



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

TR, Balıkesir University, Institute of Health Sciences



**AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA
TROPONİN İLE ADAMTS ARASINDAKİ İLİŞKİ**

YÜKSEK LİSANS TEZİ

KÜBRA MADEN

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 1090



BALIKESİR

2023

T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ

AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA
TROPONİN İLE ADAMST ARASINDAKİ İLİŞKİ
YÜKSEK LİSANS TEZİ

KÜBRA MADEN

TEZ DANIŞMANI
PROF. DR. ADNAN ADİL HİŞMİOĞULLARI

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı

Bilim Alan Kodu: 1090

Proje No: 2022/05-Balıkesir Üniversitesi BAP

BALIKESİR

2023



T.C.
BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ



TEZ KABUL VE ONAY

Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı Yüksek Lisans Programı
çerçevesinde Kübra MADEN tarafından yürütülmüş ve tamamlanmış olan

**“Akut Koroner Sendromlu Hastalarda
Troponin ile ADAMST Arasındaki İlişki”**

başlıklı tez çalışması,
Balıkesir Üniversitesi Lisansüstü Eğitim-Öğretim ve Sınav Yönetmeliğinin
ilgili maddeleri uyarınca aşağıdaki jüri tarafından
YÜKSEK LİSANS TEZİ
olarak kabul edilmiştir.

Tez Savunma Tarihi: 20/04 / 2023

TEZ SINAV JÜRİSİ

Prof. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI
Balıkesir Üniversitesi
(Başkan)

Prof. Dr. Ali AKBAŞ
Balıkesir Üniversitesi
Üye

Prof. Dr. Tevhide SEL
Ankara Üniversitesi
Üye

Yukarıdaki Yüksek Lisans Tezi,
sınav jüri üyeleri tarafından imzalanarak 04 /05/2023 tarihinde teslim
edilmiştir.

Prof. Dr. Ziya İLHAN
Enstitü Müdürü

BEYAN

Balıkesir Üniversitesi Sağlık Bilimleri Enstitüsü
Tez Yazım Kurallarına uygun olarak hazırladığım bu tez çalışmada;

- Tez içinde sunduğum verileri, bilgileri ve dökümanları akademik ve etik kurallar çerçevesinde elde ettiğimi,
- Tüm bilgi, belge, değerlendirme ve sonuçları bilimsel etik ve ahlak kurallarına uygun olarak sunduğumu,
- Tez çalışmada yararlandığım eserlerin tümüne uygun atıfta bulunarak kaynak gösterdiğimi,
- Kullanılan verilerde ve ortaya çıkan sonuçlarda herhangi bir değişiklik yapmadığımı,
- Bu tezde sunduğum çalışmanın özgün olduğunu bildirir, aksi bir durumda aleyhime doğabilecek tüm hak kayıpları kabullendiğimi **beyan ederim.**

20/04/2023

İmza

Kübra MADEN

İTHAF

Bana Her Zaman Destek Olan Aileme İthaf Ediyorum.

TEŐEKKÜR

Tez çalıőmamın araştırılması ve yürütölmesi esnasında, zamanını ve bilgilerini benimle paylaşan kıymetli danıőman hocam sayın **Prof. Dr. Adnan Adil HİŐMİÖĞULLARI** baőta olmak üzere; bana bilimsel katkılarını esirgemeyen sayın **Prof. Dr. Ali AKBAŞ, Doç. Dr. Özgür BAYKAN, Dr. Öğr. Üyesi Saliha UYSAL, Dr. Öğr. Üyesi Hasan Basri ÇETİNKAYA, Asistan Dr. Zeynep DENİZ, Asistan Dr. Tuğin MUTLU**'ya ve çalıőmam sırasında desteğini esirgemeyip, bana ilham ve motivasyon olan canım arkadaşlarıma ve aileme sonsuz teőekkürlerimi sunarım.

İÇİNDEKİLER

Sayfa No

İÇİNDEKİLER.....	i
ÖZET.....	iii
ABSTRACT	iv
SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ.....	v
ŞEKİLLER DİZİNİ	vii
TABLolar DİZİNİ	viii
1. GİRİŞ.....	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Koroner Arter Hastalığı ve Akut Koroner Sendrom.....	3
2.1.1. Akut Koroner Sendrom Sınıflandırması	3
2.1.2. Epidemiyolojisi.....	5
2.1.3. Damar Yapısı.....	6
2.1.4. Damar Hasarı	7
2.1.4.2. Ateroskleroz Epidemiyolojisi.....	7
2.1.4.3. Risk Faktörleri.....	8
2.2. Ekstraselüler Matriks	9
2.2.1. Ekstraselüler Matriks Yapısı.....	9
2.2.2. Ekstraselüler Matriks ve Koroner Arter Hastalığı	9
2.3. Troponinler	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.0
2.3.1. Troponin Çeşitleri	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.0
2.4. ADAMTS Protein Ailesi	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.1
2.4.1. Sınıflandırma.....	Hata! Yer işareti tanımlanmamış.1
2.4.1.1. Anti-Anjiyogenik ADAMTS: ADAMTS1 ve ADAMTS8.....	13
2.4.1.2. ADAMTS1 ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi.....	14
2.4.1.3. Agrekanazlar: ADAMTS1,4,5,8,9,15,16, ve 18.....	15
2.4.1.4. ADAMTS4 ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi.....	16
2.4.1.5. ADAMTS9 ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi.....	16
2.4.1.6. Prokolajen N-Proteinazlar : ADAMTS2,3, ve 14.....	16
2.4.1.7. COMP-ADAMTS: ADAMTS7/12.....	17
2.4.1.8. GON-ADAMTS: ADAMTS9/20.....	17
2.4.1.9. ADAMTS13.....	17

2.4.1.10. Orphan ADAMTS'ler: ADAMTS6,10,17 ve 19.....	17
2.4.2. ADAMTS Proteinlerin Yapısı	17
2.4.3. ADAMTS'lerin Substratları	18
2.4.4. ADAMTS'lerin Sentezlendiği Dokular.....	19
2.5. Ölçüm Yöntemleri.....	20
2.5.1. ELISA.....	20
3. GEREÇ VE YÖNTEM	22
3.1. Denek Seçimi.....	22
3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri.....	22
3.1.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri.....	22
3.1.3. Kan Örneklerinin Toplanması.....	23
3.1.4. Kan Analizlerinin Yapılması	24
3.1.5. ADAMTS Proteinlerin Ölçümü.....	24
3.1.6. ELISA Sonuçlarının İstatistiksel Analizlerinin Yapılması.....	26
4. BULGULAR.....	27
4.1. Grupların Cinsiyet ve Yaşa Göre Dağılımı	27
4.2. ADAMTS ve Troponinlerin Kontrol ve Hasta Grupları ile Karşılaştırılması.....	28
5. TARTIŞMA	29
6. SONUÇ VE ÖNERİLER	33
KAYNAKLAR.....	34
ÖZGEÇMİŞ	40
EKLER.....	41
EK-1. Bilgilendirilmiş Hasta Gönüllü Formu	41
EK-2. Bilgilendirilmiş Sağlıklı Gönüllü Olur Formu	43
EK-3. Etik Kurul Onay Belgesi.....	45

ÖZET

AKUT KORONER SENDROMLU HASTALARDA

TROPONİN İLE ADAMST ARASINDAKİ İLİŞKİ

Koronar Arter Hastalığı (KAH), kalp hastalıkları arasında en sık gözlenendir. Dünya genelinde, kadınlarda ve erkeklerde başlıca ölüm nedenidir. Akut Koroner Sendrom (AKS), koroner arter akımının ani düşüşü ile birlikte miyokardın yetersiz perfüzyonu sonucu miyokard infarktüsüne (MI) neden olan bir dizi klinik tablodur. Kardiyak troponinlerin, kalp kası hasarında duyarlı ve özgün belirteçler olarak kullanıldığı bilinmektedir. Bu çalışmanın amacı; AKS'li hastalarda troponin ile ADAMTS arasındaki ilişkiyi araştırmaktır.

Çalışmamız, deney grubunda 25 yaş üstü AKS tanısı almış 14 kadın ve 30 erkek, deney grubunda ise 19 sağlıklı kadın ve 26 sağlıklı erkeğin katılımları ile gerçekleştirildi. AKS tanılı hastalardan alınan kan örneklerinde, serumda troponin yüksekliği ile tespit edildi. Hasta ve kontrol gruplarının antropometrik ölçümleri yapıldı ve alınan kan örneklerinden serumları ayrıldı. Daha sonra ELISA yöntemi ile ADAMTS4 ve ADAMTS9 parametreleri çalışılarak gerçekleştirildi.

Troponin seviyeleri açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı fark görülürken ($p<0,001$); aynı şekilde ADAMTS4 proteinlerinde de hasta grubu kontrol grubundan anlamlı olarak yüksek bulunmuştur ($p<0,001$). ADAMTS9 değerleri açısından ise iki grup arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ($p=0,519$).

Sonuç olarak ADAMTS4 proteini için de troponin düzeylerinde olduğu gibi hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir fark oluşturması, ADAMTS4'ün de AKS'de biyobelirteç olarak kullanılma potansiyeline sahip olduğunu göstermiştir. Buna karşın ADAMTS9'un rolü için daha ayrıntılı çalışmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Troponin, AKS, ADAMTS.

ABSTRACT

THE RELATIONSHIP BETWEEN TROPONINE AND ADAMTS

IN PATIENTS WITH ACUTE CORONARY SYNDROME

Coronary Artery Disease (CAD) is the most common heart disease. Acute Coronary Syndrome (ACS) is a series of clinical conditions that cause myocardial infarction (MI) as a result of insufficient perfusion of the myocardium with sudden decrease in coronary artery flow. It is known that cardiac troponins are used as sensitive and specific markers in cardiac muscle damage. The aim of this study; to investigate the relationship between Troponin and ADAMTS in patients with Acute Coronary Syndrome.

Our study was carried out with the participation of 14 women and 30 men diagnosed with ACS over the age of 25 in the experimental group, and 19 healthy women and 26 healthy men in the experimental group. Patients with ACS were detected with high troponin in serum in their blood samples. Antopometric measurements of the patient and control groups were performed and their serums were separated from the blood samples. Then, ADAMTS4 and ADAMTS9 were studied by Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay (ELISA) method.

There was a significant difference between the patient and control groups in terms of troponin levels ($p < 0.001$); Likewise, ADAMTS4 proteins were found to be significantly higher in the patient group than the control group ($p < 0.001$). There was no significant difference between the two groups in terms of ADAMTS9 values ($p = 0.519$).

As a result, it was seen that ADAMTS4, like troponin levels, created a significant difference between the patient and control group, and ADAMTS4 has the potential to be used as a marker in ACS. However, more detailed studies are needed for the role of ADAMTS9.

Keywords: *Troponine, ACS, ADAMTS.*

SİMGE VE KISALTMALAR DİZİNİ

WHO	: Dünya Sağlık Örgütü
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü
AKS	: Akut Koroner Sendrom
KAH	: Koroner Arter Hastalığı
KAV	: Kardiyovasküler
MI	: Miyokard İnfarktüsü
USAP	: Stabil Olmayan Anjina Pektoris
cTn	: Kardiyak Troponin
AHA/ACC	: Amerikan Kalp Derneği
TEKHARF	: Türk Erişkinlerindeki Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
ESC	: Endoskopik Sinüs Cerrahisi
ECM	: Ekstraselüler Matriks
ADAM	: A Disintegrin Metalloproteinaz
TÜİK	: Türkiye İstatistik Kurumu
TSP	: Trombospondin
ADAMTS	: Trombospondin Motifli Matriks Metalloproteinaz
GAG	: Glikozaminoglikan
HDL	: Yüksek Yoğunklu Lipoprotein
CRP	: C-Reaktif Protein
DM	: Diabetes mellitus
HT	: Hipertansiyon
MMP	: Matriks Metalloproteinaz
GON	: Gonadal Organ Gelişimi
vWFPCP	: von Willebrand Faktörü
COMP	: Kıkırdak Oligomerik Matriks Proteinler

VEGF	: Vasküler Endotelyal Büyüme Faktörü
TTP	: Trombotik Trombositopenik Purpura
HUVEC	: İnsan Vasküler Endotelyal Hücre
EDS	: Ehlers-Danlos Sendrom
OA	: Osteoartrit
KBY	: Kronik Böbrek Yetmezliği
AMI	: Akut Miyokard İnfarktüsü

ŞEKİLLER DİZİNİ

Sayfa No

Şekil 2.1. Akut Koroner Sendrom Sınıflandırması.....	4
Şekil 2.2. Koroner Arter Damar Yapısı	6
Şekil 2.3. Koroner Arterlerde Damar Hasarı	6
Şekil 2.4. Ateroskleroz Aşamaları	7
Şekil 2.5. Ekstraselüler Matriks Yapısı	9
Şekil 2.6. Troponin Yapısı.....	10
Şekil 2.7. ADAMTS Proteini Oluşumu.....	12
Şekil 2.8. ADAMTS Ailesi ve Sınıflandırılması.....	12
Şekil 2.9. ADAMTS Proteinlerinin Sınıflandırılmasının Şematik Hali.....	13
Şekil 2.10. ADAMTS1 Proteinin Üç Boyutlu Yapısı	14
Şekil 2.11. Agrekan ve Versikanın ADAMTS1 Tarafından Parçalanması	15
Şekil 2.12. ADAMTS proteinlerin domain yapısı, TSP-1 etki, oval şekil ile vurgulanması	18
Şekil 2.13. ELISA Testi.....	21

TABLULAR DİZİNİ

Sayfa No

Tablo 2.1. Ateroskleroz Risk Faktörleri.....	8
Tablo 2.2. ADAMTS Üyelerinin Alternatif Adları, Kromozom Lokalizasyonları ve Bilinen Substratları.....	19
Tablo 2.3. ADAMTS Sentezledikleri Dokular.....	20
Tablo 4.1. Hasta ve Kontrol Gruplarının Yaş ve Cinsiyet Bakımından Kıyaslaması	27
Tablo 4.2. Hasta ve Kontrol Gruplarının Protein Türleri Bakımından Kıyaslaması.	28

1. GİRİŞ

Gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerde prevalansı artan koroner arter hastalığı (KAH), Dünya genelinde önde gelen morbidite ve mortalite nedenlerinden biri olmaya devam etmektedir. Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık olarak 16 milyon kişinin koroner arter hastalığına sahip olduğu ve bunların çoğunda hiçbir semptom görülmediği bilinmektedir.

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) istatistiklerine göre; 2007 yılında Dünyadaki ölümlerin %33,7'si KAH'tan dolayı meydana gelmiştir (World Heart Organization, 2014).

KAH'ın mortalite nedenlerinin başında geldiği bilinmektedir ve Akut Koroner Sendrom (AKS) bu mortaliteye sahip hastalıklardan biridir. AKS, koroner arterlerin tıkanması veya kan akımının azalmasıyla meydana gelen klinik tablolardır. Bu hastalık, şiddetli göğüs ağrısına neden olmaktadır ve genelde acil servislere bu ağrı sebebiyle başvuran bireylerin çoğu, AKS tanısı almaktadır. Ülkemizde de Dünyada olduğu gibi kalp hastalıklarının en sık görülenlerinden biridir. AKS yönteminde son dönemlerde önemli adımlar atılmıştır ve yeni tedavi yöntemleri ile mortalitede ciddi oranda azalma görülmektedir (American Heart Association, 2010;Hynes ve ark. 2012).

Troponinler, kalp krizi geçirme durumunu belirlemede kullanılan ve kalp kası kasılmasının düzenlenmesinde görev alan yapısal protein grubudur. Kardiyak troponinler, kalp kası hasarında özgül ve duyarlı birer biyobelirteç olarak kullanılırlar (American Heart Association, 2010). Troponin, AKS hastalığının teşhisinde kullanılan biyokimyasal bir parametredir (World Heart Organization, 2014). Troponinler, 2000 yılında Avrupa Kardiyoloji Derneği/Amerikan Kardiyoloji Derneği (ESC/ACC) tarafından akut miyokard infarktüsü (MI) tanısında biyobelirteç olarak kabul edilmişlerdir.

