöre sahiptir ve okside olmuş LDL molekülüne yüksek afinite ile bağlanmaktadır (Scanu ve Fless, 1990; Sakai ve ark., 1998).

İntimada biriken oksidasyona uğramış düşük dansiteli lipoptotein'ler (oxLDL) ile uyarılan endotel hücrelerinde intersellüler adezyon molekül-1 (ICAM-1), vasküler hücre adezyon molekül-1 (VCAM-1) gibi adezyon molekülleri ile monosit kemotaksisinde önemli rolü olan monosit kemoatraktan protein-1 (MCP-1) ifadesi görülür. Bu moleküller aracılığı ile çok sayıda monosit/makrofaj ve T hücresi

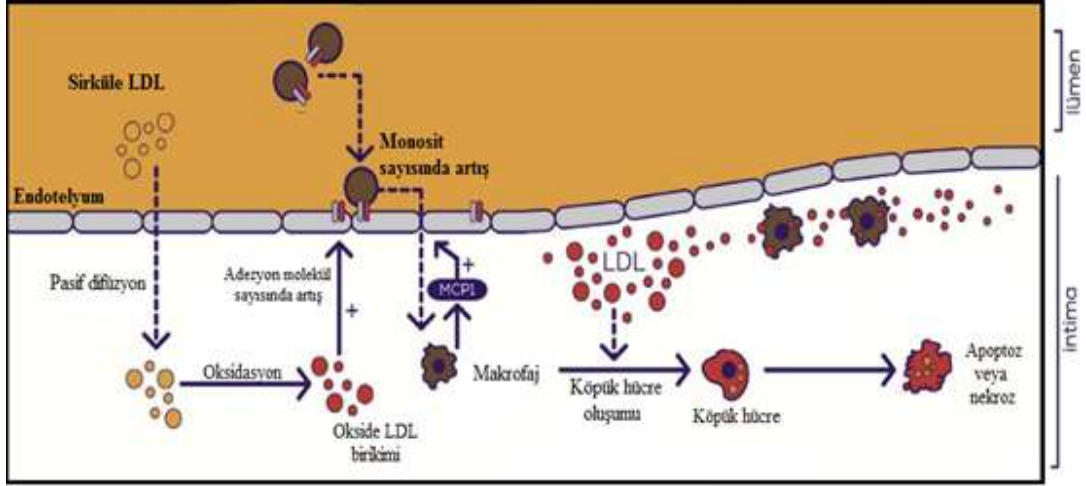
uyarılarak ox-LDL birikiminin gerçekleştiği subendotelial alana yerleşir ve inflamatuvar sure başlar. Arter duvarındaki inflamatuvar sureci başlatan başlica faktörler; oksidasyona uğramış duşuk dansiteli lipoptotein (oxLDL), mekanik hasar, toksik veya immunolojik enfeksiyöz etkenlerdir (Steinberg, 2002).

oxLDL, makrofaj yüzeyinde bulunan p reseptörleri (Scavenger reseptör A) ve CD36 reseptörlerine bağlanır. Bu reseptörler hücre içindeki kolesterol düzeyi tarafından kontrol edilemez ve subendotel yerleşimli makrofajlar, oxLDL'yi kontrolsüz bir biçimde hücre içine alarak köpük hücrelerini meydana getirirler.

Makrofajlar ox-LDL yapısında bulunan kolesterol içeriğini yağ damlacıkları Şeklinde gözlenen kolesterol esterleri formunda sitoplazmalarında depo ederler. Makrofaj yüzeyinde bulunan p reseptörlerin aşağı regülasyonu olmadığı için depolama işlemi köpük hücresinin apoptozisine kadar devam eder.

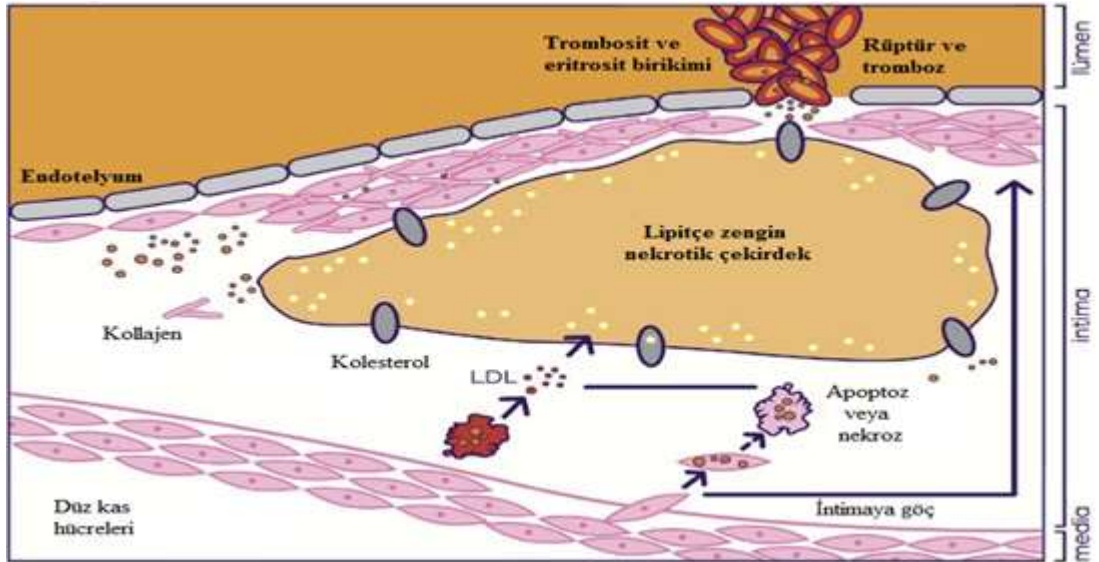
oxLDL, endotel hücreleri, düz kas hücreleri ve makrofajlardan MCP-1 sekresyonunu arttırarak daha fazla monositin endotel yüzeyine infiltrasyonuna, makrofaj koloni uyarıcı faktör (M-CSF) salınımı ile de daha fazla makrofaj üretilmesine, böylece köpük hücre oluşumunun artmasına neden olur. Ayrıca yine köpük hücreleri tarafından salınan büyüme faktörleri tunica media tabakasında bulunan düz kas hücrelerinin intimaya gne yol açar. Bu olaylara bağlı olarak düz kas hücreleri intimada çoğalmaya başlar ve ox-LDL/düz kas hücre etkileşimi düz kas hücrelerinin fenotipini değişime uğratarak, intimada düz kas hücreleri tarafından lipid çekirdek etrafında büyük miktarlarda ekstraselüler matriks bileşeni üretilmesine neden olur. Oluşan fibröz başlık aterom plağın stabilitesine katkı sağlamaktadır. Ancak ilerleyen süreçte düz kas hücrelerinin de ox-LDL'yi fagosite ederek köpük hücre oluşumuna katılması, reaktif oksijen türü oluşumunda artış ve matriks metaloproteinaz aktivitesinde artış ile fibröz plak incelmeye başlar (Leiva ve ark., 2015).

Köpük hücrelerinin artışı, düz kas hücrelerinin g ve proliferasyonu intimanın kalınlaşmasına neden olur (Şekil 2.1.). Sonuç olarak, arteriyal lümen daralır ve vazodilatör kapasite azalır (Tanrıverdi ve Savaş Tetik, 2017).



**Şekil 2.1.** Ateroskleroz patogenezi; plak oluşumu ve ilerlemesi (Santhakumar ve ark., 2018)

Büyüyen lipid çekirdek ve incelen fibröz plak nedeniyle aterom plak kararsız bir yapı halini alır. İlerlemiş plak nedeniyle endotel yırtılabilir. Bu yırtılmadan (rüptür) sonra yırtılan plak üzerinde trombus oluşur ve AKS meydana gelir (Şekil 2.2.).



**Şekil 2.2.** Ateroskleroz patogenezi; plak rüptürü (Santhakumar ve ark., 2018)

Koroner aterosklerotik plaklar biyolojik olarak olduğu kadar yapısal olarak da çok heterojendir ve aynı arterdeki komşu plaklar bile belirgin şekilde farklılık gösterebilir. Çok sayıda lipid damlacıkları ile dolu makrofajların intimada birikmesiyle yağlı çizgilenmeler (köpük hücreleri) oluşur ve lümeninde darlık oluşturmeyen bu lezyonlar kan akımını etkilemezler.

Fibröz plaklarda lipidler, hem makrofaj köpük hücrelerinde hem de ekstraselüler matriks içerisinde bulunurlar. İntima, düz kas hücreleri ve ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Lipidler, makrofajlar, T ve B lenfositleri ve mast hücreleri fibröz plağın çekirdek kısmında bulunurken, düz kas hücreleri subendotelial bölgeye yerleşerek diğer hücreleri saran fibröz bir şapka oluşturur. İnce fibröz şapkaya sahip olan ve lipid ve inflamatuvar hücrelerden zengin çekirdeği olan plakların yırtılma riski yüksektir. Komplike lezyonlar lipid, inflamatuvar hücreler ve fibröz dokuya ek olarak hematoma, kanama veya trombotik depozitler de içeren plaklardır. Koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalite esas olarak bu lezyonlara bağlı olarak gelişmektedir (Tanrıverdi ve Savaş Tetik, 2017).

### **2.1.2. Risk Faktörleri**

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi, koroner kalp hastalıklarının önlenmesinde primer koruma sağlarken, belirli bir koroner hastalığı bulunan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi için de gereklidir.

Koroner arter hastalığı riskini etkileyen değiştirilemez faktörler yaş, cinsiyet, aile öyküsü ve ırktır. Koroner arter hastalığının insidansı ve prevalansı yaş ile artar. Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler (Atik, 2012). Östrojen'in karaciğerde hepatik lipaz ve hepatik AÇİL-CoA:Kolesterol AÇİLtransferaz 2 (ACAT2) aktivitesini azalttığı bildirilmiştir (Kavanagh ve ark., 2009). Ayrıca endotel yüzeyinde bulunan östrojen reseptörleri yine endotel yüzeyinde bulunan endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)/Caveolin-1 proteini etkileşimini konformasyonel olarak değişime uğratarak eNOS aktivitesinde artışa neden olmaktadır (Knowlton ve Korzick, 2014). Aile öyküsü olan kişilerde erken koroner arter hastalık görülme riski artar. Bu yatkınlığın bir kısmı genetik

temelleri bilinen çeşitli kardiyak risk faktörlerine bağlı olabilir. Bunlar arasında tek gen mutasyonuna bağlı lipid metabolizması bozukluklarından başka, hipertansiyon, diabetes mellitus ve diğer metabolik bozukluklar gibi daha karmaşık polijenik bozukluklar da sayılabilir (Onat ve ark., 2002). Ulusal Kolesterol Eğitim Programı'nın (NCEP) 2002'de yayınlanan III. Yetişkin Tedavi Paneli (ATP III) final raporuna göre, koroner arter hastalığı risk faktörleri şu şekilde sınıflandırılmıştır (National Cholesterol Education Program US (ATPIII), 2002).

### **Lipid risk faktörleri;**

Düşük dansiteli lipoprotein kolesterol (LDL-C) yüksekliği ( >130 mg/dL)

Trigliserid yüksekliği ( >200 mg/dL)

Yüksek dansiteli lipoprotein kolesterol (HDL-C) düşüklüğü ( <40 mg/dL)

non-HDL kolesterol yüksekliği ( >160 mg/dL)

Aterojenik lipid bozukluğu

### **Nonlipid risk faktörleri**

#### **A. Değiştirilebilen risk faktörleri;**

Hipertansiyon (sistolik kan basıncı  $\geq 140$  mmHg, diastolik kan basıncı  $\geq 90$  mmHg)

Sigara içiyor olmak

Diyabetes Mellitus (açlık kan glukozu >126 mg/dL)

Fazla kiloluluk/obezite (vücut kitle indeksi >25 kg/m<sup>2</sup>)

Düşük fiziksel aktivite

Aterojenik diyet

Trombojenik/hemostatik durum

#### **B. Değiştirilemeyen risk faktörleri;**

Yaş (erkek  $\geq 45$  yaş; kadın  $\geq 55$  yaş)

Erkek cinsiyeti ve ailede erken koroner kalp hastalığı öyküsü olması

### 2.1.3. Akut Koroner Sendrom Tipleri

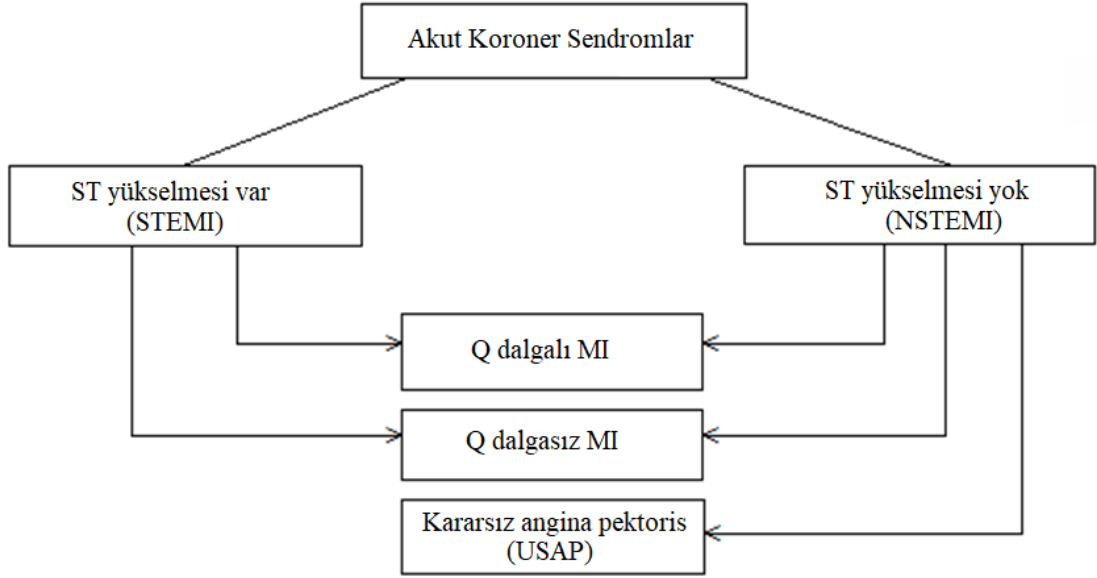
AKS'un klinik türünün ayrımı EKG bulgularına dayanmaktadır. AKS tanısı alan hastalar 12 derivasyonlu EKG bulgularına göre; ST segment yükselmesi olmayan AKS (NSTEMI) ve ST segment yükselmesi olan AKS (STEMI) olarak 2 ana gruba ayrılırlar. Önceki yıllarda yapılan AKS sınıflandırmasında STEMI'lar için Q dalgalı MI, NSTEMI'lar için ise Q dalgasız MI ifadesi kullanılırken bugün bu terminoloji kullanılmamaktadır. ST yükselmeli olguların çoğunun EKG'sinde miyokard nekrozunun patolojik bir bulgusu olan Q dalgaları belirirken daha azında ise Q dalgası görülmez. Buna karşılık ST yükselmesiz AKS tanısı alan olgularda kalp kası nekroz belirteçlerinin yükselmesine rağmen olguların büyük bir bölümünün EKG'lerinde patolojik Q dalgası oluşmamaktadır (Öngen, 2002).

Altta yatan fizyopatolojide, tam tıkaçıcı olmayan bir aterosklerotik plak ve plak üzerinde trombositten zengin bir trombüs var ise olgunun EKG'sinde görülen değişiklikler ST çökmesi, T dalgası negatifleşmesi ya da 20 dakikadan kısa süren ST yükselmesi biçiminde görülecek ve bu olgu "ST yükselmesiz AKS" olarak tanımlanmaktadır. Buna karşılık çekilen EKG'de ST yükselmesi görülmesi, lümeni tam tıkayan, fibrinden zengin bir trombüsün varlığını düşündürecek ve olgu "ST yükselmeli AKS" olarak adlandırılmaktadır. AKS tanısı alan bireylerde EKG tanısının yanısıra eğer kalp kası nekrozunu gösteren belirteçlerde de bir yükselme görülüyorsa bu durum miyokard infarktüsünün (MI) göstergesidir. ST yükselmeli olgularda miyokard belirteçlerinde artış görülürken, ST yükselmesiz olguların tamamında bu belirteçler yükselmez. Aterotrombotik süreç başlamış olsa bile infarktüs görülmez. Bu klinik durum kararsız anjina pectoris (USAP) olarak adlandırılır (Öngen, 2002). AKS'ların sınıflandırılması Şekil 2.3.'de gösterilmiştir.

Günümüzde Q dalgasının yanı sıra fragmente QRS gibi miyokardiyal hasar ile ilişkili spesifik EKG bulguları tanımlanmıştır (Das ve ark., 2006).

Bekler ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada NSTEMI tanısı alan hastalarda EKG'de fQRS varlığı kardiyovasküler olaylara bağlı mortalitenin güçlü bir öngörücüsü olarak bulunmuştur (Bekler ve ark., 2014).

Ayrıca Kocaman ve ark. tarafından yapılan başka bir çalışmada STEMI tanısı alan hastalarda EKG’de saptanan fQRS daha büyük bir tehdit altındaki iskemik ya da nekroze olmuş miyokardı olan yüksek kardiyak riskli hastaların tanımlanmasında yararlı bulunmuştur.



**Şekil 2.3.** Akut koroner sendromların sınıflandırılması

## 2.2. Fragmente QRS

Fragmente QRS (fQRS); 12 kanallı yüzeysel EKG’den kolaylıkla saptanabilen bir depolarizasyon bozukluğudur. Bu durum EKG’de QRS kompleksinde çentiklenme şeklinde izlenmektedir.

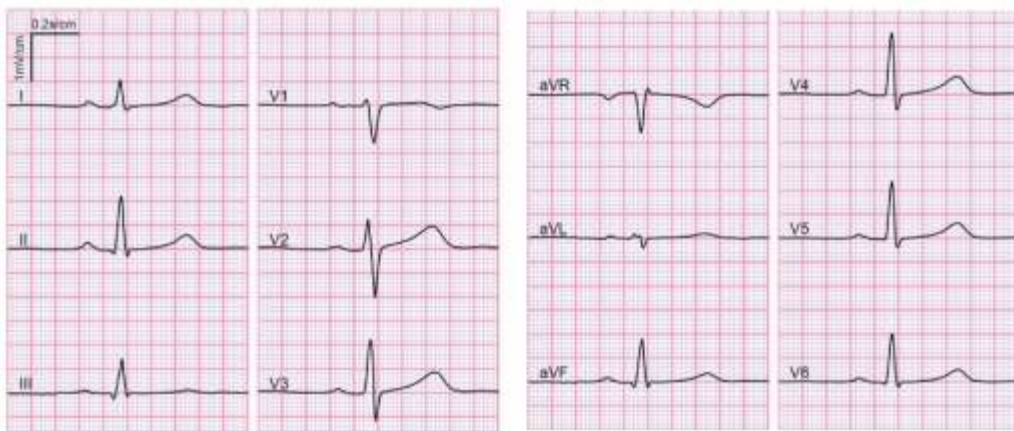
fQRS’i tespit etmek için kullanılan EKG kaydı rutin 12-derivasyonlu EKG kaydı ile aynıdır. fQRS; çekilen 12 derivasyonlu yüzeysel EKG (filtreleme aralığı 0.15-100 Hz, AC filtreleme 60 Hz, 25mm/s ve 10 mm/mV) üzerinden tanımlanabilmektedir. EKG’de fragmentasyon tanımını yapabilmek için 12 derivasyonlu EKG’de ardışık iki derivasyonda QRS dalgası üzerinde tipik bir dal bloğu olmaksızın, Q dalgası olan veya olmayan çeşitli RSR’lerin paternleri gözlenmelidir (Das ve ark., 2006).

fQRS, bozulmuş ventriküler depolarizasyonun neden olduğu heterojen elektriksel aktivasyonun bir sonucu olarak gelişir. Miyokardial fibrozun veya skar dokusunun elektrokardiyografik belirteci olup kötü prognoz ile ilişkilendirilmiştir (Bekar ve ark., 2019).

Miyokardiyal fibrotik doku elektriksel ileti hızını yavaşlatarak homojen olmayan ventrikül aktivasyonuna neden olmaktadır. Koroner arter hastalığı olan veya koroner arter hastalığı şüphesi olan bireylerin yüzeysel EKG'lerinde saptanan fQRS, miyokardiyal skar, aritmik olaylar ve mortalite için bağımsız bir belirteçtir (Bekler ve ark., 2014).

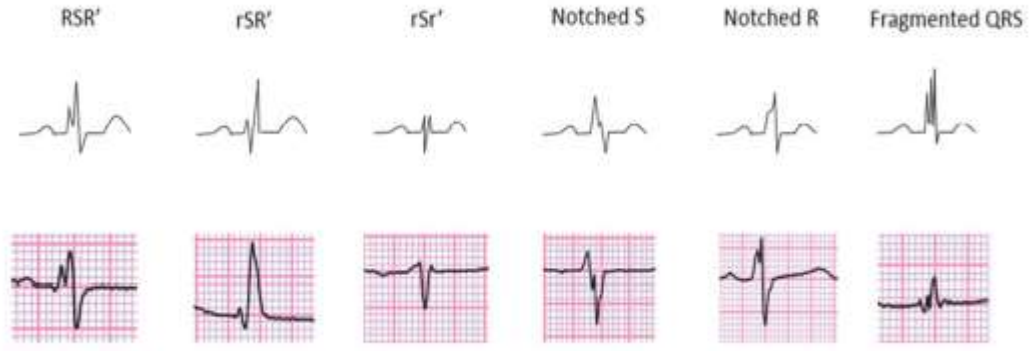
Kalp sarkoidozu, aritmojenik sağ ventrikül kardiyomiyopatisi, akut koroner sendrom, Brugada sendromu ve kazanılmış uzun QT sendromu gibi çeşitli kalp hastalıklarında fQRS varlığı, miyokard skarı ve yüksek riskli hastaların tespiti hakkında bilgi vermektedir (Morita ve ark., 2008; Haraoka ve ark., 2010; Mittal, 2016).

Anterior derivasyonlarda (V1-5) fQRS varlığı, anterior miyokard segmentinde veya sol anterior bölgede miyokard skarın belirtisidir. Lateral derivasyonlarda (I, aVL ve V6) fQRS varlığı, lateral miyokard segmentindeki veya sol sirkumfleks bölgesi miyokard skarının belirtisidir. İnferior derivasyonlarda (II, III ve aVF) fQRS varlığı, inferior miyokard segmentinde veya sağ koroner arter bölgesinde miyokard skarının belirtisidir (Take ve Morita, 2012).



**Şekil 2.4.** Normal 12 derivasyonlu EKG (Terho, 2019)





**Şekil2.5.** EKG’de farklı fQRS paternleri (Terho, 2019)

Akut koroner sendromda fQRS, semptomların başlamasından 48 saat sonra (özellikle 24 saat içinde) ortaya çıkar ve daha sonra da devam eder. Das ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada 12 derivasyonlu EKG’de fQRS, ST yükselmeli miyokard enfarktüsü (STEMI) hastaların % 55’inde ve ST yükselmesiz miyokard enfarktüsü (NSTEMI) hastaların %50’sinde, kararsız angina pectorisli (USAP) hastaların ise sadece %3.7’sinde gelişmiştir. fQRS’in STEMI ve NSTEMI için duyarlılıkları sırasıyla %55 ve %50 olmasına rağmen, AMI için özgüllüğü %96 olarak bulunmuştur. fQRS saptanan hastaların tüm nedenlere bağlı ölümleri, fQRS olmayan hastalardan daha yüksek bulunmuştur (Das ve ark., 2009).

Sonuç olarak, kardiyovasküler hastalıklarda fQRS varlığı, ventriküllerde miyokardial skar, miyokard iskemisi veya miyokard fibrozuna bağlı iletim ve depolarizasyon anormallikleri ile ilgilidir. Böylece fQRS, miyokard skarının değerli bir EKG belirteçidir ve akut koroner sendromlu hastalarda önemli olumsuz kardiyak olayları ve mortaliteyi tahmin etmek için kullanılan önemli bir parametredir (Yanmin ve ark., 2016).

### **2.3. Kardiyovasküler Hastalıklarda Biyokimyasal Belirteçler**

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) dünya çapında en çok ölüme ve sakatlığa sebep olan önemli sağlık sorunlarından biridir. KVH'ın önlenmesi yüksek KVH riski taşıyan bireylerin hastalığa bağlı komplikasyonların gelişmesinden çok önce tespit edilmesine bağlıdır. Bu nedenle, kardiyovasküler olayları tahmin etmek için çok sayıda biyobelirteç tanımlanmıştır.

2001'deki Ulusal Sağlık Konsorsiyumu Enstitüsü, bir biyobelirteci "normal biyolojik süreçlerin, patojenik süreçlerin veya terapötik bir müdahaleye verilen farmakolojik tepkilerin bir göstergesi olarak objektif olarak ölçülen ve değerlendirilen bir nitelik" olarak tanımlamıştır (Atkinson, 2001).

Biyobelirteçler, kardiyovasküler olayların tanımlanmasında, prognozunda ve tedaviye ilişkin karar verme sürecinde kritik bir rol oynamaktadır. Akut koroner sendrom tanısı almış bir olguda EKG değişikliklerinin yanısıra kalp kası hasarına özgü biyobelirteçlerinin yükselmesi nekrozun, başka bir deyişle miyokart infarktüsünün göstergesidir. Hücrelerin oksijensiz kalmalarından 2-4 saat sonra nekroze olmaları nedeniyle bu süreçte kalp kasına özgü biyobelirteçler kanda yükselmeye başlar. Kalp kasına özgül proteinler olan Troponin I ve Troponin T'nin yükselmesi güncel uygulamada miyokard infarktüsü tanısının en duyarlı göstergesidir. Akut miyokart infarktüsünde kardiyak troponinler nekrotik miyokardiyum tarafından salınırlar ve periferal kanda kardiyak troponinlerin tespiti kardiyomiyosit hasarı hakkında bilgi verir. Kardiyak troponinler kalp kası hasarında CK-MB ve miyoglobine göre daha duyarlı biyobelirteçlerdir (Öngen, 2002).

Son yıllarda kardiyovasküler hastalık riskini erken saptamak veya tahmin etmek amacıyla, aterosklerotik risk faktörlerinin belirlenmesi ve yeni serum biyobelirteçlerinin araştırılması büyük önem kazanmıştır. Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalar, KVH'da tanısal ve prognostik bilgi açısından umut verici olan çeşitli yeni biyobelirteçlere odaklanmaktadır.

Yapılan çalışmalarda;

- Büyüme farklılaşma faktörü-15 (Eggers ve ark., 2016), yüksek duyarlıklı C-reaktif protein (hsCRP) (Kaptoge ve ark., 2010) ve OPN (Yu ve ark., 2019) gibi inflamatuvar belirteçlerin artmış seviyelerinin MI ve ölüm riskinin öngörülmesini sağladığı,
- Gebelikle ilişkili plazma protein A (PAPPA) (Bayes-Genis ve ark., 2001), MPO (Sawicki ve ark., 2011) ve matriks metalloproteinazların (Kelly ve ark., 2008) artmış seviyelerinin akut koroner sendrom riskini öngördüğü,
- Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2 (Lp-PLA2) (Perk ve ark., 2012) ve sekretuar fosfolipaz A2 (sPLA2)'nin (Mallat ve ark., 2007) artmış seviyelerinin hastalığı ve tekrarlayan kardiyovasküler olayları öngördüğü,
- Natriüretik peptitler (Ndumele ve ark., 2016), ST2 (Dhillon ve ark., 2013), endotelin-1 (ET-1) (Davenport ve ark., 2016), orta-bölgesel-pro-adrenomedullin (Klip ve ark., 2011), kopeptin (Sorensen ve ark., 2016) ve galektin-3 (Maiolino ve ark., 2015) gibi biyobelirteçlerin artmış seviyelerinin MI'yı takiben ölüm ve kalp yetmezliğini artmış riskini öngördüğü ve ayrıca kalp yetmezliği için risk sınıflandırma bilgisi sağladığı bildirilmiştir.

#### 2.4. Çözünür ST2 (sST2)

ST2, aynı zamanda interlökin 1 reseptör benzeri 1 (IL1RL-1) olarak da bilinen interlökin 1 reseptör ailesinin bir üyesidir. ST2, "tümörijenitenin baskılanması 2" anlamına gelmektedir. 1989'da Tominaga tarafından yapılan bir çalışmada keşfedilmiştir ve 2002'de Weinberg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada miyokard stresine cevap olarak kalp hücreleri tarafından salgılandığı ve kardiyovasküler sistemdeki rolü ortaya konulmuştur (Weinberg ve ark., 2002).

