T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

SERUM AZUROSİDİN DÜZEYLERİNİN NSTEMI TANISINI ÖNGÖRMEDEKİ FAYDASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Ruveyda Özbek

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

T.C.
SAĞLIK BİLİMLERİ ÜNİVERSİTESİ
PROF. DR. CEMİL TAŞCIOĞLU ŞEHİR HASTANESİ
ACİL TIP KLİNİĞİ

SERUM AZUROSİDİN DÜZEYLERİNİN NSTEMI TANISINI ÖNGÖRMEDEKİ FAYDASININ DEĞERLENDİRİLMESİ

Dr. Merve Ruveyda Özbek

Tez Danışmanı: Prof. Dr. Asım Kalkan

(TIPTA UZMANLIK TEZİ)

İSTANBUL / 2024

TEŞEKKÜR

Asistanlık eğitimim boyunca bilgi birikimi ile bana yol gösteren, tecrübeleri ile hekimliğe ve acil tıp uzmanlığına bakış açımı genişleten kıymetli hocam, aynı zamanda tez danışmanım **Prof. Dr. Asım Kalkan**'a,

Uzmanlık eğitimim ve tez çalışmam süresince yardım ve desteklerini esirgemeyen değerli hocam, ağabeyim **Doç. Dr. Öner Bozan**'a,

Tez çalışmam sürecindeki desteklerinden dolayı **Doç. Dr. Şeref Emre Atiş** abime,

Birlikte çalışma fırsatı bulduğum için kendimi şanslı hissettiğim, asistanlığım ve tez hazırlama sürem boyunca varlığı ve desteği ile her zaman yanımda olan, umutsuzluğa kapıldığım anlarda yolumu bulmama yardım eden abim **Uzm. Dr. Barış Murat Ayvacı**'ya,

Üyesi olmaktan her zaman gurur duyduğum Okmeydanı Acil'in acil servisten öte, aynı zamanda büyük bir aile olduğunu bana öğreten, asistanlık sürecimde bilgi ve tecrübeleri ile desteklerini esirgemeyen, üzerimde emeği olan tüm uzman ağabey ve ablalarıma; bilhassa dünyanın diğer ucunda bulunduğum zamanlarda bile yanımda olduklarını hissettiren **Uzm. Dr. Ali Cimem** ve **Uzm. Dr. Bilge Sultan Kaygı**'ya,

Asistanlık eğitimim ve tez çalışma sürecimde önemli katkıları olan, sorularımı cevapsız bırakmayan ve desteklerini her zaman hissettiğim tüm kıdemlilerime; özellikle **Uzm. Dr. Serenay Kandur Tunç**'a, **Uzm. Dr. Mehmet Esat Ferhatlar**'a, **Uzm. Dr. Yavuzselim Koca**'ya,

Fakülte yıllarından sonra Okmeydanı'nda da birlikte çalışma fırsatı bulduğum değerli dostum **Uzm. Dr. Mehmet Alptekin Acar**'a,

Pandemi sürecinde ve sonrasında omuz omuza çalıştığımız, zorlu nöbetlerin üstesinden birlikte geldiğimiz, aynı ailenin fertleri olduğumuz tüm asistan doktor arkadaşlarıma,

Hekimliğe adım attıkları ilk yıllarında özverili çalışmalarıyla yanımızda olan, yolumun kesiştiği tüm intern doktor kardeşlerime,

Ekip olarak birlikte çalıştığımız tüm hemşire arkadaşlarıma ve yardımcı sağlık personeline,

Son olarak, kızı olmaktan gurur duyduğum, hayallerimi gerçekleştirmem için beni her zaman yüreklendiren, sevgisiyle güçlendiren canım annem **Sevinç Sağdıç**'a,

Sonsuz teşekkür ederim.

Dr. Merve Ruveyda Özbek

İstanbul,2024

ÖZET

Giriş ve Amaç: AKS (akut koroner sendrom) tiplerinden biri olan NSTEMI, erken tanı ve tedavi ile mortalite ve morbidite oranları düşürülebilen bir hastalıktır (1)**.** Erken tanı koymamızı sağlayabilecek bazı biyobelirteçlerin kullanılması ve aynı zamanda acil servislerde NSTEMI olmayan hastaların ayıklanabilmesi bu konuda hekimlere yardımcı olabilir. Çalışmamızda; serum azurosidin düzeylerinin acil servise başvuran hastalarda NSTEMI tanısını öngörmedeki faydasının belirlenmesi ve yeni bir biyobelirteç olarak kullanılabilme potansiyelini araştırdık.

Gereç ve Yöntem: Prospektif ve gözlemsel olarak yapılan bu çalışmada; 11 Kasım 2023 – 29 Şubat 2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran hastalardan alınan anamnez ve hastalara yapılan fizik muayene sonrası bu hasta grubuna çekilen EKG ve yapılan hematolojik ve biyokimyasal kan tetkikleri sonrasında NSTEMI tanısı alan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum azurosidin (heparin bağlayıcı protein) düzeyleri karşılaştırıldı.

Bulgular: Çalışmaya NSTEMI tanısı almış 64 hasta ve 64 sağlıklı kontrol dahil edilmiştir. Hasta grubunda yaş, kontrol grubuna göre anlamlı olarak daha yüksektir($p<0.001$). Serum azurosidin düzeyleri ile hastaların NSTEMI tanısı alması arasında istatistiksel olarak negatif yönlü hafif derecede korelasyon tespit edilmiştir ($p=0.004$). NSTEMI hastalarında azurosidin seviyeleri ile diğer laboratuvar ve klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır (her biri için $p>0.05$). Serum azurosidin düzeyleri NSTEMI hastalarında semptom ve komorbiditeler açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir (her biri için $p>0.05$). GLM modeli ile grup, cinsiyet ve yaşın azurosidin düzeyleri üzerindeki etkileri incelendiğinde; hasta grubunun, kontrol grubuna kıyasla anlamlı derecede daha düşük azurosidin seviyesine sahip olduğu görülmüştür ($r=-172.11$, $p = 0.003$). Erkeklerin serum azurosidin düzeyleri kadınlara göre istatistiksel olarak daha düşük bulunmuştur ve aralarında negatif yönlü hafif derecede korelasyon tespit edilmiştir ($r=-129.33$, $p = 0.005$). Grup ve cinsiyet etkileşimi de anlamlı bulunmuş ve bu etkileşimin azurosidin seviyelerini etkilediği belirlenmiştir ($r = 11.87$, $p = 0.033$). Yaş değişkeni ise istatistiksel olarak anlamlı bulunamamıştır ($p = 0.12$). İkili karşılaştırmalarda, kadınlarda hasta ve kontrol

grupları arasında azurosidin düzeyleri açısından anlamlı bir fark gözlenmiştir (p=0.050). NSTEMI olan kadınlar, kontrol grubundaki kadınlara kıyasla anlamlı şekilde daha düşük seviyelere sahiptir. Diğer ikili karşılaştırmalarda ise anlamlı bir fark saptanmamıştır (her biri için p>0.05).

Sonuç: Çalışmamızın bulgularına göre, NSTEMI tanısı almış hastalarda serum azurosidin düzeylerinin anlamlı derecede düşük olduğu tespit edildi. Elde ettiğimiz bulgular doğrultusunda serum azurosidin düzeylerinin NSTEMI hastalarının tanısını öngörmede anlamlı bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz.

Anahtar Kelimeler: NSTEMI, Azurosidin, Heparin Bağlayıcı Protein, biyobelirteç

ABSTRACT

Introduction and Aim: NSTEMI (Non-ST-Elevation Myocardial Infarction), one of the types of acute coronary syndrome (ACS), is a condition where mortality and morbidity rates can be reduced with early diagnosis and treatment (1). The use of certain biomarkers that can aid in early diagnosis and the ability to triage patients without NSTEMI in emergency departments can assist healthcare professionals. In our study, we aimed to determine the benefit of serum azurocidin levels in predicting NSTEMI diagnosis in patients presenting to the emergency department and to explore its potential as a new biomarker.

Methodology: This prospective and observational study was conducted between November 11, 2023 and February 29, 2024. Serum Azurocidin (heparin-binding protein) levels were compared between patients diagnosed with NSTEMI and a healthy control group, following the collection of anamnesis and physical examination of patients presenting to the Emergency Department of Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu City Hospital, along with routine EKG, hematological, and biochemical blood tests.

Results: The study included 64 patients diagnosed with NSTEMI and 64 healthy controls. The age of the patient group was significantly higher compared to the control group ($p<0.001$). A statistically significant negative mild correlation was found between serum azurocidin levels and NSTEMI diagnosis ($p=0.004$). No significant relationship was found between azurocidin levels and other laboratory and clinical parameters in NSTEMI patients ($p>0.05$ for each). Serum azurocidin levels did not show significant differences in terms of symptoms and comorbidities in NSTEMI patients ($p>0.05$ for each). When examining the effects of group, gender, and age on azurocidin levels using a GLM model, it was found that the patient group had significantly lower azurocidin levels compared to the control group ($r=-172.11$, $p=0.003$). Serum azurocidin levels were statistically lower in males compared to females, with a negative mild correlation observed between them ($r=-129.33$, $p=0.005$). The interaction between group and gender was also significant and affected azurocidin levels ($r=11.87$, $p=0.033$). The age variable was not statistically significant ($p=0.12$). In pairwise comparisons, a significant difference in azurocidin levels was

observed between the patient and control groups among females (p=0.050); female NSTEMI patients had significantly lower levels compared to the control group females. No significant differences were found in other pairwise comparisons (p>0.05 for each).

Conclusion: According to the findings of our study, serum azurocidin levels were significantly lower in patients diagnosed with NSTEMI. Based on these findings, we believe that serum azurocidin levels could be a significant biomarker for predicting NSTEMI diagnosis.

Keywords: NSTEMI, Azurocidin, Heparin-Binding Protein, biomarker

İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR i
ÖZET ii
ABSTRACT iv
İÇİNDEKİLER vi
SİMGELER VE KISALTMALAR viii
TABLOLAR ix
ŞEKİLLER ix
GİRİŞ VE AMAÇ 1
GENEL BİLGİLER 2
GÖĞÜS AĞRISI 2
Epidemiyoloji 2
Akut Koroner Sendrom 2
Akut Koroner Sendrom Tanımı 2
İnflamasyon Süreci ve Kan Hücrelerinin Rolü 3
Akut Koroner Sendrom Tipleri 4
1. Stabil Olmayan Anjina Pektoris (Kararsız Anjina) 5
2. ST Elevasyonlu miyokard infarktüsü 5
3. Non-ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI) 6
Akut Koroner Sendromda Tanısal Testler 6
1. AKS şüphesi olan hastada kullanılan biyobelirteçler 7
AZUROSİDİN (HEPARİN BAĞLAYICI PROTEİN) 8
GEREÇ VE YÖNTEM 10
ÇALIŞMA DİZAYNI 10
OLGULARIN SEÇİMİ 10
Hasta grubu dahil edilme kriterleri: 11
Kontrol grubu dahil edilme kriterleri: 11
Kontrol ve hasta grubu dahil edilmeme kriterleri: 11
VERİLERİN TOPLANMASI 12
SONUÇ ÖLÇÜMÜ 13
İSTATİSTİKSEL ANALİZ 14
BULGULAR 16
TARTIŞMA 27

LİMİTASYONLAR **31**
SONUÇLAR **32**
KAYNAKÇA **33**
ÖZGEÇMİŞ ..... Error! Bookmark not defined.
EKLER ..... Error! Bookmark not defined.
EK 1. ETİK KURUL ONAYI ..... Error! Bookmark not defined.
EK 2. OLGU RAPOR FORMU ..... Error! Bookmark not defined.

