

**T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
TIP FAKÜLTESİ
ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**ACİL SERVİSE BAŞVURAN GÖĞÜS AĞRILI HASTALARDA
SERUM İRİSİN VE TROPONİN I'NIN DİAGNOSTİK DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Ayşe Filiz KUZGUN**

**TEZ DANIŞMANI
Yrd. Doç Dr. Mehtap GÜRGER**

**ELAZIĞ
2016**

DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Murad ATMACA

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur

Doç. Dr. Mustafa YILDIZ

Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

Tez tarafımdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Uzmanlık Tezi olarak kabul edilmiştir.

Yrd. Doç Dr. Mehtap GÜRGER
Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

.....

.....

.....

.....

.....

TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlamamda büyük emekleri olan tez danışmanım Yrd. Doç. Dr. Mehtap GÜRGER'e, eğitim süresi boyunca yanımda olan değerli hocalarım; Doç. Dr. Mustafa YILDIZ'a (vefa ve saygıyı borç bildiğim çok değerli hocam), Yrd. Doç. Dr. Metin ATEŞÇELİK'e, hiçbir zaman yardımını esirgemeyen, pozitif enerjisini her zaman hissettiğim, kendilerinden çok şey öğrendiğim, moral ve motivasyon hocalarım Yrd. Doç. Dr. Mustafa YILMAZ'a ve Yrd. Doç. Dr. Çağrı GÖKTEKİN'e, tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Prof. Dr. Nevin İlhan'a ve uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım asistan, hemşire, personel, sekreter ve intern arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi borç bilirim.

Eğitim süresi boyunca desteğini ve sabrını esirgemeyen sevgili aileme, eşime, hayatımın en değerli varlığı biricik kızım ÇAĞIN'a teşekkür ederim.

ÖZET

Acil servise başvuran hastalarda göğüs ağrısı şikayeti önemli bir yer tutmaktadır. Yüksek mortalite ve morbidite riski nedeniyle hızlı ve erken tanı markerlarına ihtiyaç duyulmaktadır. Göğüs ağrılarının bir kısmı akut koroner sendrom (AKS) , bir kısmı da atipik göğüs ağrılarıdır.

Bu çalışmada irisin için kalp kasının önemli bir kaynak olması ve oksidatif olaylarda serum düzeylerin değişmesi nedeniyle göğüs ağrılı hastalarda ayırıcı tanı ve erken biyomarker olarak ilişkisinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Servisine göğüs ağrısıyla başvuran 102 MI (51 NSTMI, 51 STEMI), 51 USAP, 51 atipik ve 51 sağlıklı kontrol grubu alındı.

Çalışma verilerinin değerlendirilmesinde; irisin için MI ve atipik, kontrol grupları arasında fark mevcuttu. İrisin için cutoff değeri $\leq 10,452$ olup sensitivitesi%93, spesifitesi %35 bulundu.(AUC:0,639, %95 Confidence interval: 0,56-0,71, p=0,004). Troponin için cutoff değeri $>0,01$ olup sensitivitesi%74, spesifitesi % 82bulundu(AUC:0,806, %95 Confidence interval: 0,73-0,86, p=0,004)

Sonuç olarak; troponin diagnostik değeri irisine göre daha yüksektir. Acil servise göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda irisin düzeylerinin ayırıcı tanı ve erken biyomarker olarak kullanılabilmesi için daha fazla çalışmaya ihtiyaç vardır.

Anahtar Kelimeler: Acil servis, göğüs ağrısı, irisin

ABSTRACT

IN PATIENTS PRESENTING TO THE EMERGENCY DEPARTMENT WITH CHEST PAIN AND IRISIN DIAGNOSTIC VALUE OF THE TROPONIN

Patients with chest pain form important part of the patients applying to emergency departments. Because of high mortality and morbidity risk rates, fast and early diagnosis is highly needed. One part of the chest pains is acut coronary syndrome (AKS) while others are non-typical chest pains.

In this study, since irisin is an important source for heart muscle and blood levels change in oxidative cases, relation between irisin level and chest pain for distinctive diagnosis and as an early biomarker is discussed. 102 patiences with MI (51 NTSMI, 51 STEMI) 51 USAP, 51 patients with non-typical chest pain and 51 healty control group applying to the Emergency Department at Medical Faculty of Firat University form the working group of this study.

Haven evaluated data set, there has been a difference between MI and non-typical controlling groups regarding irisin. The cut-off rate is found small equal to 10,452 while the sensivity is 93% and the specificity is 35% (AUC:0,639, %95 Confidence interval: 0,56-0,71, p=0,004) for irisin. On the other hand for troponin cut-off rate is found greater than 0,01 while the sensivity is 74% and the specificity is 82% . (AUC:0,806, %95 Confidence interval: 0,73-0,86 , p=0,004),

Consequently, the diagnostic value of troponin is higher than the one of irisine. More studies are needed to utilise the level of irisin for distinctive diagnosis and as an early biomarker for patiences with chest pain applying to emergency departments.

Kery words: Emergency department, chest pain, irisin

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	vi
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	x
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Göğüs Ağrısı	2
1.1.2. Göğüs Ağrısı Patofizyolojisi	2
1.1.3. Öykü	3
1.1.4. Akut koroner sendrom	4
1.1.4.1. Kararsız Angina (USAP/ Unstabil angina pectoris)	4
1.1.5. Myokard İnfarktüsü	5
1.1.5.1. Myokard İnfarktüsünüm Tanımı	5
1.1.5.2. Patogenez	5
1.1.6. Klinik	10
1.1.7. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri	11
1.2. Elektrokardiyografi (EKG)	11
1.3. Kardiyak Belirteçler	13
1.3.1. Kardiyak Troponin Değerlerinin Yükselmesi	13
1.4. Görüntüleme Teknikleri	16
1.5. Akut Koroner Sendrom Tedavisi	16
1.6. İrisin	19
1.6.1. İrisin Egzersiz İlişkisi	19
1.6.2. İrisinin Metabolik Etkileri	20
1.6.3. İrisin ve Santral Sinir Sistemi etkileri	22
1.6.4. İrisin Ve İlaçlarla Etkileşim	22
1.6.5. İrisin ve kardiyak etkileri	22

2. GEREÇ VE YÖNTEM	24
2.1. Human İrisin Düzeylerinin Ölçümü	24
2.2. İstatistik	25
3. BULGULAR	26
4. TARTIŞMA	30
5. KAYNAKLAR	30
6. ÖZGEÇMİŞ	42



TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Akut Miyokard İnfarktüsü Olasılığını Artıran Öyküdeki Faktörler	3
Tablo 2.	Yaşamı Tehdit Eden Göğüs Ağrısı Nedenleri: Klasik semptomların karşılaştırılması	4
Tablo 3.	45-74 yaş kohortunda 21,5 yılda gelişen ölüm ve KAH ölümü insidansı	9
Tablo 4.	Koroner Hastalığın Yaş ve Cinsiyete göre Tetkik Öncesi Olasılığı	9
Tablo 5.	Ağrı Tanımları ve AKS Riski	10
Tablo 6.	Ateroskleroz Risk Faktörleri	11
Tablo 7.	Elektrokardiyografi Q Dalgasına Dayalı AMI Kriterleri	12
Tablo 8.	EKG’de MI ile sık karışan durumlar	13
Tablo 9.	Akut Koroner Sendrom Komplikasyonları	16
Tablo 10.	Akut ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü tedavisinde önemli gecikmeler ve tedavi hedeflerinin özeti	18
Tablo 11.	Çalışma gruplarının temel verileri	26
Tablo 12.	İrisin ile Troponin, VKİ, süre arasındaki korelasyon	26
Tablo 13.	MI ve ATİPİK gruplar arasındaki irisin ve troponin karşılaştırması	27
Tablo 14.	MI ve KONTROL grupları arasındaki irisinve troponin karşılaştırması	27
Tablo 15.	MI ve USAP grupları arasındaki irisin ve troponin karşılaştırması	27
Tablo 16.	USAP VE ATİPİK grupları arasındaki irisinve troponin karşılaştırması	27
Tablo 17.	USAP ve KONTROL grupları arasındaki irisin ve troponin karşılaştırması	28
Tablo 18.	KONTROL ve ATİPİK grupları arasındaki irisinve troponin karşılaştırması	28
Tablo 19.	AKS ve ATİPİK hasta gruplarının saatlik irisin değerlerinin karşılaştırması	28

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Aterogenezisde ekstrasellüler matriks metabolizması	8
Şekil 2.	KAH'nın yaş ve cinsiyete göre prevalansı	11
Şekil 3.	AMI sonrası serum belirteçlerinin yükselmesinin tipik örneği	15
Şekil 4.	Olası AKS hastaların değerlendirme süreci	17
Şekil 5.	İlk tıbbi temasa göre 24 saat içinde hastane öncesi ve hastane içi tedavi	18
Şekil 6.	İrisin salınımı ve etkileri	21
Şekil 7.	İrisin ve TnI için ROC analizi	29

KISALTMALAR LİSTESİ

ACC	: American College of Cardiology
AF	: Atrial fibrilasyon
AHA	: American Heart Association
AKS	: Akut Koroner Sendrom
AMI	: Akut Miyokart İnfarktüsü
ATP	: Adenozin Trifosfat
AV	: Atriyoventriküler
BAT	: Kahverengi adipoz dokuya
BT	: Işınli bilgisayarlı tomografi
CK	: Keratin kinaz
CK-MB	: Kreatin kinazın MB fraksiyonu
cTnI	: Kardiyak troponinI
cTnT	: Kardiyak troponinT
CX	: Circumflex Arter
EKG	: Elektrokardiyogram
ELISA	: Enzyme linked-immunosorbent assay
FNDC 5	: Fibronectin type III domain containing
WAT	: Beyaz adipoz dokuyu
hsCRP	: High-sensitivity CRP
ISO	: Isoproteronol
İTT	: İlk Tıbbi Temas
KAH	: Koroner arter hastalığı
KY	: Kalp Yetmezliği
LAD	: Sol anterior inen arter
LD1	: Laktat dehidrogenaz izoenzim,
LDH	: Laktat dehidrogaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MLC	: Myosin hafif zincir
NSTMI	: ST segment yüksekliği olmayan miyokard infarktüsü
O2	: Oksijen
PAI-1	: Plazminojen aktivatör inhibitör

PET	: Positron emisyon tomografi
PKG	: Perkutan koroner girişim
PKG	: Perkütan koroner girişim
RCA	: Sağ koroner arter
SoDB	: Sol dal bloğu
SoVH	: Sol Ventrikül
SoVH	: Sol ventrikül Hipertrofisi
SPECT	: Foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi miyokard perfüzyon sintigrafisi
STEMI	: ST-segment yükselmeli miyokart infarktüsü
SVT	: Supraventriküler taşikardi
UCP1	: Uncoupling protein 1
USAP	: Anstabil angina pectoris
DSÖ	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH) gelişmiş ülkelerde olduğu gibi ülkemizde de mortalite ve morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır (1).

Koroner arter hastalığının en önemli nedeni aterosklerozdur ki Dünya Sağlık Örgütü'ne (DSÖ) göre yakın zamanda, ateroskleroz, tüm ülkelerde en önemli ölüm nedeni olacaktır (2).

Göğüs ağrılı hastanın yönetimi, tanı ve tedavi açısından kritik bir süreçtir. Kardiyak ve nonkardiyak olabilir (3).

Akut miyokard infarktüsü (AMI) elektrokardiyografik (EKG), klinik, biyokimyasal ve patolojik özellikleri birlikte değerlendirildiğinde tanımlanabilir (4). Hastalığın teşhisinin erken dönemde konulması, tedavinin zamanında yapılmasıyla morbidite ve mortalite olumlu etkilenmekte ve hastalığın takibi esnasında çıkabilecek komplikasyonların daha kolay kontrol altına alınmasını sağlamaktadır (5). Tanının erken konulmasında göğüs ağrısını takiben ortaya çıkan enzim değişikliklerinin EKG değişikliklerinden daha önemli olduğu vurgulanmaktadır (6, 7).

Mortalite oranı yaklaşık %30 olup, hastaların yarısından fazlası hastaneye ulaşmadan yaşamlarını kaybetmektedir (8). AMI'da iskemik dokuda enerji metabolizmasında değişiklikler olduğu bilinmektedir (9). İrisin, 2012 yılında keşfedilen 112 aminoasitlik peptid yapısına sahip, enerji metabolizmasında görevli hormonlardan biridir (10).

İrisin egzersiz ile indüklenir. Temel fonksiyonu beyaz yağ dokusunu (WAT) kahverengi yağ dokusuna (BAT) çevirerek enerjinin ısı olarak ortaya çıkmasını sağlamaktır (11). Büyük oranda kalp ve iskelet kası, karaciğer, böbrekler, periferik sinir kılıfları ve derinin dermis ve hipodermis tabakalarından salgılanır (10, 12).