ST2 olarak adlandırılan gen, insan kromozomu 2q12'ye yerleşmiştir ve daha büyük IL-1 gen kümesinin bir parçasıdır (GenBank erişim numarası AC007248). Genin transkripsiyonel olarak 4 izoform ürünü vardır. Bunlardan en önemlileri transmembran (ST2L) ve çözünür (sST2) izoformlarıdır. ST2L'nin genel yapısı, Tip I IL-1 reseptörlerinin yapısına benzemektedir. ST2L hücresel membrana bağlı hücre dışı zincir ve membran boyunca uzanan kısımdan oluşmaktadır. sST2 ise ST2L

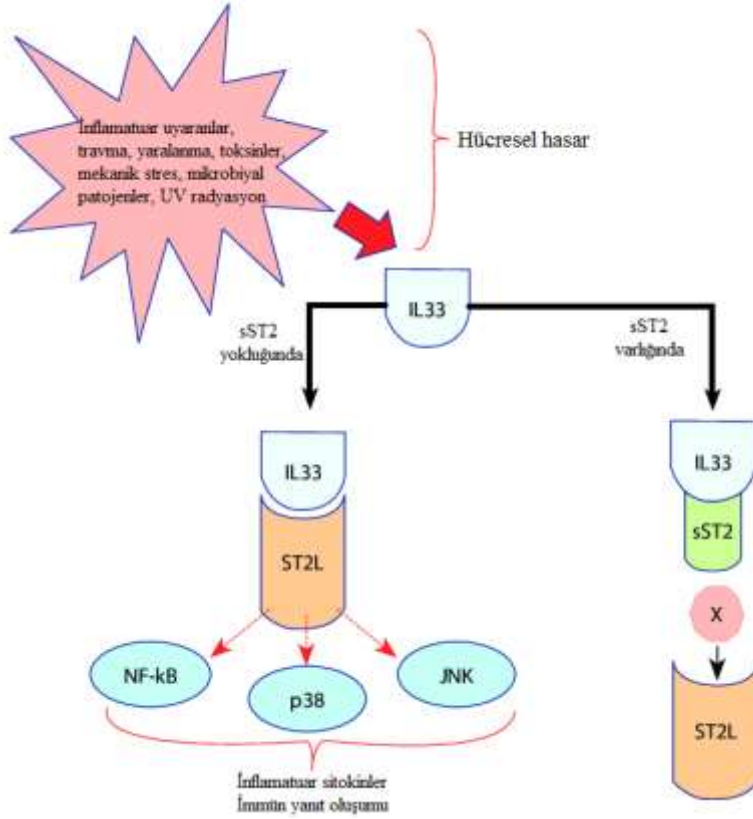
yapısında bulunan transmembran ve sitoplazmik zincirleri içermeyip 9 amino asitten oluşan C-terminal dizisinden oluşmaktadır. Dolaşımdaki sST2 formu canlı hücrelerde büyük ölçüde uyarılabilir ve neredeyse her doku tarafından ifade edilebilmektedir. Transmembran formu olan ST2L ise, hematopoetik hücrelerde (Th2 ve mast hücreleri) ifade edilir ve bu hücrelerin membran yapısında bulunur (Pascual-Figal ve Januzzi, 2015).

ST2, hücre hasarına yanıt olarak endotel hücreler ve kardiyomiyositler tarafından salgılanan interlökin-33 (IL-33) reseptörüdür. IL-33, kardiyoprotektif etkilerini transmembran reseptörü ST2L izoformuna bağlanarak gerçekleştirir. IL-33 ve ST2L'nin etkileşiminin, kardiyoprotektif olduğu, miyokard fibrozisi, kardiyomiyosit hipertrofisi ve apoptozisi azalttığı, ayrıca miyokard fonksiyonunu iyileştirdiği yapılan çalışmalarla kanıtlanmıştır (Wojciechowska ve ark., 2017; Binas ve ark., 2018; You ve ark., 2019).

ST2 ayrıca astım ve romatoid artrit gibi T-hücre aracılı inflamatuvar hastalıklarda da rol oynamaktadır (Oshikawa ve ark., 2001; Leung ve ark., 2004) Arter duvarında ise, IL-33 ve ST2L arasındaki etkileşim, makrofaj ve T hücrelerinin M2 ve Th2 hücrelerine farklılaşmasını yönlendirir. Bu hücreler aracılığı ile bu plaktaki inflamatuvar süreç ve plağın gelişimi sınırlanır (Barksby ve ark., 2007). ST2'nin kardiyoprotektif etkisi çözünebilir reseptör (sST2) aracılığıyla değil, yalnızca ST2L reseptörü yoluyla gerçekleşir. IL-33/ST2 etkileşimi, kardiyak miyositlerde ve fibroblastlarda miyokart hasarına yanıt olarak düzenlenir. sST2, ST2L ile rekabet eder ve IL-33'e bağlanır. Bu çözünebilir reseptörün IL-33 ile etkileşimi, IL-33/ST2L sistemini bloke eder ve bunun sonucunda yukarıda açıklanan kardiyoprotektif etki ortadan kalkar. Bu nedenle, ST2 sistemi sadece IL-33'ün ST2L transmembran izoformuyla işlev yapan bir aracı olarak değil, aynı zamanda çözünebilir sST2 izoformu ile de bir IL-33 inhibitörü olarak işlev görür (Villacorta ve Maisel, 2016).

İmmün hücrelerin yüzeyine IL-33/ST2L bağlanmasının ardından, makrofaj ve T hücrelerinde M2, Th2 fenotipine farklılaşma ortaya çıkar. Th2 hücreleri fagositozu inhibe eder ve ayrıca LDL'yi hedef alan bir antikör yanıtını tetikler. Bu mekanizmalar, M2 hücrelerine makrofaj farklılaşması ile birlikte köpük hücre

üretimini sınırlar (Aimo ve ark., 2018). Böylece aterosklerotik süreci başlatan LDL oksidasyonu ve ardından köpük hücre oluşumu sınırlandırılarak kardiyoprotektif etki ortaya konmuş olur.



**Şekil 2.6.** IL-33/ST2 etkileşimi (Konukoglu, 2018)

Her ne kadar sST2'nin ana kaynakları stres veya yaralanmaya yanıt olarak kardiyak fibroblastlar ve kardiyomiyositler olsa da, miyokard dışı kaynaklar da bilinmektedir. Makrovasküler damarlardan olan aort, koroner arterler ve kardiyak mikrovasküler sistem endotel hücrelerinden sST2 salgılanmaktadır (Villacorta ve Maisel, 2016). Ek olarak, yapılan çalışmalarda IL-33'ün, ST2L ve sST2 mRNA transkripsiyonunu düzenlediği, ST2L mRNA ekspresyonunu artırarak sST2 ekspresyonunu azalttığı kanıtlanmıştır. Bu nedenle, sitokinler ve ST2 arasında karşılıklı bir etkileşim vardır (Schmieder ve ark., 2012).

sST2 seviyesinin kalp yetmezliği, sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu, kreatinin klerensi, B-tipi natriüretik peptid, aminoterminal B-tipi natriüretik peptid, C-reaktif protein ile ilişkili olduğu ve mortaliteyi tahmin etmede bir belirteç olduğuna dair bulgular elde edilmiştir (Weinberg ve ark., 2002).

sST2'nin yaş, cinsiyet, kalp ritmi, böbrek fonksiyonu, bilirubin, hemoglobin, trigliserit, kolesterol veya total protein düzeyinden etkilenmediği ve interferansa yol açmadığı yapılan çalışmalarla ortaya konulmuştur (Jabagi ve ark., 2019; Rehman ve ark., 2008; Siler-Fisher ve ark., 2014). Bu özellikler nedeniyle ST2'nin kardiyak cerrahi hastalarında mortaliteyi belirlemede natriüretik peptidlere göre daha fazla spesifiteye sahip olduğu bildirilmiştir (Wang ve ark., 2018).

Sağlıklı insanlarda dolaşımdaki sST2 konsantrasyonu için yapılan referans değer çalışmalarında sST2 konsantrasyonunun kadın ve erkek cinsiyetleri için anlamlı farklılıklar gösterdiği görülmüştür. Coglianase ve ark. tarafından 2012 yılında yapılan referans değer çalışmasında plazma/serum sST2 konsantrasyonu erkekler için 11 ila 45 ng/mL ve kadınlar için 9 ila 35 ng/mL olarak bulunmuştur. Bu cinsiyete özgü farklılıkların nedeni ve olası sonuçları açıklığa kavuşturulmamıştır. Bir olasılık, sST2 sentezinin veya sekresyonunun (en azından kısmen) androjen kontrolü altında olmasıdır.

IL-33/ST2 sistemi, miyokard stresine cevap olarak düzenlenir. Bunu destekleyen kanıtlar deneysel ve klinik çalışmalardan kaynaklanmaktadır. Siklik koşu egzersizine maruz bırakılmış sıçan yenidoğan kardiyomiyositleri ile yapılan bir çalışmada analiz edilen binlerce gen transkriptinden ST2'nin hem çözümlenebilir hem transmembran formlarının, biyomekanik strese cevaben en yüksek oranda uyarılabilen transkript olduğu bulunmuştur (Weinberg ve ark., 2002).

ST2'nin kardiyovasküler rolünün tanımlanmasından önce, bu biyobelirteç ile ilgili çoğu bilgi inflamatuvar ve immün süreçlerle ilişkilidir. IL-33/ST2 etkileşimi, Th2 efektör hücrelerin aktivasyonu ve Th2 ile ilişkili sitokinlerin salınması yoluyla immün etkileşime katılmaktır. Bu nedenle IL-33/ST2 etkileşimi; astım, pulmoner fibroz, romatoid artrit, kollajen vasküler hastalıklar, sepsis, travma, malignite, fibroproliferatif hastalıklar, paraziter enfeksiyon ve ülseratif kolitler gibi etkin Th2

yanıtı ile ilgili hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (Hurve ark., 2015; Wilson ve ark., 2013; Hong ve ark., 2011; Watanabe ve ark., 2018; Díaz-Jiménez ve ark., 2011).

ST2L, IL-33'ün Th2'ye bağılı inflamatuvar süreçlerdeki etkisine aracılık ederken, sST2 bu yanıtın aksine Th2 inflamatuvar yanıtlarının zayıflatılmasına neden olmaktadır (Pascual-Figal ve Januzzi, 2015).

IL-33, Th2 aracılı immün yanıt için çok önemli bir sitokindir, ancak son veriler IL-33/ST2 yolunun kardiyovasküler sistemde önemli rol oynadığını göstermektedir. IL-33'ün vasküler yapılardan salgılanabildiği ve ateroskleroz, obezite, diyabet ve kardiyak fibrozise karşı çoklu koruyucu etkileri olduğu bildirilmektedir (Miller ve Liew, 2011).

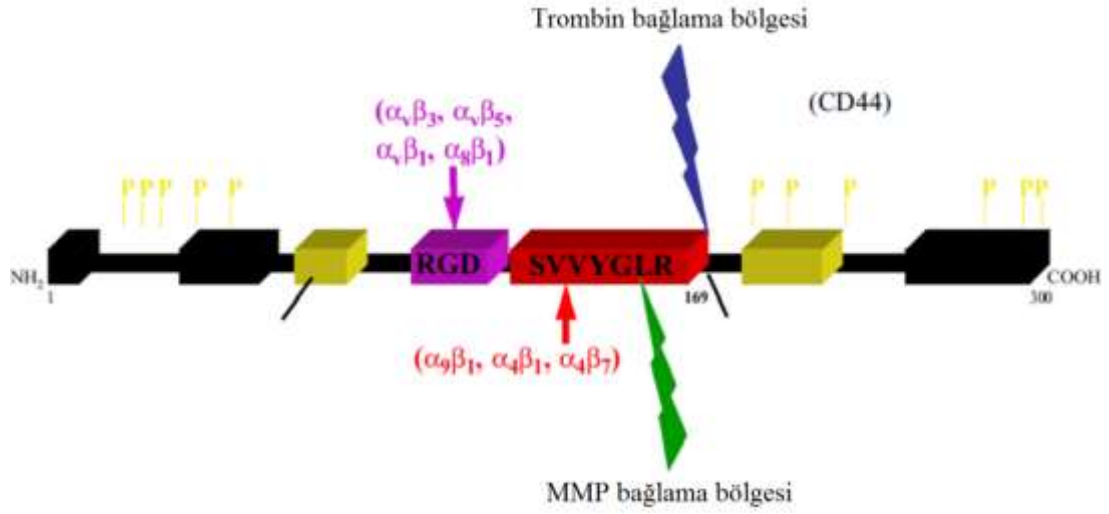
## **2.5. Osteopontin (OPN)**

Franzén ve ark. tarafından kemik dokusunda tanımlanan ilk hücre dışı matriks proteini olan OPN, yaklaşık 314 aminoasitten oluşan bir fosfoglikoproteindir (Franzen ve ark., 1985).

OPN kemik yeniden şekillenmesinin düzenleyicisidir ve birincil fizyolojik rolü biyomineralizasyon ve kalsifikasyon süreçlerine katılmaktır. Dışın dentin tabakası, böbrek, beyin, kemik iliği, endotel, düz kas, iskelet kası ve meme bezi hücreleri, koryonik villus, uterus, tükrük bezleri, safra ve pankreas gibi birçok dokuda bulunur. Kemik dokusunda kemik oluşumunda etkili olan osteoblastlardan ve osteoklastlardan salınır (Mazzali ve ark., 2002).

OPN, osteoblastlar ve osteoklastlar dışında; makrofajlar, T hücreleri, hematopoetik hücreler, vasküler düz kas hücreleri, fibroblastlar ve miyokardiyal hücreler tarafından sentezlenir. OPN hücresele bağışıklık, hücresele göç, infiltrasyon, doku onarımı, inflamatuvar hastalıklar, anjiyogenez, apoptoz inhibisyonu ve tümör metastazında hücre dışı matriksin düzenlenmesinde de rol oynamaktadır (Duman ve ark., 2016).

OPN'nin bir arginin-glisin-aspartat bağlama bölgesi, 2 heparin bağlama bölgesi, trombin bağlama bölgesi, matriks metalloproteinaz bağlama bölgesi ve kalsiyum bağlama bölgeleri olduğu kabul edilmektedir. OPN, C-terminal bölgesinde iki heparin molekülünü ve ayrıca CD44 varyantlarını bağlar, N-terminalinde ise integrin reseptör bağlama bölgelerini içerir (Lund ve ark., 2009). OPN'in yapısı Şekil 2.5.'de gösterilmiştir.



**Şekil 2.7.** Osteopontinin yapısı (Lund ve ark., 2009)

OPN salınım mekanizması henüz tam olarak netliğe kavuşmasa da salınım seviyelerinin farklı hücre tiplerine göre farklılık gösterdiği bildirilmektedir (Denhardt ve ark. 1993; Mazzali ve ark., 2002). Farklı çalışmalarda OPN'nin inflamasyon durumunda makrofajlar ve T hücreleri üzerine uyarıcı etki gösterdiği belirlenmiştir (Mazzali ve ark., 2002; Ashkar ve ark., 2000). OPN'in inflamasyon, kemik oluşumu, kardiyovasküler hastalıklar, hücresel canlılık, kanser, diyabet ve böbrek taşı hastalıklarında farklı mekanizmalar aracılığıyla önemli roller üstlendiği bildirilmektedir (İçer ve Gezmen-Karadağ, 2018). İnflamasyon sürecinde, makrofajlardan, aktive edilmiş T hücrelerinden, epitelyal ve endotelyal hücrelerden ve ayrıca düz kas hücrelerinden OPN salımında bir artış bildirilmiştir. Bununla



birlikte, iltihaplanma alanlarında makrofaj ve T hücrelerinin artmasında da rol oynamaktadır (Mazzali ve ark., 2002; Ashkar ve ark., 2000; Nau ve ark. 1999).

OPN, hücre dışı bir matris proteini ve proinflamatuvar bir sitokin olarak işlev görür. İn vitro çalışmalar, OPN'in makrofaj adezyonunu ve vasküler düz kas hücrelerinin intimaya göçünü artırdığını göstermiştir (Liaw ve ark., 1994; Giachelli ve ark., 1998). İnsanlarda OPN ekspresyonu aortik ve koroner aterosklerotik lezyonlarda gösterilmiştir (Giachelli ve ark., 1993; Ikeda ve ark., 1993).

OPN, arter dokusunda ilk olarak Giachelli ve ark. tarafından tespit edilmiştir (Giachelli ve ark.,1993). OPN'nin kardiyovasküler hastalıklarla ilgili mekanizmaları henüz çok açık olmasa da, farklı olası mekanizmalar önerilmiştir. OPN'nin av $\beta$ 3 ligandından endotel hücre göçünü artırarak ateroskleroz riskini artırması bu olası mekanizmalardan biridir. Diğer olası mekanizma; makrofaj aktivasyonunu artırarak diğer sitokinlerin salınmasını artırması veya atardamarlarda kalsifikasyonu artırıp öncü bir vasküler inflamasyona sebep olarak aterosklerozun gelişimine neden olmasıdır (Leali ve ark., 2003; McIntosh ve ark., 2010).

OPN'nin vasküler düz kas hücreleri ve makrofajlar gibi aterosklerotik süreçte yer alan hücrelerin kemotaktik hareketlerini indüklediği bilinmektedir. Bu durum yüksek OPN seviyesi ile koroner aterosklerozun derecesi arasındaki ilişkiyi ortaya koymaktadır (Mazzali ve ark., 2002).

Ek olarak, deneysel çalışmalardan elde edilen veriler, OPN'nin vasküler düz kas hücrelerinin proliferasyonunu indükleme kapasitesine sahip olduğunu ve makrofajlarda ve endotelyal hücrelerde nitrik oksit sentaz ekspresyonunu inhibe edebileceğini göstermektedir (Gadeau ve ark., 1993; Rollo ve ark., 1996). Ayrıca insan aterosklerotik plaklarında OPN mRNA ekspresyonunun ateroskleroz şiddeti ve kalsifikasyon ile yakından ilişkili olduğu bildirilmiştir (Kwon ve ark., 2000).

Yu ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada yaş, cinsiyet, beden kütle indeksi, sigara kullanımı, lipid değerleri, diyabet, hipertansiyon gibi risk faktörlerine ilaveten yüksek OPN konsantrasyonlarına sahip AKS tanısı almış bireyler incelendiğinde OPN'in AKS risk ve şiddeti açısından önemli bilgiler sağladığı bilgisine ulaşılmıştır (Yu ve ark., 2019).

OPN aterosklerotik sürecin tüm adımlarına katılır. Plak oluşumunun yanı sıra plak özelliklerinden sorumludur, çeşitli aterosklerotik risk faktörlerinin neden olduğu aterosklerotik plak patogenezinde rol oynar ve iltihaplanma ve kalsifikasyon üzerinde doğrudan düzenleyici işlevlere sahiptir.

Aterosklerozun en önemli belirtilerinden biri olan vasküler kalsifikasyon, koroner arter hastalığı olan hastalarda görülen yaygın bir durumdur. Ayrıca, vasküler kalsifikasyonun miyokard enfarktüsü riskinde artış ile ilişkili olduğu bilinmektedir (Mackey ve ark., 2007).

OPN'in trombin bağlama bölgesinden ayrılması ile oluşan OPN varyantlarının aterosklerotik kalsifikasyona ve inflamatuvar sürece farklı şekillerde katılımları bildirilmiştir (Wolak, 2014). OPN, yüksek oranda fosforile bir molekül olduğundan kalsiyum bağlayabilir ve bu nedenle ektopik kalsifikasyonu önleyici bir potansiyele sahiptir (Boskey ve ark., 1993). Ancak literatürde OPN'in aterosklerotik kalsifikasyona katılımı ile ilgili farklı bulgular ortaya konulmuştur. Pek çok çalışma OPN'in aterosklerotik plak oluşum riskini artırdığı, atardamarlarda kalsifikasyona neden olduğu ve koroner arter hastalığı ile ilişkili olduğu sonucuna varmıştır (Fitzpatrick ve ark., 1994; Abdalrhim ve ark., 2016). Bunun yanı sıra yapılan bazı çalışmalarda OPN'in aort kapağında kalsifikasyonu önlediği (Steitz ve ark., 2002), aort kalsifikasyonunun erken safhalarına katıldığı ancak daha ileri bir kalsifikasyonu önlediğine (Kaartinen ve ark., 2007) dair sonuçlar ortaya konulmuştur. Bu bulgular ışığında OPN'in vasküler kalsifikasyona katılımının belirlenmesi amacıyla OPN varyantlarının fonksiyonlarının belirlenmesi ve OPN varyantlarına spesifik ölçüm yapılabilecek aletlerin geliştirilmesi büyük önem taşımaktadır.

OPN'i temel alan kardiyovasküler çalışmalar ve OPN'in önemi Tablo 2.1.'de verilmiştir.

**Tablo 2.1.** OPN’i temel alan kardiyovasküler çalışmalar (Wolak, 2014)

<b>Çalışma Alanları</b>	<b>OPN’in Önemi</b>
Aterosklerotik kalsifikasyon	Artmış plazma OPN seviyeleri plak kalsifikasyonu ile ilişkili bulunmuştur (Shanahan ve ark., 1994; Bini ve ark., 1999; Ayari ve ark., 2012).
Koroner arter hastalığı	Artmış plazma OPN seviyeleri koroner arter hastalığı varlığı ve şiddeti ile ilişkili bulunmuştur (Berezin ve Kremzer, 2013).
Aterosklerotik plağın özelliği	Plazma OPN seviyeleri plak kararsızlığı ile ilişkilidir (Momiyama ve ark., 2010; Berezin ve Kremzer, 2013).
Aterosklerotik hasar	Plazma OPN düzeyi aort sertliği ve aort anevrizması ile ilişkilidir (Kadoglou ve ark., 2008; Mazzone ve ark., 2011).
Ateroskleroz tedavisi	Koroner revaskülarizasyon ile ilişkilidir (Kadoglou ve ark., 2014). Statinler ve anjiyotensin II reseptör blokerları plazma OPN düzeyinin düşürür (Lorenzen ve ark., 2010).
Koroner arter hastalığının prognozu	OPN, kalp yetmezliği ve iskemik kalp hastalığı olan hastalarda majör olumsuz kardiyak olayları öngörür (Rosenberg ve ark., 2008; Bjerre ve ark., 2013).

## 2.6. Miyeloperoksidaz (MPO)

MPO, nötrofiller ve monositler gibi immün hücrelerin azurofilik granüllerinde depolanan ve lökosit aktivasyonu sırasında salgılanan bir enzimdir. Doğal bağışıklıkta rol oynar ve fizyolojik koşullar altında en reaktif oksidan olan hipokloröz asit'i (HOCl) oluşturmak üzere hidrojen peroksit ( $H_2O_2$ ) ve klorürle ( $Cl^-$ ) reaksiyona girer (Gaut ve ark., 2001).

MPO, 153. sistein kalıntısı üzerinden tek bir disülfid bağı ile birbirine bağlı iki monomerik birimden oluşan, 146 kDa kütleli bir proteindir (Fiedler ve ark., 2000). Her monomer biri ağır, biri hafif zincir olmak üzere 2 polipeptit zincirine sahiptir. Ağır zincir içinde 5 zincir içi disülfid bağı ve hafif zincir içinde ise bir disülfid bağı vardır. Her ağır zincir, zincir etkileşimi ve yapının kararlılığı için çok önemli olan bir hem ve kalsiyum bağlama bölgesi içerir (Furtmüller ve ark., 2006). MPO molekülünün yüzeyi, MPO'yu yüksek oranda katyonik bir molekül yapan çok sayıda lizin ve arginin kalıntısı içerir. Bu, MPO'nun bakteri hücreleri de dahil (Miyasaki ve ark., 1987) endotel hücreleri (Ballieux ve ark.,1994), hücre dışı matriks bileşenleri özellikle polianyonik glikozaminoglikanlar (Daphna ve ark., 1998), apolipoprotein B-100 (Carr ve ark., 2000), albümin (Tiruppathi ve ark., 2004), seruloplazmin (Segelmark ve ark., 1997) gibi çok sayıda bileşik veya hücreyle elektrostatik etkileşimini sağlar.

MPO geni mRNA ekspresyonu, miyeloblast ve promiyelosit miyeloid olgunlaşma aşamalarında kemik iliğinde ortaya çıkar ve ekspresyon tamamen farklılaşmış miyeloid hücrelerinde durur. Olgunlaşmış enzim, öncelikle nötrofillerin azurofilik granülleri ve monositlerin lizozomlarında depolanır (Van der Veen ve ark.,2009).

Monositler, makrofajlara dönüşürken MPO'yu salıverirler (Van der Veen ve ark., 2009). MPO ağırlıklı olarak nötrofillerde ve monositlerde bulunmasına rağmen, CD4 + ve CD8 + lenfositler (Okada ve ark., 2016), Kupffer hücreleri gibi yerleşik doku makrofajları (Brown ve ark., 2001), peritoneal makrofajlar (Rodrigues ve ark., 2002), mikroglia (Nagra ve ark., 1997) ve aterosklerotik lezyonlar dahil inflamatuvar hastalıklarla ilişkili makrofajlar (Malle ve ark., 2002) gibi diğer hücrelerde de MPO

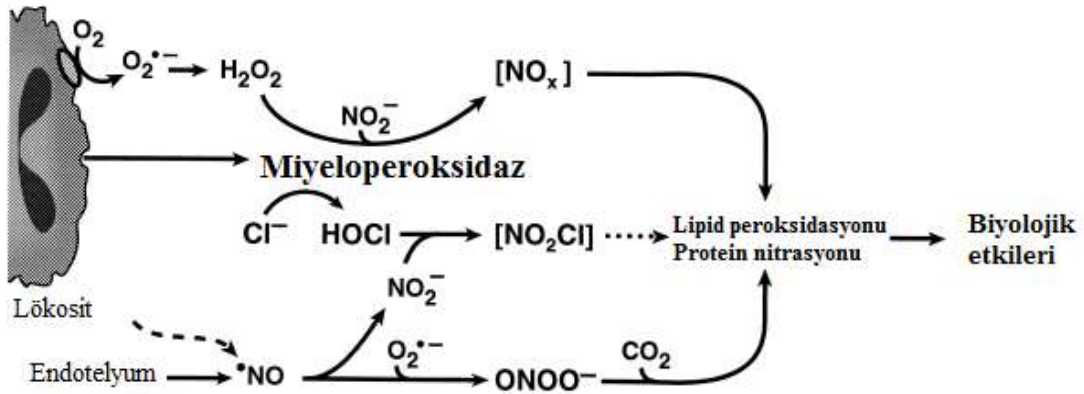
aktivitesi görülmektedir. MPO aktivitesi endotel hücrelerinde ve trombositlerde de tespit edilmiştir (La Rocca ve ark., 2009).

Dinlenme durumundaki nötrofiller aktive edilmediği ve ortamda  $H_2O_2$  bulunmadığı sürece bu hücrelerde MPO aktivitesi söz konusu değildir. MPO katalitik döngüsündeki ilk adım, MPO'nun hem grubunda bulunan  $Fe^{+3}$ 'in,  $Fe^{+4}$  ve  $H_2O$  oluşturmak için oksidasyonudur. Bu adım, elektron alıcısı olarak görev yapan  $H_2O_2$  varlığında meydana gelir. Yükseltgenen enzim, halojenürler ( $Cl^-$ ,  $Br^-$ ,  $I^-$ ) veya psödohalidler ( $SCN^-$ ) aracılığıyla indirgenerek enzimin doğal formu tekrar elde edilebilir ve bu indirgenme sırasında hipohalöz asitler ( $HOCl$ ,  $HOBr$ ,  $HOI$  veya  $HOSCN$ ) oluşur. Bu reaksiyon dizisine halojenasyon döngüsü denir. Hipokloröz asit ( $HOCl$ ), diğer halojenlerle karşılaştırıldığında insan plazmasında bulunan yüksek  $Cl^-$  konsantrasyonları nedeniyle MPO için en fazla miktarda bulunan üründür (Jantschko ve ark., 2005).

$H_2O_2$ 'in ortaya çıkmasında en önemli reaksiyon solunum patlaması olarak isimlendirilen süreçtir ve burada rol oynayan en önemli enzim NADPH oksidazdır. Tipik olarak fagositoz ortamında meydana gelen nötrofil aktivasyonu üzerine, NADPH oksidaz kompleksi, fagozom membranlarının iç yüzeyine alınır ve aktive edilmiş enzim, spontan olarak veya süperoksit dismutaz tarafından  $H_2O_2$ 'ye dönüştürülen süperoksit radikalleri üretir (Furtmüller ve ark., 2006; Vanhamme ve ark., 2018; Teng ve ark., 2017).