SİMGELER VE KISALTMALAR

AHA: Amerikan Kalp Cemiyeti

AKS: Akut koroner sendrom

AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü

CABG: Koroner arter bypass greft ameliyatı

Ck: Kreatin Kinaz

Ck-Mb: Kreatin Kinaz Miyokard Bandı

EKO: Ekokardiyografi

ESC: Avrupa Kardiyoloji Derneği

fMLP: Formil-metionil-lösil-fenilalanin

HBP: Heparin bağlayıcı protein

hs-cTn: Yüksek duyarlılıklı troponin

ICAM-1: İnterselüler adezyon molekülü

MCP: Monosit kemotaktik protein

NLR: Neutrofil/Lenfosit Oranı

NSTEMI: non ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü

PAAG: Akciğer grafisi

PCI: Perkütan koroner anjiografi

STEMI: ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

USAP: Unstabil anjina pektoris

WHF: Dünya Kalp Fedarasyonu

TABLOLAR

Tablo 1. Göğüs ağrısı olan hastada ayırıcı tanı 2
Tablo 2. AMI (Akut Miyokard İnfarktüsü) tiplerinin özellikleri 4
Tablo 3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri.....16
Tablo 4. Azurosidin ile Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları 17
Tablo 5. NSTEMI hastalarında semptom ve komorbidite varlığına göre azurosidin düzeylerinin karşılaştırmaları 19
Tablo 6. Azurosidin, yaş ve cinsiyetin hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılıkları belirleyen model parametre tahmin sonuçları 21
Tablo 7. Grup ve cinsiyet kombinasyonlarının ortalama farkları ve istatistiksel olarak post hoc karşılaştırmaları 22
Tablo 8. Cinsiyete Göre Düzeltilmiş Azurosidin ROC Eğrisi Özellikleri ve Performans Ölçütleri.....24

ŞEKİLLER

Şekil 1. Çalışmanın Akış Şeması.....12
Şekil 2. Yaşa göre düzeltilmiş Azurosidin seviyelerinin cinsiyet ve grup (hasta ve kontrol) bazında değişimi.....23
Şekil 3. Cinsiyete göre düzeltilmiş Azurosidin'in hasta ve kontrol gruplarını ayırt etme yeteneğini gösteren ROC eğrisi.....25

GİRİŞ VE AMAÇ

Akut koroner sendrom (AKS), acil servise başvuran başvuran hastalarda ciddi morbidite ve mortalite nedenlerinden biridir (2). Koroner arterler aracılığıyla kalbe giden oksijenin kısmi veya tamamen azalması sonucu AKS oluşur (3, 4). Kalp duvarındaki tam kat iskemi veya koroner arterdeki tam tıkanıklık STEMI(ST elevasyonlu miyokard infarktüsü) ile ilgilidir. STEMI, miyokard dokusunun nekrozuna ve kalbin pompa fonksiyonunun bozulmasına yol açar (5) NSTEMI (non ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü)'de ise farklı olarak, koroner dolaşımı azaltan damar darlığı ve miyokardiyal iskemi söz konusudur (3, 6). NSTEMI vakalarının %25'inde damar lümeninde tam tıkanıklık görülebilir (6). USAP (Unstabil anjina pektoris) ile NSTEMI patogenezleri aynı olup şiddetlerinin farklı olmasından kaynaklı olarak birbirinden ayrılmaktadırlar. Klinik prezentasyonları birbirine benzer. Eğer hastanın kardiyak biyobelirteçlerinde yükselme olduysa NSTEMI olarak; olmadıysa USAP olarak tanı alır (7).

Azurosidin; diğer adıyla heparin bağlayıcı protein (HBP) ya da 37 kDa (CAP37) katyonik antimikrobiyal protein; 19. kromozomun kısa kolundan sentezlenen, serin proteaz gen ailesinde yer alan bir çeşit proteindir. Azurosidin, nötrofillerin granülleri içerisinde bulunur ve antimikrobiyal özelliktedir (8).

Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda azurosidinin sepsis ve akut solunum sıkıntısı sendromu gibi birçok inflamatuar olayda rol oynadığı ve prognozu etkilediği gösterilmiştir (9–11).

Bir AKS türü olan ve halihazırda biyobelirteçlerle tanı koyduğumuz NSTEMI'nin hastalar üzerindeki morbidite ve mortalitesini göz önüne aldığımızda, bu hastalığın erken tanınması ve tedavi edilmesinin öneminin kaçınılmaz olduğunu görüyoruz. Bu çalışma, acil servise başvuran hastalarda NSTEMI tanısının öngörülmesinde serum azurosisin düzeylerinin potansiyel faydasını incelemeyi amaçlamaktadır. Azurosidin, literatürdeki birçok çalışmada araştırılmış olup, bu bilgiler ışığında azurosidinin NSTEMI tanısındaki rolünü daha iyi anlamak, biz hekimlerin klinik pratiğine önemli katkılar sağlayabilir ve tanısal süreci hızlandırıp iyileştirebilir.

GENEL BİLGİLER

GÖĞÜS AĞRISI

Epidemiyoloji

Göğüs ağrısı (angina pectoris) birçok kişinin en az bir kere tecrübe ettiği ve tüm dünyada oldukça sık görülen bir semptomdur. Göğüs ağrısı dünya çapında en sık acil servise geliş nedenlerinden biridir. Bütün acil servis başvurularının yaklaşık %9'unun sebebi göğüs ağrısıdır. Göğüs ağrısı, öncelikle kardiyovasküler sistem olmak üzere pek çok sistemden kaynaklanan hastalıklarda ortaya çıkabilir. Hastaların yaklaşık %20'sinde altta yatan esas neden kardiyak bir hastalığa bağlıdır (12).

Tablo 1. Göğüs ağrısı olan hastada ayırıcı tanı (13)

Kardiyak	**Pulmoner**	**Vasküler**	**GİS**	**Ortopedik**	**Diğer**
Miyokardit Perikardit Kardiyomiyopati(KMP)	Pulmoner Emboli	Diseksiyon	Özefajit, reflü	Travma	Anksiyete bozuklukları
Taşiaritmiler	Tansiyon Pnömotoraks	Semptomatikaort anevrizması	Peptik ülser	Kas inflamasyonu	Herpes Zoster
Hipertansif aciller	Bronşit	İnme	Gastrit	Kostokondrit	Anemi
Kapak hastalıkları	Pnömoni		Pankreatit	Servikal Spinal Patolojiler	
Tako-Tsubo KMP	Plörit		Kolesistit	Kas-İskelet bozuklukları	
Koroner Spazm					
Kardiyak Travma					

Akut Koroner Sendrom

Akut Koroner Sendrom Tanımı

Akut koroner sendrom (AKS), koroner damarlara giden kan miktarının azalması veya oksijen sunumunun azalması neticesinde miyokard iskemisi ile birlikte karşımıza çıkan tablodur.

Akut koroner sendroma genellikle koroner damarları daraltan bir aterosklerotik plak neden olurken; emboli, damarsal anomali, koroner damarlarda vazospazma sebep olan durumlar, vücuttaki kan volümünde azalma veya kan oksijenizasyonunun azaldığı durumlarda da meydana gelebilir (14).

İnflamasyon Süreci ve Kan Hücrelerinin Rolü

İnflamasyon, vücudun enfeksiyon, yaralanma ya da doku hasarı gibi durumlara cevap olarak kan hücrelerinden salınan mediyatörlerin başlattığı hücresel ve vasküler kompleks bir mekanizmadır.

İnflamasyon süreci, sebep olan etkeni yok etmeye çalışırken; aynı zamanda hasarlanan dokuyu da tamir etmeye çalışır.

İnflamasyon, akut veya kronik olabilir. Akut inflamasyonda nötrofiller görev alır ve kısa sürelidir. Enfeksiyon, travma, immün reaksiyonlar, iskemi gibi birçok etken tarafından başlatılabilir.

Kronik inflamasyon ise neticede vasküler proliferasyon, fibrozis ve skarlaşmanın meydana geldiği daha uzun süreli bir tepkidir ve bu mekanizmada lenfositler ve makrofajlar rol alır.

İnflamasyona hücresel cevap lökositlerin marjinasyonu, endotele adezyonu ve lökositlerin damar duvarı boyunca hareket etmesiyle başlar, akabinde endotele sıkı bir şekilde adezyon gerçekleşir, endotel hücreleri arasında transmigrasyon oluşur; ardından fagositoz ve intravasküler yıkım gerçekleşir. Lökositler tarafından üretilen mediatörlerin, hücre dışı sıvıya salgılanması ile hücresel yanıt ortaya çıkar. Tüm bu inflamatuar süreçte rol alan birçok kimyasal molekül vardır. Sitokinler, kemokinler, monosit kemotaktik protein (MCP), interselüler adezyon molekülü (ICAM-1), CD40, IL-1, IL-3, IL-6, IL-8, ve TNF-α bunlardan bazılarıdır (15, 16).

Akut Koroner Sendrom Tipleri

AKS'nin; STEMI, NSTEMI ve USAP olmak üzere 3 alt grubu vardır. Bu grupların hepsi miyokard iskemisinin farklı klinik prezentasyonlarıdır. Amerikan Kalp Cemiyeti (AHA), Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) ve Dünya Kalp Fedarasyonu (WHF) gibi dernekler ortak bir konsensus ile AMI tiplerini belirlemiştir (Tablo 2) (17).

Tablo 2. AMI (Akut Miyokard İnfarktüsü) tiplerinin özellikleri

Tip	AMI tipleri
1	Akut aterotrombotik koroner arter hastalığının neden olduğu ve genellikle aterom plağın rüptüre olması ile ortaya çıkan AMI
2	Oksijen azlığı ve talebin karşılanamaması sonucunda ortaya çıkan AMI'dır. Bu tipte koroner arter diseksiyonu, vazospazm, mikrofonskiyon bozuklukları, anemi ve koroner emboli gibi sekonder nedenler girmektedir.
3	MI tanısı alınamadan ya da biyokimyasal tetkikler tamamlanmadan exitus olan olgu
4a	Perkütan koroner anjiografi (PCI) ile ilişkili MI olarak tanımlanır. Koroner görüntüleme ile koroner arter diseksiyonu, epikardiyal arter tıkanlıklığı ya da kolleterallerin tıkanması ile oluşan yeni iskemi bulgusudur.
4b	PCI sonrasında olan stent trombozu ile ilişkili AMI tipidir. MI'da olduğu gibi PCI'da ya da otopside kanıtlanabilir.
5	Koroner arter bypass greft ameliyatı (CABG) ile ilişkili AMI tipidir. İşlem öncesi kardiyak biyobelirteçın düşmeye başlaması sonrasında %20'den fazla artış gereklidir. Buna ek olarak da aşağıdakilerden biri gerekmektedir. -Yeni patolojik Q dalgası oluşumu -PCI'da yeni greft ya da koroner arter oklüzyonunun gösterilmesi -İskemik olayla ilişlili yeni bir miyokard hasarının ya da duvar hareket kusurunun gösterilmesi

1. Stabil Olmayan Anjina Pektoris (Kararsız Anjina):

Stabil olmayan anjina pektoris (USAP), göğüste ağrı ya da baskı hissi ile ortaya çıkan bir kalp hastalığıdır ve kararsız anjina olarak da adlandırılır. USAP, anjina pektoris'in bir çeşididir ve miyokard enfarktüsü olasılığı taşıyan önemli bir durumdur. USAP'ta EKG'de ST segment elevasyonu yoktur. Çoğunlukla rüptüre olmuş veya erezyona uğramış plağın, trombositten zengin beyaz trombüsün damar lümeni içinde tam olmayan daralmaya sebep olduğu kliniktir (4).

USAP genellikle koroner arter hastalığı sonucunda gelişen, koroner damarların tıkanması veya daralması sebebiyle meydana gelen bir durumdur. Bu tıkanma veya daralma, miyokarda yeterli oksijen sağlanmasını zorlaştırdığından, göğüste ağrı veya baskı hissi yaratabilir (18).