Yapılan insan ve hayvan deneylerinde MI' da serum irisin düzeyleri kontrole kıyasla 1. saatten 24. saate doğru kademeli olarak azalmış, en düşük değer 2. saatte elde edilirken 6. saatten sonra kademeli olarak artmıştır. 24. saatte irisin açısından fark yok iken düzeyler normal kalp kası dokularındaki değerlere dönmüştür. Bu yüzden, azalan irisin ekspresyonu akut kardiyak olayların patogenezinde pozitif rol oynayabilir (13). Erken tanıda en önemli belirteç TnI olup AMI'nın ilk 4-6 saatinde değer taşımaktadır. Dolayısıyla TnI' dan diğer bir ifade ile ilk 4-6 saatten önce belirti

verebilen bir belirtiye ihtiyaç duyulmaktadır. Bu anlamda irisindeki kademeli azalma erken biyomarker olarak umut vadetmektedir (13).

Myokard infarktüsü beslenemeyen kalpteki miyokard hücre hasarı olduğuna göre MI ile irisin arasında bağlantı olabileceği muhtemeldir. Ancak yaptığımız kapsamlı literatür taramalarında bu bağlantıyı araştıran yeterli çalışma bulunmamaktadır.

Bu çalışmada amacımız; göğüs ağrılı hastada TnI ve irisinin diagnostik değerini karşılaştırmaktır.

1.1. Genel Bilgiler

1.1.1. Göğüs Ağrısı

Göğüs ağrısı; göğüs kafesinin ön kısmı, ksifoid ve suprasternal çentik arasında, sağ ve sol orta aksiller çizgiler arasındaki kısım olarak ifade edilir. Epigastrik, boyun, çene, omuz ve kol yayılımı olabilir. Ağrı terimi hoş olmayan, rahatsızlık verici duyu olarak ifade edilir. Ağrı algısı ve tanımı kişiden kişiye göre değişir; baskı, ağırlık, sancı, rahatsızlık olarak ifade edilebilir. Plöritik, pozisyona bağlı, keskin, palpasyonla ortaya çıkan, meme altında, eforla ilişkisiz ağrılar MI olasılığını azaltır.

Nadir olarak yaşamı tehdit eden intratorasik hastalığı bulunanlar ağrıyı göğüs kafesi dışında tanımlar. Bazı hastaların ağrısı migratuar olup acile başvuruya kadar yer değiştirip göğüs kafesi dışında tanımlanır. Bu nedenle komşu bölgelerde (omuz, kol, çene, boyun, epigastrik) tanımlandığında intratorasik durumların ayırıcı tanıda düşünülmesi gerekir (3).

Akut göğüs ağrısı; 24 saat içinde başlamış, ön göğüs bölümündeki rahatsızlık hissi olarak tanımlanabilir. Ayırıcı tanıların hızlı yapılıp ölümcül tanıların erken konulması gerekir (3).

1.1.2. Göğüs Ağrısı Patofizyolojisi

Visseral ve efferent ağrı liflerinin uyarılmasıyla iki farklı ağrı sendromu ortaya çıkar. Somatik ağrı lifleri dermis ve parietal plevrayı spinal korda kendi bölgelerinden girip dermatom paterni şeklinde dağılıp innerve ederler. Kolayca tanımlanır, lokalize edilebilir, keskin bir ağrıdır. Visseral ağrı lifleri ise kalp, kan damarları, özefagus, visseral plevra gibi iç organlarda bulunur, spinal korda birçok

seviyeden katılır; zor tanımlanır, yeri net değildir, rahatsızlık hissi, sancı, ağırlık olarak ifade edilebilir. Komşu somatik sinirlerle farklı yerlere yansıdığından ağrının kaynaklandığı yer yanlış yorumlanabilir (3).

1.1.3. Öykü

Ciddi ve hayati tehdit eden göğüs ağrısı sebeplerinin dışlanıp mortaliteyi azaltmak göğüs ağrısının başlangıç yaklaşımında en önemli noktadır. Göğüs ağrısının niteliği, yeri, yayılımı, şiddeti, sıklığı, süresi, ilk ortaya çıkışı, eşlik eden semptomlar, ortaya çıkaran faktörler tanı ve risk sınıflamasının belirlenmesinde önemlidir. Retrosternal sol anterior ya da epigastrik rahatsızlık hissi, eşlik eden dispne, terleme, bulantı-kusma, omuz, kol, el, çene yayılımı, istirahatle azalan, eforla artan ağrı AKS için anlamlıyken, bıçak batar tarzda, pozisyonel, plöretik ağrı AKS'den uzaklaştırır (Tablo 1-Tablo 2) (3).

Tablo 1. Akut Miyokard İnfarktüsü Olasılığını Artıran Öyküdeki Faktörler (3)

Ağrı tanımı	Araştırma	Hasta sayısı	Pozitif Olasılık Oranı (%95GA)
Sağ kol veya omuza yayılıyor	Chunveark.	770	4.7 (1.9-110)
Her iki kol veya ornuza yayılıyor	Goodaae ve ark	393	4.1 (2.54,5)
Eforla ilişkili	Goodaae ve ark	893	2.4(1,5-3.8)
Sol kola yayılıyor	Panju ve ark	278	2.3(1.7-3.1)
Terleme eşlik ediyor	Panju ve ark,	8426	2.0(1.9-2.2)
Bulantı veya kusma eşlik ediyor	Panju ve ark.	970	1.9(1.7-2.3)
Önceki ağrıdandan daha şiddetli veya önceki miyokard infarktüsüne benziyor	Chun ve ark.	7734	1.S [1.6-2.0]
Basınç şeklinde tanımlanıyor	Chun ve ark.	11.504	1.3(1.2-1.5)

Tablo 2. Yaşamı Tehdit Eden Göğüs Ağrısı Nedenleri: Klasik semptomların karşılaştırılması

Hastalık	Ağrı (yerleşim)	Ağrı (karakter)	Ağrı (yayılm)	Eşlik eden semptomlar
Anjinapektoris		Ezici, daralma, sıkıştırma, basınç	Sağ veya sol omuz, sağ veya sol kol/el, çene	Dispne, terleme, bulantı
Masif pulmoner embolizm	Tüm göğüs	Ağırılık, daralma	Yok	Dispne, kararsız yaşamsal bulgular, ölüm korkusu
Segmental pulmoner embolizm	Göğsün bir bölümü	Plöritik	Yok	Taşikardi, takipne
Aortdisseksiyonu	Orta hat, substernal	Soyulma, yırtılma	Sırtta interskapular	ikincil arteryel dal tıkanması
Pnömotoraks	Göğsün bir tarafı	Anı, keskin, şimşek çakar gibi, plöritik	Omuz, sırt	Dispne
Ozefagus rüptürü	substernal	Anı, keskin, şiddetli kusma sonrası	Sırt	Dispne, terleme, sepsis bulguları görülebilir
Perikardit	Substernal	Keskin, plöritik	Sırt, boyun, omuz	Ates, perikardiyal sürtünme sesi
Pnömoni	Göğsün bir bölümü	keskin, plöritik	Yok	Ateş, sepsis bulguları görülebilir
Peptik ülser perforasyonu	Epigastrik.	Şiddetli, keskin	Sırt, göğüse doğru	Akut dispne, terleme

Listedeki yaşamı tehdit eden tüm hastalıklarda atipik başvurular olabilir

1.1.4. Akut koroner sendrom

Akut Koroner Sendromlar myokardiyumun oksijen (O₂) talebi ve sunumu arasındaki dengesizlik sonucu oluşan birçok semptom ve bulgulardan oluşur. Genel olarak AKS'ler üç gruba ayrılarak sınıflandırılır (3):

1. Kararsız angina (USAP/ Unstabil angina pectoris)
2. ST elevasyonlu myokard infarktüsü (STEMI)
3. ST elevasyonu olmayan myokard infarktüsü (NSTEMI)

Eskiden AMİ, Q dalgalı ve Q dalgasız olarak ayrılrsa da bugün artık bu ayrımın yanlış olduğu ve EKG bulgularına göre ST segment elevasyonu gösteren ve göstermeyen şeklinde sınıflandırmanın doğru olduğu kabul edilmiştir (14).

1.1.4.1. Kararsız Angina (USAP/ Unstabil angina pectoris)

Kanda kardiyak belirteçler yükselmez ve EKG' de patolojik ST yükselmesi görülmez. İstirahatte ya da minimal egzersizle oluşan anginadır. Önceki stabil angina nın kötileşmesi, etkili ilaçlara cevap alınmayan, stres ya da egzersizin derecesinin azaltılmasına rağmen oluşan anginalardır. Anstabil anginalar etkin bir şekilde tedavi edilmelidir. Acil servisteki (AS) bütün anjinalar aksi gösterilene kadar anstabil

angina olarak kabul edilmelidir. Patofizyolojik olarak da USAP tanımlanabilir; intra koroner vazospazm ve trombüs oluşumunun eşlik ettiği plak rüptürü vardır.

Bu durum sıklıkla EKG de bir anormallikle karakterizedir.(T dalgası ve ST değişiklikleri)

Varyant angina (Prinzmetal angina) koroner vazospazm ile oluşur, koroner arter lezyonları minimaldir, ağrı istirahatte olur ve egzersiz yada nitroglisin ile kaybolabilir. EKG’de ST segment yükselmesine yol açabilir, kardiyak belirteçler yükselmez ve klinik olarak bu durum akut MI’dan ayırt edilemez (15).

- ST elevasyonlu myokard infarktüsü (STEMI)

ST yükselmesi ile beraber kardiyak belirteçler de yükselir.

- ST elevasyonu olmayan myokard infarktüsü’nde (NSTEMI)

Kardiyak belirteçler yükselirken EKG’de ST yüksekliği görülmez (3)

1.1.5. Myokard İnfarktüsü

1.1.5.1. Myokard İnfarktüsünün Tanımı

Miyokard infarktüsü, DSÖ’nün yaptığı tanıma göre, 1-tipik göğüs ağrısı, 2-serumda artmış troponin konsantrasyonu ve 3-patolojik Q dalgalarını içeren tipik EKG bulguları, kriterlerinden en az ikisinin olması durumudur (16).

Miyokard İnfarktüsünün Evrensel Tanımı

Kardiyak biyobelirteçlerde (tercihen TnI), en az bir değer üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde yükselme ve/veya düşüş saptanması ile birlikte aşağıdakilerden en az birinin bulunması durumudur:

- İskemi belirtileri
- Yeni veya tahminen yeni anlamlı ST-T değişiklikleri veya yeni Sol Dal Bloğu(SoDB)
- EKG’de patolojik Q dalgalarının gelişmesi
- Yeni oluşmuş canlı miyokard dokusu kaybının görüntüleme kanıtı veya yeni duvar hareket bozukluğu
- Anjiyografi ya da otopsi ile intrakoroner trombüsün tespiti (17).

1.1.5.2. Patogenez

Miyokard sürekli çalışan bir kastır. Organizma yaşadığı sürece dokulara gerekli kanı pompalama görevini üstlenmiştir. Hiçbir şekilde durmadan çalışmaya

programlanmış olan miyokard kendine has damarlanmaya sahiptir. Miyokardı besleme görevi olan koroner arter yumağı miyokard dokusunu çevrelemiştir (18, 19).

Dinlenme halindeki bir kişide kalp dakikada 4-6 litre kan pompalar. Ağır egzersiz sırasında ise kalp bu miktarın 4-7 katını pompalaması gerekebilir ki bu nedenle kalp kası hücrelerinin aktif bir metabolizması vardır ve oksijene sürekli olarak ihtiyaç duyarlar. Myokard infarktüsünde meydana gelen asıl fizyopatoloji iskemidir. İskemi, organa gelen kan akımının yetersizliği veya dokunun perfüzyon bozukluğu olup; uzamış iskemi durumunda hücrelerin bütünlüğü kaybolup hücrel ölüm gelişebilmektedir (19).

Kardiyak dokudaki perfüzyon bozukluğu enerji yetersizliğine ve oksijenden fakir miyokard dokusunun kontraktilete kaybına neden olur. Etkilenen hücrelerde sarkolemma boyunca iyon dengesi de bozulur. Kardiyak hücrelerde iskeminin uzamasına bağlı, hücre bütünlüğü kaybolur ve hücre ölümü meydana gelir. Sitoplazmik proteinlerin salınımındaki artış hücre membranının geçirgenliğini yitirdiğini gösterir ve iskemik atak sırasında internal membranlarda yapısal değişiklikler gözlenir (20, 21).

Anaerobik diğer dokularda olduğu gibi kalp metabolizmasında da anerobik glikoliz enerji ihtiyacını temin etmek üzere devreye girer (19).

Bu yol kalbin büyük enerji gereksiniminin sadece küçük bir bölümünü karşılayabilir. Ayrıca glikoliz yüksek miktarda kan glukozunu kullanır ve kalp dokusunda çok miktarda laktik asit oluşumuna neden olur.

Muhtemelen laktik asit iskemideki ağrının sebebidir. Diğer dokularda olduğu gibi kalpte de metabolik enerjinin %95'i mitokondrilerde ATP oluşumu için kullanılan besinlerden sağlanır. ATP hücrel işlevler için gereken enerjiyi taşıyıcı olarak görev alır (22).

Kalbe oksijen taşımakla sorumlu molekül hemoglobindir. İskemik koşullarda hemoglobin ile oksijen taşınmaması durumunda miyogloblin kalbin ihtiyacı olan oksijeni kısa süre için karşılar. Kısa süreli iskemilerde bu miyogloblindeki depo oksijen kullanılarak kardiyak hücrenin geri dönüşümsüz ölümü önlenir (19, 23).

