



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSE GÖĞÜS AĞRISI İLE BAŞVURAN  
HASTALARDA POTANSİYEL ÖLÜMCÜL NEDENLERİN  
GÖSTERGESİ OLARAK MİKRO RNA DÜZEYLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ahmet UYANIK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Danışman**

**Prof. Dr. Ayşegül BAYIR**

**KONYA - 2017**

T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ

**ACİL SERVİSE GÖĞÜS AĞRISI İLE BAŞVURAN  
HASTALARDA POTANSİYEL ÖLÜMCÜL NEDENLERİN  
GÖSTERGESİ OLARAK MİKRO RNA DÜZEYLERİNİN  
ARAŞTIRILMASI**

**Dr. Ahmet UYANIK**

**TIPTA UZMANLIK TEZİ**

ACİL TIP ANABİLİM DALI

**Danışman**

**Prof. Dr. Ayşegül BAYIR**

Bu araştırma Selçuk Üniversitesi Bilimsel Araştırma Projeleri Koordinatörlüğü tarafından 16102019 proje numarası ile desteklenmiştir.

**KONYA - 2017**

## UZMANLIK TEZİ JÜRİ TUTANAĞI

Uzmanlık Öğrencisinin Adı Soyadı : Ahmet UYANIK

Uzmanlık Dalı : Acil Tıp

Tez Danışmanı : Prof. Dr. Ayşegül BAYIR

Tezin Adı : "Acil Servise Gagası Apansı ile Başvuran Hastalarda Potansiyel Ölümcül Nedenlerin Göstergesi Olarak MİROENA Düzeylerinin Araştırılması"

Dr. Ahmet UYANIK hazırlamış olduğu tezini 19.06/2017 tarihinde aşağıda isimleri yazılı olan jüri huzurunda savunmuştur.

SONUÇ: TEZ BAŞARILI (X) TEZ BAŞARISIZ ( )

Jüri  
Prof. Dr. Ayşegül BAYIR  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp A.D.  
İht. No: 54024-65743

Jüri  
Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi  
Acil Tıp A.D.  
Prof. Dr. Ahmet AK  
Dip. Tes. No: 60952

Jüri  
Doç. Dr. Sedat KÖKÇEK  
N.Ü. Man. Fakültesi  
Dip. Tes. No: 58437-53404

## ÖNSÖZ

Bu çalışma Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi Prof. Dr. Ayşegül Bayır yönetiminde hazırlanmış olup, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi'ne tıpta uzmanlık tezi olarak sunulmuştur.

Hem tıp eğitimi yıllarımda hem de acil tıp ihtisas eğitimi boyunca tecrübelerini ve desteğini esirgemeyen anabilim dalı başkanımız, değerli hocam Prof. Dr. Ahmet AK'a; tez çalışmalarımın her aşamasında destek olan, bu çalışmayı yönetip sorunların çözümünde yardımcı olan, birlikte çalışmaktan onur ve mutluluk duyduğum, bilimselliğiyle örnek, değerli hocam Prof. Dr. Ayşegül BAYIR'a; gece gündüz demeden her an asistanlarının yanında olduğunu gösteren, acil tıbbın anlamını öğreten, maddi ve manevi desteklerini esirgemeyen değerli hocam Doç. Dr. Hasan KARA'ya teşekkürü bir borç bilirim. İhtisas eğitimim boyunca birlikte çalışmaktan mutluluk duyduğum, birçok güzelliği birlikte yaşadığım, acil tıbbı tüm zorluklarıyla birlikte göğüslediğimiz asistan arkadaşlarıma, sağlık memuru ve hemşire arkadaşlarıma ve fedakâr acil tıp servisi personeline teşekkür ederim.

Tez jürimde görev alan Necmettin Erbakan Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı öğretim üyesi, hocam Doç. Dr. Sedat KOÇAK'a, tez çalışmam boyunca Biyokimya Anabilim Dalı'nın imkânlarını sunan Prof. Dr. Ali ÜNLÜ'ye, fedakâr çalışmalarından dolayı kimyager Oğuzhan TOK'a, yabancı olduğu mikRNA âleminde yardımlarını esirgemeyen Dr. Şerife Buket BOZKURT'a, bilgisiyle ve tecrübesiyle yol gösteren Prof. Dr. Kahraman TANRIVERDİ'ye, zor olan istatistiği kolaylaştıran Uzm. Dr. Emel ŞAHİN'e, tez çalışmamın en önemli kararlarının verilmesinde bana destek olan, yoğun çalışmalarının içinde vakit ayıran ve sorularımı hiçbir zaman cevapsız bırakmayan Dr. Fatma UZBAŞ'a ve Kardiyoloji Anabilim Dalı çalışanlarına teşekkür ederim.

Hekimlik mesleğini icrâ ederken ve her hâliyle kendisinden ilhâm aldığım kıymetli hocam Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı Prof. Dr. Bülent Behlül ALTUNKESER'e müteşekkirim.

Emekleri ve sevgileriyle bugünlere gelmeme vesîle olan, duaları ile her dâim yanımda olduklarını hissettiğim sevgili anneme, babama, kardeşime ve bana mutlulukların en güzelini yaşatan kızım Aliye Betül'e sonsuz teşekkürlerimi sunarım.

Dr. Ahmet UYANIK  
Konya – Kasım 2017

## İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ VE AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. Göğüs Ağrısı .....	3
2.1.1. Göğüs Ağrısının Tanımı.....	3
2.1.2. Göğüs Ağrısının Fiziopatolojisi .....	3
2.1.3. Acil Serviste Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım.....	3
2.1.4. Göğüs Ağrısının Ayırıcı Tanısı.....	4
2.1.5. İskemik Göğüs Ağrısının Özellikleri .....	5
2.2. Akut Koroner Sendrom .....	7
2.2.1. Akut Koroner Sendrom Tanımı ve Epidemiyolojisi .....	7
2.2.2. Akut Koroner Sendrom Fiziopatolojisi .....	8
2.2.3. Akut Koroner Sendrom Etiyolojisi ve Risk Faktörleri .....	11
2.2.4. Akut Koroner Sendrom Tipleri .....	13
2.2.4.1. Kararsız Anjina Pektoris (USAP) .....	13
2.2.4.2. ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)15	
2.2.4.3. ST Segment Elevasyonu Olan Miyokard İnfarktüsü (STEMI).....	16
2.2.5. Akut Koroner Sendrom Tanısı .....	17
2.2.5.1. Fizik Muayene.....	17
2.2.5.2. Elektrokardiyografi (EKG) .....	18
2.2.5.3. Kardiyak Biyobelirteçler .....	20
2.3. mikroRNA (miRNA) .....	24
2.3.1. Tarihçe.....	24
2.3.2. Tanım .....	26
2.3.3. miRNA'ların Adlandırılması ve Sınıflandırılması.....	26
2.3.4. miRNA'ların Biyogenezi ve Fonksiyonu .....	27
2.3.5. miRNA'ların Hücre Dışına Salınması .....	31
2.3.6. miRNA ile Tedavi .....	32
2.3.6.1 Antogomirler (Anti-miR, Blok-miR, miRNA antagonistleri) .....	33
2.3.6.2. miRNA Taklit Edici Teknikler (miR-mimic) .....	34
3. GEREÇ VE YÖNTEM .....	36
3.1. Çalışmanın Tasarımı .....	36

3.2. Kan Örneklerinin miRNA Analizi İçin Toplanması ve Çalışılması .....	37
3.3. mikroRNA Analizi .....	38
3.3.1 Kan Örneklerinden miRNA Analizi İçin Plazma Elde Edilmesi .....	38
3.3.2. miRNA İzolasyonu .....	38
3.3.3. miRNA İçeren Total RNA İzolasyonu.....	39
3.3.4. Complementary DNA (cDNA) Sentezi .....	39
3.3.5. cDNA Örneklerinin Preamplifikasyon Basamağı .....	41
3.3.6. Exonuclease Aşaması.....	42
3.3.7. Yüksek Kapasiteli Real-time PCR Deneyleri .....	42
3.3.8. Özel Tasarım Dynamic Array Hazırlanması.....	44
3.4. İstatiksel Analiz.....	46
4. BULGULAR.....	47
4.1. Çalışmanın Kapsamı .....	47
4.2. STEMI, NSTEMI ve Kontrol Gruplarının Demografik Bulguları.....	47
4.3. STEMI, NSTEMI ve Kontrol Gruplarının CK-MB ve hsTnT Değerlerine Ait Bulgular.....	52
4.4. Yüksek Kapasiteli RT-PCR Sonuçları.....	54
4.4.1. STEMI ve Kontrol Gruplarının miRNA Ekspresyon Düzeylerine Ait Bulgular.....	54
4.4.2. NSTEMI ve Kontrol Gruplarının mikroRNA Ekspresyon Düzeylerine Ait Bulgular.....	55
4.4.3 STEMI ve NSTEMI Gruplarının mikroRNA Ekspresyon Düzeylerine Ait Bulgular.....	57
5. TARTIŞMA .....	59
6. SONUÇ VE ÖNERİLER .....	70
KAYNAKLAR .....	72
ÖZET.....	82
SUMMARY .....	83
EKLER .....	84
EK-A: Etik Kurul Kararı.....	84
ÖZGEÇMİŞ .....	85