USAP semptomları stabil anjinaya nazaran daha şiddetli ve tahmin edilemezdir. Hafif aktivite sırasında ya da dinlenme durumundayken açığa çıkabilir. Bu semptomlar sık olarak şiddetli ve uzun sürelidir; ayrıca nitrogliserin gibi anjina ağrısını hafifletmek için kullanılan ilaçlara yanıtsızdır (19).

USAP'ta miyokard enfarktüsü gelişme olasılığı çok yüksek olduğundan tedavi edilmezse mortal seyredebilir. Nitrogliserin, kalsiyum kanal blokerleri, beta blokerler, antitrombotikler ya da antikoagülanlar gibi ilaçlar tedavi amacıyla kullanılabilir. Hastanın durumuna göre, koroner damar lümenindeki kan akımını düzeltmek için anjiyoplasti ya da bypass da gerekebilir (20).

2. ST Elevasyonlu miyokard infarktüsü:

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), miyokarda koroner damarlar ile gelen kan akımının aniden kesilmesi ile miyokard hücrelerinin iskemisi ile sonuçlanan akut ve ciddi bir kalp hastalığıdır (21).

STEMI'de en sık görülen semptomlar göğüs ağrısı, nefes darlığı, terleme, kusma, mide bulantısı, baş dönmesi veya bayılmadır. Çoğu hastada göğüs ağrısı çok şiddetlidir ve anjina ağrısını rahatlatmak için kullanılan nitrogliserin gibi ilaçlara cevap vermez (22).

3. Non-ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI):

NSTEMI'de de STEMI'de görüldüğü gibi, kalp kasının bir kısmı yeterli oksijen ve kan alamaz, ancak STEMI'de gürüldüğünün tersine, miyokardiyal hasar ve nekroz alanı sınırlı kalır. Bu yüzden ST segmentinde tam bir yükselme meydana gelmez ve bundan dolayı kalp krizi semptomları NSTEMI'de (göğüs ağrısı, nefes darlığı, terleme, vb.) daha hafif veya daha az belirgin olarak ortaya çıkar (22).

Tedavide antitrombotikler, antiplateletler ve antikoagülanlar gibi ilaçlar kullanılır. Gereken hastalarda anjiyoplasti veya bypass ameliyatı yapılabilir. Medikal tedavi uygulanmasına rağmen, USAP veya NSTEMI geçiren hastalarda ilerleyen zamanlarda %35-50 oranında tekrarlayan iskemi riski vardır (20, 23).

USAP ile NSTEMI patogenezleri aynı olup şiddetlerinin farklı olmasından kaynaklı olarak birbirinden ayrılmaktadırlar. Klinik prezentasyonları birbirine benzer. Eğer hastanın kardiyak biyobelirteçlerinde yükselme olduysa NSTEMI olarak; olmadıysa USAP olarak tanı alır (24).

Akut Koroner Sendromda Tanısal Testler

Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda tetkik olarak en çok kullanılan tetkikler 12 derivasyonlu EKG, akciğer grafisi (PAAG) ve ekokardiyografi (EKO)'dir. EKG ilk 10 dk' da çekilip değerlendirilmelidir. AKS ve AKS dışı doğru bir tanı koymak için EKG'nin hastanın kliniği ile birlikte değerlendirilmesi gerekmektedir (25).

NSTEMI hastalarında EKG tamamen normal olabilir.

Göğüs ağrısı şikayeti ile gelen hastalarda istenen PAAG, AKS için tanı koydurucu değildir fakat ayırıcı tanı (pnömotoraks, ampiyem, plevral efüzyon, vb) da faydalı olması ve tanıyı destekleyici bulguları vermesi nedeniyle sık olarak kullanılmaktadır (7).

Ekokardiyografi (EKO), AKS şüphesi ile acil servise başvuran hastalarda kullanılan bir diğer non- invaziv tetkiktir. AKS olan hastaların prognozunu belirlemede

EKO önemli bilgiler verir. Sol ventrikül (SV) sistolik fonksiyonları doğru bir şekilde ölçüldüğünde, iskemi sırasında SV duvarlarında lokalize hipokinezi ya da akinezi, iskemi düzeldiğinde ise normal duvar hareketleri görülebilir. EKO, AKS'nin komplikasyonlarından olan kordo tendinea veya ventrikül serbest duvar rüptürü tanısında da son derece başarılıdır. Ayrıca pulmoner emboli, kardiyak tamponad ve aort diseksiyonu gibi ayırıcı tanıları ekarte etmek için de kullanılmaktadır (26).

1. AKS şüphesi olan hastada kullanılan biyobelirteçler:

Acil servise göğüs ağrısı, nefes darlığı, terleme gibi AKS düşündüren semptomlarla başvuran hastalardan hekimler tarafından istenecek bazı laboratuvar testleri tanı ve ayırıcı tanı konusunda faydalıdır. Akut faz reaktanları pnömoni ve mediastinit gibi enfektif durumlarda; D-dimer pulmoner emboli şüphesinde; troponinin değerleri de miyokard iskemisi açısından göğüs ağrısının tanı ve ayırıcı tanısında hekime yardımcı olmaktadır.

1.1.Kardiyak biyobelirteçler:

Troponin

Kardiyak troponinler miyokard hasarının önemli bir göstergesidir (27).

AKS'ye bağlı kardiyomiyosit hasarı şüphesi olan bir hasta için son ESC klavuzunda hs-TnT ölçümü önerilmektedir. Çünkü kardiyak troponinler, kreatin kinaz, miyokardiyal bant izoenzimi (CK- MB) ve miyoglobinden daha duyarlı ve daha spesifiktir (28).

Sağlıklı bir birey için, 99 persentilin üzerindeki en az bir yüksek duyarlılıklı troponin (hc-cTn) değeri ve kontrol troponin değerinde en az %20 artış ya da azalma olması MI tanısı için bir kriterdir (29).

ESC kılavuzuna göre, şüpheli NSTEMI için hs-cTn kullanımını önerilmektedir. Kalp yetmezliği, taşiaritmiler, sepsis, hipertansif acil durumlar, miyokardit, kalp kapak hastalıkları ve Takotsubo sendromu gibi MI dışındaki birçok

hastalık da kardiyomiyosit hasarına ve bu yüzden de kardiyak troponin yükselmelerine neden olmaktadır (30).

Göğüs ağrısı şikayeti ile acil servise başvuran pulmoner emboli, aort diseksiyonu gibi hayatı tehdit edebilecek hastalıklarda da serum troponin değeri yükselebilir ve bu tanılar ayırıcı tanıda akılda tutulmalıdır (31) (20).

Miyoglobin

Miyoglobin, iskelet kası ve kalpte bulunur. Akut miyokard enfarktüsünde iskemiden sonraki 4. saatte nekroza uğrayan miyokard dokusundan salınmaya başlar ve 24 saat boyunca kandaki düzeyleri yüksek seyreder. Miyoglobinin AMI'deki bu artışı spesifik değildir. Fakat göğüs ağrısının başlamasından sonraki 6. saatte kanda hala yükselmemiş olması, kardiyak hasarın olmadığını göstermede güvenilirdir (32).

Kreatin Kinaz (Ck) ve Kreatin Kinaz Miyokard Bandı (Ck-Mb)

Kreatin kinaz (CK) enzimi; kalp, beyin ve kas dokularında bulunur. MM, BB, MB olmak üzere 3 farklı izoenzimi vardır. Kalp kasında en fazla oranda bulunanı MB'dir (33, 34).

CK-MB, miyokard iskemisinden sonraki 3-12 saatte yükselmeye başlar, 24. saatte pik değerine ulaşır. 2-3 gün içinde normal seviyeye gelir. Yüksek efor, intramuskuler enjeksiyon, defibrilasyon/kardiyoversiyon, elektrik çarpması gibi durumlarda da kandaki düzeyi artabilir (35–37).

Kandaki CK-MB düzeyi miyokard nekrozunun büyüklüğünü ve yaygınlığını öngörmede yol göstericidir (38).

AZUROSİDİN (HEPARİN BAĞLAYICI PROTEİN)

Heparin bağlayıcı protein (HBP), diğer adıyla Azurosidin ya da 37 kDa (CAP37) katyonik antimikrobiyal protein, 19. kromozomun kısa kolundan

sentezlenen, serin proteaz gen ailesinde yer alan bir çeşit proteindir. Gerçek bir serin proteaz değildir çünkü aktif serin ve histidin kısımları değiştirilmiştir. Azurosidin, nötrofillerin granülleri içerisinde bulunur ve antimikrobiyal özelliktedir. İlk olarak 1984 yılında izole edilmiştir (8).

Azurosidin, iki farklı granül alt grubunda, azurofilik/birincil granüllerde ve salgı veziküllerinde depolanır ve ekstrasellüler ortama hemen hemen tamamen boşaltılır. Bu özelliği ile defensinler ya da LL-37 gibi diğer nötrofil granül proteinlerinden ayrılır. Depolandığı salgı granüllerinden birincisi, düşük bir salım eğilimi ile oldukça hareketsiz iken, ikincisi nötrofil aktivasyonuyla birlikte hızla mobilize edilir. Azurosidin, salgı veziküllerinden çevreye salgılanabilen tek granül proteindir (39).

Azurosidin'in de diğer nötrofil türevli antimikrobiyal polipeptitler gibi, monositleri çekme özelliği vardır. Azurosidin güçlü bir monosit kemotaktik migrasyon arttırıcısı olan formil-metionil-lösil-fenilalanin (fMLP)' ninkinin yaklaşık %80-100'ü kadar nötrofil çekebilir (40).

Enflamasyonun oluşumu başladığında, nötrofiller genellikle monositlerden daha önce toplanır. Nötrofilden monosit akışına geçme aşamasında azurosidinin önemli bir rolü vardır. Azurosidin, göç eden nötrofillerden salınır ve endotelyal glikokalikse bağlanır; sonrasında kan dolaşımındaki lökositlere sunulur. Azurosidinin endotel boyunca yuvarlanan monositleri aktifleştirme ve monositlerin yapışmasını indükleme özelliği vardır. Monositlerin yapışması gerçekleştikten sonra, transendotelyal ekstravazasyon ve enflamasyon bölgesine yönlendirilmiş göç başlar (41).

Daha önce yapılan çeşitli çalışmalarda azurosidinin sepsis ve akut solunum sıkıntısı sendromunda daha kötü prognozun bir belirteci olduğu gösterilmiştir (9–11).

Yapılan bir çalışmada artan plazma azurosidin düzeylerinin STEMI tanısı alan bir grup hastada MI varlığının öngördürücüsü olabileceğini gösterilmiştir (42).

GEREÇ VE YÖNTEM

ÇALIŞMA DİZAYNI

Bu çalışmada; 11 Kasım 2023 – 29 Şubat 2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisine başvuran hastalardan alınan anamnez ve hastalara yapılan fizik muayene sonrası bu hasta grubundan çekilen EKG, alınan hematolojik ve biyokimyasal kan tetkikleri sonrasında NSTEMI tanısı alan hastalar ile sağlıklı kontrol grubunun serum azurosidin (heparin bağlayıcı preotein) düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışma; İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06/11/2023 tarihli toplantısında incelenmiş olup, 213 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışma sırasında İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesine sıkıca bağlı kalınmıştır.

Kitler, temin edilmesinden analize kadar geçen sürede +4°C'de muhafaza edildi. Temin edilen kitlerin çalışıldığı ELISA (Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay) analizleri; Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. Laboratuvarında, firma çalışanları tarafından gruplara ve araştırma bilgilerine kör şekilde gerçekleştirildi.