Miyokard infarktüsü, uzamış iskemiye bağlı kalp miyositlerinin ölümü olarak tanımlanır (24). Myokard infarktüsü, koroner aterosklerozun doğal seyriyle meydana gelebilecek bir AKS'dir. Aterosklerozun gelişiminde ve yayılmasında pekçok faktör

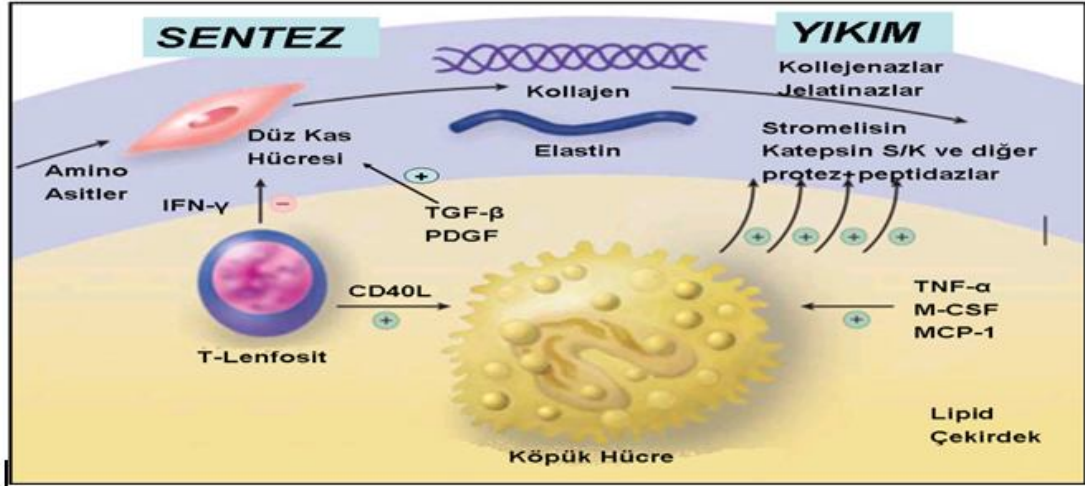
etkilidir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde aterosklerotik plak gelişir. İlk başta koroner arterler plak çevresinde kompensatuvar olarak yeniden şekillenme gerçekleştirir ve kesitlerde arter lümenleri normal olarak değerlendirilebilir. Hastalığın bu yavaş progresyonundan ötürü klinik olarak sessiz seyreder. Darlık fonksiyonel olarak, uzun dönemde önemli hale gelir ve artık KAH semptomatik hale gelir (25).

Aterosklerotik plağın fissürleşmesi ve parçalanması sonucunda intraluminal trombüs oluşumu bu sürecin herhangi bir zamanında oluşabilir (26). Bu olaylar genellikle anjiyografik olarak kritik olmayan darlıklarda sözkonusudur. İntraluminal trombüs yırtılmış plağa yapışır ve epikardiyal koroner arterin tamamıyla tıkanmasına neden olabilir. Sonuç olarak koroner kan akımı ve miyokardın beslenmesi sekteye uğrar. Eğer koroner oklüzyon 20-30 dakikadan fazla sürerse miyokardın irreversible hasarına bağlı MI oluşur (27).

Oksijen eksikliğinin uzaması ve beraberinde AKS'nin klinik prezentasyonu fix, erode olmuş ya da çizilmiş aterosklerotik plak üzerine gelen plateletlerin O2 sunumunu sınırlamasına bağlıdır (3).

Oklüzyon daha da uzun sürerse infarkt alanı genişler ve 6 saatten fazla süren oklüzyonlarda bu alanlar nekrotik hale gelir (25). Akut miyokard infarktüsün'de ana değişiklik miyokard fonksiyon kaybıdır. Myokardın bir kısmı yeterince O2 alamadığında dört ardışık anormal kontraksiyon paterni yüzünden fonksiyonel kayıp oluşur (disenkroni, hipokinezi, akinezi, diskinezi) (3).

Fonksiyonel miyokardın kaybı, sol ventrikül (LV) fonksiyonlarında gerilemeye yol açar; bu durum da hastanın hayat kalitesini etkileyip erken ölümlere yol açar (25)



Şekil 1. Aterogenezisde ekstrasellüler matris metabolizması (28)

Aterosklerozun Histopatolojisi

American Heart Association(AHA)'nın plak tiplerinin gelişimine göre sınıflaması (29):

Tip 1 lezyon: minör lipid birikimi ve monositlerin endotel yüzeyine yapışıp, arter lümeninden intimaya geçmeleri ile oluşan seyrek makrofaj köpük hücrelerinden oluşur.

Tip 2 lezyon: Çoğunluğu monosit kökenli olan lipid yüklü köpük hücrelerinin, sağlam endotel altında bölgesel toplanması ile olan yağlı çizgilenmelerdir. Bu lezyonlarda az miktarda lipidle dolu düz kas hücreleri, mast hücreleri ve T lenfositleri bulunur (köpük hücre gelişimi, kas hücresi göçü, trombosit adhezyon ve agregasyonu, lökosit adhezyonu ve girişi.)

Tip 3 lezyon: Yukarıdaki lezyonlara ek olarak, bu lezyonlar az miktarda ekstrasellüler lipid kümeleri içerir. Tip 1-3 lezyonlar, koroner aterosklerozun öncül lezyonları sayılmasına rağmen klinik semptomlara yol açmazlar.

Tip 4 lezyon: Burada ekstrasellüler lipid hücreleri bir araya gelerek, lipid çekirdek oluşturur. Bu çekirdek ince bir düz kas tabakası ve bağ dokusu tarafından kaplanmıştır. Bu lezyonlar genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarı kalınlığını artırır. Bu aşamada yeniden yapılanma başlar.(Makrofaj birikimi, nekrotik çekirdek oluşumu, fibröz tabaka oluşumu)

Tip 5 lezyon: Bu aşamada yoğun bağ dokusu depolanması vardır. Bu fibrozis düz kas hücreleri tarafından oluşturulur. Bu lezyonlar çoğunlukla büyüktür ve bu nedenle yeniden remodeling ile kompensasyon gelişemediğinden lümen daralır.

Tip 6 lezyon: Tip 5 plaklarda gelişen trombozun veya kanamanın komplike ettiği plaklardır. Bu lezyonun nedeni plak yırtılmasıdır. AMİ ve USAP gibi klinik olayların nedeni tip 6 lezyonlardır. (Plak rüptürü, fibröz plak kalınlaşması, plak kanaması.)

Tip 7 lezyonlar: Bu lezyonlarda yoğun kalsifikasyon vardır.

Tip 8 lezyonlar: Plakların neredeyse tümü kollajen ve düz kas hücrelerinden oluşur. Son iki tip lezyonlar, 5. ve 6. tip plaklara göre daha stabildir. Bu nedenle plak stabilizasyonunun önemi üzerinde durulmaktadır. Son dönemde statinlerin bu şekilde plak stabilizasyonuna neden olduğunu gösteren çalışmalar bulunmaktadır (29).

Epidemiyoloji

Dünya çapında koroner arter hastalıkları ölümün başlıca sebebi olup her yıl 7 milyondan fazla insan KAH nedeniyle ölmekte ve bu tüm ölümlerin %12,8'ini oluşturmaktadır (30). (Tablo 3)

Tablo 3. 45-74 yaş kohortunda 21,5 yılda gelişen ölüm ve KAH ölümü insidansı (31)

	Toplam			Erkek			Kadın		
	Takip süresi (yıl)	Ölen	Yıllık binde	Takip süresi (yıl)	Ölen	Yıllık binde	Takip süresi (yıl)	Ölen	Yıllık binde
Tüm ölümler									
Türkiye 1990-2000	11514	191	16.6	5705	116	20.3	5809	75	12.9
Türkiye 2000-2010	18912	204	10.8	9140	130	14.2	9772	74	7.6
Türkiye 2011-2012	3906	60	15.4	1914	37	19.3	1992	23	11.5
Türkiye 1990-2012	34332	455	13.3	16759	283	16.9	17573	172	9.8
KKH ölümleri									
Türkiye 1990-2000	11514	73	6.3	5705	46	8.1	5809	27	4.7
Türkiye 2000-2010	18912	96	5.1	9140	64	7.0	9772	32	3.3
Türkiye 2011-2012	3906	26	6.66	1914	18	9.4	1992	8	4.0
Türkiye 1990-2012	34332	195	5.7	16759	128	7.6	17573	67	3.8

Tablo 4. Koroner Hastalığın Yaş ve Cinsiyete göre Tetkik Öncesi Olasılığı

	Anjinal Olmayan Göğüs		Atipik Anjina		Tipik Anjina	
	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın	Erkek	Kadın
30-39	5.2	0.8	21.3	4.2	69,7	25,8
40-49	14.1	2.8	46.1	13.3	87.3	55,2
50-59	21,5	8.4	58,9	32,4	92.0	79.4
60-69	28.1	18.6	67,1	54,4	94.3	90.6

Klinik olarak belirgin KAH 30 yaş altı hastalarda nadirdir. Ancak genç olmak ya da risk faktörlerinin yokluğu KAH 'yı göğüs ağrısı nedenleri arasından çıkartmaz (3).

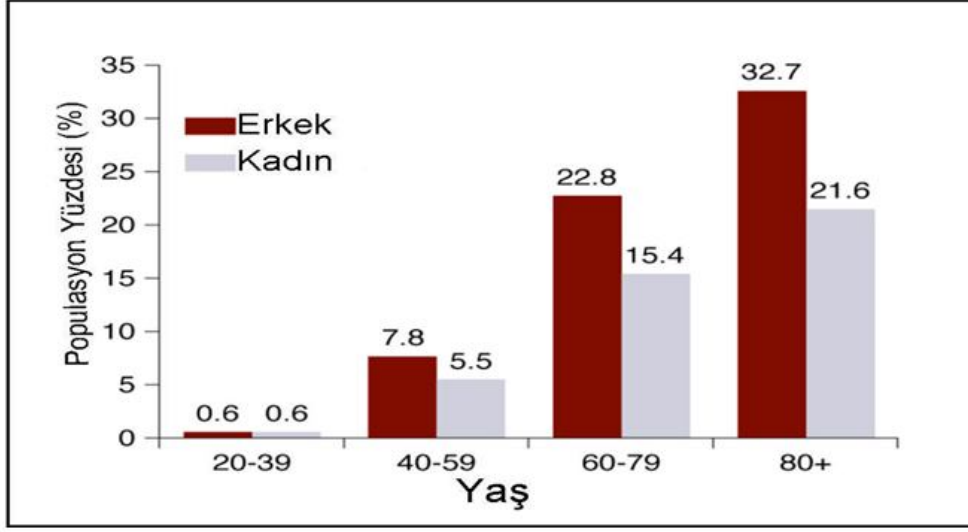
1.1.6. Klinik

Akut miyokard infarktüsünde ağrı tipik olarak retrosternal ve prekordial yerleşimlidir. Boğaz, çene, ense, omuz ve kollara, skapulalara ya da epigastriyuma yayılabilir. Çoğunlukla dakikalar ya da saatler içinde en yüksek düzeye çıkabilir. Göğüs ağrısı ile birlikte soğuk terleme, ölüm korkusu hissi, dispne, bulantı, kusma, baş dönmesi, presenkop ve nadiren de senkop ortaya çıkabilir (32). Hastaların %20–60 (ortalama %25) kadarında, özellikle diabetiklerde ve yaşlı hastalarda ağrısız, hasta tarafından fark edilmeyen ya da atipik prezantasyonla beraber AMI'na rastlanabilir (8). (Tablo 5)

Tablo 5. Ağrı Tanımları ve AKS Riski (3)

Risk Kategorisi	Özellik	Pozitif LR(%95CI)
Düşük risk	Plöretik	0.2(%0,1-%0,3)
	Pozisyonel	0.3 (%0.2-%0,5)
	Taklit edilebilir	0.3(%0.2-%0.4)
	Keskin/batıcı	0.3 (%2-%0.5)
Muhtemel düşük risk	Eforla ilişkili	0.8 (%0.6-%0.9)
	Meme altı bölgede ağrı	0.8(%0.7-%0.9)
Muhtemel yüksek risk	Basınç	1.3 (%1.2-%15)
	Önceki kardiyak bir ağrıya benzer ya da daha kötü ilgili belirtiler:	
	Bulantı veya kusma	1.9 (%1.7-%2.3)
	Terleme	2.0 (%1.9-%2,2)
	Yayılım:	
Yüksek risk	Sağ kol veya omuz	4,7(%1.9-%12)
	Sol kol	2,3 (%1.7- 963.1)
	Her iki kol veya omuz	4.1 (%2.5-%6.5)
	Eforla ilişkili	2,4 (%1,5 -%3.8)

1.1.7. Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri



Şekil 2. KAH'nın yaş ve cinsiyete göre prevalansı (33).

