

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

**NEOPTERİN DÜZEYLERİNİN VE KİNÜRENİN  
YOLAĞININ AKUT KORONER SENDROM  
HASTALARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Dr. İbrahim KEMBER**

**Farmasötik Toksikoloji Programı  
DOKTORA TEZİ**

**ANKARA**

**2021**



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

**NEOPTERİN DÜZEYLERİNİN VE KİNÜRENİN  
YOLAĞININ AKUT KORONER SENDROM  
HASTALARINDA DEĞERLENDİRİLMESİ**

**Uzm. Dr. İbrahim KEMBER**

**Farmasötik Toksikoloji Programı  
DOKTORA TEZİ**

**TEZ DANIŞMANI  
Prof. Dr. Terken BAYDAR**

**ANKARA**

**2021**

**ONAY SAYFASI****HACETTEPE ÜNİVERSİTESİ  
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ**

**Neopterin Düzeylerinin ve Kinürenin Yolağının  
Akut Koroner Sendrom Hastalarında Değerlendirilmesi**

**Uzm. Dr. İbrahim KEMBER  
Danışman: Prof. Dr. Terken BAYDAR**

Bu tez çalışması 30.06.2021 tarihinde Jürimiz tarafından "Farmasötik Toksikoloji Doktora Programı"nda doktora tezi olarak kabul edilmiştir.

**Jüri Başkanı:** *Prof. Dr. Gönül ŞAHİN  
(Doğu Akdeniz Üniversitesi)*

**Üye:** *Prof. Dr. Ülkü ÜNDEĞER BUCURGAT  
(Hacettepe Üniversitesi)*

**Üye:** *Prof. Dr. Hande SİPAHİ  
(Yeditepe Üniversitesi)*

**Üye:** *Doç. Dr. Gözde GİRGİN  
(Hacettepe Üniversitesi)*

**Üye:** *Doç. Dr. Ş. Sezin PALABIYIK YÜCELİK  
(Atatürk Üniversitesi)*

Bu tez, Hacettepe Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin ilgili maddeleri uyarınca yukarıdaki jüri tarafından uygun bulunmuştur.

06 Ağustos 2021

*Prof. Dr. Diclehan ORHAN  
Enstitü Müdürü*

## YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI

Enstitü tarafından onaylanan lisansüstü tezimin/raporumun tamamını veya herhangi bir kısmını, basılı (kağıt) ve elektronik formatta arşivleme ve aşağıda verilen koşullarla kullanıma açma iznini Hacettepe Üniversitesine verdiğimi bildiririm. Bu izinle Üniversiteye verilen kullanım hakları dışındaki tüm fikri mülkiyet haklarım bende kalacak, tezimin tamamının ya da bir bölümünün gelecekteki çalışmalarda (makale, kitap, lisans ve patent vb.) kullanım hakları bana ait olacaktır.

Tezin kendi orijinal çalışmam olduğunu, başkalarının haklarını ihlal etmediğimi ve tezimin tek yetkili sahibi olduğumu beyan ve taahhüt ederim. Tezimde yer alan telif hakkı bulunan ve sahiplerinden yazılı izin alınarak kullanılması zorunlu metinlerin yazılı izin alınarak kullandığımı ve istenildiğinde suretlerini Üniversiteye teslim etmeyi taahhüt ederim.

Yükseköğretim Kurulu tarafından yayınlanan “**Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge**” kapsamında tezim aşağıda belirtilen koşullar haricince YÖK Ulusal Tez Merkezi / H.Ü. Kütüphaneleri Açık Erişim Sisteminde erişime açılır.

- Enstitü / Fakülte yönetim kurulu kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren 2 yıl ertelenmiştir. (1)
- Enstitü / Fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile tezimin erişime açılması mezuniyet tarihimden itibaren ... ay ertelenmiştir. (2)
- Tezimle ilgili gizlilik kararı verilmiştir. (3)

30 / 06 /2021

(İmza)

Öğrencinin Adı Soyadı

İbrahim KEMBER

1

<sup>1</sup> “Lisansüstü Tezlerin Elektronik Ortamda Toplanması, Düzenlenmesi ve Erişime Açılmasına İlişkin Yönerge”

- (1) Madde 6. 1. Lisansüstü teze ilgili patent başvurusu yapılması veya patent alma sürecinin devam etmesi durumunda, tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu iki yıl süre ile tezin erişime açılmasının ertelenmesine karar verebilir.
- (2) Madde 6. 2. Yeni teknik, materyal ve metotların kullanıldığı, henüz makaleye dönüşmemiş veya patent gibi yöntemlerle korunmamış ve internetten paylaşılması durumunda 3. şahıslara veya kurumlara haksız kazanç imkanı oluşturabilecek bilgi ve bulguları içeren tezler hakkında tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulunun gerekçeli kararı ile altı ayı aşmamak üzere tezin erişime açılması engellenebilir.
- (3) Madde 7. 1. Ulusal çıkarları veya güvenliği ilgilendiren, emniyet, istihbarat, savunma ve güvenlik, sağlık vb. konulara ilişkin lisansüstü tezlerle ilgili gizlilik kararı, tezin yapıldığı kurum tarafından verilir \*. Kurum ve kuruluşlarla yapılan işbirliği protokolü çerçevesinde hazırlanan lisansüstü tezlere ilişkin gizlilik kararı ise, ilgili kurum ve kuruluşun önerisi ile enstitü veya fakültenin uygun görüşü üzerine üniversite yönetim kurulu tarafından verilir. Gizlilik kararı verilen tezler Yükseköğretim Kuruluna bildirilir. Madde 7.2. Gizlilik kararı verilen tezler gizlilik süresince enstitü veya fakülte tarafından gizlilik kuralları çerçevesinde muhafaza edilir, gizlilik kararının kaldırılması halinde Tez Otomasyon Sistemine yüklenir

\* Tez danışmanının önerisi ve enstitü anabilim dalının uygun görüşü üzerine enstitü veya fakülte yönetim kurulu tarafından karar verilir.

## ETİK BEYAN

Bu çalışmadaki bütün bilgi ve belgeleri akademik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi, görsel, işitsel ve yazılı bilgi ve sonuçları bilimsel ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu, kullandığımı verilerde herhangi bir tahrifat yapmadığımı, yararlandığım kaynaklara bilimsel normlara uygun olarak atıfta bulunduğumu, tezimin kaynak gösterilen durumlar dışında özgün olduğunu, Prof. Dr. Terken BAYDAR danışmanlığında tarafımdan üretildiğini ve Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Tez Yazım Yönergesine göre yazıldığını beyan ederim.

(İmza)

İbrahim KEMBER

## TEŞEKKÜR

Doktora eğitimim süresince bilgi ve deneyimlerini benimle paylaşan ve kendisinden çok şey öğrendiğim, her türlü zorlukta yanımda olan değerli hocam Sayın Prof. Dr. Terken BAYDAR'a,

Doktora eğitimim sürecinde eğitimim boyunca bilgisinden, deneyimlerinden, desteğinden yararlandığım Doç.Dr.Gözde GİRGİN'e

Doktora tez sürecinde bana mental anlamda destek olan eşim Nurçe ERTAŞ KEMBER'e

Tez örneklerinin toplanmasında bana yardımcı ve destek olan Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Acil servis doktor, hemşire ve çalışanlarına,

Tez örneklerinin çalışılmasında ve koordinasyonunda bana destek olan eski araştırma görevlisi Dr. Bilge Kılıçarslan'a

Tezin yapılma sürecinde TDK-2019-1670 kodlu proje ile destekleyen Hacettepe Üniversitesi Bilimsel Araştırmalar Birimine,

Sağladıkları tüm imkânları ile destek veren Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi Farmasötik Toksikoloji Anabilim Dalı hocaları, araştırma görevlisi ve bütün çalışanlarına sonsuz teşekkürler.

## ÖZET

**Kember, İ. Neopterin Düzeylerinin ve Kinürenin Yolağının Akut Koroner Sendrom Hastalarında Değerlendirilmesi. Hacettepe Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü Farmasötik Toksikoloji Programı Doktora Tezi, Ankara, 2021.** Koroner arter hastalığının en önemli nedeni koroner aterosklerozdur. Aterosklerotik plağın yırtılması ile oluşan intrakoroner trombus ise akut koroner sendromun temel nedenidir. Yırtılmaya hassas plakların daha fazla sayıda makrofaj ve T lenfosit ihtiva ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Neopterin hücrel immün yanıtın önemli bir biyogöstergesidir. İnflamasyon, çeşitli enfeksiyonlar ve maligniteler de dahil olmak üzere çok çeşitli patolojilerde erken tanı ve prognozun önemli bir biyomarkörü olarak kabul edilir. Hücrel immün aktivasyonda neopterin salınımına ilave olarak triptofan yıkımında hız kısıtlayıcı basamağı katalizleyen indolamin 2,3-dioksijenaz (İDO) da aynı anda indüklenir. Kinürenin'in (Kyn) triptofan'a (Trp) oranlanmasıyla gösterilen İDO aktivitesinin immün değişkenlerle desteklenerek hücrel immünitinin düzenlenmesinde önemli bir gösterge olarak kullanılabilceği rapor edilmiştir. Bu tez çalışmasında, anjiyografik olarak ateroskleroz zemininde gelişen Akut Koroner Sendrom (AKS) hastalarında, neopterin, C reaktif protein (CRP), İDO gibi biyokimyasal göstergelerin Koroner Arter Hastalığı (KAH) tanısı, mortalite ve morbidite tayini sürecindeki olası değişimlerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir. Bu çalışmaya 50 hasta ve 20 kontrol olmak üzere toplam 70 katılımcı alınmıştır. Ölçülen değerler hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun ve kontrol grubunun değerleri sırasıyla troponin ( $2,1\pm 4,8$  ve  $0,1\pm 0$   $\mu\text{g/L}$ ), kreatin kinaz mb formu ck-mb ( $72,7\pm 108$  ve  $29,3\pm 19,7$  U/L), pro-beyin natriüretik peptid (pro-bnp) ( $3.083\pm 6.365$  ve  $126\pm 65$  ng/L), laktat ( $2,05\pm 1$  ve  $1,45\pm 0,44$  mmol), düşük dansiteli lipoprotein (LDL) kolesterol ( $124,2\pm 42,5$  ve  $102,6\pm 32,2$  mg/dL), üre ( $39,9\pm 22,5$  ve  $27,9\pm 8,8$  mg/dL), kreatinin ( $1,17\pm 1,33$  ve  $0,72\pm 0,17$  mg/dL), Kyn ( $2,37\pm 0,56$  ve  $1,79\pm 0,27$   $\mu\text{mol/L}$ ), Kyn/Trp ( $45,4\pm 12,1$  ve  $30,8\pm 5,1$   $\mu\text{mol/mmol}$ ), serum neopterin ( $13,7\pm 4,6$  ve  $7,7\pm 2,5$  nmol/L), idrar neopterin ( $220\pm 61$  ve  $147\pm 29$   $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin) ve biyopterin ( $245\pm 74$  ve  $137\pm 37$   $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin) olarak saptanmıştır. Ölçülen bu değerler hasta grubunda, kontrol grubuna göre daha yüksektir. Diğer taraftan, hasta grubunun kalp ejeksiyon fraksiyonu (e.f.) yüzdesi kontrol grubuna göre daha düşüktür (sırasıyla,  $47,3\pm 10$  ve  $63,5\pm 2$ ;  $p<0,05$ ). Tez çalışması bulgularına göre akut koroner sendrom hastalarında, neopterin ve İDO parametlerinin belirlenmesi ve biyomarkör olarak kullanılması anlamlı ve değerli olabileceği sonucuna varılmıştır. Bununla birlikte, elde edilen sonuçların desteklenmesi için daha geniş hasta tabanlı çalışmalara gereksinim duyulmaktadır.

**Anahtar Kelimeler:** Neopterin, İDO, kinürenin, koroner arter hastalığı, ateroskleroz



## ABSTRACT

**Kember, İ. Evaluation of Neopterin Levels and Kynurenine Pathway in Acute Coronary Syndrome Patients. Hacettepe University Graduate School of Health Sciences Pharmaceutical Toxicology Program PhD Thesis, Ankara, 2021.** The most important cause of coronary artery disease is coronary atherosclerosis. Intracoronary thrombus caused by rupture of atherosclerotic plaque is the main cause of acute coronary syndrome. It has been shown in various studies that tear-sensitive plaques contain more macrophages and T lymphocytes. Neopterin is an important biomarker of cellular immune response. It is considered an important biomarker of early diagnosis and prognosis in a wide variety of pathologies, including inflammation, various infections and malignancies. In addition to the release of neopterin in cellular immune activation, indolamine 2,3-dioxygenase (IDO), which catalyzes the rate limiting step in tryptophan degradation, is also induced at the same time. It has been reported that the IDO activity, which is shown by the ratio of kynurenine (Kyn) to tryptophan (Trp), can be used as an important indicator in the regulation of cellular immunity, supported by immune variables. In this thesis, it is aimed to evaluate the possible changes in the process of diagnosis of Coronary Artery Disease (CAD), mortality and morbidity determination of biochemical indicators such as neopterin, C-reactive protein (CRP), IDO in patients with acute coronary syndrome developing on the basis of angiographic atherosclerosis. A total of 70 participants, 50 patients and 20 controls, were included in this study. The measured values were compared between the patient and control groups. The determined parameters on the patient group and control group were. Troponin ( $2.1\pm 4.8$  and  $0.1\pm 0$   $\mu\text{g/L}$ ), mb form of creatine kinase (ck-mb) ( $72.7\pm 108$  and  $29.3\pm 19.7$  U/L), pro-brain natriuretic peptide (pro-bnp) ( $3082.8\pm 6365$  and  $126\pm 65$  ng/L), lactate ( $2.05\pm 1$  and  $1.45\pm 0.44$  mmol), low density lipoprotein (LDL) cholesterol ( $124.2\pm 42.5$  and  $102.6\pm 32.2$  mg/dL), urea ( $39.9\pm 22.5$  and  $27.9\pm 8.8$  mg/dL), creatinine ( $1.17\pm 1.33$ - $0.72\pm 0.17$  mg/dL), Kyn( $2.37\pm 0.56$  and  $1.79\pm 0.27$   $\mu\text{mol/L}$ ), Kyn/Trp ( $45.4\pm 12.1$  and  $30.8\pm 5.1$   $\mu\text{mol/mmol}$ ), Serum neopterin ( $13,7\pm 4.6$  and  $7.7\pm 2.5$  nmol/L), urinary neopterin ( $220\pm 61$  and  $147\pm 29$   $\mu\text{mol/mol creatinine}$ ) and biopterin ( $245\pm 74$  and  $137\pm 37$   $\mu\text{mol/mol creatinine}$ ), respectively. The detected values of the patient group were higher than the control group. Heart ejection fraction (e.f) percentage of the patient group was lower than the control group ( $47.3\pm 10$  and  $63,5\pm 2$ , respectively;  $p < 0.05$ ). According to the findings of the thesis study, determination and use of neopterin and IDO parameters as biomarkers in patients with acute coronary syndrome can be meaningful and valuable. On the other hand, further studies with larger patient-based studies were needed to support these results.

**Key Words:** Neopterin, IDO, kynurenin, coronary artery disease, atherosclerosis

## İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	iii
YAYINLAMA VE FİKRİ MÜLKİYET HAKLARI BEYANI	iv
ETİK BEYAN	v
TEŞEKKÜR	vi
ÖZET	vii
ABSTRACT	viii
İÇİNDEKİLER	ix
SİMGELER VE KISALTMALAR	xi
ŞEKİLLER	xiii
TABLolar	xiv
<b>1. GİRİŞ</b>	1
<b>2. GENEL BİLGİLER</b>	3
2.1. Akut Koroner Sendrom	3
2.1.1. Akut Koroner Sendrom Tanımı ve Epidemiyolisi	3
2.1.2. Akut Koroner Sendrom Patofizyolojisi	4
2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	7
2.1.4. Kararsız Koroner Arter Hastalığı (Anjina Pektoris)	7
2.1.5. ST Yükselmeli Miyokardiyal İnfarktüsü (STEMI)	9
2.1.6. ST Yükselmesi Olmayan Miyokardiyal İnfarktüsü (NSTEMI)	12
2.1.7. Kardiyak Biyobelirteçler	13
2.1.8. Akut Koroner Sendrom Prognostik Değerlendirme ve Risk Skorları	14
2.2. Neopterin	16
2.2.1. Neopterin Tarihçesi	16
2.2.2. Neopterin Kimyasal Yapısı ve Biyosentezi	17
2.2.3. Neopterin Fizyolojik Rolü	18
2.2.4. Neopterin Klinik Önemi	19
2.2.5. Neopterin Düzeylerinin Ölçüm Yöntemleri ve Neopterin Düzeyleri	20
2.3. Triptofan Metabolizması	20
2.3.1. Triptofan Metabolizması Hidroksilasyon Yolağı	22
2.3.2. Triptofan Metabolizması Oksidasyon Yolağı	22
2.3.3. İndolamin 2,3-Dioksijenaz (İDO)	22

<b>3. GEREÇ VE YÖNTEM</b>	26
3.1. Gereçler	26
3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler	26
3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler	26
3.1.3. Kullanılan Çözeltiler	28
3.2. Çalışma Grupları	30
3.3. Örneklerin Elde Edilmesi ve Saklanması	31
3.4. Yöntemler	31
3.4.1. İdrarda Neopterin, Biyopterin ve Kreatinin Düzeylerinin Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Yöntemi ile Saptanması	31
3.4.2. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Neopterin Ölçümü için Yöntemin Validasyon Çalışmaları	33
3.4.3. Serumda Neopterin Düzeylerinin Belirlenmesi	34
3.4.4. Serum Triptofan ve Kinürenin Düzeylerinin Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi Tekniği ile Saptanması	34
3.4.5. Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi ile Triptofan ve Kinürenin Ölçümleri için Yöntemin Validasyon Çalışmaları	35
3.5. İstatistiksel Yöntemler	36
<b>4. BULGULAR</b>	37
<b>5. TARTIŞMA</b>	61
<b>6. SONUÇ VE ÖNERİLER</b>	67
<b>7. KAYNAKLAR</b>	69
<b>8. EKLER</b>	75
EK-1 ETİK KURUL	
EK-2 ORJİNALLİK RAPORU	
EK-3 DİJİTAL MAKBUZ	
<b>9. ÖZGEÇMİŞ</b>	76

## SİMGELER VE KISALTMALAR

<b>AHA</b>	Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association)
<b>AKS</b>	Akut koroner sendrom
<b>AMI</b>	Akut miyokard İnfarktüsü
<b>AP</b>	Anjina pektoris
<b>ATP</b>	Adenozin trifosfat
<b>BH4</b>	Tetrahidrobiopterin
<b>BMI</b>	Vücut kitle indeksi
<b>BNP</b>	Beyin natriüretik peptid
<b>CRP</b>	C reaktif protein
<b>CK</b>	Kreatin kinaz
<b>DM</b>	Diyabetes mellitus
<b>DNA</b>	Deoksiribo nükleik asit
<b>EKO</b>	Ekokardiyografi
<b>ESC</b>	Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology)
<b>GRACE</b>	Akut koroner olayların küresel kaydı (The global registry of acute coronary events)
<b>HPL</b>	Hiperlipidemi
<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>Hs-CRP</b>	Yüksek duyarlılıklı C-reaktif protein (High-sensitivity c-reactive protein)
<b>IDO</b>	İndolamin 2-3 Dioksijenaz
<b>IL-1</b>	İnterlökin-1
<b>IFN-<math>\gamma</math></b>	İnterferon gama
<b>ICAM</b>	İntasellüler adezyon molekülüleri (Intracellular adhesion molecules)
<b>IUPAC</b>	Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (International Union of Pure and Applied Chemistry)
<b>KAH</b>	Koroner arter hastalığı
<b>Kyn</b>	Kinürenin
<b>LDL</b>	Düşük dansiteli lipoprotein (Low density lipoprotein)
<b>NP</b>	Neopterin
<b>NK</b>	Doğal öldürücü (Natural killer)

<b>NAD</b>	Nikotinamid adenin dinükleotit
<b>NSTEMİ</b>	ST segment yükselmesi Olmayan Miyokardiyal İnfarktüs (Non-ST segment elevation myocardial infarction)
<b>PAI-1</b>	Plazminojen aktivatör inhibitör-1
<b>PDGF</b>	Trombosit kaynaklı büyüme faktörü (Platelet derived growth factor)
<b>STEMI</b>	ST segment yükselmeli Miyokardiyal İnfarktüsü (ST segment elevation myocardial infarction)
<b>TEKHARF</b>	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri Çalışması
<b>TH-1</b>	Yardımcı T hücresi
<b>TGF-<math>\beta</math></b>	Transforme edici büyüme faktör beta
<b>TIMI</b>	Miyokardiyal İnfarktüste tromboliz (The thrombolysis in myocardial infarction)
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Tümör nekroze edici faktör alfa
<b>Trp</b>	Triptofan
<b>TpA</b>	Doku plazminojen aktivatörü (Tissue plasminogen activator)
<b>USAP</b>	Kararsız anjina pektoris (Unstabil anjina pektoris)
<b>VCAM-1</b>	Vasküler adezyon molekülleri

## ŞEKİLLER

Şekil	Sayfa
2.1. Akut koroner sendrom sınıflaması.	3
2.2. Neopterinin açık formülü.	17
2.3. Neopterin sentezi.	18
2.4. Triptofan metabolik yolları (İDO, TDO).	21
2.5. İDO enziminin etkileri.	25
4.1. Gruplara göre laktat değerleri.	42
4.2. Gruplara göre Kyn değerleri.	42
4.3. Gruplara göre Kyn/Trp değerleri.	43
4.4. Gruplara göre Serum Neopterin değerleri.	43
4.5. Gruplara göre İdrar Neopterin değerleri.	44
4.6. Gruplara göre biyopterin değerleri.	44
4.7. Stemi-Nstemiye göre ck-mb değerleri.	46
4.8. Anjiyografi türlerine göre Neopterin ( $\mu\text{mol/L}$ ) değerleri.	48
4.9. Stemi grubunda yaş ile Trp arasındaki korelasyon grafiği	53
4.10. Stemi grubunda yaş ile Biyopterin arasındaki korelasyon grafiği.	53
4.11. Stemi grubunda LDL Kolesterol ile Kyn/Trp arasındaki korelasyon grafiği.	54
4.12. Stemi grubunda üre ile Kyn arasındaki korelasyon grafiği.	54
4.13. Stemi grubunda Kreatinin ile Kyn arasındaki korelasyon grafiği.	55
4.14. Stemi grubunda Kreatinin ile Neopterin arasındaki korelasyon grafiği.	55
4.15. Nstemi grubunda Troponin ile Trp arasındaki korelasyon grafiği.	57
4.16. Nstemi grubunda ck-mb ile Trp arasındaki korelasyon grafiği.	57
4.17. Nstemi grubunda pro-bnp ile Trp arasındaki korelasyon grafiği.	58
4.18. Nstemi grubunda Laktat ile Trp arasındaki korelasyon grafiği.	58
4.19. Nstemi grubunda Kreatinin ile Trp arasındaki korelasyon grafiği.	59
4.20. Nstemi grubunda HGB ile Kyn arasındaki korelasyon grafiği.	59
4.21. Nstemi grubunda Laktat ile Serum Neopterin arasındaki korelasyon grafiği.	60
4.22. Nstemi grubunda Üre ile Serum Neopterin arasındaki korelasyon grafiği.	60

## TABLOLAR

<b>Tablo</b>	<b>Sayfa</b>
2.1. EKG lokalizasyonlarına göre STEMİ.	11
2.2. TIMI ve GRACE skorlama sistemleri.	16
4.1. Hasta ve kontrol grubunun demografik bilgileri.	37
4.2. Çalışmaya katılanların yaş ve BMI değerleri	38
4.3. Triptofan geri kazanım.	38
4.4. Kinürenin geri kazanım.	38
4.5. Neopterin geri kazanım.	39
4.6. Biyopterin geri kazanım.	39
4.7. Kreatinin geri kazanım.	39
4.8. Triptofan tekrarlanabilirlik.	40
4.9. Kinürenin tekrarlanabilirlik.	40
4.10. Neopterin tekrarlanabilirlik	40
4.11. Biyopterin tekrarlanabilirlik.	40
4.12. Kreatin tekrarlanabilirlik.	40
4.13. Ölçülen değerlerin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması	41
4.14. Ölçülen değerlerin Stemi-Nstemi arasında karşılaştırılması.	45
4.15. Ölçülen değerlerin anjiyografi türlerine göre karşılaştırılması.	47
4.16. Demografik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması.	48
4.17. Demografik verilerin Stemi-Nstemi grupları arasında karşılaştırılması.	49
4.18. Demografik verilerin Anjiyografi türleri arasında karşılaştırılması.	49
4.19. Hasta grubunda ölçülen değerlerin korelasyonu.	50
4.20. Kontrol grubunda ölçülen değerlerin korelasyonu.	51
4.21. Stemi grubunda ölçülen değerlerin korelasyonu.	52
4.22. Nstemi grubunda ölçülen değerlerin korelasyonu	56

## 1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığının en önemli nedeni koroner aterosklerozdur. Bu aterosklerotik plağın yırtılması ile oluşan intrakoroner trombus ise akut koroner sendromun temel nedenidir. Akut koroner sendromlar sıklıkla hassas ateromatöz plakların yırtılması veya endotel erozyonu geliştirmesi sonucunda meydana gelmektedir. Anjiyografik incelemede genellikle bozulmuş veya ülser plaklar pürüzlü konturlu darlıklar veya dolum defekti olarak görünür. Bu bozukluklar intrakoroner trombozu düşündürür. Çoklu karmaşık plakların varlığı olumsuz prognozla ilişkilendirilebilmektedir. Yırtılmaya hassas plakların daha fazla sayıda makrofaj ve T lenfosit ihtiva ettiği çeşitli çalışmalarda gösterilmiştir. Ekstraselüler matriksi fagositoz yoluyla veya salgıladıkları proteolitik enzimlerle yok eden makrofajların plak rüptürüne etkileri oldukça fazladır. Hassas plaklardaki aktive olmuş makrofajlardan neopterin salgılanması da artar. Bu nedenle plak inflamasyonunun bir ölçütü olarak serum neopterin düzeylerinin ölçümü yakın zamanda biyomarkör olarak kullanılmaya başlanmıştır. (1-3)

Neopterin hücrel immün yanıtın önemli bir biyogöstergesidir. İnflamasyon, çeşitli enfeksiyonlar ve maligniteler de dahil olmak üzere çok çeşitli patolojilerde erken tanı ve prognozun önemli bir biyomarkörü olarak kabul edilir. Neopterin konjuge olmayan bir pteridindir. Sistemik hasarın doğrudan tanımlanması ve olası risklerin değerlendirilmesinde uygun bir parametre olarak kabul edilen neopterin, interferon gama (IFN- $\gamma$ ) uyarısı ile monosit/makrofajlardan salınır. Birçok çalışma, neopterinin bir pro-oksidan olarak hareket edebileceğini, oksidan üretimini artırabileceğini ve hücre ölümünü veya aterosklerotik plak instabilitesini negatif yönde etkileyebileceğini göstermektedir. İnflamasyon ve enfeksiyon sürecinde neopterinin aracı ve düzenleyici olarak potansiyel bir görevi bulunmaktadır. Bu özelliği nedeniyle biyolojik sıvılarda neopterin konsantrasyonunun belirlenmesi, tanı, prognoz ve tedavi etkinliğinin izlenmesine belli etkenlere temasın erken döneminde belirlenmesinde önemlidir. (3-5)

Neopterin salınımına ek olarak hücrel immün aktivasyonda triptofan yıkımında hız kısıtlayıcı basamağı katalizleyen indolamin 2,3-dioksijenaz (İDO)



enzimi de indüklenir. Kinüreninin (Kyn) triptofana (Trp) oranlanarak elde edilen İDO aktivitesinin immün değişkenlerle desteklenerek hücrel ümmüitenin düzenlenmesinde önemli bir gösterge olarak kullanılabilceği rapor edilmiştir. (4-6)

Triptofan apolar yan zincere sahip esansiyel bir aminoasittir. Patolojik olmayan durumlarda triptofan yıkım anayolu kinürenin yolağıdır. İDO enzimi bulunan dokularda triptofanı tüketerek kinürenin oluşumunu tetikler. İDO enziminin bulunduğu hücrede biyoaktif kinürenin oluşumunu tetikleme, immün kontrol ve doğal konakçı immün savunmasındaki biyolojik rolünün önemini göstermektedir. Kyn/Trp oranı hem neopterin gibi bir immün aktivasyon parametresi hem de endojen IFN- $\gamma$  oluşumuyla ilişkili olduğundan İDO aktivasyonunun göstergesidir. Bu nedenle İDO enzim aktivitesinin doğrudan ölçülmesi yerine Kyn/Trp oranının belirlenmesi tercih edilmektedir. İDO enziminin T-hücre aracılıklı immün cevaba etkisi enfeksiyonlar, otoimmünite, transplantasyon ve hematolojik maligniteler dahil neoplaziler gibi çeşitli patolojik durumlarda gerçekleştirilen birçok çalışmayla desteklenmiştir. (6-9)

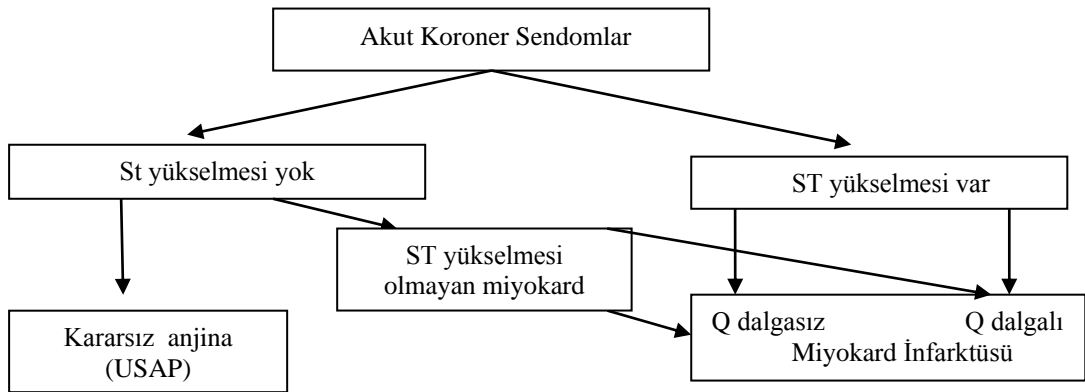
Günümüzde kardiyovasküler hastalıkların artmasına paralel olarak, koroner sendromların prevalansında da artış söz konusudur. Kardiyovasküler hastalıklarda neopterin düzeyleri ve triptofan metabolizmasının değerlendirildiği çalışmalar bulunsa bile, akut koroner sendrom hastalarında neopterin ve kinürenin yolağının rutin biyokimyasal parametrelerle birlikte değerlendiren uluslararası bilimsel ayrıntılı bir araştırma bulunmamaktadır. Bu doktora çalışmasında anjiyografik olarak ateroskleroz zemininde gelişen akut koroner sendrom hastalarında inflamasyona yanıt olarak oluşan ve rutin parametrelerden neopterin, C reaktif protein (CRP), triptofan ve kinürenin başta olmak üzere biyokimyasal göstergelerin koroner arter hastalığı (KAH) tanısı, mortalite ve morbidite tayini sürecindeki olası değişimlerin değerlendirilmesi hedeflenmiştir.