OLGULARIN SEÇİMİ

11 Kasım 2023 – 29 Şubat 2024 tarihleri arasında, Sağlık Bilimleri Üniversitesi Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Servisine göğüs ağrısı, nefes darlığı, bulantı-kusma, terleme gibi şikayetlerle başvurup, alınan anamnez ve yapılan fizik muayene sonrası bu hasta grubundan çekilen EKG, alınan hematolojik ve biyokimyasal kan tetkikleri sonucunda NSTEMI tanısı alan 18 yaşından büyük, çalışma için gönüllü onayı veren hastalar dahil edildi.

Kontrol grubu olarak; 18 yaşından büyük, tamamen sağlıklı (sistemik hastalık öyküsü olmayan hasta yakını, sağlık çalışanı vb.), çalışma için gönüllü katılım onayı veren kişiler dahil edildi.

Hasta grubu dahil edilme kriterleri:

- Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Acil Tıp Kliniği'nde NSTEMI tanısı alan hastalar,
- Son 1 yılda STEMI, koroner arter hastalığı, koroner girişim ve bypass operasyon öyküsü olmayan hastalar,
- Ciddi kapak hastalığı, böbrek yetmezliği ve otoimmün hastalık öyküsü ve enfeksiyonu, kanser ve hematolojik bozukluğu olmayan hastalar,
- Çalışmaya katılma konusunda yapılan bilgilendirilme sonrası kendisinden ya da bilinci kapalı ise yasal temsilcisinden yazılı onamı alınan hastalar.

Kontrol grubu dahil edilme kriterleri:

- 18 yaş ve üzeri olan hastalar
- Herhangi bir sistemik sağlık kliniği ve öyküsü olmayan hastalar
- Çalışmaya katılım konusunda yazılı ve sözlü onayı alınan hastalar

Kontrol ve hasta grubu dahil edilmeme kriterleri:

- Çalışmaya katılma konusunda kendisinden ya da yasal temsilcisinden onam alınamayanlar
- Bilinen koroner girişim öyküsü olanlar (son 1 yılda)
- CABG öyküsü (son 1 yılda)
- Ciddi kalp kapak hastalığı,
- Böbrek yetmezliği,
- Otoimmun hastalıklar,
- Sistemik inflamatuar durumlar,
- Kanser, hematolojik bozukluklar,
- Aktif enfeksiyon bulguları olan kişiler

- 18 yaşından küçük olanlar

VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma için 11.11.2023 – 29.02.2024 tarihleri arasında hastanemizin acil servisine başvuran, NSTEMI tanısı alan 78 hasta değerlendirildi. Yakınından veya kendisinden katılım için onam alınamaması, son 1 yılda geçirilmiş koroner girişim veya operasyon öyküsü olması (7 kişi), malignite tanısı olması (3 kişi) ve aktif enfeksiyon bulguları olması (4 kişi) nedeniyle 14 kişi çalışma dışı bırakıldı. Toplam 64 kişi hasta grubu, 64 kişi de kontrol grubunu oluşturacak şekilde çalışmaya dahil edildi.



Şekil 1. Çalışmanın Akış Şeması

Olgu Rapor Formunda hastaların; dosya numarası, tarih, şikayetlerin neler olduğu, yaş, cinsiyet, bilinen komorbid hastalıkları; başvuru anındaki tansiyon, nabız, ateş, oksijen satürasyonu (SpO_2), Glasgow Koma Skoru (GKS); yapılmış olan hemogram (beyaz küre sayımı, hemoglobin, trombosit) ve biyokimya analizleri (glukoz, kreatinin, üre, sodyum, potasyum ve troponin) değerleri kayıt altına alındı. Bu forma daha sonra, saptanan serum azurosidin (heparin bağlayıcı protein) seviyeleri yazıldı.

Kontrol grubu hastaları için de aynı şekilde; yaş, cinsiyet gibi demografik veriler kaydedildi ve bu forma daha sonra, saptanan serum azurosidin (heparin bağlayıcı protein) seviyeleri yazıldı.

Hastalar sedye üzerinde yatar pozisyonda iken hemogram, biyokimya belirteçleri için aldığımız kan örneğine ek olarak, Bilgilendirilmiş Gönüllü Olur Formu için imza alındıktan sonra, 1 tüp biyokimya tüpüne aktarılmak üzere 2 cc kan örneği alındı. Alınan kan örnekleri, serum temini için 4000/dakika devirde 10 dakika santrifüj edildi. Elde edilen serum, oluşabilecek hemolizden kaçınmak için, steril enjektör ile kapaklı eppendorf tüplerine aktarıldı ve numaralandırıldı. Bu eppendorf tüpleri, dakikalar içerisinde -80°C'lik buzdolabına nakledildi.

SONUÇ ÖLÇÜMÜ

Verilerin toplanması bitiminde örneklerin hepsi, kitlerin temin edildiği firma tarafından soğuk zincir kurallarına uygun olarak örneklerin analizlerinin yapılacağı laboratuvara taşındı ve burada oda sıcaklığında serumların çözünmesi beklendi. Laboratuvar çalışanlarına hastalar hakkında hiçbir şekilde bilgi verilmedi. Tüm ölçümler, klinik verilere kör olan iki araştırmacı tarafından yapıldı.

Örneklerde azurosidin düzeyleri; Bioassay Technology Laboratory – BT LAB (Şanghay, Çin) firmasına ait 96'lı "İnsan Azurosidin ELISA Kiti" kullanılarak, BioTek® ELx800DA™ Microplate Reader (Vermont, Amerika Birleşik Devletleri) ve DIALAB® DIAWasher ELX5O/8 (Viyana, Avusturya) cihazları ile ELISA yöntemiyle çalışıldı. Elde edilen sonuçlar olgu rapor formlarına kaydedildi. Hasta ve kontrol gruplarının düzeyleri karşılaştırıldı.

Çalışma; İstanbul Prof. Dr. Cemil Taşcıoğlu Şehir Hastanesi Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 06/11/2023 tarihli toplantısında incelenmiş olup, 213 sayılı karara göre etik açıdan uygun bulunmuştur. Çalışma sırasında İyi Klinik Uygulamalar Kılavuzu ve Helsinki Bildirgesine sıkıca bağlı kalınmıştır.

Kitler, temin edilmesinden analize kadar geçen sürede +4°C'ta muhafaza edildi. Temin edilen kitlerin çalışıldığı ELISA (Enzyme-Linked ImmunoSorbent Assay) analizleri; Farmasina Tıbbi ve Kimyevi Ürünler San. Tic. Ltd. Şti. Laboratuvarında, firma çalışanları tarafından gruplara ve araştırma bilgilerine kör şekilde gerçekleştirildi.

İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Çalışmadan elde edilen veriler tanımlayıcı istatistikler kullanılarak özetlenmiştir. Sürekli değişkenler medyan, minimum ve maksimum değerlerle ifade edilmiş, kategorik değişkenler ise sayı ve yüzde olarak sunulmuştur. Sayısal değişkenlerin normallik durumları, örneklem büyüklüğü ve veri özelliklerine bağlı olarak uygun testler ve grafiklerle kontrol edilmiştir. Büyük örneklemlerde ($n \geq 50$), Kolmogorov-Smirnov ve Anderson-Darling testleri uygulanmıştır. Normallik varsayımı histogramlar ve Q-Q (quantile-quantile) grafikleri ile değerlendirilmiştir.

Gruplar arası kategorik değişkenlerdeki farklılıklar Pearson Ki-Kare testi ile incelenmiştir. Sayısal değişkenler normal dağılım göstermediğinde, Mann-Whitney U testi kullanılmıştır. Yaşa bağlı değişikliklerin kontrolü ile azurosidin ve çeşitli klinik parametreler arasındaki ilişkiler, Spearman'ın kısmi korelasyon analizi ile değerlendirilmiştir.

Yaş, cinsiyet ve azurosidin değişkenleri, tek değişkenli ve çoklu lojistik regresyon modelleri ile hasta grubunu tahmin etme kapasitesi açısından analiz edilmiştir. Grup, cinsiyet ve yaş faktörlerine göre Azurosidin seviyesi, Robust Linear Model (RLM) kullanılarak analiz edilmiştir. Bu model, genelleştirilmiş lineer modelin varsayımlarını karşılamaması durumunda veri aykırılıklarını ve heterojen varyansı daha iyi yönetebilmek için tercih edilmiştir. Modelde, grup ve cinsiyet faktörlerinin

anlamlı etkileri saptanmış, post-hoc Bonferroni düzeltmesi ile bu etkiler detaylandırılmıştır. Yaş faktörü de modele dahil edilerek grafiklerle görselleştirilmiştir.

"Hasta" ve "Kontrol" grupları arasında azurosidin seviyesinin ayırt edici gücünü değerlendirmek için ROC (Receiver Operating Characteristic) eğrisi kullanılmıştır. Eğrinin değerlendirmesi, cinsiyet faktörünün önemli bir etkisi olduğu için ayrı ayrı yapılmıştır. Lojistik regresyon modeli, grup (hasta veya kontrol) ve yaş, azurosidin gibi bağımsız değişkenler kullanılarak uygulanmıştır. Analizler, Python programlama dilindeki Statsmodels kütüphanesi ile gerçekleştirilmiştir.

Diğer analizler, Jamovi (Sürüm 2.3.28, Jamovi projesi, 2023) ve JASP (Sürüm 0.18.3, Jeffreys' Amazing Statistics Program, 2024) yazılım paketleri kullanılarak yapılmıştır. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p \leq 0.05$ olarak belirlenmiştir.

BULGULAR

Hasta grubunun medyan yaşı 64,0 (range:39-91) olarak hesaplanırken, kontrol grubunda medyan yaş 34,0 (range:21-64) olarak bulunmuştur. Hasta grubunun yaşı kontrol grubuna göre daha büyüktür, aralarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardır ($p<0.001$). Cinsiyet dağılımı açısından, hasta grubundaki erkeklerin oranı %59,4 (n=38) ve kadınların oranı %40,6 (n=26) iken, kontrol grubunda erkeklerin oranı %87,5 (n=56) ve kadınların oranı %12,5 (n=8) olarak tespit edilmiştir. Cinsiyet dağılımı gruplar arasında istatistiksel olarak anlamlı farklılık göstermektedir ($p=0.001$). Azurosidin seviyeleri açısından, hasta grubunun medyan değeri 9,2 (range: 5,1-59,3) olarak belirlenmiş olup, kontrol grubunda medyan değer 21,8 (range:1,6-61,5) olarak bulunmuştur. Azurosidin seviyeleri açısından istatistiksel olarak gruplar arasında anlamlı bir fark saptanmıştır ($p=0.004$) (**Tablo 3**).

Tablo 3. Hasta ve Kontrol Gruplarının Demografik ve Klinik Özellikleri

	Grup		
	Hasta (n=64)	**Kontrol (n=64)**	**p-değerleri**
Yaş §	64,0 [39,0- 91,0]	34,0 [21,0- 64,0]	**<0,001***
Cinsiyet ‡			
Erkek	38 (59,4)	56 (87,5)	**0,001****
Kadın	26 (40,6)	8 (12,5)	
Azurosidin §	9,2 [5,1- 59,3]	21,8 [1,6- 61,5]	**0,004***

‡: n (%), §: Medyan [Minimum.-Maksimum]

*. Mann-Whitney U test.