$HOCl$ , düşük konsantrasyonlarda bile, glutatyon dahil olmak üzere tiyol grubu tüketimine neden olur. Redoks dengesini ve oksidatif strese karşı hücrel korumayı bozar (Davies, 2010). Üstelik  $HOCl$ , kreatin kinaz ve gliseraldehit-3-fosfat dehidrojenaz (Peskin ve Winterbourn, 2006) ve nitrik oksit sentaz (NOS) (Xu ve ark., 2006) gibi aktif bölgelerinde sistein kalıntıları olan, metabolik açıdan önemli enzimleri hızla etkisiz hale getirir. Öte yandan  $HOCl$ , anahtar bir rol oynayan sistein kalıntısının sülfonik aside oksidasyonuyla matriks metaloproteinazlarını (örneğin, MMP-7) aktive eder (Fu ve ark., 2001).  $HOCl$ , doku metaloproteinazlarını aktive ederken, metaloproteinazların spesifik doku inhibitörlerini inhibe eder. Ayrıca hücre proliferasyonuna, doku fibrozisi ve atriyal yeniden yapılanmaya yol açan protein kinazları aktive eder (Rudolph ve ark., 2010).

Peroksidaz döngüsünde, MPO/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sistemi, siyanat (OCN<sup>-</sup>) oluşturmak için tiyosiyanatı (SCN<sup>-</sup>) okside eder. Siyanat, karbamilasyon reaksiyonlarına katılır; LDL'nin yapısındaki lizin artıkları gibi nükleofilik gruplara saldırarak onları homositrülin kalıntılarına dönüştürür ve bu lipoproteinlerin aterojenitesini artırır. Karbamillenmiş LDL, daha sonra köpük hücrelerine dönüşecek olan makrofajlara istemli olarak bağlanır ve makrofajlar tarafından yutulur (Wang ve ark., 2007; Podrez ve ark., 1999). MPO/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sistemi, nitriti (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>) nitril klorüre (NO<sub>2</sub>Cl) ve azot dioksit radikaline (•NO<sub>2</sub>) oksitlemektedir. Azot dioksit radikali oldukça kararsızdır ancak protein nitrasyonunda ve lipid peroksidasyonunda çok etkilidir (Şekil 2.8.). Tirozin'in •NO<sub>2</sub> ile oksidasyonu sonucu oluşan nitrotirozin, MPO ile ilişkili oksidatif stresin bir belirteci olarak kullanılır (Teng ve ark, 2017).



**Şekil 2.8.** MPO aktivitesi sonucu NO türevi oksidanların oluşumu (Hazen ve ark., 1999)

Nötrofiller, miyokard iskemisi/reperfüzyon hasarının patogeneğinde önemli bir rol oynar (Jordan ve ark., 1999; Vinten-Johansen, 2004) ve genellikle bu koşullarda MPO nötrofil aktivasyonunun bir belirteci olarak kullanılır. MPO ürünleri, iskemi/reperfüzyon döngüsünde hücresel hasara katkıda bulunan çok çeşitli hücresel bileşenleri hedef alır. MPO tarafından üretilen reaktif türler, kardiyomiyositlerde

iyonik kanalların ve taşıyıcıların işleyişinde kilit rol oynayan çeşitli gruplara saldırarak yapılarını değişime uğratar (Roman ve ark., 2008).

MPO, oksidatif ve inflamatuvar etkilere sahiptir. Son yapılan çalışmalarda, MPO'nun göğüs ağrısı olan AKS tanısı almış hastalarda ölçülebilir bir risk faktörü olduğu bildirilmektedir. Oksidatif stres ve inflamasyon, koroner arter hastalığın (KAH) patogenezinde önemli rollere sahiptir ve AKS'a yol açabilir (Loria, 2008).

MPO'nun insan aterosklerotik plak oluşum ve gelişim sürecine katılımı iyi bilinmektedir (Daugherty ve ark., 1994). İlerlemiş ateromatöz plaklar, erken dönem lezyonlardan daha fazla sayıda intimal MPO eksprese eden makrofaj içermektedirler (Sugiyama ve ark., 2001). Dolaşıma salınan MPO oluşturduğu HOCl gibi reaktif bileşiklerle LDL yapısında bulunan  $\alpha$ -tokoferol,  $\beta$ -Karoten, Koenzim Q<sub>10</sub> gibi antioksidanların (Perugini ve ark., 2000), diğer lipid ve protein bileşenlerin oksidasyonuna neden olmaktadır (Carr, 2000). Doğal LDL ile karşılaştırıldığında, okside LDL makrofajlar tarafından daha istekli alınmaktadır ve LDL'nin oksidasyonu in vitro köpük hücre oluşumuna, aterosklerotik plak oluşumuna ve plak rüptürüne yol açmaktadır (Prasad ve ark., 2008). MPO ve MPO türevi oksidanlar çok sayıda potansiyel proaterojenik özelliğe sahiptirler.

MPO/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/NO<sub>2</sub><sup>-</sup> sistemi ayrıca apolipoprotein B-100'ün tirozil kalıntılarını nitratlayarak, makrofajlar tarafından büyük bir istekle yutulacak olan nitratlanmış-LDL üretir. Aterosklerotik aort intimasından elde edilen LDL'de ölçülen 3-nitrotirosin miktarı, plazma LDL'sinden 90 kat daha yüksek bulunmuştur (Leeuwenburgh ve ark., 1997).

LDL'nin lipid bileşenlerinin modifikasyonu oldukça önemlidir. Lipid bileşenlerin oksidasyonu ile oluşan peroksilipidler reaktif aldehit bileşenlerine parçalanarak sitotoksik etki gösterir. Lökositler tarafından üretilen HOCl, LDL yapısında bulunan plazmalojen ve fosfolipitler dahil olmak üzere çeşitli lipid bileşenlerine saldırır (El-Bejjani ve ark., 2008). LDL'nin apolipoprotein B-100'ünde bulunan tirozil kalıntıları, MPO kaynaklı ürünlerin ana hedefleridir (Hazen ve Heinecke, 1997). Ek olarak •NO<sub>2</sub> radikali de LDL molekülünde lipid peroksidasyonunu başlatarak LDL'nin makrofajlar tarafından alımını ve aterojenitesini artırır (Podrez ve ark., 1999).

MPO kaynaklı reaktif türler tarafından modifiye edilen LDL, yüksek bir aterosjenik potansiyel sergiler. İnsan koroner arter endotel hücreleri ile yapılan in vitro deneylerde, modifiye LDL'nin köpük hücre oluşumunu teşvik etmenin yanı sıra, endotelial nitrik oksit sentaz (eNOS)'ın kofaktörü olan tetrahidrobiopterin'in oksidasyon ile ayrışmasına, eNOS ekspresyonunun ve NO üretiminin azalmasına, vasküler arteriyal tonusu olumsuz yönde etkileyen endotel fonksiyon bozukluğuna neden olduğu gösterilmiştir (Abdo ve ark., 2017; Marsche ve ark., 2004).

HDL'nin MPO aracılı yapısal değişimi, ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık gelişimine katkıda bulunan diğer bir faktördür. HDL'nin antioksidan, antiinflamatuvar, vazodilatatör, antitrombotik, antiapoptotik ve endotel fonksiyonunun sürdürülebilmesi için destekleyici özellikler gösterdiği bilinmektedir. Tüm bu etkilerin ateroskleroz ve kardiyovasküler hastalık riskini azalttığı bildirilmektedir. Ancak, HDL'nin MPO aracılı yapısal değişimi bu kardiyoprotektif etkileri ortadan kaldırmaktadır (Rye ve Barter, 2014; Feng ve Li, 2009).

MPO, insanlarda endotel fonksiyon bozukluğu gelişiminde önemli bir rol oynar. MPO kaynaklı endotel fonksiyon bozukluğu; inflamasyon, oksidatif stres ve kardiyovasküler hastalıklar arasındaki bağlantıyı kuran en önemli mekanizmalardan biridir (Vita ve ark.,2004). MPO kaynaklı reaktif ürünler varlığında endotel fonksiyonunun bozulmasını açıklayabilecek birçok mekanizma olsa da, azaltılmış NO biyoyararlanımının MPO ile ilgili endotel fonksiyon bozukluğunun anlaşılmasında anahtar rol oynamaktadır (Teng ve ark., 2017).

Nitrik oksit (NO) vasküler tonus, miyokard kontraktilesi, endotelin antitrombotik fonksiyonu, endotel-lökosit etkileşimi, vasküler hücre proliferasyonu, endotelin bütünlüğünün ve permeabilitesinin düzenlenmesinde rol almaktadır. Bu nedenle MPO aracılı nitrik oksit sentaz (NOs) inhibisyonu sistemik arter basıncında artışa ve dokulara kan akımında azalmaya neden olmaktadır. Plazma MPO düzeyi yüksek olan bireylerde düşük MPO düzeyine sahip bireylere göre daha yüksek oranda endotel fonksiyon bozukluğu görülmüştür (Vita ve ark., 2004).



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

Ordu Üniversitesi Klinik Araştırmalar Etik Kurul onayı alındıktan sonra çalışmaya başlanılmıştır. Etik kurul karar tarihi 15/11/2018 ve etik kurul karar sayısı 2018/228'dir.

Çalışmamıza Kasım 2018/Şubat 2019 tarihleri arasında Ordu Üniversitesi Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil birimine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve akut koroner sendrom tanısıyla koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan 60 hasta (22 kadın ve 38 erkek) ve bu hastalarla yaş ve cinsiyet açısından uyumlu 26 kontrol (11 kadın ve 15 erkek) grubu çalışmaya alınmıştır. Çalışma popülasyonu; fQRS saptanan (grup I), fQRS saptanmayan (grup II) ve kontrol olarak 3 gruba ayrılmıştır.

Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların istirahat halinde 12 derivasyonlu EKG'si çekilerek; LV EF (sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu) %50 nin altında olanlar, ileri derecede kalp kapak hastalığı olanlar, EKG sinde komplet dal bloğu olanlar, bilinen kardiyomyopatisi ve kalıcı kalp pili bulunan hastalar, ciddi elektrolit dengesizliği bulunan hastalar, akut ve kronik bakteriyel veya viral inflamasyona sahip olanlar, şiddetli karaciğer ve böbrek yetmezliği olanlar, anti-inflamatuar (aspirin dışında) ilaç, hormon, sitokin veya büyüme faktörü tedavisi alan hastalar çalışma dışı bırakılmıştır.

Kliniğe yatırılan AKS tanısı almış hastalardan ağrının başladığı saat göz önünde bulundurularak 12. ve 36. saatler arasında bir gecelik açlık sonrası venöz kan örnekleri biyokimyasal tetkikler için alınıp, 30 dakika bekletildikten sonra 1800 x g'de 10 dakika süreyle santrifüj edilerek serum kısımları ayrılmış ve -80°C'de muhafaza edilmiştir.

Çalışmamıza dahil edilen açlık glukoz, trigliserid, yüksek yoğunluklu lipoprotein kolesterol (HDL-C), düşük yoğunluklu lipoprotein kolesterol (LDL-C), total kolesterol, kan üre azotu (BUN), laktat dehidrogenaz (LDH), C-reaktif protein (CRP), kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz-miyokard izoenzimi (CK-MB), Troponin I ve hemogram değerleri hastaların rutin olarak takibi amacıyla bu çalışmada ölçülen parametreler için alınan kan numuneleriyle eş zamanlı olacak şekilde istek yapılarak, çalışılan test sonuçları takip edilerek hastaların dosya bilgilerinden elde edilmiştir.

Hastaların sistolik-diastolik kan basıncı, nabız, diyabet ve hipertansiyon öykülerine hastanın dosya bilgilerinden ulaşılmıştır. Çalışmamızda hastaların nabız ve tansiyon bilgileri için 24 saatlik ortalama değer verilmiştir. Hastaların lipid bozukluğu tanısı Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP, ATP III) final raporuna göre tanımlanmıştır (National Cholesterol Education Program US, 2002).

### **3.1. Kullanılan Araç ve Gereçler**

- Masa Üstü Santrifüj (Nuve NF400R. Türkiye)
- Otomatik Mikroplaka Okuyucu (BioTek-EL\*50)
- Buzdolabı (Arçelik A+)
- Termal Plaka Çalkalayıcı (Biosan Thermo-Shaker PST-60HC)
- Distile Su Cihazı (Krosclinic 35, KRS2003-YS)
- Spektrofotometre (UV-VIS Spectrophotometers, UVmini-1240, Shimadzu)
- Beher
- 96 kuyucuklu plak
- Otomatik pipetler

### **3.2. Kullanılan Ölçüm Kitleri ve Kimyasal Maddeler**

Çalışmamızda hasta ve kontrol grubundaki bireylerin OPN ve sST2 düzeyleri, ticari ELISA (Enzyme Linked Immunosorbent Assay) kitleri kullanılarak çalışılmıştır (sırasıyla; Thermo Fisher Scientific BMS2066/BMS2066TEN, USA ; Elabscience Biotechnology Co., Ltd. E-EL- H1615, USA). Kolorimetrik yöntemle MPO analizinde H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Sigma 7722-84-1), O-dianisidin (Sigma D9143), KOH (Lobachemie 1310-58-3), KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub> (Panreac 141509-1211) kullanılmıştır.

Çalışmamıza dahil edilen açlık glukoz, trigliserid, HDL-C, LDL-C, total kolesterol, BUN, LDH, CRP, CK ölçümleri Roche Diagnostic tarafından üretilen ticari kit ve Hitachi Cobas-c 501 (Roche Diagnostics Ltd., Japan) marka otoanalizörde, kütle CK-MB ve Troponin I ölçümleri ise Roche Diagnostic tarafından üretilen ticari kit ve Hitachi Cobas-e 601 (Roche Diagnostics Ltd., Japan) marka otoanalizörde, hemogloblin, lökosit, nötrofil ve trombosit ölçümü Sysmex tarafından üretilen ticari kit ve Sysmex XN-1000 model hematoloji analizöründe (Sysmex Corporation Ltd., Japan) gerçekleştirilmiştir.

### 3.3. Miyeloperoksidaz Aktivitesi Tayini

Serum MPO aktivitesi tayininde, Bradley ve ark. tarafından geliştirilen metod kullanıldı (Bradley ve ark., 1982). Metodun prensibi, peroksidaz substratı olarak bilinen O-dianisidinin, hidrojen peroksit (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) varlığında, MPO tarafından oksitlenerek sarı-turuncu renkli bir ürün oluşturması ve bu oksidasyon reaksiyonunun, zamana bağlı optik dansite (OD) artışının 460 nm’de izlenmesi esasına dayanmaktadır.

%16.7 mg O-dianisidin dihidroklorid içeren 50 mM; pH 6.0 potasyum fosfat tamponuna %0.0005 H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> substratı eklenir. Örnek tüplerinde 1450 µL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> substrat çözeltisi üzerine 50 µL serum eklendi ve kör için ise 1450 µL H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> substrat çözeltisi üzerine 50 µL distile su ilave edilip, pipetleme işlemlerinden hemen sonra, 25°C’de ve 460 nm dalga boyunda, distile suya karşı örnek ve kör tüplerindeki OD artışı, 10 dk süreyle kaydedildi.

Numune ve kör tüpleri için, ΔOD/dk değerleri hesaplandı ve numune ΔOD/dk değerlerinden kontrol değeri çıkarılarak, ΔOD/dk değerleri bulundu. Bir ünite MPO, standart deney şartlarında, dakikada 1 mikromol O-dianisidinin oksidasyonunu katalizleyen enzim miktarı (U/L: µmol O-dianisidin/dk/L) olarak tanımlandı.

Plazma örneklerinin net ΔOD/dk değerleri kaydedilerek, U/L cinsinden MPO aktivite hesaplamaları yapıldı. (Okside O-dianisidinin molar ekstinksiyon katsayısı ε=1.13x10<sup>4</sup>M<sup>-1</sup>cm<sup>-1</sup>)

$$U/L = \frac{\text{net } \Delta OD/dk \times \text{total hacim(ml)}}{\epsilon \times \text{serum hacmi (ml)}} \times 10^6 \mu\text{mol / mol}$$

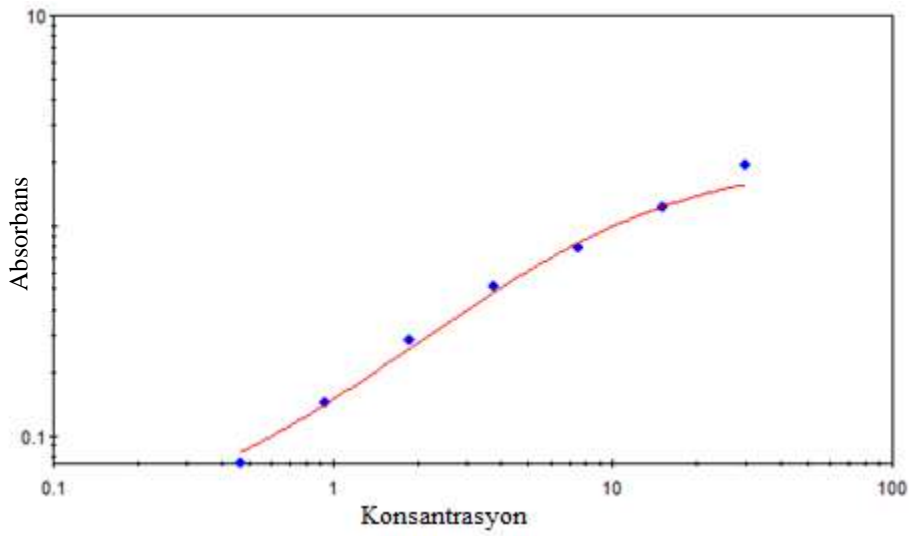
### 3.4. Serum OPN Tayini

Serum OPN ölçümünde sandwich ELISA yöntemi kullanılmıştır. Deney prensibi ilk olarak serumda aranan antijene özgü antikor ile kaplanmış kuyucuklara uygun miktarlarda standartların ve numunelerin eklenmesi ile başlamaktadır. Sonraki basamakta kuyucuk yüzeyinde antikora bağlanmış olan antijen üzerine antijene özgü ikinci bir antikor eklenir. Bu ikinci antikor kuyucuklarda immobilize olan, antikora bağlanmış olan antijene bağlanarak sandwich formu (antikor-antijen-antikor) oluşturur. Bağlanmış 2. antikor enzim ile işaretlenerek, işaretli antikor üzerine substrat reaktifi eklenir ve belirli bir süre inkübe edilir. Süre dolduktan sonra son olarak durdurucu solüsyon eklenir ve reaksiyon durdurulur. Sonuç spektrofotometrede 450 nm'de okutulur. Bu işlem basamakları arasında gerekli inkübasyonlar ve yöntemde belirtilen sayıca yıkamalar yapılarak katı faza bağlanmayan antijenler ve antikorlar ortamdaki uzaklaştırılır.

Çalışmamıza başlamadan önce tüm kit bileşenleri ve serum numuneleri oda sıcaklığına getirildi. Liyofilize haldeki referans standarda 400 µL saf su eklenerek oda sıcaklığında 20 dakika boyunca homojen bir şekilde çözünmesi sağlandı. Daha sonra kit prospektüsünde belirtildiği gibi örnekler 1:5 oranında seyreltildi ve seri seyreltmelerle 30.00-0,47 ng/mL konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlandı. Yine kit prospektüsünde belirtildiği gibi yıkama solüsyonu ve analiz tamponu gerekli seyreltmeler yapılarak hazırlandı. Biotin konjugatı ve streptavidin HRP çözeltilisinin seyreltmeleri kuyucuklara eklenmeden 20 dakika önce test protokolüne uygun olarak hazırlandı. Çalışmamızda bütün inkübasyonlar oda sıcaklığında yapıldı.

96 kuyucuk bulunduran tabaka yıkama solüsyonu ile iki kez yıkandıktan sonra 20'şer µL örnek, standart ve kör olarak örnek seyreltme solüsyonu kullanılarak kuyucuklara pipetlendi ve gerekli inkübasyon yapıldı. 2 saatlik inkübasyonun ardından kuyucuklar 6 kez yıkanarak bağlanmayan biyomoleküller ortamdaki uzaklaştırıldı. Ardından kör dahil tüm kuyucuklara 100 µL biotin konjugatı eklendi ve osteopontine bağlanması için 1 saat inkübe edilerek 6 kez yıkama işlemi yapıldı. Tüm kuyucuklara 100 µL Streptavidin Horseradish Peroxidase (HRP) eklenerek osteopontine bağlı olan biotin konjugatları enzim ile işaretlendi. 1 saat inkübasyon sonunda 6 kez yıkama işlemi yapıldı ve tüm kuyucuklara Streptavidin HRP ile

reaksiyona girmek üzere 100 µL substrat solüsyonu eklendi. Bu işlemin ardından tabaka ışıktan korunarak 30 dakika inkübe edildi. İnkübasyon süresi dolduktan sonra zaman kaybetmeden tüm kuyucuklara 100 µL durdurucu solüsyon eklenildi ve bu şekilde kuyucuklardaki reaksiyon durduruldu. Daha sonra oluşan rengin absorbansı spektrofotometrede 450 nm’de okutuldu. Standart solüsyonların konsantrasyonuna bağlı olarak hazırlanan kalibrasyon eğrisi üzerinden numunelerin konsantrasyonu hesaplandı.



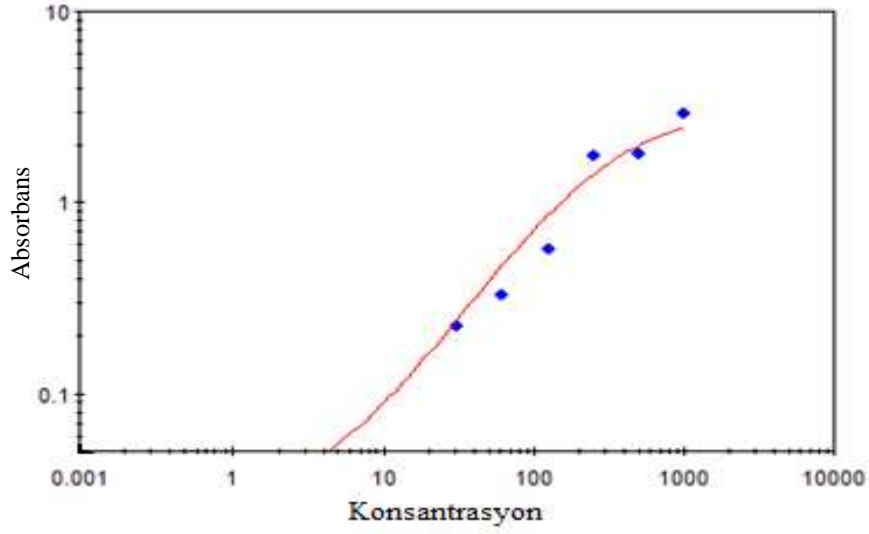
**Şekil 3.1.** OPN standart grafiği

### 3.5. Serum sST2 Tayini

Serum sST2 ölçümünde sandwich ELISA yöntemi kullanılmıştır. Deney prensibi yukarıda açıklanmış olduğu gibi bir antikor-antijen-antikor yapısı oluşumuna dayanmaktadır. Bağlanmış 2. Antikor enzim ile işaretlenerek, işaretli antikor üzerine substrat reaktifi eklenir ve belirli bir süre inkübe edilir. Süre dolduktan sonra son olarak durdurucu solüsyon eklenir ve reaksiyon durdurulur. Sonuç spektrofotometrede 450 nm’de okutulur. Bu işlem basamakları arasında gerekli inkübasyonlar ve yöntemde belirtilen sayıca yıkamalar yapılarak katı faza bağlanmayan antijenler ve antikorlar ortamdaki uzaklaştırılır.

Çalışmamıza başlamadan önce tüm kit bileşenleri ve serum numuneleri oda sıcaklığına getirildi. Liyofilize haldeki referans standart santrifüjlendi ve üzerine 1 mL referans, standart ve sample diluent eklenerek oda sıcaklığında 20 dakika boyunca homojen bir şekilde çözünmesi sağlandı. Daha sonra kit prospektüsünde belirtildiği gibi seri seyreltmelerle 2000-31.25 ng/mL konsantrasyonlarda standart çözeltiler hazırlandı. Yine kit prospektüsünde belirtildiği gibi yıkama solüsyonu, konsantre Biotin ve HRP çözeltileri gerekli seyreltmeler yapılarak hazırlandı. Biotin konjugatı ve streptavidin HRP çözeltisinin seyreltmeleri kuyucuklara eklenmeden 15 dakika önce test protokolüne uygun olarak hazırlandı. Çalışmamızda bütün inkübasyonlar 37 °C sıcaklıkta yapıldı.

96 kuyucuk bulunduran tabakaya 100'er µL örnek, standart ve kör olarak referans standart ve sample diluent solüsyonu kullanılarak kuyucuklara pipetlendi ve gerekli inkübasyon yapıldı. 90 dakikalık inkübasyonun ardından kuyucuklar bir kurutma kağıdı yardımıyla boşaltıldı ve kuyucuklara 100'er µL Biotinlenmiş çalışma solüsyonu eklendi ve kuyucuk yüzeyindeki antikora bağlı sST2'ye bağlanması için 1 saat inkübe edildi. İnkübasyon sonunda kuyucuklardaki sıvı aspire edildi 350 µL yıkama solüsyonu eklenip 1-2 dakika bekletildikten sonra yıkama işlemi 3 kez tekrarlandı ve bağlanmayan biyomoleküller ortamdan uzaklaştırıldı. Ardından tüm kuyucuklara 100 µL HRP konjugatı çalışma solüsyonu eklendi ve sST2'ye bağlı olan biotin konjugatları enzim ile işaretlendi. 30 dakika inkübasyon sonunda yukarıda açıklandığı şekilde 5 kez yıkama işlemi yapıldı ve tüm kuyucuklara Streptavidin HRP ile reaksiyona girmek üzere 90 µL substrat solüsyonu eklendi. Bu işlemin ardından tabaka ışıktan korunarak 15 dakika inkübe edildi. İnkübasyon süresi dolduktan sonra zaman kaybetmeden tüm kuyucuklara 50 µL stop solüsyonu eklendi ve bu şekilde kuyucuklardaki reaksiyon durduruldu. Daha sonra oluşan rengin absorbansı spektrofotometrede 450 nm'de okutuldu. Standart solüsyonların konsantrasyonuna bağlı olarak hazırlanan kalibrasyon eğrisi üzerinden numunelerin konsantrasyonu hesaplandı.



**Şekil 3.2.** sST2 standart grafiği

### 3.6. Verilerin İstatiksel Değerlendirilmesi

Verilerin normal dağılım kontrolü Kolmogorov-Smirnov testi ile kontrol edilmiştir. Grup varyanslarının homojenliği Levene testi ile kontrol edildi. İki grubun karşılaştırması Mann-Whitney U testi ile üç grubun karşılaştırılması ise tek-yönlü varyans analizi ile yapıldı. Varyans analizi sonrası çoklu karşılaştırma testi olarak Tukey HSD testi kullanıldı. Kategorik değişkenler arasındaki bağımlılık iki-yönlü ki-kare testi ile incelendi. Normal dağılımlı değişkenler arasındaki ilişkiler Pearson korelasyon katsayısı ile normal dağılmayan değişkenler arasındaki ilişkiler ise Spearman rank korelasyon katsayısı ile incelendi. Sonuçlar ortalama  $\pm$  standart hata olarak sunulmuştur. Tüm hesaplamalar SPSS v25 (IBM corp, Chicago, IL, USA) istatistik paket programı ile yapıldı. İstatistik analizlerde ve yorumlamalarda %5 önem düzeyi dikkate alındı.

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışmaya Alınan Grupların Antropomedik Özellikleri ve Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan grupların yaş ortalaması kontrol grubunda  $59,62 \pm 1.55$  yıl, fragmente QRS saptanan hasta grubunda  $63.90 \pm 2.14$  yıl ve fragmente QRS saptanmayan hasta grubunda ise  $64.33 \pm 2.76$  yıldır. Üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0.05$ ).

Çalışmaya katılan grupların cinsiyetleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0.05$ ).