## 2. GENEL BİLGİLER

### 2.1. Akut Koroner Sendrom

#### 2.1.1. Akut Koroner Sendrom Tanımı ve Epidemiyolisi

Akut koroner sendrom (AKS) miyokardiyal kan akımının azalması veya tamamen kesilmesi sonucunda göğüs ağrısı ve elektrokardiyogram (EKG) değişikliklerinin de genellikle beraber olduğu, miyokard iskemisinin neden olduğu klinik durumların tamamını ifade etmektedir. AKS da oluşan iske mi, aterosklerotik lezyona bağlı koroner arteriyel spazm, plak rüptürü ya da platelet agregasyonu ile oluşan tromboza bağlı koroner kan akımının azalmasıyla meydana gelir. (10) AKS, Şekil 2.1’de şematize edildiği üzere ST yükselmeli miyokardiyal İnfarktüs (STEMI), ST yükselmesi olmayan miyokardiyal İnfarktüs (NSTEMİ) ve kararsız anjina pektoris (USAP) olarak sınıflanmaktadır. (11)



Şekil 2.1. Akut koroner sendrom sınıflaması.

Dünya Sağlık Örgütüne göre, 2016 yılında iskemik kalp hastalığı küresel olarak en ölümcül 10 hastalık arasında birinci sırada yer almaktadır. Bunun yanında iskemik kalp hastalığı son 15 yıl içinde önde gelen ölüm sebepleri arasında ilk sırada yer almaktadır.(12)

Amerikan Kalp Derneği (American Heart Association, AHA), 2012 yılında yayınladığı istatistiklerine göre Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) 20 yaş üstü 15,5 milyona yakın koroner arter hastası bulunmaktadır.(13)

Ülkemizde 2007-2008 yılları arasında yapılan Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasında KAH insidansının 1990 yılından beri %6,4 oranında arttığını anlaşılmıştır. TEK HARF çalışmasına göre prevalansı ise 1990 yılına kıyasla 50 yaş üstündeki hastalarda %80 oranında arttığını göstermektedir.(14)

### **2.1.2. Akut Koroner Sendrom Patofizyolojisi**

Akut koroner sendrom gelişiminde ateroskleroz en büyük role sahiptir. Ateroskleroz, arterlerin lümeninin daraldığı plak oluşumuna sekonder oluşan bir durumdur ve arterlerin sertleşmesi olarak da isimlendirilebilir. Ateroskleroz süreci insan hayatı boyunca devam eder. Hipertansiyon, diyabet, hiperkolesterolemi ve sigara gibi risk faktörleri ateroskleroz oluşumunda etkindir.(15) Ateroskleroz, genetik olarak bu hastalığa eğilimi olan kişilerde çocukluk döneminde yağlı çizgilerin oluşumuyla başlar ve zaman içerisinde çevresel faktörlerden etkilenerek proinflamatuvar yanıt oluşur. Risk faktörlerine sahip kişilerde ilk olarak damar endoteli hasar görür. Hasar sonucu nitrik oksit, endotelin-1 vasküler adezyon molekülleri (VCAM-1), intasellüler adezyon molekülleri (ICAM), selektinler, büyüme faktörleri (interlökin [IL]-1, nekroze edici faktör alfa [TNF- $\alpha$ ], trombosit kökenli büyüme faktörü [PDGF], transforme edici büyüme faktör beta [TGF- $\beta$ ]) fazla üretimi sonrasında endotelin kayganlığı bozulur ve tromboza eğilim artar.(16)

Endotelde inflamatuvar yanıt meydana gelirken inflamasyon süreci de aynı zamanda başlamaktadır. Bu süreçte okside düşük dansiteli lipoprotein (LDL) gibi risk etmenleri, primer proinflamatuvar sitokin olan IL-1 ve TNF- $\alpha$  da aktivasyona neden olurlar.(17) Proinflamatuvar sitokinler IL-6'yı aktive ederler ve böylece CRP gibi akut faz reaktanları salınır. Ateroskleroz oluşumuyla CRP, plazminojen aktivatör İnhibitör-1 (PAI-1), neopterin, fibrinojen, doku plazminojen aktivatörü (tPA) ve lipoprotein artar ve bunlar inflamasyonun göstergeleridir.(18)

Vasküler endotelin hasara uğraması sonrasında monositler adezyon moleküllerine bağlanır ve subendotele gelir; burada makrofaj koloni uyarıcı faktör ve benzeri kemokinler aracılığıyla makrofaja dönüşür. Makrofajlar endotelde zararlı olan okside düşük yoğunluklu lipoproteini sindirir ve aktive köpük hücrelerini oluştururlar. Aktive olmuş makrofajlar plak gelişimine hem yararlı hemde yıkıcı matriks metalloproteinazları, sikotinleri ve kemoatraktanları sentezler.(15)

Aktive makrofajlardan IFN- $\gamma$  etkisiyle üretilen neopterin enziminin serum düzeyinin KAH olan hastalarda yükseldiği gösterilmiştir. Neopterin anjiyografik olarak tanı alan lezyonlarla ilişkilidir ve aynı zamanda kardiyovasküler riskin artığının da göstergesidir.

**Stabil yani fibroz plakta** başlığın kalınlığı her alanda aynıdır; düz kas hücresi ve kollajen içeriği yüksektir, bu şekilde mekanik travmalara dayanabilir ve çevresel gerilme stresi azalır. Fibroz plakta lipit çekirdek hacim olarak %50'den azdır ve makrofaj ve T lenfosit gibi inflamasyon hücreleri az miktarda bulunmaktadır.

Zaman içerisinde fibroz plakta subendotelyal depolanma artar ve lümeneye doğru büyüyen plak lümeni daraltır. Darlık kritik düzeye ulaşınca anjina pectoris (AP) adı verilen klinik tablo oluşur. Plak büyümesi her seferinde lümeneye doğru gelişmez. Damar duvarında yeniden yapılanma ile damar dış çapı artar ve plak büyümesi dışarıya doğru olur ve lümen etkilenmez. Anjiyografik olarak da tanımlanabilen bu plaklar rüptüre olduklarında klinik tablo oluştururlar.(19)

**Unstabil yani kararsız plakta** lipit içeriği hacim olarak %50'den fazla olan büyük bir çekirdek içerir, makrofaj ve T lenfosit gibi inflamasyon hücreleri bol miktarda bulunur, kollajen içeriği ve düz kas hücrelerinden fakir ince bir fibroz başlık içermektedir.

Kararsız plaklar kolay hasar alabilen komplikasyon riski yüksek plaklardır. Farklı anatomik bölgelerde yer alan plakların içeriği bile birbirinden farklı olabilir. İnflamasyon plakların kararsızlığının değerli bir belirteçidir. Makrofajların

aktifleşmesinde sekonder lipit çekirdeği genişler, fibroz başlık inceler ve plak rüptürü gözlenebilir. Makrofajların aktivitesinin izlenmesinde neopterin ve CRP gibi biyobelirteçler kullanılabilir.(20)

Tüm plakların %10-20 kadarını kararsız plaklar oluşturur. Akut koroner sendrom gelişiminde ise bu kararsız plaklar %80-90 gibi büyük bir oranda sorumludurlar. Tromboz derecesinin kontrolünde plağın lipit ve düz kas hücresi içeriği, alandaki inflamasyonun şiddeti, plak rüptürünün derecesi, hastanın trombotik ve antitrombotik dengesi gibi faktörler önemlidir.

Aterosklerotik plak büyümesinde iki farklı yol vardır. İlkinde makrofaj köpük hücreleri plak içinde birikir, ikincisinde ise tekrar eden sessiz plak rüptürü ya da erozyonu sonucunda kas hücrelerinde plağın onarılmasıyla aşama aşama plak boyutları artar.

Kararsız plakların yırtılma ya da rüptüre en hassas bölgeleri omuz bölgesi diye adlandırılan, fibroz başlıkla damar duvarının birleştiği alandır. İnflamasyon hücreleri en fazla bu alanda birikirler. Makrofajlar düz kas hücrelerinde apoptozu uyarırlar.(21) Fibroz başlıkta yer alan düz kas hücrelerinin fenotipi yenilenmeye değil yaşlanmaya eğilimlidirler. Mitojenik uyarı bu tip düz kaslarda apoptoza neden olur. Bu süreçte makrofajlar aynı zamanda kollejenaz, stromelizin ve jelatinaz gibi metalloproteinazları salgılar ve bu enzimler fibroz başlıkta yer alan kollan matriksi parçalar.(22) Aktive olan T lenfositlerden IFN- $\gamma$  salgılır ve böylece düz kas hücrelerinin proliferasyonu ve kollajen üretimi baskılanmış olur. Aktive olmuş makrofajlardan IFN- $\gamma$  salgılanmasıyla sinerjik etki gözlenir ve bu etki düz kas hücrelerinin kaybına sebep olur. Gelişen bütün olaylar klinik anlamda önemsiz olan bütün küçük plaklarda da meydana gelebilmektedir. Bu yüzden aterosklerotik plakların oluşumunda plakların içeriği plak boyutlarından daha önemlidir.(23)

Aterosklerotik plakların kan ile temas etmesi sonrası trombosit adezyonu, trombosit agregasyonu, vasokonstriksiyon ve koagülasyon mekanizmaları aktive olur ve trombus oluşur. Endotel hasarı oluştuktan sonra başlayan süreç trombosit adezyonu, aktivasyonu ve agregasyonu ile devam eder. Bu süreç kandaki

hiperkoagülabilité gibi değişkenlerle bağlantılı olarak semptomsuz ilerleyebileceği gibi kararsız ankina pektoris, akut miyokard infarktüsü (AMI) ve ani ölümlé de sonuçlanabilir. Plak yırtılması sonucu oluşan AKS'ların ciddiyeti, trombüsün derecesi ile yakından ilişkilidir. Trombüsün ciddiyetini endoteldeki hasarın şiddeti, plak içindeki trombojenik içerik, kanın hiperkoagülabilitesi ve hemodinamik faktörlerin hep birlikte etkilenmesi belirler. Yüzeysel plak hasarlarında Usap, aterosklerotik plağın derin yırtılmalarında ise AMI oluşur.(24)

### **2.1.3. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri**

Risk faktörleri olan sigara, obezite ve fiziksel inaktivite alışkanlıkları değiştirilebilir. Hipertansiyon (HT), lipit bozuklukları, diyabetes mellitus (DM) ve insülin rezistansı yaşam tarzı değişikliği veya ilaçlarla modifiye edilebilir. Yaş, aile hikayesi ve cinsiyet gibi değiştirilemeyen risk faktörleri de mevcuttur. Aterosklerozun başlamasında ve gelişmesinde homosistein ve lipoprotein- $\alpha$  gibi trombotik ve inflamatuvar etkenler de önemli rol oynamaktadır.(25)

### **2.1.4. Kararsız Koroner Arter Hastalığı (Anjina Pectoris)**

Kararsız koroner arter hastalığı ve ST segment yükselmesi olmayan miyokardiyal İnfarktüs acil servise başvuru akut koroner sendrom tanısı alan hastaların büyük çoğunluğunu oluşturur. USAP ve NSTEMI hastalarının klinik bulguları ve patogenezi birbirine benzerdir. Her iki durumu birbirinden ayırmak için kardiyak serum belirteçleri kullanılır. USAP'ta kardiyak biyomarkörler normalken, NSTEMI' de kardiyak biyomarkörler değişmiştir.

Her iki durumda da kardiyak oksijen ihtiyacının karşılanamamasına bağlı semtomlar gelişir, ancak USAP'ta miyokardiyal nekroz meydana gelmez.

**Fizyopatolojik olarak** kararsız koroner arter hastalığı genellikle hasar gören aterosklerotik plağın sebep olduğu tromboz ya da vazokonstriksiyonun neden olduğu koroner kan akımının yetersiz kalmasına bağlı olarak meydana gelir.

Anemnez **klirik olarak** USAP tanısını belirlemek için en önemli yöntemdir. Klinik bir tanı olan USAP: göğüs, kol, sırt ve çene ağrısı, nefes darlığı, terleme, bulantı, baş dönmesi, basınç hissi şeklinde görülür. Ağrı stabil anjinada olduğu gibi stres ve eforla alakalı değildir, istirahat halinde başlar. Şiddeti yüksektir ve dinlenmekle ağrı geçmez. Sublingual nitratlara genellikle kısa süren kısmi bir rahatlama meydana gelir. Ağrı atakları süresince terleme, bulantı, nefes darlığı gibi semptomlar görülebilir. Tanı genellikle daha önceden KAH olan hastalarda bu klinik durumları içeren öykü ile konur. Fizik muayene ve biyokimyasal belirteçler normaldir.

Kanada Kalp ve Damar Birliği, USAP hastalarını fonksiyonel kapasitesine göre sınıflamıştır. Bu sınıflamaya göre USAP'ın klinik görünümü şöyledir:

1. Son bir haftada istirahat halinde 20 dakikadan uzun süren anjina
2. Son iki aylık zamanda basit aktivitede kısıtlama yapan ağrı
3. Önceki ağrılardan farklı olan ve artan, fonksiyonel kapasite sınıflamasında en az bir sınıf artış gösteren anjina.

CCS fonksiyonel kapasite sınıflaması ise şu şekildedir:

Sınıf 1: Günlük yaşamı etkilemeyen ağır ve uzun egzersizle oluşan ağrı vardır.

Sınıf 2: Sıradan aktivitelerde hafif kısıtlanma meydana gelir. Merdiven çıkmak, yokuş yukarı yürümek, soğukta ve emosyonel stresle ağrı oluşur.

Sınıf 3: Günlük aktivitelerde belirgin kısıtlanma meydana gelir.

Sınıf 4: İstirahat halinde bile anjina vardır.

**Elektrokardiyografi (EKG)** AKS tanısının konulması ve prognostik değerlendirme için başvurulmuş ilk ve en önemli araçtır. Başvuru anından itibaren en

kısa sürede EKG çekilmeli ve yorumlanmalıdır. Akut iskemi bulguları ST segmenti ve T dalgasında olan değişikliklerdir. USAP tanısında en sıklıkla ST segment depresyonuyla birlikte T dalgası negatifleşmesi görülür. İlk çekilen ve normal olan

EKG tanıyı dışlamaz, semptomlar devam ediyorsa belli aralıklarla EKG kontrol çekilmeli ve birbiriyle karşılaştırılmalıdır. ST depresyonu arttıkça morbidite ve mortalite artmaktadır. Yapılan bir çalışmada, 1 mm lik ST depresyonu olan hastalarda 1 yıllık mortalite %14 iken, ST depresyonu 2 mm olan hastalarda mortalite oranı %39'lara çıkmaktadır. (26)

**Laboratuvar** tetkiklerinde USAP düşünülen hastalarda ilk 24 saat içerisinde tam kan sayımı, rutin biyokimya ve kardiyak biyobelirteçlerin bakılması ve gerektiğinde kardiyak biyobelirteçlerin tekrarı yapılmalıdır. NSTEMI ve USAP ayırımında karyak biyobelirteçler kullanılır ve USAP'ta kardiyak enzimler normal çıkmalıdır.

**Ekokardiyografi (EKO)** işlemiyle sol ventrikülün sistolik fonksiyonları kısa süre ve doğru bir şekilde değerlendirilebilmektedir. Sol ventrikülün sistolik fonksiyonlarında değişme AKS olan bütün hastalarda en önemli ve spesifik değişkenlerden biridir. Bu nedenle bütün AKS hastalarında EKO ile değerlendirme yapılmalıdır.

**Koroner anjiyografi** tanısal ve prognostik amaçla veya revaskülarizasyon işleminin başlangıcında yapılabilir.

### **2.1.5. ST Yükselmeli Miyokardiyal İnfarktüsü (STEMI)**

ST yükselmeli miyokardiyal İnfarktüsü (STEMİ); AKS'lar arasında hastane içi mortalitesi en yüksek olandır. Aterosklerotik trombusun neden olduğu, koroner arterin beslediği miyokard alanında kan akımının tamamen kesilmesi sonrası oluşan iskemi ve sekonder EKG'de ST segmentinde yükselme ile seyreder.



STEMİ tanı ve tedavi süreci aynı zaman içerisinde ve hastaya ilk temas anında başlanmalıdır. Hastaların tanısında klinik olarak özellikli göğüs ağrısı veya eşdeğer yakınmalar, tipik EKG değişikliklerinin olması ve miyokard hasar göstergesi olan kardiyak enzim ve biyobelirteçlerin artması veya azalması değerlendirilmelidir. Her hangi iki bulgunun birlikte olması durumunda miyokard İnfarktüsü tanısını konur. STEMI hastalarında en önemli semptom ve başvuru sebebi göğüs ağrısıdır. Göğüs ağrısı genellikle 20 dakika veya daha fazla süren, nitratlara yanıt vermeyen, terleme ve nefes darlığının birlikte olabileceği, ezici, sıkıştırma şeklinde olan hastaya huzursuzluk ve ölüm korkusu veren şekildedir. STEMI hastasında göğüs ağrısı tipik olarak sternumun arkasında sıkıştırma şeklinde hissedilen, sol kol omuz ve çeneye yayılan şekildedir. Miyokarda tutulan bölgeye göre epigastrik ağrı, sırt ağrısı ve her iki omuza yayılan ağrı şeklinde de görülebilmektedir.

STEMİ hastalarında ağrının karakteri ve yerleşimi tipik olsa da yaşlı, diyabetik ve kadın hastalar atipik yakınmalarla acil servise başvurabilmektedirler. Bu belirtiler bulantı kusma, nefes darlığı, çarpıntı hissi, halsizlik ve senkop gibi birçok hastalıkla karışabilecek yakınmalardır. Ancak, atipik yakınmaları olan hastalar daha geç acil servise başvururlar; tanı ve tedavi süreçleri bu nedenle uzayabilmektedir

Akut koroner sendrom 60 yaş altında olan erkeklerde kadınlardan 3-4 kez daha çok görülürken, yaş ilerledikçe bu oran değişmekte ve 75 yaşın üstündeki AKS hastalarının büyük çoğunluğunu kadınlar oluşturmaktadır. STEMI hastalarını başarılı şekilde yönetebilmek için en kısa sürece tanı konmalıdır. Göğüs ağrısı olan hastalar seri 12 derivasyonlu EKG takibine alınmalıdır; fatal aritmileri tanımak ve gerektiğinde defibrilasyon yapabilmek için her hasta defibrilasyon kapasitesi olan bir monitorle takip edilmelidir. İlk başvuruda en kısa sürede EKG çekilmeli ve bu süre 10 dakikayı aşmamalıdır. Mümkün olan en kısa sürede rutin kan örnekleri alınmalı ve serum belirteçleri belirlenmelidir.

STEMİ hastalarında Avrupa Kardiyoloji Derneği (European Society of Cardiology, ESC) AHA gibi kardiyoloji komitelerinin tanı için spesifik EKG bulguları tanımlamışlardır. Bu bulgular aşağıda sıralanmışlardır.

En az iki takip eden derivasyonda ST segment elevasyonu:

1. V2-V3 derivasyonunda 40 yaş altı erkeklerde  $\geq 2,5$ mm, 40 yaş ve üzeri erkeklerde  $\geq 2$  mm, Tüm yaştaki kadınlarda  $\geq 1,5$  mm ve/veya

2. Diğer derivasyonlarda  $\geq 1$  mm (sol ventriküler hipertrofi veya sol dal bloğu yokluğunda)

3. Göğüs ağrısıyla başvuran ve posterior MI şüphesi olan hastalarda posterior göğüs duvarı derivasyonları (V7-9) kullanımı unutulmamalıdır. İnferyor MI tanısı konan hastalarda ise eşlik eden sağ ventrikül MI'nın tanınması için ek sağ prekordiyal (V3R-V4R) derivasyonları akılda bulundurulmalıdır.

Zamanla EKG bulgularında değişiklik meydana gelir. ST segmenti izoelektrik hatta dönerek normalleşir, R dalgasında olan genişlik azalır ve Q dalgasında çökme meydana gelir. T dalgaları ters döner. Bu değişiklikler Mİ sonrası iki hafta içerisinde olsa da, bazen çok kısa sürece meydana gelebilir. Tablo 2.1'de EKG lokalizasyonuna göre İSKEMİ özellikleri sunulmuştur.

**Tablo 2.1.** EKG lokalizasyonlarına göre STEMI.

İnfarkt Alanı	EKG Değişikliği Olan Derivasyonlar	Etkilenen Olası Damar
İnferyor	D2 D3 AVF	RCA
Septal	V1- V1	LAD
Anterior	V3 -V4	LAD
Anteroseptal	V1 -V4	LAD
Lateral	D1-AVL V5-V6	CIRC
Yüksek Lateral	D1-AVL	CIRC
Posterior	Belirgin R-V1	RCA veya CIRC
Sag Ventrikül	İnferyor MI da V4R	RCA

Evrensel tanıma göre miyokard İnfarktüsü 5 farklı tipe ayrılmaktadır. STEMI hastalarının büyük çoğunluğu tip 1 yani aterosklerotik MI sınıfına girmektedir.

## MI Tipleri

Tip 1: Spontan miyokardiyal infarktüs

Tip 2: İskemik bir dengesizliğe sekonder miyokardiyal infarktüs

Tip 3: Biyomarker değerlerine erişim olmadığında ölüm ile sonuçlanan MI.

Tip 4a: Perkütan koroner girişim ile ilgili miyokardiyal infarktüs

Tip 4b: Stent trombozu ile ilişkili miyokardiyal infarktüs

Tip 5: Koroner arter by pass greft ile ilişkili miyokardiyal infarktüs

### **2.1.6. ST Yükselmesi Olmayan Miyokardiyal İnfarktüsü (NSTEMI)**

Akut koroner sendrom klinikte farklı şekillerde gözlenmesine rağmen, patofizyolojik süreç genellikle benzerdir. Aterosklerotik plakta meydana gelen rüptür veya erozyon, plağın üzerine binen trombüs ve sonrasında gerçekleşen distal emboli ile farklı derecelerde stenoz meydana gelir, gelişen semptom ve AKS'un çeşidini stenozun derecesi belirler. NSTEMI EKG de ST depresyonları, T dalgasında meydana gelen iversiyon ve patolojik Q dalgaları meydana gelir. Yinede hastalar tamamen normal bir EKG bulgularıyla bulunabilirler. ST-T dalgasında meydana gelen değişiklikler genellikle iskemi bölgesiyle ilişkili olsa da birçok derivasyonda yaygın şekilde görülebilmektedir.

ST yükselmesi olmayan AKS (USAP-NSTEMI) ilk değerlendirmede birbirinden ayırt edilemeyebilir. Birbirinden ayırt etmek için miyokardiyal nekroz belirteci olan kardiyak troponinin sonucuna ihtiyaç duyulmaktadır. Troponin pozitifse NSTEMI negatif ise tanı USAP' tir. Klinikte NON ST gruba giren hastalar AKS ayırımında büyük çoğunlukta yer almaktadır. Hastane içi mortalite oranları STEMI hastalarında daha yüksek olsa da, 6. aydaki oranlar genellikle birbirine benzerdir.(27) Her iki hasta grubunun uzun dönem takiplerinde ise NON ST AKS hastalarında mortalite oranları daha yüksektir; 4 yıl sonunda bu oran 2 katına kadar

çıkmaktadır. Uzun dönem takiplerinde olan bu farklılık, muhtemelen NON ST AKS hastalarının daha fazla komorbid hastalıkları olmasıyla açıklanabilmektedir.(28)

### 2.1.7. Kardiyak Biyobelirteçler

Akut Koroner Sendrom hastalarını değerlendirmek için günümüzde en çok kreatin kinazın MB izoenzimi (CK-MB), troponin T veya I düzeyleri kullanılır. Troponin, USAP ve NSTEMI ayırımında gerekli bir belirteçtir. Troponin, miyoglobin ve CK-MB'den daha hassas bir kardiyak enzimdir ve yükselmesi miyokardiyal hasarı gösterir.

Troponin belirgin semptomlar başladıktan sonra 4-6 saat içerisinde yükselir ve AMI tanısı için bu pozitiflik gereklidir. Troponin tüm AKS tiplerinde bakılması gereken bir enzimdir ve klinik öykü, semptomlar ve EKG bulgularıyla birlikte toplu bir değerlendirme yapılmalıdır.(29-31)

Kardiyak troponin T ve I alt tipleri arasında tanı için kullanılabilirlik anlamında bir fark bulunmamaktadır. Genellikle 4-6 saatte pozitifleşen troponin, klinik durumla ilişki değişse de yaklaşık olarak iki hafta pozitif kalabilir.(30)

Son zamanlarda kullanıma giren ancak maliyeti yüksek için her yerde kullanılmayan yüksek duyarlılıklı troponin çok daha düşük pozitiflikleri çok daha kısa zaman içerisinde tespit edebilmektedir. Özellikle akut gelişen olaylarda tanı koymada daha başarılı olduğu gösterilmiştir. Kullanışlı olmasını sağlayan asıl neden negatif prediktif değerlerinin yüksek olmasıdır. Tek sefer bakılan negatif yüksek duyarlılıklı troponin testinin negatif prediktif değeri %95'ler civarındadır. Semptomlar geliştikten sonra 3 saat içerisinde bakılan 2 adet yüksek duyarlılıklı troponin testinin Mİ tanısını koymada sensitivitesi %100'lerdedir.(31)

Biyokimyasal kardiyak belirteçlerin pozitifleşmesi miyokardiyal hasarı gösterir, koroner arterlerdeki enfaktüsü göstermez. Kardiyak biyobelirteçlerde değişiklik olması durumunda sadece AKS düşünülmemeli ve ayırıcı tanılar akılda bulundurulmalıdır. Bu ayırıcı tanılar aşağıda sunulmuştur.