**. Pearson Chi-Square test.

Azurosidin düzeyleri ile klinik parametreler arasındaki korelasyon analizine göre, sistolik kan basıncı (SKB) ile azurosidin seviyeleri arasında negatif bir ilişki saptanmış, ancak bu ilişki istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (r=-0,124, p=0,327). Diyastolik kan basıncı (DKB) ile azurosidin seviyeleri arasında herhangi bir anlamlı ilişki bulunmamıştır (r=0,010, p=0,940). Aynı şekilde nabız (r=0,064, p=0,614), ateş (r=0,028, p=0,827) ve oksijen saturasyonu (SpO2) (r=0,030, p=0,815) gibi parametrelerle de azurosidin seviyeleri arasında anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir. Hemoglobin (HGB) seviyeleri ile azurosidin arasındaki ilişki de negatif yönde olup anlamlı değildir (r=-0,045, p=0,725). Beyaz kan hücreleri (WBC) ile azuosidin seviyeleri arasında negatif bir ilişki bulunmasına rağmen bu ilişki de istatistiksel olarak anlamlı değildir (r=-0,142, p=0,263). Üre (r=-0,022, p=0,862) ve kreatinin (r=0,087, p=0,493) düzeyleri ile azurosidin arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Elektrolit seviyeleri incelendiğinde, sodyum (Na) ile azurosidin arasında anlamlı bir ilişki bulunamamıştır (r=0,024, p=0,852); ancak potasyum (K) seviyeleri ile azurosidin arasındaki korelasyon değerinin sınırda anlamlı olduğu görülmüştür (r=0,218, p=0,084). 1. Troponin (r=0,133, p=0,297) ve 2. Troponin (r=0,164, p=0,196) seviyeleri ile azurosidin arasında da anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Bu sonuçlar, azurosidin seviyeleri ile birçok klinik parametre arasında anlamlı bir korelasyon olmadığını göstermektedir (**Tablo 4**).

Tablo 4. Azurosidin ile Klinik Parametreler Arasındaki Korelasyon Analiz Sonuçları

Azurosidin	**Spearman's Rho Korelasyon**	**p-değerleri**
Sistolik Kan Basıncı (SKB)	-0,124	0,327
Diyastolik Kan Basıncı (DKB)	0,010	0,940
Nabız	0,064	0,614
Ateş	0,028	0,827
Oksijen Saturasyonu (SpO2)	0,030	0,815
Hemoglobin (HGB)	-0,045	0,725
Beyaz Kan Hücresi (WBC)	-0,142	0,263
Üre	-0,022	0,862

Kreatinin	0,087	0,493
Sodyum (Na)	0,024	0,852
Potasyum (K)	0,218	0,084
1.Troponin	0,133	0,297
2.Troponin	0,164	0,196

NSTEMI hastalarında semptom ve komorbidite varlığına göre azurosidin düzeyleri incelendiğinde, cinsiyetler arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır. Erkeklerde medyan azurosidin değeri 9,5 (range: 5,1-28,2) iken, kadınlarda bu değer 9,1 (range: 5,3- 59,3) olarak tespit edilmiştir (p=0,902). Bulantı-kusma varlığı açısından değerlendirildiğinde, bulantı-kusması olmayan hastalarda medyan azurosidin değeri 9,2 (range: 5,1-59,3) olarak belirlenmiş, bulantı-kusması olan hastalarda ise 9,7 (range: 7,1-15,3) bulunmuş, aradaki fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,519). Epigastrik ağrı varlığı açısından da azurosidin seviyelerinde anlamlı bir fark saptanmamış olup, epigastrik ağrısı olmayan hastalarda medyan azurosidin değeri 9,2 (range: 5,1-59,3) iken, epigastrik ağrısı olan hastalarda bu değer 14 olarak belirlenmiştir (p=0,291).

Göğüs ağrısı varlığı, sol kol uyuşması, nefes darlığı, sırt ağrısı, sol kol ağrısı ve soğuk terleme gibi semptomlar ile azurosidin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunamamıştır. Örneğin, göğüs ağrısı olan hastalarda azurosidin seviyesi medyan olarak 9,2 (range: 5,3-59,3) iken, göğüs ağrısı olmayan hastalarda bu değer 9,7 (range:5,1- 44,9) olarak belirlenmiş ve fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,962). Benzer şekilde, nefes darlığı olan hastalarda medyan azurosidin değeri 8,8 (range: 5,1- 44,9), nefes darlığı olmayanlarda ise 9,3 (range5,3- 59,3) olarak bulunmuş ve bu fark anlamlı değildir (p=0,442).

Komorbiditelere bakıldığında, astım, diyabet, hipertansiyon, koroner arter hastalığı gibi durumlar ile azurosidin düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmamıştır. Örneğin, astım olan hastalarda azurosidin seviyesi 7,0 (range: 5,3-12,8) iken, astım olmayanlarda bu değer 9,3 (range:5,1- 59,3) olarak belirlenmiş ve bu fark da istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,240). Benzer şekilde, ,

kalp yetmezliği ve diğer komorbiditeler açısından da anlamlı farklar tespit edilmemiştir (**Tablo 5**).

Tablo 5. NSTEMI hastalarında semptom ve komorbidite varlığına göre azurosidin düzeylerinin karşılaştırmaları

Değişkenler §		**Azurosidin**	**p-değerleri***
Cinsiyet	Erkek	9,5 [5,1-28,2]	0,902
	Kadın	9,1 [5,3-59,3]	
Bulantı-Kusma	Yok	9,2 [5,1-59,3]	0,519
	Var	9,7 [7,1-15,3]	
Epigastrik Ağrı	Yok	9,2 [5,1-59,3]	0,291
	Var	14 [14-14]	
Göğüs Ağrısı	Yok	9,7 [5,1-44,9]	0,962
	Var	9,2 [5,3-59,3]	
Sol Kol Uyuşması	Yok	9,2 [5,1-59,3]	0,725
	Var	10,3 [10,3-10,3]	
Nefes Darlığı	Yok	9,3 [5,3-59,3]	0,442
	Var	8,8 [5,1-44,9]	
Sırt Ağrısı	Yok	9,3 [5,1-59,3]	0,372
	Var	7,6 [7,6-7,6]	
Sol Kol Ağrısı	Yok	9,3 [5,1-59,3]	0,607
	Var	8,2 [8,2-8,2]	
Soğuk Terleme	Yok	9,2 [5,1-59,3]	0,343
	Var	13,3 [13,3-13,3]	
Hastalık Öyküsü	Yok	8,7 [6,5-14]	0,293
	Var	9,7 [5,1-59,3]	
Astım	Yok	9,3 [5,1-59,3]	0,240
	Var	7 [5,3-12,8]	
Diyabet Mellitus	Yok	9,2 [6,3-59,3]	0,778
	Var	10,3 [5,1-46]	

Hipertansiyon	Yok	9,2 [6,5-59,3]	0,748
	Var	9,2 [5,1-46]	
Koroner Arter Bypass Greft	Yok	9,3 [5,1-59,3]	0,799
	Var	9 [7,5-44,9]	
Koroner Arter Hastalığı	Yok	9,2 [5,6-59,3]	0,760
	Var	9,7 [5,1-46]	
Kalp Yetmezliği	Yok	9,3 [5,1-59,3]	0,330
	Var	7,5 [7,5-7,5]	
Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı	Yok	9,1 [5,3-59,3]	0,208
	Var	14,5 [5,1-28,2]	
	Var	59,3 [59,3-59,3]	
Paratiroidektomi	Yok	9,3 [5,1-59,3]	0,725
	Var	8,6 [8,6-8,6]	
İskemik Kalp Hastalığı (İKH)	Yok	9,2 [5,1-59,3]	0,432
	Var	12,8 [12,8-12,8]	

**. Mann-Whitney U test.*

§: Medyan [Minimum.-Maksimum]

Model parametre tahmin sonuçlarına göre, sabit terim 378,284 olarak hesaplanmış ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p<0,001). Bu, modelin temel seviyesini belirlemektedir. Grup değişkenine (hasta ve kontrol grubu) bakıldığında, hasta grubunun kontrol grubuna kıyasla azurosidin seviyelerinin anlamlı şekilde daha düşük olduğu tespit edilmiştir. Bu fark, -172,112 katsayı değeriyle gösterilmiştir ve istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,003); yani hasta grubunda azurosidin seviyeleri önemli ölçüde düşüktür.

Cinsiyet değişkeni açısından erkeklerin kadınlara kıyasla daha düşük azurosidin seviyelerine sahip olduğu belirlenmiştir. Erkeklerin azurosidin seviyelerindeki bu fark, -129,337 katsayısıyla ifade edilmiş ve istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,005). Grup ve cinsiyet arasındaki etkileşim de modele dahil edilmiş ve bu etkileşimin azurosidin seviyelerini anlamlı şekilde etkilediği saptanmıştır (katsayı=11,879, p=0,033). Yaş değişkeni incelendiğinde ise, yaşın

azurosidin seviyeleri üzerinde anlamlı bir etkisi olmadığı gözlenmiştir (katsayı=-0,1406, p=0,128). Bu sonuçlar, hasta ve kontrol grupları arasındaki azurosidin seviyelerindeki farklılıkların büyük ölçüde grup ve cinsiyet faktörlerine bağlı olduğunu göstermektedir (**Tablo 6**).

Tablo 6. Azurosidin, yaş ve cinsiyetin hasta ve kontrol grupları arasındaki farklılıkları belirleyen model parametre tahmin sonuçları

Parametreler	**Katsayı**	**Std. Hata**	**%95 GA Lower**	**%95 GA Upper**	**p-değeri**
Sabit	378.284	52.435	27,5	48,1	**<0,001**
Grup (Hasta- Kontrol)	-172.112	58.249	-28,6	-5,8	**0,003**
Cinsiyet (Erkek- Kadın)	-129.337	46.268	-22,0	-3,9	**0,005**
Grup * Cinsiyet	11.879	55.732	0,9	22,8	**0,033**
Yaş	-0.1406	0.0925	-0,3	0,04	0,128

Katsayılar (B), standart hata (Std. Hata), %95 güven aralığı (GA), ve p-değerleri sunulmuştur. Grup (Hasta - Kontrol), cinsiyet (Erkek - Kadın), grup ve cinsiyet etkileşimi ile yaş bağımsız değişken olarak kullanılmıştır. Sabit, modelin temel seviyesini belirtir.

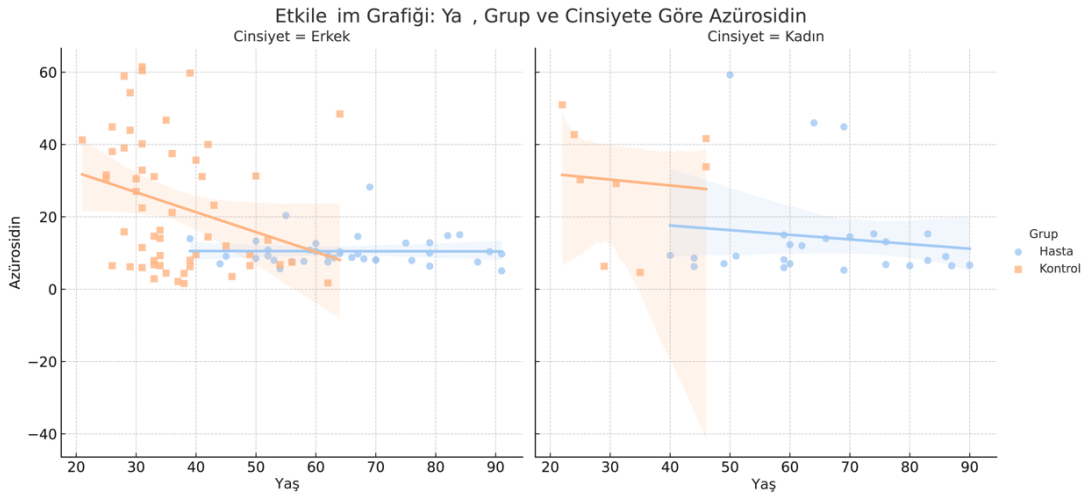
Grup ve cinsiyet kombinasyonlarına göre yapılan post hoc karşılaştırmalarda, hasta erkekler ile hasta kadınlar arasında azurosidin seviyeleri açısından anlamlı bir fark bulunmamıştır. Hasta erkeklerde azurosidin seviyeleri, hasta kadınlara göre ortalama olarak 3,82 birim daha düşük çıkmıştır ancak bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,250). Benzer şekilde, hasta erkekler ile kontrol erkekler arasındaki karşılaştırmada, hasta erkeklerin azurosidin seviyeleri ortalama olarak 7,02 birim daha düşük bulunmuş, ancak bu fark da istatistiksel anlam taşımamaktadır (p=0,100).