Temeli 1800'lü yıllara dayanan ve yılan zehri çalışmaları sayesinde keşfedilen ADAMTS gen ailesi ise 1962 yılında metalloproteinaz-1 (MMP-1)'in kollajenaz olarak tanımlanmasıyla önem kazanmaya başlamıştır. 1995 senesinde ilk olarak ADAM grubu bulunmuştur. Sene 1997'ye geldiğinde de bu gruba trombospondinin eklenmesiyle ADAM-TS (A Disintegrin-like and Metalloproteinase with Trombospondin type-1 motif) keşfedilmiştir.

ADAMTS, günümüzde 19 adet bulunan bir gruptur ve Japon araştırmacılar tarafından yapılan bir çalışmada kolon kanserinde inflamasyon ilişkili gen olarak bulunduğu sonucuna ulaşılmıştır.

ADAMTS grubu, memelilerde ve omurgasızlarda bulunabilir. Ekstraselüler matriksten (ECM) salınan bu enzimler, matrisin oluşumu ve parçalanmasında, pıhtılaşmada ve birçok hastalıkta etkileri bulunmaktadır. Yapılan çalışmalarda, kanser patogenezinde ve kas-iskelet hastalıklarında da etkilerinin olduğu görülmüştür.

ADAM grubu hücre içinde salgılanırken, ADAMTS ECM'de salınmaktadır. ADAMTS proteazlarının versikan, brevikan ve agrekanı parçaladığı bilinmektedir. Yapılan çalışmalar ile koagülasyon, artrit, inflamasyon ve bağ doku organizasyonu gibi birçok önemli role sahip olduğu bulunmuştur (Wolfsberg ve ark., 1995; Kuno ve ark., 1997). AKS tanılı hastalarda ölçülen troponin düzeylerinin de ADAMTS ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür.

Bu çalışmada; AKS tanılı hastalarda ölçülen troponin düzeylerinin ADAMTS proteinleri ile olan ilişkisine bakılması amaçlanmıştır. Diğer çalışmalardan farklı olarak primer olarak ülkemizdeki durumun belirlenmesi ve hastalık ile ADAMTS arasındaki ilişki incelenerek çözüm olup olmayacağına değerlendirilecektir.

2. GENEL BİLGİLER

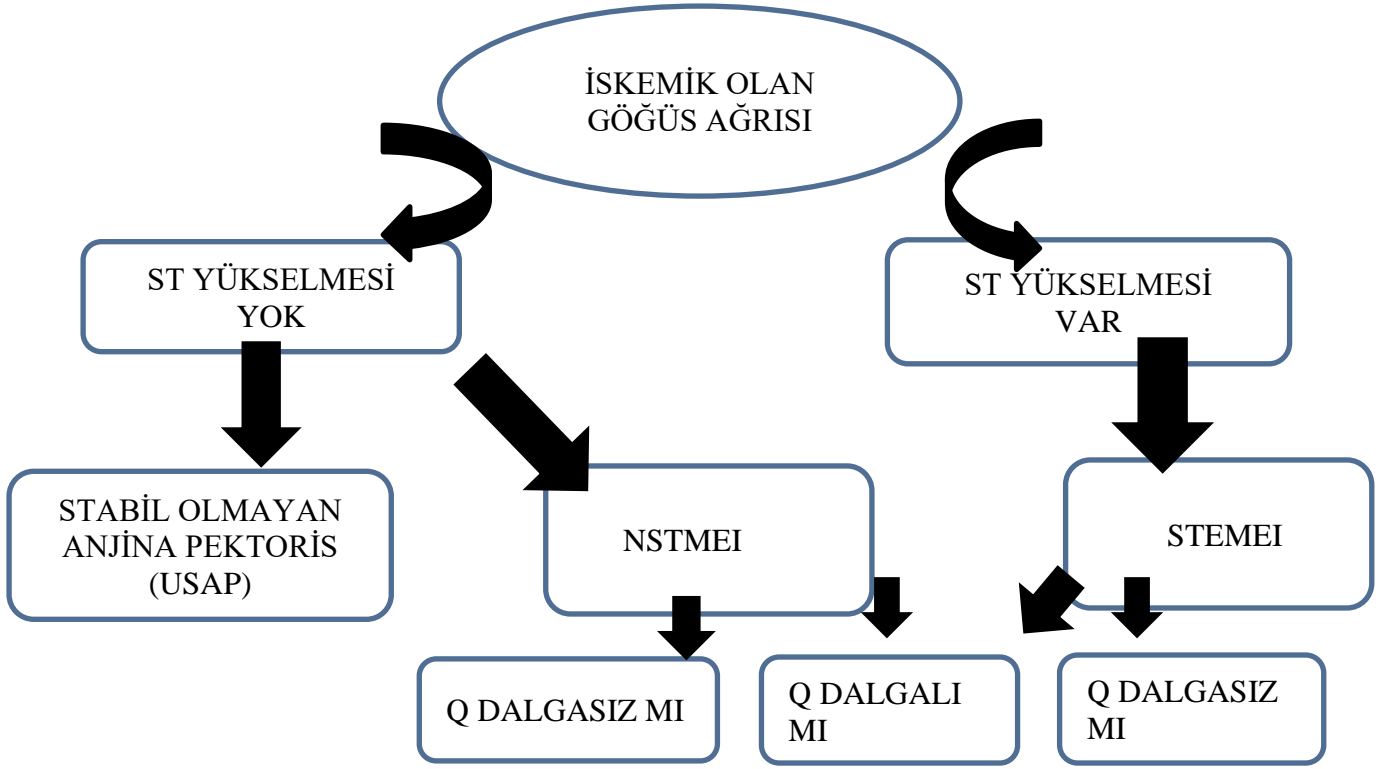
2.1. Koroner Arter Hastalığı ve Akut Koroner Sendrom

Kardiyovasküler hastalıklar ve koroner arter hastalığı (KAH), ülkemizde ve Dünyada morbidite ve mortalite nedenlerinin en önde gelen gelmektedir.

Hastalık genel olarak kalbi besleyen ana damarların ateroskleroz plakları ile tıkanması sonucunda oluşmaktadır. Bu hastalık, ani ölüme dahi sebep olan çeşitli semptom ve bulgularla seyreden klinik bir hastalıktır (World Heart Organization, 2014). AKS, akut miyokard iskemisinden sonra ortaya çıkan klinik bir durumdur (Folsom ve ark., 2011). Acil servislere başvuran hastaların önemli bir yüzdesi, AKS tanısı almaktadır.

2.1.1. Akut Koroner Sendrom Sınıflandırması

AKS'ler; kararsız angina pectoris (anestabil angina pectoris), ST yükselmesi olan miyokard infarktüsü ve ST yükselmesi olmayan miyokard infarktüsü olmak üzere 3 gruba ayrılmaktadır (Manari ve ark., 2009).



Şekil 2.1. Akut Koroner Sendrom Sınıflandırması (Sezgin ve ark., 2005).

2.1.2. Epidemiyolojisi

KAH, Dünya ile birlikte ülkemizde de en yüksek mortaliteye sahip hastalık grubudur (Ünal ve ark., 2008). KAH'nın Dünyada 1990-2013 yılları arasında gerçekleşen ölümlerde %41 oranında artışa sebep olduğu (Roth ve ark., 2015) bilinmekte olup DSÖ tarafından da ölüm oranlarının 2030 yılına kadar artacağı öngörülmüş ve bu yüzden, yaklaşık 23,6 milyon kişinin kalp ve damar hastalığından öleceğine dair bir tahmin yürütülmüştür (Tundjungsari ve ark., 2018). KAH, 2019 yılında tahmini olarak 18,6 milyon kişinin ölümünden sorumludur (Eur Heart J, 2021).

Türk Kardiyoloji Derneği'nin önderliğinde, 1990 yılından bu yana yürütülmeye devam eden Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının verilerine bakıldığında, çalışma verileri; KAH'ın 45-54 yaş grubunda %6'larda olduğunu, 55-64 yaş grubundakilerde %17 ve 65 yaş ve üstündeki kişilerde ise %28 oranında olduğunu göstermiştir. (Onat ve Can, 2017).

Diğer ülkelerdeki veriler ile kıyaslayacak olursak; 45-74 yaş aralığındaki bireylere bakıldığında, 24 yılı aşkın süren takip sonucunda, koroner mortalite prevalansları erkeklerde binde 7,3, kadınlarda binde 3,8 düzeylerinde bulunmuştur. Bu mortalite değerleri, çoğu Avrupa ülkesine göre yüksek bir değerdir ve bu durumun, ülkemizdeki ciddiyetini göz önüne bir kez daha sermektedir (Onat ve ark., 2015). Nüfusumuz genç olmasına rağmen, KAH mortalitesinin başka yaşlı nüfuslu ülkelerdeki gibi olması, daha çok endişe vermektedir.

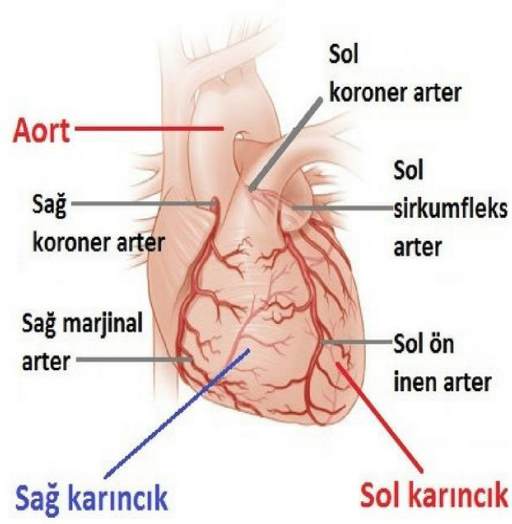
TEKHARF'in 2012 verilerine bakıldığında ise ülkemizde 420.000'e yakın koroner hastalık görülmekte ve bunların 180.000'i yeni AKS tanısı almaktadır. AKS'nin sebep olduğu 95.000 ölüm vardır ve bu da yılda %32 mortaliteye denk gelmektedir. Bu oran, Avrupa'da AKS'den ölen kişilerden daha yüksektir (Onat ve ark., 2012; Ünal ve ark., 2013). TEKHARF çalışmasının 2012 yılı verileri, AKS'den ölenlerin büyük çoğunluğunu 70 yaş üzeri hasta kişilerin oluşturduğu görülmektedir (Onat ve ark., 2012).

Türkiye İstatistik Kurumu (TUİK) verilerine göre; 2019 yılında ölüm nedenleri arasında %36,8 ile dolaşım sistemi hastalıkları ilk sırada yer almıştır ve dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümlerin %39,1'ini iskemik kalp hastalığı, %22,2'sini serebrovasküler hastalıklar, %25,7'sini diğer kalp hastalıkları oluşturmaktadır (Akman ve Civek, 2022).

2.1.3. Damar Yapısı

Sol koroner arter; sol ön inen arter ve sol sirkumfleks arter olacak şekilde ikiye ayrılmıştır. Sol ön inen arter, kalbin ön yüzünü; sirkumfleks arter ise kalbin sol yanını ve arkasını beslemektedir. Sağ koroner arter ise sağ kalbi, karıncıklar arası duvarın bir kısmını ve kalbin arka yüzünü besleyecek şekilde dallara ayrılmaktadır (Anotomi Gen, 2021).

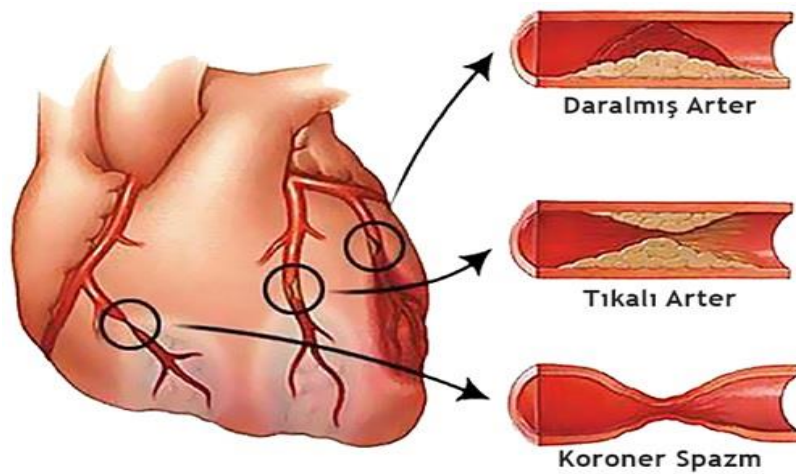
Koroner arterler, normalde kalp kası ihtiyacını giderecek kan dolaşımını sağlarlar.



Şekil 2.2. Koroner Arter Damar Yapısı (Anotomi Gen, 2021).

2.1.4. Damar Hasarı

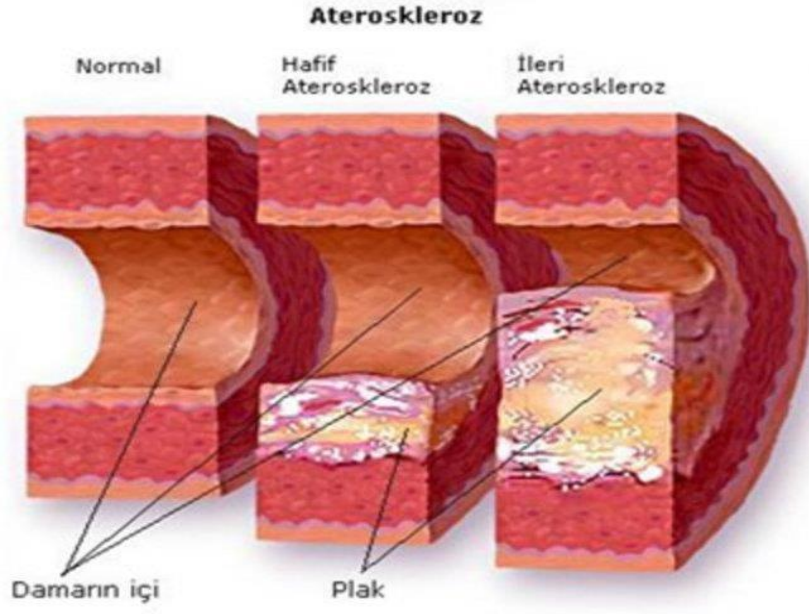
İskemik kalp hastalığı, koroner arterlerin daralması ve/veya tıkanması sonucunda, miyokardiyal beslenmenin bozulmasıyla ortaya çıkan bir durumdur. Kalbi besleyen ana koroner damarlar; sol ön inen arter, sol sirküfleks arter ve sağ koroner arterlerdir (Kaplan, 2018).



Şekil 2.3. Koroner Arterlerde Damar Hasarı (Şahin, 2020).

2.1.4.1. Ateroskleroz

Ateroskleroz (damar sertliği), kolesterol, yağlar ve inflamatuvar atık ürünlerin bir araya gelmesiyle atardamarların en iç tabakasında oluşan ve koroner arter hastalıklarına bağlı olarak gelişen aterosklerotik plakların daraltması nedeniyle kan akışının azalması durumudur (Mallika ve ark.,2007). AKS patofizyolojisinin temelinde olan bir hastalıktır.



Şekil 2.4. Ateroskleroz Aşamaları (Faxon ve ark., 2004).

2.1.4.2. Ateroskleroz Epidemiyolojisi

AKS'nin temelinde olan ateroskleroz, gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin başında gelmeye devam etmektedir. Bu durum, kişinin yaşam süresini etkilemekle birlikte, toplumsal sağlık maliyetini de artırmaktadır. Türkiye'de 2 milyona yakın KAH hastasının bulunduğu, senede 260 bin kişiye ise KAH tanısı konduğu ve yıllık 160 bin koroner nedenli ölümün gerçekleştiği saptanmıştır (Türk Kardiyoloji Derneği Yayınları, 2000).