- Akut veya kronik kalp yetmezliği
- Akut ya da kronik renal yetmezlik
- Hipertansif kriz, taşikardi ya da bradiaritmiler
- Miyokardit ve perikardit
- Pulmoner emboli
- İnce gibi iskemik beyin damar hastalıkları
- Biyopsi, kardiyoversiyon, ablasyon ve pacemaker sonrası
- Adriamisin ve 5 flurousasil gibi ilaç kullanımı, antrasiklin toksisitesi
- Yanık, sepsis ve rabdomiyoliz
- Aort diseksiyonu, valvüler hastalıklar ve kardiyomiyopatiler

Akut miyokardiyal İnfarktüs tanısı için değerli belirteç troponin olsa da tek başına tanı için yeterli değildir. Tanıyı dogrulamak için iskemik semptomların varlığı, yeni gelişen ve iskemiye gösteren EKG değişikleri (ST değişimi ya da yeni gelişen sol dal bloğu), patolojik Q dalgasının EKG'de gelişmesi, görüntüleme yöntemleri ile bölgesel duvar hareket kusuru (EKO) ya da belirlenen canlı miyokard dokusunda kayıp (miyokard perfüzyon sintigrafisi) ve anjiyografi ya da otopside intrakoronar trombüsün saptanması gereklidir.(32)

### **2.1.8. Akut Koroner Sendrom Prognostik Değerlendirme ve Risk Skorları**

Akut koroner sendromda prognostik değerlendirmesinde temel yaklaşım antiagregan, antikoagölan ve revaskülarizasyon tedavisine doğru zaman ve şekilde karar vermek, etkin bir antiiskemik tedavi yaklaşımını seçmek ve komplikasyonların gelişmesini azaltıp tedavi başarısını arttırmayı hedeflemelidir. Başvuru anında hastanın ileri yaşta olması, renal yetmezlik ve diyabet tarzı komorbit hastalıklarının

olması prognostik değerlendirmede göz önünde bulundurulmalıdır. Istirahat halinde semptomlarının olması, taşikardi, kalp yetersizliği ya da hipotansiyonunun bulunması prognozun kötü olacağının göstergesidir ve hızlı ve doğru bir müdahale gerektirir.(33) Başvuru anında EKG bulguları normal olanlar, T dalga değişikliği olan hastalardan daha iyi prognoza sahiptirler. EKG'de ST depresyonu olması prognozun kötü olacağını gösterir. Gelişen ST depresyonunun derinliği ve etkilenen derivasyon sayısı iskeminin şiddeti, yaygınlığı ve prognozuyla ilişkilidir. ST depresyonu >1mm olanlarda 1 yıllık mortalite %11'lerdedir, 2 mm'den büyük depresyonu olanlarda mortalite riski 6 kat artmaktadır.(34)

Troponin haricinde (pro-BNP) yükselmesi de prognostik değerlendirmede önemlidir. Pro-BNP'nin artması mortallite riskini 3-5 kat arttırabilir. Mortalite artışını gösteren diğer bir belirteç ise Hs-CRP'dir, en riskli grup olarak sürekli yüksek hs-CRP saptananlar olarak belirlenmiştir.(35) Hastaların başvuru anında diyabetik olsun olmasının hiperglisemik olarak belirlenmesi, kalp yetersizliği ve mortalite gelişmesi açısından önemlidir.(36) Başvuru anında hastanın anemik olması, yüksek lökosit sayısı ve düşük platelet miktarı iyi bir prognoz için istenmeyen göstergelerdir.(37)

Risk skorlarını hesaplamak ise prognostik değerlendirme açısından önemlidir. En çok GRACE VE TIMI risk skorlama sistemleri kullanılır.(Tablo 2.2.) Bu skorlar kısa sürekli ve uzun dönem risk tayininde değerlidirler. TIMI risk indeksinin kullanımı iskemik olay olasılığını hesaplamada daha basittir.(38) GRACE risk skoru ise kullanımı daha zor ancak güçlü bir risk sınıflama sistemidir.(39)

**Tablo 2.2.** TIMI ve GRACE skorlama sistemleri.

<b>Miyokardiyal İnfarktüste Tromboliz (TIMI) RİSK İNDEKSİ</b>	<b>GRACE RİSK SKORU</b>
Yaş $\geq 65$ KAH açısından $\geq 3$ risk faktörü varlığı Son 7 günde ASA kullanımı Bilinen KAH ( $\geq 50$ darlık) Son 24 saatte $>2$ istirahat ağrısı olması ST segment sapması Kardiyak belirteçlerde artma İndeks değerlendirilmesinde her birine 1 puan verilir. Skor: 14 günde %olay	6 aylık mortalitenin belirlenmesi Yaş Kalp hızı Sistolik kan basıncı Kreatinin Kilip sınıfı Diğer risk faktörleri( başvuru arrest, yükselmiş kardiyak belirteçler, st segment deviyasyonu) Değerlendirilir.
0-1%4.7 2 %8.3 3 %13.2 4%19.9 5 %26.2 6-7 %40.9	Düşük risk 1-180 mortalite $<1$ Orta risk 109-140 mortalite 1-3 Yüksek risk 141-372 mortalite $>3$

## 2.2. Neopterin

### 2.2.1. Neopterin Tarihçesi

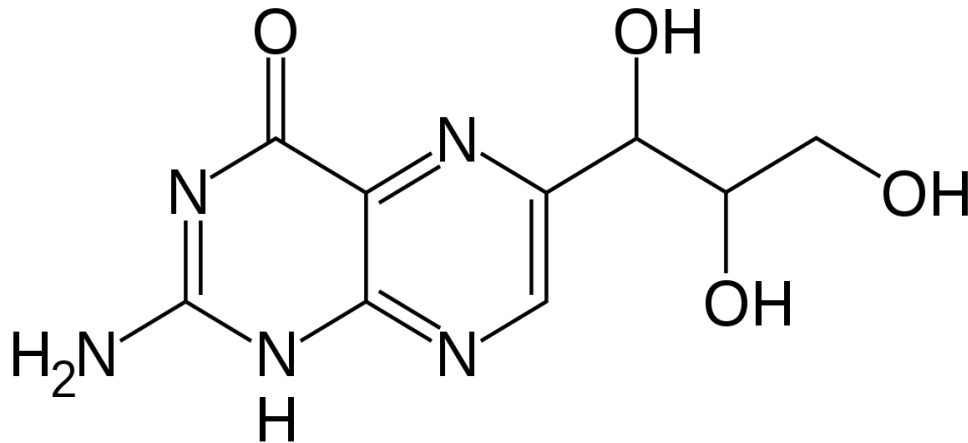
Neopterin, monosit ve makrofajlardan IFN- $\gamma$  uyarısı ile salınan bir pteridindir. Biyolojik olarak hücrel immün yanıtın spesifik olmayan biyokimyasal göstergesi olduğu kabul edilmektedir.(40) Pterinlerle ilgili çalışmalar, 1889 yılına dayanmaktadır. İlk olarak lepidoptera (kelebekler, pul kanatlılar) diye isimlendirilen böceklerin kanatlarından izole edilmiştir. Pteridinler pirazin ve primidin halkalarının bir araya gelmesiyle oluşurlar.(41)

Neopterin ilk olarak 1963 yılında işçi arıların larvalarında ve arı sürü içerisinde bulunmuştur. Neopterin 1967 yılında Sakurai ve Goto tarafından insan idrarında neopterin saptanmış ve elde edilmiştir. 1979 yılında viral enfeksiyonlarda ve malign hastalıklarda neopterin düzeylerinin arttığını gösteren ilk makale yayınlanmıştır.(42) 1982 -1983 yılında yapılmış bir çalışmada, insan periferik kanındaki mononükleer hücrelerde antijenik ve mitojenik uyarıya sekonder olarak neopterin sentez edildiği in vitro olarak gösterilmiştir. Yapılan bu çalışmalardan IFN- $\gamma$ 'nın insan monosit ve makrofajlarından önemli miktarda neopterin salınımı ve üretiminde etkili olduğu belirlenmiştir. Zaman içerisinde yapılan birçok çalışmada neopterin üretimi ve immün aktivasyonu arasındaki ilişki kanıtlanmıştır. Günümüzde farklı hücre sınıflarında ölçülen neopterin düzeylerinin T lenfosit ve makrofajların

fizyopatolojik olarak hastalığın sürecinde etkin rol oynadığı enfeksiyöz ve enflamatuvar hastalıklarda klinik tanı ve takip sürecinde etkin olarak kullanılabileceği bilinmektedir.(43) 1997 yılında Schumacher tarafından yapılan bir çalışmada, AKS hastalarında NP düzeyleri yüksek bulunmuştur.(44) 2007 yılında Pecileo ve ark.'nın yaptığı bir çalışmada ise kardiyovasküler hastalıkların tanı ve takip sürecinde NP düzeyinin ölçülmesinin klinik olarak anlamlı ve önemli olduğu raporlanmıştır. (45)

### 2.2.2. Neopterinin Kimyasal Yapısı ve Biyosentezi

Şekil 2.2'de gösterildiği üzere neopterin pteridin sınıflamasında aromatik gruba dahildir ve 2-amino-4-okso-6-(1',2',3'-trihidroksipropil) pteridin yapısındadır. Düşük molekül ağırlığına (253,22 dalton) sahiptir. Kapalı formülü  $C_9H_{11}N_5O_4$  tür. Dört izomeri ( D eritro, L eritro, D-treo ve L treo) mevcuttur. D izomeri insan metabolizmasında etkilidir. Neopterin dihidroneopterin ve tetrahidroneopterin olarak iki biçimde insan vücudunda bulunur.(46) NP insan ve primatlarda üretilir, sıçan ve hamsterlerde neopterine rastlanmamıştır.(47)



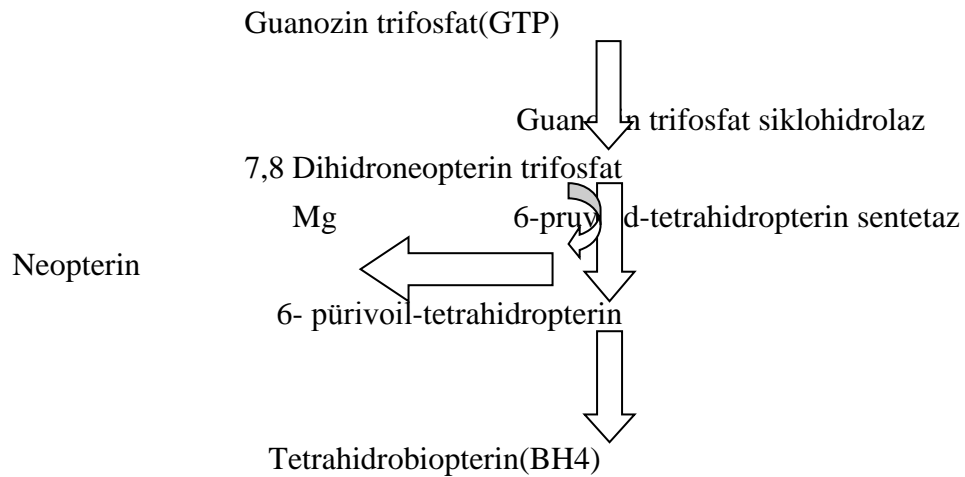
Şekil 2.2. Neopterinin açık formülü.

Neopterin guanozin trifosfat (GTP) siklohidrolaz-1 enzimi katolizörlüğünde aktif monosit ve makrofajlarda sentezlenmektedir. Neopterin sentezi sürecinde, bu basamağın hız sınırlayıcı olduğu düşünülmektedir. GTP siklohidrolaz-1 enziminin aktivitesi T lenfosit tip 1 ve dogal öldürücü(NK) hücrelerinden salınan IFN- $\gamma$



stimülasyonu büyük ölçüde artmaktadır; ayrıca interferonlar ve endotoksinler tarafından enzimin aktivesi artırılabilir. Tümör nekroze edici faktör-alfa (TNF- $\alpha$ ) tek olarak sentezi indüklemese de interferon- $\gamma$  ile birlikte NP sentezini stimüle edebilmektedir. Neopterin konsantrasyonları bu nedenlerle büyük ölçüde IFN- $\gamma$  varlığıyla ilişkili olarak artar ve hücre aracılı immünitinin duyarlı bir göstergesi olarak kabul edilmektedir.(48)

7,8-dihidroneopterin trifosfat, GTP den oluşur ve pteridin biyosentezinde oluşan en önemli ara üründür. Oluşan bu ara ürün trifosfat 6-piruvoil-tetrahidropterin sentetaz (magnezyum bağımlı) aracılığıyla kararlı olmayan 6-piruvoil-tetrahidropterine çevirilir. En son olarak ise 5, 6, 7, 8-tetrahidrobiopterin (BH4) oluşur. (Şekil 2.3) (49)



**Şekil 2.3.** Neopterin sentezi.

### 2.2.3. Neopterinin Fizyolojik Rolü

Neopterin yardımcı T hücresi 1 (TH-1) hücreli immün sistemin göstergesidir ve buna ek olarak, konak savunma reaksiyonlarında fizyolojik ve biyokimyasal olarak yer alan bir sitokindir.(4) Birçok çalışmada oksidatif stresin ve reaktif oksijen metabolitleriyle etkileşimin NP ile bağlantısının olduğu gösterilmiştir. Neopterin reaktif oksijen metabolitlerinin etkilerini artırarak patojenlere karşı olan savunmada etkin rol oynamaktadır. Bu etkileri ile neopterin aynı zamanda monosit ve makrofajlardaki sitotoksik savunma mekanizmasının bir parçasıdır. Ayrıca,

serumda neopterin düzeylerinin artmasıyla enfeksiyon, inflamasyon ve malignite şiddetinin artması savunma sistemin bir parçası olduğunu da desteklemektedir.(50)

Neopterinin diğer bir etkisi ise antioksidan olmasıdır. 7,8 dihidroNT belirli bir konsantrasyonun üstüne çıktığında oksidan ve antioksidan dengeyi bozar; ortaya çıkan antioksidan etki, hücrelerde apoptozise yol açabilmektedir. 7,8 dihidroNT bu etkisine ek olarak, linolat oksidasyonunu engeller ve bu sayede lipid peroksil radikallerini temizleyen etkin bir antioksidan olarak kabul edilir. (50)

#### **2.2.4. Neopterin Klinik Önemi**

Neopterin düzeylerinin vücut sıvılarında ölçümü ile hücrel immün yanıtın ne düzeyde olduğuna dair bilgi sahibi olunabilmektedir. Neopterin düzeyleri genellikle hastalığın seyrini öngörmeye yardımcı olan değerli bir biyogöstergedir.(48) Neopterin salınım süreci, T lenfosit proliferasyonu pik seviyeye varmadan 3 gün öncesinde başlamaktadır ve bu süreçte spesifik antikolar belirmesinden 1 hafta önce NP sentezinde artma meydana gelmektedir. Bu nedenler dolayısıyla neopterin inflamasyon sürecinin erken bir belirteci olarak klinikte kullanılabilir.(51)

Hücrel savunma sisteminde T lenfosit yabancı bir maddeyle karşılaşır uyarıldığında lenfokin adı verilen IFN- $\gamma$  ve benzeri mediyatörler üretmeye başlar. Üretilen IFN- $\gamma$ , IL-2 ve IL-12 monosit ve makrofajlardan NP üretimini aktifleştirir. NP atıl bir üründür ve eliminasyon yarı ömrü sadece böbrekten atılımına bağlıdır. Bu nedenlerle diğer sitokinlere kıyasla immün sistemin aktivasyonunu göstermede daha anlamlı ve yararlı olabilmektedir.

Neopterin düzeylerinin vücut sıvılarında artması birçok hastalıkla ilişkilendirilmiştir. Bakteriyel ve viral enfeksiyon hastalıkları, otoimmün hastalıklar, maligniteler, koroner arter hastalığı, miyokard İnfarktüsü gibi yaşamı tehdit eden birçok önemli hastalıkta neopterin seviyeleri artmaktadır.(47)

### 2.2.5. Neopterin Düzeylerinin Ölçüm Yöntemleri ve Neopterin Düzeyleri

Neopterinin düzeyi vücut sıvılarında stabil seyretmektedir. Neopterin serum konsantrasyonu idrardakinden düşüktür. Vasküler alan dışına çıkmayan neopterin böbreklerden geri emilmeden aynı şekilde atılmaktadır. Bu nedenle idrar NP düzeyi IFN- $\gamma$  seviyesi hakkında dolaylı olarak bilgi de vermektedir.

Neopterin ölçümü vucüt sıvılarında radyoimmün assay (RIA) testi, yüksek performanslı sıvı kromatografi (HPLC) ve enzim linked immünosorbant assay (ELISA) ölçüm yöntemlerini kullanılarak yapılabilir. ELISA neopterinine spesifik bağlanma alanları kullanılarak serumda işaretlenmemiş NP ile peroksit kullanılarak işaretlenen NP'in bağlanması amaçlanmaktadır. ELISA yönteminde kullanılacak serum ve idrar örnekleri, 2-8<sup>0</sup> C derecede 24 saate kadar, -20<sup>0</sup> C'de ise ışıktan korunarak 6 aya kadar saklanabilmektedir. 6 aydan uzun süreli saklamalar için -80<sup>0</sup> C kullanılabilir. Neopterin serum dışında birçok farklı biyolojik sıvıdan izole edilebilmektedir. Örneğin; idrar, pankreatik sıvı, sinovyal sıvı ve beyin omurilik sıvısı. (48)

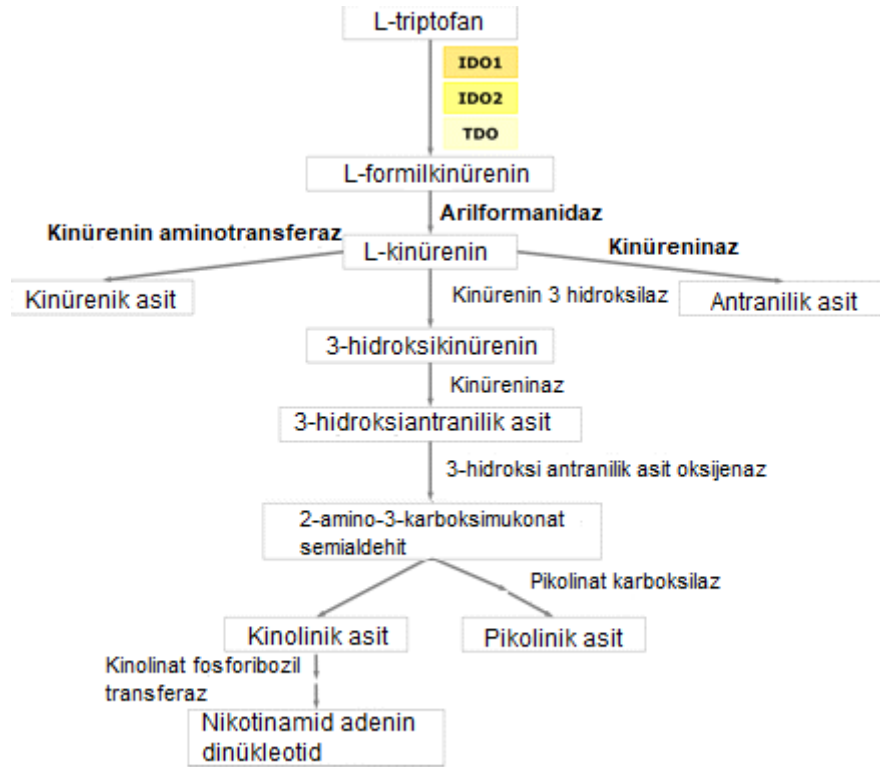
Serum neopterin düzeyleri sağlıklı yetişkinlerde yaklaşık olarak 2,6-8,7 nmol/L aralığında bulunmaktadır. Sağlıklı kişilerde NP düzeyinin üst sınırının 10 nmol/L olduğu kabul edilmektedir. Neopterin idrarda 24 saat içerisinde eşit oranda atılmaktadır. Hücrel immünitede aktifleşme olmadığı sürece yıl içerisinde normal sınırları aşmadığı ve idar neopterin konsantrasyonlarının kreatin düzeyi ile değerlendirilmesi sayesinde 24 saatlik idrar toplama olmaksızın ölçülebileği belirlenmiştir.(52)

### 2.3. Triptofan Metabolizması

Triptofan 1900'lü yıllarda kazein proteininden izole edilen Uluslararası Temel ve Uygulamalı Kimya Birliği (IUPAC) sınıflama sistemine göre 2-amino-3-(1H-indol-3-il) propiyonik asit açılımıyla adlandırılan, apolar yan zinciri olan esansiyel bir amino asittir.(53)

Triptofan protein senteziyle beraber, kinürenin bileşikleri ya da serotonin sentezinin olduğu iki yolağın primer molekülü olarak görev yapmaktadır. Triptofan emildikten sonra serbest ya da %90 oranında albümine bağlı olarak periferik dolaşımında bulunur. Serbest triptofan kompetatif spesifik olmayan L-amino asit taşıyıcılarıyla kan beyin bariyerini geçebilmektedir. Merkezi ve periferik sinir sisteminde triptofan metabolizması major olarak kinürenin yolağı üzerinden gerçekleşir.(54)

Dendritik hücreler antijenle etkileşerek elde ettikleri bilgileri, T hücrelerine sunarlar ve bu etkileriyle kazanılmış immün cevabı indükler ya da baskırlar. İnsan dokularında yer alan dendritik hücrelerin in vitro olarak İDO salgıladığı ve belirli bazı durumlarda T-hücre çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir.(55). İDO ve kinürenin yolağında oluşan enzimler, immün supresif triptofan yıkım ürünlerini üretirler. Üretilen bu ara metabolitler, T hücre aktivasyonunu baskılar ve apapitoza neden olarak NK hücrelerin etkilerini değiştirebilirler.(56) Şekil 2.4 te triptofan metabolizması gösterilmiştir.



Şekil 2.4. Triptofan metabolik yolları (İDO, TDO).

### **2.3.1. Triptofan Metabolizması Hidroksilasyon Yolağı**

Diyetle alınan triptofanın yaklaşık %3 kadar olan miktarı serotonin sentezi için kullanılır. Beyinde serotoninin sentezlendiği hidroksilasyon yolağına diyetsetri triptofanın %1'i katılır. Triptofan, 5-hidroksilaz (EC.1.14.16.4) enzimi ile 5-OH triptofana hidroksillenir; L-amino asit dekarboksilaz (EC.4.1.1.28) enzimiyle serotonine dönüşmektedir.(57) Serotoninin üretim hızı, her iki enzimin aktivitesine ve triptofanın kullanılabilir olmasına bağlıdır. Diyetle alınan triptofan dokularda serotonin içeriğini artırır, serotonin trombositler, beyinde ve gastrointestinal sistemde oluşur.

Serotonin düşük konsantrasyonda olsa da psikiyatrik ve fizyolojik süreçlerde önemli bir nörotransmitter ve nöromodülatör olarak görev alır.

### **2.3.2. Triptofan Metabolizması Oksidasyon Yolağı**

Triptofan metabolizmasının %90'ından sorumlu olan triptofan oksidasyon yolağı; Nikotin amid adenin dinükleotid (NAD)<sup>+</sup> biyosentezinin gerçekleştiği kinürenin yolağı olarak da adlandırılır. Triptofanın N-formilkinürenine oksidasyonu, kinürenine yolağındaki ilk enzimatik ve hız kısıtlayıcı basamaktır. Bu aşama karaciğerde bulunan triptofan 2,3-dioksijenaz (TDO, EC.1.13.11.11) enzimi aracılığı ile katalizlenir. Karaciğer dışı dokularda ise L-triptofan, D-triptofan, serotonin ve 5-hidroksitriptofan gibi indolamin türevlerini kullanan bu enzime indolamin 2,3-dioksijenaz (IDO, EC.1.13.11.17) adı verilmiştir. Her iki enzim de substrat özgüllükleri ve doku lokalizasyonları ile birbirlerinden ayrılırlar.(55-57)

### **2.3.3. İndolamin 2,3-Dioksijenaz (İDO)**

İndolamin 2,3-dioksijenaz 1978 yılında ilk olarak tavşan bağırsağından elde edilen, 45 kD luk ve kofaktör olarak hem grubu taşıyan, dioksijenaz olarak tanımlanan, intrasellüler sitozolik bir proteindir. TDO ve İDO benzer şekilde hem grubu içeren ve aynı reaksiyonu katalizleyen enzim olmalarına rağmen bazı farklılıklar içermektedirler. TDO enzimi memeliler, bakteriler, insektler ve

mayalarda bulunurken, İDO enzimi sadece memeliler ve mayalarda bulunmaktadır (58). TDO karaciğerde yer alır ve hemotetramer olarak aktiftir. TDO substrat özgülüğü L-triptofan ile sınırlıdır ve triptofan, histidin, tirozin gibi aminoasitler, glukokortikoidler ve kinürenin tarafından indüklenmektedir. İDO enzimi ise TDO'dan farklı olarak L-triptofan serotonin ve triptamin gibi indol içeren bileşiklere bağlayarak monomerik olarak etki gösterir. İDO enzimi gen ekspresyonu ve enzimatik aktiviteyle kendi arasında regüle olmaktadır. İDO enzimi akciğer, plasenta, kolon, bağırsak, mide, dalak ve beyin gibi birçok dokü hücrelerinde bulunur; monosit, makrofaj, dendritik hücreler, fibroblast, eozonofiller, epitelyal hücreler gibi spesifik hücrelerden IFN- $\gamma$ , inflamatuvar sitokinler ve TNF gibi sitokinler aracılığıyla indüklenmektedir(8).

Hepatik kinürenin yolağı normal şartlarda aktif olan yoldur ve dokularda İDO enzimi yok denecek kadar azdır. Enfeksiyon, inflamasyon ya da immün aktivasyona yol açacak her hangi bir durumda İDO enzimi ekspresyonu artarak ekstrahepatik kinürenin yolağı aktif hale gelir ve triptofan metabolizmasındaki son ürünler birikmeye başlar. İDO enzimi immün yanıtın düzenlenmesinde aktif rol alırken, TDO enziminin bu süreçle ilişkisine ait bilgiler sınırlıdır (7).

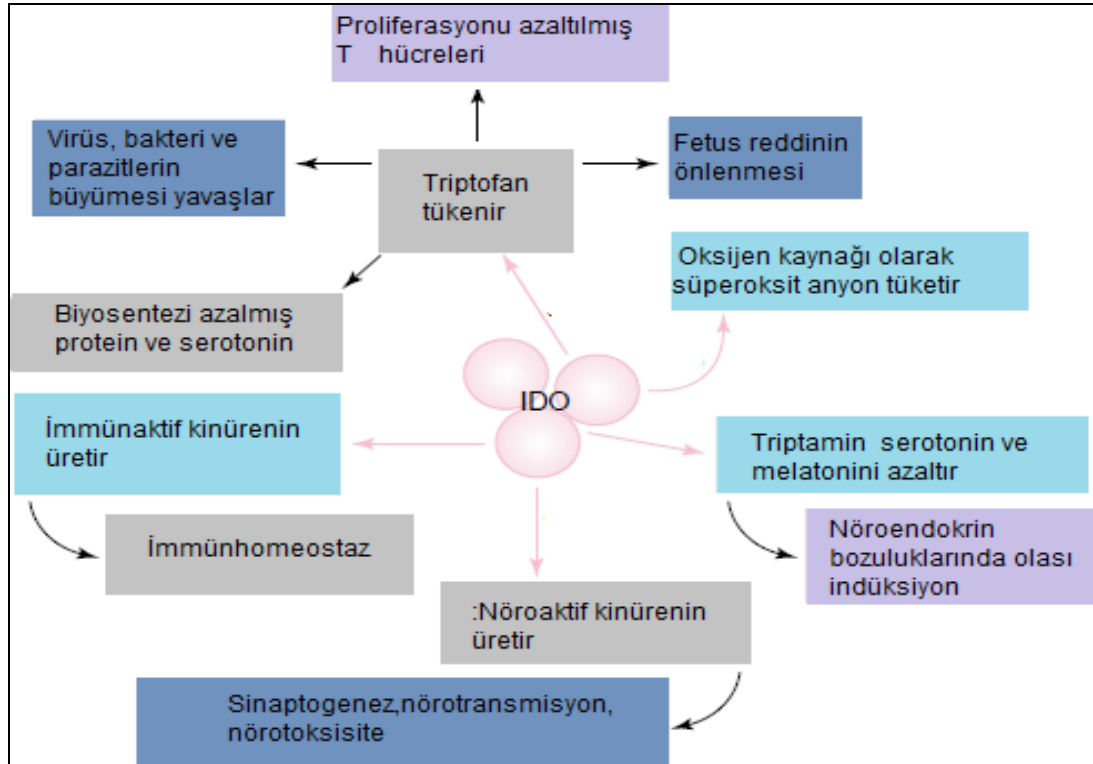
İndolamin 2,3-dioksijenaz 8. kromozumda yer alan INDO geni tarafından kodlanır. İDO enziminin aktivitesi transkripsiyonel ve posttranslasyonel olarak düzenlenmektedir. Transkripsiyon süreci inflamatuvar mediatörlerle değişen immünolojik mekanizmalarla kontrol edilir. Hormonlar, bazı ilaçlar ve sitokinler doğrudan ya da dolaylı olarak IFN- $\gamma$  eşliğinde INDO gen ekspresyonunu artırır ya da inhibe ederler(59).

İndolamin 2,3-dioksijenaz 2 (İDO2) enzimi İDO enzimine yapısal ve aktivite olarak benzelik göstermesine rağmen etkinliği çok daha düşüktür. İDO-2 INDO genine yakın olan bir bölgede, 8p12 kromomunda yer alan INDOL 1 geni aracılığıyla kodlanır(59). Yeni keşfedilen bu enzim sayesinde, kinürenin yolağının triptofan metabolizmasında tahmin edilenden daha fazla rol aldığını düşündürmektedir. Memeli hücrelerinde yer alan İDO genlerinin promotor alanlarında birden fazla IFN

yanıt reseptörü taşıdığı ve lokal olarak salgılanan IFN'ların farklı birçok hücrede İDO enzimini güçlü bir şekilde indüklediklerini göstermektedir(60).

İmmün sistem üzerine İDO enzimin etkilerini açıklamak için iki ana hipotez üzerinde durulmuştur. İDO immün cevabın düzenlenmesinde önemli bir rol oynamaktadır. İlk hipotezde, İDO mikroçevredeki triptofanı tüketir ve bu sayede hücre proliferasyonunu baskılayarak immünmodülatör ve antimikrobiyal etki gösterir. Hızla bölünen ve çoğalan bakteri, virüs ve parazit gibi etkenlere immün karşılık olarak, İDO enziminin yüksek düzeyde salgılandığı gösterilmiştir(61). İkinci hipotezde ise İDO enziminin edinilmiş immün toleransta T hücrelerini baskılayarak yer aldığı ve triptofanı tüketerek hızlı bölünen hücrelerin T hücre cevabından kaçmalarına yardımcı olduğudur. İDO enzimi uygun immün yanıtın oluşması için immün tolerans ve etkilenim arasındaki dengeyi sağlar(62).