Öte yandan, hasta grubundaki kadınlar ile kontrol grubundaki kadınlar arasındaki azurosidin seviyeleri karşılaştırmasında, hasta grubundaki kadınların azurosidin seviyeleri kontrol kadınlara göre ortalama 9,1 birim daha düşük çıkmış ve bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur (p=0,050). Ancak, kontrol grubu erkekler ile kontrol grubu kadınlar arasında yapılan karşılaştırmada, kontrol grubu erkeklerin azurosidin seviyeleri kontrol grubu kadınlara göre ortalama 5,9 birim daha düşük olmakla birlikte, bu fark istatistiksel olarak anlamlı değildir (p=0,110). Bu sonuçlar, özellikle hasta ve kontrol grupları arasındaki cinsiyet bazlı farkların kadınlar için daha belirgin olduğunu göstermektedir (**Tablo 7, Şekil 2**).

Tablo 7. Grup ve cinsiyet kombinasyonlarının ortalama farkları ve istatistiksel olarak post hoc karşılaştırmaları

Grup * Cinsiyet	**Grup * Cinsiyet**	**Ort. Farkı**	**Std. Hata**	**%95 GA Alt**	**%95 GA Üst**	**p-değerleri**
Hasta * Erkek	Hasta * Kadın	-3,82	2,84	-9,42	1,78	0,250
Hasta * Erkek	Kontrol * Erkek	-7,02	3,14	-12,56	-1,48	0,100
Hasta * Kadın	Kontrol * Kadın	-9,1	4,57	-17,97	-0,23	**0,050**
Kontrol * Erkek	Kontrol * Kadın	-5,9	3,62	-12,98	1,18	0,110

Grup ve cinsiyet kombinasyonları arasındaki ortalama farklar (Ort. Farkı), standart hata (Std. Hata), %95 güven aralığı (GA), ve p-değerleri sunulmuştur. Anlamlı farklar p-değerlerine göre belirlenmiştir.



Şekil 2. Yaşa göre düzeltilmiş Azurosidin seviyelerinin cinsiyet ve grup (hasta ve kontrol) bazında değişimi

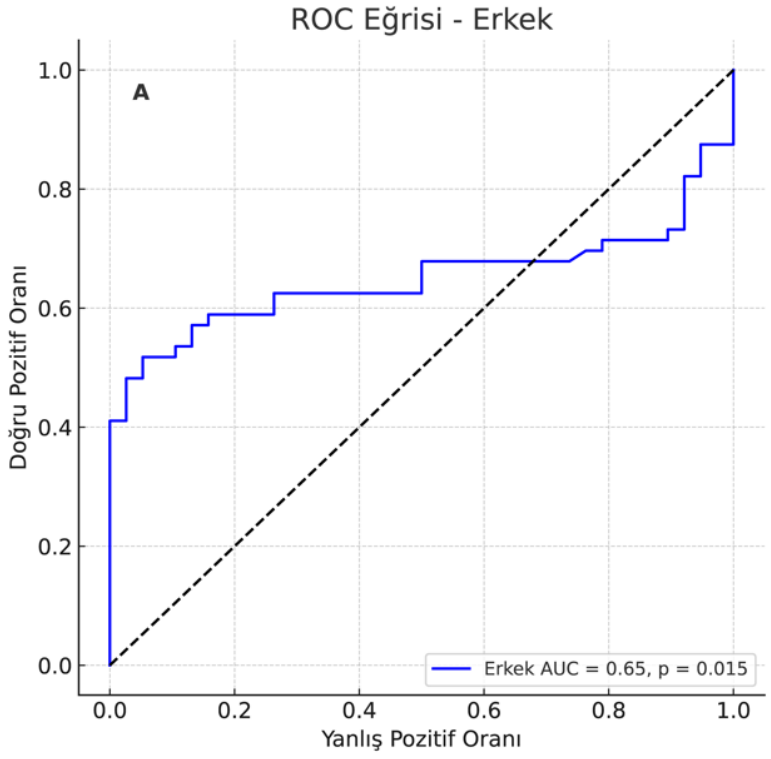
ROC eğrisi analizine göre, azurosidin seviyelerinin NSTEMI' yi ayırt etme yeteneği erkeklerde AUC (eğri altındaki alan) değeri 0,649 olarak hesaplanmıştır. Bu değer, azurosidinin erkeklerde NSTEMI tanısında orta derecede bir ayırt edici güce sahip olduğunu göstermektedir. Erkeklerde ilgili cut-off değeri 15,85 olarak belirlenmiş olup, bu değerin altında kalan azurosidin seviyeleri, NSTEMI olma riskini artırmaktadır. Erkeklerde modelin duyarlılığı %51,8, özgüllüğü ise %94,7 olarak bulunmuş ve sonuçlar istatistiksel olarak anlamlıdır (p=0,015).

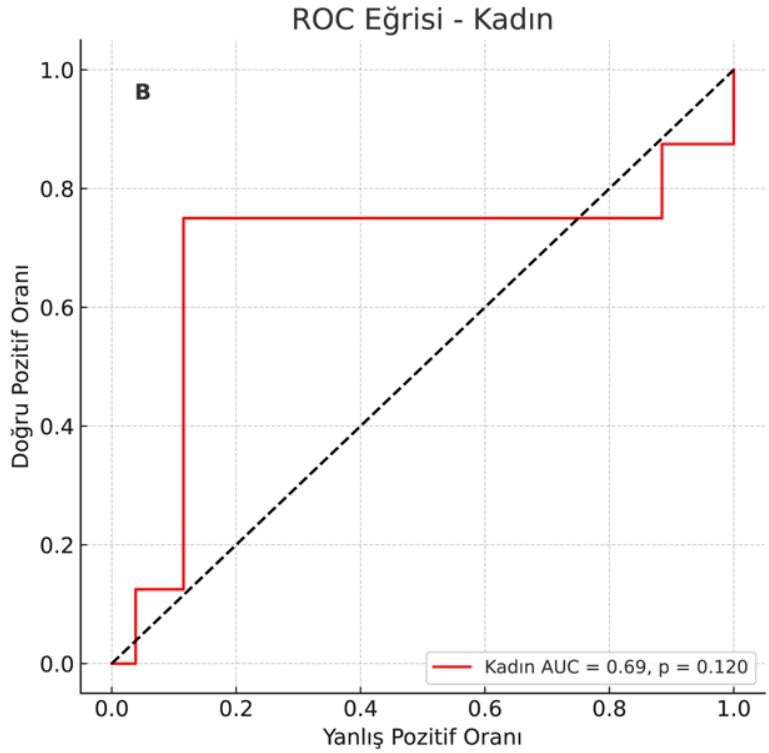
Kadınlar için AUC değeri 0,687 olup, bu da azurosidinin kadınlarda NSTEMI'yi ayırt etme yeteneğinin daha yüksek olduğunu göstermektedir. Kadınlar için belirlenen cut-off değeri ise 29,15'tir. Bu değerin altında kalan azurosidin seviyeleri, kadınlarda NSTEMI riskini artırmaktadır. Kadınlarda modelin duyarlılığı %75, özgüllüğü ise %88,5 olarak hesaplanmıştır. Ancak kadınlardaki bu fark istatistiksel olarak anlamlı bulunmamıştır (p=0,120). Sonuç olarak, azurosidin seviyelerinin NSTEMI tanısındaki ayırt edici gücü erkeklerde anlamlı iken, kadınlarda bu anlamlılık sağlanamamıştır (**Tablo 8**).

Tablo 8. Cinsiyete Göre Düzeltilmiş Azurosidin ROC Eğrisi Özellikleri ve Performans Ölçütleri

ROC Eğrisi Özellikleri	**Erkek**	**Kadın**
AUC (Eğri Altındaki Alan)	0,649	0,687
İlgili Kriter (Associated Criterion/Cut-off)	**15,85**	**29,15**
Duyarlılık (Sensitivity)	0,518	0,75
Özgüllük (Specificity)	0,947	0,885
p-değeri	**0,015**	0,120

AUC: Area Under Curve (Eğri Altındaki Alan), CI: Confidence Interval (Güven Aralığı). Bu tablo, Azurosidin ROC eğrisinin performansını değerlendiren çeşitli ölçütleri sunmaktadır. AUC, modelin ayırt edici gücünü gösterirken, duyarlılık (Sensitivity) ve özgüllük (Specificity) değerleri modelin doğruluğunu ortaya koyar. İlgili kriter (Cut-off) ve p-değeri de istatistiksel anlamlılığı belirtir.





*. Mann-Whitney U test. §: Medyan [Minimum.-Maksimum

Şekil 3. Cinsiyete göre düzeltilmiş Azurosidin'in hasta ve kontrol gruplarını ayırt etme yeteneğini gösteren ROC eğrisi

Özetle bulgular;

1. Toplamda 128 katılımcı (94 erkek ve 34 kadın) çalışmaya dahil edildi. Bu katılımcıların yarısı NSTEMI hastası olarak hasta grubunda, diğer yarısı ise sağlıklı kontrol grubunda yer aldı.
2. Hasta grubundaki yaş ortalaması kontrol grubundan anlamlı derecede yüksek bulundu ($p<0.001$).
3. GLM modeline göre hasta grubunda serum Azurosidin düzeyleri kontrol grubun agöre istatistiksel olarak anlamlı biçimde daha düşük gözlendi ($p<0.001$).
4. NSTEMI hastalarında azurosidin seviyeleri ile diğer laboratuvar ve klinik parametreler arasında anlamlı bir ilişki bulunmamıştır.
5. Serum azurosidin düzeyleri, NSTEMI hastalarında semptom ve komorbiditeler açısından anlamlı bir farklılık göstermemiştir.
6. Çok değişkenli analizlerde yaş, cinsiyet ve azurosidin düzeylerinin önemini koruduğu gözlendi.
7. ROC eğrisi analizinde, azurosidin seviyelerinin NSTEMI hastalarını ayırt etme yeteneği erkeklerde istatistiksel olarak anlamlı bulundu, kadınlarda ise anlamlı bulunamadı.

Mevcut bulgular, NSTEMI hastalarında serum azurosidin düzeylerinin potansiyel biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

TARTIŞMA

Çalışmamızda, non-ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (NSTEMI) tanısı alan hastalardaki serum azurosidin düzeylerini değerlendirdik ve bu bulgularımızı mevcut literatürle karşılaştırarak tartıştık.

Çalışmamızda NSTEMI hastalarında serum azurosidin düzeyleri hasta grubunda düşük tespit edilmiştir. Literatürdeki birçok çalışmada ise serum azurosidin düzeyleri genellikle yüksek olarak bulunmuştur. Ipek ve arkadaşları tarafından 2018 yılında yapılan bir çalışmada STEMI hastalarında serum azurosidin düzeyleri yüksek bulunmuştur. Bu yüksekliğin sebebini STEMI hastalarında oluşan aşırı inflamatuar cevaba bağlamışlardır. Çalışmalarında STEMI gibi ekstrem inflamasyonlu bir durumda, yani miyokardın transmural infarktüsünde artmış azurosidin seviyeleri görülse de, eğer çalışmaya USAP ve NSTEMI hastaları dahil edilseydi, azurosidin için daha düşük değerlerin gösterilebileceği düşünülmüştür (43). İpek ve arkadaşlarının çalışmalarında belirttikleri bu durum bizim çalışmamızın bulgularını desteklemektedir.