2.1.4.3. Risk Faktörleri

Aterosklerotik kardiyovasküler hastalıkların Dünya genelinde mortalitenin en büyük nedeni olduğu yapılan çalışmalarla gösterilmiştir. (Türk Kardiyoloji Derneği Yayınları, 2000). Araştırmalar, bazı faktörlerin ateroskleroz ile ilişkili olduğunu da ortaya koymuştur (Tablo:2.1).

Kardiyovasküler hastalıklar ile mücadelenin temeli, kardiyovasküler hastalığa yönelik risk faktörlerinin belirlenerek tehditlerin önlenmesidir. Ateroskleroz risk faktörleri, aşağıdaki tabloda verilmiştir. Risk faktörleri ve kişinin risk durumu ne olursa olsun, hareketli bir yaşam ve dengeli bir beslenme ile birlikte, bireylerin daha kaliteli yaşam sürebileceği unutulmamalıdır.

Tablo 2.1. Ateroskleroz Risk Faktörleri (Tetik ve Tanrıverdi, 2017).

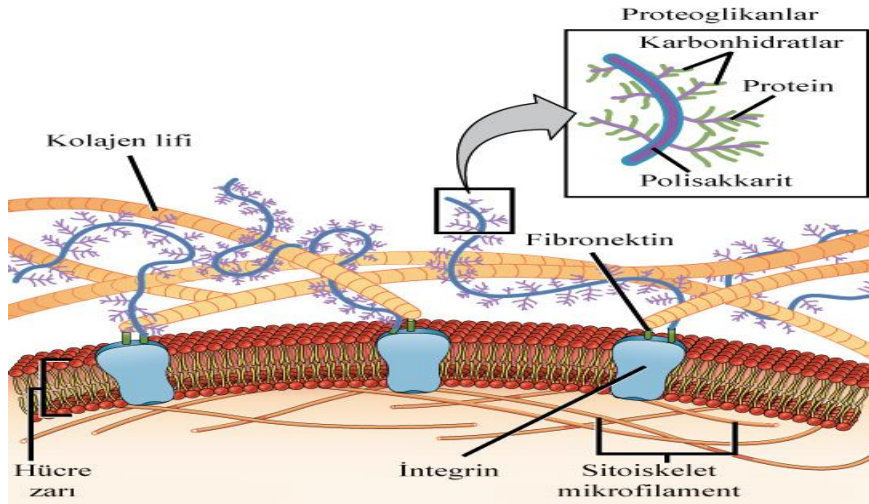
Ateroskleroz Risk Faktörleri	
Majör Risk Faktörleri	Minör Risk Faktörleri
Değiştirilebilir Risk Faktörleri	<ul style="list-style-type: none">• Hipertrigliseridemi• Fiziksel aktivite azlığı• Obezite• Stresli kişilik yapısı
<ul style="list-style-type: none">• Dislipidemi• Hiperkolesterolemi• HDL kolesterol düşüklüğü• Hipertansiyon• Sigara• <i>Diabetes mellitus</i>	Yeni Risk Faktörleri
Değiştirilemeyen Risk Faktörleri	<ol style="list-style-type: none">1. Koagülasyonunu artıran faktörler<ul style="list-style-type: none">• Fibrinojen• Plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1)• Hiperhomosisteinemi• Lipoprotein (a) yüksekliği• F-VII, F-VIII, V-WF yüksekliği2. İnflamasyon göstergeleri<ul style="list-style-type: none">• (Fibrinojen, CRP, Cu, Fe, IL-6, TNF-α gibi).
<ul style="list-style-type: none">• Yaş• Cinsiyet• Kalıtım	

2.2. Ekstraselüler Matriks

ECM, memeli dokularının hücreleri arasında bulunarak onlara destek sağlayan karmaşık yapılardır. ECM, içinde bulunduğu veya temas halindeki hücreler tarafından salgılanmaktadır (Piez ve K.A., 1997).

2.2.1. Ekstraselüler Matriksin Yapısı

ECM'yi oluşturan iki temel ekstraselüler protein vardır: Bunlar fibröz proteinler ve proteoglikanlardır (Seyfeli ve ark., 2001). Proteoglikan, çokça glikozillenmiş olan özel bir glikoprotein sınıfıdır. Bir veya daha fazla kovalent bağlı glikozaminoglikanlar içeren peptid zincirleridir. Fibröz proteinler de yapısal ve yapıştırıcı proteinler olmak üzere iki çeşittir: Kolajen ve elastin yapısal; fibronektin, laminin, tenaskin, vitronektin ve integrin ise yapıştırıcı proteinlerdir (Çavdar, 2008).



Şekil 2.5. Ekstraselüler Matriks Yapısı (Openstax Biology, 2012).

2.2.2. Ekstraselüler Matriks ve Koroner Arter Hastalığı

ECM, KAH ve aterosklerozda önemli rol oynamaktadır. Özellikle bazal membran proteinlerindeki değişiklikler, KAH gelişiminde önemli hücresel olaylara sebep olmaktadır. Yine MMP'leri etkileyen gen mutasyonları da damar sertliği ve atherosklerotik lezyon progresyonu ile ilgili görülmüştür (Aydınalp, 2022).

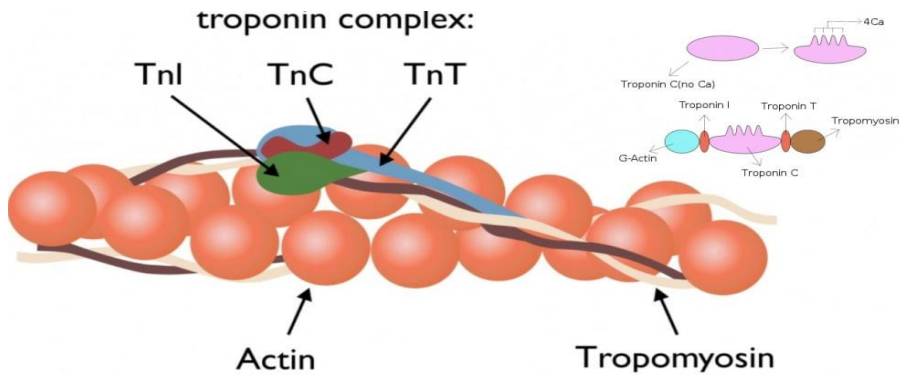
2.3.Troponinler

Troponinler, iskelet ve kalp kaslarının kasılmasını düzenlerler. Düz kas hücrelerinde bulunmazlar. Aktin ve tropomyozin ile birlikte, miyofibril ince filamentinin yapısal bileşeni olan troponin kompleksi, kalsiyum-aracılı kas kasılmasının düzenlenmesinde görev alır (Gürdöl, 2015).

2.3.1. Troponin Çeşitleri

Troponinler; TnI, TnC ve TnT olmak üzere 3'e ayrılmaktadır. Serum Tn-I ve TnC, kardiyak hasar için son derece özgün biyobelirteçlerdir (Hirsch ve ark., 1997). Sağlıklı bireylerde kardiyak troponinlerin (cTn) serum düzeyi sıfır ya da çok düşük olduğundan, saptanan tüm değerler patolojik olarak değerlendirilmektedir (Gürdöl, 2015; Sheehan ve ark.,2001; Morrow ve ark., 2000).

Kalp hastalarında biyobelirteç olarak kullanılan kardiyak troponinlerinin, birçok hastalıkla ilişkisi olan ADAMTS proteinleri ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Bu çalışmada, AKS tanılı hastalarda ADAMTS ile troponin düzeylerinin karşılaştırılması planlanmıştır.



Şekil 2.6. Troponinin Yapısı (Sarıhan, 2017).

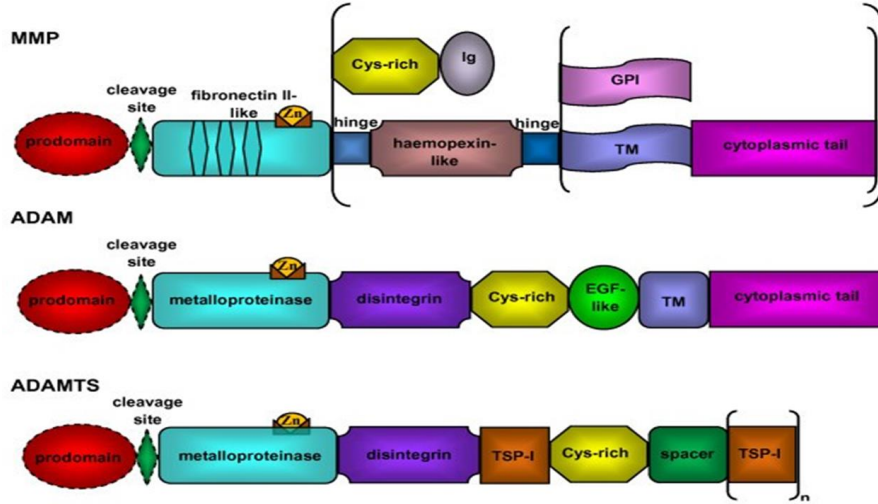
2.4. ADAMTS Protein Ailesi

Temelinin 1800'lere dayandığı bilinen bu gen ailesi, yapısal olarak ADAM grubuna benzese de ADAM integral protein olarak görev yaparken; ADAMTS ise proteolitik enzimler olarak görev yapmaktadır. (Kuno ve ark., 1997; Yi Sun ve ark., 2017). ADAMTS proteazları, substratlarının çoğu hücre dışı matriks (ECM) bileşenleri olan çinko metallo-endopeptidazlardır, oysa ADAMTS benzeri proteinler metalloproteaz alanından yoksundur, ayrıca glikoprotein grubunu da içerirler (Kuno ve ark., 1997).

ADAMTS ECM'de bulunurlar ve ECM düzenneği ve/veya ADAMTS aktivitesi karşısında düzenleyici rollere sahiptir. Ayrıca bu enzimlerin yapılan çalışma ve araştırmalarla birlikte matriks yapım ve yıkımında, dokuların düzenlenmesi, pıhtılaşma gibi önemli birçok olayda katkılarının olduğu bulunmuştur. Yine kanser, inflamasyon, kas-iskelet sistemi hastalıkları gibi çeşitli klinik durumların patogenezlerinde de önemli rollerinin olduğu görülmüştür. Son çalışmalar ile bu enzim türünün, koroner arter hastalıkları üzerinde de önemli etkilerinin olduğu görülmeye başlanmıştır (Kuno ve ark., 1997; Piez ve K.A., 1997; Wolfsberg ve ark., 1995).

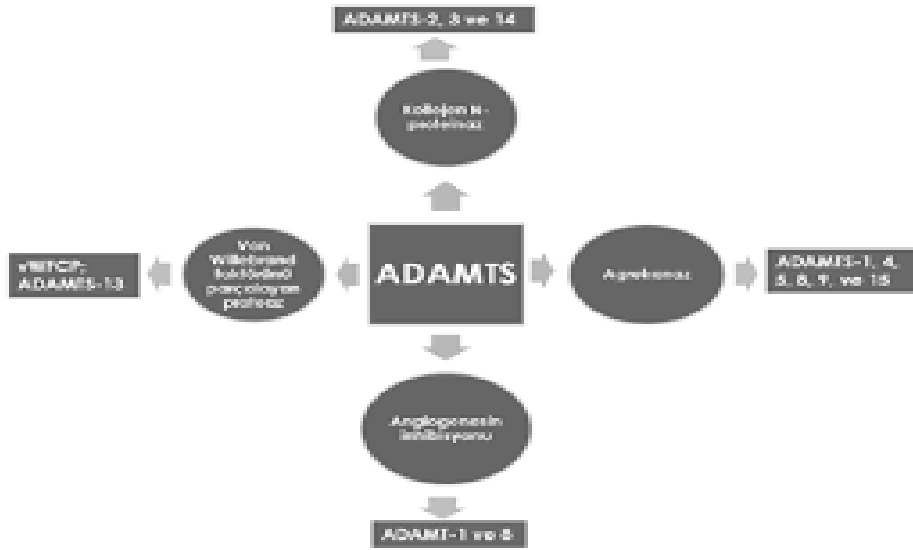
2.4.1. Sınıflandırma

Yirmibin civarında genden oluşan insan genomunun 'matrizom' adı verilen genomundan oluşan ve 300'den fazla gen içerisinde bulunan ADAMTS, günümüzde 19 çeşit olarak bilinmektedir. Bu gen ailesinin temeli, 1800'lü yıllarda yapılan yılan zehri çalışmaları ile atılmıştır. Bu gen ailesinin oluşum aşamaları, aşağıdaki şekilde gösterilmiştir (Kuno ve ark., 1997; Hynes ve Naba, 2012; Wolfsberg ve ark., 1995).



Şekil 2.7. ADAMTS Proteininin Oluşumu (Paulissen ve ark., 2009).

ADAMTS'ler, M12 metallopeptidaz ailesinden gelirler ve çinko bağımlı matriks enzimler olarak bilinirler. ADAM'lar, ADAMTS'ler ile ilgili diğer çinko bağımlı proteazlardır. Bu proteazların, ECM hasarında ve onarım sürecinde görev aldıkları bilinmektedir (Nagase ve Kashiwai , 2003).



Şekil 2.8. ADAMTS Ailesi ve Sınıflandırılması (Fatma ve ark., 2012).

ADAMTS üyeleri; protein dizisine, domainlerin organizasyonuna, substrat tercihine ve gen dizisi tutunmuşluğuna göre gruplandırılır (Jones ve ark., 2005; Apte ve S.S., 2004; Gao ve ark., 2002).

- Anti-anjiyogenikler: ADAMTS1 ve 8
- Agrekanazlar grubundakiler : ADAMTS1, 4, 5, 8, 9, 15, 16 ve 18
- Prokollajen N-proteazlar (pNP) olarak bilinenler: ADAMTS2, 3 ve 14
- Gonadal organ gelişiminde rolü olanlar (GON): ADAMTS9 ve 20
- von Willebrand faktöründe rolü olanlar (vWFCP): ADAMTS13
- Kıkırdak oligomerik matriks protein grubundakiler (COMP): ADAMTS7 ve 12'dir.
- Fonksiyonları ve substratları tam olarak belirlenemeyen orphan (yetim) ADAMTS'ler: ADAMTS6, 10, 17 ve 19 olarak adlandırılmaktadır.



Şekil 2.9. ADAMTS Proteinlerinin Sınıflandırılması (Akyol ve ark., 2015).

2.4.1.1. Anti-anjiyogenik ADAMTS : ADAMTS1 ve 8

Kuno ve ark. yaptığı bir çalışma sonucunda, 1997 yılında ilk kez keşfedilen ADAMTS-1, ailenin ilk üyesidir ve bu sebeple ADAMTS-1 üzerine daha çok araştırma yapılmıştır. Tüm ADAMTS'lerde olduğu gibi inaktif haldeyken arjinin yönünden zengin olan kısımların kesilmesiyle aktif hale gelmektedir (Kuno ve ark., 1997; Kuno ve ark., 2000).