Fragmente QRS saptanan hasta grubunun %83.3'ü ( $n=25$ ) miyokart infarktüs (MI) öyküsüne sahipken, fragmente QRS saptanmayan hastaların %90'ı ( $n=27$ ) MI öyküsüne sahiptir. Bu iki grup arasında MI açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Fragmente QRS saptanan grupta hipertansiyon tanı yüzdesi %55.2 ( $n=16$ ), fragmente QRS saptanmayan grupta ise %44.8 ( $n=13$ )'dir. Hipertansiyon tanısı alma oranı incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Fragmente QRS saptanan hasta grubunun %40'ı ( $n=12$ ) diyabet öyküsüne sahipken, fragmente QRS saptanmayan hastaların %27'si ( $n=8$ ) diyabet öyküsüne sahiptir. Bu iki grup arasında diyabet açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Fragmente QRS saptanan grupta lipid bozukluğu yüzdesi %55.9 ( $n=19$ ) iken fragmente QRS saptanmayan grupta ise %44.1 ( $n=15$ )'dir. Lipid bozukluğu öyküsü incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Sistolik kan basıncı değeri fragmente QRS saptanan grupta ortalama;  $121.46 \pm 2.85$  mmHg, fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $118.1 \pm 4.78$  mmHg bulunmuştur. İki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0.05$ ). Diastolik kan basıncı değeri fragmente QRS saptanan grupta ortalama;  $76.56 \pm 1.84$  mmHg, fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $75.36 \pm 3.08$  mmHg



olarak ölçülmüştür, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

Fragmente QRS saptanan grupta nabız sayısı  $77.56\pm 2.1$  /dk iken, fragmente QRS saptanmayan grupta bu değer  $71.43\pm 3.45$  /dk'dir. Grupların ortalama nabız değerleri incelendiğinde gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Fragmente QRS saptanan hasta grubunun %36.7'si ( $n=11$ ) STEMI, %46.7'si ( $n=14$ ) NSTEMI, %16.7'si ( $n=5$ ) USAP tanısı alırken, fragmente QRS saptanmayan hastaların %40'ı ( $n=12$ ) STEMI, %50'si ( $n=15$ ) NSTEMI, %10'u ( $n=3$ ) USAP tanısı almıştır. Bu iki grup arasında AKS tanısı açısından anlamlı bir farklılık bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

Çalışmaya katılan hastaların fragmente QRS sayısı incelendiğinde fragmente QRS saptanan hasta grubunun %36.7'sinde ( $n=11$ ) 2 veya 3 , %63.3'ünde ( $n=19$ ) ise 3'ten fazla derivasyonda fragmente QRS saptanmıştır. Çalışmaya dahil edilen grupların tanımlayıcı özellikleri Tablo 4.1. , Tablo 4.2. ve Tablo 4.3.' te verilmiştir.

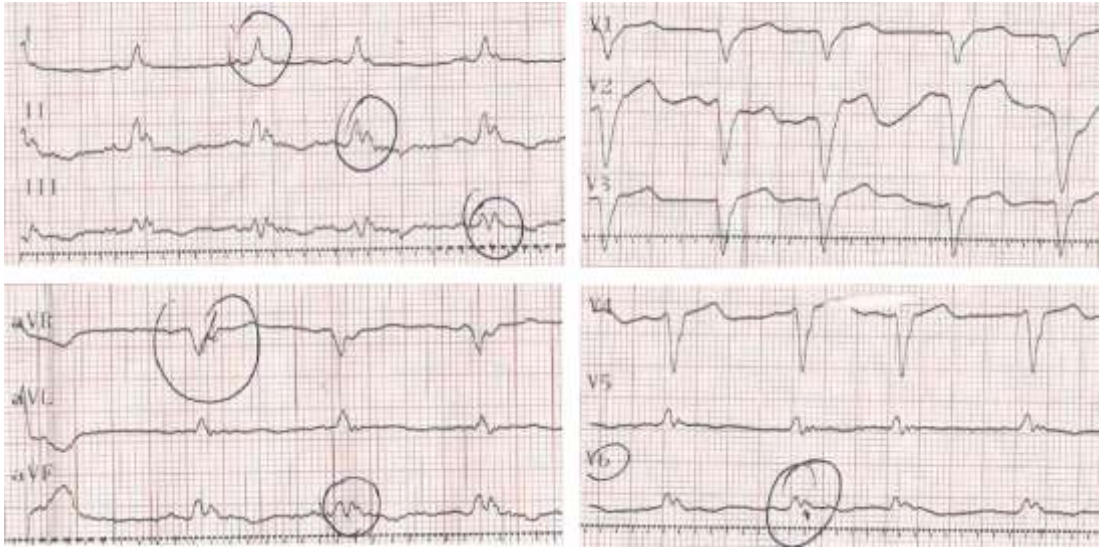
**Tablo 4.1.** Çalışmaya dahil edilen grupların demografik özellikleri

	<b>Kontrol Grubu (n=26)</b>	<b>(+)fQRS Hasta Grubu (n=30)</b>	<b>(-)fQRS Hasta Grubu (n=30)</b>	<b>p</b>
	<b>X±SE</b>	<b>X±SE</b>	<b>X±SE</b>	
<b>Yaş (yıl)</b>	59.62±1.55	63.90±2.14	64.33±2.76	0.289
<b>Erkek</b>	15(%57)	22(%73)	16(%53)	0.249
<b>Kadın</b>	11(%43)	8(%27)	14(%47)	

**Tablo 4.2.** AKS tanısı almış grupların tanımlayıcı özellikleri

	(+)fQRS Hasta Grubu (n=30)	(-)fQRS Hasta Grubu (n=30)	
	X±SE	X±SE	p
<b>Diyabet Tanısı Alan Kişi Sayısı</b>	12 (%40)	8 (%27)	0.224
<b>MI Tanısı Alan Kişi Sayısı</b>	25 (%83.3)	27 (%90)	0.448
<b>Hipertansiyon Tanısı Alan Kişi Sayısı</b>	16 (%55.2)	13 (%44.8)	0.438
<b>Lipid Bozukluğu Tanısı Alan Kişi Sayısı</b>	19 (%55.9)	15 (%44.1)	0.297
<b>SBP (mm Hg)</b>	121.46±2.85	118.1±4.78	0.547
<b>DBP (mm Hg)</b>	76.56±1.84	75.36±3.08	0.741
<b>Nabız (atım sayısı/dk)</b>	77.56±2.1	71.43±3.45	0.135

(+)fQRS: EKG’inde fragmente QRS saptanan , (-)fQRS: EKG’inde fragmente QRS saptanmayan,  
MI: miyokart infarktüs öyküsü , SBP: sistolik kan basıncı, DBP: diastolik kan basıncı



**Şekil 4.1.** Çalışma hastalarında EKG’de fQRS örneği

**Tablo 4.3.** Hasta gruplarının AKS tanısına göre dağılımı

AKS Tanısı	(+)fQRS Hasta Grubu (n=30)	(-)fQRS Hasta Grubu (n=30)	p
STEMI	11 (%36.7)	12 (%40)	0.749
NSTEMI	14 (%46.7)	15 (%50)	
USAP	5 (%16.7)	3 (%10)	

STEMI: ST segment yükselmeli miyokart infarktüs, NSTEMI: ST segment yükselmez miyokart infarktüs, USAP: kararsız anjina pektoris

**Tablo 4.4.** Fragmente QRS saptanan hasta grubunun fQRS sayısına göre dağılımı

fQRS Sayısı	(+)fQRS Hasta Grubu (n=30)
0-1	0
2-3	11 (%36.7)
>3	19 (%63.3)

(+)fQRS: EKG’inde fragmente QRS saptanan , (-)fQRS: EKG’inde fragmente QRS saptanmayan

#### **4.2. Gruplar Arası Serum MPO, OPN ve sST2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

AKS tanısı almış ve fragmente QRS saptanan grupta MPO düzeyi  $32.74 \pm 3.14$  U/L, fragmente QRS saptanmayan grupta  $34.67 \pm 2.84$  U/L ve kontrol grubunda ise  $23.14 \pm 1.12$  U/L olarak bulunmuştur. (+)fQRS ve (-)fQRS grupları arasında MPO düzeyi açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Ancak, kontrol grubuna göre fragmente QRS saptanan ve saptanmayan gruplarda MPO düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (sırası ile  $p = 0.035$  ve  $p = 0.009$ ).

OPN düzeyi AKS tanısı almış ve fragmente QRS saptanan grupta  $101.89 \pm 6.18$  ng/mL, fragmente QRS saptanmayan grupta  $104.69 \pm 4.66$  ng/mL ve kontrol grubunda ise  $42.65 \pm 4.14$  ng/mL olarak bulunmuştur. (+)fQRS ve (-)fQRS grupları arasında OPN düzeyi açısından istatistiksel bir fark bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ). Kontrol

grubuna göre fragmente QRS saptanan ve saptanmayan gruplarda OPN düzeyinin anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüştür (p=0.000).

sST2 düzeyi düzeyi AKS tanısı almış ve fragmente QRS saptanan grupta 451.97±49.81 pg/mL, fragmente QRS saptanmayan grupta 535.73±45.6 pg/mL ve kontrol grubunda ise 344.11±49.06 pg/mL olarak bulunmuştur. (+)fQRS ve (-)fQRS grupları arasında sST2 düzeyi açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05). Fragmente QRS saptanan ve saptanmayan AKS tanısı almış gruplar kontrol grubu ile karşılaştırıldığında sST2 düzeyi kontrol grubuna göre (-)fQRS grubunda anlamlı seviyede artış gösterirken (p=0.03), (+)fQRS grubunda istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0.05).

MPO, OPN ve sST2 düzeylerinin değerlendirilmesine ilişkin sonuçlar Tablo 4.5.'te verilmiştir.

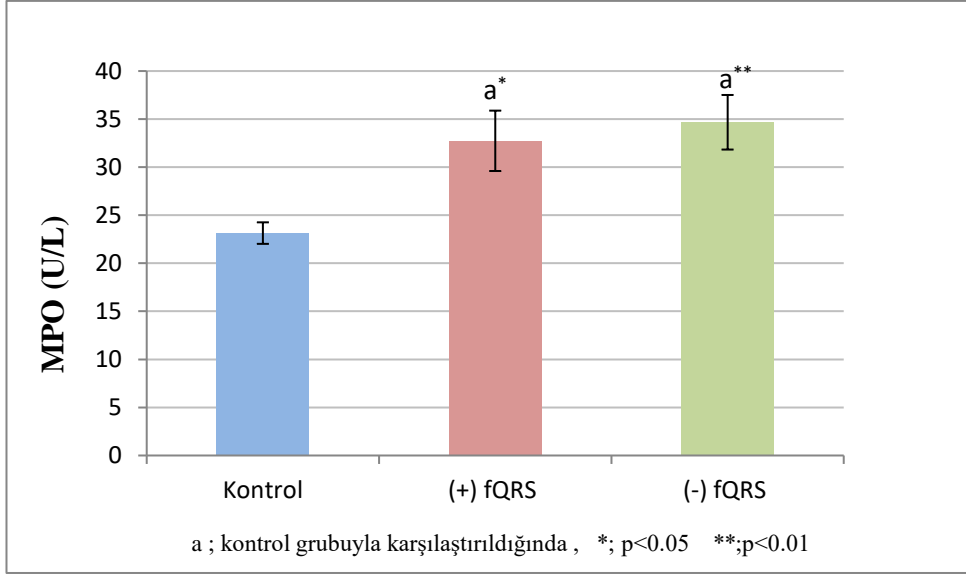
**Tablo 4.5.** Grupların MPO, OPN ve sST2 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	Grup	n	Ortalama	Standart Hata	p Değeri
<b>MPO (U/L)</b>	Kontrol	26	23.14	1.12	0.007
	(+)fQRS	30	32.74 <sup>a*</sup>	3.14	
	(-)fQRS	30	34.67 <sup>a**</sup>	2.84	
<b>OPN (ng/mL)</b>	Kontrol	26	42.65	4.14	0.000
	(+)fQRS	30	101.89 <sup>a***</sup>	6.18	
	(-)fQRS	30	104.69 <sup>a***</sup>	4.66	
<b>sST2 (pg/mL)</b>	Kontrol	26	344.11	49.06	0.03
	(+)fQRS	30	451.97	49.81	
	(-)fQRS	30	535.73 <sup>a*</sup>	45.60	

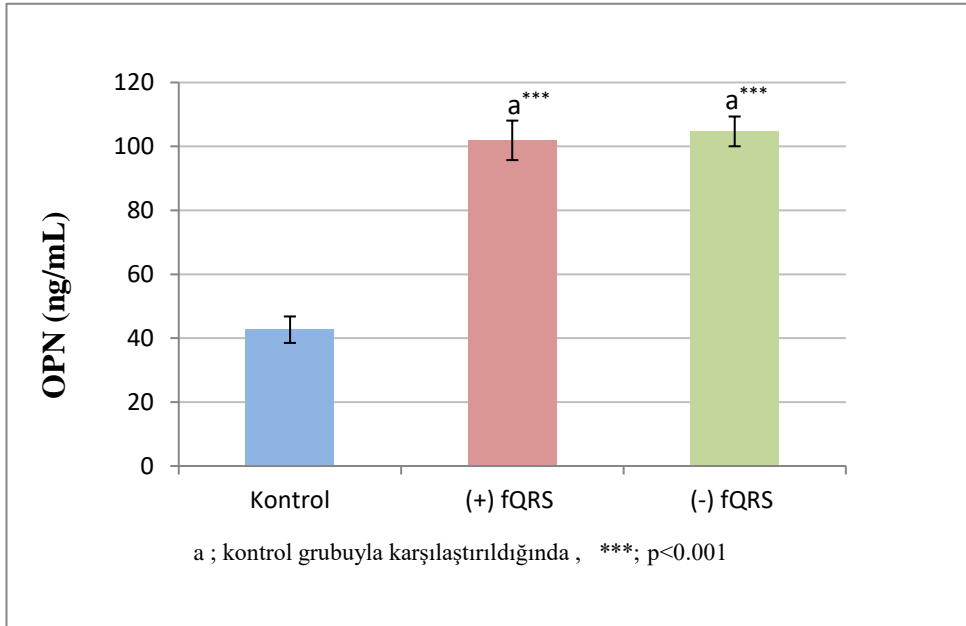
\* ; p<0.05, \*\* ; p<0.01, \*\*\* ; p<0.001

a ; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında

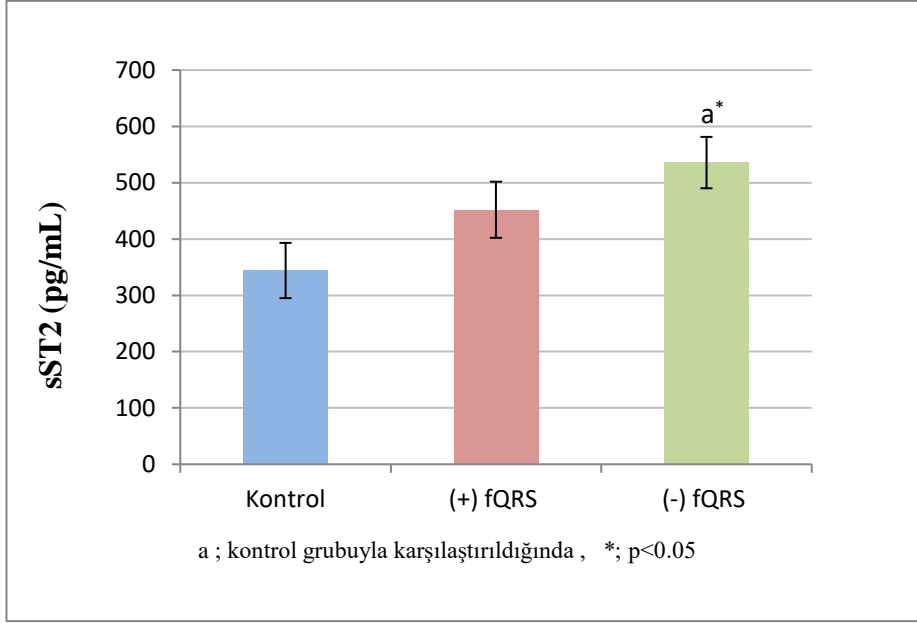
(+)fQRS: EKG'sinde fragmente QRS saptanan , (-)fQRS: EKG'sinde fragmente QRS saptanmayan



Şekil 4.2. Grupların ortalama serum MPO değerleri



Şekil 4.3. Grupların ortalama serum OPN değerleri



**Şekil 4.4.** Grupların ortalama serum sST2 değerleri

#### **4.3. Gruplar Arasında AKS Tanısı ve Fragmente QRS Sayısına Göre MPO, OPN ve sST2 Düzeylerinin Değerlendirilmesi**

AKS tanısı alan hastalar USAP, STEMI ve NSTEMI olarak sınıflandırılıp, grupların MPO, OPN ve sST2 ortalamaları tek-yönlü varyans analizi ile karşılaştırıldığında MPO ve OPN ortalamalarının USAP, STEMI ve NSTEMI gruplarında istatistiksel açıdan anlamlı farklılık göstermediği belirlendi ( $p>0.05$ ). sST2 düzeyi ise STEMI grubunda USAP grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

EKG'sinde fragmente QRS saptanan ve saptanmayan AKS tanısı almış hastalar fragmente QRS sayısına göre gruplandırıldığında grupların OPN, MPO ve sST2 düzeyleri arasında anlamlı istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.6.** AKS tanısı alan hastalarda USAP, STEMI ve NSTEMI tanı sınıfına göre MPO, OPN ve sST2 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	AKS Tanı Sınıfı	n	fQRS Varlığı (%)	Ortalama	Standart Hata	p Değeri
<b>MPO (U/L)</b>	USAP	8	62	36.55	10.06	0.872
	STEMI	23	47	33.13	2.5	
	NSTEMI	29	48	33.37	2.8	
<b>OPN (ng/mL)</b>	USAP	8	62	97.6	12.08	0.81
	STEMI	23	47	105.61	5.05	
	NSTEMI	29	48	103.02	6.13	
<b>sST2 (pg/mL)</b>	USAP	8	62	300.82	106	0.031*
	STEMI	23	47	582.03 <sup>a*</sup>	45.8	
	NSTEMI	29	48	484.90	47.35	

\* ; p<0.05

a ; USAP ile karşılaştırıldığında

**Tablo 4.7.** AKS tanısı alan hastalar arasında fQRS Sayısına göre MPO, OPN ve sST2 düzeylerinin karşılaştırılması

Değişken	fQRS Sayısı	n	Ortalama	Standart Hata	p Değeri
<b>MPO (U/L)</b>	0-1	30	34.66	2.88	0.352
	2-3	11	27.32	2.0	
	>3	19	35.87	3.8	
<b>OPN (ng/mL)</b>	0-1	30	104.68	4.7	0.514
	2-3	11	93.97	10.1	
	>3	19	106.47	7.9	
<b>sST2 (pg/mL)</b>	0-1	30	535.72	46.19	0.431
	2-3	11	407.08	65.0	
	>3	19	471.91	69.1	

#### 4.4. Gruplar Arasında Diğer Biyokimyasal Parametrelerin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan kontrol, fragmente QRS saptanan ve saptanmayan AKS tanısı almış hasta gruplarının biyokimyasal parametrelerini değerlendirdiğimizde; açlık kan glukoz değeri kontrol grubunda ortalama  $98.00 \pm 1.2$  mg/dL, fragmente QRS saptanan grupta  $137.9 \pm 8.92$  mg/dL, fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $126.33 \pm 8.97$  mg/dL olarak bulunmuştur. Üç grubun kan glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında; AKS tanısı almış gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken ( $p > 0.05$ ), fragmente QRS saptanan ve saptanmayan grupların glukoz düzeyleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

BUN değeri kontrol grubunda  $13.47 \pm 1.03$  mg/dL, fragmente QRS saptanan grupta  $18.06 \pm 1.28$  mg/dL, fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $18.24 \pm 1.92$  mg/dL olarak bulunmuştur. AKS tanısı almış gruplar arasında istatistiksel açıdan bir fark bulunmazken ( $p > 0.05$ ), fragmente QRS saptanan ve saptanmayan grupların BUN değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Trigliserit değeri kontrol grubunda  $125.46 \pm 7.69$  mg/dL, fragmente QRS saptanan grupta  $152.56 \pm 11.5$  mg/dL, fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $175.86 \pm 21.4$  mg/dL olarak bulunmuştur, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0.05$ ).

Total kolesterol değeri kontrol grubunda  $185.54 \pm 6.15$  mg/dL, fragmente QRS saptanan grupta  $180.89 \pm 5.74$  mg/dL, fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $190.14 \pm 7.39$  mg/dL olarak bulunmuştur, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0.05$ ).

HDL-C değeri kontrol grubunda  $51.77 \pm 2.26$  mg/dL, fragmente QRS saptanan grupta  $42.41 \pm 2.31$  mg/dL, fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $41.45 \pm 1.77$  mg/dL olarak bulunmuştur. AKS tanısı almış gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken ( $p > 0.05$ ), fragmente QRS saptanan ve saptanmayan grupların HDL-C değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

LDL-C değeri kontrol grubunda  $110.72 \pm 5.62$  mg/dL, fragmente QRS saptanan grupta  $109.05 \pm 5.06$  mg/dL, fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $134.85 \pm 5.67$



mg/dL olarak bulunmuştur, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

CRP değeri kontrol grubunda  $0.33\pm 0.04$  mg/dL, fragmente QRS saptanan grupta  $3.28\pm 1.0$  mg/dL, fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $1.56\pm 0.4$  mg/dL olarak bulunmuştur. Fragmente QRS saptanan ve saptanmayan gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmezken ( $p>0.05$ ), fragmente QRS saptanan grubun CRP değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

LDH değeri kontrol grubunda  $173.5\pm 4.51$  U/L, fragmente QRS saptanan grupta  $399.03\pm 47.9$  U/L, fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $382.43\pm 54.59$  U/L olarak bulunmuştur. AKS tanısı almış gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken ( $p>0.05$ ), fragmente QRS saptanan ve saptanmayan grupların LDH değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

CK değeri kontrol grubunda  $80.18\pm 6.49$  U/L, fragmente QRS saptanan grupta  $736.13\pm 183.2$  U/L, fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $416.43\pm 76.12$  U/L olarak bulunmuştur. AKS tanısı almış gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken ( $p>0.05$ ), fragmente QRS saptanan grubun CK değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

CK-MB değeri kontrol grubunda  $1.64\pm 0.1$  ng/dL, fragmente QRS saptanan grupta  $56.68\pm 14.8$  ng/dL, fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $24.03\pm 6.4$  ng/dL olarak bulunmuştur. Fragmente QRS saptanan grubun CK-MB değeri kontrol grubuna ve fragmente QRS saptanmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Troponin-I değeri kontrol grubunda  $0.1\pm 0$  ng/mL, fragmente QRS saptanan grupta  $11.16\pm 1.93$  ng/mL, fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $9.2\pm 0.15$  ng/mL olarak bulunmuştur. AKS tanısı almış gruplar arasında anlamlı bir farklılık bulunmazken ( $p>0.05$ ), fragmente QRS saptanan ve saptanmayan grupların troponin-I değerleri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Hemoglobin değeri kontrol grubunda  $13.52\pm 0.33$  g/dL, fragmente QRS saptanan grupta  $13.2\pm 0.34$  g/dL, fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $12.82\pm 0.29$

g/dL olarak bulunmuştur, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p>0.05$ ).

Lökosit değeri kontrol grubunda  $6.66\pm 0.32\times 10^3/\text{mL}$ , fragmente QRS saptanan grupta  $10.23\pm 0.67\times 10^3/\text{mL}$ , fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $8.55\pm 0.47\times 10^3/\text{mL}$  olarak bulunmuştur. Fragmente QRS saptanan grubun lökosit değeri kontrol ve fragmente QRS saptanmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.01$ ).

Nötrofil değeri kontrol grubunda  $3.7\pm 0.72\times 10^3/\mu\text{L}$ , fragmente QRS saptanan grupta  $7.14\pm 0.56\times 10^3/\mu\text{L}$ , fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $5.44\pm 0.37\times 10^3/\mu\text{L}$  olarak bulunmuştur. Fragmente QRS saptanan grupta nötrofil düzeyi, kontrol ( $p<0.01$ ) ve fragmente QRS saptanmayan gruba göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ).

Trombosit değeri kontrol grubunda  $262.85\pm 13.14\times 10^3/\mu\text{L}$ , fragmente QRS saptanan grupta  $231.53\pm 12.8\times 10^3/\mu\text{L}$ , fragmente QRS saptanmayan grupta ise  $253.10\pm 12.48\times 10^3/\mu\text{L}$  olarak bulunmuştur, üç grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p>0.05$ ). Sonuçlar Tablo 4.8.'de verilmiştir.

**Tablo 4.8.** Grupların Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Değişken	Grup	n	Ortalama	Standart Hata	p Değeri
Glukoz (mg/dL)	Kontrol	26	98.00	1.2	0.002
	(+)fQRS	30	137.9 <sup>a**</sup>	8.92	
	(-)fQRS	30	126.33 <sup>a**</sup>	8.97	
BUN (mg/dL)	Kontrol	26	13.47	1.03	0.049
	(+)fQRS	30	18.06 <sup>a*</sup>	1.28	
	(-)fQRS	30	18.24 <sup>a*</sup>	1.92	
Trigliserit (mg/dL)	Kontrol	26	125.46	7.69	0.071
	(+)fQRS	27	152.56	11.5	
	(-)fQRS	29	175.86	21.4	
Total Kolesterol (mg/dL)	Kontrol	26	185.54	6.15	0.6
	(+)fQRS	27	180.89	5.74	
	(-)fQRS	29	190.14	7.39	
HDL-C (mg/dL)	Kontrol	26	51.77	2.26	0.001
	(+)fQRS	27	42.41 <sup>a**</sup>	2.31	
	(-)fQRS	29	41.45 <sup>a**</sup>	1.77	
LDL-C (mg/dL)	Kontrol	26	110.72	5.62	0.113
	(+)fQRS	26	109.05	5.06	
	(-)fQRS	28	134.24	5.67	
CRP (mg/dL)	Kontrol	26	0.33	0.04	0.009
	(+)fQRS	30	3.28 <sup>a**</sup>	1.0	
	(-)fQRS	30	1.56	0.4	
LDH (U/L)	Kontrol	26	173.5	4.51	0.001
	(+)fQRS	30	399.03 <sup>a**</sup>	47.9	
	(-)fQRS	28	382.43 <sup>a**</sup>	54.59	
CK (U/L)	Kontrol	26	80.18	6.49	0.002
	(+)fQRS	30	736.13 <sup>a**</sup>	183.2	
	(-)fQRS	30	416.43	76.12	
CK-MB (ng/mL)	Kontrol	26	1.64	0.1	0.001
	(+)fQRS	29	56.68 <sup>a**b*</sup>	14.8	
	(-)fQRS	29	24.03	6.4	

**Tablo 4.8.** Devam

Değişken	Grup	n	Ortalama	Standart Hata	p Değeri
Hemoglobin (g/dL)	Kontrol	26	13.52	0.33	0.327
	(+)fQRS	30	13.2	0.34	
	(-)fQRS	30	12.82	0.29	
Lökosit (x10 <sup>3</sup> /mL)	Kontrol	26	6.66	0.32	0.001
	(+)fQRS	30	10.23 <sup>a**b*</sup>	0.67	
	(-)fQRS	30	8.55 <sup>a**</sup>	0.47	
Nötrofil (x10 <sup>3</sup> /μL)	Kontrol	26	3.7	0.72	0.001
	(+)fQRS	30	7.14 <sup>a**b*</sup>	0.56	
	(-)fQRS	30	5.44 <sup>a**</sup>	0.37	
Trombosit (x10 <sup>3</sup> /μL)	Kontrol	26	262.85	13.14	0.217
	(+)fQRS	30	231.53	12.8	
	(-)fQRS	30	253.10	12.48	

a: kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, b: (-)fQRS grubu ile karşılaştırıldığında, (+)fQRS: EKG’inde fragmente QRS saptanan, (-)fQRS: EKG’inde fragmente QRS saptanmayan  
\* ; p<0.05; \*\* ; p<0.01

Fragmente QRS saptanan ve saptanmayan hastalar AKS tanı başlığı altında gruplandırılıp, biyokimyasal parametreleri kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; MPO değeri AKS tanısı almış hastaların oluşturduğu grupta ortalama 33.70±2.1 U/L iken, kontrol grubunda 23.14±1.12 U/L olarak bulunmuştur. AKS grubunun MPO düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.01).

OPN değeri AKS tanısı almış hastaların oluşturduğu grupta ortalama 103.29±3.84 ng/mL iken, kontrol grubunda 42.65±4.14 ng/mL olarak bulunmuştur. AKS grubunun OPN düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.01).

sST2 değeri AKS tanısı almış hastaların oluşturduğu grupta ortalama 495.4±33.81 pg/mL iken, kontrol grubunda 344.11±49.06 pg/mL olarak bulunmuştur. AKS grubunun sST2 düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur (p<0.05).