Azurosidin, inflamasyonu şiddetlendirebilir ve vasküler geçirgenliği arttırabilir, bu da sepsis ve septik şokta yaygın olarak gözlemlenen endotel hasarı, organ fonksiyon bozukluğu ve mikro dolaşım bozukluklarına neden olabilir (44). Feng ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada septik hastalarda, özellikle de septik şokta olanlarda azurosidin düzeylerinde önemli bir artış, ardından 3 gün sonra gözle görülür bir düşüş gözlemlendiği belirtilmiştir (45). Acil servis tabanlı bir çalışma, plazma azurosidin seviyesinin hastalık ilerlemesi ile iyi korele olduğunu bildirmiştir. Yazarlar, iyi bir prognostik biyomarker'ın sonuçları, birincil sonuç açık hale gelmeden önce tahmin etmesi gerektiğini ve plazma azurosidin seviyelerinin, dolaşım bozukluğu veya organ disfonksiyonu gelişmeden birkaç saat önce arttığını öngörmüşlerdir (46). NSTEMI hastalarında henüz tam bir damar tıkanıklığı ve miyokard nekrozu gelişmemiş olduğu için, serum azurosidin düzeylerinin düşük olduğunu düşünmekteyiz.

Çalışmamızda son 1 yıl içerisinde koroner girişim ve KABG operasyonu öyküsü olan hastalar çalışma dışı bırakılsa da, daha önceden koroner arter hastalığı

öyküsü olan hastaların ve bu yüzden kullandıkları ilaçların azurosidin üzerindeki etkileri tam olarak bilinmemektedir. Çalışmalar heparinin azurosidinin aktivitesini ve ölçüm sonuçlarını etkilediğini doğrulasa da; heparinin azurosidin üzerindeki etkisini kanıtlayacak net bir araştırma yoktur. Önceki çalışmalar Gly-Pro-Arg-Pro, simvastatin ve tezosentan20-22 gibi ilaçların Azurosidin'in salınımına müdahale edebildiğini ve aprotinin23'ün de azurosidin aktivitesini inhibe edebildiğini doğrulamıştır. Bunlar azurosidin ölçümünü etkileyebilir (47). Çalışmamızda inflamasyonun şiddetinin az olmasına veya hastalarımızın kullandığı ilaçlara bağlı olarak serum azurosidin düzeyleri düşük tespit edilmiş olabilir. Her ne kadar kayıtlarımızda yukarıda bahsedilen ilaç kullanımı öyküsü olan hastaları dışlamış olsak da, birçoğunun asetilsalisilik asit kullanan hastalar olduğu bilinmektedir.

2022 yılında Fisher ve arkadaşları tarafından yapılan bir çalışmada; azurosidinin kanda kısa bir süre için dolaştığı, dağılım yarı ömrünün 10 dakikadan daha az olduğu ve eliminasyon yarı ömrünün 1-2 saat arasında olduğu gösterilmiştir. Azurosidin seviyelerinin ölçümler arasında hızlı bir şekilde değiştiğini gösteren bu çalışmada aynı zamanda azurosidinin dolaşımdan hızlı bir şekilde uzaklaştırılmasının muhtemelen azurosidinin damar geçirgenliğini artırıcı ve proinflamatuar süreci başlatıcı özellikleri gibi zararlı etkilerine karşı koruyucu bir mekanizma olabileceğine değinilmiştir (48). Çalışmamızda hastalar NSTEMI tanısı aldıktan sonra azurosidin için serum örneklemesi yapılmıştır. Hastaların göğüs ağrısının başlangıcından sonra acil servise başvuruncaya kadar geçen süre ve aynı zamanda acil servise başvurudan NSTEMI tanısı alıncaya kadar geçen süre, yarılanma ömrü bu kadar kısa olan bu biyobelirtecin aslında semptom başlangıcı anında yüksek, geçen sürede ise düşük olmasını açıklayabilir. Yine de çalışmamızda tespit ettiğimiz düşük azurosidin seviyelerinin NSTEMI tanısı için iyi bir biyobelirteç olduğunu düşünüyoruz. STEMI hastaları acil servise genellikle ağrı başlangıcından hemen sonra başvurmaktadırlar ve başvuru anından sonra ilk 10 dakikada çekilen EKG ile tanı için yeterli olmaktadır. Fakat NSTEMI hastaları hala tanı koymakta zorlandığımız ve tanı sürecinin nispeten daha uzun zaman aldığı bir hasta grubu olduğundan, hastaneye başvurduklarında her ne sebeple olursa olsun düşük ölçülen serum azurosidin düzeylerinin NSTEMI tanısına destek vereceği düşüncesindeyiz.

Sepsisli hastalarda azurosidin düzeyleri tipik olarak yüksektir (49–51). Bu durum, sepsis hastalarında ya azurosidin eliminasyonunda bozukluk olduğunu ya da nötrofillerin plazma seviyelerini yüksek tutmak için sürekli olarak azurosidin salgıladığını veya her ikisini birden gösterir(48). Bizim çalışmamızda düşük olan azurosidin seviyeleri; azurosidinin plazmadaki yarı ömrünün çok kısa olmasının veya organizmanın vücudu inflamasyonun zararlı etkilerinden korumak için inflamasyonu azaltmasının ve böylece azurosidinin vücuttan hızlı atılmasının bir sonucu olabilir. Bu yüzden azurosidinin NSTEMI hastalarında düşük çıkmasının NSTEMI tanısında faydalı olacağını düşünüyoruz.

Yüksek nötrofil sayıları, koroner arterlerde artan inflamasyon ve plak dengesizliği ile ilişkilendirilerek akut koroner sendrom patogenezine katkıda bulunmaktadır. Akut koroner sendromda nötrofil sayımlarındaki önemli artış, bu hastalarda artmış bir inflamatuar yanıta ve potansiyel olarak daha yüksek advers kardiyovasküler olay riskine işaret etmektedir (52). Hızlı eliminasyon ve nötrofillerden hızlı salıverilmesi nedeniyle azurosidin düzeylerinin ölçüm zamanları arasında büyük ölçüde dalgalanma söz konusudur (53). Bu durum; NSTEMI hastalarının başvuru anındaki nötrofil aktivitesi ve dolayısı ile azurosidin seviyelerinin düşüklüğünü açıklayabilir.

Bu bulgular ışığında NSTEMI gibi inflamatuar bir olayda azurosidin düzeylerinin yüksek çıkmasını beklesek de, azurosidin düzeylerinin NSTEMI hastalarımızdaki düşüklüğünü tam olarak açıklayamıyoruz (48-53).

Camoni ve arkadaşlarının çalışmasında farklı troponin analiz yöntemlerinin NSTEMI hastalarındaki prognostik değerleri karşılaştırılmış, ancak azurosidin düzeylerine değinilmemiştir (54). Bizim çalışmamızda da benzer şekilde NSTEMI tanısı alan hastalarda serum azurosidin düzeyleri ile troponin düzeyleri arasında belirgin bir korelasyon bulunmamıştır.

ROC eğrisi analizine göre, azurosidin düzeyleri hasta ve kontrol gruplarını ayırt etmede erkeklerde %51,8 duyarlılık ve %94,7 özgüllük göstermiştir. Kadınlarda ise duyarlılık %75; özgüllük %88,5 olarak hesaplanmıştır. NSTEMI, kadınlarda erkeklere göre daha sık görülen bir hastalıktır ve kadınlarda nonspesifik şikayetlerle başvurma oranı daha yüksektir(55). Çalışmamızda azurosidin düşüklüğünün kadın

hastaları ayırt etmedeki gücünün yüksek olması nedeniyle bu sonucun kadın hastalara NSTEMI tanısı koymada faydalı olacağını düşünmekteyiz.

Ramadan El Hinnawy ve arkadaşlarının çalışmasındaki NLR'nin (Neutrofil/Lenfosit Oranı) NSTEMI hastalarında risk stratifikasyonu için güçlü ve bağımsız bir belirteç olduğunu göstermişlerdir. Bu çalışmada NLR düşük riskli NSTEMI hastalarında düşük, yüksek riskli NSTEMI hastalarında ise yüksek bulunmuştur (56). Azurosidin, nötrofillerden salınan bir molekül olduğu için NSTEMI hastasının risk sınıflamasına göre o andaki nötrofil sayısının da azurosidin düzeyini etkileyebileceğini düşünüyoruz. Bizim çalışmamızdaki azurosidin düşüklüğü hastaların örnekleme yapıldığı andaki nötrofil sayısıyla ilişkili olabilir.

Çalışmamız, NSTEMI hastalarında serum azurosidin düzeylerinin düşüklüğünü ortaya koyarak, bu proteinin miyokardiyal hasarın erken dönemde tespitinde potansiyel bir biyomarker olarak kullanılabileceğini göstermektedir. Bu ve yeni tanısal stratejilerin geliştirilmesi için önemli veriler sunmaktadır. Ayrıca, cinsiyet ve yaş faktörlerinin serum azurosidin düzeyleri üzerindeki etkilerini belirlemek, tedavi stratejilerinin kişiselleştirilmesi açısından kritik öneme sahiptir.

LİMİTASYONLAR

Çalışmamızın bazı limitasyonları bulunmaktadır. İlk olarak, çalışma örneklem büyüklüğünün sınırlı olması, bulguların genelleştirilebilirliğini kısıtlayabilir. Daha geniş katılımcı gruplarında yapılacak çalışmalarla bulguların doğrulanması gerekmektedir. İkinci olarak, çalışma kesitsel bir tasarıma sahip olup, azurosidin düzeylerinin uzun vadeli klinik sonuçlara etkisini değerlendirmek için prospektif çalışmalar gereklidir. Üçüncü olarak, azurosidin düzeylerinin belirlenmesinde kullanılan laboratuvar yöntemlerinin standardizasyonu, sonuçların güvenilirliğini etkileyebilir. Farklı laboratuvarlarda yapılan ölçümler arasındaki varyasyonlar göz önünde bulundurulmalıdır. Ayrıca, çalışma sırasında bazı potansiyel karıştırıcı faktörler kontrol edilmemiş olabilir. Örneğin, hastaların komorbiditeleri ve ilaç kullanımları azurosidin düzeylerini etkileyebilir. Bu faktörlerin daha detaylı olarak incelenmesi, sonuçların yorumlanmasında daha kesin bilgiler sağlayabilir. Kontrol grubunun yaş ortalamasının hasta grubuna göre belirgin olarak düşük olması da çalışmamızın limitasyonlarından biridir. Son olarak, çalışmanın prospektif doğası nedeniyle, veri toplama sürecinde bazı eksiklikler ve hatalar meydana gelebilir. Bu sınırlamalar, gelecekteki araştırmalar için dikkate alınmalı ve daha kapsamlı, kontrollü çalışmalarla desteklenmelidir.

SONUÇLAR

Sağlıklı insanlara göre, NSTEMI tanısı alan hastalarda serum azurosidin (heparin bağlayıcı protein) düzeyleri anlamlı derecede düşük bulunmuştur. Bu da acil serviste NSTEMI hastalarını belirleme aşamasında azurosidinin hekimlere yardımcı olabileceğini göstermiştir.

Serum azurosidin düzeylerinin NSTEMI hastalarında düşük bulunması, bu protein seviyelerinin miyokardiyal hasarın belirteci olarak kullanılabileceğini göstermektedir.

Her ne kadar çalışmamızda anlamlı veri elde etmiş olsak da, klinik olarak kullanılabilirliği yönünden daha kapsamlı ek çalışmalara ihtiyaç vardır.

KAYNAKÇA

1. Jesse RL, Kontos MC. Evaluation of chest pain in the emergency department. *Curr Probl Cardiol* 1997;22(4):149–236.

2. Duru S, Keleşoglu A, Ardıç S. State of the art paper Clinical update on pulmonary embolism. *Archives of Medical Science* 2014;3:557–565.