Dendritik hücreler antijenle etkileşerek elde ettikleri bilgileri T hücrelerine sunarlar ve bu etkileriyle kazanılmış immün cevabı indükler ya da baskırlar. İnsan dokularında yer alan dendritik hücrelerin in vitro olarak İDO salgıladığı ve belirli bazı durumlarda T-hücre çoğalmasını inhibe ettiği gösterilmiştir. İDO ve kinürenin yolağında oluşan enzimler immün supresif triptofan yıkım ürünlerini üretirler. Üretilen bu ara metabolitler in vitro T hücre aktivasyonu baskılar ve apoptoza neden olarak doğal öldürü hücrelerin etkilerini değiştirebilirler. Şekil 2.5 te İDO enzimin etkileri gösterilmiştir.



**Şekil 2.5.** İDO enziminin etkileri (Curti focus on hematology. Blood 2009;113:2394, Türkçeleştirilerek uyarlanmıştır)



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Gereçler

##### 3.1.1. Kullanılan Kimyasal Maddeler

<b>Kimyasal Madde adı</b>	<b>Firma adı</b>
L-triptofan	Sigma-Aldrich
L-kinürenin	Sigma-Aldrich
Neopterin	Sigma-Aldrich
Neopterin enzim aracılıklı immünoassay (ELİSA kiti)	IBL
Biopterin	Sigma-Aldrich
Kreatinin	Sigma-Aldrich
Albümin	Sigma-Aldrich
Asetonitril	Sigma-Aldrich
Metanol	Merck
Sodyum hidroksit	Merck
Potasyum dihidrojen fosfat	Merck
Perklorik asit	Riedel-de Haen

##### 3.1.2. Kullanılan Araç ve Gereçler

<b>Cihaz adı</b>	<b>Firma adı</b>
Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi	HP Agilent 1260
Pompa	G 1311 C
Otomatik örnekleyici	G 1329 B

Floresan dedektör	G 1321B
UV-görünür bölge dedektörü	G 1314 F
Ön kolon (Oktadodesil silikajel C 18)	Hichrom
Oktadodesil silikajel C <sub>18</sub> Kolon; 25 cmX4,6 mm; 5µ	ACE-121
Bilgisayar	HP
Yazıcı	HP laser1310
Buzdolabı	Arçelik
Deiyonize distile su cihazı	Baunstead
Distile su cihazı	Mes mp MINIpure
Derin dondurucu	Arçelik
Enzim-immünoassay plak okuyucu	Spectra Max M2
Enzim-immünoassay plak yıkayıcı	Sorin Biomedica
Manyetik karıştırıcı	Dottingen 7801
Mikrosantrifüj	Hettich Universal 30
Mobil faz süzme düzeneği	Neuberger
Otomatik pipetler	Eppendorf
pHmetre	Consort C830
Santrifüj	Heraeus Sepatech
Terazi	Mettler H54, AT201
Terazi	Schimadzu Libror EB-330D

Ultrasonik banyo

Transsonic 460/H

Vorteks

Janke & Kunkel VF 2

### 3.1.3. Kullanılan Çözeltiler

#### Yüksek Performanslı Sıvı Kromatografisi için Hazırlanan Çözeltiler

#### Neopterin ve Kreatinin ve Biopterin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler

a) **1 N Sodyum hidroksit (NaOH) Çözeltisi (40g/L):** 2 g NaOH bir miktar deiyonize su içinde çözüldü, çözelti hacmi deiyonize su ile 50 ml'ye tamamlandı.

b) **Potasyum dihidrojen fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) tampon çözeltisi (%2,5 (h/h) metanol içeren 15mM pH7):**

i- 3,0615 g potasyum dihidrojen fosfat deiyonize suda çözüldü. 37,5 ml metanol ilave edildi ve hacim deiyonize su ile 1500 ml'ye tamamlandı. 1,5 N NaOH çözeltisi kullanılarak çözeltinin pH'sı 7,0'ye getirildi ve süzüldü.

c) **Neopterin Stok Çözeltileri:** 0,13 mg neopterin tartıldıktan deiyonize su ile 10 ml'ye tamamlandı.

d) **Kreatinin Standart Çözeltileri:** 131,13 mg kreatinin tartıldıktan sonra deiyonize su ile çözüldü. Hazırlanan stoktan dilüsyon yöntemiyle sırasıyla 10, 100 ve 1000 µg/mL'lik çalışma standartları oluşturuldu.

e) **Biopterin Stok Çözeltileri:** 0,12 mg biopterin tartıldıktan sonra 10 ml'ye tamamlandı.

### **Triptofan ve Kinürenin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler**

#### **a) %7 asetonitril içeren 15mM pH 6,4 potasyum dihidrojen fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) tamponu**

i. 3,266 g potasyum dihidrojen fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) bir miktar deiyonize suda çözülerek 112 ml asetonitril ilave edildi ve son hacmi deiyonize su ile 1600 ml'ye tamamlandı.

ii. 1,6 N NaOH çözeltisi eklenerek çözeltinin pH'sı 6,4'e getirildi.

iii. 0,45 µm çaplı filtreden süzüldü.

**b) Perklorik Asit:** Analiz öncesinde proteinleri çöktürmek için serum örneklerine doğrudan uygulandı.

**c) L-Kinürenin Stok Çözeltisi (1 mM):** 1,041 mg alınarak tartılan L-kinürenin deiyonize suyla 5 ml'ye tamamlandı ve kinürenin stok çözeltisi hazırlandı.

**d) L-Triptofan Standart Çözeltisi (1 mM):** 2,0423 mg alınarak tartılan L-triptofan deiyonize suyla 10 ml'ye tamamlandı ve L-triptofan stok çözeltisi hazırlandı.

**e) Albümin Stok Çözeltisi (70g/L):** 0,7 g albumin tartılarak deiyonize suda çözülerek hacmi 10 ml'ye tamamlandı.

### **Serum Neopterin Ölçümünde Kullanılan Çözeltiler**

Neopterin ölçümünde üretici firmanın (Neopterin ELISA kit protokolü) çalışma esasına uygun olarak kit içerisindeki çözeltiler hazırlandı.

- **Enzim Konjugatı (Neopterin/Alkalin Fosfataz Konjugatı):** Uygulamaya hazır şekilde bulunan enzim konjugatı yeterli miktarda alınıp doğrudan kullanıldı.

- **Örnek Seyreltici:** Uygulamaya hazır şekilde bulunan çözeltiden yeterli miktarda alınıp doğrudan olarak kullanıldı.
- **Neopterin Antikoru içeren Serum:** Uygulamaya hazır şekilde bulunan serum yeterli miktarda alınıp doğrudan olarak kullanıldı.
- **Substrat Çözeltisi (3,3',5,5'-Tetrametilbenzidin):** Uygulamaya hazır şekilde bulunan çözeltiden yeterli miktarda alınıp doğrudan olarak kullanıldı.
- **Reaksiyonu Durdurma Çözeltisi:** Uygulamaya hazır şekilde bulunan 1 M sülfirik asit çözeltisi yeterli miktarda alınıp doğrudan olarak kullanıldı.
- **Yıkama Çözeltisi:** Standart yıkama çözeltisi kullanılmadan önce deiyonize su ile 1000 ml'ye tamamlandı ve kullanıldı.
- **Neopterin Standart Çözeltileri:** 0, 1.35, 4, 12, 37 ve 111 nmol/L konsantrasyonlarında hazır olan çözeltiden belirtilen miktarlarda kullanıldı.
- **Kontrol Serumları:** Ölçümlerin güvenilirliğini kontrol etmek amacıyla biri pozitif diğeri negatif olmak üzere üretici firma tarafından temin edilen ve konsantrasyonları belirli olan iki adet serum örneği kullanıldı.

### 3.2. Çalışma Grupları

Bu tez çalışması Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesi Acil Tıp Polikliniğine başvuran 70 hastada yürütüldü. Tez çalışması için Kahramanmaraş Sütçü İmam Üniversitesi Tıp Fakültesi Bilimsel Araştırmalar Etik Kurulunun 08.0.2017 tarih oturum numarası 2017/01 toplantısında karar no.14 olarak onay almış ve çalışma süresince Helsinki Deklerasyonuna sadık kalınmıştır.

Akut koroner sendrom tanısı alan ve 18 yaşından büyük 50 hasta çalışmaya dahil edilmiştir. Hastalardan koroner anjiyografi öncesi kan ve idrar örnekleri

alınmıştır. Çalışmaya dahil edilen AKS tanılı hastalar (n=50) 6 ay süresince mortalite ve morbidite açısından takip edilmişlerdir.

Kontrol grubu (n=20) ise herhangi bir inflamasyon veya enfeksiyon hastalığı olmayan sağlıklı bireylerden rastgele olarak acil servise başvuran hastalardan seçilerek oluşturulmuştur.

### **3.3. Örneklerin Elde Edilmesi ve Saklanması**

Kahramanmaraş Necip Fazıl Şehir Hastanesinde Çalışmaya dahil olmayı kabul eden gönüllü katılımcılardan 3 ml kan ve 5 ml idrar örneği toplandı. Örnekler ışıktan korundu. Toplanan idrar örnekleri doğrudan, kan örnekleri serum kısımları oda ısısında 3000x rpm'de 10 dakika santrifüjlenerek ayrıldıktan sonra -20 °C de analiz gününe kadar saklandı.

İdrar örneklerinde neopterin, biyopterin ve kreatinin, serum örneklerinde neopterin, kinürenin ve triptofan ölçümleri Hacettepe Üniversitesi Eczacılık Fakültesi F. Toksikoloji Anabilim Dalı Araştırma Laboratuvarlarında yapıldı. İdrar neopterin, biyopterin ve kreatinin ile serum triptofan ve kinürenin düzeyleri yüksek basınçlı sıvı kromatografisi cihazında floresans ve UV dedektörlerinin eş zamanlı olarak kullanılması ile saptandı. Diğer ölçümler için ticari neopterin ELİSA kiti kullanıldı.

### **3.4. Yöntemler**

#### **3.4.1. İdrarda Neopterin, Biyopterin ve Kreatinin Düzeylerinin Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi (HPLC) Yöntemi ile Saptanması**

Hareketli faz için % 2,5 metanol (MeOH) içeren pH 7,0 olarak ayarlanan 15mM potasyum dihidrojen fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) tamponu kullanıldı. C18 kolon ve aynı özellikteki ön kolon kullanıldı. Akış sıcaklığı 22 °C, enjeksiyon hacmi 15 µl ve sistemin akış hızı 1 ml/dk olacak şekilde ayarlandı.

Neopterin ve biyopterinin floresans özelliği kullanılarak idrar neopterin ve biyopterin düzeyleri floresan dedektör vasıtasıyla 438 nm emisyon 353 nm eksitasyon dalga boyunda ölçüldü. Kreatinin ölçümü ise 235 nm ultraviyole dedektör kullanılarak aynı zamanda gerçekleştirildi. Otomatik integrasyon yöntemi kullanılarak kromatogramdaki pik yükseklik noktaları konsantrasyonda karşı grafikte belirlenerek standart çözeltilerden neopterin, biyopterin ve kreatinin ölçüm doğruları çizildi.

### **Neopterin Standart Doğrusunun Hazırlanması**

Standart çözeltilerde neopterin düzeylerinin ölçümünün doğrusallık gösterdiği aralık olan 3,33 – 1000 ng/mL derişim aralığında, tepe yükseklikleri belirlenerek neopterin standart doğrusu çizildi.

### **Biyopterin standart Doğrusunun hazırlanması**

Standart çözeltilerde biyopterin düzeylerinin ölçümünün doğrusallık gösterdiği aralık olan 3,33 – 1000 ng/mL derişim aralığında tepe yükseklikleri belirlenerek biyopterin standart doğrusu çizildi.

### **Kreatinin Standart Doğrusunun Hazırlanması**

Standart çözeltilerde kreatinin düzeylerini ölçümünün doğrusallık gösterdiği aralık olan 3,33 – 1000 µg/mL derişim aralığında çalışıldı ve pik yükseklikleri belirlenerek kreatinin standart kalibrasyon doğrusu çizildi.

### **İdrar Örneklerinin Hazırlanması**

İdrar örneklerinin analizinden önce, idrar örnekleri derin dondurucudan çıkartıldı ve oda sıcaklığına getirildi. Çözünen idrar örnekleri, 5000x rpm 5 dakika santrifüjlendi ve çökelti var ise örnekten uzaklaştırıldı. İdrar örneğinin üst kısmı alındı ve 1:10 oranında deiyonize su ile dilüe edildi ve viallere yerleştirildi. Otomatik örnekleyici kullanılarak 25 µl enjeksiyon yapıldı.

## **İdrar Neopterin ve Biyopterin Sonuçlarının Hesaplanması**

Neopterin, Biyopterin ve kreatinin düzeylerinin ölçülmesi için hazırlanan standart kalibrasyon doğruları kullanılarak idrar örneklerinden neopterin, biyopterin ve kreatinin konsantrasyonları hesaplandı.

Neopterin ve biyopterinin düzeylerinin kişiler arası ve gün içindeki değişimlerinin analizleri bozmasını engellemek amacıyla, ölçülen düzeyler kreatinine oranlanarak değerlendirildi ve düzeyler  $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin olarak sunuldu.

### **3.4.2. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi (HPLC) ile Neopterin Ölçümü için Yöntemin Validasyon Çalışmaları**

#### **Yöntemin Geri Kazanım Oranının İncelenmesi**

İdrar örnekleri arasından rastgele seçim yapıldı ve bu örneklerin neopterin ve biyopterin düzeyleri belirlendi. İdrar örneklerine farklı konsantrasyonlarda neopterin standart çözeltileri (10, 100 ve 300 ng/mL) eklenerek, neopterin düzeyleri tekrar ölçüldü ve belirlenen konsantrasyon ile kullanılan yöntemin geri kazanım yüzdesi belirlendi.

#### **Yöntemin Tekrarlanabilirliğinin (Kesinliğinin) İncelenmesi**

Rastgele seçilen idrar örnekleri aynı gün ikişer saat arayla üç kez ölçülerek gün içi varyasyon katsayısı (VK) belirlendi. Örneklerdeki günler arasında olan farkı belirleyebilmek için ise rastgele seçilen örneklerden farklı tarihlerde aynı yöntem kullanılarak 3 sefer ölçüm yapılarak belirlenen günler arası ölçüm değerleri kullanılarak örneklerin varyasyon katsayısı (VK) değerleri hesaplandı.

#### **Yöntemin Duyarlılığının İncelenmesi**

Neopterin ve biyopterin konsantrasyonu için belirlenebilen alt limit (nitel limit) ile hesaplanabilir alt limit (nicel limit) belirlendi.



### 3.4.3. Serumda Neopterin Düzeylerinin Belirlenmesi

Neopterin ölçümünde ilk olarak ELISA miktotitre plağı kuyucuklarına kit içinden çıkan standart, örnek ve kontrol örneklerinden her birine 20 µl eklendi. Enzim konjugatı çözeltisinden 100'er µl miktotitre plak kuyucuklarına, neopterin antiserumundan ise 50 µl her birine ilave edildi. 500 devir/dakika'da yatay çalkalayıcıda ışıktan korunarak oda sıcaklığında 90 dakika karıştırılarak inkübe edildi. Kuyucuklardaki yapışkan çözeltiler uzaklaştırıldı ve yıkama çözeltisi (300µl) kullanılarak plaklar 4 defa yıkandı. Kuyucuklardan her birine 150 µl substrat çözeltisi eklendi. 10 dakika boyunca oda sıcaklığında karanlıkta inkübe edildi. Her birine 150'şer µl reaksiyonu durdurma çözeltisi ilave edildi ve plaka hafifçe sallayarak karıştırıldı. 450 nm (refrans değeri 600-650 nm) dalga boyunda, 15 dakika içinde ELISA plak okuyucuda örneklerin optik dansiteleri ölçüldü.

### Serum Neopterin Sonuçlarının Hesaplanması

Neopterin konsantrasyonları standart eğri üzerinden optik dansite değerleri kullanılarak belirlendi. Elde edilen sonuçlar değerlendirilirken, ELISA programı kullanıldı ve sonuçlar nmol/L konsantrasyonlarında ifade edildi.

### 3.4.4. Serum Triptofan ve Kinürenin Düzeylerinin Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi Tekniği ile Saptanması

Gerekli çözeltiler hazırlandı ve 200 µl serum örneği 200 µl pH 6,4 15mM potasyum dihidrojen fosfat (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>) tamponu ile seyreltilti. 50 µl perklorik asit eklenerek protein çöktürme işlemi gerçekleştirildi. Tüpler vortekslenildi ve 1200x rpm de 10 dakika santrifüjlendi. Süpernatant vialer olarak HPLC sistemine yüklendi ve otomatik örnekleyici kullanılarak 25 µl hacimle enjeksiyon yapıldı. Mobil faz için asetronitril içeren potasyum fosfat tamponu kullanıldı ve 0,8 ml/dk akış hızına sabitlenerek ölçümler yapıldı.

Triptofan düzeyleri ölçümü için floresan dedektör kullanıldı ve 365 nm emisyon, 285 nm eksitasyon dalga boyunda, kinürenin düzeyleri ise ultraviyole

dedektör kullanılarak 360 nm dalga boyunda aynı zamanda ölçüldü. Triptofan ve kinürenin konsantrasyonları  $\mu\text{mol/L}$  olarak hesaplandı. Kyn/Trp oranlaması indolamin 2,3-dioksijenaz (İDO) aktivitesini ifade etmek için kullanıldı.

### **Triptofan ve Kinürenin Standart Kalibrasyon Doğrularının Hazırlanması ve Hesaplanması**

Kalibrasyon doğrusunu hazırlamak için 1 mM standart kinürenin ve triptofan çözeltilerinin bilinen farklı konsantrasyonlarına karşılık gelen pik yükseklikleri kullanıldı. Serum kinürenin ve triptofan düzeylerini hesaplamak için kalibrasyon doğrusu kullanılarak serum örneklerindeki kinürenin ve triptofan konsantrasyonları belirlendi.

### **3.4.5. Yüksek Basıncılı Sıvı Kromatografisi ile Triptofan ve Kinürenin Ölçümleri için Yöntemin Validasyon Çalışmaları**

#### **Yöntemin Geri Kazanım Oranının İncelenmesi**

Geri kazanımı değerlendirmek için rastgele seçilen örneklerin kinürenin ve triptofan konsantrasyon değerleri belirlendi. Bu örneklere 0, 1, 5, 10, 20  $\mu\text{mol/L}$  kinürenin standart çözeltileri ve 0, 5, 25, 50, 100  $\mu\text{mol/L}$  triptofan standart çözeltileri eklenerek yöntemin geri kazanım yüzdesi hesaplandı.

#### **Yöntemin Tekrarlanabilirliğinin (Kesinliğinin) İncelenmesi**

Yöntemin tekrarlanabilirliğini değerlendirmek için rastgele seçilen örnekler kullanıldı ve örnekler aynı gün içinde ikişer saat arayla üç kez ölçülerek gün içi varyasyon katsayısı (VK) değeri bulundu. Kullanılan aynı yöntemin farklı günlerde uygulanması ile belirlenen günler arası ölçümlerin konsantrasyon sonuçları kullanılarak VK değerleri belirlendi.

## **Yöntemin Duyarlılığının İncelenmesi**

Triptofan ve kinürenin ölçümleri için nicel limit ve nitel limit değerleri hesaplandı.

### **3.5. İstatistiksel Yöntemler**

İstatistiksel analizler SPSS versiyon 17.0 programı yardımıyla gerçekleştirilmiştir. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu histogram grafikleri ve Kolmogorov-Smirnov testi ile incelendi. Tanımlayıcı analizler sunulurken ortalama, standart sapma, ortanca ve minimum-maksimum değerler kullanılmıştır. 2x2 gözlerde Pearson Ki Kare ve Fisher's Exact Testleri ile karşılaştırıldı. Normal dağılım gösteren (parametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Bağımsız grupta t testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken ANOVA testi kullanılmıştır. Normal dağılım göstermeyen (nonparametrik) değişkenler iki grup arasında değerlendirilirken Mann Whitney U Testi, ikiden fazla grup arasında değerlendirilirken Kruskal Wallis Testi kullanılmıştır. Ölçümsel verilerin birbirleri ile analizinde Spearman Korelasyon Testi'nden faydalanılmıştır. P-değerinin 0,05'in altında olduğu durumlar istatistiksel olarak anlamlı sonuçlar şeklinde değerlendirildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya 50 hasta (%71,43) 20 kontrol (%28,57) olmak üzere toplam 70 kişi alınmıştır. Bunlardan 48'i erkek (%68,57) 22'si kadındır (%31,43). Hastalardan 30'unun (%60) EKG'si Stemi, 20'sinin (%40) Nstemidir. Anjiyografi oranları ise 6 hastanın (%12) balon, 12 hastanın (%24) bypass, 6 hastanın (%12) medikal ve 26 hastanın (%52) stenttir. Çalışmaya katılanların 27'sinde (%38,57) HT, 19'unda (%27,14) DM, 6'sında (%8,57) HPL vardır ve 31'i (%44,29) sigara kullanmaktadır. 3 hasta (%6) vefat etmiştir. Hastaların demografik bilgileri Tablo 4.1 de sunulmuştur.

**Tablo 4.1.** Hasta ve kontrol grubunun demografik bilgileri.

		n	%	Hasta	kontrol
Grup	Hasta	50	(71,43)		
	Kontrol	20	(28,57)		
Cinsiyet	Erkek	48	(68,57)	36 (%75)	12 (%25)
	Kadın	22	(31,43)	14 (%63)	8 (%37)
EKG	Stemi	30	(60,00)		
	Nstemi	20	(40,00)		
Anjiyografi	Balon	6	(12,00)		
	Bypass	12	(24,00)		
	Medikal	6	(12,00)		
	Stent	26	(52,00)		
HT	Var	27	(38,57)	23 (%85)	4 (%15)
	Yok	43	(61,43)		
DM	Var	19	(27,14)	16 (%84)	3 (%16)
	Yok	51	(72,86)		
HPL	Var	6	(8,57)	4 (%66)	2 (%34)
	Yok	64	(91,43)		
KAH	Var	19	(27,14)	16 (%84)	3 (%16)
	Yok	51	(72,86)		
Sigara	Var	31	(44,29)	25 (%80)	6 (%20)
	Yok	39	(55,71)		
Sonlanım	Kayıp	3	(6,00)		
	Taburcu	47	(94,00)		

Çalışmaya katılanların yaş ortalaması  $60,59 \pm 11,62$  ve vücut kitle indeksi (BMI) ortalaması  $28,14 \pm 3,99$  olarak bulunmuştur.(Tablo 4.2)

**Tablo 4.2.** Çalışmaya katılanların yaş ve BMI değerleri

	Ort	s.s.	Median	Min	Maks
Yaş	60,59	±11,62	60,00	27,00	84,00
BMI	28,14	±3,99	27,00	21,00	39,00

### Yöntemin Geri Kazanım Oranlarını İncelenmesi

İdrar örnekleri arasından rastgele yapılan seçim sonrası bu örneklerin neopterin ve biyopterin düzeyleri belirlendi. Kan örneklerinden rastgele seçilim sonrası neopterin, kinürenin ve triptofan düzeyleri belirlendi idrar örneklerine farklı konsantrasyonlarda neopterin ve biyopterin standart çözeltileri eklenerek neopterin ve biyopterin için kan örneklerine farklı konsantrasyonlarda neopterin, kinürenin ve triptofan standart çözeltileri eklenerek kullanılan yöntemin geri kazanım yüzdesi belirlendi. Tablo 4.3, 4.4, 4.5, 4.6 ve 4.7’de örneklerin hesaplanan geri kazanım yüzdesi verilmiştir.

**Tablo 4.3.** Triptofan geri kazanım.

<b>Triptofan (µmol/L)</b>	<b>Standart 1</b>	<b>Standart 2</b>
Serum Konsantrasyon	34,83	34,83
Eklenen Standart Konsantrasyonu	10,02	21,76
Beklenen Konsantrasyon	44,84	56,59
Belirlenen Konsantrasyon	47,94	63,02
<b>Geri Kazanım Oranı (%)</b>	<b>106,91</b>	<b>111,36</b>

**Tablo 4.4.** Kinürenin geri kazanım.

<b>Kinürenin (µmol/L)</b>	<b>Standart 1</b>	<b>Standart 2</b>
Serum Konsantrasyon	0,87	0,87
Eklenen Standart Konsantrasyonu	1,09	2,29
Beklenen Konsantrasyon	1,96	3,16
Belirlenen Konsantrasyon	1,77	3,04
<b>Geri Kazanım Oranı (%)</b>	<b>90,34</b>	<b>95,99</b>

**Tablo 4.5.** Neopterin geri kazanım.

<b>Neopterin (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	<b>Standart 1</b>	<b>Standart 2</b>
İdrar Konsantrasyon	0,223	0,089
Eklenen Standart Konsantrasyonu	0,039	0,039
Beklenen Konsantrasyon	0,262	0,128
Belirlenen Konsantrasyon	0,295	0,141
<b>Geri Kazanım Oranı (%)</b>	<b>112,9</b>	<b>110,2</b>

**Tablo 4.6.** Biyopterin geri kazanım.

<b>Biyopterin (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	<b>Standart 1</b>	<b>Standart 2</b>
İdrar Konsantrasyon	0,403	0,063
Eklenen Standart Konsantrasyonu	0,044	0,044
Beklenen Konsantrasyon	0,447	0,108
Belirlenen Konsantrasyon	0,372	0,077
<b>Geri Kazanım Oranı (%)</b>	<b>83,2</b>	<b>71,1</b>

**Tablo 4.7.** Kreatinin geri kazanım.

<b>Kreatinin (<math>\mu\text{mol/L}</math>)</b>	<b>Standart 1</b>	<b>Standart 2</b>
İdrar Konsantrasyon	1665,050	738,557
Eklenen Standart Konsantrasyonu	1,244	1,244
Beklenen Konsantrasyon	1666,294	739,801
Belirlenen Konsantrasyon	1990,050	1011,866
<b>Geri Kazanım Oranı (%)</b>	<b>119,4</b>	<b>136,8</b>

### **Yöntemin Tekrarlanabilirliğinin İncelenmesi**

Rastgele seçilen idrar örnekleri ve kan örneklerinden aynı gün ikişer saat arayla üçer kez ölçülerek gün içi yüzde varyasyon katsayısı (VK) belirlendi. Örneklerin günler arasındaki farklı belirleyebilmek için rastgele seçilen örneklerden farklı tarihlerde aynı yöntem kullanılarak 3 sefer ölçüm yapılarak belirlenen günler arası ölçüm değerleri kullanılarak örneklerin varyasyon katsayısı değerleri hesaplandı. Tablo 4.8, 4.9, 4.10 ve 4.11'de örneklerin hesaplanan varyasyon katsayıları verilmiştir.