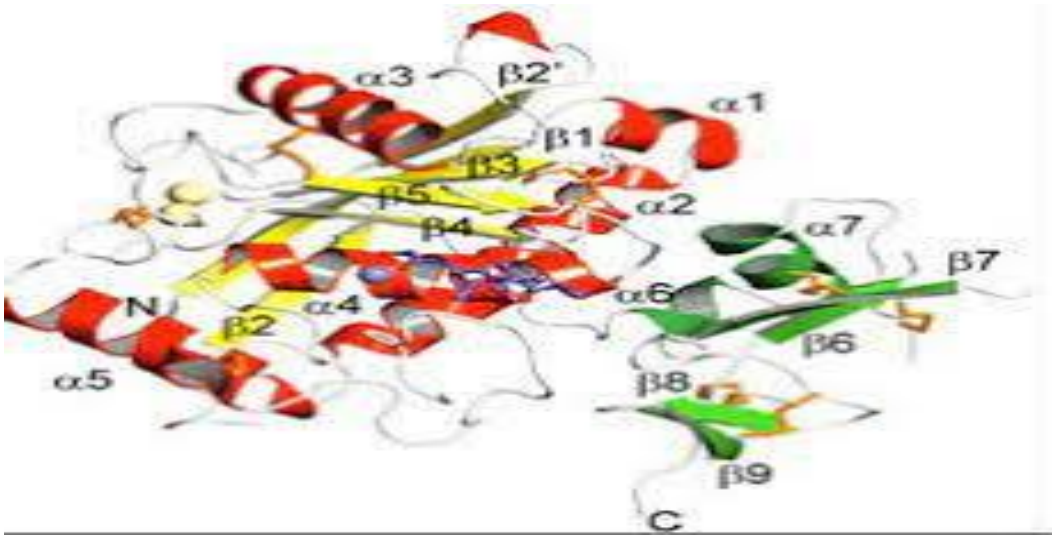
1999 yılına gelindiğinde, ADAMTS-1'in vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) uyararak ve fibroblast büyüme faktörü-2 tarafından uyarılan vaskülatürü inhibe ederek anjiyogenezi inhibe ettiği bulunmuştur. Aynı yıl içinde, ADAMTS-8'in de bu etkiye sahip olduğu ortaya konmuştur. Aynı çalışmada,

ADAMTS-1'in inhibitör etkisinin ADAMTS-8'in kapasitesinden büyük olduğu da tespit edilmiştir. (Sarah ve ark., 2005; Rebecca ve ark., 2010).

ADAMTS-1, ECM'ye spesifik C-terminal bölgesi aracılığıyla bağlanır ve hücre-hücre ve hücre-hücre dışı matris etkileşimlerine aracılık eder (Rebecca ve ark., 2010). ADAMTS-1'in bilinen en önemli etkisi, kıkırdak proteoglikanları olan agrekan ve versikanı parçalamaya yöneliktir. Bu özelliğinden dolayı agrekanaz grubunda yer alır (Kuno ve ark., 2000).

2.4.1.2. ADAMTS1 ve Koroner Arter Hastalığı İlişkisi

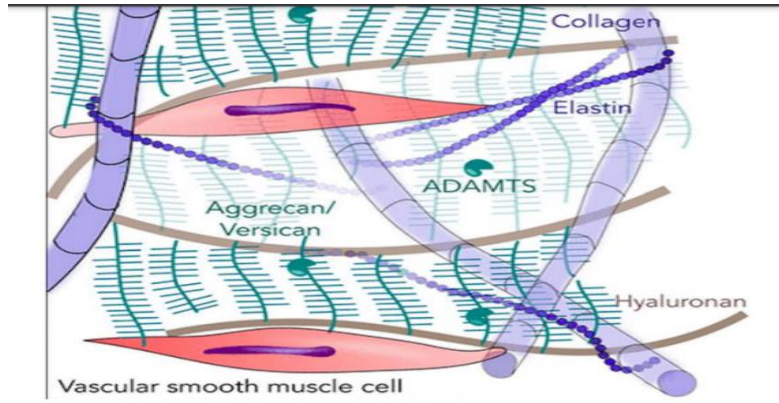
Yapılan çalışmalar; ADAMTS-1'in KAH sürecinde gelişmekte olan ateroskleroz ve MI klinik antitelerinde önemli rol oynadığını göstermiştir. Ateroskleroza duyarlı damarlarda versikan birikimi bulunmuştur. ADAMTS-1'in versikan'ı bozduğu bilinmektedir. Ayrıca immünohistokimyasal çalışmalar, aortun ateroskleroz görülen bölümlerinde, yüksek ADAMTS-1 seviyeleri göstermiştir. (Rebecca ve ark., 2010; Kuno ve ark., 2000; Jönsson-Rylander ve ark., 2005).



Şekil 2.10. ADAMTS1 proteininin üç boyutlu yapısı (Sunay ve ark., 2012).

ADAMTS-1 düzeyi, akut MI'da hızla yükselmektedir (Pehlivan, 2016). Miyokardiyal hipoksi, iskemik kalp hastalığı ve akut miyokard enfarktüsünde sık görülür. Hipoksinin kendisinin, ADAMTS-1'i indükleyen bir faktör olduğu

bulunmuştur. ADAMTS1'in promoter bölgesinde, 3 adet HIF bağlayıcı gen bölgesi tanımlanmıştır (Misra ve ark., 2010). Rekombinant ADAMTS1'in ise hipoksik koşullar altında, insan dermal vasküler endotel hücre (HUVEC) göçünü indüklediği gösterilmiştir. (Silva, 2013). ADAMTS-1'de gözlenen polimorfizmlerin ise iskemik kalp hastalıkları ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (Hatipoglu, 2009).



Şekil 2.11. Agrekan ve Versikanın ADAMTS-1 tarafından parçalanması (Marieke ve ark., 2018).

2.4.1.3. Agrekanazlar: ADAMTS1, 4, 5, 8, 9, 15, 16 ve 18

Agrekanlar, kıkırdak dokunun ana proteoglikanıdır ve aynı zamanda dokuyu basınç ve kompresyondan korurlar. Bu ADAMTS grubundakiler, agrekan proteoglikanını enzimatik kesme özelliğine sahiptir (Michael ve ark., 2003).

Üzerinde en çok çalışılan ve enzimatik özelliği en güçlü olan agrekanazlar, ADAMTS-4 ve 5'tir. Bu enzimler, güçlü olmalarına rağmen osteoartritte kıkırdak yıkımından ve merkezi sinir sisteminde yaygın olan brevikan ile kan damarlarında bulunan versikanın parçalanmasından sorumludurlar (Matthews ve ark., 2000). ADAMTS4'ün substratlarının çoğu, ECM'de bol miktarda bulunan proteoglikanlardır. Son dönemlerde ADAMTS9'un da agrekan ve versikan parçalanmasında etkili olduğu bulunmuştur (Sarah ve ark. 2005).

2.4.1.4. ADAMTS-4 ve KAH İlişkisi

Yapılan çalışmalar; ADAMTS4 proteininin osteoartrit (OA), nöral plastisite ve ovulasyonda önemli rollere sahip olduğunu göstermiştir (Yatabe ve ark., 2009; Valenzuela ve ark., 2014; Peluffo ve ark., 2011). Bilinen substratları; agrekan, versikan, matrilin, brevikan, reelin ve hevindir (Marina ve ark., 2006; Westling ve ark., 2004; Ehlen ve ark., 2009; Hisanaga ve ark. 2012 ; Thomas ve ark., 2010). Yapılan çalışmalarda; ADAMTS4'ün KAH patogeneğinde önemli olduğu gösterilmiştir (Yanping ve ark., 2010). Hayvan gruplarında yapılan çalışmalarda ise MI üzerindeki etkisi araştırılmıştır (Zhao ve ark., 2011).

2.4.1.5. ADAMTS-9 ve KAH İlişkisi

ADAMTS9, ECM ile lokalize olan memeli metalloproteinazlarından salgılanır. ECM'nin yeniden şekillenmesi, hücre göçü, öncü proteinlerin olgunlaşmasında ve anjiyogenezis inhibisyonunda yer alan ADAMTS9; ADAMTS ailesinin korunmuş en iyi üyesidir (Sarah ve ark., 2005). Substratı ise agrekan ve versikandır.

ADAMTS9, kıkırdağın dokusu olan agrekanı enzimatik kesme özelliğine sahiptir. Birçok hastalıkla ilgisi bulunan bu protein grubunun, son dönemlerde yapılan çalışmalarla birlikte KAH ile ilişkili olabileceği düşünülmektedir.

2.4.1.6. Prokollajen N-proteinazlar: ADAMTS2, 3 ve 14

Bu grupta yer alan ADAMTS proteinleri, kollajen sentezinde görev alırlar (Colige ve ark., 2002). ADAMTS2 genindeki mutasyonlar, otozomal bir hastalık olan Ehler-Danlos Sendromu (EDS) tip VIIc' ye neden olur (Colige ve ark., 1999). Bu gruptaki ADAMTS'lerin KAH ile ilişkisi bulunduğu dair çalışmalar ise belirsizliğini korumaktadır.

2.4.1.7. COMP-ADAMTS : ADAMTS 7 ve 12

Kıkırdak yapısında yer alan kıkırdak oligomerik matriks proteinini (COMP) parçaladıklarından COMP-ADAMTS'ler olarak bilinir. KAH ile ilgili çalışmaları da vardır (Pu ve ark., 2013). ADAMTS7 proteininin, OA ve romatoid artrit (RA) gibi hastalıklarla ilişkili olabileceği gösterilmiştir (López ve ark., 2014). ADAMTS12, ADAMTS7 ile beraber kıkırdak yapımında önemli bir glikoprotein olan COMP bileşimini parçalar (Liu ve Chuan-Ju, 2009).

2.4.1.8. GON-ADAMTS : ADAMTS 9, 20

ADAMTS9, ADAMTS20 ile beraber GON-ADAMTS grubunu oluşturan ADAMTS türüdür (Christine ve ark., 2010).

2.4.1.9. ADAMTS13

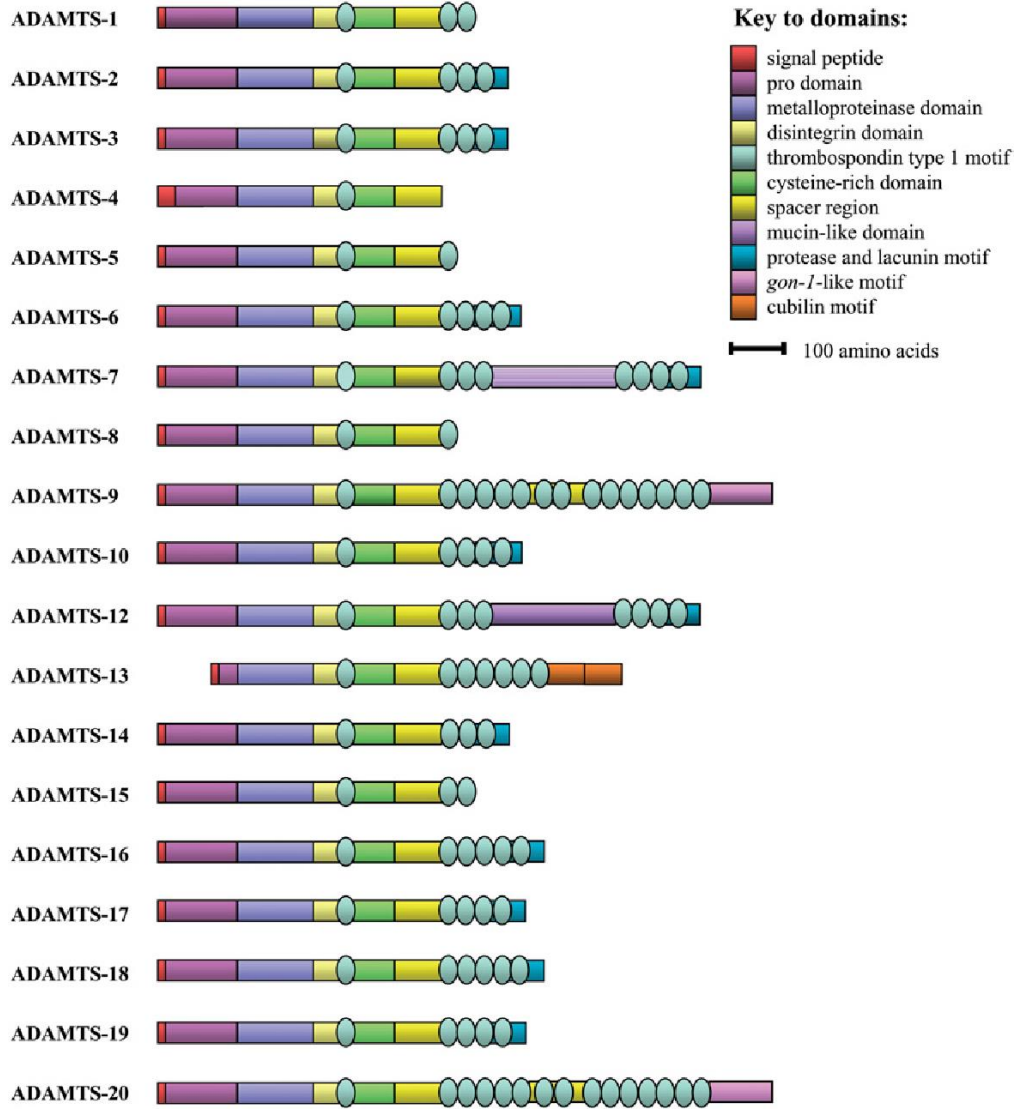
Yapılan araştırmalar sonucunda; ADAMTS13 proteininin, trombotik trombositopenik purpura (TTP) hastalığı ile ilişkili olabileceği bulunmuştur (Hayley ve Long, 2014).

2.4.1.10. Orphan ADAMTS'lar: ADAMTS6, 10, 17, ve 19

ADAMTS10 ve ADAMTS-17'nin Weil Marchesani Sendromu ile ilişkili olduğu düşünülmektedir (Kochhar ve ark., 2013). ADAMTS18 geni, ciddi otozomal resesif erken retinal distrofi ile ilişkilendirilmiştir. ADAMTS19 geninin fonksiyonu ise tam olarak bilinmemektedir (Ohnishi ve ark., 2005).

2.4.2. ADAMTS Proteinlerin Yapısı

ADAM'lar; hem adezyon proteinlerin, hem de proteinazların özelliklerini gösterirken, ADAMTS'ler bu yapıların aksine, domain yapıda olup ECM'den salgılanırlar. ADAMTS'ler, N-terminal bölgesinde bir proteaz ve yardımcı C-terminal bölgesinden oluşur (Kuno ve ark., 1997).



Şekil 2.12. ADAMTS proteinlerin domain yapısı, TSP-1 etki, oval şekiller ile vurgulanmıştır. ADAMTS ailesi, 19 temel üyeden oluşur ve fonksiyonlarına göre gruplara ayrılır. Yapısal olarak ADAMTS aile üyeleri, bir proteinaz domain ve yardımcı domain içerir. Proteinaz domain; signal, pro, metalloproteinaz ve disintegrin benzeri domainleri kapsar (Richard ve ark., 2015).

2.4.3. ADAMTS'lerin Substratları

ADAMTS'ler; kolajen, versikan ve agrekan gibi hücre dışı matrisin yapısal proteinlerini parçalayarak çalışırlar.

Tablo 2.2. ADAMTS üyelerinin alternatif adları, kromozom lokalizasyonları ve bilinen substratları (Tang, 2001).

Gen İsmi	Protein İsmi	Alternatif İsmi	Kromozom Lokalizasyonu	Bilinen Substratlar
ADAMTS1	ADAMTS1	METH-1; agrekanaz-3	21q21	Agrekan; versikan V1
ADAMTS2	ADAMTS2	PCINP	5q35	Prokollojen I, II and III N-propeptitler
ADAMTS3	ADAMTS3	KIAA0366	4q21	Prokollojen II N-propeptit
ADAMTS4	ADAMTS4	agrekanaz-1; KIAA0688	1q23	Agrekan; brevikan; versikan V1; fibromodulin; a decorin; karboksimetillenmiş transferin
ADAMTS5	ADAMTS5	agrekanaz-2; ADAMTS11	21q21	Agrekan
ADAMTS6	ADAMTS6	-	5q12	-
ADAMTS7	ADAMTS7	-	15q24	-
ADAMTS8	ADAMTS8	METH-2	11q25	-
ADAMTS9	ADAMTS9	KIAA1312	3p14	Agrekan; versikan
ADAMTS10	ADAMTS10	-	19p13	-
ADAMTS12	ADAMTS12	-	5q35	-
ADAMTS13	ADAMTS13	vWFCP	9q34	von Willebrand faktor
ADAMTS14	ADAMTS14	-	10q21	Prokollajen I N-propeptit
ADAMTS15	ADAMTS15	-	11q25	Agrekan
ADAMTS16	ADAMTS16	-	5p15	-
ADAMTS17	ADAMTS17	-	15q24	-
ADAMTS18	ADAMTS18	-	16q23	-
ADAMTS19	ADAMTS19	-	5q31	-
ADAMTS20	ADAMTS20	-	12q12	-

2.4.4. ADAMTS'lerin Sentezlendiği Dokular

ADAMTS grubunun sentezlendikleri dokular, aşağıdaki tabloda görülmektedir:

Tablo 2.3. ADAMTS Sentezlandıkları Dokular (Cömertoğlu ve ark., 2014).