Sosyoekonomik durumun düşük olması, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) gibi protrombotik faktörlerin düzeyinin yüksek olması, bir inflamasyon markerı olan high-sensitif CRP (hsCRP)'nin yüksek oluşu, homosistein ve lipoprotein a düzeylerinde artış ve depresyon, stres, anksiyete gibi psikolojik durumlar ile sosyal destek kayıpları diğer önemli risk faktörleridir (34).(Tablo 6)

Tablo 6. Ateroskleroz Risk Faktörleri (34)

Geleneksel risk faktörleri	Yeni risk faktörleri	
Değiştirilemeyenler	Modifiye Edilebilenler	
Yaş	Sigara	C-reaktif protein
Cinsiyet	Hipertansiyon	Homosistein
İrk	Hiperlipidemi	Fibrinojen
Aile hikayesi	Obesite	Fibrin
	Diyabet	Lipoprotein a
	Sedenter yaşam	Ürik asit
	Mentalstres	D-dimer

Myokard infarktüsünde tanı öykü, EKG ve kardiyak biyobelirteçler kullanılarak konur (3).

1.2. Elektrokardiyografi (EKG)

Akut myokard infarktüsü ve diğer AKS düşünülen hastalarda akut dönemde tespit edilmesi açısından en önemli tanı yöntemlerinin başında EKG gelir. Bu yüzden

kalp kılavuzları başvuran her hastaya 10 dakika içinde 12 derivasyonlu EKG çekilmesi ve değerlendirilmesini önermektedir (35).

Akut miyokard iskemisinin EKG bulguları; (Sol Ventrikül Hiperplazisi ve SoDB yokluğunda)

1- ST Yükselmesi ; iki ilişkili derivasyonda J noktasında yeni ST yükselmesi olması

- V2 ve V3 dışındaki tüm derivasyonlarda $\geq 0,1$ mV yükselme
- V2 ve V3 için: ≥ 40 yaş erkeklerde $\geq 0,2$ mV
- < 40 yaş erkeklerde $\geq 0,25$ mV veya kadınlarda $\geq 0,15$ mV

2-ST Çökmesi ve T dalga değişikliklerinin olması

- İki ilişkili derivasyonda yeni horizontal veya aşağı doğru $\geq 0,05$ mV ST çökmesi ve/veya R dalgası hakimiyeti veya R/S oranı > 1 olan iki ilişkili derivasyonda $\geq 0,1$ mV T dalga tersleşmesi

3-Önceki miyokart enfarktüsü ilişkili EKG değişikliklerinin olması

- Derivasyon V2-V3'de $\geq 0,02$ sn' lik herhangi Q dalgası
- V2 ve V3 derivasyonlarında QS kompleksi
- Derivasyon I, II, aVL, aVF veya V4-V6'dan herhangi iki ilişkili derivasyon grubunda (I, aVL; V1-V6; II, III, aVF) $\geq 0,03$ sn ve $\geq 0,1$ mV derinlikte Q dalgaları veya QS kompleksi

-İleti bozuklukları yokluğunda bağdaşan pozitif T dalgaları ile birlikte V1-V2'de $\geq 0,04$ sn R dalgaları ve $R/S \geq 1$ (17).

Elektrokardiyografi aynı zamanda infarktüse neden olan arteri belirlemek için de kullanılabilir (3). (Tablo 7)

Tablo 7. Elektrokardiyografi Q Dalgasına Dayalı AMI Kriterleri (3)

Yerleşim	Elektrokardiyografik Bulgular
Anteroseptal Anterior	V ₁ , V ₂ , V ₃ ve olasılıkla V ₄ 'te QS defleksiyonları V ₁ -V ₂ 'te inisiyal R dalgaları amplitüdünde azalma veya V ₂ -V ₄ 'te Q dalgalarıyla beraber V ₁ 'de rS defleksiyonu
Anterolateral Lateral Inferior	V ₄ , V ₆ -I ve aVL'de Q dalgaları I ve aVL'de Q dalgaları II, III ve aVF'de Q dalgaları
İnferolateral Gerçek posterior*	II, II ve aVF ve V ₅ ve V ₆ 'da Q dalgaları V ₁ ve V ₂ 'de 0,04 saniyeden büyük inisiyal R dalgaları ve R/S oranı > 1
Sağ ventrikül	II, III ve aVF'de Q dalgaları ve sağ V ₄ derivasyonda ST yüksekliği

Tablo 8. EKG’de MI ile sık karışan durumlar (17)

Yanlış Pozitifler

- Erken repolarizasyon
 - SoDB
 - Pre-eksitasyon
 - J dalgası yükselme sendromları, ör; Brugada sendromu
 - Peri-/myokardit
 - Pulmoner emboli
 - Subaraknoid hemoraji
 - Hiperkalemi gibi metabolik bozukluklar
 - Kardiyomiyopati
 - Lead transpozisyonu
 - Kolesistit
 - Isıracı juvenil patern
 - Prekordiyal EKG elektrodlarının yanlış yerleştirilmesi
 - Trisiklik antidepresanlar veya fenotiazinler
-

Yanlış Negatifler

- Q dalga ve/veya ısıracı ST yükselmeli eski MI
 - Sağ ventriküler pacing
 - SoDB
-

SoDB:Sol dal bloğu

1.3. Kardiyak Belirteçler

Myokard infarktüsünde kullanılan üç belirteç söz konusudur.

TroponinI ve T: Troponin kompleksi aktinomyozinin ATP ile hidrolizini düzenleyen myofibril filamentlerinin ana proteindir. Kompleks üç subunitten oluşur; TnI inhibitor subunit, TnT tropomyozine bağlı subunit, TnC kalsiyuma bağlı subunittir. AMI sonrası 2. saatte serumda bulunabilirler, 6-8 saate kadar yükselmeyebilir, 12 saatte pik yapar ve 7-10 gün yüksek kalır. Bu nedenle gecikmiş başvurularda yararlı bir test haline gelmiştir. Tek başına TnI yüksekliği KAH’yı belirlemez, hücre ölümünün belirli bir nedenini ortaya koymaz. Yüksek TnI KAH olmaksızın birçok klinik durumda görülür (3). (Şekil 3)

1.3.1. Kardiyak Troponin Değerlerinin Yükselmesi; (17)

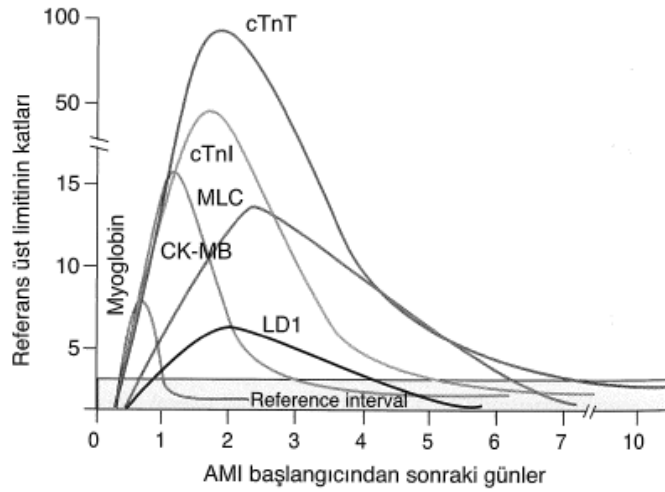
- Birincil olarak miyokard iskemisi ilişkili hasar;
 - Plak rüptürü
 - Koroner arterde lümen içi trombüs oluşumu
- Miyokard iskemisinin sunum/ihtiyaç dengesizliği ile ilişkili miyokard hasarı;

- Taşı/bradi-aritmiler
- Aort diseksiyonu veya ciddi aort kapak hastalığı
- Hipertrofik kardiyomiyopati
- Kardiyojenik, hipovolemik veya septik şok
- Ciddi solunum yetersizliği
- Ciddi anemi
- SoVH(sol ventrikül hipertrofisi)olsun olmasın hipertansiyon
- Koroner spazm
- Koroner emboli veya vaskülit
- Belirgin KAH olmadan koroner endotel disfonksiyonu
- Miyokard iskemisi ile ilişkili olmayan hasarlar;
 - Kardiyak kontüzyon
 - Cerrahi, ablasyon, pacing veya defibrilatör şokları
 - Kardiyak tutulumlu rabdomiyoliz
 - Miyokardit
 - Kardiyotoksik ajanlar, örn. antrasiklinler, herseptin
- Çok faktörlü veya belirlenemeyen miyokart hasarı;
 - Kalp yetersizliği,
 - Stres (Takotsubo) kardiyomiyopatisi
 - Ciddi pulmoner emboli veya pulmoner hipertansiyon
 - Sepsis ve kritik derecede hasta olanlar
 - Böbrek yetersizliği
 - Ciddi akut nörolojik hastalıklar, örn. inme, subaraknoid kanama
 - İnfiltratif hastalıklar, örn. amiloidoz, sarkoidoz
 - Aşırı egzersiz (17).

CK/CK-MB: CK düzeyi koroner arter tıkanmasından sonra 4-8 içinde yükselir,12-24 saatte pik yapar, 3-4 günde normale döner. CK-MB izoenzimi eğrisi total CK eğrisine paralel gider fakat pik değere erken ulaşır ve atılımı daha erken (genelde 72-96 saate karşı 48 saatte) gerçekleşir. MI dışında pek çok durumda CK-

MB yüksekliği görülür. Bunlar; USAP, perikardit, myokardit, kardiyomyopati, Şok, kardiyak cerrahi, travma, ciddi kas travması, aşırı egzersiz, malign hipertermi, rabdomiyoliz, kronik etanol zehirlenmesi (3). (Şekil 3)

MYOGLOBİN: MI sonrası serumda 3 saat içinde yükselir, Ő 6-8 saat yüksek kalır, renal fonksiyonları normal olanlarda 24 saatte bazal düzeye iner. Myokard ve iskelet kası myoglobini ayırt edilemediğinden yanlış pozitiflik sık görülür (3). (Şekil 3)



CK-MB: Kreatin kinazın MB fraksiyonu, cTnI: kardiyak troponinI, cTnT: kardiyak troponinT, LD1: laktat dehidrogenaz izoenzim, MLC: myosin hafif zincir

Şekil 3. AMI sonrası serum belirteçlerinin yükselmesinin tipik rneđi

Myokard İnfarktüsü Komplikasyonları

Myokardiyal prfzyonun bozulması kalbin pompa fonksiyonunu bozarak hedef organ hasarına neden olur. Aritmiler hastane öncesi veya acil serviste sıklıkla karŐolaŐılan komplikasyonlardır. (Tablo 9)

Tablo 9. Akut Koroner Sendrom Komplasyonları (3)

Akut Miyokard Infarktüsü	Sonrası Erken Aritmiler
Aritmi	
Bradidisritmiler	
Sinüsbradikardisi	35-40
Birinci derece AV blok	1-1 5
İkinci derece AV blok, tip 1	4-10
İkinci derece AV blok, tip 2	0,5-10
Üçüncü derece AV blok,	5-8
Asistoli	1-5
Taşidisritmiler	
Sinüstaşikardisi	30-35
Atriyal prematür kontraksiyonlar	50
Supraventrikülertasikardi	2-9
Atriyal fibrilasyon	4-10
Atriyal flutter	1-2
Ventrikülerprematür vurular	99
Akselere idiyoventriküler ritim	50-70
Non sustained ventriküler taşikardi	60-69
Sustained ventriküler taşikardi	2-6
Ventriküler fibrilasyon	4-7

Açıklama: AV=Atriyoventriküler

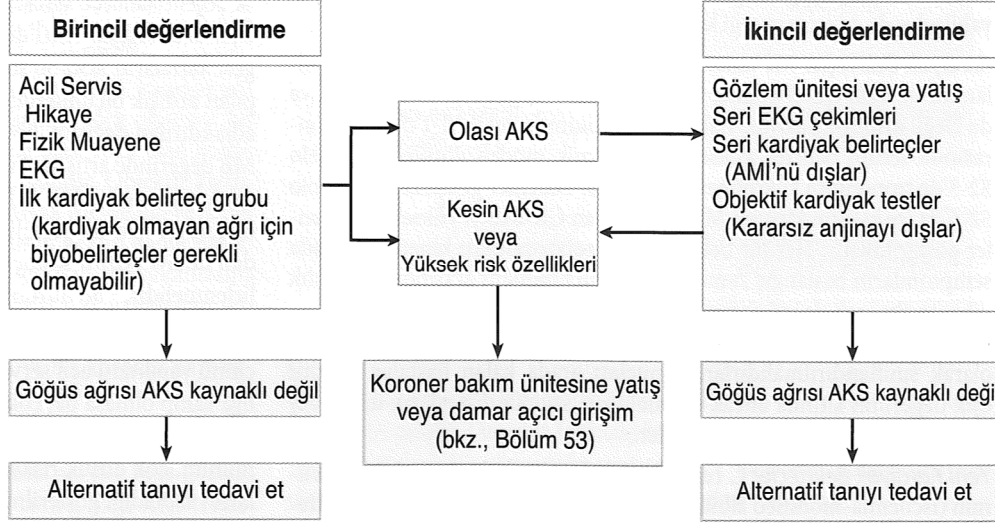
1.4. Görüntüleme Teknikleri

Görüntüleme teknikleri; perfüzyon, myosit canlılığı, myokard kalınlığı, kalınlaşma, hareket, fibrozisin radyopak, paramanyetik kontrast maddelerin kinetiği üzerine etkilerinin gösterilmesini sağlar. MI'da sık kullanılanlar; EKG, radyonüklitventrikülografi, tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), myokard perfüzyon sintigrafisi (MPS), pozitron emisyon tomografi (PET), X – ışınli bilgisayarlı tomografi (BT) (17).