**Tablo 4.8.** Triptofan tekrarlanabilirlik.

	Gün İçi		Günler Arası	
	Ortalama ( $\mu\text{M}$ ) $\pm$ SS	%VK	Ortalama ( $\mu\text{M}$ ) $\pm$ SS	%VK
Örnek 1	43,21 $\pm$ 1,53	3,5	44,53 $\pm$ 1,09	2,5
Örnek 2	51,63 $\pm$ 0,59	1,1	51,40 $\pm$ 1,39	2,7
Örnek 3	53,57 $\pm$ 1,98	3,7	51,21 $\pm$ 2,52	4,9
<b>Ortalama %VK</b>		<b>2,8</b>		<b>3,4</b>

**Tablo 4.9.** Kinürenin tekrarlanabilirlik.

	Gün İçi		Günler Arası	
	Ortalama ( $\mu\text{M}$ ) $\pm$ SS	%VK	Ortalama ( $\mu\text{M}$ ) $\pm$ SS	%VK
Örnek 1	1,80 $\pm$ 0,01	0,8	1,83 $\pm$ 0,03	1,8
Örnek 2	2,43 $\pm$ 0,02	0,9	2,48 $\pm$ 0,03	1,3
<b>Ortalama %VK</b>		<b>1,1</b>		<b>1,4</b>

**Tablo 4.10.** Neopterin tekrarlanabilirlik

	Gün İçi		Günler Arası	
	Ortalama ( $\mu\text{M}$ ) $\pm$ SS	%VK	Ortalama ( $\mu\text{M}$ ) $\pm$ SS	%VK
Örnek 1	160,88 $\pm$ 5,20	3,2	170,38 $\pm$ 14,86	8,7
Örnek 2	136,09 $\pm$ 6,45	4,7	137,51 $\pm$ 5,13	3,7
<b>Ortalama %VK</b>		<b>4,0</b>		<b>6,2</b>

**Tablo 4.11.** Biyopterin tekrarlanabilirlik.

	Gün İçi		Günler Arası	
	Ortalama ( $\mu\text{M}$ ) $\pm$ SS	%VK	Ortalama ( $\mu\text{M}$ ) $\pm$ SS	%VK
Örnek 1	155,39 $\pm$ 12,40	8	170,14 $\pm$ 37,95	22,3
Örnek 2	238,53 $\pm$ 3,07	1,3	239,94 $\pm$ 1,99	0,8
<b>Ortalama %VK</b>		<b>4,7</b>		<b>11,6</b>

**Tablo 4.12.** Kreatin tekrarlanabilirlik.

	Gün İçi		Günler Arası	
	Ortalama ( $\mu\text{M}$ ) $\pm$ SS	%VK	Ortalama ( $\mu\text{M}$ ) $\pm$ SS	%VK
Örnek 1	0,001 $\pm$ 0,000	0,3	0,001 $\pm$ 0,000	0,5
Örnek 2	0,002 $\pm$ 0,000	0,8	0,002 $\pm$ 0,000	0,9
<b>Ortalama %VK</b>		<b>0,6</b>		<b>0,7</b>

Ölçülen değerler hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılmıştır. Hasta grubunun yaş, troponin, ck-mb, pro-bnp, laktat, LDL kolesterol, üre, kreatinin, kyn,

kyn/trp, serum neopterin ve idrar neopterin ve biyopterin değerleri kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu bulunmuştur. Hasta grubunun kalp e.f. yüzdesi ise kontrol grubuna göre daha düşük olduğu görüşmüştür.(Tablo 4.13)

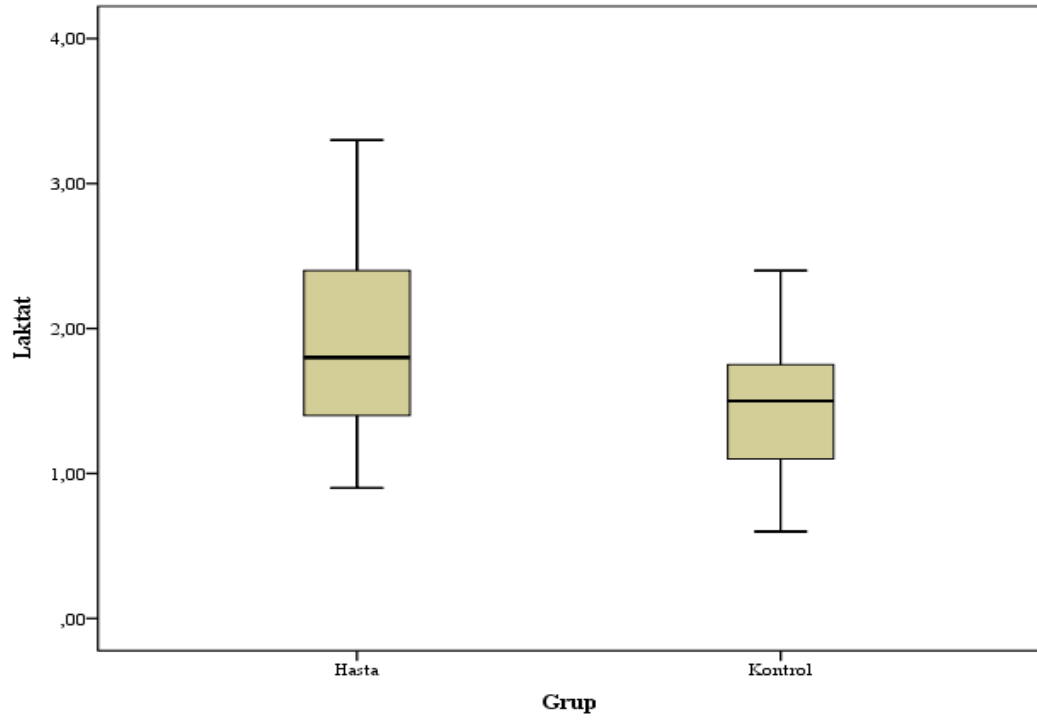
**Tablo 4.13.** llen değerlerin hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırılması

	Grup						p <sup>1</sup>
	Hasta			Kontrol			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Yaş	63,12	±9,61	62,00	54,25	±13,89	54,00	<b>0,003<sup>2</sup></b>
BMI	27,94	±3,44	27,00	28,65	±5,19	26,00	0,943
Troponin	2,16	±4,89	,45	,01	±,00	,01	<b>&lt;0,001</b>
ck-mb	72,78	±108,07	47,50	29,30	±19,75	23,00	<b>&lt;0,001</b>
pro-bnp	3082,84	±6365,22	837,50	126,00	±65,53	82,50	<b>&lt;0,001</b>
CRP	14,34	±28,55	4,00	9,05	±12,77	5,00	1,000
Laktat	2,05	±1,06	1,80	1,45	±,44	1,50	<b>0,020</b>
LDL Kolesterol	124,20	±42,50	122,00	102,60	±32,20	91,00	<b>0,038</b>
HGB	14,14	±1,92	14,10	14,13	±1,48	14,20	0,977 <sup>2</sup>
re	39,98	±22,50	34,00	27,95	±8,81	26,00	<b>0,001</b>
Kreatinin	1,17	±1,33	,90	,72	±,17	,70	<b>&lt;0,001</b>
Kalp e.f. %	47,36	±10,60	50,00	63,50	±2,35	65,00	<b>&lt;0,001</b>
Trp (µmol/L)	52,288	±11,02	52,153	56,515	±10,42	55,010	0,160 <sup>2</sup>
Kyn (µmol/L)	2,372	±,56	2,439	1,791	±,27	1,796	<b>&lt;0,001</b>
Kyn/Trp (µmol/mmol)	45,450	±12,18	45,207	30,845	±5,13	31,871	<b>&lt;0,001</b>
Serum Neopterin (nmol/L)	13,767	±4,64	13,662	7,729	±2,54	6,933	<b>&lt;0,001</b>
İdrar Neop µmol/mol kreatinin	220,054	±61,89	219,125	147,283	±29,02	145,622	<b>&lt;0,001</b>
Biyopterin µmol/mol kreatinin	245,929	±74,95	230,000	137,015	±37,40	139,478	<b>&lt;0,001</b>

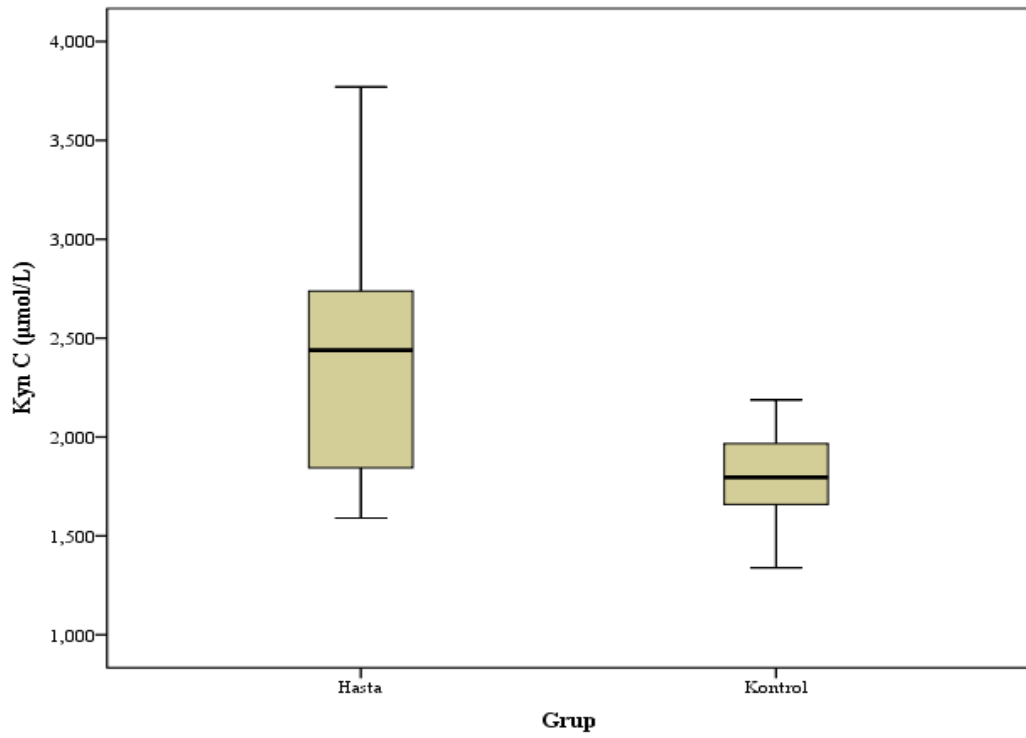
<sup>1</sup>Mann Whitney U Testi    <sup>2</sup>Bağımsız T Testi

Grupların laktat (şekil 4.1), serum kinürenin (şekil 4.2), Kyn/Trp oranları (şekil 4.3), serum neopterin (şekil 4.4), idrar neopterin (şekil 4.5) ve biyopterin (şekil 4.6) karşılaştırılması sırasıyla sunulmuştur

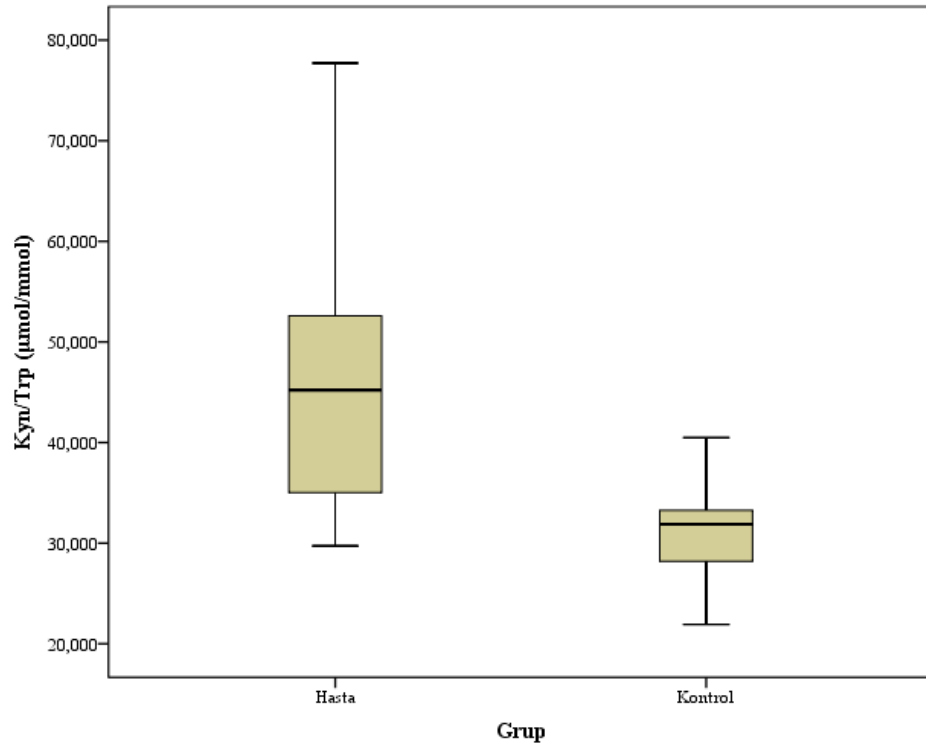




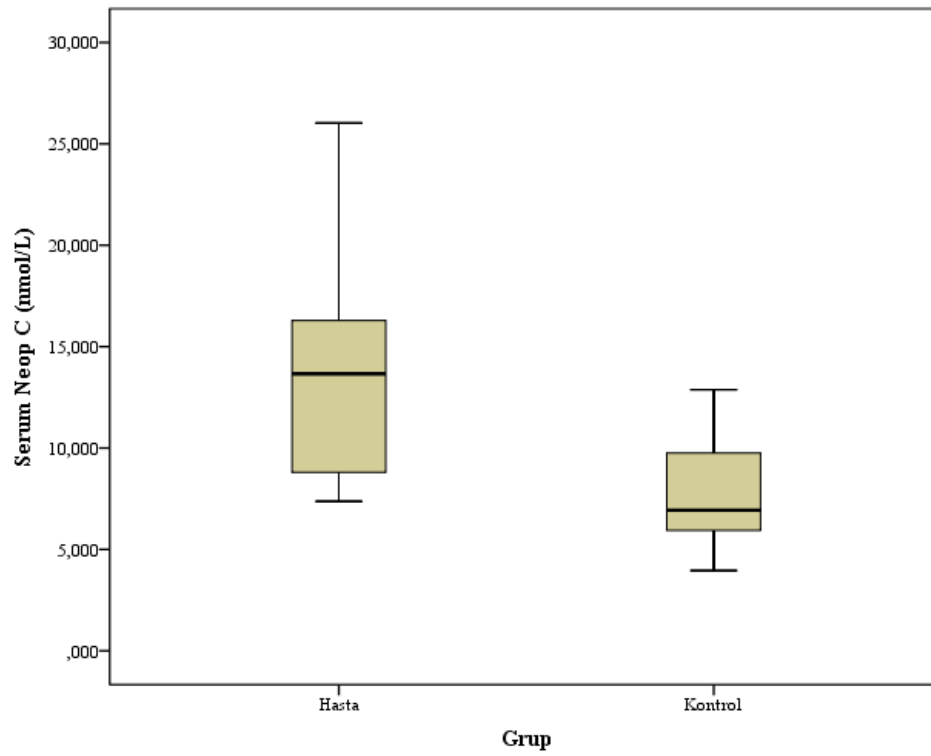
Şekil 4.1. Gruplara göre laktat değerleri.



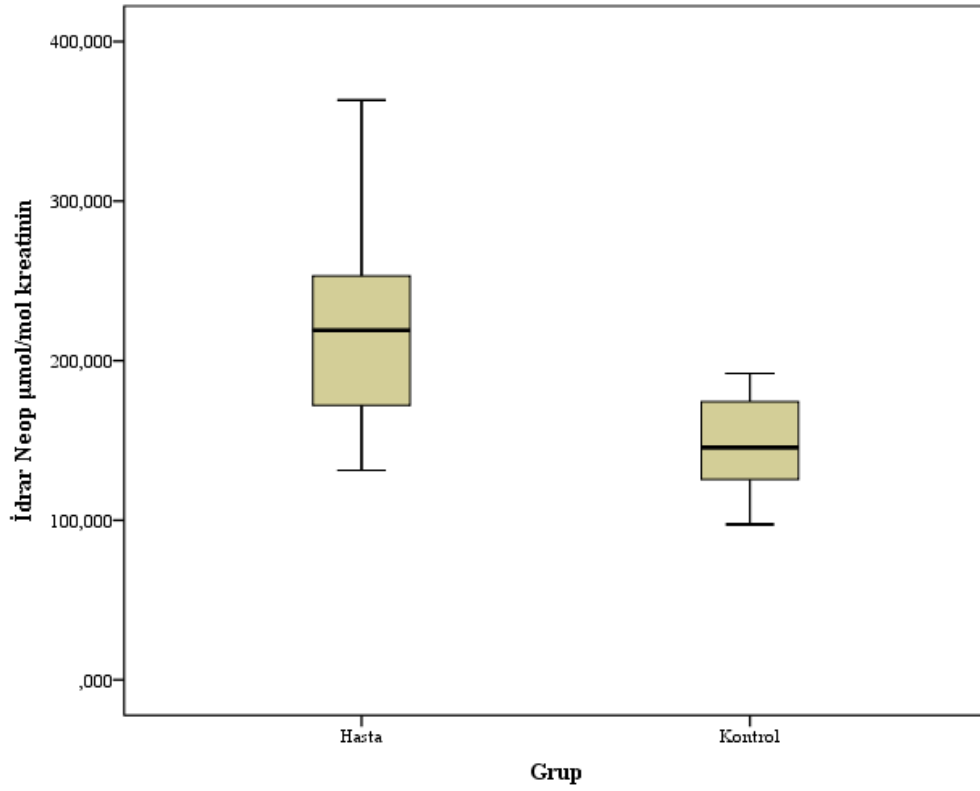
Şekil 4.2. Gruplara göre Kyn değerleri.



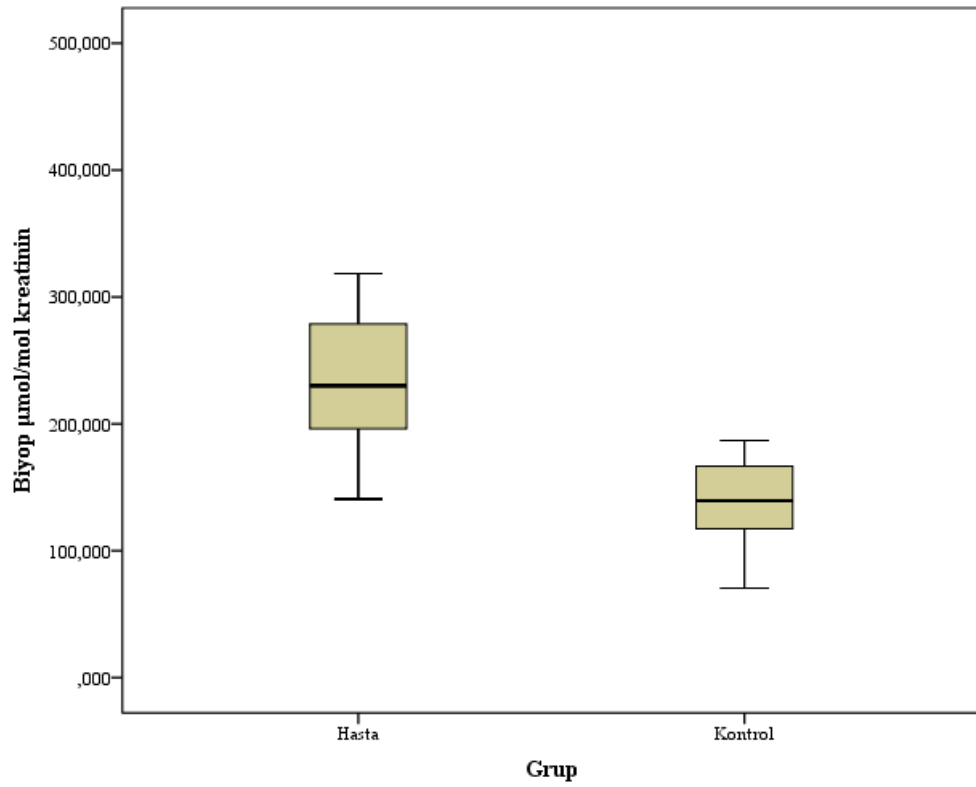
Şekil 4.3. Gruplara göre Kyn/Trp değerleri.



Şekil 4.4. Gruplara göre Serum Neopterin değerleri.



Şekil 4.5. Gruplara göre İdrar Neopterin değerleri.



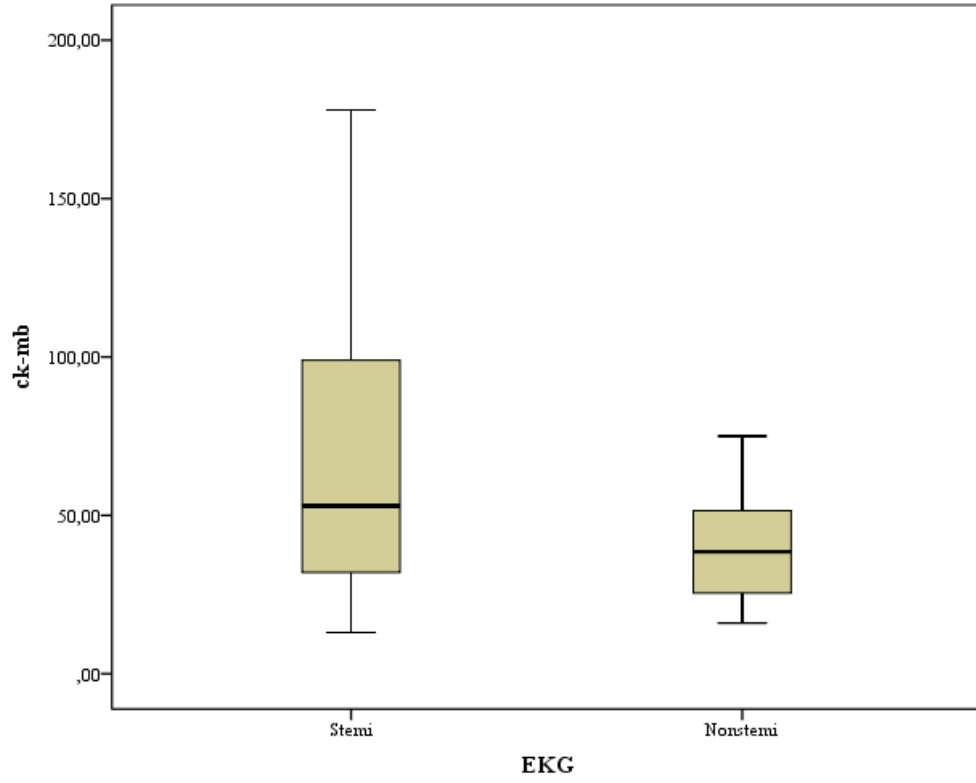
Şekil 4.6. Gruplara göre biyopterin değerleri.

Ölçülen değerler Stemi-Nstemi arasında karşılaştırılmıştır.(Tablo 4.14) Şekil 4.7’de gösterildiği üzere stemi grubunda ck-mb değeri (94,03±135,53) nstemi gruba göre (40,90±17,33) daha yüksektir (p=0,032). Stemi grupta kyn konsantrasyonu (2,100±,61 µmol/L) nstemi gruba göre (2,536±,71 µmol/L) daha düşüktür (p=0,036).

**Tablo 4.14.** Ölçülen değerlerin Stemi-Nstemi arasında karşılaştırılması.

	EKG						p <sup>1</sup>
	Stemi 30			Nstemi 20			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Yaş	61,90	±8,92	61,00	64,95	±10,54	65,50	0,276 <sup>2</sup>
BMI	28,53	±3,91	28,00	27,05	±2,42	27,00	0,217
Troponin	3,10	±6,13	,33	,74	±,82	,59	0,400
ck-mb	94,03	±135,53	53,00	40,90	±17,33	38,50	<b>0,032</b>
pro-bnp	2351,03	±4080,74	578,50	4180,55	±8772,55	921,50	0,882
CRP	10,07	±17,91	4,00	20,75	±39,24	4,00	0,950
Laktat	2,23	±1,24	1,85	1,80	±,66	1,60	0,433
LDL Kolesterol	125,33	±40,30	125,00	122,50	±46,63	121,50	0,921
HGB	14,33	±1,82	14,10	13,86	±2,07	14,15	0,398 <sup>2</sup>
Üre	34,93	±9,93	33,00	47,55	±32,48	36,50	0,120
Kreatinin	,94	±,23	,95	1,51	±2,06	,90	0,645
Kalp e.f. %	47,17	±10,06	50,00	47,65	±11,63	50,00	0,740
Trp (µmol/L)	49,833	±10,44	50,924	56,331	±11,06	56,699	0,054 <sup>2</sup>
Kyn (µmol/L)	2,267	±,53	2,313	2,518	±,60	2,491	0,157
Kyn/Trp (µmol/mmol)	44,585	±10,43	44,244	46,892	±14,94	46,171	0,967
SerumNeopterin (nmol/L)	13,428	±4,90	13,485	14,372	±4,24	15,656	0,320
İdrar Neopterin µmol/mol kreatinin	215,364	±59,19	219,050	226,951	±66,90	219,950	0,654
Biyopterin µmol/mol kreatinin	259,843	±84,27	237,900	225,059	±54,24	205,455	0,167

<sup>1</sup>Mann Whitney U Testi    <sup>2</sup>Bağımsız T Testi



**Şekil 4.7.** Stemi-Nstemiye göre ck-mb değerleri.

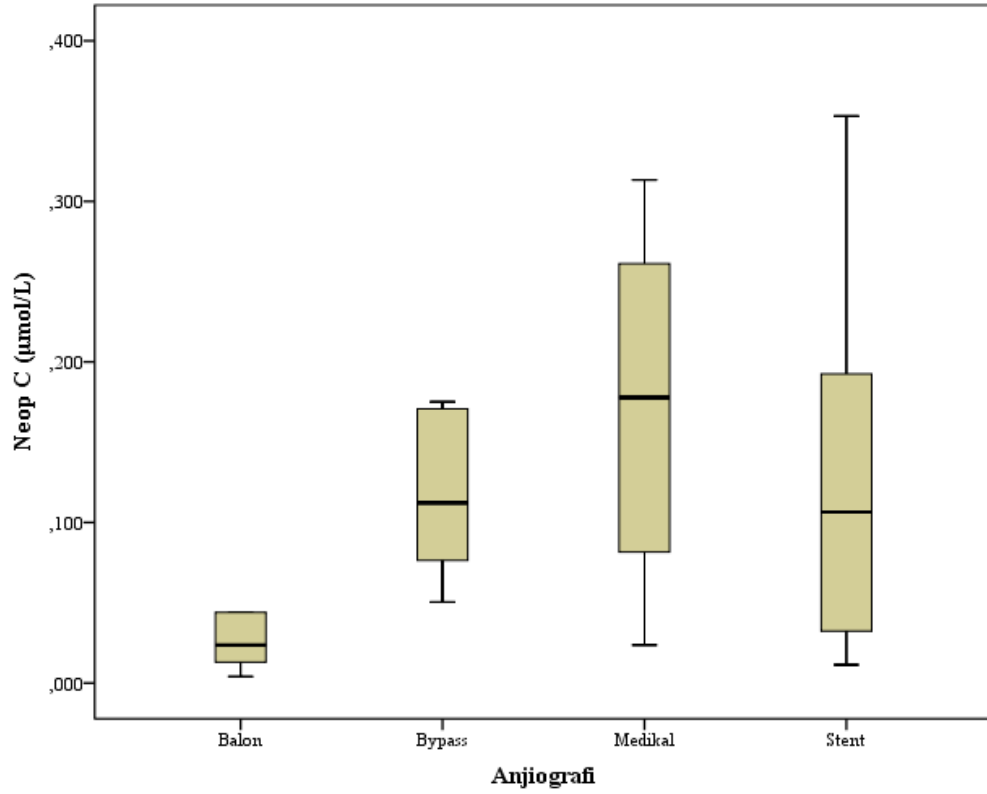
Ölçülen değerle anjiografi türlerine göre karşılaştırıldığında; balon uygulanan hastaların neopterin ( $\mu\text{mol/L}$ ) değerinin diğer türlere göre daha düşük olduğu saptanmıştır.

Anjiografi türlerine göre ölçülen parametlerin karşılaştırılması Tablo 4.15’de gösterilmiştir. Şekil 4.8’de anjiografi türüne göre serum neopterin düzeylerinin değişimi sunulmuştur.