Açlık kan glukoz değeri AKS grubunda  $132.12 \pm 6.31$  mg/dL, kontrol grubunda ise  $98.00 \pm 1.2$  mg/dL olarak bulunmuştur. İki grubun kan glukoz düzeyleri karşılaştırıldığında; AKS grubunun glukoz düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

BUN değeri AKS grubunda ortalama  $18.15 \pm 1.13$  mg/dL iken, kontrol grubunda  $13.47 \pm 1.03$  mg/dL olarak bulunmuştur. AKS grubunun BUN düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Trigliserit değeri AKS grubunda ortalama  $164.62 \pm 12.39$  mg/dL iken, kontrol grubunda  $125.46 \pm 7.69$  mg/dL olarak bulunmuştur. AKS grubunun trigliserit düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

Total kolesterol değeri AKS grubunda ortalama  $185.68 \pm 4.72$  mg/dL iken, kontrol grubunda  $185.54 \pm 6.15$  mg/dL olarak bulunmuştur, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0.05$ ).

HDL-C değeri AKS grubunda ortalama  $41.91 \pm 1.43$  mg/dL iken, kontrol grubunda  $51.77 \pm 2.26$  mg/dL olarak bulunmuştur. AKS grubunun HDL-C düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulunmuştur ( $p < 0.001$ ).

LDL-C değeri AKS grubunda ortalama  $122.65 \pm 8.1$  mg/dL iken, kontrol grubunda  $110.72 \pm 5.62$  mg/dL olarak bulunmuştur, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0.05$ ).

CRP değeri AKS grubunda ortalama  $2.42 \pm 0.54$  mg/dL iken, kontrol grubunda  $0.33 \pm 0.04$  mg/dL olarak bulunmuştur. AKS grubunun CRP düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.05$ ).

LDH değeri AKS grubunda ortalama  $391.02 \pm 35.88$  U/L iken, kontrol grubunda  $173.5 \pm 4.51$  U/L olarak bulunmuştur. AKS grubunun LDH düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

CK değeri AKS grubunda ortalama  $576.28 \pm 105.07$  U/L iken, kontrol grubunda  $80.18 \pm 6.49$  U/L olarak bulunmuştur. AKS grubunun CK düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

CK-MB değeri AKS grubunda ortalama  $40.27 \pm 8.29$  ng/dL iken, kontrol grubunda  $1.64 \pm 0.1$  ng/dL olarak bulunmuştur, AKS grubunun CK-MB düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Troponin-I değeri AKS grubunda ortalama  $10.14 \pm 1.38$  ng/mL iken, kontrol grubunda  $0.1 \pm 0$  ng/mL olarak bulunmuştur. AKS grubunun troponin-I düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Hemoglobin değeri AKS grubunda ortalama  $13.01 \pm 0.22$  g/dL iken, kontrol grubunda  $13.52 \pm 0.34$  g/dL olarak bulunmuştur, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0.05$ ).

Lökosit değeri AKS grubunda ortalama  $9.38 \pm 0.42 \times 10^3$ /mL iken, kontrol grubunda  $6.66 \pm 0.32 \times 10^3$ /mL olarak bulunmuştur. AKS grubunun lökosit düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Nötrofil değeri AKS grubunda ortalama  $6.29 \pm 0.35 \times 10^3$ / $\mu$ L iken, kontrol grubunda  $3.7 \pm 0.72 \times 10^3$ / $\mu$ L olarak bulunmuştur. AKS grubunun nötrofil düzeyi kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p < 0.01$ ).

Trombosit değeri AKS grubunda ortalama  $242.32 \pm 9.12 \times 10^3$ / $\mu$ L iken, kontrol grubunda  $262.85 \pm 13.14 \times 10^3$ / $\mu$ L olarak bulunmuştur, iki grup arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark görülmemiştir ( $p > 0.05$ ). Sonuçlar Tablo 4.9.'da verilmiştir.

**Tablo 4.9.** AKS ve Kontrol Gruplarının Biyokimyasal Parametrelerinin Karşılaştırılması

Değişken	Grup	n	Ortalama	Standart Hata	p Değeri
MPO (U/L)	Kontrol	26	23.14	1.12	0.002
	AKS	60	33.70 <sup>a**</sup>	2.10	
OPN (ng/mL)	Kontrol	26	42.65	4.14	0.001
	AKS	60	103.29 <sup>a**</sup>	3.84	
sST2 (pg/mL)	Kontrol	26	344.11	49.06	0.018
	AKS	60	495.4 <sup>a*</sup>	33.81	
Glukoz (mg/dL)	Kontrol	26	98.00	1.20	0.001
	AKS	60	132.12 <sup>a**</sup>	6.31	
BUN (mg/dL)	Kontrol	26	13.47	1.03	0.014
	AKS	60	18.15 <sup>a*</sup>	1.13	
Trigliserit (mg/dL)	Kontrol	26	125.46	7.69	0.042
	AKS	56	164.62 <sup>a*</sup>	12.39	
Total Kolesterol (mg/dL)	Kontrol	26	185.54	6.15	0.986
	AKS	56	185.68	4.72	
HDL-C (mg/dL)	Kontrol	26	51.77	2.26	0.000
	AKS	56	41.91 <sup>a***</sup>	1.43	
LDL-C (mg/dL)	Kontrol	26	110.72	5.62	0.335
	AKS	54	122.65	8.10	
CRP (mg/dL)	Kontrol	26	0.33	0.04	0.014
	AKS	60	2.42 <sup>a*</sup>	0.54	
LDH (U/L)	Kontrol	26	173.5	4.51	0.001
	AKS	58	391.02 <sup>a**</sup>	35.88	
CK (U/L)	Kontrol	26	80.18	6.49	0.003
	AKS	60	576.28 <sup>a**</sup>	105.07	
CK-MB (ng/mL)	Kontrol	26	1.64	0.1	0.003
	AKS	58	40.27 <sup>a**</sup>	8.29	
Troponin-I (ng/mL)	Kontrol	26	0.1	0	0.001
	AKS	60	10.14 <sup>a**</sup>	1.38	
Hemoglobin (g/dL)	Kontrol	26	13.52	0.34	0.217
	AKS	60	13.01	0.22	

**Tablo 4.9.** Devam

Değişken	Grup	n	Ortalama	Standart Hata	p Değeri
Lökosit ( $\times 10^3/\text{mL}$ )	Kontrol	26	6.66	0.32	0.001
	AKS	60	9.38 <sup>a*</sup>	0.42	
Nötrofil ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	Kontrol	26	3.7	0.72	0.001
	AKS	60	6.29 <sup>a**</sup>	0.35	
Trombosit ( $\times 10^3/\mu\text{L}$ )	Kontrol	26	262.85	13.14	0.207
	AKS	60	242.32	9.12	

a: kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, AKS: Akut koroner sendrom tanısı alan grup  
\* ;  $p < 0.05$ , \*\* ;  $p < 0.01$ , \*\*\* $p < 0.001$

#### 4.5. Gruplar Arasında MPO, OPN, sST2 ve Diğer Biyokimyasal Parametreler Arasındaki İlişkinin Değerlendirilmesi

Çalışmaya katılan fragmente QRS saptanan, saptanmayan ve kontrol gruplarından elde edilen parametreler arasındaki ilişki incelenmiştir. Sonuçlar Tablo 4.10'da sunulmuştur.

Her üç grup ayrı ayrı incelendiğinde; MPO ile OPN, MPO ile sST2 ve sST2 ile OPN seviyeleri arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı seviyede bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Kontrol grubunda MPO ile CK-MB ( $r = 0.394$ ,  $p < 0.05$ ), nötrofil ( $r = 0.401$ ,  $p < 0.05$ ), hemoglobin ( $r = 0.479$ ,  $p < 0.05$ ) ve lökosit ( $r = 0.584$ ,  $p < 0.01$ ) düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif ilişki tespit edilmiştir. Diğer parametreler arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı seviyede bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Fragmente QRS saptanan grupta; MPO ile trombosit ( $r = 0.376$ ,  $p < 0.05$ ) düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif ilişki tespit edilmiştir. Diğer parametreler arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı seviyede bulunmamıştır ( $p > 0.05$ ).

Fragmente QRS saptanmayan grupta sST2 ile trigliserit ( $r = 0.385$ ,  $p < 0.05$ ) düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif ilişki tespit edilmiştir.



Diğer parametreler arasındaki ilişki istatistiksel açıdan anlamlı seviyede bulunmamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.10.** Kontrol, fragmente QRS Saptanan ve Saptanmayan gruplarda MPO, OPN, sST2 ve Diğer Parametreler Arasındaki İlişki

	Grup	MPO	OPN	sST2
<b>OPN</b>	Kontrol	-0.231		
	(+)fQRS	0.201		
	(-)fQRS	0.14		
<b>sST2</b>	Kontrol	-0.18	0.283	
	(+)fQRS	-0.26	0.021	
	(-)fQRS	0.063	-0.24	
<b>Glukoz</b>	Kontrol	-0.244	-0.251	0.015
	(+)fQRS	0.249	-0.126	-0.06
	(-)fQRS	-0.008	0.048	0,336
<b>CRP</b>	Kontrol	-0.011	0.046	0.294
	(+)fQRS	0.071	-0.137	-0.145
	(-)fQRS	0.233	0.183	-0.093
<b>CK</b>	Kontrol	-0.141	0.077	-0.279
	(+)fQRS	-0.021	0.069	0.229
	(-)fQRS	0.138	0.091	0.317
<b>CK-MB</b>	Kontrol	<b>0.394*</b>	0.002	-0.215
	(+)fQRS	-0.059	-0.082	0.374
	(-)fQRS	0.200	0.189	0.246
<b>Troponin-I</b>	Kontrol	-	-	-
	(+)fQRS	-0.093	-0.008	0.342
	(-)fQRS	-0.041	0.14	0.226
<b>Nötrofil</b>	Kontrol	<b>0.401*</b>	-0.338	-0.039
	(+)fQRS	0.115	-0.062	0.205
	(-)fQRS	0.187	0.314	0.251

**Tablo 4.10.** Devam

	<b>Grup</b>	<b>MPO</b>	<b>OPN</b>	<b>sST2</b>
<b>HDL-C</b>	Kontrol	-0.141	<b>0.441*</b>	-0.188
	(+)fQRS	0.119	0.138	0.356
	(-)fQRS	-0.099	0.105	-0.314
<b>LDL-C</b>	Kontrol	0.275	0.023	-0.206
	(+)fQRS	0.005	0.123	0.058
	(-)fQRS	-0.062	-0.081	0.263
<b>Trigliserit</b>	Kontrol	-0.057	-0.267	0.095
	(+)fQRS	0.023	0.177	0.096
	(-)fQRS	-0.279	-0.133	<b>0.385*</b>
<b>Total Kolesterol</b>	Kontrol	0.158	-0.034	-0.234
	(+)fQRS	-0.06	0.212	0.184
	(-)fQRS	-0.189	-0.048	0.151
<b>BUN</b>	Kontrol	-0.093	-0.133	-0.148
	(+)fQRS	0.038	-0.138	-0.121
	(-)fQRS	-0.007	0.24	0.098
<b>LDH</b>	Kontrol	-0.192	0.026	0.166
	(+)fQRS	-0.139	-0.113	0.34
	(-)fQRS	0.071	0.163	0.164
<b>Hemoglobin</b>	Kontrol	<b>0.479*</b>	-0.105	0.141
	(+)fQRS	-0.029	0.157	0.286
	(-)fQRS	-0.046	0.119	0.028
<b>Lökosit</b>	Kontrol	<b>0.584**</b>	-0.279	-0.079
	(+)fQRS	0.113	0.004	0.250
	(-)fQRS	0.343	0.300	0.285
<b>Trombosit</b>	Kontrol	-0.041	0.029	-0.367
	(+)fQRS	<b>0.376*</b>	-0.114	0.102
	(-)fQRS	0.293	-0.045	0.279

\*:p&lt;0.05 , \*\*:p&lt;0.01

Fragmente QRS saptanan ve saptanmayan hastalar AKS başlığı altında gruplandırılıp, MPO, OPN ve diğer biyokimyasal parametreler arasındaki ilişki

incelendiğinde; MPO ile trombosit ( $r=0.342$ ,  $p<0.01$ ), sST2 ile troponin-I ( $r=0.276$ ,  $p<0.05$ ) ve trigliserit ( $r=0.289$ ,  $p<0.05$ ) düzeyleri arasında istatistiksel açıdan anlamlı seviyede pozitif ilişki tespit edilmiştir. Sonuçlar Tablo 4.11.'de sunulmuştur.

**Tablo 4.11.** Akut koroner sendrom tanısı alan hastalarda MPO, OPN, sST2 ve Diğer Parametreler Arasındaki İlişki

	<b>MPO</b>	<b>OPN</b>	<b>sST2</b>
<b>OPN</b>	0.178		
<b>sST2</b>	-0.150	-0.079	
<b>Glukoz</b>	0.118	-0.056	0.124
<b>CRP</b>	0.070	-0.068	-0.094
<b>CK</b>	0.018	0.063	0.221
<b>CK-MB</b>	-0.001	-0.03	0.253
<b>Troponin-I</b>	-0.073	0.05	<b>0.276*</b>
<b>Nötrofil</b>	0.114	0.045	0.166
<b>HDL-C</b>	-0.009	0.122	0.016
<b>LDL-C</b>	-0.004	0.092	0.212
<b>Trigliserit</b>	-0.18	-0.002	<b>0.289*</b>
<b>Total Kolesterol</b>	-0.125	0.082	0.17
<b>BUN</b>	0.012	0.059	0.008
<b>LDH</b>	-0.038	0.006	0.249
<b>Hemoglobin</b>	-0.043	0.136	0.152
<b>Lökosit</b>	0.18	0.092	0.211
<b>Trombosit</b>	<b>0.342**</b>	-0.076	0.204

\*: $p<0.05$  , \*\*: $p<0.01$

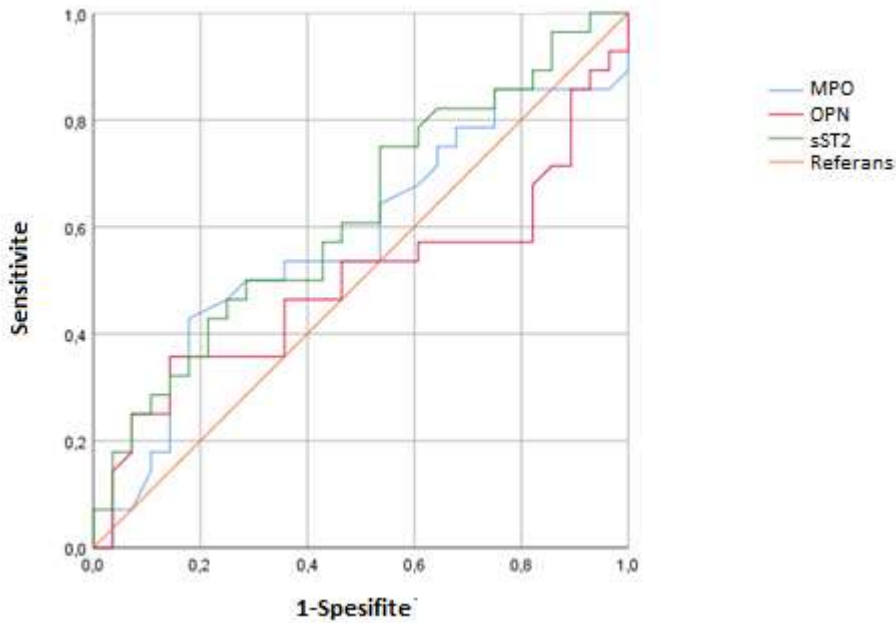
## 4.6. Tanısal Performans Analizleri

### 4.6.1. Fragmente QRS Tanısını Ayırt Etmede MPO, OPN ve sST2'nin Tanısal Performans Düzeyleri

MPO, OPN ve sST2 için eğri altında kalan alan (AUC), duyarlılık, özgüllük ve %95 güven aralığında alt ve üst sınır değerleri Tablo 4.12'de sunulmuştur. fQRS tanısı koymada MPO, OPN ve sST2 değişkenlerinin tanısal değeri bulunamamıştır ( $p>0.05$ ).

**Tablo 4.12.** fQRS tanısını ayırt etmede MPO, OPN ve sST2'nin tanısal performans düzeyleri

	Eğri altında kalan alan (AUC)	p	(%95 Güven Aralığı)
MPO	0.576	0.330	(0.422-0.729)
OPN	0.495	0.948	(0.337-0.653)
sST2	0.623	0.114	(0.476-0.770)



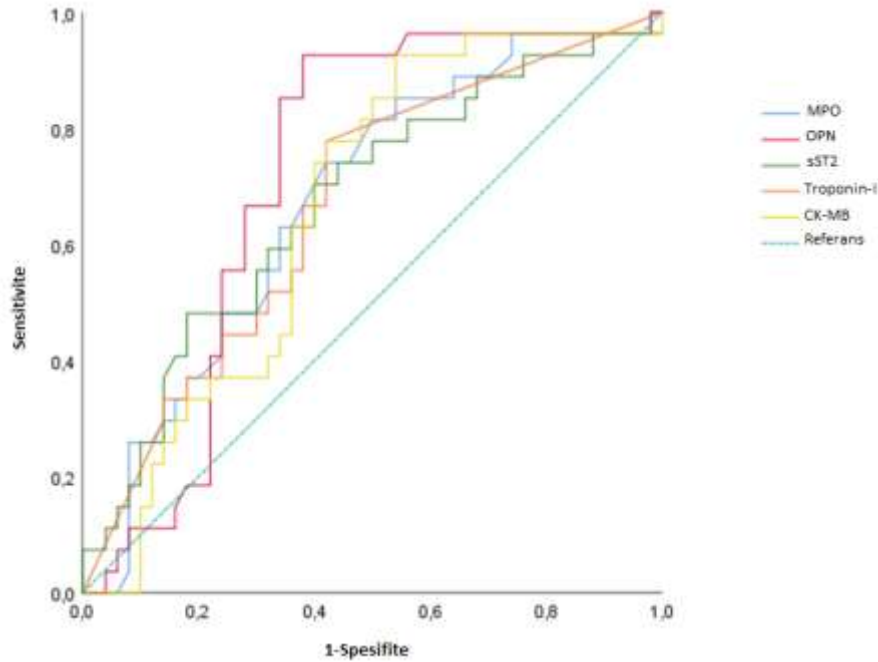
**Şekil 4.5.** fQRS tanısını ayırt etmede MPO, OPN ve sST2'nin tanısal performans düzeyleri

#### 4.6.2. AKS Tanısını Ayırt Etmede MPO, OPN ve sST2'nin Tanısal Performans Düzeyleri

AKS tanısını ayırt etmede Troponin-I, CK-MB, MPO ve sST2'nin tanısal performans düzeylerine ilişkin sonuçlar Tablo 4.13'de verilmiştir.

**Tablo 4.13.** AKS tanısını ayırt etmede troponin-I, CK-MB, MPO, OPN ve sST2'nin tanısal performans düzeyleri

	ROC eğrisi altında kalan alan (AUC) (%95 Güven Aralığı)	p	Kesme Noktası	Duyarlılık (%)	Özgüllük (%)
MPO	0.768(0.655-0.881)	0.000	25.90	65	72
OPN	0.925(0.867-0.983)	0.000	73.64	85	96
sST2	0.663(0.534-0.792)	0.021	524.95	58	80
Troponin-I	0.904(0.836-0.972)	0.000	0.15	80	100
CK-MB	0.937(0.883-0.991)	0.000	2.67	83	96



**Şekil 4.6.** AKS tanısını ayırt etmede troponin-I, CK-MB, MPO, OPN ve sST2'nin tanısal performans düzeyleri

## 5. TARTIŞMA

Akut koroner sendrom terimi, akut miyokard iskemisine bağlı gelişen herhangi bir klinik semptom grubunu belirtir. Hiperkolesterolemi, hipertansiyon, diyabet ve sigara gibi birçok koroner risk faktörü ateroskleroz sürecini etkiler (Libby, 2001). Bu risk faktörleri damar endoteline zarar verir ve aterosklerotik sürecin başlamasında çok önemli bir role sahip olan endotel fonksiyon bozukluğuna yol açar. Endotel bir kez hasar gördükten sonra, dolaşımında yüksek düzeylerde bulunan LDL kolesterol intimada kontrolsüz bir şekilde birikmeye başlar ve intimada oksidasyona uğrayan LDL molekülleri ile uyarılan hasarlı endotel hücre yüzeyinden çeşitli sitokin ve kemokinler salınır. Bu moleküller aracılığı ile ox-LDL molekülünü hedef alan inflamatuvar hücrelerin uyarılması ve intimaya göçü ile aterosklerotik süreç başlar (Leiva ve ark., 2015).

Son yirmiyılda, ateroskleroz patogeneğinde ve komplikasyonlarında inflamatuvar mekanizmaların rolünün araştırılmasına yönelik çalışmalarda artış bulunmaktadır. İnflamatuvar biyobelirteçlerin AKS hastaları için bir risk belirleyicisi olabileceği yönünde çalışmalar yapılmaktadır. Bu biyobelirteçlerden üzerinde en çok odaklanılanı CRP olmuştur. AKS'a bağlı artan mortalite ve artan CRP seviyeleri arasında güçlü bir ilişki görülmüştür (Lindahl ve ark., 2000; Mueller ve ark., 2002; Scirica ve ark., 2007).

Akut koroner sendromların olumsuz sonuçlarının önlenmesinde temel yaklaşım yüksek risk taşıyan bireylerin hastalığa bağlı komplikasyonların gelişmesinden çok önce tespit edilmesidir. Son yıllarda kardiyovasküler hastalık riskini erken saptamak veya tahmin etmek amacıyla, aterosklerotik risk faktörlerinin belirlenmesi ve yeni serum biyobelirteçlerinin araştırılması büyük önem kazanmıştır. Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalar MPO, sST2 ve OPN gibi KVH'da tanısal ve prognostik bilgi açısından umut verici olan çeşitli yeni biyobelirteçlere odaklanmaktadır.

Bu çalışmada, göğüs ağrısı şikayeti ile hastaneye başvuran ve AKS tanısı alan hastalardan, ağrı başlangıç zamanı dikkate alınarak 12. ve 36. saatler arasında alınan kan örneklerinde MPO, sST2, OPN ve diğer biyokimyasal parametrelerin seviyeleri, birbirleriyle olan ilişkisi ve ayrıca bu biyobelirteçlerin AKS tanısı alan hastaların EKG bulgularında fQRS varlığı ile olan ilişkileri araştırılmıştır.

fQRS, klinisyenler için invaziv olmayan, yorumlaması kolay ve uygun maliyetli bir EKG parametresidir. Standart bir EKG’de gözlenen fQRS sıklığının akut koroner sendromlu hastalarda % 34.9 ile % 60.1 arasında değiştiği bildirilmiştir (Uslu ve ark., 2015). fQRS olumsuz kardiyovasküler semptomların başlamasından sonraki 1-2 gün içinde görülebilir ve sonrasında da devam eder (Yang ve ark., 2004). Das ve ark., 12 derivasyonlu EKG’de tanımlanan fQRS’in bölgesel perfüzyon anormallikleri olarak kendini gösteren önceki MI’lerin bir belirteci olduğunu ve Q dalgasıyla gözlenenenden çok daha yüksek bir hassasiyet ve negatif tahmin değeri gösterdiğini bildirmiştir (Das ve ark., 2006).

Günümüze kadar yapılan çalışmalar, fQRS’in miyokard iskemisi ve skarla ilişkisi üzerine odaklanmıştır. Bazı çalışmalar EKG’de fQRS varlığının miyokard iskemisi ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Çalışkan ve ark., 2016; Özdemir ve ark., 2013). Yine yapılan çalışmalarla fQRS’in miyokardiyal skarın bir işareti olabileceği doğrulanmıştır (Take ve Morita, 2012).

Ayrıca, fQRS’in akut koroner sendromlar, ventriküler aritmik olaylarla ilişkili ölüm, hipertrofik obstrüktif kardiyomiyopati, iskemik ve iskemik olmayan kardiyomiyopati ve dekompanse sistolik kalp yetmezliği dahil pek çok KAH’ta olumsuz kardiyovasküler olayın görülme sıklığı ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (Das ve ark., 2009; Femenía ve ark., 2009; Cetin ve ark., 2016; Michael ve Das, 2006). Bekar ve ark. fQRS saptanan hipertansif hastaların, fQRS olmayanlara kıyasla anlamlı derecede daha yüksek sol ventrikül duvar kalınlığına sahip olduğunu göstermiştir (Bekar ve ark., 2016).

Bazı çalışmalar KAH’a sahip hastalarda fQRS varlığı ile kardiyak olayların prognozu arasında ilişki olduğunu göstermiştir. Das ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada tüm nedenlere bağlı mortalite ve olumsuz kardiyak olay görülme yüzdesi fQRS saptanan hastalarda fQRS saptanmayan gruba göre daha yüksek oranda bulunmuştur (Das ve ark., 2007). Ayrıca, QRS kompleksinin parçalanmasının Q dalgasız MI (NSTEMI) göstergesi olduğu ve ventriküler aritminin bir belirleyicisi olarak kullanılabileceği doğrulanmıştır (Das ve ark., 2006).

Barman ve ark. tarafından 2019 yılında yapılan bir çalışmada, kardiyak hasara bağlı inflamatuvar kaskadların düzenlenmesinde önemli bir rol oynayan Galektin-3 seviyesi, fQRS saptanan kalp yetmezliği olan hastalarda anlamlı derecede yüksek bulunmuştur.

Çalışmamızda fragmente QRS varlığı ile ilişkisi incelediğimiz bir parametre olan MPO; nötrofiller, monositler ve dokuya bağlı makrofajlar tarafından lökosit aktivasyonu sırasında salgılanan bir enzimdir ve özellikle AMI olgularında yükselen inflamatuvar bir biyobelirteçtir (Omran ve ark., 2018). Akut MI sonrası MPO seviyeleri, kısa sürede pik yapar ve zaman içerisinde azalır (Sim ve Ah, 2013).

Goldmann ve ark. tarafından yapılan çalışmada, akut MI tanısı ile hastaneye başvuran hastalarda stabil koroner arter hastalığına sahip kişilerle kıyaslandığında göğüs ağrısının başlamasından 2 saat sonra, yüksek MPO düzeyleri tespit edilmiştir. Ayrıca yine bu çalışmada semptom başlangıcından itibaren ilk 3 saat içinde MPO düzeylerinin Troponin T ve CK-MB'ye göre daha kısa sürede pik yaptığı görülmüştür. Bu durum nötrofil aktivasyonunun MI sürecinin erken bir belirteci olduğunu düşündürmektedir (Goldmann ve ark., 2009). Son zamanlarda yapılan bir çalışmada akut MI tanısı almış 40 hastada MPO ile infarkt boyutu ve mikrovasküler tıkanıklık arasında bir ilişki olduğu gösterilmiştir (Stamboul ve ark., 2017). Bu çalışmada MPO düzeyi yüksek ( $> 640$  ng / mL) olan hastalar akut fazda ve akut olaydan 6 ay sonra daha büyük infarkt boyutu ve mikrovasküler tıkanma göstermiştir. Bununla birlikte, serum MPO düzeyi, kardiyak troponin ve kreatin kinaz seviyeleri ile pozitif ilişki göstermiştir.

AKS tanısı almış hastalarda MPO'nun prognostik rolünü ele alan çalışmalar yüksek MPO seviyelerinin 1 yıl sonraki ölüm ve MI için artmış riski öngördüğünü göstermiştir (Baldus ve ark., 2003).