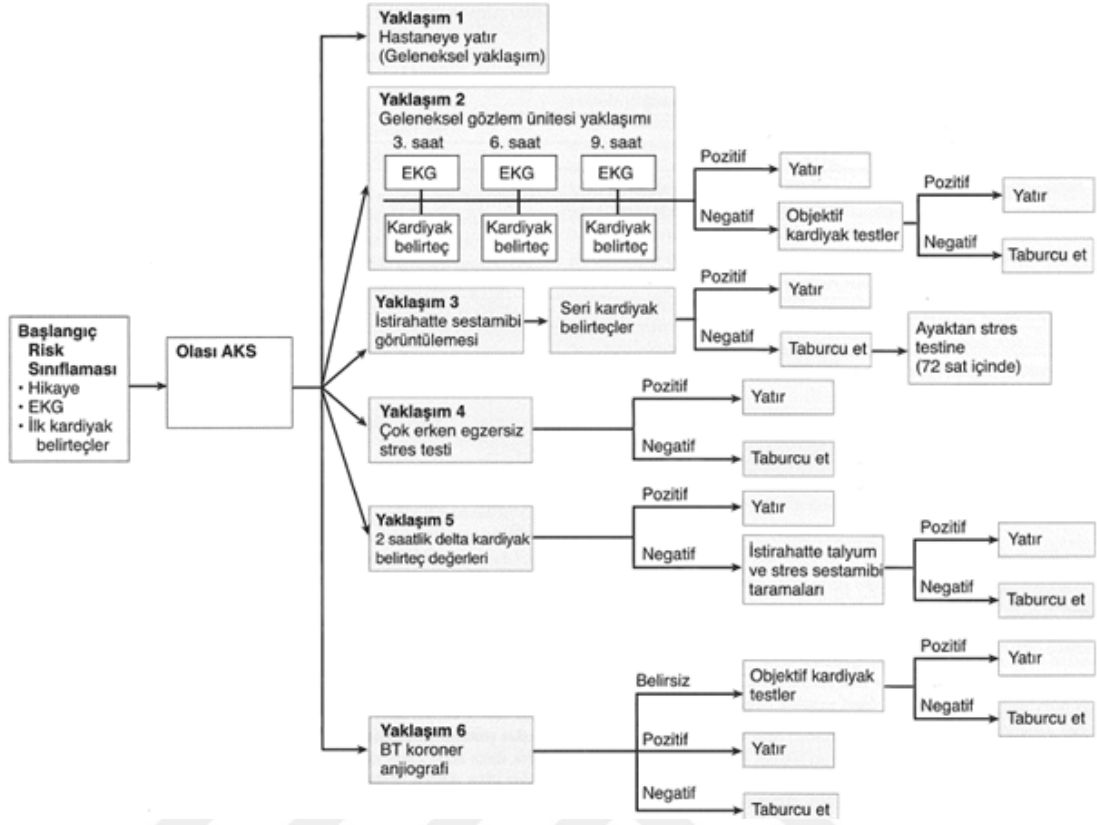
1.5. Akut Koroner Sendrom Tedavisi

Akut coroner sendrom tedavisi, her hastada kardiyak öykü, semptomların süresi, fizik muayene, EKG bulgularına göre düzenlenir. Tekrarlayan semptomlu hastalar ve STEMI hastaları perkutan koroner girişim (PKG) ya da fibrinolitik tedaviye alınmalıdır. Reperfüzyonda amaç; acile başvuru sonrası 90 dakika içinde PKG yapmak, yapılamayacaksa 30 dakika içinde fibrinolitik tedavi vermektir.

Antiplatelet ajanlar, antitrombinler, beta agonistler, nitratlar, anjiotensin converting enzyime (ACE) inhibitörleri STEMI için kullanılan diğer ilaçlardır. NSTEMI ve USAP hastaları antiplatelet ajanlar, antitrombinler, beta agonistler, nitratlar ile tedavi edilmelidir. Bu tedavilere dirençli, kardiyak belirteçleri pozitif, PKG planlanan hastalar GP IIb/IIIa inhibitörleri de verilmektedir AS'ye başvuran hastanın değerlendirilmesinde bir algoritma söz konusudur (Tablo 4, Tablo 10, Şekil 5) (3).



Şekil 4. Olası AKS hastalarının değerlendirme süreci



Şekil 5. İlk tıbbi temasa göre 24 saat içinde hastane öncesi ve hastane içi tedavi (3)

Tablo 10. Akut ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü tedavisinde önemli gecikmeler ve tedavi hedeflerinin özeti (36)

ITT'den EKG ve tanıya kadar tercih edilir	<10dk.
ITT'den fibrinolyze kadar tercih edilir (ITT'd en iğneye)	<30 dk.
Birincil PKG gerçekleştirilen hastanelerde ITT'den birincil	<60 dk.
PKG'ye kadar (kapı- balon) tercih edilir	
ITT'den birincil PKG'ye kadar tercih edilir	<90 dk.
	(erken başvuranlarda geniş alan risk altındaysa <60 dk.)
Fibrinolyzden ziyade birincil PKG için kabul edilebilir	<120dk.
	(erken başvuranlarda geniş alan bir risk altındaysa <90 dk.). bu hedef karşıdan azca fibrinolyzi düşünün
Başarılı fibrinolyzden anjiyografiye geçişte tercih edilir	3-24 saat

EKG: Elektrokardiyogram; İTT: İlk tıbbi temas, PKG: Perkütan koroner girişim.

1.6. İrisin

İrisin; 2012 yılında Boström ve ark. tarafından keşfedilen 112 aminoasitlik peptid yapısına sahip, enerji metabolizmasında görevli hormonlardan biridir (10).

İrisin ATP nin yapısını parçalayıp ısı üretimini arttıran yeni bir ayrıştırıcı, ısı açığa çıkaran peptid olduğu düşünülmektedir (37).

Fibronektin tip III alanı içeren protein 5 (FNDC5) proteolitik olarak ayrılır ve irisin (Mesajları ileten bir Yunan Tanrıçası İris'e atıfla) adı verilen bir peptid hormon olarak salgılanmaktadır (10).

Bununla birlikte bu proteinin proteolizi, pekçok yönüyle henüz aydınlatılamamıştır. Bu yüzden molekül ağırlığındaki bu muhtemel tutarsızlıklar, kültür ortamında glukolizasyona atfedilebilirken, fare plazmasında glukolizasyon gözlenmemiştir. Bu yüzden teorik olarak, çözünebilir salgılanmış form olarak adlandırılan irisinin, 12kda molekül ağırlığına sahip olduğu düşünülmektedir (10, 38).

1.6.1. İrisin Egzersiz İlişkisi

İrisin peptidi WAT'ı BAT'a dönüştürerek egzersiz veya ısı ile kalori tüketimini artırır. BAT UCP1 (uncoupling protein 1) üzerinden trigliseritlerde depolanan enerjiyi ısı olarak harcar (10). Bu yüzden irisin vücut ATP'sini azaltıp ısı üretimini arttıran yeni bir uncoupling termojenin peptiddir (37). İrisinin kilo kaybı, insülin direncinin azaltılması, obeziteye neden olmak, glikoz modülasyonu ve lipid metabolizmasını etkilemek gibi birçok fizyolojik fonksiyona sahip olduğu düşünülmektedir (39, 40).

İrisin kemirgenler ve insanlarda genellikle kasta eksprese edilmiştir (41). Boström ve ark. irisinin dayanıklılık egzersizlerine bağlı olarak eksprese edildiğini raporlamıştır. İrisin seviyeleri 3 hafta boyunca serbest tekerlek çeviren farelerde yükseldiği görülmüş ve bu bulgu 10 hafta boyunca dayanıklılık egzersizleri yapan 8 sağlıklı insanda da gözlenmiştir (10).

İrisin düzeyleri ile vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişki pek çok çalışmada araştırılmıştır. Vücut kitle indeksi aralığı 20-48kg/m² olan bireylerdeki bir çalışmada irisin ile pozitif korelasyon gözlenmiştir (41).

Boström ve ark. orijinal çalışması, FNDC5 ekspresyonunun egzersiz ile indüklenip ardından FNDC5'in kırılarak irisinin serbestlendiği bir yolak göstermiştir. Boström ve ark. irisinin WAT'ı BAT'a dönüştürdüğünü, in-vivo ve in-vitro kültürde ispatlamışlardır (10).

Roca Rivalda ve ark. (38) göre, irisin sadece kas dokusundan sentezlenmeyip aynı zamanda FNDC5 kırılarak adipoz dokudan da sentezlendiği rapor edilmiştir. Diğer bir ifadeyle subkutan yağ dokusunun FNDC5/İrisin'i visseral yağ dokusuna göre daha fazla salgıladığı bulunmuştur. Bu durum visseral yağ dokusunun metabolik komplikasyonlarla daha fazla ilişkili olabileceğini yeniden akla getirmiştir. Aynı çalışmada, kısa periyotlu egzersiz çalışmalarının FNDC5 sekresyonunu WAT'da arttırdığını bildirmişlerdir. Ek olarak irisin salınımı belirgin bir biçimde aç bırakılan hayvanlarda azalırken şişmanlatılmış hayvanlarda ise arttığı ileri sürülmüş ve bunun da insülin direnci ile bağlantısı olabileceği ileri sürülmüştür.

1.6.2. İrisinin Metabolik Etkileri

Geçtiğimiz iki yıl boyunca pek çok çalışma, FNDC5/İrisin' in fizyolojik durumlar ve hastalıklardaki rolünü aydınlatmaya çalışmıştır. Spielgman'ın grubu sağlıklı yetişkinlerde 10 haftalık dayanıklılık egzersizlerinin, bazal düzeye kıyasla, plazma irisin düzeyini arttırdığını göstermiştir (10).

Diğer çalışmalar, diğer miyokinlerin ve irisinin farklı fizyolojik durumlardaki rolünü aydınlatmaya çalışmıştır. Erkek farelerde kalori kısıtlamasına gidildiğinde, diyet ile ilişkili olarak, plazma miyonektin, miyostatin veya irisin düzeyinde belirgin değişiklik görülmemiştir. Ancak yağlı ve yağlı olmayan kitlede ve aynı zamanda insülin direncinde belirgin değişiklikler olmuştur (42).

İrisinle ilgili çelişkili bilgilerin bildirilmesine rağmen (irisinin rolünün henüz kesin olarak bilinmiyor olması) irisinin kilo kaybı, insülin direncinde azalma, şişmanlık ile ilişkili olması, glukoz düzenlemesi ve lipid metabolizmasında etkiler gibi birçok fizyolojik özelliğinin olduğu öne sürülmüştür (39, 40).

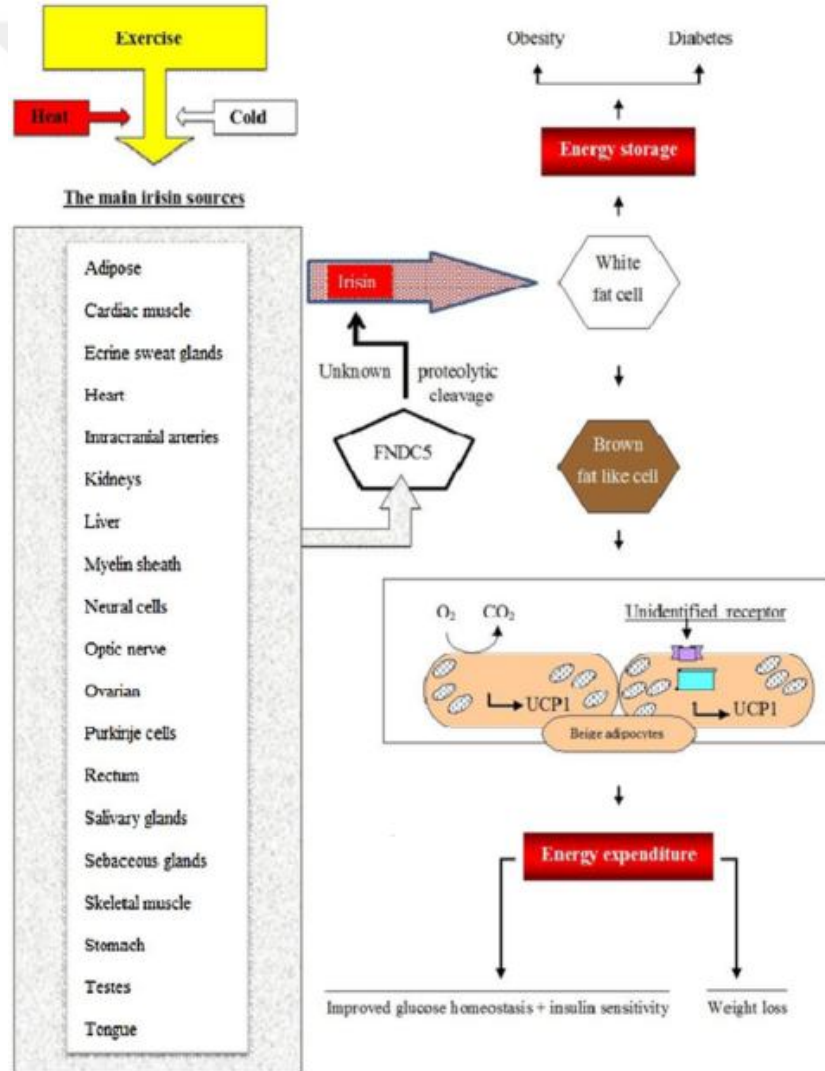
Görülmüştür ki, fizyolojik koşullara bağlı olarak, egzersiz irisin düzeyini etkileyebilmektedir. Bu doğrultuda yapılan yeni bir çalışmada; hemodiyaliz uygulanan hastaların, sağlıklı bireylere göre daha düşük plazma irisin düzeyine sahip olduğu ve aynı zamanda egzersiz çalışmalarına verdikleri irisin yanıtında direnç

oluştugu, bu yüzden artan kas kitlelerine rağmen, daha yüksek irisin düzeylerine ulaşamadıkları görülmüştür (43).