Gen İsmi	Sentezlandığı Dokular
ADAMTS1	Böbrekler, kalp, kıkırdak
ADAMTS2	Deri, tendon
ADAMTS3	Beyin
ADAMTS4	Beyin, kalp, kıkırdak
ADAMTS5	Uterus, plasenta, kıkırdak
ADAMTS6	Plasenta
ADAMTS7	-
ADAMTS8	Akciğerler, kalp
ADAMTS9	Kıkırdak
ADAMTS10	-
ADAMTS12	Akciğerler
ADAMTS13	Karaciğer, beyin, prostat
ADAMTS14	Beyin, uterus
ADAMTS15	Karaciğer, böbrekler
ADAMTS16	Prostat, beyin, uterus
ADAMTS17	Prostat, beyin, karaciğer
ADAMTS18	Prostat
ADAMTS19	Akciğer
ADAMTS20	Beyin, testisler

2.5. Ölçüm Yöntemleri

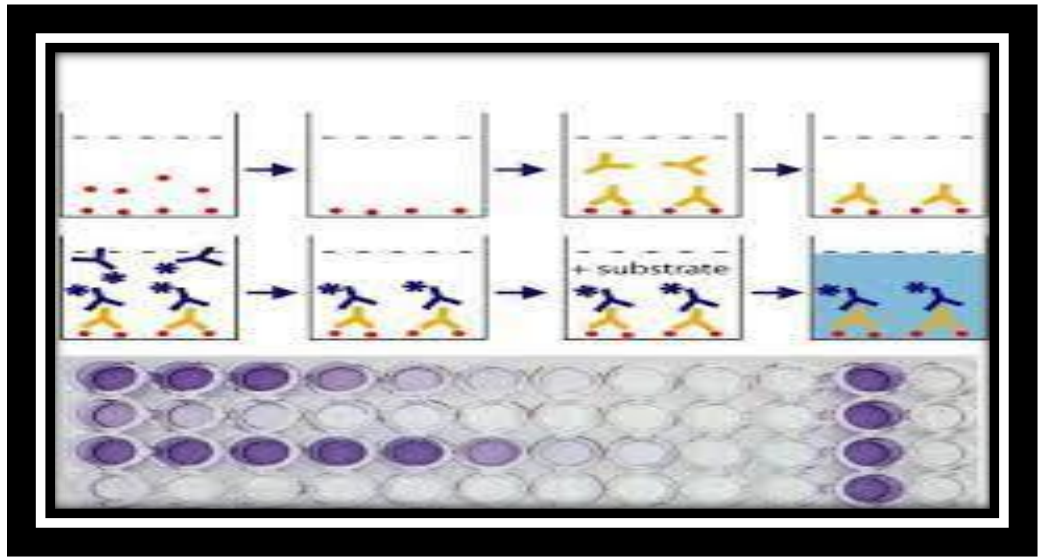
2.5.1. ELISA

Çözeltideki protein konsantrasyonu çok düşük ise spektrofotometri, turbidimetri ve nefelometri gibi yöntemler nicel ölçüm için yetersiz kalabilmektedir. Bu durumda, ELISA yöntemi kullanılabilir.

ELISA, immünojenik testler arasında altın standart olarak kabul edilen bir **antikor testidir**. Antikorlar, antijenler, proteinler, glikoproteinler ve hormonlar

gibi birçok bileşeni test etmek ve ölçmek için kullanılan bir yöntemdir. Antijen-antikor bağlanmasını göstermek için enzim ile işaretli konjugant ve enzim substratının oluşturduğu rengin ölçümü esasına dayanan bir testtir (Crowther, 2009).

ELISA testinin direkt, indirekt ve sandviç ELISA gibi çeşitleri vardır. Sandviç ELISA en sık kullanılan türüdür (Fung, 2009). Sandviç ELISA tekniği; bir antikor ile tanınabilen ve en az 2 farklı antijen taşıyan maddelerin tespitinde önemlidir. Bu yöntemde; aranılan antijen ve tespit edilmiş antikor arasında antijen-antikor kompleksi oluşur. İşlemin sonuna doğru da renk değişikliği olur. Reaksiyon tamamlandıktan sonra ortama bir substrat eklenerek spektrofotometrik olarak enzim etkinliğinin ölçülmesi sağlanır (Arda ve ark., 1998).



Şekil 2.13. ELISA Testi (Montassier, 2015).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Denek Seçimi

Çalışmalar için Balıkesir Üniversitesi, Klinik Laboratuvar Araştırmaları Etik Kurulu'ndan 07.12.2022 tarih ve E 143 Sayılı 'Etik Kurul Onayı' alındı. Balıkesir Üniversitesi, Araştırma ve Uygulama Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran hastalar arasından, çalışmaya dahil edilme kriterlerine uyan 44 hasta ve 45 sağlıklı birey, çalışmaya dahil edildi.

3.1.1. Hastaların Çalışmaya Dahil Edilme Kriterleri

- AKS tanılı hastaların kan tetkikleri ile troponin düzeylerine bakılması,
- Çalışmaya girmeyi kabul etmek.

3.1.2. Hastaların Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- Alkol alımının olması,
- 18 yaş altı bireyler,
- Malign hastalık öyküsü olması,
- Gebelik,
- Çalışmaya girmeyi kabul etmemek,
- Ana tanıları AKS dışında olup troponin yüksekliği olan hastalar.

Çalışmaya alınma kriterlerini karşılayan hastalara, hasta yakınlarına ve sağlıklı kontrol grubunda yer alan bireylere, çalışma içeriği hakkında bilgi verildi. Kabul eden bireylerin yazılı onayları alındı. Olguların yaş, cinsiyet, troponin düzeyleri ve ilaç kullanım bilgileri kaydedildi.

Her iki grupta da çalışmanın amacına uygun olarak etiyolojik ilişki çerçevesinde; hastaların troponin düzeylerine bakılarak ADAMTS proteinleri ile AKS tanısı olan ve olmayan hastalarda farkın olup olmadığı araştırıldı.

3.1.3. Kan Örneklerinin Toplanması

Çalışma grubunda yer alan ve Acil Servis'e başvuran hastalardan alınan kan örnekleri; 4000 rpm'de, 15 dk süre ile +4 °C'de santrifüj edilerek serumlarına ayrıldı.

Çalışma grubunun kan örneklerinde tüm biyokimyasal analizler; Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Uygulama ve Araştırma Hastanesi, Biyokimya Laboratuvarı ile Balıkesir Üniversitesi, Tıp Fakültesi, Biyokimya Laboratuvarı'nda çalışıldı.

3.1.4. Kan Analizlerinin Yapılması

Hasta ve kontrol gruplarının kan örneklerinin analizleri, otoanalizörde gerçekleştirildi.

3.1.5. ADAMTS Proteinlerin Ölçümü

ADAMTS proteinleri, ELISA testi kiti kullanılarak 'Thermo Scientific-Varioskan Flash Multimode Reader' marka ELISA okuyucu ile gerçekleştirildi.

Çalışmaya alınan tüm numunelerin;

Serum ADAMTS1 düzeyini Elabscience Human ELISA Kit (Katalog No: E-EL-H5539, ABD).

Serum ADAMTS4 düzeyini Elabscience Human ELISA Kit (Katalog No: E-EL-H0266, ABD).

Serum ADAMTS9 miktarını Elabscience Human ELISA Kit (Katalog No: E-EL-H5481, ABD).

Ölçümler 'Çift Antikor Sandviç ELISA' metodu alınarak yapıldı.

Çalışmaya başlamadan önce numuneler -80°C 'den çıkartılıp oda ısısında çözdürüldü. Deney boyunca, firmanın vermiş olduğu kit prospektüsünde belirtildiği gibi devam ettirildi. Genel olarak ELISA yöntemi;

❖ ADAMTS1 parametrelerinde;

1. İlk olarak, 96 kuyucuktan oluşan mikropate'in 7 kuyucuğu için standart hazırlanıp kuyucuklara eklendi; 1 kuyucuk 'kör' olarak kullanıldı. Kalan kuyucuklara ise ölçmek istediğimiz proteine karşı antikorla kaplı olan serum örnekleri eklendi ve 37°C 'de, 90 dakika inkübe edildi.
2. İnkübasyon sonrasında, mikropate içindeki sıvılar boşaltıldı.
3. Sonrasında 'Biotinylated Detection Ab/Ag' eklenerek 37°C 'de, 1 saat inkübasyon yapıldı.
4. İnkübasyon sonrasında, sıvılar döküldü ve özgün olmayan bağlanmaları önlemek için kit prospektüsüne uygun olarak hazırlanan yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı.
5. Yıkama sonrasında, 'HRP Conjugate' solüsyonu eklendi ve 37°C 'de 30 dakika inkübasyon yapıldı.
6. İnkübasyon sonrasında, sıvılar dökülüp 5 kez yıkama yapıldı. Kuyucuklara 'Substrate Reagent' eklendi ve 37°C 'de, 15 dakika inkübasyon yapıldı. Miktar ile doğru orantılı olarak mavi renk oluşumu gözlemlendi.
7. Son işlem olarak ise 'Stop Solution' eklenmesi ile mavi rengin sarıya dönüştüğünü tespit edildi.
8. 450 nm dalga boyunda absorbans ölçüldü. Elde edilen absorbans değerleri ile standart hesaplaması eğrisine göre, konsantrasyonlar hesaplandı.

❖ ADAMTS4 parametrelerinde;

1. İlk olarak 96 kuyucuktan oluşan mikropate'in 7 kuyucuğu için standart hazırlanıp kuyucuklara eklendi; 1 kuyucuk 'kör' olarak belirlendi. Kalan kuyucuklara ölçmek istediğimiz proteine karşı antikorla kaplı olan serum örnekleri eklendi ve 37°C 'de, 90 dakika inkübe edildi.
2. İnkübasyon sonrasında, mikropate içindeki sıvılar döküldü.

3. Sonrasında 'Biotinylated Detection Ab/Ag' eklenerek 37°C'de, 1 saat inkübasyon yapıldı.
4. İnkübasyon sonrası sıvılar döküldü ve özgün olmayan bağlanmaları önlemek için kit prospektüsüne uygun olarak hazırlanan yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı.
5. Yıkama sonrasında, 'HRP Conjugate' solüsyonu eklendi ve 37°C'de, 30 dakika inkübasyon yapıldı.
6. İnkübasyon sonrasında sıvılar dökülüp 5 kez yıkama yapıldı. Kuyucuklara 'Substrate Reagent' eklendi ve 37°C'de, 15 dakika inkübasyon yapıldı. Miktar ile doğru orantılı olarak mavi renk oluşumu gözlemlendi.
7. Son işlem olarak 'Stop Solution' eklenmesi ile mavi renk sarıya dönüştü.
8. 450 nm dalga boyunda absorbans ölçüldü. Elde edilen absorbans değerleri ile standart hesaplaması eğrisine göre, konsantrasyonlar hesaplandı.

❖ ADAMTS9 parametrelerinde;

1. İlk olarak 96 kuyucuktan oluşan mikropate'in 7 kuyucuğu için standart hazırlanıp kuyucuklara eklendi; 1 kuyucuk 'kör' olarak belirlendi. Kalan kuyucuklara ölçmek istediğimiz proteine karşı antikorla kaplı olan serum örnekleri eklendi ve 37°C'de, 90 dakika inkübe edildi.
2. İnkübasyon sonrasında, mikropate içindeki sıvılar döküldü.
3. Sonrasında 'Biotinylated Detection Ab/Ag' eklenerek 37°C'de, 1 saat inkübasyon yapıldı.
4. İnkübasyon sonrasında sıvılar döküldü ve özgün olmayan bağlanmaları önlemek için kit prospektüsüne uygun olarak hazırlanan yıkama solüsyonu ile 3 kez yıkandı.
5. Yıkama sonrasında, 'HRP Conjugate' solüsyonu eklendi ve 37°C'de 30 dakika inkübasyon yapıldı.
6. İnkübasyon sonrasında sıvılar dökülüp 5 kez yıkama yapıldı. Kuyucuklara 'Substrate Reagent' eklendi ve 37°C'de, 15 dakika inkübasyon yapıldı. Miktar ile doğru orantılı olarak mavi renk oluşumu gözlemlendi.
7. Son işlem olarak 'Stop Solution' eklenmesi ile mavi renk sarıya dönüştü.

8. 450 nm dalga boyunda absorbans ölçüldü. Elde edilen absorbans değerleri ile standart hesaplaması eğrisine göre, konsantrasyonlar hesaplandı.

3.1.6. Sonuçların İstatiksel Analizi

Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu, Shapiro-Wilk testi ile test edilmiştir. Normallik varsayımı karşılandığında, iki bağımsız grubun karşılaştırılmasında; bağımsız örneklem t-testi kullanılmış olup, normallik varsayımının sağlanmaması durumunda ise anlamlı değişkenlerin iki bağımsız grup arasında karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Nicel değişkenler için betimleyici istatistikler sağlandığı durumda ise ortalama±standart sapma değerleri ile sağlanmadığı durum için medyan (minimum-maksimum) değerler olarak verilmiştir. Kategorik değişkenler frekans (n) ve yüzde (%) değerler ile verilmiş olup, kategorik değişkenlerin karşılaştırılmasında Pearson ki-kare testi kullanılmıştır. Tüm istatistiksel testlerde $\alpha=0,05$ olarak alınmış olup iki-yönlü hipotez testi kullanılmıştır. İstatistiksel analizler, IBM SPSS Statistics 28.0 paket programı kullanılarak yapılmıştır.

4. BULGULAR

4.1. Grupların Cinsiyet ve Yaşa Göre Dağılımı

Çalışmada yer alan 89 katılımcının 33'ü (%37,1) kadın, 56'sı (%62,9) ise erkek idi. Katılımcıların ortalama yaşı $64,87 \pm 14,33$ (minimum-maksimum: 26,0-95,0) yıl idi. Çalışmada hasta grubuna 44 (%49,4), sağlıklı kontrol grubuna ise 45 (%50,6) birey dahil edildi.

Kontrol grubundakilerin %42,2'si kadın (n=19) iken, %57,8'i erkek (n=26); hasta grubundakilerin %31,8'i kadın (n=14), %68,2'si erkek (n=30) idi. Hasta ve sağlıklı kontrol grupları arasında, cinsiyet bakımından anlamlı fark yoktu (p=0,310).

Kontrol grubunda yaş ortalaması $66,22 \pm 13,72$ yıl iken, hasta grupta $63,48 \pm 14,96$ yıl idi. Yaş ortalaması bakımından, hasta ve kontrol grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı fark yoktu (p=0,185) (Tablo-4).

Tablo 4.1. Hasta ve kontrol gruplarının yaş ve cinsiyet bakımından karşılaştırılması
Veriler * n (%) ve # ortalama \pm standart sapma ile verilmiştir.

Değişkenler		Kontrol	Hasta	P –değeri
Cinsiyet*	Kadın	19(42,2)	14(31,8)	0,310
	Erkek	26(57,8)	30(68,2)	
Yaş (yıl)#		$66,22 \pm 13,72$	$63,48 \pm 14,96$	0,185

4.2. ADAMTS ve Troponinlerin Kontrol ve Hasta Grupları Arasındaki Karşılaştırılması

ADAMTS4, ADAMTS9 ve troponin değerleri, hasta ve kontrol grupları arasında karşılaştırıldığında; kontrol grubunda medyan ADAMTS4 değeri 4170,00 (min-maks: 954,00-13412,00) iken, hasta grubunda ise medyan 9168,68 (min-maks: 2191,00-14056,27) ng/ml olarak bulunmuştur. ADAMTS4 değeri, hasta grubunda kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$). Medyan ADAMTS9 değeri, kontrol grubunda 13,01 (min-maks: 0,74-117,21) iken, hasta grubunda ise medyan 16,86 (min-maks: 0,94-108,86) ng/ml olarak bulunmuştur. ADAMTS9 değerleri bakımından iki grup arasında anlamlı fark yoktu ($p=0,519$). Medyan troponin değerleri, kontrol grubunda 11,30 (min-maks: 2,30-18,50), hasta grupta ise medyan 840,00 (min-maks: 24,00-27000,00) ng/L olarak bulunmuştur. Troponin değerleri, hasta grubunda, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksekti ($p<0,001$) (Tablo-5).