## **SİMGELER ve KISALTMALAR**

Ago	Argonaute
AHA	Amerikan Kalp Cemiyeti
AKS	Akut koroner sendrom
AMİ	Akut miyokard infarktüsü
AMOs	Anti-miR oligonükleotidleri
Apo A1	Apolipoprotein A1
AST	Aspartat aminotransferaz
BNP	Beyin natriüretik peptid
CABG	Koroner arter bypass greft cerrahisi
CCS	Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti
cDNA	Complementary DNA
CK	Kreatin kinaz
CPK	Kreatin fosfokinaz
CRP	C-Reaktif protein
cTn	Kardiyak troponin
DGCR8	DiGeorge sendromu kritik bölge protein 8
DNA	Deoksiribonükleik asit
EDTA	Etilendiamin tetraasetik asit
EKG	Elektrokardiyografi
HDL	Yüksek dansiteli lipoprotein
Hsa	Homo sapiens
hsTn	High sensitive troponin
ICAM-1	İntraselüler Adezyon Molekülü 1
KAH	Koroner arter hastalığı
KBY	Kronik böbrek yetmezliği
KKY	Konjestif kalp yetmezliği
KOAH	Kronik obstrüktif akciğer hastalığı
LDH	Laktat dehidrogenaz
LDL	Düşük dansiteli lipoprotein
miRNA, miR	mikro RNA
ml	Mikrolitre
ml	Mililitre
mRNA	Mesajcı RNA

ncRNA	Proteine kodlanmayan RNA
Ng	Nanogram
NSTEMI	ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü
ORF	Açık okuma çerçevesi
PACT	Polimeraz zincir reaksiyonu aktive eden protein
pre-miRNA	Prekürsör mikro RNA
pri-miRNA	Primer mikro RNA
PCR, PZR	Polimeraz zincir reaksiyonu
RISC	RNA ile tetiklenmiş susturma kompleksi
RNA	Ribonükleik asit
RNAi	RNA interferans
Rpm	Dakikadaki devri sayısı
STEMI	ST segment elevasyonu olan miyokard infarktüsü
TEKHARF	Türk erişkinlerinde kalp hastalığı ve risk faktörleri
TRBP	Trans-activator RNA bağlayan protein
USAP	Kararsız anjina pectoris
UTR	Translasyona uğramayan bölge
WHO	Dünya Sağlık Örgütü



## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Göğüs ağrısı, acil servislere en sık başvuru nedenlerinden biri olmakla beraber, değerlendirilmesi zor bir klinik durumdur. Bu başvuruların yaklaşık 1/3'ünü akut koroner sendrom (AKS) hastaları oluşturmaktadır. Göğüs ağrısı olan hastalar hem Avrupa'da hem de Amerika'da tıbbi nedenlerle yatırılarak takip edilen hastaların önemli bir kısmını oluşturmaktadır (1).

AKS'li hastaların acil servise başvuruları sırasındaki klinik tabloları değişken olabilmektedir. Hastanın hikâyesi, fizik muayenesi, elektrokardiyografi (EKG) bulguları, biyokimyasal test sonuçları ve yapılan diğer tetkiklere rağmen akut miyokard infarktüs (AMI) geçiren hastalarının %2-5'i acil servislerden tanı konulamadan taburcu edilmektedir. Buna karşılık, her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde AKS ön tanısı ile hastaneye yatırılan ve patolojik bulgu tespit edilmeyen hastalar için 6 milyar dolar harcanmaktadır (2).

Göğüs ağrısı şikâyeti ile acil servise başvuran hastaların mümkün olduğunca erken tanısı konulmalı ve prognozu belirlenmelidir. Göğüs ağrısına sebep olan potansiyel ölümcül nedenlerden olan AKS, pulmoner emboli ve aort diseksiyonu gibi hastalıkların teşhisinin erken dönemde konulması ve bu hastalıkların tedavisinin zamanında yapılmasıyla morbidite ve mortalite azalacaktır. Ayrıca, bu hastaların takibi esnasında çıkabilecek komplikasyonların daha kolay kontrol altına alınması da sağlanacaktır (3).

Göğüs ağrısı; AKS, pulmoner emboli, aort diseksiyonu gibi potansiyel ölümcül sebeplerden kaynaklanabileceği gibi gastroözofageal reflü veya kas ağrısı gibi potansiyel ölüm riski taşımayan benign nedenlerden de kaynaklanabilir. Çok sık karşılaşılan bir durum olan göğüs ağrısının tipik olmaması ve/veya EKG de patolojik bulgu tespit edilememesi halinde AKS hastalarının ayırıcı tanısını yapmak zordur. Acil servislerin aşırı yoğun olması, acil servisler ile kardiyoloji yoğun bakımlarda monitörize yatağa olan ihtiyacın fazla olması, acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların güvenilir ve hızlı bir biçimde değerlendirilmesini gerektirmektedir. Göğüs ağrılı hastalarda tıbbi hataları en aza indirmek ve bedel-aktif bir değerlendirme yapabilmek için birçok algoritma kullanılmaktadır.

Günümüzde bu algoritmalarından en çok kabul görenleri şunlardır: Goldman göğüs ağrısı protokolü, ACC/AHA kılavuzu, ACI-TIPI, TIMI risk skorlama sistemi, Medical College of Virginia Göğüs Ağrısı Protokolü (4).

Göğüs ağrısı şikâyeti ile acil servislere başvuran hastalarda AKS, pulmoner emboli, aort diseksiyonu gibi potansiyel ölümcül nedenlerin ayırıcı tanısında CK, CK-MB, Troponin, D-Dimer gibi bazı biyobelirteçler ve görüntüleme tetkikleri yaygın olarak kullanılmaktadır. Ancak spesifite ve sensitivite sorunları, kanda tespit edilebilir düzeye ulaşmalarındaki gecikmeler ve özellikle bu belirteçlerin hastada var olan kronik hastalıklardan etkilenmesi, teşhisinin erken dönemde konulmasını ve tedavinin zamanında yapılmasını zorlaştırmaktadır. Tüm bu algortimalara ve günümüzde kullanılan hikâye, fizik muayene, EKG ve kardiyak enzim gibi değerlendirme yöntemlerine rağmen yeni, güvenilirliği yüksek, hızlı sonuç alınabilen ve daha kullanışlı biyobelirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu amaçla literatürde birçok yeni biyokimyasal belirteç değerlendirilmektedir (5,6).

Yapılan son çalışmalarda, mikroRNA'ların (miRNA) gen ekspresyonunu düzenleyebileceği ve çeşitli patofizyolojik süreçlerde önemli rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Hücreye ya da dokuya özel dağılım gösteren birçok miRNA, sistemik dolaşımda serumda veya plazmada tespit edilebilir. Bununla birlikte, sistemik dolaşımdaki miRNA seviyeleri bireylerin çeşitli patolojik durumlarına göre değişir; dolaşımdaki miRNA'lar belirli hastalıklar için faydalı tanısal biyobelirteçler olabilirler. Araştırmalar, serum veya plazmadaki birkaç miRNA'nın seviyesinin AKS, pulmoner emboli, aort diseksiyonu sırasında değiştiğini göstermiştir. Dolaşımdaki miRNA düzeylerindeki değişikliklerle bu hastalarda erken tanı mümkün olabilmektedir. Erken tanı ile morbidite ve mortalite azalabilir ve hastalığın takibi esnasında çıkabilecek komplikasyonların daha kolay kontrol altına alınması sağlanabilir (7,8).

Bu çalışmada amaç, acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastalarda bazı miRNA (hsa-miR-1-3p, hsa-miR-133a-3p, hsa-miR-133b, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-208b-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-134-5p, hsa-miR-30a-5p, hsa-miR-126-3p, hsa-miR-499a-5p) ekspresyon düzeylerinin potansiyel ölümcül nedenlerden biri olan AKS'nin bir göstergesi olup olmayacağını araştırmaktır.

## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. Göğüs Ağrısı**

#### **2.1.1. Göğüs Ağrısının Tanımı**

Anjina pektoris, “ankhon” (boğucu) ve “pektus” (göğüs) kelimelerinden oluşan miyokard iskemisiyle oluşan hâli anlatan bir terimdir. Miyokard iskemisinin klinik belirtisidir. Koroner arterlerin, miyokardın oksijen ihtiyacını karşılayamaması hâliyle miyokardda oluşan ve bu bölgedeki sempatik sinir alıcılarının uyarılmasıyla ortaya çıkan ve göğsün ortasında baskı, yanma ve sıkışma ile hissedilen bir belirtidir (9).

#### **2.1.2. Göğüs Ağrısının Fiziopatolojisi**

Afferent ağrı lifleri, somatik ağrı lifleri ve visseral ağrı lifleri olmak üzere ikiye ayrılır. Paryetal plevra ve dermis somatik ağrı lifleri tarafından uyarılır. Belirli seviyelerde spinal korda giren bu lifler dermatomal yapıdadır ve paryetal kortekste spesifik alanlarda yerleşiktir. Visseral plevra, özefagus ve vasküler yapılar visseral ağrı lifleri tarafından uyarılır. Visseral ağrı lifleri, somatik ağrı lifleri boyunca birçok düzeyde spinal korda girer ve somatik liflerle paylaşılan kord düzeylerine karşılık gelen paryetal korteks alanlarında yerleşiktir. Bu nedenlerden dolayı, somatik ağrı liflerinden gelen ağrı kolaylıkla tanımlanır, iyi lokalize edilir, daha keskin hissedilir, batma şeklindedir. Visseral ağrı liflerinden gelen ağrı ise ağırlık, sızlama, yanma, rahatsızlık hissi ile birlikte olur, ağrının lokalizasyonu ve tanımlanması zordur. Ayrıca, aynı dorsal kök ganglionlarında somatik liflerde sinaps yaptığı için ağrının yayılımı farklı olabilir. Mesela, diyafragma irritasyonu omuz ağrısı şeklinde, miyokardiyal ağrı da kol ağrısı şeklinde ortaya çıkabilir (9,10,11,12)

Kültürel ve psikolojik faktörler de hastanın ağrıyı yorumlamasını etkileyebilir. Cinsiyet, yaş, yandaş hastalıkların varlığı, çeşitli ilaçlar ve alkol kullanımını da ağrının algılanmasını etkileyebilir (9).