Ek olarak, bariatrik cerrahinin indüklediği kilo kaybının, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak irisin düzeylerini düşürdüğü bildirilmiştir (41).

Serum irisinin, kas kütlesi, estradiol düzeyleri ile direkt olarak ilişkili olduğu ve orta yaşlı kadınlarda yaş ile ters ilişkili olduğu bulunmuştur. Aynı zamanda irisin düzeyi, yaş, insülin, kolesterol, adinopektin düzeyleri ile de ters ilişkili olduğu görülmüştür (41, 44, 45).

Obez yetişkinlerde, intrahepatik trigliserit içeriği ile de ters ilişkilidir (46).



Şekil 6. İrisin salınımı ve etkileri (47)

1.6.3. İrisin ve Santral Sinir Sistemi etkileri

İskelet kası ve yağ dokusu arasındaki etkileşimi nedeniyle FNDC5/İrisin' in santral sinir sisteminde rolü olabileceği ifade edilmiştir. Aslında bu düşüncenin oluşumunda, daha önce FNDC5 e zıt görev alan PGC1-alfa' nın beyin dokusu gibi primer metabolik fonksiyonları bulunmayan dokularda faydalarının olduğunun belirlenmesi, etkili olmuştur (48, 49).

İmmünohistokimyasal çalışmalar, sıçanlarda ve farelerde purkinje hücrelerinin irisin ve aynı zamanda FNDC5 ekspresyonlarının göstermiştir (50).

1.6.4. İrisin Ve İlaçlarla Etkileşim

Fiziksel aktiviteye benzer biçimde, ilaçlar da irisin düzeylerini arttırabilmektedir. Bu durum lipid metabolizmasını olumlu etkileyip, bireylerde dislipidemi ve/veya obezitenin getirdiği riskleri azaltabilir. Yakın zamandaki bir bilgiye göre, irisin düzeyini arttıran ilaçlardan statinlerin, bu riskleri azaltmada en önemli rolü oynadığı belirtilmiştir (51).

Gauni-Berthold ve ark., statin grubundan hipolipidemik bir ilaç olan simvastatinin, irisin düzeylerini in vivo ve in vitro olarak arttırdığını göstermiştir. İrisin düzeyindeki bu artışın, adipoz dokudaki metabolizmayı ve insülin direncini olumlu yönde etkileyerek faydalı olacağı kabul edilebilir. Ancak, irisin seviyeleri miyosit hasarına bağlı olarak mı ve/veya statinin indüklediği hücre stres koruma mekanizmalarına bağlı olarak mı artıyor netlik kazanmamıştır (52).

1.6.5. İrisin ve kardiyak etkileri

İrisin büyük oranda kalp ve iskelet kası, karaciğer, böbrekler, periferik sinir kılıfları ve derinin dermis ve hipodermis tabakalarından salgılanır. İrisin temelde kalp ve iskelet kasının içinde üretilir ve özellikle irisinin en iyi kaynağı olan kalp kası olmak üzere toplam kas hacmi irisin düzeyini etkilemektedir (10).

Farelerde ISO (isoprotorenol) ile indüklenen MI'da kalp, iskelet kası, böbrek ve karaciğerinde immünohistokimyasal olarak irisin ekspresyonu ve serum irisin konsantrasyonları 1, 2, 4, 6 ve 24. saatlerde araştırılmıştır. Serum irisin düzeyleri kontrole kıyasla 1. saatten 24. saate doğru kademeli olarak azalmış, en düşük değer 2. saatte elde edilirken 6. saatten sonra kademeli olarak artmıştır. 2. ve 4. saatte irisin kalp kası hücrelerinde anlamlı şekilde düşerken kalp kası hücreleri bitişindeki

dokularda artmıştır. 6. saatte irisin kalp kasında azalmaya devam ederken bitişiğindeki bağ dokuda daha da artmıştır. 24. Saatte irisin açısından fark yok iken düzeyler normal kalp kası dokularındaki değerlere dönmüştür.

Bu çalışmada irisin konsantrasyonları ISO ile indüklenen Mİ bulunan sıçanlarda kontrollere kıyasla dikkate değer oranda düşük bulunmuş ve altın standart olan TnI ve CK-MB ile korelasyon göstermiştir (13).

Miyokard infarktüsünün irisin düzeylerini etkilemesini test etmek için bir beta agonist olan ISO oksijen yetersizliğine sekonder MI ile sonuçlanan şiddetli miyokard stresine neden olduğu görülmüştür (53).

Yakın zamanda kalp kasının iskelet kasına oranla daha fazla irisin ürettiği bildirilmiştir. İrisin temel olarak kalp ve iskelet kasından üretilir. Bilhassa kalp kasının toplam hacmi (irisinin en iyi kaynağı) irisin düzeyini etkilemektedir (10, 16).

Artmış irisin konsantrasyonları ile beraber olan artmış ATP kaybı Miyokard infarktüsü sonrası enerji noksanlığı ile ilişkili olabilir. Bazı çalışmalar, bozulmuş kardiyak fonksiyonun böbreğe zararlı etkilerinin olduğunu klinik ve deneysel olarak göstermiştir (54).

Myokard infarktüsünde serum/tükürük (submandibular, sublingual, parotis) irisin konsantrasyonları arasındaki ilişki 3 gün içerisinde araştırılmış; kontrol grubuna kıyasla MI grubunda TnI, CK, CK-MB konsantrasyonları 12 saate kadar kademeli olarak artarken tükürük ve serum irisini 48 saate kadar kademeli olarak düşmüştür. 12. saatten sonra TnI, CK ve CK-MB değerleri düşmeye başlamışken 72. saatte tükürük ve serum irisini artmaya başladığı görülmüştür (55).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Anabilim Dalı tarafından etik kurul onayı alınarak yürütüldü. Çalışmaya acil kliniğine göğüs ağrısıyla başvuran tüm hastalar dahil edildi. Hastalar akut koroner sendrom (51 STEMI, 51 NSTEMI, 51 USAP) ve kardiyak olmayan göğüs ağrısı (51 atipik) olarak iki gruba ayrıldı. Kontrol grubu herhangi bir hastalığı olmayan gönüllü 51 kişiden oluştu. Atipik hasta gurubu; myalji, fibromyalji, dispepsi, p. emboli, pnemothorax, pnomoni, bronşektazi, aort diseksiyonu, aort anevrizması, SVT (Supraventriküler taşikardi), yüksek ventrikül hızlı AF (atrial fibrilasyon), anksiete, somatizasyon bozukluğu hastalarını içermektedir. Hastaların detaylı öyküleri ve kan örnekleri alındı. Her katılımcıdan 3 cc kan örneği aprotininli tüpe (kan pretolizi korumak için 500 KIU aprotini içeren tüp) iris düzeyi çalışılmak üzere alındı. Çalışmaya eş zamanlı akut böbrek yetmezliği, kronik böbrek yetmezliği, serebrovasküler hastalık, diabetik ketoasidoz, akciğer ödemi, akut batın, sepsis, travma gibi klinik durumu olan hastalar ve travma hastaları dahil edilmedi.

Alınan kan örnekleri 4000 rpm'de 5 dakika santrifüj edilerek plazmaları ayrılarak endrofit tüplere konup çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı. Eş zamanlı 2 cc kan örneği biyokimya tüpüne alınıp TnI parametresi aynı gün çalışıldı. İrisin düzeyleri enzyme linked-immunosorbent assay (ELISA) yöntemiyle, TnI ise otoanalizör ile 0,02ng/ml-0,06 ng/ml aralığında ölçüldü.

2.1. Human İrisin Düzeylerinin Ölçümü

Serum İrisin düzeyleri, Human ELISA kiti (YH Biosearch Laboratory, REF: YHB20150618479 -LOT:20150618, REF:YHB20150618481-LOT:20150618, REF: YHB20150618479-LOT:20150618) kullanılarak, kit prosedürüne uygun olarak serum örneklerinde çalışıldı. Absorbanslar ELX800 ELISA okuyucusunda spektrofotometrik olarak 450 nm'de okutuldu. Plate yıkamalarında ise otomatik yıkayıcı olarak Bio-tek ELX50 (BioTek Instruments, USA) kullanıldı. Sonuçlar µg/mL olarak belirtildi. Ölçüm aralığı: 0,05 µg/mL - 15 µg/mL, minimum ölçülebilir düzeyi: 0,024 µg/mL idi. (Intra Assay: CV<10%, Inter Assay: CV<12%)

2.2. İstatistik

Verilerin istatistiksel analizi, SPSS 21.0 ve MedCalc paket programı kullanılarak yapıldı. Sayısal veriler ortalama±standart sapma, nitel veriler yüzde olarak ve normal dağılmayan veriler Median (IQR, Inter Quntifier Ratio, 25%-75%) olarak ifade edildi. Veri analizinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile sürekli değişkenlerin dağılımı tespit edildi. Normal dağılıma uymayan bağımsız ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. İikili grupların arasındaki ilişkinin tespitinde ise Man-Wityney-U testi kullanıldı. Ordinal verilerden oluşan Scala ve ölçeklerin korelasyonunun tespiti için ise sperman korelasyon testi kullanıldı ve $p<0,05$ değeri anlamlı kabul edildi. Spesivite ve sensivite değerlendirmesi ROC analiziyla yapıldı.

3. BULGULAR

Çalışmamıza acil sevise göğüs ağrısıyla başvuran ardışık 204 hasta ile 51 gönüllü sağlıklı kontrol grubundan oluşan toplam 254 birey alındı. Çalışma grubu; 102 MI (51 STEMI, 51 NSTEMI), 51 USAP ve 51'i de atipik göğüs ağrısı tanısı konulan hastalardan oluşturuldu.

Çalışmaya alınan hastaların temel verilerine bakıldığında İrisin değerleri en düşük MI (5,33±0,30), USAP (7,65±0,82) daha yüksek, sonrasında atipik (8,53±0,92) gemekte ve en yüksek değer kontrol grubunda (9,37±0,91) görülmektedir. Troponin değerleriyse en yüksek MI grubunda (1,8±0,47) görülmektedir (Tablo 11)

Tablo 11. Çalışma gruplarının temel verileri

	GRUP			
	MI	USAP	ATİPİK	KONTROL
N (K/E) (n=255)	102(30/72)	51(15/36)	51(27/24)	51(31/20)
Yaş	65,28±1,24	61,24±0,77	43,67±2,32	50,56±1,73
Diastolik TA	76,04±1,73	76,67±1,69	78,24±1,50	74,80±1,49
Sistolik TA	128,8±23,64	128,4±18,43	126,27±20,58	121,8±13,20
Nabız	81,32±2,22	80,45±2,33	94,59±4,24	
SÜRE	4,83±0,59	5,10±0,96	8,49±1,38	
VKI	26,33±0,41	27,58±0,53	26,69±0,58	27,96±0,59
İrisin	5,33±0,30	7,65±0,82	8,53±0,92	9,37±0,91
Troponin	1,8±0,47	0,01±0,002	0,12±0,73	0,010±0,00

İrisin ile troponin karşılaştırmasında negatif korelasyon (kk=-0,186), irisinle VKİ arasında negatif korelasyon (kk=-0,012) mevcuttur. (Tablo 13)

Tablo 12. İrisin ile Troponin, VKİ, süre arasındaki korelasyon

İrisin	Troponin	Vki	Süre
Korelasyon katsayısı(kk)	-0,186	-0,012	-0,008
p	0,00	0,85	0,90

MI ve atipik hasta grupları arasında irisin (p=0,005) ve troponin (p=0,001) için anlamlı fark mevcuttur. (Tablo 13)

Tablo 13. MI ve ATİPİK gruplar arasındaki irisin ve troponin karşılaştırması

Grup	İrisin	Troponin
MI	5,33	1,83
ATİPİK	8,53	0,11
p	0,005	0,001

MI ve kontrol hasta grupları arasında irisin (p=0,001) ve troponin (p=0,001) için anlamlı fark mevcuttur. (Tablo 15)