Gururajan ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada MPO düzeyleri AKS tanısı alan hastalarda, kontrollere göre anlamlı olarak yüksek bulunmuştur. Yine aynı çalışmada MPO; troponin ve CK-MB'nin aksine, miyokard nekrozu olmasa bile iskemi riski altında olan hastaları tanımlamış, böylece göğüs ağrısı ile başvuran hastalar arasında risk sınıflandırması için son derece yararlı bulunmuştur. Yine bu çalışmada MPO düzeyleri, artan lökosit aktivasyonu ve ilerleyen plağa bağlı olarak



STEMI tanısı alan hastalarda NSTEMI ve USAP tanısı alan hastalara göre daha yüksek bulunmuştur (Gururajan ve ark., 2009). Çalışmamızda AKS tanısı almış hastaların MPO düzeyi kontrol grubuna göre yüksek bulunmasına rağmen AKS klinik alt türleri arasında ve ayrıca fQRS saptanan ve saptanmayan AKS tanısı almış hasta grupları arasında MPO seviyesi açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Çeşitli araştırmalar, MPO'nun aktivitesini koruyarak endotel hücrelerine (Vargunam ve ark. 1992; Daphna ve ark. 1998), lökositlere (Johansson ve ark., 1997), bazı bakterilere (Miyasaki ve ark., 1987) ve maya hücrelerine (Wright ve Nelson, 1988) bağlanabileceğini göstermiştir. Aktive edilmiş nötrofillere yakın olan herhangi bir hücrenin MPO için potansiyel bir hedef olabileceği varsayılmaktadır. MPO'nun hücrel yüzeye bağlanması oksidan üretimi yoluyla hücrelerin fonksiyonel özelliklerini değiştirebilir. Trombositlerin MPO'ya maruz kalmasının, aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesine ve esnekliklerinde bir artışa yol açtığı bulunmuştur. MPO insan trombositlerine bağlanarak aktin hücre iskeletinin yeniden düzenlenmesine, sitozolde  $Ca^{+2}$  birikimine ve trombosit agregasyonuna neden olan bir aracı görevi görür. Bu nedenle, trombositlerin vasküler hastalığıdaki artan aktivitesi, en azından kısmen artmış MPO konsantrasyonları ile açıklanabilir (Gorudko ve ark., 2013).

Akut miyokard infarktüsü gibi yüksek trombosit aktivasyonu ile bağlantılı patolojik olaylar, artmış MPO düzeyindeki hastalarda daha şiddetli görülmüştür (Baldus ve ark., 2003) ve MPO'nun trombosit yüzeyindeki negatif yüklü glikokaliks ile etkileşimi sayesinde trombositlerin fizyolojik fonksiyonunda değişikliklere aracılık edebileceği öne sürülmektedir (Kolarova ve ark., 2013). Bunu destekler şekilde çalışmamız sonucunda fQRS saptanan AKS tanısı almış hasta grubunda trombosit düzeyi ile MPO düzeyi arasında pozitif bir ilişki bulunmuştur.

Çalışmamız sonucunda AKS tanısı performans değerlendirmesinde MPO aktivitesi için  $AUC = 0.768$ 'dir. AKS tanısı için eşik değer olarak 25.90 U/L alındığında MPO'nun sensitivitesi %65 ve spesifitesi %72 ( $p=0.000$ ; %95 GA alt sınır 0.655-üst sınır 0.881) olarak bulunmuştur.

Calmarza ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada yükselmiş MPO düzeyleri AKS varlığı ile ilişkili olarak bulunmuştur. Göğüs ağrısı şikayeti ile acil birimine başvuran hastalardan alınan kan örneklerinde 6 saat boyunca yapılan seri ölçümler sonucunda 0. saatte MPO için AUC=0.755 (0.644-0.866;  $p<0.001$ ) olarak bulunurken 6. Saatte bu değer 0.824 (0.715-933;  $p<0.001$ ) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlar 6. saatte MPO konsantrasyonunun AKS ve AKS olmayan hastalar arasında tanısal açıdan daha iyi ayırım yapılabileceğini göstermektedir (Calmarza ve ark., 2018).

Gururajan ve ark. tarafından AKS tanısı almış hastalardan semptomların başlamasının ardından 4. ve 6. saatler arasında toplanan örnekler ile yapılan bir çalışmada eşik değer olarak 48 U/mL alındığında, troponin-I ve CK-MB ile kıyaslandığında MPO'nun daha yüksek spesifite (%96) ve sensitivite (%95) değerlerine sahip olduğu gözlemlenmiştir (Gururajan ve ark., 2009)

Troponin seviyelerinin yükselmesi, miyokardiyal yaralanmayı takiben 4-6 saat sürerken, MPO başlangıçta troponin negatif olan hastalarda bile semptom başlangıcından sonra 2 saat içinde yükselir ve 4. Saatte pik yapar (Goldmann ve ark., 2009). Bu nedenle semptom başlangıcından sonraki 12. ve 36. saatler arasında topladığımız kan örneklerinde MPO'nun tanısal değerinin troponin-I ve CK-MB'nin tanısal değerinden düşük olması beklenen bir sonuçtur.

Çalışmamız sonucunda akut koroner sendrom tanısı almış hastalarda MPO düzeyleri, kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ve bu sonuçlar literatür ile uyum içerisindedir. Bu bulgular, artmış MPO seviyelerinin AKS tanısı için faydalı olabileceğini ve miyokard nekrozundan önce kararsız anjina için bir belirteç olabileceğini düşündürmektedir. Çalışmamız sonuçlarına göre fQRS saptanan ve saptanmayan AKS tanısı almış hastaların MPO düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Bunun nedeninin çalışmamızın az sayıda katılımcı ile gerçekleştirilmesi olabileceğini ve ayrıca literatürde MPO ve fQRS arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmadığından, MPO ve fQRS ilişkisi konusunda daha kapsamlı ve çok sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Bu çalışmada incelediğimiz bir diğer parametre olan OPN yaklaşık 314 aminoasitten oluşan bir fosfoglikoproteindir (Franzen ve ark., 1985). Farklı çalışmalar OPN'nin inflamasyon durumunda makrofajları ve T hücrelerini arttırdığını göstermiştir (Mazzali ve ark., 2002; Ashkar ve ark., 2000). OPN, inflamasyon, biyomineralizasyon, kardiyovasküler hastalıklar, hücresel canlılık, kanser, diyabet ve böbrek taşı hastalığında farklı mekanizmalar aracılığıyla önemli roller üstlenir (Clemente ve ark., 2016; Giachelli ve Steitz, 2000; Wai ve Kuo, 2004; Nomiyama ve ark., 2007; Ophascharoensuk ve ark., 1997).

OPN, makrofajlar ve T hücreleri için önemli bir kemoatraktandır ve OPN'nin inflamasyon sürecindeki rolü üzerine birçok araştırma yapılmıştır. İnflamasyon sürecinde makrofajlardan, aktive edilmiş T hücrelerinden, epitelyal ve endotel hücrelerden ve ayrıca düz kas hücrelerinden OPN salımında bir artış bildirilmiştir (Mazzali ve ark., 2002; Ashkar ve ark., 2000).

Atriyal dokularda ilk defa Gihemli ve ark. tarafından tanımlanan OPN'in ateroskleroz gelişiminde önemli bir rol oynayabileceği belirtilmiştir (Giachelli ve ark., 1993; Steitz ve ark., 2001). OPN aterosklerotik plaklarda bol miktarda bulunur (Ikeda ve ark., 1993). Ayrıca makrofaj kemotaksisi ve inflamasyon gibi birçok fizyolojik ve patolojik olaya katılmak için integrinlerle etkileşime girdiği de bildirilmiştir (Lund ve ark., 2013).

OPN'nin kardiyovasküler hastalıklarla ilgili mekanizmaları çok açık olmasa da, farklı olası mekanizmalar önerilmiştir. Bu olası mekanizmalardan biri OPN'in, av $\beta$ 3 ligandı aracılığıyla endotel hücre göçünü artırarak ateroskleroz riskini arttırdığıdır (Steitz ve ark., 2001). Diğer olası mekanizmalar arasında, makrofaj aktivasyonunu artırarak diğer sitokinlerin salınmasını ve inflamasyonu artırdığı veya atardamarlarda kalsifikasyonu artırarak ateroskleroz gelişimine neden olduğudur (Steitz ve ark., 2001; Leali ve ark., 2003).

OPN, bazal koşullar altında kalpte çok az miktarda bulunur (Trueblood ve ark., 2001). Bununla birlikte, OPN ekspresyonu, kalpte birkaç patolojik durum altında belirgin şekilde artar (Szalay, 2009). OPN'nin artmış ekspresyonunun kalp yetmezliğinin gelişimi ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Singh ve ark., 1999). OPN ekspresyonu, MI sonrası kalbin enfarktüsli bölgelerinin yanı sıra enfarktüssüz

bölgelerinde de artar. MI sonrası 3. günde, enfarktüs bölgesinde OPN mRNA seviyelerinin 37 ila 40 kat arttığı, OPN mRNA seviyelerinin, MI sonrası 7. gün en yüksek seviyesinden düşmeye başladığı bildirilmiştir (Trueblood ve ark., 2001).

Mazzone ve ark. tarafından yapılan akut/kronik koroner sendromlu ve sağlıklı bireyleri içeren bir çalışmada, bazal osteopontin düzeylerinin hızlı koroner plak progresyonu ile ilişkili olduğu kanıtlanmış ve OPN düzeyi AKS hastalarında diğer gruplardan daha yüksek konsantrasyonlarda bulunmuştur (Mazzone ve ark., 2011).

Çalışmamız sonuçları ile uyumlu olarak, Yuve ark. tarafından yapılan çalışmada, 210 kontrol ve 210 AKS tanısı almış birey karşılaştırıldığında, AKS tanısı almış bireylerin OPN düzeyleri kontrollere göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Yine bu çalışmada, dolaşımdaki artmış OPN seviyeleri, AKS şiddetinde artış ve AKS semptomlarının başlangıç zamanı ile ilişkili bulunmuştur. OPN'in geleneksel kardiyovasküler risk tahmin yöntemlerine katkı sağladığı ve AKS için bir biyobelirteç olarak kullanılabilceği önerilmiştir (Yu ve ark., 2019).

Yapılan çalışmalar OPN'in koroner arter hastalığının risk ve ciddiyeti ile ilişkisini ortaya koymaktadır (Ohmori ve ark., 2003; Abdel-Azeez ve ark., 2011) Bulgularımıza benzer şekilde, sağlıklı kontrollerle karşılaştırıldığında Coşkun ve ark. AKS tanısı almış hastalarda OPN seviyelerinin daha yüksek olduğunu bulmuşlardır (Coşkun ve ark., 2006).

Çalışmamız sonucunda AKS tanısız performans değerlendirmesinde OPN düzeyi için AUC=0.925'dir. AKS tanısı için eşik değer olarak 73.64 ng/mL alındığında OPN'in sensitivitesi %85 ve spesifitesi %96 (p=0.000; %95 GA alt sınır 0.867-üst sınır 0.983) olarak bulunmuştur. 12. ve 36. saatler arasında alınan kan örneklerinde OPN'in tanısız özgüllüğü CK-MB ile aynı düzeyde bulunurken, duyarlılığı CK-MB'den (%83) daha yüksek bulunmuştur.

Literatürde OPN'in AKS tanısız değeri ile ilgili oldukça az sayıda çalışmaya rastlanmıştır. Hussein ve ark. tarafından yapılan çalışmada OPN için AUC=0.897, spesifite değeri %99.29 ve sensitivite değeri %82.5 olarak bulunmuştur. Yine bu çalışmada OPN'in AKS hastalarını kontrollerden ayırmadaki tanısız doğruluğu %88.34 olarak bulunmuştur (Hussein ve ark., 2019).

Çalışmamız sonucunda akut koroner sendrom tanısı alan hastalarda OPN düzeylerinin, kontrollere göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunması yukarıda belirtilen çalışmalar ile uyum içerisindedir. Bu bulgular, OPN seviyelerinin kardiyovasküler risk tahminine bir katkı sağladığını ve AKS için bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini desteklemektedir.

Çalışmamız sonuçlarına göre fQRS saptanan ve saptanmayan AKS tanısı almış hastaların OPN düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir farklılık görülmemiştir. Literatürde OPN ve fQRS arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmadığından, OPN ve fQRS ilişkisi konusunda daha kapsamlı ve çok sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

ST2, IL-1 reseptör ailesinin bir üyesi olup immünomodülatör bir fonksiyona sahiptir (Weinberg ve ark., 2002). ST2'nin 4 izoformu vardır. Bunlardan en önemlileri transmembran (ST2L) ve çözümlü (sST2) formlardır. Dolaşımdaki sST2 formu canlı hücrelerde büyük ölçüde uyarılabilir ve neredeyse vücudun her kısmından salgılanır. Transmembran formu olan ST2L ise, yapısal olarak hematopoetik hücrelerden (Th2 ve mast hücreleri) salgılanır (Pascual-Figal ve Januzzi, 2015).

Sanada ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada IL33 ve ST2L arasındaki etkileşimin miyokard fibrozisini azalttığı, kardiyomiyosit hipertrofisini önlediği, apoptozu azalttığı ve miyokard fonksiyonunu iyileştirerek kardiyoprotektif etkisini ortaya koyduğu gösterilmiştir (Sanada ve ark., 2007).

sST2 konsantrasyonları enflamatuar hastalıklarda ve kalp hastalıklarında artar ve her iki durumda da değerli bir prognostik belirteç olarak kabul edilir. Önemli olarak, sST2'nin ekspresyonunun uyarılması, kardiyak strese yanıt olarak kardiyomiyositlerde indüklenir (Weinberg ve ark., 2003). Günümüze kadar yapılan çalışmalarda yüksek sST2 seviyesi, akut koroner sendromun prognozu, pulmoner arter hipertansiyonu ve akut ve kronik kalp yetmezliği ile ilişkilendirilmiştir (Braunwald, 2008; Maisel ve ark., 2011).

sST2 konsantrasyonu diğer biyobelirteçlerle, özellikle natriüretik peptidlerle karşılaştırıldığında yaş, böbrek fonksiyonu veya vücut kitle indeksinden

etkilenmemektedir (Dieplinger ve ark., 2009). Yakın zamanda yapılan bir çalışma, sST2'nin acil serviste aort diseksiyonu şüphesi olan hastalar için üstün nitelikli bir biyobelirteç olabileceğini göstermiştir (Wang ve ark., 2018).

Mueller ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada AKS veya kalp yetmezliği tanısı olan ve sST2 konsantrasyonu 30 µg/L'den yüksek olan hastalarda, bir yıl içindeki mortalite riski, bu seviyenin altındaki sST2 konsantrasyonlarına sahip hastalardan daha yüksek bulunmuştur (Mueller ve ark., 2008).

Marino ve ark., tarafından yapılan bir çalışmada göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda, hs-cTnI (yüksek duyarlıklı Troponin I) ve sST2 konsantrasyonları karşılaştırılarak bu iki biyobelirtecine kısa dönem prognostik değeri test edilmiştir. Çalışma sonucunda AKS tanısı koyulan hastaların sST2 ve hs-cTnI konsantrasyonları, AKS olmayan hastalara göre anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. Tüm AKS alt sınıfları da dikkate alındığında sST2 düzeyi, hs-cTnI'den daha yüksek bağımsız risk tahmin gücü göstermiştir. Ayrıca, sST2 değeri 35 ng/mL'den büyük olan STEMI hastalarının % 51'inin 30 günlük takip sırasında öldüğü gözlemlenmiştir. Çalışmanın sonucunda, sST2, hs-cTnI ile karşılaştırıldığında, acil servise göğüs ağrısı nedeniyle başvuran hastalarda, taburcu edildikten sonraki 30 günlük kardiyak mortalite için daha büyük bir prognostik değere sahip olduğu bulunmuştur (Marino ve ark., 2017).

Daha önceki çalışmalar da, hem STEMI hem de NSTEMI hastalarında, taburculuk öncesi sST2 seviyesinin uzun vadeli kardiyovasküler risk için bağımsız bir belirteç olabileceğini göstermiştir (Dhillon ve ark., 2013; Aldous ve ark., 2012).

Çalışmamız sonucunda AKS tanısal performans değerlendirmesinde sST2 düzeyi için AUC=0.663'tür. AKS tanısı için eşik değer olarak 524.95 pg/mL alındığında sST2'nin sensitivitesi %58 ve spesifitesi %80 (p=0.021; %95 GA alt sınır 0.534-üst sınır 0.792) olarak bulunmuştur. Bu sonuçlara bakılarak sST2'nin AKS için tanısal değerinin düşük olduğu düşünülebilir. Bu çalışmanın sonuçları ve önceki yıllarda yapılan çalışmalar dikkate alındığında sST2'nin AKS tanısal değeri yerine, AKS'un olumsuz kardiyak olaylarını öngörmede ve risk sınıflandırmasında daha önemli bir parametre olabileceği öngörülmektedir (Marino ve ark., 2017; Aleksova ve ark., 2019).

Çalışmamız sonucunda AKS tanısı alan hastalarda sST2 seviyesi, STEMI sınıfında USAP sınıfından anlamlı derecede yüksek bulunmuştur. USAP'li hastaların çoğunluğunda koroner arter darlığı vardır ve ilerleyen süreçte iskemi derecesini arttıran temel patofizyolojik mekanizmalar plak çatlama ile birlikte trombus oluşumu, ilerleyen lümen daralması ve vazokonstriksiyondur. STEMI/NSTEMI'li hastalarda altta yatan fizyopatolojide ise USAP'e göre çok daha büyük bir aterosklerotik lezyon ve bunun üzerinde bir trombus oluşumu söz konusudur.

Demyanets ve ark. tarafından yapılan çalışma, AKS tanısı alan hastalarda sST2 seviyesinin stabil koroner arter hastalığı olan bireylere göre daha yüksek seviyelerde olduğunu ve sST2 düzeylerinin STEMI hastalarında mortalite ile ilişkili olduğunu, ancak NSTEMI veya stabil anjinalı hastalarda mortalite ile ilişkili olmadığını göstermiştir. Yine bu çalışmada STEMI hastalarının NSTEMI hastalarına göre daha yüksek sST2 düzeyleri gösterdiği ortaya konulmuştur (Demyanets ve ark., 2014).

Çalışmamız sonuçlarını destekleyecek şekilde, Weinberg ve ark. tarafından yapılan bir çalışmada, akut miyokard infarktüsü (AMI) geçiren 69 hastada, AMI sonrası serum sST2 seviyelerinin yükseldiği ve sST2 seviyelerinin kreatin kinaz ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Weinberg ve ark., 2002).

Çalışmamızın sonuçları ile uyumlu olduğu görülen, Framingham kalp çalışması kapsamındaki hastalar ile yapılan bir araştırmada sST2 düzeyi ve Troponin-I düzeyleri arasında pozitif bir ilişki olduğu bulunmuştur (Andersson ve ark., 2016)

Trigliserit düzeyinin kardiyovasküler hastalıklar için bağımsız bir risk faktörü olduğu ortaya konulmuştur (Hokanson ve Austin, 1996). Bu bilgiyi destekleyecek şekilde, çalışmamız sonucunda trigliserit seviyesi ve sST2 seviyeleri arasında pozitif ilişki bulunmuştur. Yapılan diğer çalışmalarda da, çalışmamız ile uyumlu olarak daha yüksek sST2 seviyesine sahip kişilerde artmış trigliserit düzeyleri gözlenmiştir (Miller ve ark., 2012).

Çalışmamız sonucunda fQRS saptanan AKS tanısı almış grup ve kontrol grubu arasında sST2 düzeyi arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Kreatin kinazın kalp kasına özgü izoenzimi olan CK-MB düzeyi fQRS saptanan hastalarda kontrol ( $p<0.001$ ) ve fQRS saptanmayan gruba göre istatistiksel olarak anlamlı derecede yüksek bulunmuştur ( $p<0.05$ ). Bu sonuç miyokard nekrozuna bağlı olarak gelişen skar dokusu ve dolayısıyla EKG’de fQRS kompleksinin gözlenmesini destekler niteliktedir.

HDL-C, kolesterolü doku ve damarlardan karaciğere taşıyarak kanda yüksek miktarda kolesterol bulunmasını engellemektedir. Bu nedenle HDL-C düşüklüğünün önemli bir aterojenik faktör olduğu bilinmektedir. ATP III kılavuzunda yüksek LDL-C düzeylerine ek olarak düşük HDL-C düzeylerinin de koroner arter hastalıklar için bağımsız risk faktörü olduğu bildirilmiştir. HDL-C düzeyleri 60 mg/dL düzeylerinde koruyucu faktör olarak belirtilmiştir (National Cholesterol Education Program US (ATPIII), 2002). Çalışmamız sonucunda AKS tanısı alan hastaların HDL-C değeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük olarak bulunmuştur ( $p<0.001$ ).

Akut STEMI sürecinde inflamasyonun kritik bir önemi vardır (Madjid ve ark., 2004). Çalışmalar, artmış lökosit sayısının akut STEMI hastalarında kötü prognoz ile ilişkili olduğunu göstermiştir (Furman ve ark., 2004). Bununla birlikte, son çalışmalarla her lökosit alt tipinin farklı prognostik önemi olduğu ortaya konulmuştur (Tamhane ve ark., 2008). Nötrofiller hasarlı miyokard bölgesinde bulunan ilk lökosit alt tipidir (Naruko ve ark., 2002). Aktive edilmiş nötrofiller, plak rüptürüne, enfarktüs genişlemesine, trombosit aktivasyonuna ve salgıladıkları proteolitik enzimler yoluyla miyokardiyal elektriksel kararsızlığa neden olurlar (Madjid ve ark., 2004). Akut STEMI hastalarında artmış nötrofillerin ve azalmış lenfosit sayısının daha büyük infarkt alanı ve olumsuz kardiyak olaylarla ilişkili olduğu gösterilmiştir (Blum ve ark., 1994; Men ve ark., 2015).

Çalışmamız sonucunda literatürü destekler şekilde yüksek nötrofil seviyelerinin fQRS varlığı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Tanrıverdi ve ark., 2004). Ancak, bu çalışmada MPO, OPN ve sT2’nin fQRS ile ilişkisine dair bir veri elde edilememiştir.

Halen tam olarak bilinmemekle birlikte, fQRS’in ana mekanizmasının miyokardiyal fibrozis veya skar nedeniyle miyokardiyal ileti bozukluğu olduğu düşünülmektedir (Das ve ark., 2006; Das ve ark., 2009). Bununla birlikte, fQRS



gelişiminin sadece fibroz veya skar yoluyla açıklanması yetersizdir. Önceki çalışmalar, sistemik inflamasyonun kalp ritmi ve iletim bozuklukları üzerinde önemli bir etkisi olduğunu göstermiştir. Ek olarak, yakın tarihli bir çalışma, inflamasyonun AKS hastalarında fQRS gelişiminde potansiyel bir rol oynayabileceğini göstermiştir (Çetin ve ark., 2012).

Sonuç olarak, MPO, OPN ve sST2 değerlerinin AKS tanı ve gelişimine katkı sağlayabilecek faktörler arasında olabileceği, ancak bu parametrelerin fQRS teşhisinde tanısal değerinin olmadığı ortaya konulmuştur. Ayrıca, yine AKS gelişimini takiben 12. ve 36.saatler arasında OPN'nin tanısal duyarlılık ve özgüllüğünün ölçülen diğer parametrelere göre yüksek düzeyde olduğunun bulunması bu çalışmada ortaya çıkan yeni bir bulgudur. Yine bu çalışma MPO, OPN ve sST2 ile fQRS gelişimi arasındaki ilişkiyi ortaya koyan ilk çalışma olması açısından önem taşımaktadır.

Bununla birlikte fQRS saptanan grupta fQRS saptanmayan gruba göre nötrofil ve CK-MB düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur. Artan kardiyovasküler risk, ateroskleroz plağa bağlı gelişen inflamasyon ve miyokard nekrozu nedeniyle nötrofil ve CK-MB düzeyindeki artış beklenen bir sonuçtur ve fQRS saptanan hastalarda yapılan diğer çalışma sonuçları ile uyumludur (Çetin ve ark., 2012; Kocaman, 2012).

Literatürde MPO, OPN, sST2 düzeyleri ve fQRS arasındaki ilişkiyi ortaya koyan bir çalışmaya rastlanmadığından, MPO ve fQRS ilişkisi konusunda daha kapsamlı ve çok sayıda çalışma yapılmasına ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz. Bu ilişkinin netlik kazanması ve yükselmiş MPO, OPN, sST2 düzeylerine sahip yüksek riskli hastalara yönelik yeni tanı ve tedavi yöntemlerinin geliştirilmesi için daha ileri çalışmaların yapılması gerekmektedir.

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Akut Koroner Sendrom (AKS) dünya çapında en çok ölüme ve sakatlığa sebep olan önemli kardiyovasküler hastalıklar (KVH) arasındadır. AKS terimi, kalbe giden kan akışının kesintiye uğraması sonucu meydana gelen koşullar için kullanılan genel bir terimdir. Akut myokard iskemisine bağlı gelişen klinik semptomların tümü AKS olarak adlandırılır.

KVH' a bağlı komplikasyonların önlenmesinde temel yaklaşım yüksek risk taşıyan bireylerin hastalığa bağlı komplikasyonların gelişmesinden çok önce tespit edilmesidir. Bu nedenle kardiyovasküler olayları tahmin etmek için çok sayıda biyobelirteç tanımlanmıştır. Kardiyovasküler biyobelirteçler, kardiyovasküler olayların tanımlanmasında, prognozunda ve tedaviye ilişkin karar verme süreçlerinde kritik bir rol oynamaktadır.

Bu çalışmada EKG'sinde fQRS saptanan bireylerde serum OPN, MPO ve sST2 düzeyleri kontrol grubu bireylerle karşılaştırmalı bir şekilde çalışılarak aralarındaki ilişkinin belirlenmesi ve bu biyobelirteçler aracılığı ile koroner hastalıkların tanı ve tedavisine katkı sağlayacak mekanizmaların ortaya konulması hedeflendi. Çalışmamızın sonuçlarına göre, AKS tanısı almış bireylerin serum MPO, OPN ve sST2 değerlerinin, kontrol grubu bireylere göre yüksek olduğu ortaya konuldu. fQRS saptanan ve saptanmayan hasta grupları arasında serum OPN, MPO ve sST2 düzeylerinin değişkenlik göstermediği ancak diğer serum parametrelerinden nötrofil ve CK-MB düzeyinin farklı olduğu tespit edilmiştir.

Çalışmamız sonucunda semptomların başlamasından sonra 12. ve 36. saatler arasında OPN'in AKS'da tanısal değeri yüksek bulunmuştur. Literatürde OPN'in AKS'da tanısal değerini ele alan çok az miktarda çalışma olduğundan, semptomların başlamasından itibaren daha dar bir saat aralığında tanısal değerinin incelenmesi önerilmektedir.

Çalışmamızın eksik yönlerine değinecek olursak öncelikle bu çalışma küçük bir hasta grubu ile gerçekleştirilmiştir. Ayrıca MPO gibi kardiyak olaylar dışında da inflamasyonla doğrudan ilişkili parametreler herhangi bir tıbbi tedaviye başlamadan

önce değerlendirilmiştir. Hastaların hastaneye yatış saatleri göz önüne alınarak hastalardan eş zamanlı olarak kan örneği toplanamamıştır.

Literatür araştırmaları sonucunda MPO, OPN ve sST2'nin aterosklerozun erken bir belirteci olduğu ortaya konulmuştur. Sonuçlarımız da bunu destekler nitelikte olduğundan, bu parametrelerin incelenmesinin hastaların kardiyolojik şikayetleri olmasa bile önemli veriler sağlayabileceğini ve hastaların erken dönemde risk faktörlerini değiştirmelerine yardımcı olabileceğini düşünüyöruz.

Çalışmamızda MPO, OPN, sST2 gibi inflamasyonla ilişkilendirilmiş, infarktüs genişlemesine ve bunu takiben EKG'de bozulmuş ventriküler aktiviteye bağlı olarak fQRS oluşumuna yol açabileceği düşünölen biyobelirteçler incelenmiştir. Ancak bu ilişkiyi ortaya koyacak sonuçlara ulaşılamamıştır. Bu durum, bu biyomoleküllerin atriyal fibrilasyon veya skar dokusundan bağımsız sebeplere bağlı olarak da yükselmiş olabileceğini düşöndürmektedir.

fQRS, EKG'de sinyal iletiminde gecikmeye bağlı olarak QRS dalgasında çentiklenme şeklinde kendini gösteren, miyokardial fibrozun veya skar dokusunun elektrokardiyografik belirtecidir. Bu nedenle fQRS nonspesifik bir bulgudur ve kantitatif olarak fQRS tanısı koymamıza yardımcı olacak bir yöntem bulunmamaktadır. Çalışmamıza ek olarak, daha büyük hasta grupları ile yapılacak çalışmalarda fQRS'e yol açacağı düşünölen miyokard fibrozu veya skar dokusu görüntöleme yöntemleri ile belgelenebilir, fQRS olan veya olmayan hastalar olumsuz kardiyak olaylar için prospektif olarak izlenebilir.

Çalışmamız AKS tanısı alan hastalarda, hastalığın akut döneminde yapılmış olduğundan fQRS saptanan hastaların uzun dönemde mortalite açısından incelenmesi ve kronik dönemde bu parametrelerde değişiklik olup olmayacağının araştırılması önerilir.