**Tablo 4.15.** Ölçülen değerlerin anjiyografi türlerine göre karşılaştırılması.

	Anjiyografi												p <sup>1</sup>
	Balon			Bypass			Medikal			Stent			
	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	Ort	s.s.	Medyan	
Yaş	68,17	±9,06	71,50	64,42	±8,24	63,00	58,83	±11,86	57,00	62,35	±9,73	61,00	0,365 <sup>2</sup>
BMI	27,50	±4,04	26,00	29,00	±3,49	28,00	27,50	±4,14	26,50	27,65	±3,24	27,50	0,598
Troponin	,62	±,56	,63	2,80	±7,02	,79	,63	±,82	,44	2,57	±4,84	,26	0,642
ck-mb	58,33	±26,58	61,00	70,42	±46,00	49,50	35,00	±17,71	31,50	85,92	±145,54	44,50	0,220
pro-bnp	546,67	±462,51	332,50	4920,75	±9721,30	2155,00	4132,17	±8673,75	658,00	2577,69	±4364,10	899,00	0,520
CRP	3,33	±,82	3,00	27,42	±45,74	6,50	8,67	±6,65	6,50	12,15	±23,32	4,00	0,108
Laktat	1,85	±,41	1,85	1,88	±,97	1,60	1,93	±,66	1,85	2,21	±1,27	1,70	0,915
LDL Kolesterol	108,33	±32,33	101,00	127,25	±54,82	133,00	98,50	±28,99	100,00	132,38	±39,35	127,50	0,294
HGB	14,68	±1,09	14,80	12,99	±1,91	13,50	14,33	±2,66	14,50	14,51	±1,76	14,75	0,118 <sup>2</sup>
Üre	33,50	±7,42	32,00	47,42	±39,29	34,00	45,50	±17,43	40,00	36,77	±13,67	33,50	0,372
Kreatinin	,85	±,15	,85	1,66	±2,64	,90	1,15	±,68	,85	1,02	±,34	1,00	0,682
Kalp e.f. %	45,83	±7,36	47,50	48,75	±8,01	50,00	44,17	±15,63	45,00	47,81	±11,32	50,00	0,802
Trp (µmol/L)	45,341	±8,90	44,049	49,640	±11,11	49,906	53,811	±8,95	51,746	54,458	±11,57	53,148	0,831 <sup>2</sup>
Kyn (µmol/L)	2,232	±,43	2,313	2,701	±,49	2,749	2,562	±,89	2,679	2,218	±,50	2,210	0,097
Kyn/Trp (µmol/mmol)	41,228	±8,70	39,019	53,259	±12,27	56,818	45,285	±9,97	49,386	42,447	±12,02	41,404	0,053
Serum Neopterin (nmol/L)	10,764	±2,56	10,412	13,774	±5,16	14,761	16,887	±2,73	17,721	14,070	±4,86	13,731	0,153
Neopterin (µmol/L)	,039	±,04	,024	,153	±,12	,113	,173	±,11	,178	,119	±,10	,107	<b>0,031</b>
İdrar Neopterin µmol/mol kreatinin	184,580	±61,43	172,630	225,899	±84,80	219,050	228,827	±71,92	207,480	225,610	±47,36	228,965	0,352
Biopterin µmol/mol kreatinin	254,060	±49,89	249,075	221,258	±42,12	227,910	294,248	±84,72	275,550	244,624	±86,28	215,690	0,329

<sup>1</sup>Kruskal Wallis Testi    <sup>2</sup>ANOVA Testi



**Şekil 4.8.** Anjiografi türlerine göre Neopterin ( $\mu\text{mol/L}$ ) değerleri.

Cinsiyet, eşlik eden hastalık, sigara ve sonlanım demografik verileri gruplar arasında karşılaştırıldığında; hasta grubundaki HT oranının (%46) kontrol grubuna göre (%20) daha yüksek olduğu istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur.(Tablo 4.16)

**Tablo 4.16.** Demografik verilerin gruplar arasında karşılaştırılması.

		Grup				p <sup>1</sup>
		Hasta		Kontrol		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	36	(72,00)	12	(60,00)	0,329
	Kadın	14	(28,00)	8	(40,00)	
HT	Var	23	(46,00)	4	(20,00)	<b>0,044</b>
	Yok	27	(54,00)	16	(80,00)	
DM	Var	16	(32,00)	3	(15,00)	0,148
	Yok	34	(68,00)	17	(85,00)	
HPL	Var	4	(8,00)	2	(10,00)	0,787
	Yok	46	(92,00)	18	(90,00)	
KAH	Var	16	(32,00)	3	(15,00)	0,148
	Yok	34	(68,00)	17	(85,00)	
Sigara	Var	25	(50,00)	6	(30,00)	0,128
	Yok	25	(50,00)	14	(70,00)	
Sonlanım	Ex	3	(6,00)	0	(,00)	***
	Taburcu	47	(94,00)	0	(,00)	

Diğer demografik verilerin, Stemi-Nstemi grupları arasında karşılaştırılması sonucunda; stemi grubunda KAH oranının (%20) Nstemi grubuna göre (%50) daha düşük olduğu saptanmıştır. (p=0,026)(Tablo 4.17)

**Tablo 4.17.** Demografik verilerin Stemi-Nstemi grupları arasında karşılaştırılması.

		EKG				p <sup>1</sup>
		Stemi		Nstemi		
		n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	20	(66,67)	16	(80,00)	0,304
	Kadın	10	(33,33)	4	(20,00)	
HT	Var	14	(46,67)	9	(45,00)	0,908
	Yok	16	(53,33)	11	(55,00)	
DM	Var	9	(30,00)	7	(35,00)	0,710
	Yok	21	(70,00)	13	(65,00)	
HPL	Var	1	(3,33)	3	(15,00)	0,136
	Yok	29	(96,67)	17	(85,00)	
KAH	Var	6	(20,00)	10	(50,00)	<b>0,026</b>
	Yok	24	(80,00)	10	(50,00)	
Sigara	Var	14	(46,67)	11	(55,00)	0,564
	Yok	16	(53,33)	9	(45,00)	
Sonlanım	Ex	2	(6,67)	1	(5,00)	0,808
	Taburcu	28	(93,33)	19	(95,00)	

<sup>1</sup>Ki-Kare testi

Demografik veriler anjiyografi türleri arasında karşılaştırıldığında, türler arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gözlenmiştir.(Tablo 4.18)

**Tablo 4.18.** Demografik verilerin Anjiyografi türleri arasında karşılaştırılması.

		Anjiyografi								p <sup>1</sup>
		Balon		Bypass		Medikal		Stent		
		n	%	n	%	n	%	n	%	
Cinsiyet	Erkek	4	(66,67)	6	(50,00)	4	(66,67)	22	(84,62)	0,164
	Kadın	2	(33,33)	6	(50,00)	2	(33,33)	4	(15,38)	
HT	Var	2	(33,33)	6	(50,00)	2	(33,33)	13	(50,00)	0,796
	Yok	4	(66,67)	6	(50,00)	4	(66,67)	13	(50,00)	
DM	Var	2	(33,33)	6	(50,00)	2	(33,33)	6	(23,08)	0,432
	Yok	4	(66,67)	6	(50,00)	4	(66,67)	20	(76,92)	
HPL	Var	1	(16,67)	0	(,00)	0	(,00)	3	(11,54)	0,454
	Yok	5	(83,33)	12	(100,0)	6	(100,0)	23	(88,46)	
KAH	Var	3	(50,00)	2	(16,67)	4	(66,67)	7	(26,92)	0,121
	Yok	3	(50,00)	10	(83,33)	2	(33,33)	19	(73,08)	
Sigara	Var	2	(33,33)	4	(33,33)	5	(83,33)	14	(53,85)	0,185
	Yok	4	(66,67)	8	(66,67)	1	(16,67)	12	(46,15)	
Sonlanım	Ex	0	(,00)	2	(16,67)	0	(,00)	1	(3,85)	0,334
	Taburcu	6	(100,0)	10	(83,33)	6	(100,0)	25	(96,15)	

<sup>1</sup>Ki-Kare testi



Hasta grubunda ölçülen parametreler arasındaki korelasyon değerlendirilmiştir. (Tablo 4.19) Trp değerinin; kreatinin ile arasında negatif, kalp e.f. yüzdesi ile pozitif korelasyon vardır. Kyn ile üre ve kreatinin arasında pozitif korelasyon vardır. Kyn/Trp ile yaş ve üre arasında pozitif korelasyon vardır. Serum neopterin ile LDL kolesterol ve üre arasında pozitif korelasyon, laktat ve HGB ile arasında negatif korelasyon vardır. Biyopterin ile kreatinin arasında negatif korelasyon vardır. Biyopterin ile yaş arasında pozitif korelasyon vardır.

**Tablo 4.19.** Hasta grubunda ölçülen değerlerin korelasyonu.

		Trp	Kyn	Kyn/Trp	Serum Neopterin	İdrar Neopterin	Biyopterin
Yaş	r	-,261	,159	,318*	-,084	,101	,320*
	p	,083	,307	<b>,046</b>	,613	,524	<b>,044</b>
BMI	r	-,097	,225	,243	-,049	,003	-,078
	p	,528	,146	,131	,765	,985	,631
Troponin	r	-,034	-,114	,051	,037	-,084	,144
	p	,823	,466	,755	,822	,598	,375
ck-mb	r	-,275	-,167	,048	-,077	-,054	,129
	p	,067	,285	,767	,643	,734	,428
pro-bnp	r	-,119	,206	,196	,150	,120	-,105
	p	,438	,185	,226	,363	,449	,518
CRP	r	,020	,255	,162	,021	,165	,023
	p	,896	,100	,319	,897	,297	,888
Laktat	r	-,165	,025	-,124	-,366*	-,184	-,009
	p	,277	,873	,445	<b>,022</b>	,244	,955
LDL Kolesterol	r	,089	-,052	,235	,318*	,134	-,103
	p	,562	,743	,144	<b>,049</b>	,397	,529
HGB	r	,210	-,156	-,286	-,325*	-,128	-,201
	p	,167	,319	,074	<b>,043</b>	,420	,214
Üre	r	-,004	,357*	,358*	,445**	,027	,223
	p	,981	<b>,019</b>	<b>,023</b>	<b>,005</b>	,863	,166
Kreatinin	r	-,302*	,381*	,305	,129	-,194	-,294*
	p	<b>,044</b>	<b>,012</b>	,056	,434	,218	<b>,038</b>
Kalp e.f. %	r	,322*	-,184	-,063	-,014	-,062	-,041
	p	<b>,031</b>	,236	,698	,932	,696	,801

Kontrol grubunda da ölçülen değerlerin korelasyonu araştırılmıştır. Yaş ve pro-bnp ile Trp arasında negatif korelasyon, üre ve kalp e.f. ile Trp arasında pozitif korelasyon vardır. Kyn/Trp ile pro-bnp arasında pozitif korelasyon vardır. Biyopterin ile üre arasında pozitif korelasyon vardır. Biyopterin ile kreatinin ile arasında negatif korelasyon vardır. (Tablo 4.20)

**Tablo 4.20.** Kontrol grubunda ölçülen değerlerin korelasyonu.

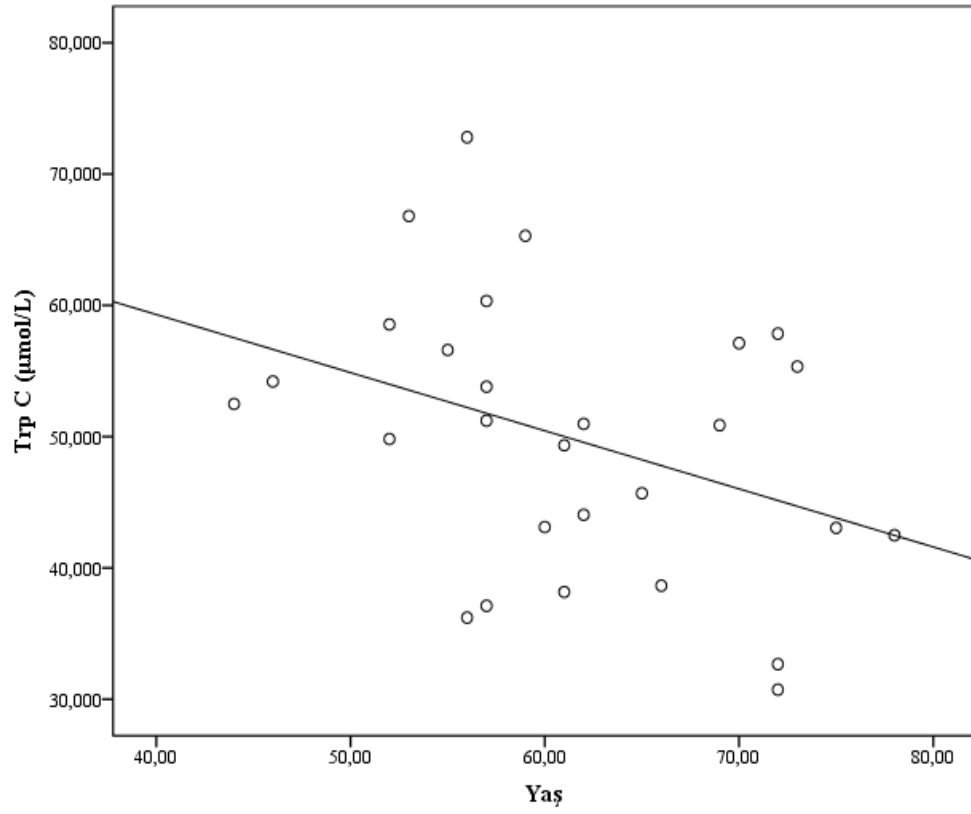
		Trp	Kyn	Kyn/Trp	Serum Neopterin	İdrar Neopterin	Biyopterin
Yaş	r	-,494*	,008	,149	,321	,156	,297
	p	<b>,032</b>	,975	,542	,168	,523	,217
BMI	r	,103	,010	,007	-,248	,203	-,102
	p	,675	,967	,977	,292	,405	,679
Troponin	r	.	.	.	.	.	.
	p	.	.	.	.	.	.
ck-mb	r	-,299	-,181	-,078	-,029	-,228	,069
	p	,214	,445	,750	,902	,348	,780
pro-bnp	r	-,685**	-,202	,456*	,370	,365	,440
	p	<b>,001</b>	,394	<b>,050</b>	,108	,124	,060
CRP	r	-,147	,190	,360	,330	,323	,076
	p	,548	,421	,130	,156	,178	,756
Laktat	r	-,055	,207	,197	,019	,293	,172
	p	,824	,382	,420	,937	,223	,482
LDL Kolesterol	r	-,392	-,178	,194	,289	,338	,205
	p	,097	,454	,426	,217	,157	,399
HGB	r	,423	,247	-,217	-,255	-,337	-,372
	p	,071	,294	,372	,277	,159	,117
Üre	r	,551*	,363	-,335	,159	,088	,125
	p	<b>,015</b>	,116	,161	,504	,720	<b>,026</b>
Kreatinin	r	,391	,073	-,366	-,210	-,310	-,593**
	p	,098	,758	,123	,373	,196	<b>,007</b>
Kalp e.f. %	r	,682**	,284	-,349	-,189	-,248	-,310
	p	<b>,001</b>	,225	,143	,424	,306	,196

Stemi grubunda yaş ile Trp arasında negatif korelasyon, yaş ile Biyopterin arasında pozitif korelasyon vardır. LDL kolesterol ile Kyn/Trp arasında pozitif korelasyon vardır. Kyn ile üre ve kreatinin arasında pozitif korelasyon vardır. Neopterin ile Kreatinin arasında negatif korelasyon vardır. (Tablo 4.21)

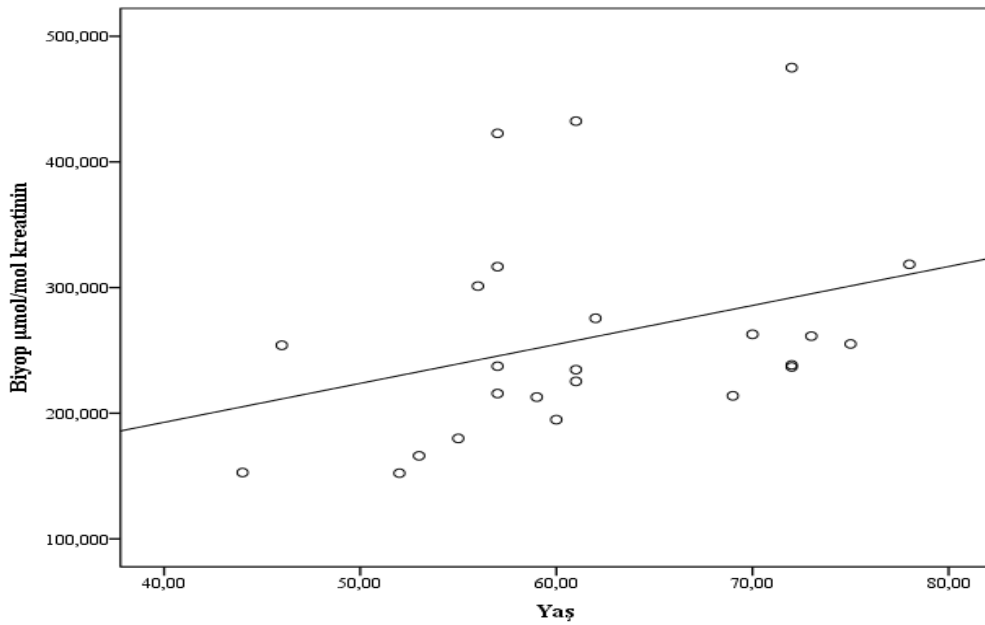
**Tablo 4.21.** Stemi grubunda ölçülen değerlerin korelasyonu.

		Trp C	Kyn C	Kyn/Trp	Serum Neopterin	İdrar Neopterin	Biyopterin
Yaş	r	-,395*	,150	,276	-,063	-,003	,475*
	p	<b>,038</b>	,474	,181	,765	,988	<b>,019</b>
BMI	r	,034	,359	,340	,007	-,021	-,238
	p	,864	,078	,096	,974	,920	,263
Troponin	r	,196	-,152	-,109	,019	-,240	,070
	p	,318	,470	,603	,927	,247	,747
ck-mb	r	-,124	-,277	-,122	,013	-,035	,034
	p	,530	,181	,563	,951	,867	,873
pro-bnp	r	,168	,253	,078	,168	,067	-,225
	p	,393	,222	,712	,421	,751	,290
CRP	r	,362	,315	-,012	,270	,099	,196
	p	,058	,125	,956	,191	,639	,360
Laktat	r	,105	,107	-,244	-,176	-,138	,061
	p	,595	,610	,239	,400	,510	,777
LDL Kolesterol	r	-,077	,069	,459*	,214	-,008	-,152
	p	,696	,745	<b>,021</b>	,305	,968	,478
HGB	r	,219	,113	-,245	-,348	-,376	-,084
	p	,262	,592	,239	,088	,064	,698
Üre	r	,190	,410*	,243	,249	-,079	,079
	p	,332	<b>,042</b>	,242	,229	,709	,713
Kreatinin	r	-,076	,421*	,125	,196	-,299	,069
	p	,699	<b>,036</b>	,552	<b>,021</b>	,146	,748
Kalp e.f. %	r	,186	-,131	-,168	-,270	-,059	-,087
	p	,344	,532	,422	,191	,779	,686

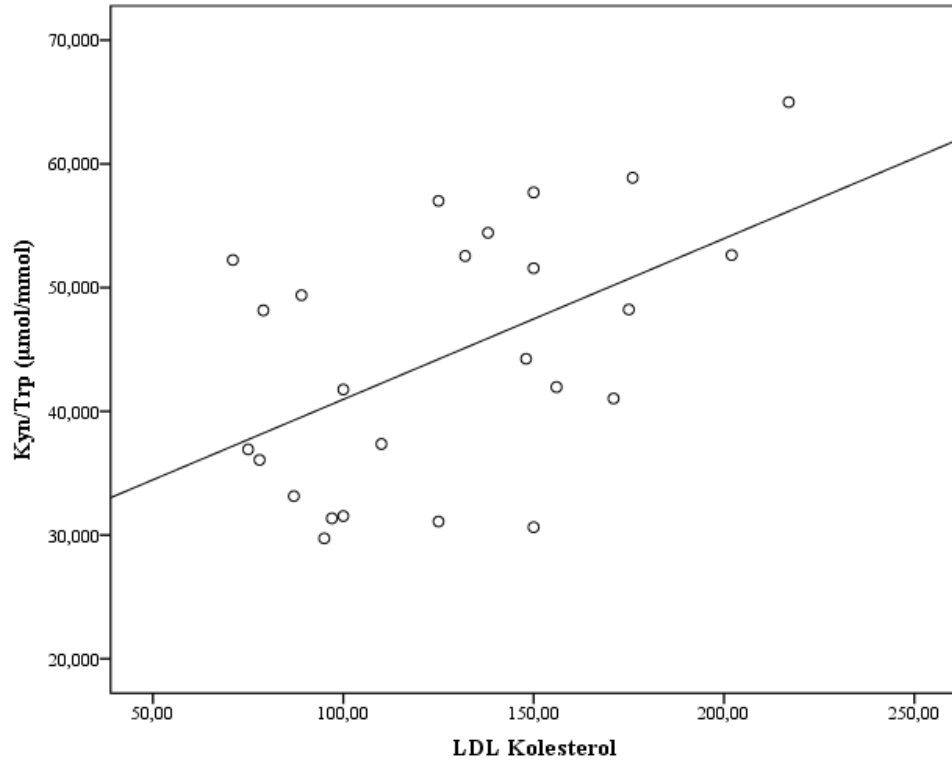
Ölçülen parametlerin stemi grubundaki korelasyonları, aynı zamanda Şekil 4.9, Şekil 4.10, Şekil 4.11, Şekil 4.12, Şekil 4.13 ve Şekil 4.14'de sırasıyla grafik olarak da sunulmuştur.



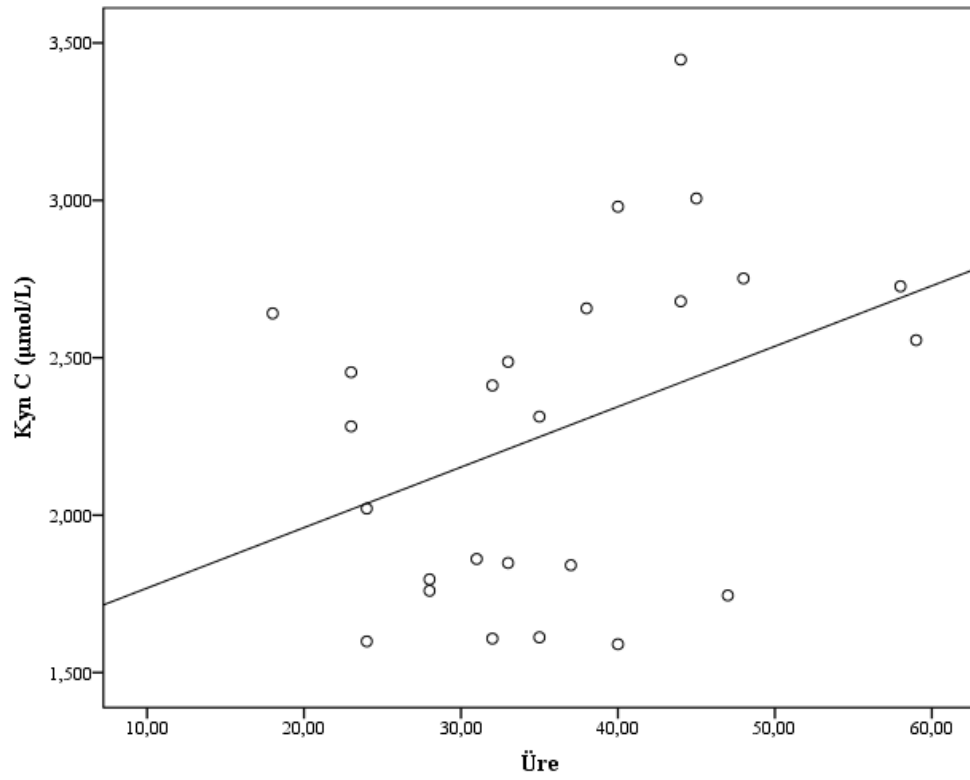
**Şekil 4.9.** Stemi grubunda yaş ile Trp arasındaki korelasyon grafiği



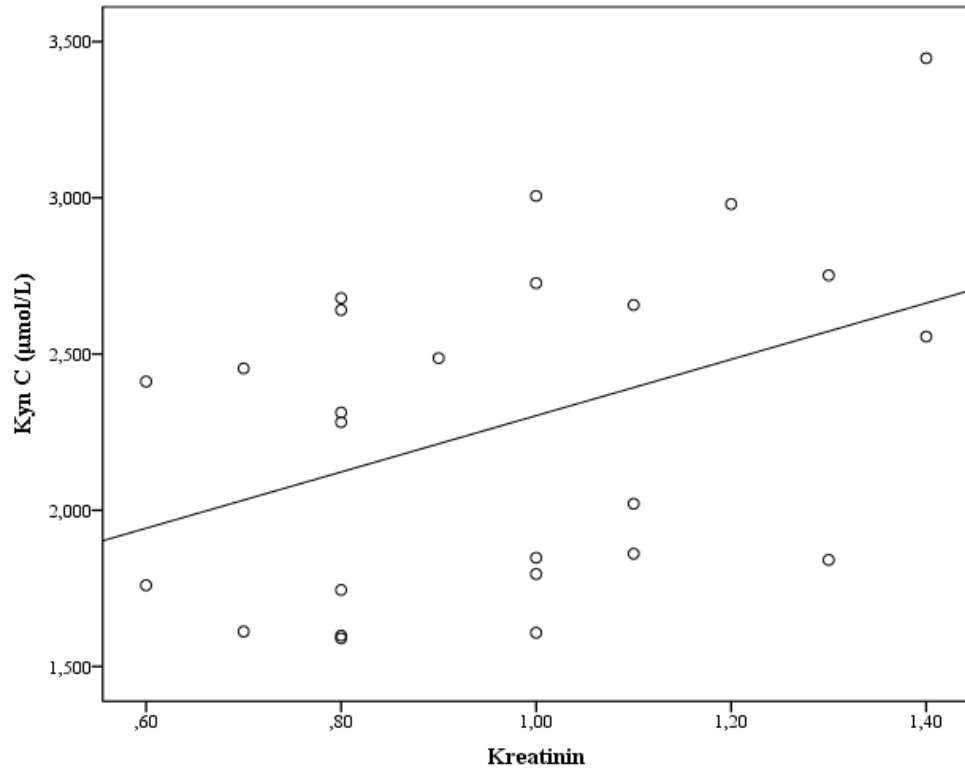
**Şekil 4.10.** Stemi grubunda yaş ile Bıyopterin arasındaki korelasyon grafiği.



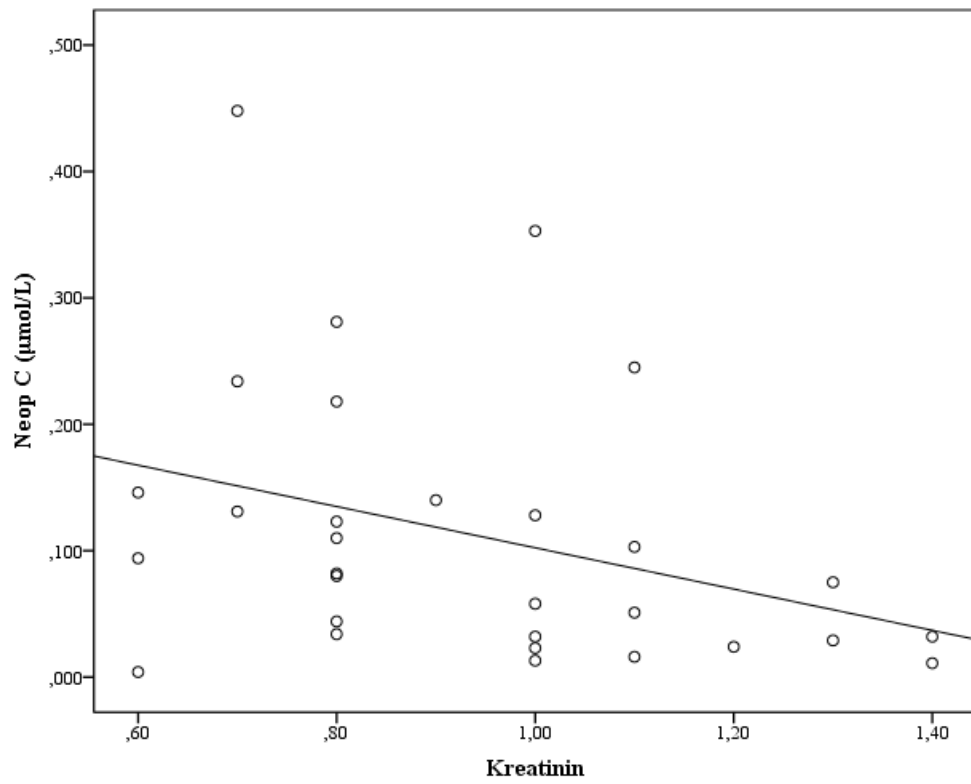
**Şekil 4.11.** Stemi grubunda LDL Kolesterol ile Kyn/Trp arasındaki korelasyon grafiği.



**Şekil 4.12.** Stemi grubunda üre ile Kyn arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 4.13. Stemi grubunda Kreatinin ile Kyn arasındaki korelasyon grafiği.

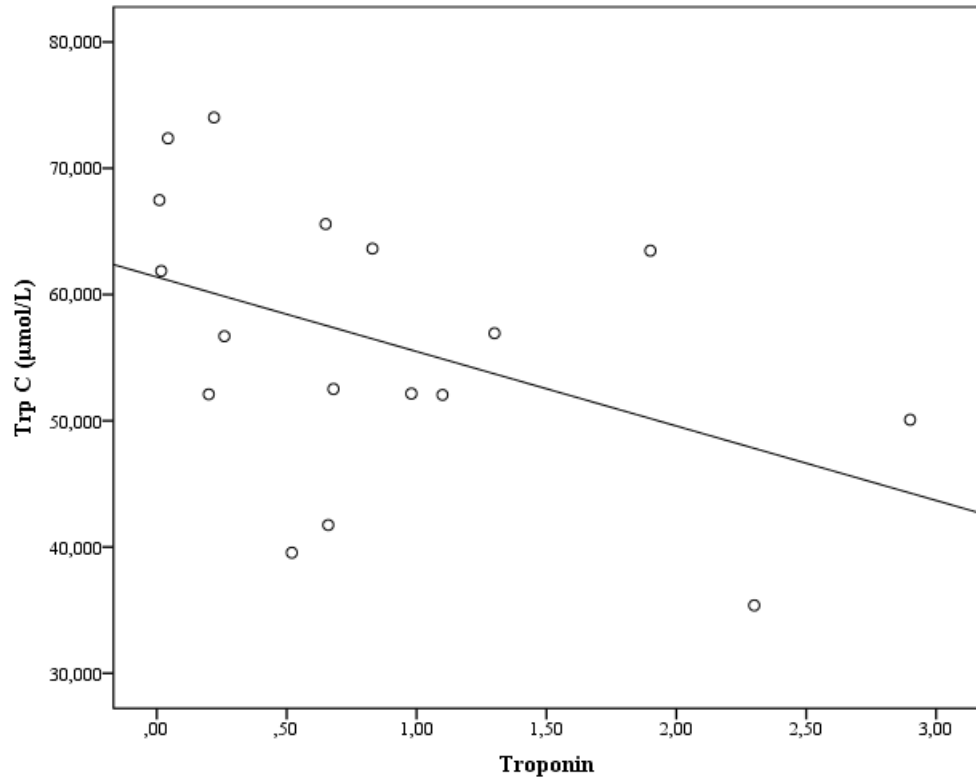


Şekil 4.14. Stemi grubunda Kreatinin ile Neopterin arasındaki korelasyon grafiği.