#### **2.1.3. Acil Serviste Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım**

Göğüs ağrılı hastalar triyajda birinci önceliği almalı ve göğüs ağrısı ile acil servise gelen hastaları değerlendirmede gecikme olmamalıdır. Yaşamı tehdit eden nedenleri erkenden tespit etmek, hızlı, doğru ve dikkatli müdahale yaparak mortaliteyi ve morbiditeyi önlemek gerekmektedir. Çok kısa süre içinde hastaların havayolu, solunum ve dolaşım kontrolünün ardından vital bulguların alınması, kardiyak monitörizasyonun yapılması, 12 derivasyonlu EKG'nin çekilmesi, damar yolu girişimlerinin tamamlanması ve oksijen tedavisinin başlanması gerekmektedir. İlk yaklaşımın ardından, göğüs ağrısı odaklı hastanın kısa hikâyesi alınmalı, göğüs ağrısının özelliği, eşlik eden belirtilerin ve özgeçmişinde kardiyopulmoner hastalık varlığı belirlenmelidir. Kardiyovasküler ve pulmoner sistem muayenesi ile hayatı tehdit eden patolojilerin varlığı araştırılmalıdır. Hastanın ilk muayenesinde hayatı tehdit eden bir patoloji saptanmazsa daha ayrıntılı anamnez alınmalı ve ayrıntılı fizik muayene yapılmalıdır. Bunların sonucunda uygun laboratuvar testleri ve tanısal tetkikler yapılmalıdır (9).

#### **2.1.4. Göğüs Ağrısının Ayırıcı Tanısı**

Pek çok hastalık kendisini göğüs ağrısı şikâyeti ile gösterir. Hastaların ilk değerlendirmesinde hayatı tehdit eden patolojilerin tespit edilmesi çok önemlidir. Hastalıkların doğru teşhisi için kullanılan birçok teste rağmen göğüs ağrısı şikâyeti ile acil servise başvuran hastalar, acil servis hekimlerini tanı koyma aşamasında oldukça zorlar. Göğüs ağrısına neden olabilecek hastalıklar Tablo 1'de verilmiştir (9,13).

İskemik kalp hastalıkları hâlen dünyada en sık ölüm nedenidir. Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların %30'u akut koroner sendrom tanısı almakta iken, %2-10'u ise akut koroner sendrom olmalarına rağmen yanlış tanımlar ile taburcu edilmektedir. Bu yüzden göğüs ağrısı şikâyeti ile acil servise gelen hastanın değerlendirilmesi önemlidir. Akut koroner sendrom düşünülen hastalarda benzer şikâyetlere neden olabilecek ve tanı konulmaması hâlinde akut koroner sendrom kadar yüksek morbiditeye ve mortaliteye sebep olabilecek diğer patolojiler de göz önünde bulundurulmalıdır. Pulmoner tromboemboli, aort diseksiyonu, perikardit, aort stenozu, pnömotoraks, pnömoni, perforant peptik ülser, özefagus rüptürü, akut

kolesistit ve akut pankreatit, kostakondritler, kas spazm ve ağrıları, posherpetik nevralsi ayırıcı tanımlar arasındadır. Göğüs ağrısı şikâyeti ile acil servise gelen hastalarda bu patolojilerin hepsi akla getirilmeli ve ayırıcı tanı yapılmalıdır.

Acil olarak tanınması ve hızlıca tedavi edilmesi gereken, göğüs ağrısına neden olabilecek patolojilerin yanında düşük mortaliteye sahip pek çok neden de Tablo 2.1’de belirtilmiştir. Hayatı tehdit eden patolojiler dışlandıktan sonra kas-iskelet sistemi, gastrointestinal sistem ve psikojenik kaynaklı bu ağrılar, non-spesifik göğüs ağrısı tanısı ile taburcu edilirler (9).

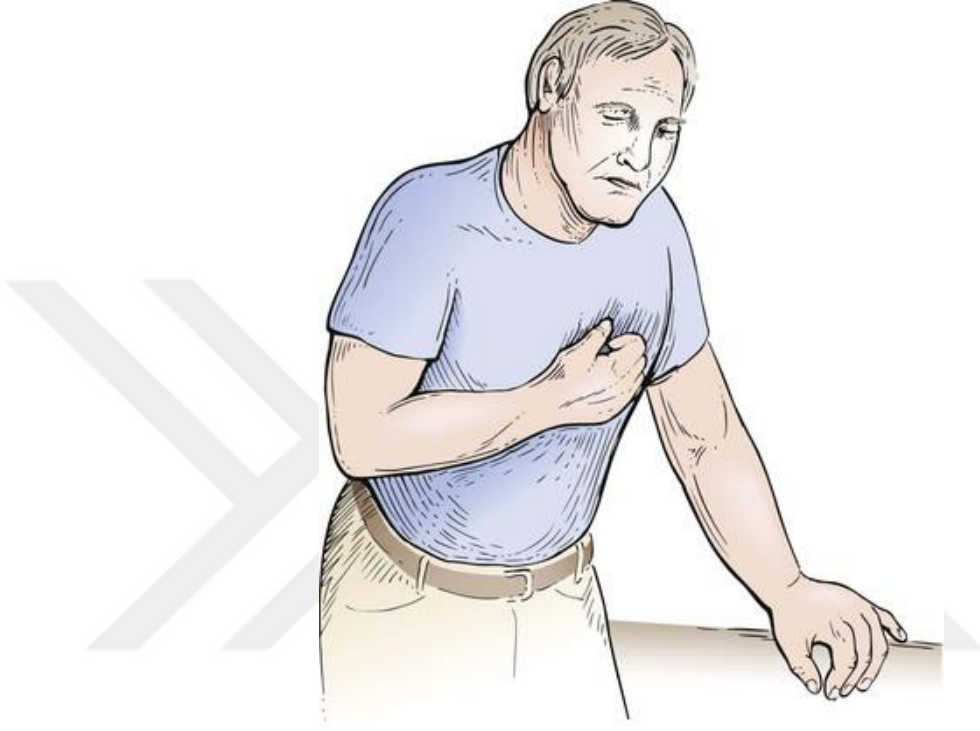
**Çizelge 2.1.** Göğüs ağrısı nedenleri.

Kardiyovasküler	AKS, Aort diseksiyonu, Miyokardit, Perikardit, Aort stenozu, Mitral kapak prolapsusu, Kardiyak tamponad
Pulmoner	Pulmoner emboli, Pnömotoraks, Pnömoni, Plörezi, Mediastinit, Plevral efüzyon, Mediastinit, Pnömomediastinum
Gastrointestinal	Özefagus rüptürü, Mallory-Weiss sendromu, Gastroözefageal reflü/spazm, Peptik ülser, Kolelitiazis, Kolesistit, Pankreatit,
Kas-İskelet Sistemi	Kostokondrit, Kot fraktürü, Kas gerilmesi/spazmı, Servikal diskopati
Psikiyatrik	Anksiyete bozuklukları, Somatoform bozukluklar, Hiperventilasyon sendromu
Diğer	Herpes zoster

Göğüs ağrısının ayırıcı tanısını yapmak için pek çok laboratuvar testi olmasına rağmen anamnez çok değerlidir. İyi alınan ayrıntılı hikâye hem tanıda hem de risk sınıflandırmasında belirleyicidir. Göğüs ağrısının ayrıntılı tanınmasında ağrının karakteri, süresi, lokalizasyonu ve ağrıyı arttıran ve azaltan faktörler sorgulanmalıdır. Göğüs ağrısının sıklığı, eşlik eden belirtiler ve yayılım alanı ayırıcı tanıda yardımcı olacaktır. Alınan ayrıntılı hikâyenin ardından, yapılan ayrıntılı fizik muayene sonucunda oluşan ön tanılara uygun testler ile ayırıcı tanıya gidilmelidir (14).

### 2.1.5. İskemik Göğüs Ağrısının Özellikleri

İskemik göğüs ağrısı retrosternal, sol anterior ve epigastrik bölgede hissedilir. Sol tarafta olmak üzere omuzlara, üst ekstremitelere, boyun, çene ve interskapular alana yayılabilir. Hastanın ağrıyı göğüs duvarına yumruğu ile baskı uygulayarak belirtmesi Levine belirtisidir. Mandibulanın yukarı kısmında ve epigastrik bölgenin aşağı kısmında yansıyan ağrı nadiren görülür (9,15,16,17)



**Şekil 2.1.** Levine bulgusu.

İskemik göğüs ağrısı bunaltıcı, ezici, sıkıştırıcı ve baskı tarzında ya da ağırlık hissi şeklinde olabilir fakat nadir de olsa batıcı tarzda da olabilir (9,15,16,17).

Akut miyokard infarktüsünde ağrı genellikle 30 dakikadan uzun sürer ve istirahatle veya nitrogliserin alımından sonra azalabilir. Ağrı birden ortaya çıkıp saniyeler içinde sonlanıyorsa veya sürekli devam edip 12-24 saat veya daha uzun süre sonra sonlanıyorsa göğüs ağrısının diğer nedenleri düşünülmelidir (9,15,16,17).

İskemik göğüs ağrısı klâsik olarak egzersizle, stresle ve soğukla tetiklenir. Göğüs ağrısına bulantı ve kusma, dispne ve terleme eşlik edebilir. Göğüs ağrısına bu belirtilerin eşlik etmesi iskemi riskini iki kat arttırmaktadır (9,15,16,17).

Akut koroner sendromlarda ağrı en sık sabah saat 06:00 ile 12:00 arasında görülür. İkinci sıklıkta ise akşamın erken saatlerinde görülür (18).