Çalışmamızda ADAMTS1 grubu da ELISA yöntemi ile çalışılmasına rağmen bulunan değerler, ELISA sonuçları üretici firma tarafından bildirilen ölçüm limitlerinin dışında tespit edildiğinden, düzeyleri kantitatif olarak belirlenememiştir.

Tablo 4.2. Hasta ve kontrol gruplarının, protein türleri bakımından karşılaştırılması.

Protein Türleri	Kontrol (n=45)	Hasta (n=44)	p-değeri
ADAMTS4 (ng/ml)	4170,00(954,00-13412,00)	9168,68 (2191,00-14056,27)	<0,001
ADAMTS9 (ng/ml)	13,01(0,74-117,21)	16,86 (0,94-108,86)	0,519
Troponin (ng/L)	11,30 (2,30-18,50)	840,00 (24,00-27000,00)	<0,001

4. TARTIŞMA

KAH, Dünya genelinde olduğu gibi ülkemizde de bulaşıcı olmayan kronik hastalıkların başında gelmektedir. Bulaşıcı olmayan hastalıklar nedeniyle gerçekleşen ölümlerin %82'sinden 4 ana hastalık; KAH, kanser, kronik solunum yolu hastalıkları ve DM hastalıkları sorumludur. KAH, %37 ile ilk sırada yer almıştır (Üner ve ark., 2018).

KAH, en önemli mortalite ve morbidite nedeni olmasının yanında, hayat standartlarını düşürücü bir etkiye de sahiptir. KAH, kronik ve gerek ameliyat, gerekse tedavi aşamasında ekonomik açıdan zorlayan bir hastalıktır (Marmot ve Elliott, 2005).

AKS, koroner arterlerdeki kan akışının birden azalmasıyla birlikte, kalp kasının çalışmaması veya ölmesi sebebiyle oluşan bir sendromdur. Tıbben acil bir durumdur ve göğüs ağrısı ile seyrederek. (Shah, 1998).

Bu hastalıkta tipik başvuru şikayeti; sol kola, boyuna ve çeneye yayılabilen, aralıklı veya sürekli bir ağrı durumudur. Bu hastalık; diyabetlilerde, kronik böbrek yetersizliği ve demansı olan bireylerde daha çok görülür (Bassand ve ark., 2011).

AKS'nin tanı ve tedavisinde son yıllarda gelişme gösterilmesine rağmen Dünya ülkelerinde ve ülkemizde hala en önemli mortalite ve morbidite nedenidir. Hastaların çoğunda, tedaviye başlanması ile tanı aldığı süre arasındaki zaman çok uzundur. Risk faktörlerinin belirlenmesinden sonra alınabilecek önlemler ve uygulanacak tedaviler ile hastalığın mortalite ve morbiditesi, son yıllarda azalma göstermektedir (Onat ve ark., 2015; Akman ve Civek, 2022).

AKS gelişiminde yaş faktörü, bağımsız bir risk faktörü olarak yer almaktadır. TEKHARF çalışmasına göre; AKS görülme sıklığı, erkeklerde kadınlara oranla daha yüksektir. Yaş olarak bakıldığında ise 65 yaş üstü görülme sıklığı, diğer yaş grubundakilere göre daha yüksek bulunmuştur. (Onat ve Can, 2017). Boubaker ve ark. (2015) yapmış olduğu bir çalışmada; acil servis birimlerine göğüs ağrısı sebebi ile

başvuran kişilerin yaş ortalaması 58, Poldervaart ve ark. (2017) yaptıkları başka bir çalışmada ise acil servise göğüs ağrısı ile başvuran olgularda, çalışmaya dahil edilenlerin yaş ortalaması 62 olarak saptanmıştır. Bizim çalışmamızda ise yaş ortalaması 64'tür ve bu durumun, literatürdeki olguları destekleyici nitelikte olduğu görülmektedir.

Kalp hastalarında biyobelirteç olarak kullanılan kardiyak troponinler, tropomiyozin ile birlikte iskelet ve kalp kasılmasının düzenlenmesinde rol alan yapısal proteinlerdir. AKS'li bireylerin biyokimyasal sonuçları incelendiğinde, serum troponin değerlerinin yüksek olduğu görülmüştür (Gürdöl, 2015). Ancak troponin böbrek yetmezliği, miyokardit, pulmoner emboli, göğüs travmaları nedenleriyle de yüksek gözlemlenebilir (Thygesen ve ark., 2012; Thygesen ve ark., 2018).

Abbas ve ark. (2005) yapmış olduğu çalışmada; kronik böbrek yetmezliği (KBY) hastalarında, artan troponinin KAH gibi olgular ile ilişkili olduğu ve bu yükselişin de sessiz infarktüs nedeni olabileceği bulunmuştur. Ishii ve ark. (2001) yaptıkları bir çalışmada; hemodiyaliz hastaları takip edilmiş ve bu hastalardaki troponin düzeyinin, AKS ile ilişkili olmadığı bulunmuştur.

Troponin T, kalp kası için spesifiktir ve miyokardiyal hasarın çok hassas bir biyokimyasal belirteçidir. Troponin I, benzer bir etkiye sahiptir (Thygesen ve ark., 2018). Her iki biyobelirteç, göğüs ağrısının başlamasının ardından, 3-6 saat sonra hasta kanında saptanabilir ve 16-30 saat içerisinde de pik yapar (Gürdöl, 2015). Troponinler, yalnızca MI'da değil, tüm kalp kası bozukluklarında biyobelirteç olarak kullanılır. Bizim çalışmamızda da literatüre uygun olarak hasta ve kontrol grubu arasında, troponin değerleri açısından anlamlı olarak fark bulunmuştur.

Troponinlerin birçok hastalıkla ilişkisi bulunan ADAMTS proteinleri ile de ilişkili olabileceği düşünülmüştür. Çalışmamızın amacı, KAH'ta kardiyak biyobelirteç olarak kullanılan troponinlerin, ADAMTS ile arasında bir ilişki olup olmadığını incelemek ve troponinlere ek olarak ADAMTS grubunun da KAH'ta belirteç olup olmayacağını görmektir.

ADAM'lara TSP eklenmesi ile oluşan ADAMTS grubu, domain yapıdadır ve ECM'de salgılanmaktadır (Kuno ve ark., 1997). ECM'nin bozunması, proteazların

eylemleriyle sağlanır ve MMP de bunlardan biridir. ADAMTS, MMP içeren bir proteaz grubudur ve ECM'ye bağlanmaktadır. ECM'nin KAH üzerindeki etkisi, yapılan çalışmalarla ortaya konmuştur (Tang, 2001).

Çalışmamızda; AKS hastalarında alternatif olarak ölçülen troponin değerleri ve ELISA kiti ile ölçülen ADAMTS4 değerleri istatistiksel olarak anlamlı bulunurken; ADAMTS9 değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Nakamura ve ark. (2004), yaptıkları bir çalışmada; ADAMTS1'in MI'nın akut fazında indüklendiği ve miyokard ile endotel tarafından eksprese edildiği kanıtlanmıştır.

Agrekanazlar, kıkırdak yeniden modellenmesinin erken evrelerinde agrekan yıkımından sorumludur ve ADAMTS4 agrekanaz grubunda yer almaktadır. ECM'de yer alan kolajen sert ve ağ yapısı ile oldukça fazla su tutma kapasitesine sahip olup, kıkırdak dokuya güç sağlamaktadır ancak OA'de eklem kıkırdağı interaktif olarak hasar görmektedir (Jang ve ark., 2021). Verma ve Dalal (2011), yaptıkları bir çalışmada; ADAMTS4'ün kıkırdak proteoglikanını bozduğu ve agrekanaz aktivitesini bozarak OA'te etkili olduğu bulunmuştur.

Wågsäter ve ark. (2008) yaptıkları çalışmalarında; ADAMTS4 ve 8'in aterosklerotik plakların zengin alanlarında eksprese edilen inflamatuvar düzenlenmiş enzimler olduğu gösterilmiştir (Wågsäter ve ark., 2008).

Zhao ve ark. (2011) yapmış olduğu farklı hayvan gruplarındaki başka bir deneyde ise ADAMTS4'ün MI'daki etkisi araştırılmıştır. Yanping ve ark. (2010) yapmış olduğu başka bir çalışmada ise ADAMTS4'ün koroner arter patogenezinde etkili olduğu görülmüştür. Bizim çalışmamız da literatürdekiler ile örtüşmektedir.

Wang ve ark. (2017) yaptıkları bir çalışmada; AMI geçiren hastalardan alınan koroner lezyon örneklerinde artan ADAMTS2 ekspresyonu gözlenmiştir. Kardiyak Troponinlerin MI özgülüğü nedeniyle tercih edilen kalp nekrozu belirteci olduğu bilinmektedir. Bu durum ADAMTS2'nin KAH patogenezinde rol üstlendiğini göstermiştir. Eva ve ark. (2017) yapmış oldukları bir çalışmalarında ise

ADAMTS7'nin ateroskleroz hastalığında etkili olduğu görülmüştür. Bu çalışmalar, farklı ADAMTS gruplarının da AKS ile ilgili olabileceğini göstermektedir.

DM, KAH'ın en önemli risk faktörlerinden biridir. Bir risk faktörü olmasının yanında, KAH'ın varlığına eşdeğer risk taşıdığı için risk değerlendirmesinde ayrı bir önemi vardır (Tetik ve Tanrıverdi, 2017). Trombetta ve ark. (2013) yapmış olduğu bir çalışmada; ADAMTS9'un Tip-2 DM ile ilişkilendirildiği görülmüştür. Grarup ve ark. (2008) yapmış olduğu başka bir çalışmada ise ADAMTS9 ile kantitatif insülin salınımı veya insülin duyarlılığı ölçümleri arasında hiçbir ilişki görülmemiştir.

Sigara KAH'ta majör risk faktörleri arasında yer almaktadır ve içilen sigara miktarı arttıkça bu risk de artmaktadır. Sigara tüketimi KAH'ı 2 kat kadar arttırmaktadır (Türk Kardiyoloji Derneği Yayınları, 2000). Polfus ve ark. (2013) tarafından sigara içirilen farelerde üzerinde yapılan bir çalışmada; ADAMTS9'un kardiyovasküler gelişimi etkilediği görülmüştür. Çalışmamızda ise ADAMTS9'da kontrol (13,01) ve hasta (16,86) grubu arasında belirli bir fark bulunsa da anlamlı bir fark olmadığı görülmüştür.

Tüm bunlar değerlendirildiğinde; çalışmamızda ADAMTS9 yönünden anlamlı bir fark bulunmasa da ADAMTS9 konusunda daha fazla çalışma gerektiği görülmektedir.

6. SONUÇ VE ÖNERİLER

AKS tanısında, kardiyak biyobelirteç olarak kullanılan troponinin diğer çalışmalarda olduğu gibi bu çalışmada da kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı derecede fark olduğu görülmüştür ($p<0,001$).

Çalışmamızda; diğer çalışmalara yakın olarak ADAMTS4'ün AKS grubunda anlamlı olarak farklı olduğu görülmüştür ($p<0,001$). Diğer çalışmalarda, AKS ve ADAMTS4 arasında dolaylı yoldan bir ilişki bulunmuş olsa da çalışmamız bu durumu destekleyici niteliktedir ve ilerleyen dönemlerde ADAMTS9'un da kardiyak troponinler gibi AKS tanısında belirteç olarak kullanılabileceğini göstermiştir.

Çalışmamızda yer verdiğimiz ADAMTS9'da kontrol ve hasta grubu arasında anlamlı olarak bir fark bulunmaması ($p=0,519$), literatürdeki çalışmalarla örtüşmemesi, bu grup üzerinde daha fazla çalışma yapılması gerektirdiğini göstermiştir.

KAYNAKLAR

- Abacı, A. (2011). Kardiyovasküler risk faktörlerinin ülkemizdeki durumu. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 39(4), 1-5.
- Abbas, N. A. (2005). Cardiac troponins and renal function in nondialysis patients with chronic kidney disease. *Clinical chemistry*, 51(11), 2059-2066.
- Akman, M. &. (2022). Dünyada ve Türkiye’de kardiyovasküler hastalıkların sıklığı ve riskin değerlendirilmesi. *The Journal of Turkish Family Physician*, 13(1), 21-28.
- Akman, M. v. (2022). Dünyada ve Türkiye’de kardiyovasküler hastalıkların sıklığı ve risk değerlendirmesi. *Türk Aile Hekimliği Dergisi*, 13 (1), 21-28.
- Akyol, S. E. (2015). Matriselüler Yeniden Modellemede ADAMTS Ailesi: Biyokimyasal Bir Bakış. *Yeni Tıp Dergisi*, 72.
- American Heart Association. (1998). Increasing Burden of Cardiovascular Disease. *American Heart Association*, 1095-1102.
- American Heart Association. (2010). Executive Summary: Heart Disease and Stroke Statistics. *American Heart Association*, 948-954.
- Anotomi Gen. (2021, 03 28). *Anotomi Gen*. Anatomi.gen.tr: <https://www.anatomi.gen.tr/koroner-arter-anatomisi.html> adresinden alındı
- Apte, S. S. (2004). A disintegrin-like and metalloprotease (reprolysin type) with thrombospondin type 1 motifs : the ADAMTS family. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 36(6), 981-985.
- Arda M., M. A. (1998:394). *S. İmmunoloji*. Ankara: Medisan Yayınevi.
- Aydınoğlu, A. (2022, 12 22). Kardiyolojide Ekstraselüler Matriks. Ankara, Ankara/ Bahçelievler, Türkiye Cumhuriyeti/ İç Anadolu Bölgesi.
- Bassand, J. P. (2011). The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*, 32(23), 2999-3054.
- BL, T. (2001). ADAMTS: a novel family of extracellular matrix proteases. *The International Journal of Biochemistry*, (1):33-44.
- Boubaker, H. B. (2015). Miyokard Enfarktüsünde Trombolizin Yanlılığı ve Akut Koroner Olaylarda Global Kayıt Skorları, potansiyel iskemik göğüs ağrısı olan acil servis hastalarında sonucu tahmin etmede. *Amerikan Acil Tıp Dergisi*, 33 (9), 1209-1212.
- Christine B Kern, A. W. (2010). Reduced versican cleavage due to Adamts9 haploinsufficiency is associated with cardiac and aortic anomalies. *Matrix Biology*:29, 304-316.
- Chuanyan Zhao, Y. Z. (2011). The quantification of ADAMTS4 and 8 expression and selection of reference. *Biomedicine&Pharmacotherapy*:65, 555-559.
- Colige A, V. I. (2002). Cloning and characterization of ADAMTS-14, a novel ADAMTS displaying high homology with ADAMTS-2 and ADAMTS-3. *Journal Biology Chemistry*:277, 5756-66.