3. Amsterdam EA, Wenger NK, Brindis RG, Casey DE, Ganiats TG, Holmes DR, et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(24):e139–e228.

4. *Society G MPC, Royal College of Physicians Clinical E, Evaluation U. Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. British Cardiac Society Guidelines and Medical Practice Committee and Royal College of Physicians Clinical Effectiveness and Evaluation Unit. 2001;2001;85(2):133-42.*

5. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary. *Circulation* 2004;110(5):588–636.

6. Khan AR, Golwala H, Tripathi A, Bin Abdulhak AA, Bavishi C, Riaz H, et al. Impact of total occlusion of culprit artery in acute non-ST elevation myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2017;38(41):3082–3089.

7. Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al. 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42(14):1289–1367.

8. Shafer WM, Martin LE, Spitznagel JK. Cationic antimicrobial proteins isolated from human neutrophil granulocytes in the presence of diisopropyl fluorophosphate. *Infect Immun* 1984;45(1):29–35.

9. Yang Y, Liu G, He Q, Shen J, Xu L, Zhu P, et al. A Promising Candidate: Heparin-Binding Protein Steps onto the Stage of Sepsis Prediction. *J Immunol Res* 2019;2019:1–11.

10. Linder A, Åkesson P, Inghammar M, Treutiger C-J, Linnér A, Sundén-Cullberg J. Elevated plasma levels of heparin-binding protein in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2012;16(3):R90.

11. Lin Q, Shen J, Shen L, Zhang Z, Fu F. Increased plasma levels of heparin-binding protein in patients with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care* 2013;17(4):R155.

12. Li H, Zhou Y, Ma Y, Han S, Zhou L. The prognostic value of the platelet-to-lymphocyte ratio in acute coronary syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Kardiol Pol* 2017;75(7):666–673.

13. Roffi M, Patrono C, Collet J-P, Mueller C, Valgimigli M, Andreotti F, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2016;37(3):267–315.

14. *Tintinalli JE SJ MOe. Cardiovascular disease: Acute Coronary Syndromes In: Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 8th ed A Comprehensive Study Guide. 2016;8th ed 2016;p. 332-49.*

15. Gillum RF, Mussolino ME, Madans JH. Counts of Neutrophils, Lymphocytes, and Monocytes, Cause-specific Mortality and Coronary Heart Disease: The NHANES-I Epidemiologic Follow-up Study. *Ann Epidemiol* 2005;15(4):266–271.

16. Gurm HS. Impact of preprocedural white blood cell count on long term mortality after percutaneous coronary intervention: insights from the EPIC, EPILOG, and EPISTENT trials. *Heart* 2003;89(10):1200–1204.

17. Kodama T, Narula N, Agozzino M, Arbustini E. Pathology of plaque haemorrhage and neovascularization of coronary artery. *Journal of Cardiovascular Medicine* 2012;13(10):620–627.

18. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB Trial. Thrombolysis in Myocardial Ischemia. *Circulation* 1994;89(4):1545–1556.

19. Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. *Heart* 2001;85(2):133–142.

20. Yusuf S, Flather M, Pogue J, Hunt D, Varigos J, Piegas L, et al. Variations between countries in invasive cardiac procedures and outcomes in patients with suspected unstable angina or myocardial infarction without initial ST elevation. *The Lancet* 1998;352(9127):507–514.

21. Glickman SW, Shofer FS, Wu MC, Scholer MJ, Ndubuizu A, Peterson ED, et al. Development and validation of a prioritization rule for obtaining an immediate 12-lead electrocardiogram in the emergency department to identify ST-elevation myocardial infarction. *Am Heart J* 2012;163(3):372–382.

22. Hamm CW, Bassand J-P, Agewall S, Bax J, Boersma E, Bueno H, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: 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). *Eur Heart J* 2011;32(23):2999–3054.

23. Shaaban R, El Etriby A, Kamal D, Mostafa AE. Prognostic impact of pre-interventional culprit artery thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) flow in patients with ST-segment elevation myocardial infarction treated by primary percutaneous coronary intervention. *The Egyptian Heart Journal* 2022;74(1):52.

24. Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation. *Heart* 2001;85(2):133–142.

25. *M. S. Chest pain. Tintinalli's emergency medicine: A comprehensive study guide 8th Edition. 2016;2016. p. 325-32.*

26. Corrigendum to: 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42(19):1908–1908.

27. Okamatsu K, Takano M, Sakai S, Ishibashi F, Uemura R, Takano T, et al. Elevated Troponin T Levels and Lesion Characteristics in Non–ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. *Circulation* 2004;109(4):465–470.

28. Kaier TE, Twerenbold R, Puelacher C, Marjot J, Imambaccus N, Boeddinghaus J, et al. Direct Comparison of Cardiac Myosin-Binding Protein C With Cardiac Troponins for the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *Circulation* 2017;136(16):1495–1508.

29. Correction to: 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2024. doi:10.1093/eurheartj/ehad879.

30. *Rebbecchi T. Chest pain: Cardiac or not. In Cline DM, Ma OJ, Cydulka RK, Meckler GD, Handel DA, Thomas SH, editors. Tintinalli's emergency medicine manuel. 7th.ed. Mc Graw Hill. 2012. s. 111-6.*

31. YILMAZ F, ARMAĞAN E, KAYA H, YÜKSEL M, ÇELİK K, UYGUN E, et al. Comparison of the etiological causes in patients under and/or over the age of 65 admitted to the emergency department with non-traumatic chest pain. *The European Research Journal* 2021;7(1):52–58.

32. Martin G. Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrology Dialysis Transplantation* 1998;13(7):1709–1712.

33. Storrow AB, Lindsell CJ, Han JH, Slovis CM, Miller KF, Gibler WB, et al. Discordant Cardiac Biomarkers: Frequency and Outcomes in Emergency Department Patients With Chest Pain. *Ann Emerg Med* 2006;48(6):660–665.

34. Newby LK, Roe MT, Chen AY, Ohman EM, Christenson RH, Pollack C V., et al. Frequency and Clinical Implications of Discordant Creatine Kinase-MB and Troponin Measurements in Acute Coronary Syndromes. *J Am Coll Cardiol* 2006;47(2):312–318.

35. Nawar MME, Emara AAA, Seleem M, Eldeeb HMA. Follow up of Complete Revascularization versus Culprit Revascularization in ST Segment Elevation Myocardial Infarction Patients Undergoing Primary Percutaneous Coronary Intervention. *World J Cardiovasc Dis* 2019;09(12):930–941.

36. Bertrand M. Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2002;23(23):1809–1840.

37. Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR. Effects of Coronary Artery Reperfusion on Myocardial Infarct Size Calculated from Creatine Kinase. *Journal of Clinical Investigation* 1978;61(4):1048–1056.

38. Roberts R, Ambos HD, Sobel BE. Estimation of infarct size with MB rather than total CK. *Int J Cardiol* 1983;2(5–6):479–489.

39. Tapper H, Karlsson A, Mörgelin M, Flodgaard H, Herwald H. Secretion of heparin-binding protein from human neutrophils is determined by its localization in azurophilic granules and secretory vesicles. *Blood* 2002;99(5):1785–1793.

40. Strauss-Ayali D, Conrad SM, Mosser DM. Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection. *J Leukoc Biol* 2007;82(2):244–252.

41. Soehnlein O, Zernecke A, Eriksson EE, Rothfuchs AG, Pham CT, Herwald H, et al. Neutrophil secretion products pave the way for inflammatory monocytes. *Blood* 2008;112(4):1461–1471.

42. Ipek E, Yolcu M, Yildirim E, Altinkaynak K, Ozbek Sebin S, Kalkan K, et al. A Novel Marker of Inflammation: Azurocidin in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci* 2018;19(12):3797.

43. Ipek E, Yolcu M, Yildirim E, Altinkaynak K, Ozbek Sebin S, Kalkan K, et al. A Novel Marker of Inflammation: Azurocidin in Patients with ST Segment Elevation Myocardial Infarction. *Int J Mol Sci* 2018;19(12):3797.

44. Fisher J, Linder A. Heparin-binding protein: a key player in the pathophysiology of organ dysfunction in sepsis. *J Intern Med* 2017;281(6):562–574.

45. Feng L, Liu S, Wang J, Gao Y, Xie F, Gong J, et al. The performance of a combination of heparin-binding protein with other biomarkers for sepsis diagnosis: an observational cohort study. *BMC Infect Dis* 2024;24(1):755.

46. Linder A, Arnold R, Boyd JH, Zindovic M, Zindovic I, Lange A, et al. Heparin-Binding Protein Measurement Improves the Prediction of Severe Infection With Organ Dysfunction in the Emergency Department. *Crit Care Med* 2015;43(11):2378–2386.

47. Zhou Y, Liu Z, Huang J, Li G, Li F, Cheng Y, et al. Usefulness of the heparin-binding protein level to diagnose sepsis and septic shock according to Sepsis-3 compared with procalcitonin and C reactive protein: a prospective cohort study in China. *BMJ Open* 2019;9(4):e026527.

48. Fisher J, Kahn F, Wiebe E, Gustafsson P, Kander T, Mellhammar L, et al. The Dynamics of Circulating Heparin-Binding Protein: Implications for Its Use as a Biomarker. *J Innate Immun* 2022;14(5):447–460.

49. Linder A, Åkesson P, Inghammar M, Treutiger C-J, Linnér A, Sundén-Cullberg J. Elevated plasma levels of heparin-binding protein in intensive care unit patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care* 2012;16(3):R90.

50. Linder A, Arnold R, Boyd JH, Zindovic M, Zindovic I, Lange A, et al. Heparin-Binding Protein Measurement Improves the Prediction of Severe Infection With Organ Dysfunction in the Emergency Department. *Crit Care Med* 2015;43(11):2378–2386.

51. Kahn F, Tverring J, Mellhammar L, Wetterberg N, Bläckberg A, Studahl E, et al. Heparin-Binding Protein as a Prognostic Biomarker of Sepsis and Disease Severity at the Emergency Department. *Shock* 2019;52(6):e135–e145.

52. Simon J, Guptha S, Rajalakshmi KV, Perumal Kumaresan A, Bose S. Evaluating Cardiovascular Risks: The Platelet Lymphocyte Ratio and the Neutrophil Lymphocyte Ratio As High-Risk Heart Score Predictors in Non-ST Elevation Myocardial Infarction (NSTEMI) and Unstable Angina Patients. *Cureus* 2024. doi:10.7759/cureus.61279.

53. Fisher J, Kahn F, Wiebe E, Gustafsson P, Kander T, Mellhammar L, et al. The Dynamics of Circulating Heparin-Binding Protein: Implications for Its Use as a Biomarker. *J Innate Immun* 2022;14(5):447–460.

54. Camoni L, Tosti ME, Pezzullo AM, Marchetti M, Cadeddu C. Clinical and organizational impact of the use of different cardiac troponin assays for the diagnosis of myocardial infarction without persistent elevation of the ST segment at presentation (NSTEMI) in 12 Italian emergency departments (EDs): the TROCAR study. *Intern Emerg Med* 2023;18(3):733–741.

55. Mehta LS, Beckie TM, DeVon HA, Grines CL, Krumholz HM, Johnson MN, et al. Acute Myocardial Infarction in Women. *Circulation* 2016;133(9):916–947.

56. Hinnawy AR El, Abdul-Wahab SM, Fekky EM El, Ahmed El Abd A. Role of Neutrophil to Lymphocyte Ratio in Risk Stratifying Patients with Unstable Angina and NSTEMI. *QJM: An International Journal of Medicine* 2023;116(Supplement_1). doi:10.1093/qjmed/hcad069.117.