## **2.2. Akut Koroner Sendrom**

### **2.2.1. Akut Koroner Sendrom Tanımı ve Epidemiyolojisi**

AKS, akut miyokard iskemisi sonucunda ortaya çıkan klinik tabloların tamamını ifade etmektedir. Akut koroner sendrom (AKS); kararsız anjina pektoris (USAP), ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI), ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI) ve akut iskeminin neden olduğu ritim bozukluklarına bağlı gelişen ani kardiyak ölüm durumlarını kapsar (19,20).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) 2001 yılında yaklaşık 16,6 milyon insanın kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle öldüğünü bildirmiştir. Kardiyovasküler hastalıklar küresel bir halk sağlığı sorunudur; küresel hastalıkların %10'unu, küresel ölümlerin %30'unu oluşturmaktadır. Her iki cinsiyette de ölümlerin ilk sıradaki sebebidir (21). 15 2005 yılında dünyada, 58 milyon ölümün 17 milyonunun kardiyovasküler hastalıklar nedeniyle olduğu ve bunların 7,6 milyonunun da koroner arter hastalıklarına bağlı ölümler olduğu bildirilmiştir (22). AKS, ABD'deki ölümlerin %20-25'inden sorumludur ve her yıl yaklaşık 500000 insan ölmektedir. Her yıl ABD'de 1,7 milyon insan AKS tanısı ile hastaneye yatırılmaktadır. Yatırılan bu hastaların %70'ini NSTEMI ve USAP hastaları oluşturmakta iken %30'u STEMI hastalarıdır. ABD'de yaklaşık 250000 hasta ise hastaneye ulaşmadan hayatını kaybetmektedir (23). Avrupa'daki 75 yaş altı ölümlerde, kadınların %45'inden erkeklerin %38'inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur (24).

Ülkemizde, 2000'li yılların başında, 52 merkezdeki 3358 Akut Miyokard İnfarktüsü (AMİ) hastasını kapsayan TÜMAR verilerine göre yılda 220000 yatış yapılmaktadır. Bunların 100000'i STEMI hastasıdır. Hastane içi mortalite ise STEMI'de %11 iken tüm AMİ hastalarında %14'tür (25). Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde yürütülen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 2012 yılı verilerinden yapılan hesaplamayla Türkiye'de yılda yaklaşık 420000 akut koroner sendrom vakası görülmektedir.

Bunların 180000'i yeni AKS, 120000'i koroner arter hastalığı bilinen hastalarda gelişen akut olaydır. Türkiye, Avrupa ülkeleri içinde koroner arter hastalığı nedeniyle olan ölümlerde erkeklerde Letonya ve Estonya'nın ardından üçüncü, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktadır (26).

AKS insidansı, kadınlarda erkeklere göre 20 yıl geriden gelmektedir ve cinsiyetler arasındaki insidans farkı yaş ile birlikte azalmaktadır. Kadınlarda menopoz öncesinde AKS görülmesi nadirken menopoz sonrasında görülme sıklığı artmaktadır (27).

AKS'un ilk altı ayda mortalitesi %30-50 arasındadır ve ölümlerin yaklaşık yarısı ilk 2 saat içinde gerçekleşmektedir (28). Yeni tedaviler, fibrinolitikler, antitrombositler ilaçlar ve koroner girişimlerin yaygın kullanılmasıyla bir aylık mortalitenin %6-7'ye düştüğü bildirilmiştir (29). European Heart Survey analizinde ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsünün bir aylık mortalitesinin %8,4 olduğu bildirilmiştir (30).

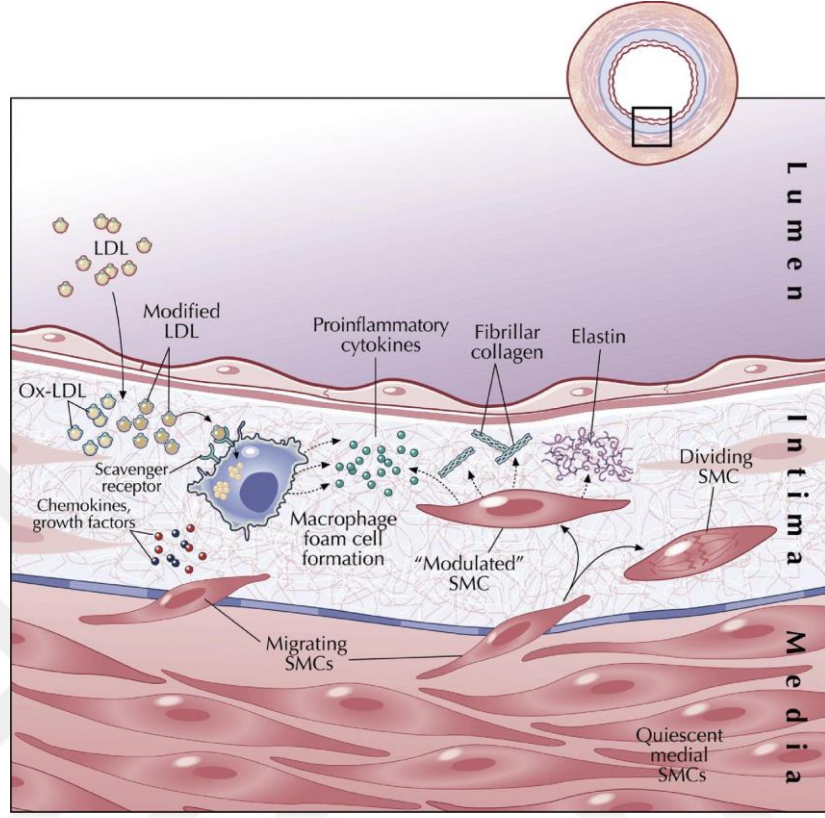
### **2.2.2. Akut Koroner Sendrom Fizyopatolojisi**

Ateroskleroz esas olarak orta ve büyük arterlerde, çoğunlukla lipid birikimine bağlı olarak oluşan kronik, immünoinflamatuvar, multifokal ve fibroproliferatif hastalıktır (31).

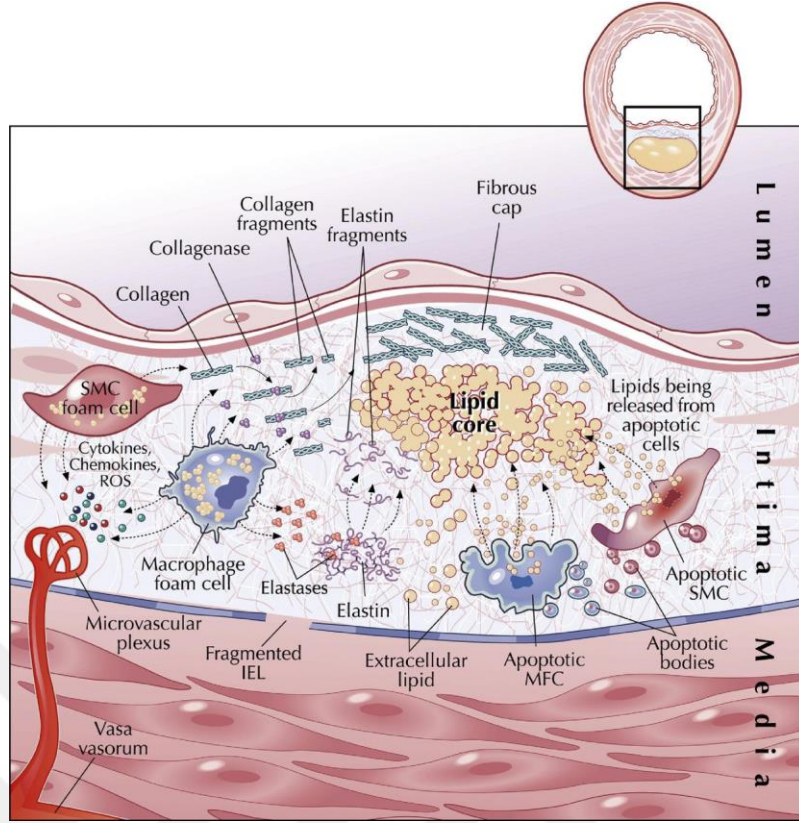
Arteriyel endotel, hipertansiyonla ilişkili vazokonstriktör hormonlardan, dislipidemiden, hiperglisemi ile gelişen oksidasyon ürünlerinden, adipoz dokudan salgılanan proinflamatuvar sitokinlerden etkilenir. Endotelden adezyon moleküllerinin salınımı artar. Düşük dansiteli lipoprotein (LDL) endotel altına geçer. Sitokinlerin etkisiyle inflamatuvar hücreler tunika intimada birikmeye başlar. Makrofajların tunika intimada LDL'yi fagosite etmesiyle lipid yüklü makrofajlar, yani köpük hücreleri oluşur. Köpük hücreleri tunika intima altında sarı çizgilenmelere sebep olur. Yağlı çizgilenmeler aterosklerozun ilk lezyonudur ve damar lümeninde herhangi bir darlığa sebep olmaz. Lipid yüklü makrofajlar apoptozise uğrar, nekrotik lipid çekirdek oluşur. Tunika mediadan tunika intimaya göç eden düz kas hücrelerinin proliferasyonu ile birlikte lipid çekirdek, ekstrasellüler bağ dokusu (kapsül) ile



kaplanır. Damar lümenini daraltan lipid çekirdek ve etrafındaki fibröz kapsüle fibröz plak denir.