- Colige, A. S. (1999). Human Ehlers-Danlos syndrome type VII C and bovine dermatosparaxis are caused by mutations in the procollagen I N-proteinase gene. *The American Journal of Human Genetics*, 65(2), 308-317.
- Crowther, J. R. (2009). *The ELISA guidebook (Vol. 566)*. New York, NY: USA; Humana press.
- Çavdar, Z. (2008, nisan 10). Kolon ve rektum kanserlerinde endostatinin matriks metalloproteinaz-2 üzerine gösterdiği etkinin araştırılması (Doctoral dissertation). İzmir, İzmir/Alsancak, Türkiye Cumhuriyeti/ Ege Bölgesi.
- Ehlen HW, S. G. (2009). Proteolytic processing causes extensive heterogeneity of tissue matrilin forms. *The Journal of Biological Chemistry* 284(32), 21545-21556.
- Eur Heart J. (2021). Score working group E. S. C. Cardiovascular risk collaboration. SCORE2 risk prediction algorithms: new models to estimate 10-year risk of cardiovascular disease in Europe. *Eur Heart J* 42(25):, 2439-54.
- Eva Bengtsson, K. H. (2017). ADAMTS-7 is associated with a high-risk plaque phenotype in human atherosclerosis. *Scientific Report*, 1-12.
- Fatma B. SUNAY, S. A. (2012). ADAMTS Ailesi ve Anti-Anjiogenetik ADAMTS1. *Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi Dergisi*38(1), 49-56.
- Faxon, D. P. (2004). Atherosclerotic Vascular Disease Conference. . *Circulation*(109)21, 2617-2625.
- Folsom, A. R. (2011). Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence. *Journal of the American college of cardiology*, 57(16), 1690-1696.
- Fung, D. (2009). *Rapid methods and automation in food microbiology: 25 years of development and predictions*. In *Global Issues in Food Science and Technology*. Cambridge: Academic Press.
- Gao, G. W. (2002). Activation of the proteolytic activity of ADAMTS4 (aggrecanase-1) by C-terminal truncation. *Journal of Biological Chemistry*, 277(13), 11034-11041.
- Grarup, N. A. (2008). Association testing of novel type 2 diabetes risk alleles in the JAZF1, CDC123/CAMK1D, TSPAN8, THADA, ADAMTS9, and NOTCH2 loci with insulin release, insulin sensitivity, and obesity in a population-based sample of 4,516 glucose-tolerant middle-aged Danes. *diabetes*, 57(9), 2534-2540.
- Gürdöl, P. D. (2015). Kardiyak Troponinler. P. D. Gürdöl içinde, *Tıbbi Biyokimya* (s. 457). İstanbul: Nobel Tıp Kitapevi.
- Hatipoglu, O. F. (2009). ADAMTS1 Is a Unique Hypoxic Early Response Gene Expressed by Endothelial Cell. *Journal Of Biological Chemistry*, vol. 284, no 24, pp 16325–16333.
- Hayley A Hanby, X. L. (2014). Current status in diagnosis and treatment of hereditary thrombotic thrombocytopenic purpura. *Hereditary Genetics*.3(1), 108.
- Hennekens, C. H. (1998). Increasing burden of cardiovascular disease: current knowledge and future directions for research on risk factors. *Circulation*, 97(11), 1095-1102.
- Hirsch, R. L. (1997). Cardiac troponin I in pediatrics: normal values and potential use in the assessment of cardiac injury. *The Journal of pediatrics*, 130(6), 872-877.
- Hisanaga, A. M. (2012). A disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 4 (ADAMTS-4) cleaves Reelin in an isoform-dependent manner. *FEBS Letters*;586, 3349-3353.
- Hynes RO, N. A. (2012). Overview of the Matrisome—An Inventory of Extracellular Matrix Constituents and Functions. *Cold Spring Harbor Perspektives in Biology*, 4093.

- Hynes, R. O. (2012). Overview of the matrisome—an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 4(1), 4903.
- Ishii, J. N. (2001). Risk stratification using serum concentrations of cardiac troponin T in patients with end-stage renal disease on chronic maintenance dialysis. *Clinica chimica acta*, 312(1-2), 69-79.
- İsmail CÖMERTOĞLU, E. S. (2014). ADAMTS Gen Ailesinin Obstetrik ve Jinekolojideki Yeri. *Obstetrik ve Neonatoloji Tıp Dergisi* 11(4), 144-149.
- J. Westling, P. G. (2004). ADAMTS4 (aggrecanase-1) cleaves human brain versican V2 at Glu405-Gln406 to generate glial hyaluronate binding protein. *The Biochemical journal*:377(Pt 3), 787-95.
- Jang, S. L. (2021). Diz osteoartritinde tanı, patofizyoloji ve tedavi ile ilgili son güncellemeler. *Uluslararası Moleküler Bilimler Dergisi* , 22 (5),, 2619.
- Jones, G. C. (2005). ADAMTS proteinases: a multi-domain, multi-functional family with roles in extracellular matrix turnover and arthritis. *Arthritis Research & Therapy*,7, 1-10.
- Journal Of Biological Chemistry . (1997). Molecular Cloning of a Gene Encoding a New Type of Metalloproteinase-disintegrin Family Protein with Thrombospondin Motifs as an Inflammation Associated Gene*. *Journal Of Biological Chemistry* , 272:556-62.
- Journal Of Cell Biology. (1995). ADAM, a novel family of membrane proteins containing A Disintegrin And Metalloprotease domain: multipotential functions in cell-cell and cell-matrix interactions. *Journal Of Cell Biology*, 275-278 131(2).
- Jönsson-Rylander, A. C.-D.-S. (2005). Role of ADAMTS-1 in atherosclerosis: remodeling of carotid artery, immunohistochemistry, and proteolysis of versican. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 25(1), 180-185. <https://www.ahajournals.org/>. adresinden alındı
- Kaplan, D. M. (2018, 12 4). *Medikal Akademi*. Medikal Akademi: <https://www.medikalakademi.com.tr/koroner-arter-hastaligi-nedir-neden-olur-belirtileri-ve-tedavisi/> adresinden alındı
- Kelwick, R. D. (2015). The ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) family. *Genome biology*, 16,, 1-16.
- Kochhar A, K. S. (2013). Similarity of geleophysic dysplasia and Weill-Marchesani syndrome. *American Journal Of Medical Genetics:161A*, 3130-3132.
- Kuno, K. K. (1997). Molecular cloning of a gene encoding a new type of metalloproteinase-disintegrin family protein with thrombospondin motifs as an inflammation associated gene. *Journal of Biological Chemistry*, 272(1), , 556-562.
- Kuno, K. O. (2000). ADAMTS-1 cleaves a cartilage proteoglycan, aggrecan. *Febs Letters* 478(3), 241-245.
- Liu, C.-J. (2009). The role of ADAMTS-7 and ADAMTS-12 in the pathogenesis of arthritis. *Nat Clin Pract Rheumatol*, 5(1):38-45.
- López-Mejías, R. G.-B.-G. (2014). Lack of association between ABO, PPAP2B, ADAMST7, PIK3CG, and EDNRA and carotid intima-media thickness, carotid plaques, and cardiovascular disease in patients with rheumatoid arthritis. *Mediators of inflammation*, 756279.
- Manari, A. A. (2009). High-risk non-ST-segment elevation myocardial infarction versus ST-segment elevation myocardial infarction: same behaviour and outcome? *Journal of Cardiovascular Medicine*, 10,, 13-16.
- Marieke Rienks, J. B.-B. (2018). The Emerging Role of the ADAMTS Family in Vascular Diseases. *Circulation Research*, 123(12), 1279-1281.

- Marina C Peluffo, M. J. (2006). Systematic analysis of protease gene expression in the rhesus macaque ovulatory follicle: metalloproteinase involvement in follicle rupture. *Molecular Reproduction & Development*;118, 61-65.
- Marmot, M. G. (2005). *Coronary heart disease epidemiology: from aetiology to public health*. Oxford: Oxford Medical Publications.
- Matthews R.T., G. S. (2000). Brain-enriched hyaluronan binding (BEHAB)/brevican cleavage in a glioma cell line is mediated by a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs (ADAMTS) family member. *The Journal of Biological Chemistry*, 275,30,22695.
- Mehmet AVCIKÜÇÜK1, F. B. (2011). Akut koroner sendromda troponin T ve troponin I. *Türk Hijyen ve Deneysel Biyoloji Dergisi* , 1-9.
- Michael A. Pratta†, W. Y.-Q. (2003). Aggrecan Protects Cartilage Collagen from Proteolytic Cleavage. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*, 278,46,45539.
- Misra, S. S. (2010). Increased expression of HIF-1alpha, VEGF-A and its receptors, MMP-2, TIMP-1, and ADAMTS-1 at the venous stenosis of arteriovenous fistula in a mouse model with renal insufficiency. *Girişimsel Radyoloji Dergisi* , 21 (8), 1255-1261.
- Montassier, H. J. (2015, 03 16). *Testes sorologicos. Tecnicas de imunodiagnostico* [PDF belgesi]: <https://www.fcav.unesp.br/Home/departamentos/patologia/HELIOJOSEMONTASSIER/aula-8--interacoes-antigeno-anticorpo.pdf> adresinden alındı
- Morrow, D. A. (2000). Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: a Thrombolysis In Myocardial Infarction (TIMI) 11B Substudy. *Clinical chemistry*, 46(4), 453-460.
- Nagase H, K. M. (2003). Aggrecanases and cartilage matrix degradation. *Arthritis Research & Therapy*, 94-103.
- Nakamura, K. H. (2004). Dynamic induction of ADAMTS1 gene in the early phase of acute myocardial infarction. *Journal of biochemistry*, 136(4), 439-446.
- Ohnishi J, O. E. (2005). Functions for proteinases in the ovulatory process. *Biochimica et Biophysica Acta*:1751, 95-109.
- Onat A, K. S. (2015). TEKHARF 2014 taraması ve coğrafi bölgelere göre ölüm oranı ile koroner hastalık insidansı. *Türk Kardiyol Dern Ars* 43(4), 326-32.
- Onat, A. &. (2017). *Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı*. 20-29: TEKHARF 2017 Tıp Dünyasının Kronik Hastalıklara Yaklaşımına Öncülük.
- Onat, A. (2003). *Oniki yıllık izleme deneyimine göre, Türk erişkinlerinde kalp sağlığı*. İstanbul: ARGOS İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret A.Ş.
- Openstax Biology. (2012). *Cell Structure (4)-118*. Teksas: Amerika Birleşik Devletleri.
- Paulissen, G. R.-C. (2009). Role of ADAM and ADAMTS metalloproteinases in airway diseases. *Respiratory Research*, 3/12.
- Pehlivan, S. (2016). The Role of ADAMTS1 and Versican in Human Myocardial Infarction: A Postmortem Study. *Stochastic Analysis and Applications:vol: 47 no: 3 pp*, 205-212.
- Peluffo, M. C. (2011). Systematic analysis of protease gene expression in the rhesus macaque ovulatory follicle: metalloproteinase involvement in follicle rupture. *Endocrinology*, 152(10), 3963-3974.
- Piez, K. A. (1997). History of extracellular matrix: a personal view. *Matrix Biology*, 85-92.

- Poldervaart, J. L. (2017). Acil servisteki göğüs ağrısı hastalarında majör istenmeyen kardiyak olayları öngörmek için GRACE, HEART ve TIMI skorunun karşılaştırılması. . *Uluslararası kardioloji dergisi* , 227, 656-661.
- Polfus, L. S. (2013). Koroner arter kalsifikasyonunda sigara içme etkileşimleri ile genin genom çapında ilişkilendirme çalışması. . *PloS one*, 8(10), e74642.
- Pu, X. X. (2013). ADAMTS7 cleavage and vascular smooth muscle cell migration is affected by a coronary-artery-disease-associated variant. *The American Journal of Human Genetics*, 92(3), 366-374.
- Rebecca C. Salter, T. G. (2010). ADAMTS proteases: key roles in atherosclerosis? *Journal Of Molecular Medicine*, 1203-1211.
- Richard Kelwick, I. D. (2015). The ADAMTS (A Disintegrin and Metalloproteinase with Thrombospondin motifs) family. *Genome Biology*:2, 16.
- Roth, G. A. (2015). Demographic and epidemiologic drivers of global cardiovascular mortality. *New England journal of medicine*, 372(14), 1333-1341.
- Sarah Porter, I. M. (2005). The ADAMTS metalloproteinases. *National Library Of Medicine*, 386(1), 15-26.
- Sarah Porter, P. N.-H. (2005). ADAMTS8 and ADAMTS15 expression predicts survival in human breast carcinoma. *International Journal of Cancer*, 115,849.
- Sarıhan, A. (2017, 09 30). *Acil Tıp*. Acil Tıp: <https://xn--aciltp-t9a.com/troponin-adresinden-alindi>
- Seyfeli, S. Ü. (2001). Ekstrasellüler matriks ve bazı kardiyovasküler hastalıklarla ilişkisi. *Türkiye Klinikleri Kardioloji Dergisi*, 14(6), 359-369.
- Sezgin, A. T. (2005). Akut koroner sendromlar. . *Yoğun Bakım Dergisi*, 5-25.
- Shah, P. K. (1998). Role of inflammation and metalloproteinases in plaque disruption and thrombosis. *Vascular medicine*, 3(3), 199-206.
- Sheehan, P. &. (2001). The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *CLINICAL BIOCHEMIST REVIEWS*, 22(2), 53-65.
- Silva, T. A. (2013). Decreased expression of ADAMTS-1 in human breast tumors stimulates migration and invasion. *Molecular Cancer*, 1-20.
- Şahin, E. Ş. (2020, 06 27). *Eczacının Sesi*. Eczacının Sesi: <https://eczacininsesi.com/dosya-detay.php?id=955#> adresinden alındı
- T. Yatabe, S. M. (2009). Hyaluronan inhibits expression of ADAMTS4 (aggrecanase-1) in human osteoarthritic chondrocytes. *Annals Of The Rheumatic Diseases*:68, 1051-1058.
- TETİK, S. S. (2017). Aterosklerozun patofizyolojisi ve risk faktörleri. . *Marmara Pharmaceutical Journal*, 21(1), 1-9.
- THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY. (1997). Molecular Cloning of a Gene Encoding a New Type of Metallaproteinase-distintegrin Family Protein with Thrombospondin Motifs as an Inflammation Associated Gene. *THE JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*, 556-562.
- Thomas H Barker, G. B.-V. (2010). SPARC regulates extracellular matrix organization through its modulation of integrin-linked kinase activity. *J. Biol Chem*:285, 5868-5877.
- Thygesen K, A. J. (2012). Third universal definition of myocardial infarction. *Journal of the American College of Cardiology*, 60(16), 1581-1598.

- Thygesen, K. A. (2018). Fourth universal definition of myocardial infarction . *Circulation*, 138(20), e618-e651.
- Trombetta, M. B. (2013). PPARG2 Pro12Ala and ADAMTS9 rs4607103 as “insulin resistance loci” and “insulin secretion loci” in Italian individuals. The GENFIEV study and the Verona Newly Diagnosed Type 2 Diabetes Study (VNDS) 4. *Acta Diabetol* 50, 401-408.
- Tunçbilek, Z. a. (2017). Koroner arter baypas grefti ameliyatı olan yaşlı bireyler ve hemşirelik bakımı. *Türkiye Klinikleri J Surg Nurs-Special Topics* 3.2, 151-160.
- Tundjungsari V, Y. H. (2018). Development of mobile health application for cardiovascular disease prevention. . *JACSA* 2018;9(11), 543-550.
- Türk Kardiyoloji Derneği Yayınları. (2000). Türk Halkında Kalp Kökenli Ölümler. *Türk Kardiyoloji Derneği Yayınları*, 11-15.
- Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi. (2000). Koroner Kalp ölümlerinde Primer ve Sekonder Koruma. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji Dergisi*;13 (4 Ek 1), 67-81.
- Unal, B. S. (2008). Explaining the decline in coronary heart disease mortality in Turkey between 1995 and 2008. *BMC public health*, 13(1), 1-12.
- Ünal, B. E. (2013). *Türkiye kronik hastalıklar ve risk faktörleri sıklığı çalışması*. Ankara: Sağlık Bakanlığı.
- Üner, S. B. (2018). *Türkiye hanehalkı sağlık araştırması: bulaşıcı olmayan hastalıkların risk faktörleri prevalansı 2017 (STEPS)*. Ankara: Dünya Sağlık Örgütü Türkiye Ofisi.
- V Mallika, B. G. (2007). Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Sage Journals*; (58), 513-522.
- Valenzuela JC, H. C. (2014). Hyaluronan-based extracellular matrix under conditions of homeostatic plasticity. *Biological Sciences*, 369.
- Verma, P. &. (2011). ADAMTS-4 and ADAMTS-5: key enzymes in osteoarthritis. *Journal of cellular biochemistry*, 112(12), 3207-3514.
- Wågsäter, D. B. (2008). ADAMTS-4 and-8 are inflammatory regulated enzymes expressed in macrophage-rich areas of human atherosclerotic plaques. *Atherosclerosis*, 196(2), 514-522.
- Wang, X. C. (2017). Critical role of ADAMTS2 (a disintegrin and metalloproteinase with thrombospondin motifs 2) in cardiac hypertrophy induced by pressure overload. *Hypertension*, 69(6), 1060-1069.
- Wolfsberg, T. G. (1995). ADAM, a novel family of membrane proteins containing A Disintegrin And Metalloprotease domain: multipotential functions in cell-cell and cell-matrix interactions. *The Journal of cell biology*, 131(2), 275-278.
- World Heart Organization. (2014). Bulaşıcı olmayan hastalıklara ilişkin küresel durum raporu. *World Heart Organization*, 9-23.
- Yanping Zha, Y. C. (2010). Elevated level of ADAMTS4 in plasma and peripheral monocytes from patients with acute coronary syndrome. *Clinical Research in Cardiology*;64, 160-164.
- Yi Sun, J. H. (2017). The roles of ADAMTS in angiogenesis and cancer. *Tumor Biology*, 1-44.
- Zhao, C. Z. (2011). Miyokard enfarktüsünde kantitatif gerçek zamanlı PCR analizi için ADAMTS4 ve 8 ekspresyonunun miktarının belirlenmesi ve referans genlerin seçimi. *Biyotıp ve Farmakoterapi* , 65 (8), 555-559.