Sonuç olarak, KVVH'a bağlı komplikasyonların önlenmesi için yüksek risk taşıyan bireylerin erken dönemde tespit edilmesi büyük önem taşımaktadır. Bu nedenle fQRS ve kardiyak biyobelirteçler ilişkisini ortaya koyarak kardiyovasküler risk tahmininin geliştirilmesi ve kardiyovasküler hastalıkların tanı ve tedavisine yönelik yeni yaklaşımlar sağlanması amacıyla daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Ayrıca, diyabetes mellitus, hipertansiyon, obezite ve sol ventrikül atılım hızında azalma gibi etkenler fQRS gelişimi ile ilişkili olabileceğinden daha geniş vaka gruplarında ve tanısal açıdan hastalıklara göre oluşturulan parametreler ile bu parametrelerin fQRS saptanan ve saptanmayan hastalarda tanısal yararlılığının çalışılması önerilir.

## KAYNAKLAR

- Abdalrhim AD, Marroush TS, Austin EE, Gersh BJ, Solak N, Rizvi SA ve ark. (2016). Plasma Osteopontin levels and adverse cardiovascular outcomes in the PEACE trial, *PLoS One*, 11 (6)
- Abdel-Azeez HAH, Al-Zaky M. (2010). Plasma osteopontin as a predictor of coronary artery disease: association with echocardiographic characteristics of atherosclerosis. *J Clin Lab Anal*, 24(3), 201-206.
- Abdo AI, Rayner BS, Van Reyk DM, Hawkins CL. (2017). Low-density lipoprotein modified by myeloperoxidase oxidants induces endothelial dysfunction. *Redox biol*, (13), 623-632.
- Aimo A, Migliorini P, Vergaro G, Franzini M, Passino C, Maisel A ve ark. (2018). The IL-33/ST2 pathway, inflammation and atherosclerosis: Trigger and target?. *Int J Cardiol*, (267), 188-192.
- Aldous SJ, Richards AM, Troughton R, Than M. (2012). ST2 has diagnostic and prognostic utility for all-cause mortality and heart failure in patients presenting to the emergency department with chest pain. *J Card Fail*, 18(4), 304-310.
- Aleksova A, Paldino A, Beltrami AP, Padoan L, Iacoviello M, Sinagra G ve ark. (2019). Cardiac biomarkers in the emergency department: The role of soluble ST2 (sST2) in acute heart failure and acute coronary syndrome-There is meat on the bone. *J Clin Med*, 8(2), 270.
- Andersson C, Enserro D, Sullivan L, Wang TJ, Januzzi JL, Jr Benjamin EJ ve ark. (2016). Relations of circulating GDF-15, soluble ST2, and troponin-I concentrations with vascular function in the community: The Framingham Heart Study. *Atherosclerosis*, (248), 245–251.
- Ashkar S, Weber GF, Panoutsakopoulou V, Sanchirico ME, Jansson M, Zawaideh S ve ark. (2000). Eta-1 (osteopontin): an early component of type-1 (cell-mediated) immunity. *Science*, 287(5454), 860-864.
- Atik D, Erdoğan Z. (2012). Akut koroner sendromlarda risk faktörleri. *Diyabet, Obezite ve Hipertansiyonda Hemşirelik Forumu*, 4(2), 59-66.

Atkinson Jr AJ, Colburn WA, DeGruttola VG, DeMets DL, Downing GJ, Spilker BA. (2001). Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther*, 69(3), 89-95.

Ayari H, Bricca G. (2012). Microarray analysis reveals overexpression of IBSP in human carotid plaques. *Adv Med Sci*, 57(2), 334-340.

Aydoğdu S, Çelebi ÖÖ. (2015). Teoriden günlük pratiğe: Akut koroner sendrom tedavisini nasıl şekillendiriyorum?. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 43(4), 7-14.

Baldus S, Heeschen C, Meinertz T, Zeiher AM, Eiserich JP, Münzel T ve ark. (2003). Myeloperoxidase serum levels predict risk in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*, 108(12), 1440-1445.

Ballieux BEPB, Zondervan KT, Kievit P, Hagen EC, Van Es LA, Van der Woude FJ, ve ark. (1994). Binding of proteinase 3 and myeloperoxidase to endothelial cells: ANCA-mediated endothelial damage through ADCC?. *Clin Exp Immunol*, 97(1), 52-60.

Barksby HE, Lea SR, Preshaw PM, Taylor JJ. (2007). The expanding family of interleukin-1 cytokines and their role in destructive inflammatory disorders. *Clin Exp Immunol*, 149(2), 217-225.

Barman HA, Durmaz E, Atici A, Kahyaoglu S, Asoglu R, Sahin I ve ark. (2019). The relationship between galectin-3 levels and fragmented QRS (fQRS) in patients with heart failure with reduced left ventricular ejection fraction. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, e12671.

Bayes-Genis A, Conover CA, Overgaard MT, Bailey KR, Christiansen M, Holmes Jr DR ve ark. (2001). Pregnancy-associated plasma protein A as a marker of acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 345(14), 1022-1029.

Bekar L, Kalçık M, Çelik O, Alp Ç, Yetim M, Doğan T ve ark. (2019). Presence of fragmented QRS is associated with increased epicardial adipose tissue thickness in hypertensive patients. *J Clin Ultrasound*, 47(6), 345-350.

- Bekar L, Katar M, Yetim M, Çelik O, Kilci H, Önalın O. (2016). Fragmented QRS complexes are a marker of myocardial fibrosis in hypertensive heart disease. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 44(7), 554-560.
- Bekler A, Gazi E, Erbağ G, Peker T, Barutçu A, Altun B ve ark. (2014). Relationship between presence of fragmented QRS on 12-lead electrocardiogram on admission and long-term mortality in patients with non-ST elevated myocardial infarction. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 42(8), 726-732
- Berezin AE, Kremzer AA. (2013). Circulating osteopontin as a marker of early coronary vascular calcification in type two diabetes mellitus patients with known asymptomatic coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 229(2), 475-481.
- Berezin AE, Kremzer AA. (2013). Serum uric Acid as a marker of coronary calcification in patients with asymptomatic coronary artery disease with preserved left ventricular pump function. *Cardiol Res Pract*, 2013.
- Binas D, Daniel H, Richter A, Ruppert V, Schlüter KD, Schieffer B ve ark. (2018). The prognostic value of sST2 and galectin-3 considering different aetiologies in non-ischaemic heart failure. *Open heart*, 5(1), e000750.
- Bini A, Mann KG, Kudryk BJ, Schoen FJ. (1999). Noncollagenous bone matrix proteins, calcification, and thrombosis in carotid artery atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 19(8), 1852-1861
- Bjerre M, Pedersen SH, Møgelvang R, Lindberg S, Jensen JS, Galatius S ve ark. (2013). High osteopontin levels predict long-term outcome after STEMI and primary percutaneous coronary intervention. *Eur J Prev Cardiol*, 20(6), 922-929.
- Blum A, Sclarovsky S, Rehavıa E, Shohat B. (1994). Levels of T-lymphocyte subpopulations, interleukin-1 $\beta$ , and soluble interleukin-2 receptor in acute myocardial infarction. *Am heart J*, 127(5), 1226-1230.
- Boskey AL, Maresca M, Ullrich W, Doty SB, Butler WT, Prince CW. (1993). Osteopontin-hydroxyapatite interactions in vitro: inhibition of hydroxyapatite formation and growth in a gelatin-gel. *Bone and Miner*, 22(2), 147-159.

- Bradley PP, Priebat DA, Christensen RD, Rothstein G. (1982). Measurement of cutaneous inflammation: Estimation of neutrophil content with an enzyme marker. *J Invest Dermatol*, (78), 206-209.
- Braunwald E. (2008). Biomarkers in heart failure. *N Engl J Med*, 358(20), 2148-2159.
- Brown KE, Brunt EM, Heinecke JW. (2001). Immunohistochemical detection of myeloperoxidase and its oxidation products in Kupffer cells of human liver. *Am J Pathol*, 159(6), 2081-2088.
- Buffon A, Biasucci LM, Liuzzo G, D'Onofrio G, Crea F, Maseri A. (2002). Widespread coronary inflammation in unstable angina. *N Engl J Med*, 347(1), 5-12.
- Bursi F, Weston SA, Killian JM, Gabriel SE, Jacobsen SJ, Roger VL. (2007). C-reactive protein and heart failure after myocardial infarction in the community. *Am J Med*, 120(7), 616-622.
- Calmarza P, Lahoz R, Povar J, Lapresta C, Martínez M. (2018). Utility of myeloperoxidase in the differential diagnosis of acute coronary syndrome. *Arch Cardiol Mex*, 88(5), 391-396.
- Carr AC, McCall MR, Frei B. (2000). Oxidation of LDL by myeloperoxidase and reactive nitrogen species: reaction pathways and antioxidant protection. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 20(7), 1716-1723.
- Carr AC, Myzak MC, Stocker R, McCall MR, Frei B. (2000). Myeloperoxidase binds to low-density lipoprotein: potential implications for atherosclerosis. *FEBS lett*, 487(2), 176-180.
- Cetin MS, Cetin EHO, Canpolat U, Cay S, Topaloglu S, Temizhan A ve ark. (2016). Usefulness of fragmented QRS complex to predict arrhythmic events and cardiovascular mortality in patients with noncompaction cardiomyopathy. *Am J Cardiol*, 117(9), 1516-1523.
- Clemente N, Raineri D, Cappellano G, Boggio E, Favero F, Soluri MF ve ark. (2016). Osteopontin bridging innate and adaptive immunity in autoimmune diseases. *J Immunol Res*, 2016, 1-15.



- Coglianesse EE, Larson MG, Vasan RS, Ho JE, Ghorbani A, McCabe EL ve ark. (2012). Distribution and clinical correlates of the interleukin receptor family member soluble ST2 in the Framingham Heart Study. *Clin Chem*, 58(12), 1673-1681.
- Coskun S, Atalar E, Ozturk E, Yavuz B, Ozer N, Goker H ve ark. (2006). Plasma osteopontin levels are elevated in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *J Natl Med Assoc*, 98(11), 1746.
- Çalışkan B, Korkmaz AN, Erdem F. (2016). Contribution of fragmented QRS on myocardial perfusion imaging in the assessment of functionally significant coronary artery stenoses. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 20(8), 1575-1581.
- Çetin M, Kocaman SA, Erdoğan T, Çanga A, Durakoğlugil ME, Şatiroğlu Ö. ve ark. (2012). The independent relationship of systemic inflammation with fragmented QRS complexes in patients with acute coronary syndromes. *Korean Circ J*, 42(7), 449-457.
- Daphna EM, Michaela S, Eynat P, Irit A, Sara R. (1998). Association of myeloperoxidase with heparin: oxidative inactivation of proteins on the surface of endothelial cells by the bound enzyme. *Mol Cell Biochem*, 183(1-2), 55-61.
- Das MK, Khan B, Jacob S, Kumar A, Mahenthiran J. (2006). Significance of a fragmented QRS complex versus a Q wave in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 113(21), 2495-2501.
- Das MK, Michael MA, Suradi H, Peng J, Sinha A, Shen C ve ark. (2009). Usefulness of fragmented QRS on a 12-lead electrocardiogram in acute coronary syndrome for predicting mortality. *Am J Cardiol*, 104(12), 1631-1637.
- Das MK, Saha C, El Masry H, Peng J, Dandamudi G, Mahenthiran J. ve ark. (2007). Fragmented QRS on a 12-lead ECG: a predictor of mortality and cardiac events in patients with coronary artery disease. *Heart Rhythm*, 4(11), 1385-1392.
- Daugherty A, Dunn JL, Rateri DL, Heinecke JW. (1994). Myeloperoxidase, a catalyst for lipoprotein oxidation, is expressed in human atherosclerotic lesions. *J Clin Invest*, 94(1), 437-444.

- Davenport AP, Hyndman KA, Dhaun N Southan C, Kohan DE, Pollock JS ve ark. (2016). Endothelin. *Pharmacol Rev*, (68), 357–418.
- Davies MJ. (2010). Myeloperoxidase-derived oxidation: mechanisms of biological damage and its prevention. *J Clin Biochem Nutr*, 48(1), 8-19.
- Demyanets S, Speidl WS, Tentzeris I, Jarai R, Katsaros KM, Farhan S ve ark. (2014). Soluble ST2 and interleukin-33 levels in coronary artery disease: relation to disease activity and adverse outcome. *PLoS One*, 9(4), e95055.
- Denhardt DT, Guo X. (1993). Osteopontin: a protein with diverse functions. *FASEB J*, 7(15), 1475-1482.
- Dhillon OS, Narayan HK, Khan SQ, Kelly D, Quinn PA, Squire IB ve ark. (2013). Pre-discharge risk stratification in unselected STEMI: is there a role for ST2 or its natural ligand IL-33 when compared with contemporary risk markers?. *Int J Cardiol*, 167(5), 2182-2188.
- Díaz-Jiménez D, Núñez LE, Beltrán CJ, Candia E, Suazo C, Álvarez-Lobos M ve ark. (2011). Soluble ST2: a new and promising activity marker in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol*, 17(17), 2181.
- Dieplinger B, Januzzi Jr JL, Steinmair M, Gabriel C, Poelz W, Haltmayer M ve ark. (2009). Analytical and clinical evaluation of a novel high-sensitivity assay for measurement of soluble ST2 in human plasma—The Presage™ ST2 assay. *Clin Chim Acta*, 409(1-2), 33-40.
- Duman G, Ertorer EM, Mete T, Bozkirli E, Bakiner OS, Tutuncu NB. (2016). Association between serum osteopontin levels and cardiovascular risk in hypothyroidism, *Turk J Endocrinol Metab*, 20(2), 36-42.
- Eggers KM, Kempf T, Larsson A, Lindahl B, Venge P, Wallentin L ve ark. (2016). Evaluation of temporal changes in cardiovascular biomarker concentrations improves risk prediction in an elderly population from the community. *Clin Chem*, 62(3), 485-493.

- El-Bejjani D, Hazen SL, Mackay W, Glass NE, Hulgan T, Tungsiripat M, ve ark. (2008). Higher plasma myeloperoxidase levels are not associated with an increased risk for cardiovascular events in HIV-infected adults. *HIV Clin Trials*, 9(3), 207-211.
- Femenía F, Arce M, Van Grieken J, Trucco E, Mont L, Abello M ve ark. (2013). Fragmented QRS as a predictor of arrhythmic events in patients with hypertrophic obstructive cardiomyopathy. *J Interv Card Electrophysiol*, 38(3), 159-165.
- Feng H, Li XA. (2009). Dysfunctional high-density lipoprotein. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes*, 16(2), 156.
- Fiedler TJ, Davey CA, Fenna RE. (2000). X-ray crystal structure and characterization of halide-binding sites of human myeloperoxidase at 1.8 Å resolution. *J Biol Chem*, 275(16), 11964-11971.
- Fitzpatrick LA, Severson A, Edwards WD, Ingram RT. (1994). Diffuse calcification in human coronary arteries. Association of osteopontin with atherosclerosis. *J Clin Invest*, 94(4), 1597-1604.
- Franzen A, Heinegård D. (1985). Isolation and characterization of two sialoproteins present only in bone calcified matrix. *Biochem J*, 232(3), 715-724.
- Fu X, Kassim SY, Parks WC, Heinecke JW. (2001). Hypochlorous acid oxygenates the cysteine switch domain of pro-matrilysin (MMP-7) A mechanism for matrix metalloproteinase activation and atherosclerotic plaque rupture by myeloperoxidase. *J Biol Chem*, 276(44), 41279-41287.
- Furman MI, Gore JM, Anderson FA, Budaj A, Goodman SG, Avezum Á ve ark. (2004). Elevated leukocyte count and adverse hospital events in patients with acute coronary syndromes: findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Am Heart J*, 147(1), 42-48.
- Furtmüller PG, Zederbauer M, Jantschko W, Helm J, Bogner M, Jakopitsch C ve ark. (2006). Active site structure and catalytic mechanisms of human peroxidases. *Arch Biochem Biophys*, 445(2), 199-213.

- Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. (1992). The pathogenesis of coronary artery disease and the acute coronary syndromes. *N Engl J Med*, 326(5), 310-318.
- Gadeau AP, Campan M, Millet D, Candresse T, Desgranges C. (1993). Osteopontin overexpression is associated with arterial smooth muscle cell proliferation in vitro. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 13(1), 120-125.
- Gaut JP, Yeh GC, Tran HD, Byun J, Henderson JP, Richter GM, ve ark. (2001). Neutrophils employ the myeloperoxidase system to generate antimicrobial brominating and chlorinating oxidants during sepsis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 98(21), 11961-11966.
- Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. (1995). Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 15(10), 1652-1659.
- Giachelli CM, Bae N, Almeida M, Denhardt DT, Alpers CE, Schwartz SM. (1993). Osteopontin is elevated during neointima formation in rat arteries and is a novel component of human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*, 92(4), 1686-1696.
- Giachelli CM, Steitz S. (2000). Osteopontin: a versatile regulator of inflammation and biomineralization. *Matrix Biol*, 19(7), 615-622.
- Giachelli CM., Lombardi D, Johnson RJ, Murry CE, Almeida M. (1998). Evidence for a role of osteopontin in macrophage infiltration in response to pathological stimuli in vivo. *Am J Pathol*, 152(2), 353.
- Goldmann BU, Rudolph V, Rudolph TK, Holle AK, Hillebrandt M, Meinertz T ve ark. (2009). Neutrophil activation precedes myocardial injury in patients with acute myocardial infarction. *Free Radic Biol Med*, 47(1), 79-83.
- Gorudko IV, Sokolov AV, Shamova EV, Grudinina NA, Drozd ES, Shishlo LM ve ark. (2013). Myeloperoxidase modulates human platelet aggregation via actin cytoskeleton reorganization and store-operated calcium entry. *Biology Open*, 2(9), 916-923.

- Gururajan P, Gurumurthy P, Nayar P, Babu S, Sarasabharati A, Victor D ve ark. (2009). Serum myeloperoxidase: a novel biomarker for evaluation of patients with acute coronary syndrome. *Heart Asia*, 1(1), 41-46.
- Hansson GK. (2005). Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. *N Engl J Med*, 352(16), 1685-1695.
- Haraoka K, Morita H, Saito Y, Toh N, Miyoshi T, Nishii N ve ark. (2010). Fragmented QRS is associated with torsades de pointes in patients with acquired long QT syndrome. *Heart Rhythm*, 7(12), 1808-1814.
- Hazell LJ, Stocker R. (1993). Oxidation of low-density lipoprotein with hypochlorite causes transformation of the lipoprotein into a highuptake form for macrophages. *Biochem J*, 290(1), 165-172.
- Hazen SL, Heinecke JW. (1997). 3-Chlorotyrosine, a specific marker of myeloperoxidase-catalyzed oxidation, is markedly elevated in low density lipoprotein isolated from human atherosclerotic intima. *J Clin Invest*, 99(9), 2075-2081.
- Hazen SL, Zhang R, Shen Z, Wu W, Podrez EA, MacPherson JC ve ark. (1999). Formation of nitric oxide-derived oxidants by myeloperoxidase in monocytes: pathways for monocyte-mediated protein nitration and lipid peroxidation in vivo. *Circ Res*, 85(10), 950-958.
- Heinecke JW. (1999). Mass spectrometric quantification of amino acid oxidation products in proteins: insights into pathways that promote LDL oxidation in the human artery wall. *The FASEB J*, 13(10), 1113-1120.
- Hokanson JE, Austin MA. (1996). Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a metaanalysis of population-based prospective studies. *J Cardiovasc Risk*, 3(2), 213-219.
- Hong YS, Moon SJ, Joo YB, Jeon CH, Cho ML, Ju JH ve ark. (2011). Measurement of interleukin-33 (IL-33) and IL-33 receptors (sST2 and ST2L) in patients with rheumatoid arthritis. *J Korean Med Sci*, 26(9), 1132-1139.

- Hur M, Kim H, Kim HJ, Yang HS, Magrini L, Marino R ve ark. (2015). Soluble ST2 has a prognostic role in patients with suspected sepsis. *Ann Lab Med*, 35(6), 570-577.
- Hussein AAR, Issa AH, Al-Saffar AF. (2019). Role of serum osteopontin and osteoprotegerin levels in diagnosis of acute coronary syndrome and its subtypes. *Indian Journal of Public Health Research ve Development*, 10(5), 371-376.
- Icer MA, Gezmen-Karadağ M. (2018). The multiple functions and mechanisms of osteopontin. *Clin Biochem*, 59, 17-24.
- Ikeda T, Shirasawa T, Esaki Y, Yoshiki S, Hirokawa K. (1993). Osteopontin mRNA is expressed by smooth muscle-derived foam cells in human atherosclerotic lesions of the aorta. *J Clin Invest*, 92(6), 2814-2820.
- Isoda K, Nishikawa K, Kamezawa Y, Yoshida M, Kusuhara M, Moroi M, ve ark. (2002). Osteopontin plays an important role in the development of medial thickening and neointimal formation. *Circ Res*, 91(1), 77-82.
- Jabagi H, Mielniczuk LM, Liu PP, Ruel M, Sun LY. (2019). Biomarkers in the diagnosis, management, and prognostication of perioperative right ventricular failure in cardiac surgery-Are we there yet? *J Clin Med*, 8(4), 559.
- Jantschko W, Furtmüller PG, Zederbauer M, Neugschwandtner K, Lehner I, Jakopitsch C ve ark. (2005). Exploitation of the unusual thermodynamic properties of human myeloperoxidase in inhibitor design. *Biochem Pharmacol*, 69(8), 1149-1157.
- Järemo P, Hansson G, Nilsson O. (2000). Elevated inflammatory parameters are associated with lower platelet density in acute myocardial infarctions with ST-elevation. *Thromb Res*, 100(6), 471-478.
- Johansson MW, Patarroyo M, Oberg F, Siegbahn A, Nilsson K. (1997). Myeloperoxidase mediates cell adhesion via the alpha M beta 2 integrin (Mac-1, CD11b/CD18). *J Cell Sci*, 110(9), 1133-1139.
- Jordan JE, Zhao ZQ, Vinten-Johansen J. (1999). The role of neutrophils in myocardial ischemia–reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 43(4), 860-878.

- Kaartinen MT, Murshed M, Karsenty G, McKee MD. (2007). Osteopontin upregulation and polymerization by transglutaminase 2 in calcified arteries of Matrix Gla protein-deficient mice. *J Histochem Cytochem*, 55(4), 375-386.
- Kadoglou NP, Gerasimidis T, Golemati S, Kapelouzou A, Karayannacos PE, Liapis CD. (2008). The relationship between serum levels of vascular calcification inhibitors and carotid plaque vulnerability. *J Vasc Surg*, 47(1), 55-62.
- Kadoglou NP, Kottas G, Lampropoulos S, Vitta I, Liapis CD. (2014). Serum levels of fetuin-A, osteoprotegerin and osteopontin in patients with coronary artery disease: effects of statin (HMGCoA-reductase inhibitor) therapy. *Clin Drug Investig*, 34(3), 165-171.
- Kaptoge S, Di Angelantonio E, Lowe G, Pepys MB, Thompson SG, Collins R, ve ark. (2010). C-reactive protein concentration and risk of coronary heart disease, stroke, and mortality: an individual participant meta-analysis. *Lancet*, (375), 132–140.
- Kavanagh K, Davis MA, Zhang L, Wilson MD, Register TC, Adams MR ve ark. (2009). Estrogen decreases atherosclerosis in part by reducing hepatic acyl-CoA: cholesterol acyltransferase 2 (ACAT2) in monkeys. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 29(10), 1471-1477.
- Kelly D, Khan SQ, Thompson M, Cockerill G, Ng LL, Samani N ve ark. (2008). Plasma tissue inhibitor of metalloproteinase-1 and matrix metalloproteinase-9: novel indicators of left ventricular remodelling and prognosis after acute myocardial infarction. *Eur Heart J*, 29(17), 2116-2124.
- Klip IT, Voors AA, Anker SD, Hillege HL, Struck J, Squire I ve ark. (2011). Prognostic value of mid-regional pro-adrenomedullin in patients with heart failure after an acute myocardial infarction. *Heart*, (97), 892–898.
- Knowlton AA, Korzick DH. (2014). Estrogen and the female heart. *Mol Cell Endocrinol*, 389(1-2), 31-39.

- Kocaman SA, Çetin M, Kiris T, Erdogan T, Çanga A, Durakoglugil E ve ark. (2012). The importance of fragmented QRS complexes in prediction of myocardial infarction and reperfusion parameters in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Turk Kardiyol Dern Ars*, 40(3), 213-222.
- Kolarova H, Klinke A, Kremserova S, Adam M, Pekarova M, Baldus S ve ark. (2013). Myeloperoxidase induces the priming of platelets. *Free Radic Biol Med*, (61), 357-369.
- Konukoglu D. (2018). Invited Review Is soluble ST2 a new marker in heart failure?. *Int J Med Biochem*, 1(1), 44-51.
- Kumar A, Cannon CP. (2009). Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc*, 84 (10), 917-938.
- Kwon HM, Hong BK, Kang TS, Kwon K, Kim HK, Jang Y ve ark. (2000). Expression of osteopontin in calcified coronary atherosclerotic plaques. *J Korean Med Sci*, 15(5), 485-493.
- La Rocca G, Di Stefano A, Eleuteri E, Anzalone R, Magno F, Corrao S ve ark. (2009). Oxidative stress induces myeloperoxidase expression in endocardial endothelial cells from patients with chronic heart failure. *Basic Res Cardiol*, 104(3), 307-320.
- Leali D, Dell'Era P, Stabile H, Sennino B, Chambers AF, Naldini A ve ark. (2003). Osteopontin (Eta-1) and fibroblast growth factor-2 cross-talk in angiogenesis. *J Immunol*, 171(2), 1085-1093.
- Leeuwenburgh C, Hardy MM, Hazen SL, Wagner P, Oh-ishi S, Steinbrecher UP ve ark. (1997). Reactive nitrogen intermediates promote low density lipoprotein oxidation in human atherosclerotic intima. *J Biol Chem*, 272(3), 1433-1436.
- Leiva, E., Wehinger, S., Guzmán, L. & Orrego, R. (2015). Hypercholesterolemia, *London: Intech Open Limited*, S: 55-78.
- Leung BP, Xu D, Culshaw S, McInnes IB, Liew FY. (2004). A novel therapy of murine collagen-induced arthritis with soluble T1/ST2. *J Immunol*, 173(1), 145-150.



- Liaw L, Almeida M, Hart CE, Schwartz SM, Giachelli CM. (1994). Osteopontin promotes vascular cell adhesion and spreading and is chemotactic for smooth muscle cells in vitro. *Circ Res*, 74(2), 214-224.
- Libby P. (2001). Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation*, 104(3), 365-372.
- Lindahl B, Toss H, Siegbahn A, Venge P, Wallentin L. (2000). Markers of myocardial damage and inflammation in relation to long-term mortality in unstable coronary artery disease. *N Engl J Med*, 343(16), 1139-1147.
- Lorenzen JM, Neunhöffer H, David S, Kielstein JT, Haller H, Fliser D. (2010). Angiotensin II receptor blocker and statins lower elevated levels of osteopontin in essential hypertension—results from the EUTOPIA trial. *Atherosclerosis*, 209(1), 184-188.
- Loria V, Dato I, Graziani F, Biasucci LM. (2008). Myeloperoxidase: a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators Inflamm*, 2008, 1-4.
- Lund SA, Giachelli CM, Scatena M. (2009). The role of osteopontin in inflammatory processes. *J Cell Commun Signal*, 3(3-4), 311-322.
- Lund SA, Wilson CL, Raines EW, Tang J, Giachelli CM, Scatena M. (2013). Osteopontin mediates macrophage chemotaxis via  $\alpha 4$  and  $\alpha 9$  integrins and survival via the  $\alpha 4$  integrin. *J Cell Biochem*, 114(5), 1194-1202.
- Mackey RH, Venkitachalam L, Sutton-Tyrrell K. (2007). Atherosclerosis, Large Arteries and Cardiovascular Risk, *Basel: Karger*, S:234-244.
- Madjid M, Awan I, Willerson JT, Casscells SW. (2004). Leukocyte count and coronary heart disease: implications for risk assessment. *J Am Coll Cardiol*, 44(10), 1945-1956.
- Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, Cesari M, Frigo AC, Azzolini M ve ark. (2015). Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, (35), 725–732.