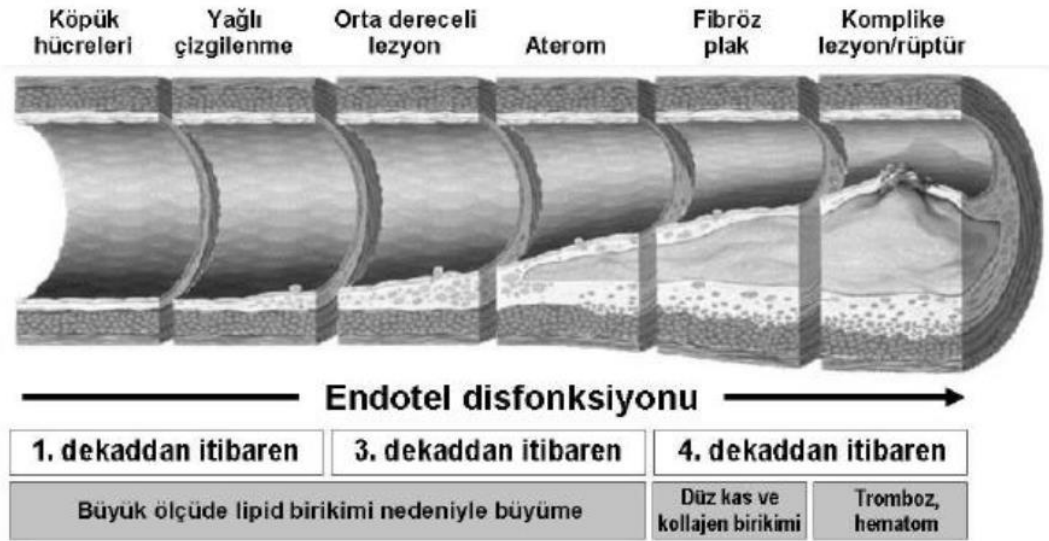


Şekil 2.2. Köpük hücrelerinin oluşumu, düz kas hücrelerinin tunika intimaya göçü ve proliferasyonu (32).

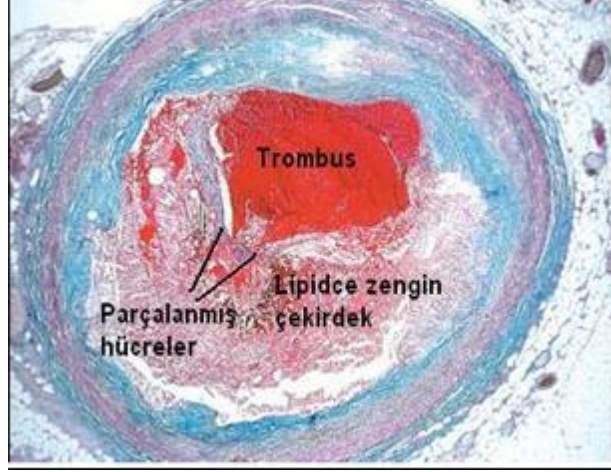


Şekil 2.3. Aterosklerotik plağın olgunlaşması (32).

Ateroskleroz, hayatın erken döneminde başlar ve yavaş yavaş yıllar boyu ilerler. Yavaş ilerlemeyi aniden sonlandıran ve akut koroner sendromlara sebep olan olay genelde plak stabilizasyonunun kaybolmasıyla oluşan akut trombozdur.



Şekil 2.4. Ateroskleroz süreci (33)



**Şekil 2.5.** Akut miyokard infarktüsü sonucu ölen bir hastanın arteri (34).

### 2.2.3. Akut Koroner Sendrom Etiyolojisi ve Risk Faktörleri

AKS etiyolojisi ateroskleroz zemininde gelişen koroner plakların arterleri kısmen ya da tamamen tıkaşmasıdır (35,36).

Ateroskleroz genetik ve çevresel faktörlerin karmaşık etkileşimi sonucu oluşur. Ateroskleroza bağlı gelişen klinik olayların fazlaca varyasyon gösterdiği yapılan araştırmalarla ortaya konmuştur. Ateroskleroza bağlı gelişen hastalıkların insidansının kısa süreler içinde hem olumlu hem de olumsuz yönde değişim göstermesi sadece genetik faktörlerle açıklanamamaktadır. Çevresel faktörlerin ve davranışsal değişikliklerin etkileri yadsınamaz bir gerçektir. Bu yüzden, ateroskleroza bağlı gelişen hastalıkların zararlarını azaltmaya yönelik çabaları ve programları planlamak için çalışmalar yapılmaktadır. Bu çabaların ve programların hangi konularda yağunlaşması gerektiğini belirlemek için risk faktörlerini belirlemek gerekir (37).

Erkeklerde 45 yaş ve üzeri, kadınlarda da 55 yaş ve üzeri koroner arter hastalığı gelişimi için risk faktörüdür. Geleneksel risk faktörlerinin düzeltilmesinden sonra yaşamın her on yıllık artışı ile vasküler hastalık gelişme riski iki kat artışla ilişkilidir. Yapılan araştırmalar koroner arter hastalığı gelişme riski açısından erkek cinsiyetin tek başına bir risk faktörü olduğunu göstermiştir (38,39,40).

Ailede erkeklerde 55 yaşın altında, kadınlarda da 65 yaşın altında koroner arter hastalığının olması risk faktörü olarak kabul edilmiştir. Ailesinde erken aterosklerotik kalp hastalığı olanlarda ateroskleroz gelişim riski olmayanlara göre 12 kat daha fazladır. Bu yüzden aile hikayesi kalp damar hastalıklarının en güçlü bağımsız risk faktörüdür (41,42).

Sigara, koroner arter hastalığı için en önemli düzeltilebilir risk faktörüdür. Endotel disfonksiyonu yaparak endotel bağımlı vazodilatasyonu bozar; disfonksiyonel nitrik oksit biyosentezine neden olur. HDL düzeyini düşürür; CRP, ICAM-1 (İntraselüler Adezyon Molekülü 1), fibrinojen, homosistein düzeylerini ve trombosit agregasyonunu artırır, sekonder polisitemiye neden olur. LDL oksidasyonunu arttırarak aterosklerotik süreci hızlandırır. AKS riski, sigara içen kadınlarda içmeyenlere göre 6 kat, sigara içen erkeklerde içmeyenlere göre 3 kat artmıştır. Sigara içiminin kesilmesi, sigara içmeye devam edenlerle karşılaştırıldığında AKS'a bağlı mortalitede %36'lık azalmaya sebep olmuştur (43,44,45,46,47,48).

Hipertansiyon, prevalansı giderek artan sessiz bir risk faktörüdür. Pek çok çalışmada kardiyovasküler hastalıkların hem sistolik hem de diyastolik yüksek kan basıncı ile ilişkili olduğu gösterilmiştir. Yapılan bir çalışmada hipertansiyonu olan hastaların koroner arter hastalığı gelişme riski %63,3 iken normal kan basıncı olanlarda bu risk %46,1'dir (48,49).

Aterosklerotik kalp hastalığı gelişimi riski ile hiperkolesterolemi yakından ilişkilidir. LDL kolesterolü düşürmek ve HDL kolesterolü yükseltmek için yapılan koruma çalışmaları ve tedavileri neticesinde kardiyovasküler hastalıklarda azalma olduğu görülmüştür (50,51).

Kardiyovasküler hastalıklarda obezitenin kendisinin mi yoksa glikoz intoleransı, insülin direnci, hipertansiyon, fiziksel aktivite eksikliği ve hiperkolesterolemi aracılığı ile mi risk faktörü olduğu tartışılmaktadır (52). Orta derecede egzersiz yapmak koroner arter hastalığı nedeniyle olan ölümlerde koruyucudur. Serum HDL kolesterol düzeyinde yükselme ve kan basıncında,

trigliserit düzeyinde, insülin direncinde azalma ile ve kilo kaybı gibi birçok yolla yararlı etkiler gösterir (53, 54).

Zihinsel stres ve depresyon koroner arter hastalığı için risk faktörüdür. Zihinsel stres adrenerjik uyarım ile miyokardın oksijen tüketimini artırarak miyokardiyal iskemiye kötüleştirir; ayrıca, oluşan koroner vazokonstriksiyon da olumsuz etkiler. Depresyon ile sigara içimi, fiziksel aktivitesizlik, alkol kullanımı ve yeme içme bozuklukları gibi durumlar ilişkili olduğundan koroner arter hastalığı için risk faktörüdür (55).

Diyabetes mellitus, koroner arter hastalığı için en büyük bağımsız risk faktörüdür. Kardiyovasküler hastalık riski diyabetik erkeklerde iki kat, diyabetik kadınlarda üç kat artmıştır (56).

Yükselmiş serum homosistein düzeyleri ateroskleroz için risk faktörüdür. Plazma lipoprotein a yüksekliğinin, yüksek BNP ve pro-BNP düzeylerinin akut koroner sendrom için risk faktörü olduğu gösterilmiştir (57,58,59).

#### **Çizelge 2.2. AKS risk faktörleri (37).**

Değiştirilemez nedenler	Yaş, Cinsiyet, Aile hikâyesi
Değiştirilebilir nedenler	Sigara, Hipertansiyon, Dislipidemi, Hiperkolesterolemi, Hipertrigliseridemi, Diabetes mellitus, Obezite, İnsülin direnci, Fiziksel aktivite eksikliği, Zihinsel stres, Depresyon,
Diğer nedenler	Romatoid artrit, Sistemik lupus eritamatozus, Homosistein, Plazma lipoprotein a, BNP, Fibrinojen, Apo A1, Apo B, Hiperkoagülabilite

#### **2.2.4. Akut Koroner Sendrom Tipleri**

##### **2.2.4.1. Kararsız Anjina Pektoris (USAP)**

Kararsız anjina pektoris, istirahat halinde veya minimal egzersizle olan ve 20 dakikadan uzun süren, son 4 hafta içinde başlayan, eskiden de var olan anjinanın sıklığında ve şiddetinde artış olması ve akut miyokard infarktüsü sonrasında 6 hafta içinde olan anjina olarak kendini gösterir. USAP, miyokard nekrozunu içermeyen, EKG’de ST segment elevasyonunun izlenmediği bir akut koroner sendrom tipidir (60).