ÖZGEÇMİŞ

Kişisel Bilgiler	
Adı Soyadı	Kübra MADEN
Eğitim	
Lise	Kolukısa Anadolu Lisesi/Malatya (2014)
Lisans	Artvin Çoruh Üniversitesi Sağlık Bilimleri Yüksekokulu (2015-2019)
Yüksek Lisans	Balıkesir Üniversitesi, Sağlık Bilimleri Enstitüsü, Tıbbi Biyokimya Anabilim Dalı (2020-)
Yabancı Dil Bilgisi	
İngilizce	Kötü Derecede
Üye Olunan Mesleki Kuruluşlar	
Kuruluş Adı	

EKLER

EK-1. Bilgilendirilmiş Hasta Gönüllü Formu

Sizi BAÜ Tıp Fakültesi Acil A.D.'de yürütülen “*Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Troponin ile ADAMTS arasındaki İlişki*” başlıklı araştırmaya davet ediyoruz.

Araştırmaya katılmak tamamen gönüllülük esasına dayanmaktadır. Çalışmaya katılmama veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan çıkma hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu araştırmaya katıldığımız için maruz kalacağımız herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Bu çalışma için gerekli tüm masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilmemiz için Prof. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI, Dyt. Kübra MADEN veya Dr. Hasan Basri ÇETİNKAYA ile günün 24 saatinde erişime geçebilirsiniz. (Telefon No: 0266 6121010)

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığımız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu çalışmanın amacı; Akut Koroner Sendromlu hastalarda ADAMTS ile troponin arasındaki ilişkiyi araştırmak ve sağlıklı kişiler ile karşılaştırmaktır ve akut koroner sendrom yönünden risk faktörü değerlendirilecektir.

Akut Koroner Sendrom tanısı mevcut olduğu için hasta grubuna dahil edildiniz. Bakılan diğer laboratuvar tetkiklerine ek olarak araştırılan hormon düzeyleri de alınan kan numunesinde beraberinde çalışılacaktır.

Siz bu araştırmanın hasta gönüllü grubu içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmada oluşturulacak farklı gruplardan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabilecektir.

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)] Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilceğimi ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayım için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün(Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl): .../.../....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../.../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

EK-2. Bilgilendirilmiş Sağlık Gönüllü Formu

Sizi BAÜ Tıp Fakültesi Endokrinoloji A.D.'de yürütülen “*Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Troponin ile ADAMTS arasındaki İlişki*” başlıklı **araştırmaya** davet ediyoruz.

Araştırmaya katılmak tamamen **gönüllülük** esasına dayanmaktadır. Çalışmaya **katılmama** veya katıldıktan sonra herhangi bir anda çalışmadan **çıkma** hakkında sahipsiniz. Her iki durumda da bir ceza veya hakkınız olan yararların kaybı kesinlikle söz konusu olmayacaktır. Araştırma konusuyla ilgili ve sizin araştırmaya katılmaya devam etme isteğinizi etkileyebilecek yeni bilgiler edinildiğinde zamanında bilgilendirileceksiniz.

Bu araştırmaya katıldığınız için maruz kalacağınız herhangi bir risk bulunmamaktadır.

Bu çalışma için gerekli tüm masraflar araştırmacılar tarafından karşılanacaktır. Çalışma için sizden herhangi bir ücret talep edilmeyecektir.

Bu çalışmadan elde edilen bilgiler tamamen araştırma amacı ile kullanılacak ve araştırma sonuçlarının yayımlanması halinde dahi kimlik bilgileriniz kesinlikle gizli tutulacaktır.

Araştırma, kendi haklarınız veya araştırmayla ilgili herhangi bir istenmeyen durum hakkında daha fazla bilgi temin edebilmeniz için Dyt.Kübra MADEN, Prof. Dr. Adnan Adil HİŞMİOĞULLARI veya Dr. Hasan Basri ÇETİNKAYA ile günün 24 saatinde erişime geçebilirsiniz. (Telefon No: 0266 6121010)

Bu araştırmaya katılıp katılmama kararını vermeden önce, araştırmanın niçin yapıldığını, nasıl yapılacağını ve bu araştırmanın gönüllü katılımcılara getireceği olası faydaları, riskleri ve rahatsızlıklarını bilmeniz gerekmektedir. Bu nedenle bu formun okunup anlaşılması büyük önem taşımaktadır. Aşağıdaki bilgileri dikkatlice okumak için zaman ayırınız. İsterseniz bu bilgileri aileniz, yakınlarınız ve/veya doktorunuzla tartışınız. Eğer anlayamadığınız ve sizin için açık olmayan şeyler varsa, ya da daha fazla bilgi isterseniz bize sorunuz. Katılmayı kabul ettiğiniz takdirde, gerekli yerleri siz, doktorunuz ve kuruluş görevlisi bir tanık tarafından doldurup imzalanmış bu formun bir kopyası saklamanız için size verilecektir.

Bu çalışmanın amacı; ; Akut Koroner Sendromlu hastalarda ADAMTS ile troponin arasındaki ilişkiyi araştırmak ve sağlıklı kişiler ile karşılaştırmaktır ve akut koroner sendrom yönünden risk faktörü değerlendirilecektir.

Akut Koroner Sendrom tanısı mevcut olduğu için hasta grubuna dahil edildiniz. Bakılan diğer laboratuvar tetkiklerine ek olarak araştırılan hormon düzeyleri de alınan kan numunesinde beraberinde çalışılacaktır.

Siz bu araştırmanın **sağlıklı gönüllü grubu** içinde yer alacaksınız. Sizden elde edilecek bilgiler veya veriler, çalışmada oluşturulacak farklı gruplardan elde edilecek bilgi veya verilerle karşılaştırılarak bir sonuca ulaşılabilecektir.

Ben,.....[gönüllünün adı, soyadı (kendi el yazısı ile)] Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formundaki tüm açıklamaları okudum. Bana, yukarıda konusu ve amacı belirtilen araştırma ile ilgili yazılı ve sözlü açıklama aşağıda

adı belirtilen hekim tarafından yapıldı. Katılmam istenen çalışmanın kapsamını ve amacını, gönüllü olarak üzerime düşen sorumlulukları tamamen anladım. **Çalışma hakkında soru sorma ve tartışma imkanı buldum ve tatmin edici yanıtlar aldım. Bana, çalışmanın muhtemel riskleri ve faydaları sözlü olarak da anlatıldı.** Araştırmaya gönüllü olarak katıldığımı, istediğim zaman gerekçeli veya gerekçesiz olarak araştırmadan ayrılabilirim ve kendi isteğime bakılmaksızın araştırmacı tarafından araştırma dışı bırakılabileceğimi ve araştırmadan ayrıldığım zaman mevcut tedavimin olumsuz yönde etkilenmeyeceğini biliyorum.

Bu koşullarda;

- 1) Söz konusu Klinik Araştırmaya hiçbir baskı ve zorlama olmaksızın kendi rızamla katılmayı (çocuğumun/vasimin bu çalışmaya katılmasını) kabul ediyorum.
- 2) Gerek duyulursa kişisel bilgilerime mevzuatta belirtilen kişi/kurum kuruluşların erişebilmesine,
- 3) Çalışmada elde edilen bilgilerin (*kimlik bilgilerim gizli kalmak koşulu ile*) yayın için kullanılma, arşivleme ve eğer gerek duyulursa bilimsel katkı amacı ile ülkemiz dışına aktarılmasına olur veriyorum.

Gönüllünün(Kendi el yazısı ile)

Adı-Soyadı:

İmzası:

Adresi:

(varsa Telefon No, Faks No):

Tarih (gün/ay/yıl):/..../....

Açıklamaları Yapan Araştırmacının

Adı-Soyadı:

İmzası:

Tarih (gün/ay/yıl):.../..../.....

Onay Alma İşlemine Başından Sonuna Kadar Tanıklık Eden Kuruluş Görevlisinin

Adı-Soyadı:

İmzası:

Görevi:

Tarih (gün/ay/yıl):...../...../.....

EK-3. Etik Kurul Onay Belgesi

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU					
ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI		"Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Troponin ile ADAMTS Arasındaki İlişki"			
ETİK KURUL BİLGİLERİ	ETİK KURULUN ADI	BALIKESİR ÜNİVERSİTESİ TIP FAKÜLTESİ KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU			
	AÇIK ADRESİ:	Çağış Yerleşkesi Uşak Yolu Üzeri, 10145 BALIKESİR			
	TELEFON	266 612 14 61-216707			
	FAKS				
	E-POSTA	bauklinetik@gmail.com			
BAŞVURU BİLGİLERİ	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACI UNVANI/ADI/SOYADI	Dr.Öğr.Üyesi Hasan Basri ÇETİNKAYA			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ UZMANLIK ALANI	ACİL TIP ANABİLİM DALI			
	KOORDİNATÖR/SORUMLU ARAŞTIRMACININ BULUNDUĞU MERKEZ	BALIKESİR (BAÜN TIP FAKÜLTESİ)			
	VARSA İDARİ SORUMLU UNVANI/ADI/SOYADI				
	DESTEKLEYİCİ				
	PROJE YÜRÜTÜCÜSÜ UNVANI/ADI/SOYADI (TÜBİTAK vb. gibi kaynaklardan destek alanlar için)				
	DESTEKLEYİCİNİN YASAL TEMSİLCİSİ				
	ARAŞTIRMANIN FAZİ VE TÜRÜ	FAZ 1	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 2	<input type="checkbox"/>		
		FAZ 3	<input type="checkbox"/>		
FAZ 4		<input type="checkbox"/>			
Gözlemsel ilaç çalışması		<input type="checkbox"/>			
Tıbbi cihaz klinik araştırması		<input type="checkbox"/>			
İn vitro tıbbi tanı cihazları ile yapılan performans değerlendirme çalışmaları		<input type="checkbox"/>			
İlaç dışı klinik araştırma	<input checked="" type="checkbox"/>				
Diger ise belirtiniz					
ARAŞTIRMAYA KATILAN MERKEZLER	TEK MERKEZ <input checked="" type="checkbox"/>	ÇOK MERKEZLİ <input type="checkbox"/>	ULUSAL <input type="checkbox"/>	ULUSLARARASI <input type="checkbox"/>	
in Prof.Dr.Fuat EREL					
Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.					

ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARAR FORMU

ARAŞTIRMANIN AÇIK ADI

“Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Troponin ile ADAMTS Arasındaki İlişki”

DEĞERLENDİRİLEN BELGELER	Belge Adı	Tarihi	Versiyon Numarası	Dili		
		ARAŞTIRMA PROTOKOLÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>
	BİLGİLENDİRİLMİŞ GÖNÜLLÜ OLUR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	OLGU RAPOR FORMU			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
	ARAŞTIRMA BROŞÜRÜ			Türkçe <input checked="" type="checkbox"/>	İngilizce <input type="checkbox"/>	Diğer <input type="checkbox"/>
DEĞERLENDİRİLEN DİĞER BELGELER	Belge Adı	Açıklama				
	SIGORTA	<input type="checkbox"/>				
	ARAŞTIRMA BÜTÇESİ	<input type="checkbox"/>				
	BIYOLOJİK MATERYEL TRANSFER FORMU	<input checked="" type="checkbox"/>				
	İLAN	<input type="checkbox"/>				
	YILLIK BİLDİRİM	<input type="checkbox"/>				
	SONUÇ RAPORU	<input type="checkbox"/>				
	GÜVENLİLİK BİLDİRİMLERİ	<input type="checkbox"/>				
	DİĞER:	<input type="checkbox"/>				
KARAR BİLGİLERİ	Karar No:2022/143		Tarih:07.12.2022			
	Yukarıda bilgileri verilen başvuru dosyası ile ilgili belgeler araştırmanın/çalışmanın gereke, amaç, yaklaşım ve yöntemleri dikkate alınarak incelenmiş ve uygun bulunmuş olup araştırmanın/çalışmanın başvuru dosyasında belirtilen merkezlerden izin alınması şartıyla gerçekleştirilmesinde etik ve bilimsel sakınca bulunmadığına toplantıya katılan etik kurul üye tam sayısının oybirliği ile karar verilmiştir. İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik kapsamında yer alan araştırmalar/çalışmalar için Türkiye İlaç ve Tıbbi Cihaz Kurumu'ndan izin alınması gerekmektedir.					

KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU
İlaç ve Biyolojik Ürünlerin Klinik Araştırmaları Hakkında Yönetmelik, İyi Klinik Uygulamaları Kılavuzu

ETİK KURULUN ÇALIŞMA ESASI

BAŞKANIN UNVANI / ADI / SOYADI:

Unvanı/Adı/Soyadı	Uzmanlık Alanı	Kurumu	Cinsiyet		Araştırma ile ilişki		Katılım *		İmza
Prof.Dr.Fuat EREL	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Prof.Dr.Gülten ERKEN	Fizyoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input type="checkbox"/>	K <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Doç.Dr.Akın USTA	Kadın Hastalıkları ve Doğum AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Oğuzhan KORKUT	Tıbbi Farmakoloji AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Dr.Öğr.Üyesi Mustafa ÇOLAK	Göğüs Hastalıkları AD	BAÜN Tıp Fakültesi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Uzm.Dr.Mehmet ÇALIŞKAN	Halk Sağlığı Uzmanı	Balıkesir KEAS Organize Sanayi	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Av.Erman ARDA	Avukat	Serbest	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Hüsnü KUNDAKÇI	Eczacı	Balıkesir Sağlık Uygulama ve Arş.Hast.	E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	
Serhat ALDEMİR	Emekli		E <input checked="" type="checkbox"/>	K <input type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input checked="" type="checkbox"/>	E <input type="checkbox"/>	H <input type="checkbox"/>	

*:Toplantıda Bulunma

Etik Kurul Başkanının

Unvanı/Adı/Soyadı:Prof.Dr.Fuat EREL

İmza:

Not: Etik kurul başkanı, imzasının yer almadığı her sayfaya imza atmalıdır.



Eğitimde, bilimde, sanatta çağdaş...



Balıkesir Üniversitesi
Tıp Fakültesi Dekanlık Binası
Çalış Yerleşkesi/BALIKESİR



(0 266) 612 14 62
sagbilen@balikesir.edu.tr
<http://www.balikesir.edu.tr>