Tablo 14. MI ve KONTROL grupları arasındaki irisin ve troponin karşılaştırması

Grup	İrisin	Troponin
MI	5,33	1,83
KONTROL	9,37	0,01
p	0,001	0,001

MI ve USAP hasta grupları arasında irisin (p=0,409) açısından fark yokken troponin (p=0,001) için anlamlı fark mevcuttur. (Tablo 15)

Tablo 15. MI ve USAP grupları arasındaki irisin ve troponin karşılaştırması

Grup	İrisin	Troponin
MI	5,33	1,83
USAP	7,656	0,015
p	0,409	0,001

USAP ve atipik hasta grupları arasında irisin (p=0,088) ve troponin (p=0,413) için fark yoktur. (Tablo 16)

Tablo 16. USAP VE ATİPİK grupları arasındaki irisin ve troponin karşılaştırması

Grup	İrisin	Troponin
USAP	7,65	0,01
ATİPİK	8,53	0,11
P	0,088	0,413

USAP ve kontrol hasta grupları arasında irisin ($p=0,015$) ve troponin ($p=0,488$) için sonuçlar. (Tablo 17)

Tablo 17. USAP ve KONTROL grupları arasındaki irisin ve troponin karşılaştırması

Grup	İrisin	Troponin
USAP	7,656	0,015
KONTROL	9,379	0,01
p	0,015	0,488

Kontrol ve atipik hasta grupları arasında irisin ($p=0,152$) ve troponin ($p=0,028$) için sonuçlar. (Tablo 19)

Tablo 18. KONTROL ve ATİPİK grupları arasındaki irisin ve troponin karşılaştırması

Grup	İrisin	Troponin
KONTROL	9,379	0,01
ATİPİK	8,536	0,119
p	0,152	0,028

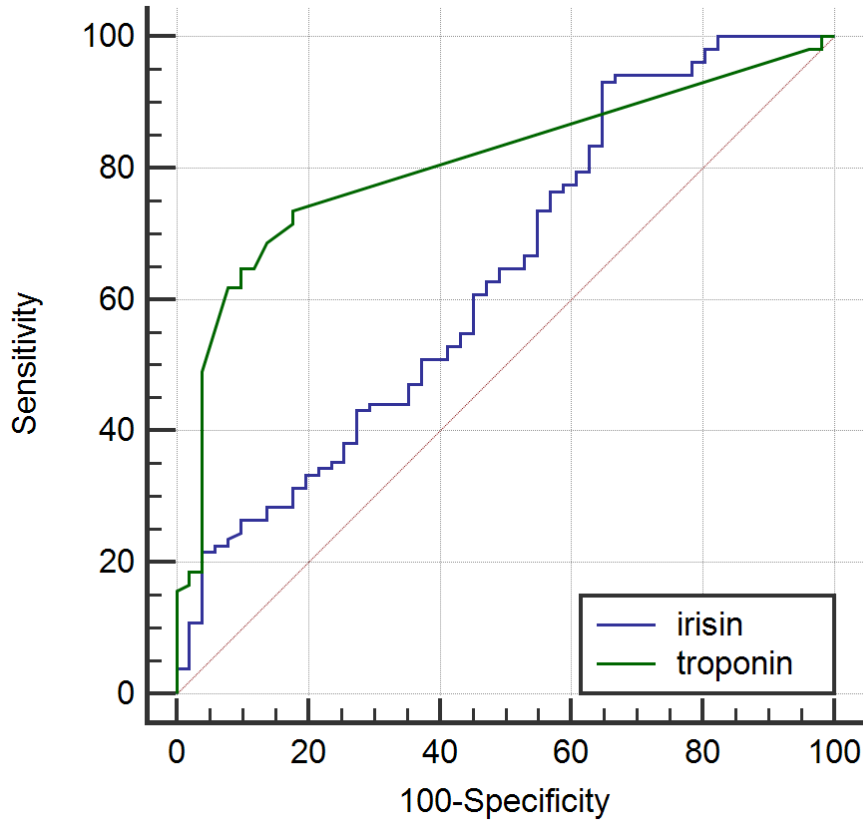
Tablo 19. AKS ve ATİPİK hasta gruplarının saatlik irisin değerlerinin karşılaştırması

Süre	1.saat	2. saat	3.saat	4.saat	6.saat ve üzeri
p	0,132	0,315	0,950	0,111	0,16

ROC ANALİZİ İRİSİN-TROPONİN

Çalışma verilerine göre irisin için cutoff değeri $\leq 10,452$ iken; sensitivite %93, spesifite %35 bulundu. (AUC:0,639, %95 Confidence interval: 0,56-0,71, $p=0,004$) (Şekil 7)

Çalışma verilerine göre troponin için cutoff değeri $>0,01$ iken; sensitivite %74, spesifite %82 bulundu. (AUC:0,806, %95 Confidence interval: 0,73-0,86, $p=0,004$) (Şekil 7)



Şekil 7: İrisin ve TnI için ROC analizi

4. TARTIŞMA

Koroner arter hastalığının ülkemizde ve gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbiditenin en önemli nedeni olduğu bilinmektedir (1). Göğüs ağrısı acil servise başvurular arasında önemli bir yer tutmaktadır. Göğüs ağrılı hastanın yönetimi, tanı ve tedavi açısından kritik bir süreç olup, ciddi ve hayatı tehdit eden sebeplerin dışlanıp mortaliteyi azaltmak başlangıç yaklaşımında en önemli noktadır.

Akut koroner sendromda yanlış ve geç tanı mortalite ve morbiditeye neden olmaktadır. Bu da ek komplikasyonlara ve hastanede uzun süreli yatışa neden olmaktadır. Bu nedenledirki acil servis hekimi hızlı ve doğru bir yaklaşımla ölümcül tanıları koymak, ayırıcı tanıları yapmak zorundadır.

Akut miyokard infarktüsü (AMİ) elektrokardiyografik (EKG), klinik, biyokimyasal ve patolojik özellikleri birlikte değerlendirildiğinde tanımlanabilen klinik bir durumdur. Doğru ve erken tanı konmasıyla morbidite ve mortalite olumlu etkilenecek ve hastalığın takibi esnasında çıkabilecek komplikasyonlar daha kolay kontrol altına alınabilecektir.

Erken tanı ve tedavinin mortalite ve morbidite açısından çok önemli olması, spesivite ve sensivitesi yüksek biyomarker çalışmalarını gerekli kılmıştır, bunlardan birisi olan irisin de bu anlamda ümit vadetmektedir, ancak henüz yeterli klinik insan çalışmasının olmadığı, sonuçların hayvan deneylerine dayandığı açıkça görülmektedir.

Akut miyokard infarktüsünde iskemik dokuda enerji metabolizmasında değişiklikler olmaktadır (19) ve irisin enerji metabolizmasında görevli bir hormon olup en iyi kaynağı kalp kasıdır (10).

Myokard infarktüsü oksijen eksikliği ile karakterizedir ve 30 dakikalık iskemi miyokardiyal ATP'yi %50 azaltırken, aerobik durumun düzeltilmesi ATP düzeyinin sadece kontrol düzeylerinin %60'na yükselmesini sağlayabilir (56). MI'da kardiyak miyositler ve diğer doku hücreleri yaşamalarına yardımcı olacak şekilde enerji tüketimini kısıtlar. WAT'ı BAT'a dönüştürme özelliğiyle yüksek irisin konsantrasyonu ATP kaybına neden olduğundan, enerjinin ve dolayısıyla miyokardiyal hücrelerin korunması için serum ve doku irisin düzeyinde ilerleyici azalma oluşur. Çünkü daha fazla irisin varlığında daha fazla ATP kaybı ve daha fazla ısı üretimi söz konusudur. Eğer irisin düzeyleri MI'de düşmezse, miyokard hücreleri

ve diğer hücreler daha fazla hasar yaşayacağı varsayılmıştır (55). Enerji kontrolünü sağlamak için, kalpte irisin üreten hücreler MI varlığında kendilerini kapatır ve böylece kalpte ve diğer dokularda irisindeki azalma, ATP'nin azaldığı ve enerji gereksiniminin arttığı dokularda enerjiyi koruyabilir. Eğer dokular bu şekilde reaksiyon vermezse, daha fazla irisin daha fazla enerji azalmasına ve daha fazla ısı üretimine yol açabilir ve kalp dokuları daha hızla nekrotik hale gelecektir. Dolayısıyla irisin üretimini bloke ederek kalp dokularının kurtulacağı ve hasarın bir miktarı korunacağı varsayılmıştır (13).

Kuloğlu ve ark. (13) tarafından fareler üzerinde yapılan bir çalışmada İsoptorenol (ISO) verilerek MI geçirmeleri sağlanmış, kalp, iskelet kası, böbrek ve karaciğerinde immünohistokimyasal olarak irisin ekspresyonu ve serum irisin konsantrasyonları 1., 2., 4., 6., ve 24 saatlerde araştırılmıştır.

Serum irisin düzeyleri kontrole kıyasla 1. saatten 24. saate doğru kademeli olarak azalmış, en düşük değer 2. saatte elde edilirken 6. saatten sonra kademeli olarak artmıştır. 2. ve 4. saatte irisin kalp kası hücrelerinde anlamlı şekilde düşerken kalp kası hücreleri bitişindeki dokularda artmıştır. 6. saatte irisin kalp kasında azalmaya devam ederken bitişindeki bağ dokuda daha da artmıştır. 24. Saatte irisin açısından fark yokken düzeyler normal kalp kası dokularındaki değerlere dönmüştür.

Bu çalışmada irisin konsantrasyonları ISO ile indüklenen MI bulunan sıçanlarda kontrollere kıyasla dikkate değer oranda düşük bulunmuş ve altın standart olan troponin I (TnI) ve spesifik kardiyak enzimler (CK-MB) ile korelasyon göstermiştir.

Aydın ve ark.(55) yaptığı bir çalışmada MI ile serum/tükürük irisin konsantrasyonu arasındaki ilişki araştırılmıştır. 11 MI hastası ve 14 kontrol grubundan serum ve tükürük örnekleri yatıştan sonraki 3 gün içerisinde alınmış. Tükürük bezi irisin değerleri immünohistokimyasal olarak belirlenmiş, serum-tükürükteki seviyeleri ELISA ile ölçülmüş. 3 major tükürük bezi (submandibular, sublingual, parotis) irisin üretmiş ve tükürüğe salgılamıştır. Kontrol grubuna kıyasla MI grubunda Troponin I, CK, CK-MB konsantrasyonları 12 saate dek kademeli olarak artarken tükürük ve serum irisini 48 saate kadar kademeli olarak düşmüştür. 12. saatten sonra Troponin I, CK ve CK-MB değerleri düşmeye başlamışken 72. saatte tükürük ve serum irisini artmaya başlamıştır. Kardiyak troponin ve CK-

MB'nin yanısıra irisin MI hastalarında ek tanısal bilgiler sağlamakta ve 48. Saatte tükürük-serum irisin düzeylerindeki kademeli azalmanın yararlı bir biyomarker olabileceği düşünülmüştür.

Yapılan insan ve hayvan deneylerinde MI' da serum irisin düzeyleri kontrole kıyasla 1. saatten 24. saate doğru kademeli olarak azalmış, en düşük değer 2. saatte elde edilirken 6. saatten sonra kademeli olarak artmıştır. 24. Saatte irisin açısından fark yokken düzeyler normal kalp kası dokularındaki değerlere dönmüştür (13) ki bu da azalan irisin ekspresyonunun akut kardiyak olayların patogeneğinde pozitif rol oynayabileceği düşündürmüştür.

Akut miyokard infarktüsü erken tanı her hastalıkta olduğu gibi hayat kurtarıcıdır. Miyokard hasarında; Miyoglobin, CK-MB, kardiyak troponin T (cTnT) ve kardiyak troponin I (cTnI) biyobelirteç olarak kullanılmaktadır. Kardiyak troponin I ve kardiyak troponin T miyokard hasarı için tercih edilmektedir, çünkü CK-MB gibi geleneksel kardiyak enzimlere göre daha özgül ve duyarlıdır. Bu ortamda, miyoglobin miyokard hücre hasarının saptanmasına olanak sağlayacak özgüllükte ve duyarlılıkta değildir ve bu nedenle, rutin tanı ve risk sınıflandırmasında önerilmemektedir (56).

Troponin T ve TnI, AMI'dan sonra ortalama 3-12 saatte yükselmeye baslar; 24 saatte pik yapar ve 7-14 günde normale döner (57). Hastanın hastaneye gelişinde negatif olan tek bir troponin testi artışı dışlamak için yeterli değildir, çünkü pek çok hastada troponinlerdeki artış ancak daha sonraki saatlerde saptanabilir. Miyokard hasarını kanıtlamak ya da dışlamak için hastanın kabulünden 6-12 saat sonra veya daha başka göğüs ağrısı atağı ortaya çıktığında tekrar kan örneği alınması ve ölçüm yapılması gereklidir (58).

Erken tanıda en önemli belirteç troponin I olup AMI'nın ilk 4-6 saatinde değer taşımaktadır. Dolayısıyla Troponin I'dan diğer bir ifade ile ilk 4-6 saatten önce belirti verebilen bir belirtece ihtiyaç duyulmaktadır. Bu anlamda irisindeki kademeli azalma erken biyomarker olarak umut vadetmektedir (13).