USAP, koroner yoğun bakım ünitelerine kabul edilen hastaların %30-50’sini oluşturarak tüm nedenler içinde birinci sıradadır. Bu oran STEMI ile kabul edilen hastaların yaklaşık 3 katıdır (61).

**Çizelge 2.3.** Kanada Kardiyovasküler Cemiyeti’ne (CCS) göre anjinanın klinik sınıflandırması (62).

Sınıf I	Yürüyüş ve merdiven çıkmak gibi günlük fiziksel aktiviteler anjinaya sebep olmaz. Uzun ve hızlı egzersiz sonrasında anjina gelişir.
Sınıf II	Günlük fiziksel aktivitelerde hafif kısıtlanma vardır. Hızlı yürüyüş ve hızlı merdiven çıkma, yokuş çıkma veya yemek sonrası, rüzgârda ve soğukta yürüme, duygusal stres altında iken veya sadece uykudan uyandıktan sonraki birkaç saat içindeki günlük aktivitelerle anjina gelişir.
Sınıf III	Günlük fiziksel aktivitelerde belirgin kısıtlanma vardır. Normal hızda ve koşullarda 50-100 metre yürüyüş ve bir kat merdiven çıkma ile anjina gelişir.
Sınıf IV	Günlük fiziksel aktiviteleri yapamaz. İstirahatte dâhi anjina gelişebilir.

Agency for Health Care Policy and Research’e (AHCPR) göre kararsız anjina pektoris üç kategoride incelenir.

**Çizelge 2.4.** Agency for Health Care Policy and Research'e (AHCPR) göre kararsız anjina pektorisin sınıflandırması (62).

İstirahat anjinası	Bir hafta içerisinde başlamış, istirahatte görülen, genellikle 20 dakikadan uzun süren anjina
Yeni başlayan anjina	Son iki ay içerisinde başlamış, CCS'ye göre en az Sınıf III olan anjina
Şiddeti artan anjina	Daha önceden bilinen anjinanın sıklığının artması, süresinin uzaması ve daha az eforla başlaması (CCS'ye göre Sınıf I'den Sınıf III'e çıkması)

#### 2.2.4.2. ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)

AKS şüphesi olan, ama dirençli ST segment elevasyonu olmayan hastalar USAP ve ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsüdür (NSTEMI). NSTEMI tanısı, EKG'de dirençli ST segment elevasyonu yokken miyokard nekrozu olduğunu gösteren kardiyak biyobelirteçlerin yükselmesi ile konur. USAP'a göre daha objektif bir tanı imkânı sağlanmasının nedeni kardiyak biyobelirteçlerde yükselmenin olmasıdır. USAP ile NSTEMI, sadece kardiyak biyobelirteçlerin sonucuyla kesin olarak birbirinden ayırt edilebilir (61,63).

Miyokard nekrozunun transmural olmaması, subendokardiyal bölgede yer alması nedeniyle EKG'de ST segment ve T dalgası değişikliklerine sebep olur. ST segmentinde çökme, kendiliğinden veya nitrogliserin ile geçen ST segmentinde elevasyon, T dalgasında inversiyon, geçirilmiş miyokard infarktüsü bulgusu ve sol dal bloğu EKG'de görülebilir. EKG tamamen normal de olabilir (64). ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsünden sorumlu patoloji genelde yırtılmış veya erozyona uğramış plak içinde, damar lümeninde tamamen tıkanıklığa sebep olmayan trombosit zengin trombüstür (63).

USAP ve NSTEMI olan hastalarda mortalite veya reinfarktüs riski ilk 30 gün boyunca %10'dur. ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü olan hastaların %35-50'si tıbbi tedaviye rağmen tekrarlayan iskemi ile karşılaşır (65).

### 2.2.4.3. ST Segment Elevasyonu Olan Miyokard İnfarktüsü (STEMI)

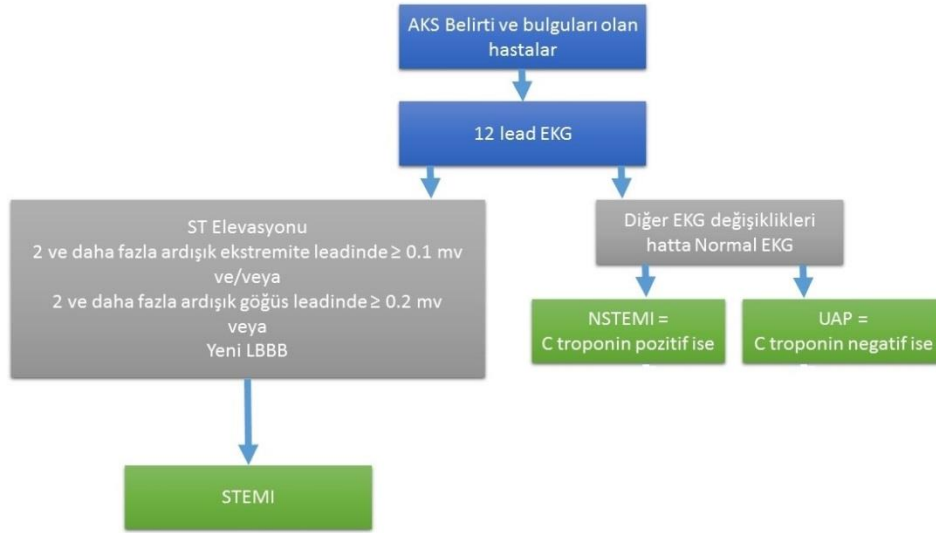
Akut koroner sendromlar içinde mortalitesi en yüksek olan tiptir. Hastalar, 30 dakikadan uzun süren tipik göğüs ağrısı, ardışık çekilen EKG'lerde dinamik değişiklikler ve miyokard nekrozunu gösteren kardiyak biyobelirteçlerde yükselme ile karakterizedir (66).

STEMI vakalarının %90'ından fazlasında neden trombüstür. Aterosklerotik plak rüptürüne bağlı oluşan trombüs, damar lümenini tamamen tıkar ve zamana bağlı bir biçimde endokarddan subepikarda doğru ilerleyen miyokard nekrozu görülür (67).

Hastaların %30-35'i akut atak esnasında kaybedilmektedir. 316706-31 Hayatta kalan hastaların yeni bir infarktüs geçirme riski, normal kişilerden sekiz kat daha fazladır (68).

Hastaların şikâyetleri ve EKG'de görülen dinamik değişiklikler tanı koydurucu olsa da hastaların %33'ünde göğüs ağrısı olmayabilir. Ayrıca, EKG'de görülen ST segment elevasyonu başka klinik durumlarda da görülebilir. Bütün bu sebeplerden dolayı miyokard infarktüsünün en spesifik bulgusu kardiyak biyobelirteçlerdeki yükselmedir (69).





**Şekil 2.6.** Akut koroner sendrom tipleri.

Ani kardiyak ölüm, akut koroner sendromlarda hastane dışında olan ölümlerin en sık sebebidir. Koroner damarların tamamen tıkanmasına bağlı gelişen ani ileti bozuklukları, ventriküler taşikardi ve ventriküler fibrilasyon gibi ölümcül ritim bozuklukları görülebilir (70). Bazı hastalarda da birden meydana gelen kalp bloğu ve sonrasında oluşan hipotansiyon ve hipotansiyonun izlediği ciddi bradikardi kardiyak arresti başlatabilmektedir (71).

## 2.2.5. Akut Koroner Sendrom Tanısı

### 2.2.5.1. Fizik Muayene

Akut koroner sendromda tanı koydurucu fizik muayene bulgusu yoktur. Fizik muayene sıklıkla normaldir. Fizik muayenenin en önemli hedefi iskemik nedenli olmayan kardiyovasküler hastalıkların ve kardiyak kökenli olmayan hastalıkların ayırıcı tanısını yapabilmektir. Bu hastalıklar, iskemik nedenli olmayan pulmoner emboli, kalp kapak hastalıkları, aort diseksiyonu, perikardit gibi kardiyovasküler hastalıklar ile pnömotoraks, pnömoni, plevral efüzyon gibi kardiyak kökenli olmayan hastalıklar olarak sayılabilir. Ekstremiteler arası arteryel tansiyon farkı, kardiyak üfürümler ve ek sesler, düzensiz nabız, juguler venöz dolgunluk, yeni gelişmiş veya

kötüleşen akciğer ralleri, hipotansiyon, taşikardi, soluk, soğuk ve nemli cilt, hepatomegali, abdominojuguler reflü gibi bulgularla karşılaşılabılır (72,73,74).

### 2.2.5.2. Elektrokardiyografi (EKG)

Akut koroner sendromdan şüphe edildiğinde hastaya en kısa sürede 12 derivasyonlu EKG çekilmesi ve yorumlanması erken tanıda yardımcı olur. 420185-186 EKG, maliyeti düşük, kolay ve yararlılığı yüksek bir testtir (75).

Birbirine komşu iki veya daha fazla derivasyonda ST segment elevasyonunun olması veya yeni gelişen sol dal bloğunun varlığı anlamlıdır. ST segment elevasyonu için eşik değerler 40 yaş üstü erkek hastalarda V2 ve V3 derivasyonlarında J noktasından 0,2 mV (2 mm), diğer derivasyonlarda 0,1 mV (1 mm) yükselme; 40 yaş altı erkek hastalarda V2 ve V3 derivasyonları için J noktasından 0,25 mV (2,5 mm), diğer derivasyonlarda 0,1 mV (1 mm) yükselme; kadın hastalarda V2 ve V3 derivasyonlarda J noktasından 0,15 mV (1,5 mm), diğer derivasyonlarda 0,1 mV (1 mm) yükselme şeklinde tanımlanmıştır.