- Maisel A, Xue Y, Shah K, Mueller C, Nowak R, Peacock WF ve ark. (2011). Increased 90-day mortality in patients with acute heart failure with elevated copeptin: secondary results from the Biomarkers in Acute Heart Failure (BACH) study. *Circ Heart Fail*, 4(5), 613-620.
- Mallat Z, Benessiano J, Simon T, Ederhy S, Sebella-Arguelles C, Cohen A ve ark. (2007). Circulating secretory phospholipase a2 activity and risk of incident coronary events in healthy men and women: the epic-norfolk study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 27(5), 1177–1183.
- Malle E, Waeg G, Schreiber R, Gröne EF, Sattler W, Gröne HJ. (2000). Immunohistochemical evidence for the myeloperoxidase/H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>/halide system in human atherosclerotic lesions: colocalization of myeloperoxidase and hypochlorite-modified proteins. *Eur J Biochem*, 267(14), 4495-4503.
- Maor I, Hayek T, Coleman R, Aviram M (1997). Plasma LDL oxidation leads to its aggregation in the atherosclerotic apolipoprotein E-deficient mice. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 17(11), 2995-3005.
- Marino R, Magrini L, Orsini F, Russo V, Cardelli P, Salerno G ve ark. (2017). Comparison between soluble ST2 and high-sensitivity troponin I in predicting short-term mortality for patients presenting to the emergency department with chest pain. *Ann Lab Med*, 37(2), 137-146.
- Marsche G, Heller R, Fauler G, Kovacevic A, Nuzzkowski A, Graier W ve ark. (2004). 2-Chlorohexadecanal derived from hypochlorite-modified high-density lipoprotein-associated plasmalogen is a natural inhibitor of endothelial nitric oxide biosynthesis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24(12), 2302-2306.
- Mazzali M, Kipari T, Ophascharoensuk V, Wesson JA, Johnson R, Hughes J. (2002). Osteopontin—a molecule for all seasons. *Qjm*, 95(1), 3-13.
- Mazzone A, Parri MS, Giannessi D, Ravani M, Vagheti M, Altieri P ve ark. (2011). Osteopontin plasma levels and accelerated atherosclerosis in patients with CAD undergoing PCI: a prospective clinical study. *Coron Artery Dis*, 22(3), 179-187.

- Men M, Zhang L, Li T, Mi B, Wang T, Fan Y ve ark. (2015). Prognostic value of the percentage of neutrophils on admission in patients with ST-elevated myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Arch Med Res*, 46(4), 274-279.
- Michael M, Das M. (2006). Fragmented QRS (fQRS) on 12-lead EKG is a predictor of arrhythmic events and mortality in patients with dilated cardiomyopathy. *Heart Rhythm*, 3(5), 50-2.
- Miller AM, Liew FY. (2011). The IL-33/ST2 pathway—a new therapeutic target in cardiovascular disease. *Pharmacol Ther*, 131(2), 179-186.
- Miller AM, Purves D, McConnachie A, Asquith DL, Batty GD, Burns H ve ark. (2012). Soluble ST2 associates with diabetes but not established cardiovascular risk factors: a new inflammatory pathway of relevance to diabetes?. *PLoS One*, 7(10), e47830.
- Mittal SR. (2016). Fragmented QRS: a simple electrocardiographic prognostic marker in cardiovascular disease. *J Clin Prev Cardiol*, 5(3), 94.
- Miyasaki KT, Zambon JJ, Jones CA, Wilson ME. (1987). Role of high-avidity binding of human neutrophil myeloperoxidase in the killing of *Actinobacillus actinomycetemcomitans*. *Infect Immun*, 55(5), 1029-1036.
- Mocatta TJ, Pilbrow AP, Cameron VA, Senthilmohan R, Frampton CM, Richards AM ve ark. (2007). Plasma concentrations of myeloperoxidase predict mortality after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol*, 49(20), 1993-2000.
- Mohamadpour AH, Abdolrahmani L, Mirzaei H, Sahebkar A, Moohebati M, Ghorbani M ve ark. (2015). Serum osteopontin concentrations in relation to coronary artery disease. *Arch Med Res*, 46(2), 112-117.
- Momiyama Y, Ohmori R, Fayad ZA, Kihara T, Tanaka N, Kato R ve ark. (2010). Associations between plasma osteopontin levels and the severities of coronary and aortic atherosclerosis. *Atherosclerosis*, 210(2), 668-670.

- Morita H, Kusano KF, Miura D, Nagase S, Nakamura K, Morita ST ve ark. (2008). Fragmented QRS as a marker of conduction abnormality and a predictor of prognosis of Brugada syndrome. *Circulation*, 118(17), 1697.
- Mueller C, Buettner HJ, Hodgson JM, Marsch S, Perruchoud AP, Roskamm H ve ark. (2002). Inflammation and long-term mortality after non-ST elevation acute coronary syndrome treated with a very early invasive strategy in 1042 consecutive patients. *Circulation*, 105(12), 1412-1415.
- Mueller T, Dieplinger B, Gegenhuber A, Poelz W, Pacher R, Haltmayer M. (2008). Increased plasma concentrations of soluble ST2 are predictive for 1-year mortality in patients with acute destabilized heart failure. *Clin Chem*, 54(4), 752-756.
- Nagra RM, Becher B, Tourtellotte WW, Antel JP, Gold D, Paladino T ve ark. (1997). Immunohistochemical and genetic evidence of myeloperoxidase involvement in multiple sclerosis. *J Neuroimmunol*, 78(1-2), 97-107.
- Naruko T, Ueda M, Haze K, Van der Wal AC, Van der Loos CM, Itoh A ve ark. (2002). Neutrophil infiltration of culprit lesions in acute coronary syndromes. *Circulation*, 106(23), 2894-2900.
- National Cholesterol Education Program (US). Expert Panel on Detection, ve Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. (2002). *Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) (No. 2)*. National Cholesterol Education Program, National Heart, Lung, and Blood Institute, National Institutes of Health.
- Nau GJ, Liaw L, Chupp GL, Berman JS, Hogan BL, Young RA. (1999). Attenuated Host Resistance against Mycobacterium bovis BCG Infection in Mice Lacking Osteopontin. *Infect Immun*, 67(8), 4223-4230.
- Ndumele CE, Matsushita K, Sang Y, Lazo M, Agarwal SK, Nambi V ve ark. (2016). N-terminal pro-brain natriuretic peptide and heart failure risk among individuals with and without obesity: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. *Circulation*, 133(7), 631-638.

Nelson DL, Cox MM (2016). Lehninger Biyokimyanın İlkeleri. Ankara: Palme Yayıncılık. S:733-734.

Nomiyama T, Perez-Tilve D, Ogawa D, Gizard F, Zhao Y, Heywood EB ve ark. (2007). Osteopontin mediates obesity-induced adipose tissue macrophage infiltration and insulin resistance in mice. *J Clin Invest*, 117(10), 2877-2888.

Ohmori R, Momiyama Y, Taniguchi H, Takahashi R, Kusuhara M, Nakamura H ve ark. (2003). Plasma osteopontin levels are associated with the presence and extent of coronary artery disease. *Atherosclerosis*, 170(2), 333-337.

Okada SS, De Oliveira EM, De Araújo TH, Rodrigues MR, Albuquerque RC, Mortara RA ve ark. (2016). Myeloperoxidase in human peripheral blood lymphocytes: production and subcellular localization. *Cell Immunol*, 300, 18-25.

Omran MM, Zahran FM, Kadry M, Belal AA, Emran TM. (2018). Role of myeloperoxidase in early diagnosis of acute myocardial infarction in patients admitted with chest pain. *J Immunoassay Immunochem*, 39(3), 337-347.

Onat A, Büyüköztürk K, Sansoy V, Avcı ŞG, Akgün G, Tokgözoğlu L ve ark. (2002). Türk kardioloji derneği koroner kalp hastalığı korunma ve tedavi kılavuzu. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 30, 568-594.

Ophascharoensuk V, Giachelli CM, Gordon K, Hughes J, Pichler R, Brown P ve ark. (1999). Obstructive uropathy in the mouse: role of osteopontin in interstitial fibrosis and apoptosis. *Kidney Int*, 56(2), 571-580.

Oshikawa K, Kuroiwa K, Tago K, Iwahana H, Yanagisawa KEN, Ohno S ve ark. (2001). Elevated soluble ST2 protein levels in sera of patients with asthma with an acute exacerbation. *Am J Respir Crit Care Med*, 164(2), 277-281.

Overbaugh KJ. (2009). Acute coronary syndrome. *Am J Nurs*, 109(5), 42-52.

Öngen, Z. (2002). Akut koroner sendromlar: Kavramı, sınıflaması, risk düzeyi belirlemesi ve tedavi ilkeleri, *Kardiyoloji Gündemi Sempozyum Dizisi*, 64, 103-112.

Özdemir S, Tan YZ, Colkesen Y, Temiz A, Turker F, Akgoz S. (2013). Comparison of fragmented QRS and myocardial perfusion-gated SPECT findings. *Nucl Med Commun*, 34(11), 1107-1115.

- Parthasarathy S, Raghavamenon A, Garelnabi MO, Santanam N. (2010). Free Radicals and Antioxidant Protocols [Elektronik Sürüm]. *New Jersey: Humana Press*. S:403–417.
- Pascual-Figal DA, Januzzi JL. (2015). The biology of ST2: the international ST2 consensus panel. *Am J Cardiol*, 115(7), 3B-7B.
- Perk J, De Backer G, Gohlke H, Graham I, Reiner Z, Verschuren M ve ark. (2012). European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The fifth joint task force of the European Society of Cardiology and other societies on cardiovascular disease prevention in clinical practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 33(17), 1635-1701.
- Perugini C, Bagnati M, Cau C, Bordone R, Zoppis E, Paffoni P ve ark. (2000). Distribution of lipid-soluble antioxidants in lipoproteins from healthy subjects. I. Correlation with plasma antioxidant levels and composition of lipoproteins. *Pharmacol Res*, 41(1), 53-63.
- Peskin AV, Winterbourn CC. (2006). Taurine chloramine is more selective than hypochlorous acid at targeting critical cysteines and inactivating creatine kinase and glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase. *Free Radic Biol Med*, 40(1), 45-53.
- Podrez EA, Abu-Soud HM, Hazen SL. (2000). Myeloperoxidase-generated oxidants and atherosclerosis. *Free Radic Biol Med*, 28(12), 1717-1725.
- Podrez EA, Schmitt D, Hoff HF, Hazen SL. (1999). Myeloperoxidase-generated reactive nitrogen species convert LDL into an atherogenic form in vitro. *J Clin Invest*, 103(11), 1547-1560.
- Prasad A, Tsimikas S. (2008). Candidate biomarkers for the detection of coronary plaque destabilization and rupture. *Curr Atheroscler Rep*, 10(4), 309-317.
- Rehman SU, Mueller T, Januzzi JL. (2008). Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 52(18), 1458-1465.

- Rodrigues MR, Rodriguez D, Russo M, Campa A. (2002). Macrophage activation includes high intracellular myeloperoxidase activity. *Biochem Biophys Res Commun*, 292(4), 869-873.
- Rollo EE, Laskin DL, Denhardt DT. (1996). Osteopontin inhibits nitric oxide production and cytotoxicity by activated RAW264. 7 macrophages. *J Leukoc Biol*, 60(3), 397-404.
- Roman RM, Wendland AE, Polanczyk CA. (2008). Myeloperoxidase and coronary arterial disease: from research to clinical practice. *Arq Bras Cardiol*, 91(1), e11-9.
- Rosenberg M, Zugck C, Nelles M., Juenger C, Frank D, Remppis A ve ark. (2008). Osteopontin, a new prognostic biomarker in patients with chronic heart failure. *Circ Heart Fail*, 1(1), 43-49.
- Rudolph V, Andrié RP, Rudolph TK, Friedrichs K, Klinke A, Hirsch-Hoffmann B ve ark. (2010). Myeloperoxidase acts as a profibrotic mediator of atrial fibrillation. *Nat Med*, 16(4), 470.
- Rye KA, Barter PJ. (2014). Cardioprotective functions of HDLs. *J Lipid Res*, 55(2), 168-179.
- Sakai M, Scichiri M, Hakamate H, Horiuchi S. (1998). Endocytosed lysophosphatidylcholine, through the scavenger receptor, plays an essential role in oxidized low-density lipoprotein-induced macrophage proliferation. *Trends Cardiovasc Med*, 8(3), 119-124.
- Sanada S, Hakuno D, Higgins LJ, Schreiter ER, McKenzie AN, Lee RT. (2007). IL-33 and ST2 comprise a critical biomechanically induced and cardioprotective signaling system. *J Clin Invest*, 117(6), 1538-1549.
- Santhakumar AB, Battino M, Alvarez-Suarez JM. (2018). Dietary polyphenols: Structures, bioavailability and protective effects against atherosclerosis. *Food Chem Toxicol*, (113), 49-65.
- Sawicki M, Sypniewska G, Kozinski M, Gruszka M, Krintus M, Obonska K ve ark. (2011). Diagnostic efficacy of myeloperoxidase for the detection of acute coronary syndromes. *Eur J Clin Invest*, 41(6), 667-671.

- Scanu AM, Fless GM. (1990). Lipoprotein (a). Heterogeneity and biological relevance. *J Clin Invest*, 85(6), 1709-1715.
- Schmieder A, Multhoff G, Radons J. (2012). Interleukin-33 acts as a pro-inflammatory cytokine and modulates its receptor gene expression in highly metastatic human pancreatic carcinoma cells. *Cytokine*, 60(2), 514-521.
- Scirica BM, Morrow DA, Cannon CP, De Lemos JA, Murphy S, Sabatine MS ve ark. (2007). Clinical application of C-reactive protein across the spectrum of acute coronary syndromes. *Clin Chem*, 53(10), 1800-1807.
- Segelmark M, Persson B, Hellmark T, Wieslander J. (1997). Binding and inhibition of myeloperoxidase (MPO): a major function of ceruloplasmin?. *Clin Exp Immunol.*, 108(1), 167-174.
- Shanahan CM, Cary NR, Metcalfe JC, Weissberg PL. (1994). High expression of genes for calcification-regulating proteins in human atherosclerotic plaques. *J Clin Invest*, 93(6), 2393-2402.
- Siler-Fisher A, Tucci V, Kalra S, Galwankar SC, Khose SD, Sanjeevani S ve ark. (2014). Role of point of care-ST2, Galectin-3 and adrenomedullin in the evaluation and treatment of emergency patients. *Int J Crit Illn Inj Sci*, 4(3), 261.
- Sim DS, Ahn Y. (2013). Novel inflammatory biomarkers in acute coronary syndrome. *Korean J Intern Med*, 28(2), 156.
- Singh K, Sirokman G, Communal C, Robinson KG, Conrad CH, Brooks WW ve ark. (1999). Myocardial osteopontin expression coincides with the development of heart failure. *Hypertension*, 33(2), 663-670.
- Soejima H, Irie A, Fukunaga T, Sugamura K, Kojima S, Sakamoto T ve ark. (2006). Elevated plasma osteopontin levels were associated with osteopontin expression of CD4+ T cells in patients with unstable angina. *Circ J*, 70(7), 851-856.
- Sorensen NA, Shah AS, Ojeda FM, Peitsmeyer P, Zeller T, Keller T ve ark. (2016). High-sensitivity troponin and novel biomarkers for the early diagnosis of non-ST-segment elevation myocardial infarction in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care*, (5), 419-427.



- Stamboul K, Zeller M, Rochette L, Cottin Y, Cochet A, Leclercq T ve ark. (2017). Relation between high levels of myeloperoxidase in the culprit artery and microvascular obstruction, infarct size and reverse remodeling in ST-elevation myocardial infarction. *PloS One*, 12(7), e0179929.
- Steinberg D. (2002). Atherogenesis in perspective: hypercholesterolemia and inflammation as partners in crime. *Nat Med*, 8(11), 1211-1217.
- Steitz SA, Speer MY, Curinga G, Yang HY, Haynes P, Aebersold R ve ark. (2001). Smooth muscle cell phenotypic transition associated with calcification: upregulation of Cbfa1 and downregulation of smooth muscle lineage markers. *Circ Res*, 89(12), 1147-1154.
- Steitz SA, Speer MY, McKee MD, Liaw L, Almeida M, Yang H, Giachelli CM. (2002). Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol*, 161(6), 2035-2046.
- Stocker R, Huang A, Jeranian E, Hou JY, Wu TT, Thomas SR ve ark. (2004). Hypochlorous acid impairs endothelium-derived nitric oxide bioactivity through a superoxide-dependent mechanism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 24(11), 2028-2033.
- Sugiyama S, Okada Y, Sukhova GK, Virmani R, Heinecke JW, Libby P. (2001). Macrophage myeloperoxidase regulation by granulocyte macrophage colony-stimulating factor in human atherosclerosis and implications in acute coronary syndromes. *Am J Pathol*, 158(3), 879-891.
- Szalay G, Sauter M, Haberland M, Zuegel U, Steinmeyer A, Kandolf R ve ark. (2009). Osteopontin: a fibrosis-related marker molecule in cardiac remodeling of enterovirus myocarditis in the susceptible host. *Circ Res*, 104(7), 851-859.
- Take Y, Morita H. (2012). Fragmented QRS: what is the meaning?. *Indian Pacing Electrophysiol J*, 12(5), 213-225.
- Tamhane UU, Aneja S, Montgomery D, Rogers EK, Eagle KA, Gurm HS. (2008). Association between admission neutrophil to lymphocyte ratio and outcomes in patients with acute coronary syndrome. *Am J Cardiol*, 102(6), 653-657.

- Tang WW, Tong W, Troughton RW, Martin MG, Shrestha K, Borowski A ve ark. (2007). Prognostic value and echocardiographic determinants of plasma myeloperoxidase levels in chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol*, 49(24), 2364-2370.
- Tanriverdi Z, Colluoglu T, Dursun H, Kaya D. (2017). The relationship between neutrophil-to-lymphocyte ratio and fragmented QRS in acute STEMI patients treated with primary PCI. *J Electrocardiol*, 50(6), 876-883.
- Teng N, Maghzal GJ, Talib J, Rashid I, Lau AK, Stocker R. (2017). The roles of myeloperoxidase in coronary artery disease and its potential implication in plaque rupture. *Redox Rep*, 22(2), 51-73.
- Tetik SS, Tanriverdi B. (2017). Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(1), 1-9.
- Tiruppathi C, Naqvi T, Wu Y, Vogel SM, Minshall RD, Malik AB. (2004). Albumin mediates the transcytosis of myeloperoxidase by means of caveolae in endothelial cells. *Proc Natl Acad Sci USA*, 101(20), 7699-7704.
- Tominaga SI. (1989). A putative protein of a growth specific cDNA from BALB/c-3T3 cells is highly similar to the extracellular portion of mouse interleukin 1 receptor. *FEBS Lett*, 258(2), 301-304.
- Tong DC, Wilson AM, Layland J. (2016). Novel risk factors for acute coronary syndromes and emerging therapies. *Int J Cardiol*, 220, 815-824.
- Trueblood NA, Xie Z, Communal C, Sam F, Ngoy S, Liaw L ve ark. (2001). Exaggerated left ventricular dilation and reduced collagen deposition after myocardial infarction in mice lacking osteopontin. *Circ Res*, 88(10), 1080-1087.
- Uslu N, Gul M, Cakmak HA, Atam A, Pusuroglu H, Satilmisoglu H ve ark. (2015). The assessment of relationship between fragmented QRS complex and left ventricular wall motion score index in patients with ST elevation myocardial infarction who underwent primary percutaneous coronary intervention. *Ann Noninvasive Electrocardiol*, 20(2), 148-157.

- Van der Veen BS, De Winther MP, Heeringa P. (2009). Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. *Antioxid Redox Signal*, 11(11), 2899-2937.
- Vanhamme L, Boudjeltia KZ, Van Antwerpen P, Delporte C. (2018). The other myeloperoxidase: Emerging functions. *Arch Biochem Biophys*, 649, 1-14.
- Vargunam M, Adu D, Taylor CM, Michael J, Richards N, Neuberger J ve ark. (1992). Endothelium myeloperoxidase-antimyeloperoxidase interaction in vasculitis. *Nephrol Dial Transplant*, 7(11), 1077-1081.
- Vílchez JA, Pérez-Cuellar M, Marín F, Gallego P, Manzano-Fernández S, Valdés M ve ark. (2015). sST2 levels are associated with all-cause mortality in anticoagulated patients with atrial fibrillation. *Eur J Clin Invest*, 45(9), 899-905.
- Villacorta H, Maisel AS. (2016). Soluble ST2 testing: a promising biomarker in the management of heart failure. *Arq Bras Cardiol*, 106(2), 145-152.
- Vinten-Johansen J. (2004). Involvement of neutrophils in the pathogenesis of lethal myocardial reperfusion injury. *Cardiovasc Res*, 61(3), 481-497.
- Vita JA, Brennan ML, Gokce N, Mann SA, Goormastic M, Shishehbor MH ve ark. (2004). Serum myeloperoxidase levels independently predict endothelial dysfunction in humans. *Circulation*, 110(9), 1134-1139.
- Wai PY, Kuo PC. (2004). The role of osteopontin in tumor metastasis. *J Surg Res*, 121(2), 228-241.
- Wang Y, Tan X, Gao H, Yuan H, Hu R, Jia L ve ark. (2018). Magnitude of soluble ST2 as a novel biomarker for acute aortic dissection. *Circulation*, 137(3), 259-269.
- Wang Z, Nicholls SJ, Rodriguez ER, Kummu O, Hörkkö S, Barnard J ve ark. (2007). Protein carbamylation links inflammation, smoking, uremia and atherogenesis. *Nat Med*, 13(10), 1176.
- Watanabe M, Nakamoto K, Inui T, Sada M, Honda K, Tamura M ve ark. (2018). Serum sST2 levels predict severe exacerbation of asthma. *Respir Res*, 19(1), 169.

- Weinberg EO, Shimpo M, De Keulenaer GW, MacGillivray C, Tominaga S, Solomon SD ve ark. (2002). Expression and regulation of ST2, an interleukin-1 receptor family member, in cardiomyocytes and myocardial infarction. *Circulation*, 106(23), 2961-2966.
- Weinberg EO., Shimpo M, Hurwitz S, Tominaga SI, Rouleau JL, Lee RT. (2003). Identification of serum soluble ST2 receptor as a novel heart failure biomarker. *Circulation*, 107(5), 721-726.
- Wilson S, Jones FM, Fofana HKM, Landoure A, Kimani G, Mwatha JK ve ark. (2013). A late IL-33 response after exposure to *S. chistosoma haematobium* antigen is associated with an up-regulation of IL-13 in human eosinophils. *Parasite Immunol*, 35(7-8), 224-228.
- Wojciechowska C, Romuk E, Nowalany-Kozielska E, Jachec W. (2017). Serum Galectin-3 and ST2 as predictors of unfavorable outcome in stable dilated cardiomyopathy patients. *Hellenic J Cardiol*, 58(5), 350-359.
- Wolak T. (2014). Osteopontin—a multi-modal marker and mediator in atherosclerotic vascular disease. *Atherosclerosis*, 236(2), 327-337.
- Wright CD, Nelson RD. (1988). Candidacidal activity of myeloperoxidase: characterization of myeloperoxidase-yeast complex formation. *Biochem Biophys Res Commun*, 154(2), 809-817.
- Xu J, Xie Z, Reece R, Pimental D, Zou MH. (2006). Uncoupling of endothelial nitric oxidase synthase by hypochlorous acid: role of NAD (P) H Oxidase–Derived Superoxide and Peroxynitrite. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, 26(12), 2688-2695.
- Yalın TY, Mete K. (2011). Endotel disfonksiyonu. *Pamukkale Tıp Derg*, 4(3), 152-7.
- Yang H, Pu M, Rodriguez D, Underwood D, Griffin BP, Kalahasti V ve ark. (2004). Ischemic and viable myocardium in patients with non–Q-wave or Q-wave myocardial infarction and left ventricular dysfunction: a clinical study using positron emission tomography, echocardiography, and electrocardiography. *J Am Coll Cardiol*, 43(4), 592-598.

Yanmin XU, Poudel P, Heng LI, Sharma D, Cong Cong HAN, Xing Mei GUO ve ark. (2016). Fragmented QRS complexes (fQRS) as a new risk marker is an effective and simple indicator of mortality in coronary artery disease. *J Heart Stroke*, 1(1), 1001.

You H, Jiang W, Jiao M, Wang X, Jia L, You S ve ark. (2019). Association of soluble ST2 serum levels with outcomes in pediatric dilated cardiomyopathy. *Can J Cardiol*, 35(6), 727-735.

Yu K, Yang B, Jiang H, Li J, Yan K, Liu X ve ark. (2019). A multi-stage association study of plasma cytokines identifies osteopontin as a biomarker for acute coronary syndrome risk and severity. *Sci Rep*, 9(1), 5121.

Zheng Y, Wang Z, Deng L, Yuan X, Ma Y, Zhang G ve ark. (2012). Osteopontin promotes inflammation in patients with acute coronary syndrome through its activity on IL-17 producing cells. *Eur J Immunol*, 42(10), 2803-2814.



## Ek-2. Kurum İzni-2

### KURUM İZİN FORMU

"Fragmente QRS Saptanan Akut Koroner Sendromlu Hastalarda ST-2, Osteopontin ve Myeloperoksidaz Düzeylerinin Önemi" konulu araştırma çalışması yapmayı planlamaktayım. Araştırma çalışmam için Anabilim Dalınızda ve/veya Araştırma ve Uygulama Hastanesinde alınan kanların santrifüj edilmesi, buzdolabında saklanması, ELISA ve spektrofotometre cihazında ölçüm yapılabilmesi konusunda çalışmalarına izin verilmesi için müsaadelerinizi arz ederim.

19.10.2018

Prof.Dr. Tefvik NOYAN

İmza

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalında çalışmalar yapması uygundur.

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanı

Prof. Dr. Tefvik NOYAN

İmzası

### Ek-3. Etik Kurul İzni

T.C.  
ORDU ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ MÜDÜRLÜĞÜ  
YÖNETİM KURULU KARARLARI

KARAR TARİHİ	TOPLANTI SAYISI	KARAR SAYISI
17/10/2018	22	2018/101-105

Enstitü Yönetim Kurulu, Enstitü Müdürü Doç. Dr. Alparslan İNCE başkanlığında 17/10/2018 tarihinde saat 12.00'da toplandı. Gündem onaylanarak kabul edildi. Gündemde bulunan konular görüşülerek aşağıdaki yazılı kararlar alındı.

**KARAR NO: 2018/102**

Enstitümüz Tıbbi Biyokimya Tezli Yüksek Lisans Programı 17540100002 nolu öğrencisi Seda Suzan MEMECAN'ın, Prof. Dr. Tevfik NOYAN danışmanlığında yürüteceği "*Fragmente QRS Saptanan Akut Koroner Sendromlu Hastalarda ST-2, Osteopontin ve Myeloperoksidaz Düzeylerinin Önemi*" adlı tez önerisine ilişkin Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Başkanlığı'nın 12/10/2018 tarih ve 11948306-806.01.03-E.285275 sayılı yazısı ve ekleri görüşüldü.

Enstitümüz Tıbbi Biyokimya Tezli Yüksek Lisans Programı 17540100002 nolu öğrencisi Seda Suzan MEMECAN'ın, Prof. Dr. Tevfik NOYAN danışmanlığında yürüteceği "*Fragmente QRS Saptanan Akut Koroner Sendromlu Hastalarda ST-2, Osteopontin ve Myeloperoksidaz Düzeylerinin Önemi*" adlı tez konusunun Ordu Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim Yönetmeliği'nin 27/1. maddesi uyarınca Anabilim Dalı Başkanlığı'ndan geldiği şekli ile kabulüne, kararın ilgili Anabilim Dalı Başkanlığına tebliğine toplantıya katılanların oy birliği ile karar verildi (EK-1).







## ÖZGEÇMİŞ

Adı Soyadı: Seda Suzan MEMECAN

Doğum Yeri: Ordu

Doğum Tarihi: 1993

Yabancı Dili: İngilizce

E-posta: sedamcn@gmail.com

İletişim Bilgileri: 05315785332

Öğrenim Durumu:

Derece	Bölüm/ Program	Üniversite	Yıl
Lisans	Biyokimya	Ege Üniversitesi	2011-2016
Y. Lisans	Tıbbi Biyokimya	Ordu Üniversitesi	2017-

İş Deneyimi:

Görev	Görev Yeri	Yıl
Stajyer	Ege Üniversitesi İlaç Geliştirme Ve Farmakokinetik Araştırma Uygulama Merkezi, İzmir	2015
Stajyer	University of Chemistry and Technology, Prague	2018
Doktora	Milli Eğitim Bakanlığı YLSY Yurtdışı Öğrenim Bursu	2019-

Yayımlar :

1.Kocazorbaz E, Ergüven M, Memecan SS, Menfaatli E, Yıldırım Zihnioğlu F (2017). Purification and characterization of chymotrypsin-like serine protease from *Euphorbia rigida* latex. *Current Topics in Peptide and Protein Research* (18), 35-40