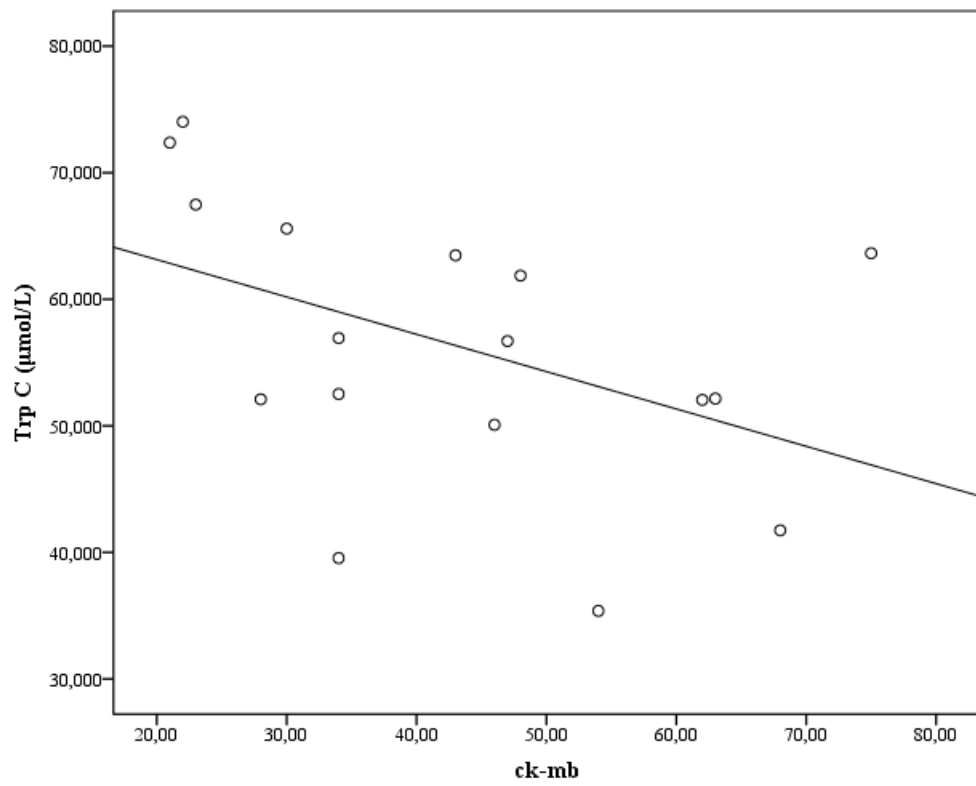
Nstemi grubunda ölçülen değerlerin korelasyonu Tablo 4.22’de sunulmuştur. Trp ile Troponin, ck-mb, pro-bnp, laktat ve Kreatinin arasında negatif korelasyon vardır. Kyn ile HGB arasında negatif korelasyon vardır. Serum neopterin ile laktat arasında negatif korelasyon, serum neopterin ile üre arasında pozitif korelasyon vardır. Bu değerlendirmeler sırasıyla Şekil 4.15, Şekil 4.16, Şekil 4.17, Şekil 4.18, Şekil 4.19, Şekil 4.20, Şekil 4.21 ve Şekil 4.22’de grafik olarak gösterilmiştir.

**Tablo 4.22.** Nstemi grubunda ölçülen değerlerin korelasyonu

		Trp	Kyn	Kyn/Trp	Serum Neopterin	İdrar Neopterin	Biyopterin
Yaş	r	-,264	,204	,377	-,174	,210	,124
	p	,306	,417	,165	,552	,419	,648
BMI	r	-,196	,110	,056	,093	,043	,065
	p	,452	,663	,843	,751	,869	,810
Troponin	r	-,490*	,063	,302	,289	,096	,003
	p	<b>,046</b>	,804	,274	,316	,714	,991
ck-mb	r	-,521*	,236	,333	,122	,018	-,143
	p	<b>,032</b>	,346	,225	,679	,944	,597
pro-bnp	r	-,674**	,170	,336	,108	,223	-,129
	p	<b>,003</b>	,499	,221	,714	,390	,633
CRP	r	-,435	,265	,410	-,317	,262	-,274
	p	,081	,288	,129	,269	,311	,305
Laktat	r	-,564*	,026	,081	-,632*	-,170	-,094
	p	<b>,018</b>	,919	,775	<b>,015</b>	,515	,728
LDL Kolesterol	r	,297	-,214	-,068	,471	,279	,069
	p	,247	,394	,810	,089	,279	,799
HGB	r	,236	-,480*	-,179	-,209	,312	-,359
	p	,362	<b>,044</b>	,524	,473	,223	,172
Üre	r	-,464	,162	,425	,632*	,119	,416
	p	,060	,520	,114	<b>,015</b>	,649	,109
Kreatinin	r	-,734**	,320	,487	,034	-,046	,083
	p	<b>,001</b>	,195	,066	,909	,860	,760
Kalp e.f. %	r	,444	-,365	,130	,094	-,090	,107
	p	,074	,137	,643	,750	,733	,693

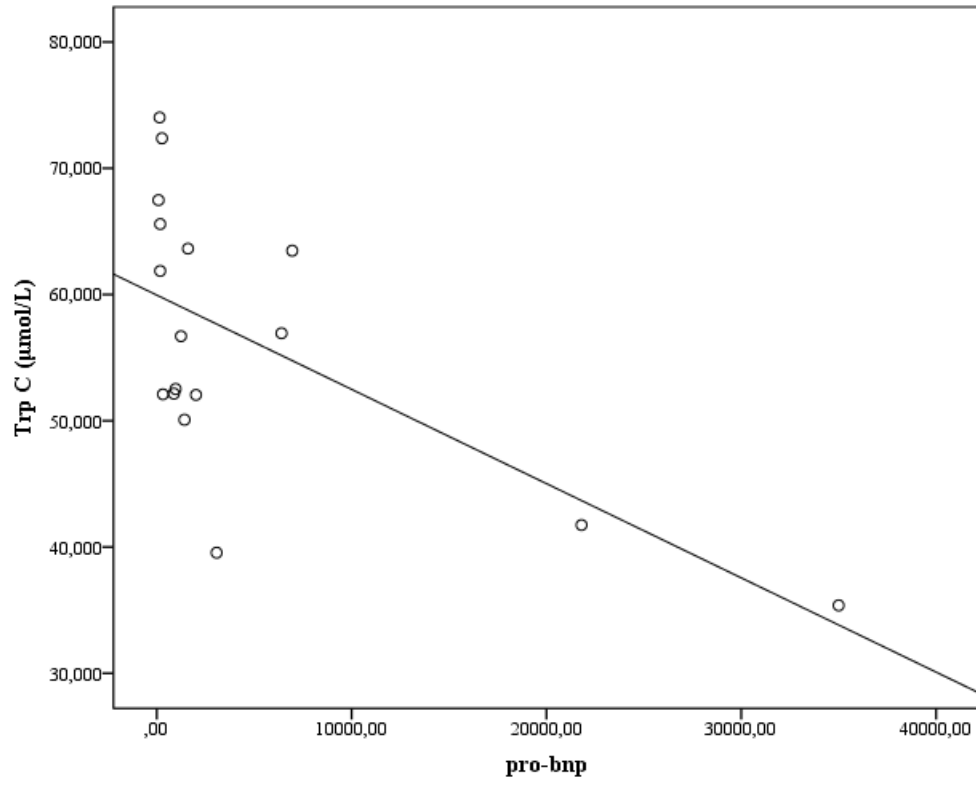


Şekil 4.15. Nstemi grubunda Troponin ile Trp arasındaki korelasyon grafiği.

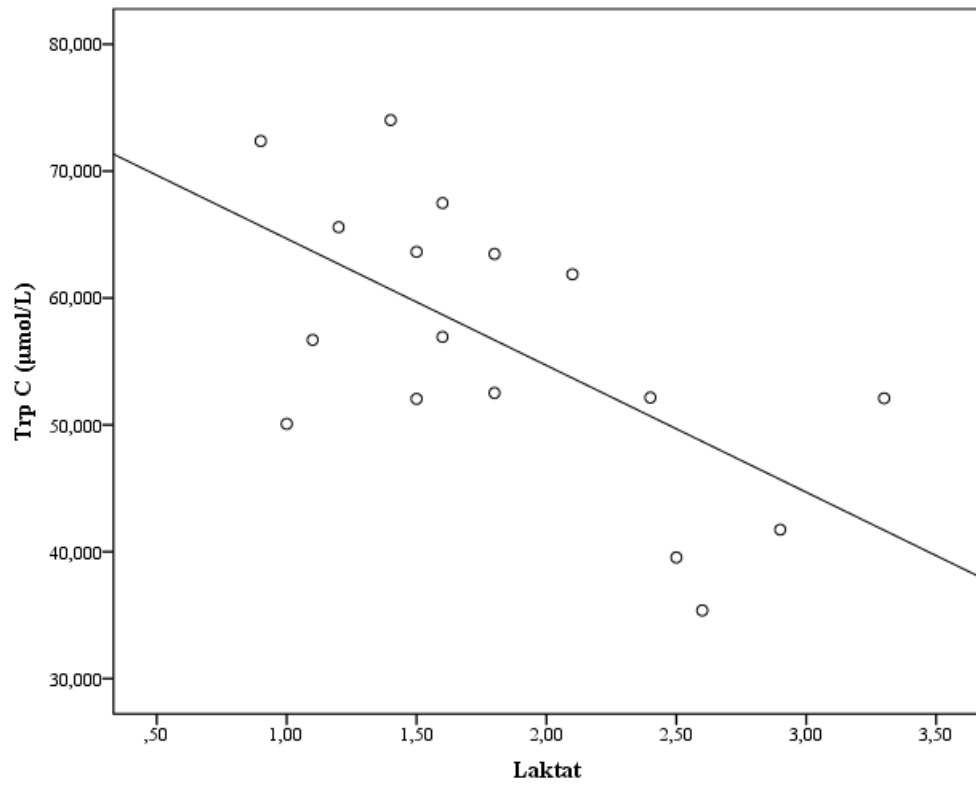


Şekil 4.16. Nstemi grubunda ck-mb ile Trp arasındaki korelasyon grafiği.

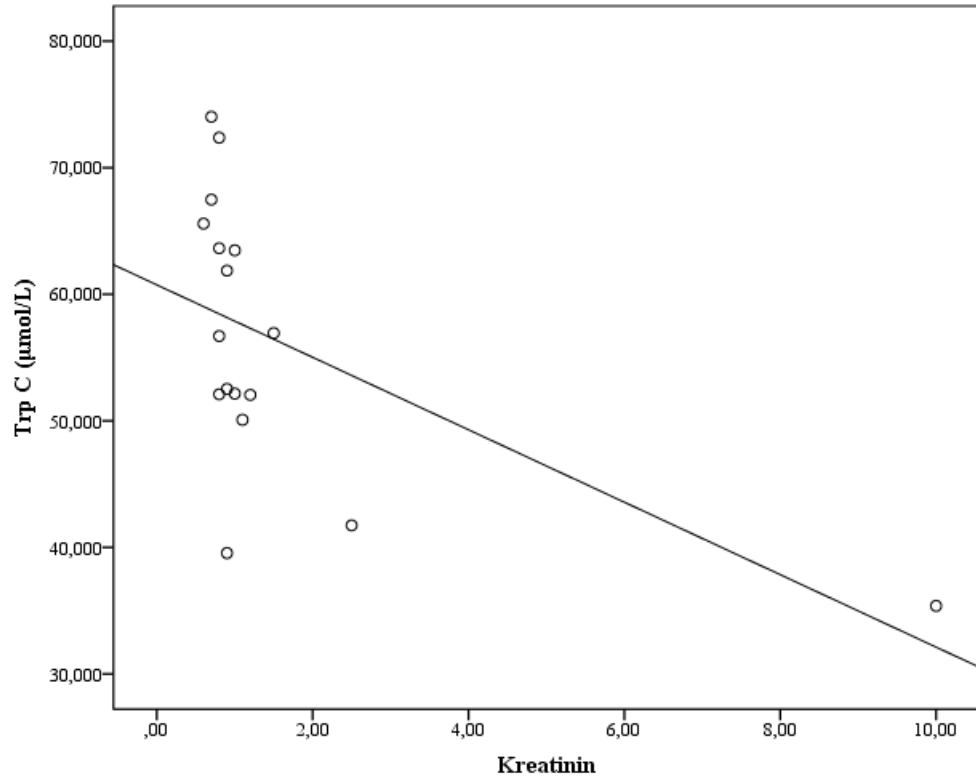




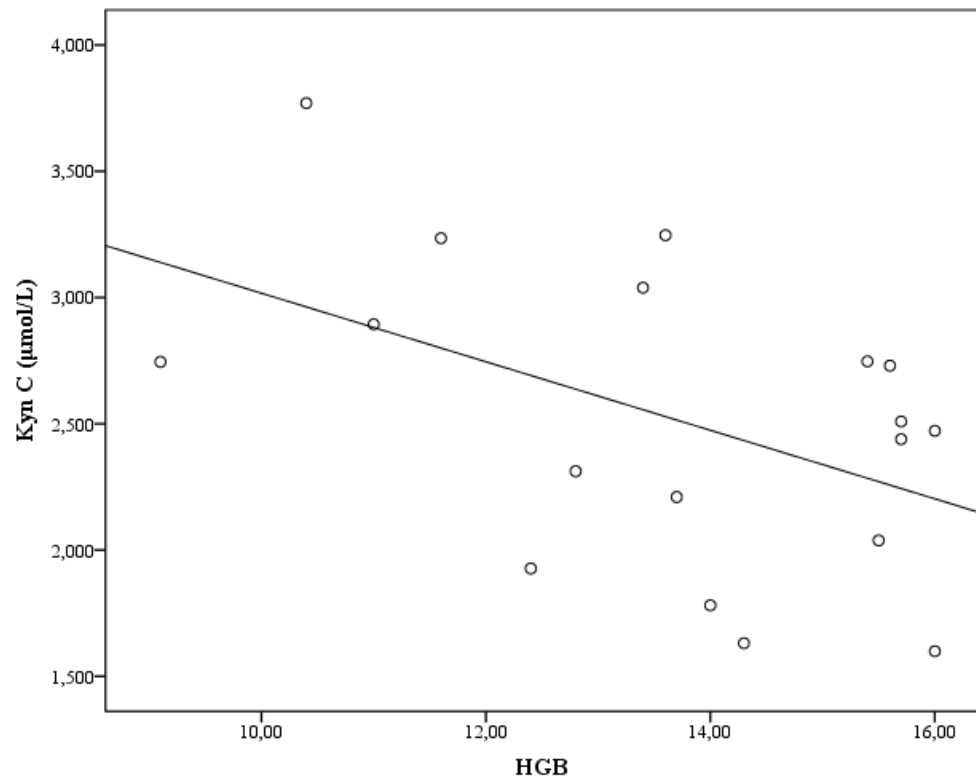
Şekil 4.17. Nstemi grubunda pro-bnp ile Trp arasındaki korelasyon grafiği.



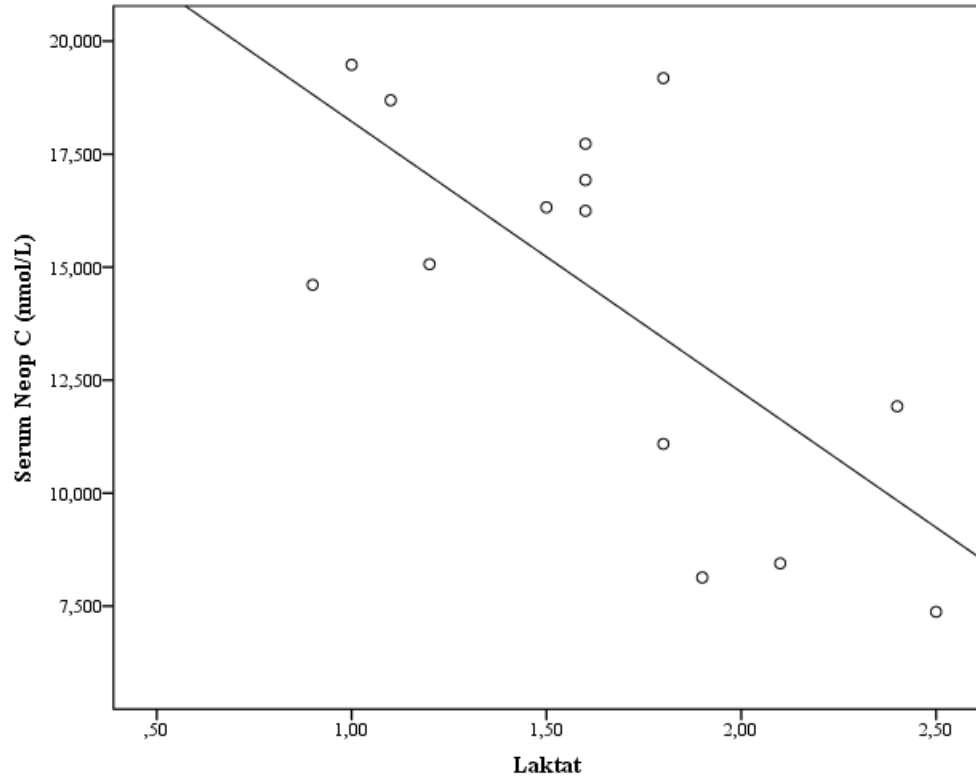
Şekil 4.18. Nstemi grubunda Laktat ile Trp arasındaki korelasyon grafiği.



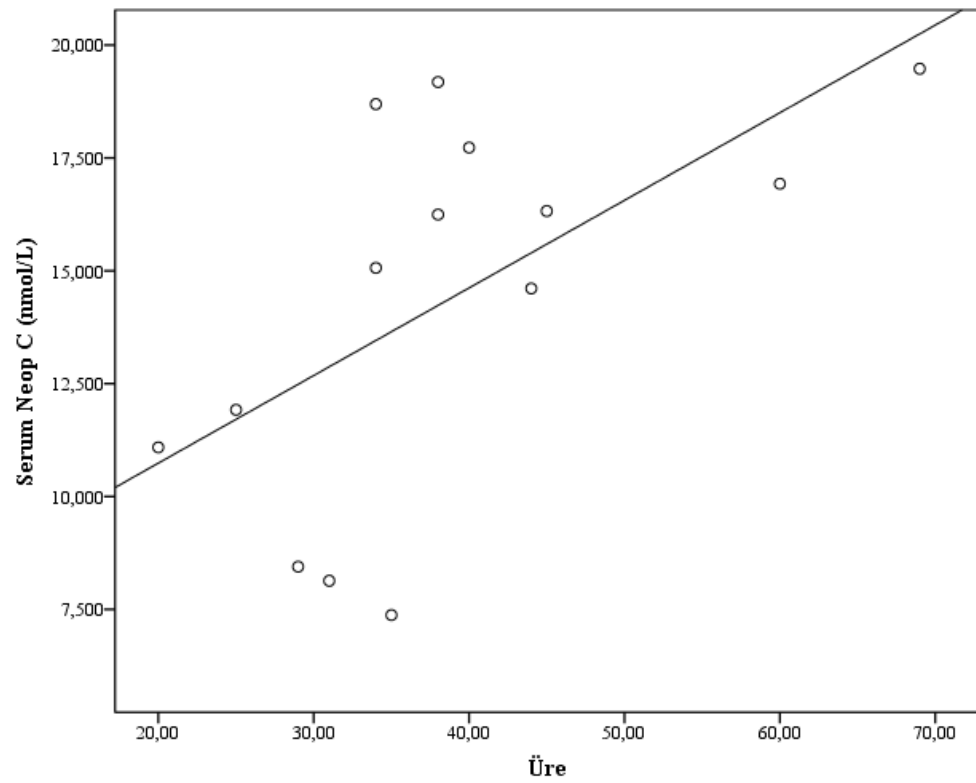
Şekil 4.19. Nstemi grubunda Kreatinin ile Trp arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 4.20. Nstemi grubunda HGB ile Kyn arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 4.21. Nstemi grubunda Laktat ile Serum Neopterin arasındaki korelasyon grafiği.



Şekil 4.22. Nstemi grubunda Üre ile Serum Neopterin arasındaki korelasyon grafiği.

## 5. TARTIŞMA

Akut koroner sendrom genel tanım olarak miyokardiyal iskeminin sebep olduğu bütün klinik tabloları ifade etmektedir. AKS ve iskemik inme Dünya Sağlık Örgütü'nün verilerine göre son 15 yıl içinde küresel olarak mortalite ve morbitide nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır ve kardiyovasküler hastalıklar içinde en ölümcül olanlarıdır.(12) Ateroskleroz ise bu her iki hastalığın ana patofizyolojik sorumlusudur. Dünyada yaş ortalamasının artması ile ateroskleroz süreci daha da uzamış ve daha çok bireyi etkilemiştir. Ateroskleroz damar duvarındaki uyumsuz bağışıklık tepkileri tarafından yönlendirilen arter duvarının kronik inflamatuvar bir hastalığıdır. Aterosklerotik plak içerisinde en başından beri bulunan makrofaj ve T lenfositlerin sayı ve aktiviteleri inflamasyonun artmasıyla artar. Bu süreçle birlikte, lipitten zengin köpük (foamy) hücrelerine dönüşüm hızlanır. Plak stabilitesi bozulur.(63) Neopterin ise makrofaj aktivasyonunun en spesifik belirteçlerinden biridir. Triptofan yıkımının kinürenin yolundaki hız sınırlayıcı basamağı katalize eden bir enzim olan indolamin 2,3-dioksijenaz (İDO), arter duvarı dahil olmak üzere çeşitli dokulardaki inflamasyon ile kuvvetle indüklenir (64). Artan kanıtlar, İDO'nun bağışıklık toleransını arttırdığı, inflamasyon sürecini azalttığını ve aşırı bağışıklık reaksiyonlarına karşı homeostatik bir mekanizma olarak işlev gördüğünü bilinmektedir.(3,6)

Hastalık seyrini ve tedavi etkinliğini kontrol etmek için stabil biyokimyasal markörler gereklidir. Bu bağlamda, örneğin, neopterin, bağışıklık aktivasyon durumu ve oksidatif stresin yararlı bir göstergesidir; ayrıca, neopterin kardiyovasküler risk için bir belirteç olarak ve aterosklerozda olası bir patojenik faktördür.(65) Kyn/Trp oranı ile belirlenen İDO enzimi kinürenin yoluyla immüno-regülasyonda aktif rol oynar ve hastalık sürecinde önemli bir metabolik kontrol noktasını temsil eder. Triptofan metabolizmasının normalleşmesi, kardiyovasküler hastalığı olan hastaların biyokimyasal sonuçlarını iyileştirmek için önemli bir hedefi temsil eder. Böylece 1-metil triptofan gibi İDO inhibitörleri ile tedaviler mantıklı olabilir ve düşünülebilir. Bununla birlikte, İDO, immüno-süpresif özellikleri ile iyi bilinir ve ilaçlarla inhibisyonu da olumsuz etkilere yol açabilir; bu yüzden kullanımında ayrıntılı değerlendirilme önemlidir.(66)

Akut Koroner Sendrom tanısı alan vakalarda, birçok çalışma yapılmış ve neopterin düzeyi araştırılmıştır. Schumacher ve arkadaşları, akut miyokard İnfarktüsü tanısı alan 21 hastada serum neopterin konsantrasyonlarının (13,7 nmol/L) kontrol grubuna kıyasla (6,8 nmol/L) anlamlı derecede arttığını belirlemişlerdir.(44) Sağlıklı gönüllüler, kardiyak olmayan göğüs ağrısı, ST-segment elevasyonlu miyokard İnfarktüsü, ST-segment olmayan elevasyonlu miyokard İnfarktüsü veya kararsız anginadan oluşan 600 denek üzerinde çalışılan başka bir çalışmada ise ortalama neopterin seviyesi ST segment yükselmeli miyokard İnfarktüsü (STEMİ) ( $11,5 \pm 3,2$  nmol/L), ST segment yükselme olmayan miyokard İnfarktüsü (NSTEMİ) ( $9,8 \pm 2,9$  nmol/L) ve kararsız angina hastalarındaki (USAP) ortalama serum neopterin düzeyleri ( $9,4 \pm 2,3$  nmol/L) , kalp dışı göğüs ağrısı hastalarında ( $7,4 \pm 1,9$  nmol/L) ve sağlıklı gönüllülerde ( $7,2 \pm 0,6$  nmol/L; tümü,  $p < 0,001$ ) olarak bulunmuştur.(67) Sunulan bu tez çalışmasında ise, 50 AKS tanısı konan hastanın neopterin düzeyi ortalaması 13,767 nmol/L olarak saptanmış, STEMİ grubunda  $13,4 \pm 4,9$  nmol/L ve NSTEMİ grubunda  $14,3 \pm 4,2$  nmol/L olduğu bulunmuştur; 20 kişiden oluşan kontrol grubunda serum neopterin ortalaması 7,7 nmol/L olarak ölçülmüştür. Tez katılımcılarında belirlenen serum neopterin düzeyleri, bu çalışmalara benzer bulunmuştur.

Serum neopterin konsantrasyonları ortanca değerleri hasta grubunda 13,66 nmol/L ve kontrol grubunda 6,99 nmol/L istatistiksel olarak anlamlı farklı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Hasta ve kontrol gruplarındaki kan neopterin düzeyleri arasındaki istatistiksel önemli fark, neopterin atılım düzeylerine de yansımıştır. İdrar neopterin konsantrasyonları ortalaması hasta grubunda  $220 \pm 62$   $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin (ortanca = 219  $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin) ve kontrol grubunda  $147 \pm 29$   $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin (ortanca=146  $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). Akut koroner sendrom hastalarında, hem serum hem de idrar neopterin düzeylerinin kontrol grubuna göre yüksek olması ve CRP değerleri ile bunun pozitif ilişkili olması, T hücre aracılı bir immün yanıtı işaret etmektedir. Diğer taraftan, neopterin, guanin trifosfattan biopterin biyosentezinde ilk ara basamak olan, dihidroneopterin trifosfatın degranülasyonundan oluşmaktadır. Biopterin, nörotransmitter sentezinde gerekli olan tirozin hidroksilaz enziminin doğal bir

kofaktörüdür. Tetrahidrobiopterin fenilalanin, tirozin ve triptofanın enzimatik hidroksilasyonunun kofaktörü olup, lenfosit aktivasyonunun kostimulatörü olarak da bilinmektedir. Tez çalışma gruplarındaki istatistiksel neopterin kan ve eliminasyon düzeylerindeki anlamlı farklılığa, biyopterin atılımı da eşlik etmiştir. İdrar neopterin konsantrasyonları ortalaması hasta grubunda  $246 \pm 75$   $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin (ortanca =  $230$   $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin) ve kontrol grubunda  $137 \pm 37$   $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin (ortanca= $140$   $\mu\text{mol/mol}$  kreatinin) istatistiksel olarak anlamlı yüksek bulunmuştur ( $p < 0,05$ ).

Geisler ve arkadaşlarının 100 sağlıklı donörle yaptıkları çalışmada, normal değerler elde etmek için ardışık olarak neopterin, kinürenin ve triptofan serum konsantrasyonları araştırılmıştır. Katılımcıların ortalama yaşı  $49 \pm 11,4$  yıl olan, %18'i 60 yaşından büyük katılımcıların olduğu bu çalışmada, iki cinsiyet de çalışmaya dahil edilmiştir. Sonuç olarak, ölçülen neopterin konsantrasyonları  $5,9 \pm 1,6$  nmol/L saptanmıştır. HPLC ile belirlenen ortalama kinürenin ve triptofan konsantrasyonları sırasıyla  $1,78 \pm 0,42$   $\mu\text{mol/L}$  ve  $67,4 \pm 10,2$   $\mu\text{mol/L}$  olarak bildirilmiştir. İDO aktivitesini belirlemek için kullanılan Kyn/Trp  $26,7 \pm 6,2$   $\mu\text{mol/mmol}$  olarak bulunmuştur.(68) Sunulan bu tez çalışmasında ise, ortalama yaşı  $54 \pm 13,8$  olan her iki cinsiyetten 20 katılımcı kontrol grubuna dahil edilmiştir. Kontrol grubunun ortalama serum neopterin konsantrasyonu  $7,7 \pm 2,5$  nmol/L olarak bulunmuştur. Ortalama kinürenin ve triptofan konsantrasyonları sırasıyla  $1,79 \pm 0,27$   $\mu\text{mol/L}$  ve  $56,5 \pm 10,4$   $\mu\text{mol/L}$  olarak belirlenmiştir. İDO aktivitesini belirlemek için kullanılan kinüreninin triptofana oranı  $30,8 \pm 5,1$   $\mu\text{mol/mmol}$  olarak belirlenmiştir ve bu ortalama Geisler ve arkadaşlarının yaptığı çalışma sonuçları ile benzerdir.

Sulo ve arkadaşlarının 2013 yılında yaptıkları bir çalışmada, 1.112 erkek ve 1.631 kadın hasta AKS gelişene kadar ya da takip süresi bitene kadar izlemişlerdir; bu katılımcılardaki kan neopterin ve İDO seviyelerinin, daha önce koroner kalp hastalığı olmayan yaşlı erişkin popülasyonda, AKS gelişimini ön gördüğünü raporlamışlardır.(1)

2015 yılında Suudi popülasyonunda yapılan bir çalışmada ise, koroner arter hastalığı doğrulanmış 100 hasta, 100 sağlıklı kontrol bireyleri ile karşılaştırılmıştır.