Göğüs ağrısı şikayeti olan hastada ST segmentinde 0,05 mV'dan (>0,5 mm) fazla çökme olması ya da T dalgasının inversiyonu USAP/NSTEMI için anlamlıdır. 20 dakikadan az süren, geçici 0,05 mV'dan (0,5 mm) fazla ST segment elevasyonu da bu duruma girer. T dalgası inversiyonu için eşik değer her iki cinsiyette V2 ve V3 derivasyonlarında J noktasından 0,05 mV'dan (>0,5 mm) fazla çökme ve diğer derivasyonlarda 0,1 mV'dan (>1 mm) fazla çökme şeklinde tanımlanmıştır (76).



**Şekil 2.7.** ST segment elevasyonunun şematik görünümü: A.Konkav tip B.Düz tip C.Konveks tip (77).

**Çizelge 2.5.** İnfarktüs lokalizasyonuna göre EKG değişikliği oluşan derivasyonlar (78).

Enfarktüs Lokalizasyonu	EKG Değişikliği
Anteroseptal	V1-3
Anteroapikal	V2-4
Lateral	D1, aVL, V6
Yüksek lateral	D1, aVL
Anterolateral	D1, aVL, V3-6
Yaygın anterior	D1, aVL, V1-6
İnferior	D2, D3, aVF
Posterolateral	D2, D3, aVF, V5-6
Sağ ventrikül	V1, V3R, V4R
Posterior	V1-2 (ST segment çökmesi)

EKG pulmoner emboli ve perikardit ayırıcı tanısında da yardımcı olur. Sağ ventrikül hipertrofi bulgularının olması ve S1Q3T3 varlığı pulmoner emboliyi desteklerken, yaygın ST segment elevasyonu ve PR segmentinde çökme olması perikarditi düşündürür (79).

**Çizelge 2.6.** ST segment değişikliği nedenleri (80).

ST segment elevasyonu nedenleri	ST segment depresyonu nedenleri
Akut miyokard infarktüsü	Miyokardiyal iskemi
Erken repolarizasyon	Hipokalemi
Perikardit	Kor pulmonale
Miyokardit	Digoksin etkisi
Sol dal bloğu	Sol ventrikül hipertrofisi
Sol ventrikül anevrizması	Pacemaker ritmi
İdiopatik hipertrofik subaortik stenoz	
Hipotermi	
Pacemaker ritmi	

### 2.2.5.3. Kardiyak Biyobelirteçler

Miyokardiyal hücrelerde nekroz geliştiğinde membran bütünlüğü bozulur ve hücre içi makromoleküller hücreler arası alana geçer; buradan da lenfatikler yoluyla dolaşıma geçer. Bunlara kardiyak biyobelirteçler denir. Yüksek özgünlük için biyobelirteçlerin miyokardda yüksek oranda bulunması ile birlikte başka dokularda ve serumda bulunmaması gerekir. Yüksek duyarlılık için ise miyokard nekrozu sonrasında kısa sürede serumda ölçülebilir hale gelmesi ve serumdaki miktarı ile miyokard nekrozunun şiddeti arasında uyum olması gerekir. Ayrıca kardiyak biyobelirteci tespit etmenin kolay, ucuz ve pratik olması gerekmektedir (81).

Biyobelirteçlerin sistemik dolaşımında ölçülebilir hâle gelme zamanları ve hızı, hücre içi yerleşimlerine, molekül ağırlıklarına, lokal mikro dolaşıma ve eliminasyon hızlarına bağlıdır. Hücre içinde serbest hâlde bulunan proteinler, miyositteki hasar sonrası sistemik dolaşımında daha erken tespit edilebilir ve daha erken zirve değerine ulaşabilir. Hücre içinde bağlı hâlde bulunan proteinlerin sistemik dolaşıma geçebilmeleri için, evvelâ hücre içinde proteoliz ile serbestleşmeleri gerekeceğinden, sitozolik proteinlere göre sistemik dolaşıma geçme hızları daha yavaştır ve daha geç zirve değerine ulaşır (82,83,84)

#### **Miyogloblin**

Miyogloblin, kalp ve iskelet kasında bulunan, 153 amino asitten oluşan, merkezinde hem grubu içeren, düşük molekül ağırlıklı (16700 dalton) tek zincirli sitoplazmik bir proteindir. Miyokard nekrozu sonrası erkenden sistemik dolaşıma salınır ve hızlıca böbreklerden elimine edilir. Bu yüzden miyokard nekrozunun erken saptanması veya ekarte edilmesi açısından güvenilirdir. Ancak, miyokard nekrozunu belirlemede sensitivitesi yüksek olmasına rağmen, spesifitesinin düşük olması nedeniyle tek başına ölçümü tanı koymada yeterli değildir. Böbreklerden elimine olması nedeniyle böbrek yetmezliği olan hastalarda serum miyogloblin düzeyi yüksek ölçülebilir. İskelet kasının kronik hastalıklarında ve travma sonrasında serumda yüksek konsantrasyonda ölçülür. Miyokarda spesifik olmaması ve maliyetinin yüksekliği miyogloblinin yaygın kullanımı engellemektedir (85,86,87).

#### **Laktat Dehidrogenaz (LDH)**

Laktat dehidrogenaz enzimi en yüksek aktiviteye iskelet kası, kalp, böbrek ve eritrosit hücrelerinde sahip olup sitoplazmada bulunmaktadır. LDH'nin beş izoenzimi bulunmaktadır. LDH-1 ve LDH-2 izoenzimleri sistemik dolaşımdaki düzeyi miyokard iskemisinde artar. Normal şartlarda, serumda LDH-2, LDH-1'den daha fazla miktarda bulunur. AKS'da LDH-1, LDH-2'den daha fazla yükselir (88,89).

### **Aspartat Aminotransferaz (AST)**

AKS haricinde AST yüksekliğine neden olan birçok durum vardır. Karaciğer parankim hastalıkları, kas hastalıkları, konjestif kalp yetmezliği, miyokardit, perikardit, pankreatit, pulmoner emboli, aort diseksiyonu gibi hastalıklarda da arttığı ve miyokarda spesifik olmadığı için artık tanıda kullanılmamaktadır.

### **Kreatin Kinaz ve İzoenzimleri**

Kreatin kinaz (CK) iki monomerdan oluşan bir dimerdir. Monomerler üç farklı şekilde birbirlerine bağlanarak elektroforetik yöntemle tanımlanan üç izoenzimi oluşturur. Bu izoenzimler CK-BB (CK-1), CK-MB (CK-2), CK-MM (CK-3)'dir. CK-BB beyin, prostat, uterus, gastrointestinal sistem, plasente, akciğer, mesane ve tiroid bezinde bulunur. CK-MB miyokarda ve %3 oranında iskelet kasında bulunur. CK-MM daha çok iskelet kasında ve miyokarda bulunur. CK-MB'nin miyokarda daha spesifik olduğu bildirilmiştir. CK-MB ölçümleri miyokard hasarı için spesifik olsa da iskelet kasında %3 oranında bulunması nedeniyle kas hastalıklarında ve travmada artar. İltihabi kas hastalıkları, kardiyopulmoner resüsitasyon, trombolitik tedavi, miyokardit, perikardit, ciddi egzersiz, peripartum dönemde, intramüsküler enjeksiyon gibi durumlarda da CK-MB seviyesinin artmış olduğu görülür. Renal klirensin azaldığı böbrek yetmezliğinde veya hipotiroidi durumunda sistemik dolaşımda CK-MB seviyesi yüksek saptanabilir (90,91,92,93).

### **Troponinler**

Kardiyak troponinler aktin ve miyozinin kalsiyuma bağlı etkileşimini düzenler. Üç tip kardiyak troponin vardır: Troponin I (cTnI), Troponin T (cTnT), Troponin C (cTnC). Kardiyak spesifik troponinler (cTnI ve cTnT) normal şartlarda sağlıklı kişilerin serumlarında bulunmadığından, serum düzeyindeki küçük yükselmeler bile anormal kabul edilir ve miyokard nekrozunu tespit etmeye imkan sağlar. Troponin C (cTnC)'nin, düz kasta bulunan troponin izoformu ile aynı yapıda

olması nedeniyle kardiyak spesifitesi yoktur. Kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda cTnT'nin yüksek tespit edilmesiyle yalancı pozitif sonuçlar görülebilir. Bu yüzden kardiyak spesifite en çok cTnI'da belirgindir (94).

Miyokarda diğer biyobelirteçlere göre yüksek düzeyde bulunmaları ve normal şartlarda sağlıklı kişilerdeki dolaşım düzeylerinin çok düşük olması nedeniyle klinik sensitiviteyi yüksektir. Ayrıca, miyokarda spesifik cTnT ve cTnI izoformlarının olması nedeniyle de spesifiteyi yüksektir (95).

Kardiyak troponinler miyositte hem sitoplazmada serbest olarak hem de kontraktil yapıya yapışık hâlde bulunurlar. Sitoplazmada bulunan kardiyak troponinler toplam troponinlerin %3-5'ini oluşturur. Bu yüzden miyokard hasarının erken döneminde sistemik dolaşıma geçen troponin miktarı azdır. Kontraktil yapıya yapışık hâlde olan troponinler hem daha fazla olduklarından hem de dolaşıma daha yavaş salındıklarından, miyokard nekrozu sonrasında troponin düzeyleri uzun süre yüksek kalır. Bu yüzden, AKS'un geç tanısında da iyi bir belirteçtir (96).

Şikâyetlerin başlangıcından sonra erken dönemde bakılan kardiyak belirteçler sistemik dolaşımda normal seviyede bulunabileceği için, şikâyetlerin başlangıcından sonraki 6-9. saatlerde serum seviyelerine tekrar bakılmalıdır (93).