Miyokard infarktüsü beslenemeyen kalpteki miyokard hücre hasarı olduğuna göre MI ile irisin arasında bağlantı olabileceği muhtemeldir. Ancak yaptığımız kapsamlı literatür taramalarında bu bağlantıyı araştıran yeterli çalışma bulunmadığından, bu çalışmayı MI geçirmiş bireylerin irisin seviyeleri ve MI'de

daha iyi bir erken belirteç ve göğüs ağrısı ayırıcı tanısında rolünün olup olmadığını araştırmak amacıyla planladık.

Çalışmamızda göğüs ağrısıyla başvuran ve ardışık olarak alınan hastaların çoğu erkek hastalardan oluşmaktaydı, kadın hastalar ise atipik başvurularda daha fazlaydı ki bunların da çoğunluğunu myalji ve anksiyete bozuklukları oluşturmaktaydı.

Ortalama yaş grubu 43-65 olup, AKS atipik nedenlere göre yaşlı hastalarda daha fazla görülmektedir.

MI' da başvuru süresi $4,83 \pm 0,59$, USAP için $5,10 \pm 0,96$, atipikler için $8,49 \pm 1,38$ idi. Verilere göre STEMI hastaları klinik daha agresif seyrettiğinden 30 dak- 3 saat içinde başvuruyordu, ancak NSTMI hastaları 3-24 saat arasında başvuruyordu. Atipik başvurularda da muhtemelen ağrı çok rahatsız etmediğinden başvurular daha geç oluyordu.

Sonuçlarımız iskemik süreçlerde serum irisin düzeyinin değiştiğini, irisinle troponin arasında negatif korelasyon (spearman's rho:-0,186, p=0,01) olduğunu ve bu ilişkinin anlamlı olduğunu göstermekteydi. Mevcut literatür bilgilerine göre AKS' da troponin önce yükselip zamanla düşerken, irisin önce düşüp sonra yükselmekteydi. Bizim sonuçlarımız da bunu desteklemekteydi.

MI ve atipik hasta gruplarında irisin (p=0,005) ve troponin (p=0,001) için anlamlı fark mevcuttu. MI ve kontrol grupları arasında irisin (p=0,001) ve troponin (p=0,001) arasında anlamlı fark mevcuttu. Yani irisin kardiyak iskemik süreç varlığında değişim göstermekte ve MI geçiren hastaları atipik göğüs ağrılı ve sağlıklı insanlardan ayırmaktaydı.

MI ve USAP gruplarında irisin (p=0,409) açısından fark yoktu, oysaki troponin (p=0,001) MI ve USAP'ı birbirinden ayırmaktaydı. STEMI 'da tanı zaten EKG, klinik bulgulara göre de hemen konabilmekteyken ayırıcı tanısı daha zor olan NSTMI- USAP için bir dezavantaj oluyordu. Çünkü troponin bu iki grubu birbirinden ayırmaktaydı.

USAP ve atipik hasta gruplarında irisin (p=0,088) ve troponin (p=0,413) arasında fark yoktu. USAP ve kontrol hasta gruplarında irisin (p=0,015) ve troponin (p=0,488) açısından fark yoktu. Ancak USAP irisin değerleri MI olgularına göre daha yüksekti. Bu da muhtemelen MI daha fazla hipoksik hasar olmasıyla ilgilidi, çünkü irisin enerji kaybını azaltmak için kompensatuar olarak azalmaktaydı.

Kontrol ve atipik gruplar arasında irisin (p=0,152) ve troponin (p=0,028) arasında fark yoktu.

AKS ve atipik hasta grupları başvuru saatlerine göre değerlendirildiğinde herhangi bir saatte anlamlı bir fark görülmedi. Bu iki grubu birbirinden ayıramadığımızı gördük.

Yapılan ROC analizi sonuçlarına göre irisinin cutoff değeri $\leq 10,452$ iken sensitivite %93, spesifite %35, troponin içinse cutoff değeri $>0,01$ iken sensitivite %74, spesifite %82 bulundu. Sonuç olarak troponinin kardiyak olaylarda spesivitesinin irisine göre daha yüksek olduğunu gördük. Bu da bize AKS'da irisinin diagnostik değerinin troponine göre daha düşük olduğunu gösterdi. Erken biyomarker olarak kullanılabilir mi sorusu için süre bazlı geniş klinik çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

Göğüs ağrısıyla başvuran hastalarda irisinin tanı, ayırıcı tanıdaki rolünü kanıtlayan geniş çaplı insan çalışması yoktur, biz irisinin motalitesi yüksek olan AKS 'da troponine kıyasla erken tanı ve ayırıcı tanıda kullanılabileceğini gösterecek daha kapsamlı çalışmalara ihtiyaç olduğunu düşünmekteyiz.

5. KAYNAKLAR

1. Palinski W, Ord VA, Plump AS, Breslow JL, Steinberg D, Witztum JL. ApoE-deficient mice are a model of lipoprotein oxidation in atherogenesis. Demonstration of oxidationspecific epitopes in lesions and high titers of autoantibodies to malondialdehyde-lysine in serum. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 605-616.
2. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factor. *Global Burden of Disease Study. Lancet* 1997; 349: 1436-1442.
3. Green GB, Hill PM. Tintinalli Acil Tıp Kitabı 1. Cilt, Judith E Tintinalli Kardiyovasküler hastalıklar, (Çeviri: O Karcıoğlu) 361-399.
4. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2525-2538.
5. Lee, TH, Rovin, GW, Weisberg, MC. The Chest Pain Study Group Sensitivity of Routine Clinical Criteria for diagnosing myocardial infarction within 24 hours of hospitalization. *Ann Intern Med* 1987;106: 181-186.
6. Kwong, TC, Fitzpatrick PG, Rothbard RL. Activities of some enzymes in serum after therapy with intracoronary streptokinase in acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1984; 30: 731-734.
7. Ravel R. Cardiac Diseases. *Clinical Laboratory Medicine. Sixth Ed., Manning S. Ed: Mosby, St. Louis Missouri, 1995: 331-341.*
8. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction. *Harrison's Principles of Internal Medicine. 14th Ed. McGraw-Hill Companies, 1997; 1: 1352-1365.*
9. Rourke RA, Dell'Italia LJ. Diagnosis and management of right ventricular myocardial infarction. *Curr Probl Cardiol* 2004; 29: 6-47.
10. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1-alpha-dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463-468.

11. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature* 2012; 488: 9-10.
12. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, et al. Alterations of irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running *Peptides*, 2013; 50: 13–18.
13. Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Sahin I, Kalayci M, et al. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides* 2014; 196: 7-13.
14. Phibbs B, Marcus F, Marriott HJ, Moss A, Spodick DH. Spodick qwave versus non-q Wave myocardial infarction: a meaningless distinction. *J Am Coll Cardiol* 1999; 33; 576–582.
15. John AM, Robert S, Hockberger RM. Walls Rosen's Emergency Medicine Concepts and Clinical Practise. Section Three Cardiac Sistem 8th Edition. Part 3 Medicine & Surgery, 2011.
16. Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001; 134: 224–238.
17. Üçüncü Evrensel Miyokart Enfarktüsü Tanımı/ESC Klavuzu /Türk Kardiyol Dern Arş 2013; 3: 1-28.
18. Vannini V, Dianzani U, Rosa ED. *Nomina Anatomica*. Feridun Vural (ed), *Anatomi Atlası*. İstanbul: Birol Yayın AŞ, 2001: 93-103.
19. Guyton AC, Hall JE. *Medical Textbook Of Physiology*. Tıbbi Fizyoloji. Çavusoglu H (ed). 10. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001; 96-916.
20. Kukreja RC, Kontos HA, Hess ML, Ellis EF. PGH synthase and lipoxygenase generate superoxide in the presence of NADH or NADPH. *Circ Res* 1986; 59: 612-9.

21. Van Der Vusse GJ, Bilsen MV, Reneman RS. Ischemia and reperfusion induced alterations in membrane phospholipids. An overview Das DK (ed). Cellular, Biochemical and Molecular Aspects of Reperfusion Injury. Ann NY Acad Sci 1994; 723: 1-14.
22. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Marks' Temel Tıbbi Biyokimyası. İnal ME, Atik U, Aksoy N, Haşimi A (eds). 2. Baskı, İstanbul: Güneş Tıp Kiyabevleri, 2007: 862-879.
23. Bakan E (ed). Klinik Biyokimya Laboratuar El Kitabı. 1. Baskı. Erzurum: AktifYaymevi, 2001: 26-41.
24. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. Eur Heart J 2000; 21: 1502–1513.
25. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. Lancet 2003; 361: 847-858.
26. Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. Ann Intern Med 2001; 134: 224–238.
27. Hermens WT, Willems GM, Nijssen KM, Simoons ML. Effect of thrombolytic treatment delay on myocardial infarct size. Lancet 1992; 340: 1297.
28. Libby PM, Bonow RO, Mann DL. FACC, Douglas P. Zipes, MD (ed). Braunwald's Heart Disease. 8 ed. Elsevier, 2008: 1209.
29. Hansson G, Nilsson J. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Crawford MH, DiMarco JP, Paulus WJ, (eds). Cardiology 1st ed. USA. Elsevier Science Limited, 2001: 1-12.

30. WHO Fact sheet N8310, updated June 2011,
<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>
31. Onat A, Çakır H, Karadeniz Y, Dönmez İ, Karagöz A, Yüksel M, Can G. TekHarf 2013 taraması ve diyabet prevalansında hızlı artış. Türk Kardiyoloji Dern. Arş. Arch Turk Soc Cardiol 2014; 42: 511-516
32. ESC/ACC/AHA/WHF Universal definition of myocardial infarction. Circulation 2007; 116: 2634-2653.
33. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117: 125-146.
34. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. Circulation 2001; 104: 2746-2753.
35. 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: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110: 282-292.
36. ST-segment Yükselmeli Akut Miyokart Enfarktüsü ile Başvuran Hastaların Tedavisine İlişkin ESC Kılavuzu/Türk Kardiyol Dern Arş 2013,Suppl. 3
37. Aydın S, Kuloglu T, Aydın S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, et al. Cardiac and Skeletal muscle serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. Peptides 2014; 52: 68–73.

38. Roca-Rivada A1, Castelao C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belén Crujeiras A, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One* 2013 1; 8: 60563.
39. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breast milk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2013; 47: 66–70.
40. Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF, et al. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes *J Diabetes Complications* 2014; 28: 208-213.
41. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 61: 1725-1738.
42. Sharma N, Castorena CM, Cartee GD. Greater insulin sensitivity in calorie restricted rats occurs with unaltered circulating levels of several important myokines and cytokines. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9: 90.
43. Moraes C, Leal VO, Marinho SM, Barroso SG, Rocha GS, Boaventura GT, Mafra D. Resistance exercise training does not affect plasma Irisin levels of hemodialysis patients. *Horm Metab Res* 2013; 45: 900-904.
44. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating Irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4899-4907.
45. Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. *PLoS One* 2013; 8: 64025.
46. Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, Pan LL, Chen Z, Han HW, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. *J Hepatol* 2013; 59: 557-562.

47. Aydin S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin Peptides 2014; 56: 94-110.
48. Castillo-Quan JI. Parkin control: regulation of PGC-1 α through PARIS in Parkinson's disease. Dis Model Mech 2011; 4: 427-429.
49. Lin J, Wu PH, Tarr PT, Lindenberg KS, St-Pierre J, Zhang CY, et al. Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1 α null mice. Cell 2004; 119: 121-35.
50. Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. Neuroscience. 2013; 240: 155-162.
51. Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. Lancet 2013; 381: 394-399.
52. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, Berman R, Spenrath N, Krone W, Mantzoros CS. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. PLoS One 2013; 8: 72858.
53. Yousefi K, Soraya H, Fathiazad F, Khorrami A, Hamedeyazdan S, Maleki-Dizaji N, et al. Cardioprotective effect of methanolic extract of *Marrubium vulgare* L. On isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rats. Indian J Exp Biol 2013; 51: 653–660.
54. Raine AE, Seymour AM, Roberts AF, Radda GK, Ledingham JG. Impairment of cardiac function and energetics in experimental renal failure. J Clin Invest 1993; 92: 2934–240.
55. Aydin S, Aydin S, Kobat MA, Kalayci M, Eren MN, Yilmaz M, et al. Alatas Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology. Peptides 2014; 52: 68–73.

56. Eggers KM, Oldgren J, Nordenskjold A, Lindahl B. Diagnostic value of serial measurement of cardiac markers in patients with chest pain: limited value of adding myoglobin to troponin I for exclusion of myocardial infarction. *Am Heart J* 2004; 148: 574-581.
57. Collinson PO, Boa FG, Gaze DC. Measurement of cardiac troponins. *Ann Clin Biochem.* 2001; 38: 423-449.
58. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, et al. Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology, Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2007; 28: 1598-1660.

6. ÖZGEÇMİŞ

1976 yılında Beytüşşebap'ta doğdum. İlk, orta ve liseyi Elazığ'da tamamladım. 2000 yılında F.Ü Tıp Fakültesinden mezun oldum. 2010 yılında F.Ü Acil Tıp Anabilim dalında uzmanlığı başladım halen devam etmekteyim. Evli ve bir çocuk annesiyim.