Bu 100 hastadan 50'sine yakın zamanda tanı konmuştur ve diğer 50'si ise girişimsel işlem yapılmış hastalardan seçilmiştir. Kontrol grubuna göre, yakın zamanda tanı alan hastalarda neopterin düzeyi %150 oranında artmışken, girişimsel işlem yapılan 50 hastada artış oranının %513 olduğu bildirilmiştir. CRP seviyesi istatistiksel olarak her iki grupta da istatistiksel olarak anlamlı arttığı raporlanmıştır; sırasıyla %357 ve %341;  $p < 0,01$ ).(69)

Hordaland Sağlık Çalışmasında neopterin, Kyn/Trp oranı ve CRP dahil inflamasyon ve kinürenin yolunda etkili 10 biyomarkör değerlendirilmiştir. Bu markörler genel popülasyon örneğinde tüm nedenlere ve nedenlere özgü mortalitenin potansiyel belirleyicileri olarak değerlendirilmiştir. 7.015 katılımcı 14 yıl boyunca takip edilmiş ve bunlardan 1.496 tanesi takip sürecinde vefat nedeniyle kaybedilmiştir. Hordaland Sağlık Çalışmasında, interferon gama aracılı inflamatuvar belirteçlerden neopterin ile İDO'nun ve ek olarak CRP'nin tüm sebeplerle ve sebep spesifik mortaliteleri geniş toplum temelli nüfusla ilişkilendirilmiştir. Özellikle interferon gama aracılı inflamasyon ve kinürenin yolunun aktivasyonu kanser ve diğer ölüm sebeplerinden daha fazla kardiyovasküler sistemin mortalitesiyle ilişkili olarak durmaktadır. Bu da muhtelen sistemik inflamasyon ve bağışıklık sistemi aktivasyonunun kardiyovasküler sistem hastalıkları gelişimindeki önemli rolünü vurgulamaktadır.(70)

2013 yılında yapılan bir çalışmada, toplam 3.224 hastaya (ortalama yaş 62 yıl, %69 erkek) elektif koroner anjiyografi öncesinde idrar ve kan örnekleme yapılmış ve sonrasında ortalama 55 ay takip edilmiştir. Toplamda hastaların %8,4 major kardiyak olay yaşamış, %7,8 akut miyokard infarktüsü geçirmiş %7,6 ölmüştür. Sonuç olarak, şüpheli stabil koroner arter hastalığı nedeniyle koroner anjiyografiye yönlendirilen hastalarda, idrar kinüreninin triptofana oranı akut miyokard infarktüsü, major kardiyak olay ve mortalitenin klasik risk faktörleri tarafından elde edilen değerlerin üstünde ve üzerinde küçük bir artımlı prognostik değeri olan güçlü bir öngördürücüsü olarak bulunmuştur.(71)

Amerika'da yapılan başka bir çalışmada, neopterin düzeylerinin kalp yetmezliğinden hastaneye yatışın bağımsız bir ön-gördürücüsü olduğu bulunmuştur.

Neopterin geleneksel biyobelirteçler olan CRP ve beyin natriüretik protein (BNP) ile birlikte risk tahminini arttırmak için kullanılabilir.(72) Bu tez çalışmasında neopterin (13,767 nmol/L) ve pro-NBP değerleri (3.086 pg/mL) kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunmuş ve hasta grubun anjio sonrasında yapılan eko sonuçlarında saptanan e.f. değerleri (%47) kontrol grubuna göre düşük çıkmıştır. Bu sonuçlar neopterin pro-BNP ile birlikte kalp yetmezliğinden hastaneye yatış için yararlı bir ön gördürücü olabileceğini göstermektedir.

2014 yılında Türkiye’de yapılan bir çalışmada, anjiyografi yapılan 57 hasta değerlendirilmiş ve hastaların serum triptofan, kinürenin ve neopterin konsantrasyonları ölçülmüştür. Sonuç olarak, Kyn/Trp oranının CRP ve neopterin düzeyleri ile korele olduğu bulunmuştur. Bu veriler İDO aktivitesi ile inflamasyon ve bağışıklık aktivasyonu arasında yakın bir ilişki olduğunu desteklemektedir. Bu sonuçlar ve korelasyonlar kinürenin yolu, inflamasyon ve immün aktivasyonun koroner arter hastalığı gelişimindeki inflamasyon süreciyle alakalı olası bir ilişkiyi desteklediğini göstermektedir.(73) Bu tez çalışmasında Kyn/Trp ile yaş ve serum üre arasında pozitif korelasyon bulunmuştur. Bu sonuçlar, İDO değerinin yaş ve serum üre değeri ile korele olarak zamanla artabileceğini göstermektedir. Serum neopterin konsantrasyonu ile LDL kolesterol ve üre arasında pozitif korelasyon, laktat ve HGB ile arasında negatif korelasyon vardır ve sonuçlar neopterin aterosklerozla olan ilişkisini desteklemektedir.(74-76)

2015 yılında, Murr ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada, serum serbest triptofan ve neopterin konsantrasyonları KAH olan 1.196 hastada ölçülmüştür; sonuç olarak KAH hastalarında düşük serum triptofan değerlerinin bağışıklık aktivasyonu ile ilişkili olduğu bulunmuş ve yaşam beklentisinin azaldığını gösterdiği vurgulanmıştır.(77)

2018 yılında yapılan bir çalışmada neopterin hem vasküler inflamasyonu hem de aterosklerozu önlediğini ve aterosklerotik lezyonların ilerlemesini engellemek için indüklenebileceğini göstermişlerdir. Sonuç olarak neopterin, aterosklerotik kardiyovasküler hastalıklar için yeni bir terapötik hedef olarak kullanılabilir (78).



Kardiyovasküler hastalıklarda immünolojik süreçler tartışılmaktadır. Patolojilerdeki nedensel faktörü ve uygun tedaviyi bulmak için hastalarda immünolojik değişikliklerin erken ve duyarlı izlenmesi önemlidir. Bu bakımdan hücrel immün aktivasyon, biyolojik sıvılarda neopterin ölçülmesi ile kolay ve duyarlı olarak izlenebilir. GTP-hidrolaz I aktive olduğunda, çeşitli türlerdeki fibroblast veya endotelial hücreler gibi birçok hücrede tetrahidrobiopterin ve sadece kısıtlı miktarda neopterin türevleri oluşur. Artmış neopterin düzeyleri interferon gamanın, endojen oluşumunu gösterir ve neopterin düzeylerinin izlenmesi, hücre aracılıklı immün sistemin aktivasyon durumunun değerlendirilmesine olanak verir. Koroner hastalıklar dahil bazı akut olaylar ve fiziksel değişiklikler gibi stres yaratıcı faktörler ve çeşitli enfeksiyonlar, idrar ve serum gibi biyolojik sıvılarda neopterin ve/veya biopterin konsantrasyonlarında artışa neden olur. Biyogösterge olarak özellikle bu iki konjuge pteridin biyolojik olarak dayanıklıdır. Biyolojik sıvılarda neopterin düzeylerinin belirlenmesinin de, hastalık prognozunun kuvvetli bir belirteci olduğu bilinmektedir.(79)

Stabil olmayan tetrahidrobiopterin fenilalanin, tirozin ve triptofanın enzimatik hidrosilasyonunda kofaktör rolü oynar ve aynı zamanda, lenfosit aktivasyonunun kostimülatorüdür.(80) Tetrahidrobiopterin yolağının izlenmesinde önemli olan biopterin ise biyolojik olarak dayanıklıdır. Neopterin gibi biopterin de idrarda kolaylıkla belirlenebilir. Aynı zamanda, biopterin reaktif oksijen türevlerinin pteridin yolağına olası etkisini gösteren bir metabolittir. Sunulan tez çalışmasında, triptofanın hidrosilasyonunda önemli bir kofaktörü ve tetrahidrobiopterin yolağının dolaylı markörü olan biopterin (81,82) eliminasyonu, akut koroner sendromlu katılımcılarda yüksek bulunmuştur.

Kardiyomiopati veya kronik miyokarditli hastalarında belirlenen artmış neopterin konsantrasyonları, kardiyak fonksiyonel sınıflama ile ilintilidir. Koroner ya da karotid arter aterosklerozlu, akut ve kronik koroner sendromu olan hastalarda neopterin düzeyleri artmakta, koroner anjiyoplasti uygulanan hastalarda ise girişim sonrasında neopterin konsantrasyonları azalmaktadır. Aterosklerozda monosit aktivasyonun markörü olarak özellikle neopterin miyeloperoksidazdan daha yararlı olabileceği tartışılmaktadır.(79)

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

Biyogöstergeler birey ve popülasyon düzeyinde duyarlılığın ve olası etkilerin belirlenmesinde, neden-sonuç ve doz-yanıt ilişkilerinin tanımlanmasında, maruziyetlerin değerlendirilmesinde, tanı-tedavi ve izlemde sıklıkla kullanılır. İnterferon-gama, ateroskleroza ve kardiyovasküler hastalığın gelişimi ve ilerlemesinde merkezi bir oyuncu gibi görünmektedir. Antiinflamatuvar ve immünoşüpresif tedavi (örneğin steroid olmayan antiinflamatuvar ilaçlar veya statinler ile) diğer sonuçların yanı sıra IFN- $\gamma$ 'nın olumsuz etkilerinin yavaşlamasına da katkıda bulunabilir. Ancak, bu klasik tedavilerin yetersiz olduğu durumlarda alternatif olarak neopterin ve 1-metil triptofan gibi İDO inhibitörleri akılda bulundurulmalıdır.

İnflamasyon ve enfeksiyon sürecinde neopterinin aracı ve düzenleyici olarak potansiyel bir görevi bulunmaktadır. Bu özelliği nedeniyle belli biyolojik sıvılarda neopterin konsantrasyonunun saptanması, tanı, prognoz ve tedavi etkinliğinin izlenmesi, ayrıca belli faktörlere temasın erken döneminde belirlenmesinde önemlidir. Kinüreninin triptofana oranlanarak elde edilen İDO aktivitesinin immün değişkenlerle desteklenerek hücrel immünitenin düzenlenmesinde önemli bir gösterge olarak kullanılabileceği, dolaylı olarak bu tez çalışmasında da gösterilmiştir.

Kardiyovasküler hastalıklarda neopterin düzeyleri ve triptofan metabolizmasının değerlendirildiği birkaç çalışma bulunsa bile, akut koroner sendrom hastalarında neopterin ve kinürenin yolağının rutin biyokimyasal parametrelerle birlikte değerlendiren ayrıntılı bir araştırma bulunmamaktadır. Sunulan bu tez çalışmasında AKS hastalarında ölçülen parametrelerin beraber değerlendirilmesi, tanı ve prognoz sürecinde söz konusu değişkenlerin tanı ve izlemde kullanımının anlamlı olacağını düşündürmüştür.

Bu tez çalışmasındaki hasta sayısının istatistiksel olarak değerlendirme yapmak için yeterli olmasına karşılık örneklem uzayı olarak yeterli olmaması bir kısıtlılıktır.

Sunulan bu tez çalışması ile elde edilen veriler, kortoner olaylarda ve akut koroner sendrom hastalığında neopterin ve biyopterin gibi konjuge olmayan pteridinler ile triptofan ve kinürenin konsantrasyonlarının beraber değerlendirilebileceğini göstermiştir. Yapılacak sonraki çalışmalara yol gösterici olabilecek bir başlangıç araştırmasıdır ve katılımcı ölçeğinin genişletildiği ileri araştırmalara katkı sağlayacaktır.

## 7. KAYNAKLAR

1. Sulo G, Vollset SE, Nygard O, et al. Neopterin and kynurenine-tryptophan ratio as predictors of coronary events in older adults, the Hordaland Health Study. *Int. J. Cardiol.* 2013; 168: 1435-1440
2. K Sugioka, T Naruko, Y Matsumura, N Shirai et al. Neopterin and atherosclerotic plaque instability in coronary and carotid arteries. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17:1115-21.
3. Polyzos KA, Ketelhuth DF. The role of the kynurenine pathway of tryptophan metabolism in cardiovascular disease. An emerging field. *Hamostaseologie* 2015; 35: 128–136
4. Hoffmann G, Wirleitner B, Fuchs D. Potential role of immune system activation associated production of neopterin derivatives in humans. *Inflam. Res.* 2003; 52: 313-321.
5. Eisenhut M. Neopterin in diagnosis and monitoring of infectious diseases. *J Biomark.* 2013;2013:196432.
6. Soliman H, Mediavilla-Varela M, Indoleamine 2,3-dioxygenase: is it an immune suppressor? *Cancer J.* 2010;16:354-9.
7. Schrocksnadel K, Wirleitner B, Winkler C, Fuchs D. Monitoring tryptophan metabolism in chronic immune activation. *Clin. Chim. Acta.* 2006; 364 : 82-90.
8. King NJ, Thomas SR. Molecules in focus: Indoleamine 2,3-dioxygenase. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2007; 39: 2167–72.
9. Curti A, Trabanelli S, Salvestrini V, Baccarani M, Lemoli RM. The role of indoleamine 2,3-dioxygenase in the induction of immune tolerance: focus on hematology. *Blood*, 2009; 113: 2394-2401.
10. Fox KA, Goodman SG, Klein W, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J.* 2002;23:1177-89
11. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Simoons ML, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Circulation.* 2012;126:2020-35.
12. Dünya Sağlık Örgütü. The Top 10 Causes of Death. 2018. Erişim adresi:<http://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death/>. Erişim tarihi: 12.09.2018
13. Mozaffarian D, Benjamin E. J, et al. (2015). Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the american heart association. *Circulation*, 131, e29.
14. Onat, A. (2015) TEKHARF 2015 Yetişkinlerimizin Sağlığı ve Kronik Hastalıklara Tıbbın Yaklaşımına Öncülük, İstanbul: Logos Yayıncılık
15. P. L. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. *Circulation* 2001;104:365-372.

16. Libby P. Inflammatory mechanisms : the molecular basis of inflammation and disease. *Nutr Rev* 2007;65:140-6
17. Alizadeh Dehnavi R, de Ross A, Rabelink TJ, et al. Elevated CRP levels are associated with increased carotid atherosclerosis independent of visceral obesity. *Atherosclerosis* 2008;200:417-23.
18. Rizzo M, Corrado E, Coppola G et al. Markers of inflammation are strong predictors of subclinical and clinical atherosclerosis in women with hypertension. *Coron Artery Dis.* 2009 Jan;20:15-20.
19. Ross R. The pathogenesis of atherosclerosis an update. *N Engl J Med.* 1998;314:488-500.
20. Moreno PR, Falk E, Palacios IF et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation.* 1994;90:775-8.
21. Celermajer DS. Endothelial dysfunction : Does it matter? Is it reversible ? *Am Coll Cardiol* 1997;30:325-33
22. Hillis GS, Flapan AD Cell adhesion molecules in cardiovascular disease: a clinical perspective *Heart* 1998;79:429-431
23. Libby P Molecular bases of the acute coronary syndromes. *Circulation.* 1995;91:2844-50
24. Kültürsay H. The concept of high risk in coronary artery disease. *Anadolu Kardiyol Derg.* 2002;2:61-4
25. Kumar A, Cannon CP. Acute coronary syndromes: diagnosis and management, part I. *Mayo Clin Proc.* 2009;84:917-38
26. Tschoepe D, Roesen P, Eser J. et al. Large platelets circulate in an activated state in diabetes mellitus. *Semin Thromb Hemost.* 1991;17:433-38.
27. Yeh RW, Sidney S, Chandra M. et al. Population trends in the incidence and outcomes of acute myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2010;362:2155-65
28. Terkelsen CJ, Lassen JF, Nørgaard BL. et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J.* 2005;26:18-26.
29. Okamoto K, Takano M, Sakai S. et al. Elevated troponin T levels and lesion characteristics in non-ST-elevation acute coronary syndromes. *Circulation.* 2004;109:465-70
30. Macrae AR, Kavsak PA, Lustig V. et al. Assessing the requirement for the 6-hour interval between specimens in the American Heart Association Classification of Myocardial Infarction in Epidemiology and Clinical Research Studies. *Clin Chem.* 2006;52:812-8
31. Weber M, Bazzino O, Navarro Estrada JL. et al. Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome. *Am Heart J.* 2011;162:81-8

32. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J*. 2007;28:2525-38.
33. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ, et al. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE). *BMJ*. 2006 Nov 25;333(7578):1091
34. Kaul P, Fu Y, Chang WC. et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes. *J Am Coll Cardiol*. 2001;38:64-71.
35. Currie CJ, Poole CD, Conway P. Evaluation of the association between the first observation and the longitudinal change in C-reactive protein and all cause mortality. *Heart* 2008;94:457-62
36. Aronson D, Hammerman H, Suleiman M. Et al. Usefulness of changes in fasting glucose during hospitalization to predict long term mortality in patients with acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 2009;104:1013-17.
37. Sabatine MS, Morrow DA, Giugliano RP et al. Association of hemoglobin levels with clinical outcomes in acute coronary syndromes. *Circulation* 2005;111:2042-49
38. Antman EM, Cohen M, Bernink et al. The TIMI risk skor for unstable anjina-NonST evaluation MI: A method for prognostication and therapeutic decision making. *JAMA* 2000; 16;284:835-42.
39. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, et al; GRACE Investigators. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month postdischarge death in an international registry. *JAMA*. 2004;291:2727-33.
40. Murr C, Widner B, Wirleitner B, Fuchs D. Neopterin as a marker for immune system activation. *Current drug metabolism*. 2002;3(2):175-87. Epub 2002/05/11.
41. Kritsky, M. S; Telegina, T. A; Vechtomova, Y. L; Kolesnikov, M. P; Lyudnikova, T. A; Golub, O. A. Excited flavin and pterin coenzyme molecules in evolution. *Biochemistry. Biokhimiia*.2010;75: 1200–16
42. Wachter H, Fuchs D, Hausen A et al. Neopterin as a marker for activation of celluler immunity: immunological basis and clinical application. *Adv Clin Chem* 1989; 27: 81-20
43. Fuchs D, Weiss G, Reibnegger G, Wachter H. The role of neopterin as amonitor of cellular immune activation in transplantation, inflammatory, infectious and malignant disease. *Crit Rev Clin Lab Sci* 1992; 29:307-41.
44. Schumacher M, Halwachs G, Tatzber F, et al increased neopterin in patients with chronic and akut coronary sendromes, *Am.Coll.Cardiol*. 1997;30(3):703-7
45. Pacileo M, Crileo P, De Rosa S. Et al. The role of neopterin in cardiyovascular disease. *Monaldi Arch. Chest. Dis* 2007;68(2):68-73

46. Michalak Ł, Bulska M, Strząbała K, Szcześniak P. Neopterin as a marker of cellular immunological response. *Postepy Hig Med Dosw (Online)*. 2017; 71: 727- 736.
47. Duch DS, Bowers SW, Woolf JH, Nichol CA. Biopterin cofactor biosynthesis: GTP cyclohydrolase, neopterin and biopterin in tissues and body fluids of mammalian species. *Life Sci*. 1984;35:1895-901
48. Berdowska A, Zwirska-Korczala K. Neopterin measurement in clinical diagnosis. *J Clin Phar Ther* 26: 319-329, 2001.
49. Thony B, Auerbach G, Blau N. Tetrahydrobiopterin biosynthesis, regeneration and functions. *The Biochemical journal*. 2000;347 Pt 1:1-16. Epub 2000/03/23.
50. Baier-Bitterlich G, Fuchs D, Wachter H. Chronic immune stimulation, oxidative stress, and apoptosis in HIV infection. *Biochemical pharmacology*. 1997;53:755-63.
51. Fuchs D, Hausen A, Reibnegger G Neopterins in clinical medicine. *Lancet* 1988; 1:509-511.
52. Arat A. Neopterinin Klinik Önemi. *T Klin Tıp Bilimleri* 1993;13:224-30
53. Richard, D.M., Dawes, M.A., Mathias, C.W., Acheson, A., Hill-Kapturczak, N., Dougherty, D.M. L-Tryptophan: Basic Metabolic Functions, Behavioral Research and Therapeutic Indications. *International Journal of Tryptophan Research*, 2009;2:45-60.
54. Chen, Y. and Guillemin G.J. Kynurenine pathway in humans: disease and health states. *International Journal of Tryptophan Research*, 2009; 2: 1-19.
55. Mellor AL, Munn DH. Tryptophan catabolism and T-cell tolerance: immunosuppression by starvation? *Immunol Today*. 1999;20:469-73.
56. Della Chiesa M, Carlomagno S, Frumento G. et al The tryptophan catabolite L-kynurenine inhibits the surface expression of NKp46- and NKG2D-activating receptors and regulates NK-cell function. *Blood*. 2006;108:4118-25
57. Kema, I.P., Vries, E.G.E., Miskiet, F.A.J. Clinical chemistry of serotonin and metabolites. *Journal of Chromatography*, 2000;747: 33-48.
58. Yuasa HJ, Takubo M, Takahashi A. At all. Evolution of vertebrate indoleamine 2,3-dioxygenases. *Joutnal of Molecular Evoluation*. 2007;65:705-14.
59. Ball, H. J. Yuasa, H. J., Austin, C. J., Weiser, S. & Hunt, N. H. Indoleamine 2,3-dioxygenase-2; a new enzyme in the kynurenine pathway. *Int. J. Biochem. Cell Biol.* 2009; 41: 467–471
60. Ball H1, Sanchez-Perez A, Weiser S. Et all. Characterization of an indoleamine 2,3-dioxygenase-like protein found in humans and mice. *Gene* 2007;396:203-13
61. Daubener W, MacKenzie CR. IFN-gamma activated indoleamine 2,3-dioxygenase activity in human cells is an antiparasitic and an antibacterial effector mechanism. *Adv Exp Med Biol*. 1999;467:517–524.

62. Munn DH, Sharma MD, Baban B, et al. GCN2 kinase in T cells mediates proliferative arrest and anergy induction in response to indoleamine 2,3-dioxygenase. *Immunity*. 2005;22:633– 642.
63. Frostegård, Johan. "Immunity, atherosclerosis and cardiovascular disease." *BMC medicine* 2013; 11: 117.
64. Wirleitner, B., Rudzite, V., Neurauter, G., Murr, Et all. Immune activation and degradation of tryptophan in coronary heart disease. *European journal of clinical investigation* 2003;33: 550-554.
65. Avanzas, P, Kaski, J.C. Neopterin for risk assessment in angina pectoris. *Drug News Perspect* 2009;22: 215
66. Mangge,H.,Becker,K.,Fuchs,D et al. Antioxidants, inflammation and cardiovascular disease. *World journal of cardiology*, 2014; 6.6: 462.
67. Gurumurthy, P., Borra, S. K., Yeruva, R, et al. Estimation of serum neopterin in patients with acute coronary syndrome. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*, 2013: 21.4: 426-431.
68. Geisler, S, Mayersbach, P, Becker, K, et al. (2015). Serum tryptophan, kynurenine, phenylalanine, tyrosine and neopterin concentrations in 100 healthy blood donors. *Pteridines* 2015:26: 31-36
69. Firoz C, Jabir, N. R. Kamal, M. A. et al. Neopterin: An immune biomarker of coronary artery disease and its association with other CAD markers. *IUBMB life*, 2015; 67.6: 453-459.
70. Zuo, H., Ueland, P. M., Ulvik, A Att all Plasma biomarkers of inflammation, the kynurenine pathway, and risks of all-cause, cancer, and cardiovascular disease mortality: The Hordaland Health Study. *American journal of epidemiology*, 2015;183: 249-258.
71. Pedersen, E. R., Svingen, G. F. T., Schartum-Hansen, et all. Urinary excretion of kynurenine and tryptophan, cardiovascular events, and mortality after elective coronary angiography. *European heart journal*,2013;34:2689-2696.
72. Nazer, B., Ray, K. K., Sloan, S. Att All Prognostic utility of neopterin and risk of heart failure hospitalization after an acute coronary syndrome. *European heart journal*, 2011;32:1390-1397.
73. Ozkan, Y., Sukuroglu, M. K., Tulmac, M., Kisa, U., & Simsek, B. Relation of kynurenine/tryptophan with immune and inflammatory markers in coronary artery disease. *Clin Lab*, 2014; 60: 391-396.
74. Schroecksnadel K, Frick B, Winkler C, Fuchs D. Crucial role of interferon-gamma and stimulated macrophages in cardiovascular disease. *Curr Vasc Pharmacol* 2006; 4: 205-13.
75. Ray KK, Morrow DA, Sabatine MS, Shui A, Rifai N, Cannon CP et al. Long-term prognostic value of neopterin: a novel marker of monocyte activation in patients with acute coronary syndrome. *Circulation* 2007;115(24):3071-8.



76. Weiss G, Willeit J, Kiechl S, Fuchs D, Jarosch E, Oberhollenzer F et al. Increased concentrations of neopterin in carotid atherosclerosis. *Atherosclerosis* 1994;106(2):263-71
77. Murr, C, Grammer, TB, Kleber, ME, Meinitzer, A, et all. Low serum tryptophan predicts higher mortality in cardiovascular disease. *Eur, J Clin Invest.* 2015;45:247–254.
78. Shirai R, Sato K, Yamashita T, Yamaguchi M, Okano T, Watanabe-Kominato K, et al. Neopterin counters vascular inflammation and atherosclerosis. *J Am Heart Assoc* 2018;7:e007359.
79. Baydar T, Palabıyık S, Şahin G. Neopterin: Günümüzün Popüler Biyogöstergesi mi? *Turkiye Klinikleri J Med Sci.* 2009; 29(5):1280-1291.
80. Çaksen H, Üstünbaş HB, Çiftçi A. Neopterin ve Klinik Tanıdaki Önemi. *Turkiye Klinikleri J Pediatr.* 1998; 7(4):206-213.
81. Bendall, J. K., Douglas, G., McNeill, E., Channon, K. M. & Crabtree, M. J. Tetrahydrobiopterin in cardiovascular health and disease. *Antioxid. Redox Sign.* 2014; 20: 3040–3077.
82. Gürcü, S., Girgin, G., Yorulmaz, G. et al. Neopterin and biopterin levels and tryptophan degradation in patients with diabetes. *Sci Rep* 2020; 10, 17025.

## 8. EKLER

### EK-1 ETİK KURUL

#### KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

BAŞVURU BİLGİLERİ	Araştırmanın Başlığı	Neopterin Düzeylerinin ve Kintürenin Yolağının Akut Koroner Sendrom Hastalarında Değerlendirilmesi		
	Sorumlu Araştırmacı	Prof.Dr. Terken BAYDAR		
	Başvuru Tarihi	09.01.2017		
	Protokol No	13		
ARAŞTIRMANIN TÜRÜ	- Muayene, tetkik, tahlil ve tedavi işlemleri sırasında elde edilen kan, idrar, doku, radyolojik görüntü veya benzeri materyalle yapılacak araştırmalar			
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>
KARAR BİLGİLERİ	Oturum No: 2017/01	Karar No: 14	Tarih: 18.01.2017	
	Yukarıda başvuru bilgileri verilen araştırma dosyası; araştırmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve araştırmanın gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel yönden sakınca bulunmadığı toplantıya katılan üyelerin oy birliği ile <b>KABUL EDİLMİŞTİR.</b>			

KAHRAMANMARAŞ SÜTÇÜ İMAM ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ BİLİMSEL ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU	
BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI	

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Araştırma ile ilişki		Katılım		İmza
Başkan Prof. Dr. Meim KILINÇ	Tıbbi Biyokimya	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof. Dr. Sefa RESİM Üye	Uroloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	KATILMADI
Prof. Dr. Hafize ÖKSÜZ Üye	Anestezi ve Reanimasyon	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. B. Nuri AKKEÇECİ Üye	Fizyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Adem DOĞANER Üye	Biyostatistik ve Tıbbi Bilişim	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Murat BAYKARA Üye	Radyoloji	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Yrd. Doç. Dr. Ahmet Burak DOĞAN Üye	Çocuk Cerrahisi	KSÜ Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input checked="" type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
ŞERH (VARSA)							

## EK-2 ORJİNALLİK RAPORU

### Neopterin Düzeylerinin ve Kinürenin Yolağının Akut Koroner Sendrom Hastalarında Değerlendirilmesi

#### ORIGINALITY REPORT

<b>6%</b>	<b>5%</b>	<b>1%</b>	<b>3%</b>
SIMILARITY INDEX	INTERNET SOURCES	PUBLICATIONS	STUDENT PAPERS

#### PRIMARY SOURCES

<b>1</b>	Submitted to Marmara University Student Paper	<b>1%</b>
<b>2</b>	www.acilci.net Internet Source	<b>1%</b>
<b>3</b>	www.openaccess.hacettepe.edu.tr:8080 Internet Source	<b>1%</b>
<b>4</b>	nek.istanbul.edu.tr:4444 Internet Source	<b>&lt;1%</b>
<b>5</b>	www.odevsel.com Internet Source	<b>&lt;1%</b>
<b>6</b>	issuu.com Internet Source	<b>&lt;1%</b>
<b>7</b>	www.scribd.com Internet Source	<b>&lt;1%</b>
<b>8</b>	Submitted to Inonu University Student Paper	<b>&lt;1%</b>
<b>9</b>	Submitted to Bahcesehir University Student Paper	<b>&lt;1%</b>

## EK-3 DİJİTAL MAKBUZ



### Digital Receipt

This receipt acknowledges that Turnitin received your paper. Below you will find the receipt information regarding your submission.

The first page of your submissions is displayed below.

Submission author: İbrahim Kember  
Assignment title: Neopterin Düzeylerinin ve Kinürenin Yolağının Akut Koroner...  
Submission title: Neopterin Düzeylerinin ve Kinürenin Yolağının Akut Koroner...  
File name: K\_tez\_Turnitin.doc  
File size: 1,003.5K  
Page count: 69  
Word count: 11,817  
Character count: 78,281  
Submission date: 05-Aug-2021 04:21PM (UTC+0300)  
Submission ID: 1628041915