Troponinler, AKS haricinde miyokardit, perikardit, kardiyomiyopatiler, konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, kronik böbrek yetmezliği, sepsis, rabdomiyoliz, amiloidoz, sarkoidoz, yanık, serebral infarktüs, kardiyoversiyon ve göğüs travması durumlarında da yükselir (97).

**Çizelge 2.7.** Troponin yüksekliği yapan AKS harici hastalıklar (97).

Pulmoner emboli	Kronik böbrek yetmezliği
Pulmoner hipertansiyon	Sepsis
Miyokardit	Serebrovasküler hastalıklar
Perikardit	Göğüs travması
Konjestif kalp yetmezliği	Rabdomiyoliz
Hipertrofik kardiyomiyopati	İlaç toksisitesi (Adriamisin, Trastuzumab, 5-Fluorouracil)
Kardiyoversiyon	Yanıklar (%30'dan fazla)
Aort diseksiyonu	Amiloidoz, Sarkoidoz
Taşiaritmi ve bradiaritmi	Hipotiroidi
Kalp cerrahisi	
Aort kapak hastalığı	

### **High Sensitive Troponin T (hsTnT)**

Son yıllarda Troponin T'nin yeni formülasyonu geliştirilmiştir. Bu yeni formülasyon ile öncekinden daha düşük konsantrasyonlarda bile ölçüm yapılabilmektedir. Böylece hsTnT'nin şikâyetlerin başlangıcından sonra üç saat içinde yükselmesi ve bunun tespit edilmesiyle AKS'un tanısal sensitivitesinin geliştiği görülmüştür (98,99). Şikâyetlerin başlangıcından ilk üç saat içinde acil servise gelen hastalarda AKS tanısı koymada %64-80 arasında tanısal doğruluğa sahiptir (100).

hsTnT, cTnT tarafından tespit edilemeyen konsantrasyon seviyelerini bile belirleyebilme ve kesin ölçüm yapabilme imkânı sağlaması nedeniyle acil servise başvuru esnasında NSTEMI tanısının konması veya ekarte edilmesine imkân sağlar (101,102). Bununla birlikte, hsTnT, koroner arter hastalığı, kronik kalp yetmezliği ve kronik böbrek yetmezliği olan hastalarda kardiyovasküler mortalitenin de tahmin edilmesine yardımcı olur (103,104).

**Çizelge 2.8.** AKS tanısında biyobelirteçler (105).

Biyobelirteç	Yükselmeye başlama zamanı	Zirve zamanı	Normale dönme zamanı
Miyoglobin	1-4 saat	6 saat	24 saat
LDH	10 saat	24-48 saat	10 gün
CK-MB	3-12 saat	24 saat	48-72 saat
Troponin I	6-12 saat	24 saat	5-10 gün
Troponin T	3-12 saat	12-48 saat	5-14 gün

### **Yeni Biyobelirteçler**

AKS'da riskintayin edilmesi ve AKS tanısının konması için birçok yeni biyobelirteç test edilmiştir (106). Miyeloperoksidaz, lipoprotein ilişkili fofolipaz A2, histamin, triptaz, kimaz, glikojen fosforilaz izoenzim BB (GP-BB), fosfogliserik asit mutaz izoenzim MB, S100, anneksin V, plasental büyüme faktörü, iskemi modifiye albümin bunlardan birkaçıdır (107).

Günümüzde geliştirilmiş tanı ve tedavi yöntemlerinin yanında, özellikle son yıllarda, AKS tanısı ile ilişkili olabileceği düşünülen bir diğer molekül miRNA'lardır (108, 109).

### **2.3. mikroRNA (miRNA)**

#### **2.3.1. Tarihçe**

İnsan genomu zarif ve şifreli bir bilgi deposudur. Yaklaşık üç milyar baz çifti, doğrudan veya dolaylı olarak hücrelerin, dokuların ve organların her bir formunun bütün moleküllerinin sentezi için gerekli bilgileri kodlar (110). İnsan genomunun sadece, protein kodlayan transkriplerden değil, aynı zamanda farklı büyüklükte ve çok sayıda proteine kodlanmayan RNA (non-protein-coding RNA, ncRNA) olarak adlandırılan yapılardan oluştuğu bugün açıkça bilinmektedir. İnsan genomunun yaklaşık %97'si kodlanmayan DNA'dan oluşmaktadır. RNA'ya dönüştükten sonra proteine çevrilmeyen bu grubun önemli işlevlerinin olduğu gösterilmiştir. ncRNA'lar, küçük (<400 nükleotid) ve büyük (>400 nükleotid) olmak üzere iki



gruba ayrılır. mikroRNA'lar, küçük ncRNA'lar içinde sınıflandırılır (111,112). Yakın zamana kadar, genomun protein kodlanmayan kısmının çok az önemli olduğu düşünülmekteydi, küçük ncRNA'ların keşfi ile bu düşünce ortadan kalkmış oldu. ncRNA'ların hücrel savunmada, gelişimsel süreçlerde, DNA replikasyonunda, transkripsiyonunda ve post-transkripsiyon basamaklarında görev aldıkları ve bazı kanser türleri, nörodejeneratif hastalıklar, immün yetmezik hastalıkları ve kardiyovasküler hastalıklar ile ilişkili oldukları gösterilmiştir.

Petunya çiçeği üzerinde yaptıkları genetik transformasyon çalışmalarıyla Napoli ve Stutje'nin fark ettikleri, fakat Jergensen ve arkadaşlarının yıllar sonra tanımladıkları "gen sessizleştirilmesi", miRNA için atılan en büyük adımdır. Çalışmalar esnasında, aktarılan transgenin sadece kendisini değil, ayrıca endojenik genin ekspresyonunu da etkilediği görülmüştür. Böylece, hem transgenik hem de endojenik mRNA'nın kaybını tanımlamak için co-supresyon terimi kullanılmıştır (113,114). Küçük ncRNA'ların keşfedilmesi, RNA interferans (RNAi), co-supresyon, post-transkripsiyonel düzenleme gibi terimlerin ortaya çıkmasını sağlamıştır (115).

İlk miRNA, Victor Ambros laboratuvarlarında, bir yuvarlak toprak solucanı olan *Caenorhabditis elegans* 'ın genetik içeriğini tarayan Lee ve arkadaşları tarafından 1993 yılında keşfedilmiştir. Lee ve arkadaşları, *C. elegans*'ı genetik içeriği bakımından taramışlar ve larva gelişiminin zamanlamasını kontrol ettiği düşünülen lin-4 olarak adlandırdıkları genin, 22 nükleotid uzunluğunda olan ve herhangi bir protein kodlamayan küçük bir RNA transkribe ettiğini bildirmişlerdir. Nematodun yapısal özelliği olduğu sanılan yaşam döngüsünün ilerlemesini kontrol ettiği düşünülen lin-4 keşfedilen ilk miRNA'dır (116,117,118). Reinhart ve arkadaşları, 2000 yılında yaptıkları bir çalışmada ise *C. elegans*'ta canlılığın gelişim zamanlamasını düzenleyen yine 22 nükleotid uzunluğunda olan ve let-7 ismini verdikleri, başka bir miRNA'nın varlığını tespit etmişlerdir. Let-7'nin önemli biyolojik fonksiyonları olması nedeniyle korunduğu da gösterilmiştir. İlk keşfedilen bu miRNA'lar, küçük, geçici RNA'lar olarak tanımlanmıştır. Sonrasında lin-4 ve let-7'ye benzeyen pek çok küçük geçici RNA molekülü bütün çok hücreli organizmalarda keşfedilmiştir ve miRNA olarak adlandırılmaları 2001 yılında gerçekleşmiştir (117,119).

### 2.3.2. Tanım

mikroRNA'lar, yaklaşık 18-24 nükleotid uzunluğunda, protein kodlamayan, tek sarmallı RNA'lardır. Mikro RNA'lar, genom üzerinde bulunan, yüksek seviyede korunan, genomun protein kodlamayan bölgelerdeki ve protein kodlayan intron veya ekzon bölgelerindeki RNA genlerinde transkripsiyonu yapılan, ama proteine translasyonu gerçekleşmeyen fonksiyonel RNA molekülleridir (120).

RNA interferans (RNAi), gen ekspresyonlarının RNA üzerinden düzenlenmesidir. miRNA'lar etkilerini RNA interferans üzerinden gerçekleştirir. 334097-161 Post-transkripsiyonel gen susturumu, mRNA molekülünün diziye özgü yıkıma uğraması ya da translasyonun inhibe edilmesiyle oluşur. Bu esnada, mRNA'nın köken aldığı genin transkripsiyonunda bir değişiklik olmaz. Sentezlenmiş olan mRNA'ya kodlanmayan ve küçük bir RNA'nın bağlanması ile protein ifadesi baskılanır. RNA interferans (RNAi) denilen bu olay tüm ökaryotlarda gözlenir (121,122).

Öncü miRNA'lar 500-3000 nükleotidden oluşan uzun RNA'lardır. RNA polimeraz II enzimi tarafından üretilen öncü miRNA'lar, evvelâ kısa miRNA dublekslerine sonra da tek sarmallı olgun miRNA'ya dönüştürülür. Olgun miRNA'lar hedef genlerin ekspresyonunu azaltarak protein sentezinin düzenlenmesinde görevlidir. miRNA'lar, kendi nükleotid dizilerine karşılık gelen hedef genleri tanıma özelliğine sahiptir. Böylece mRNA'ya bağlanır ve protein translasyonunun inhibisyonuna veya mRNA'nın yıkımına neden olur (120,123). Böylelikle miRNA'ların, hedef mRNA'lara bağlanarak insan genlerinin %30-90'ının ekspresyonunu düzenlediği düşünülmektedir (124).

### 2.3.3. miRNA'ların Adlandırılması ve Sınıflandırılması

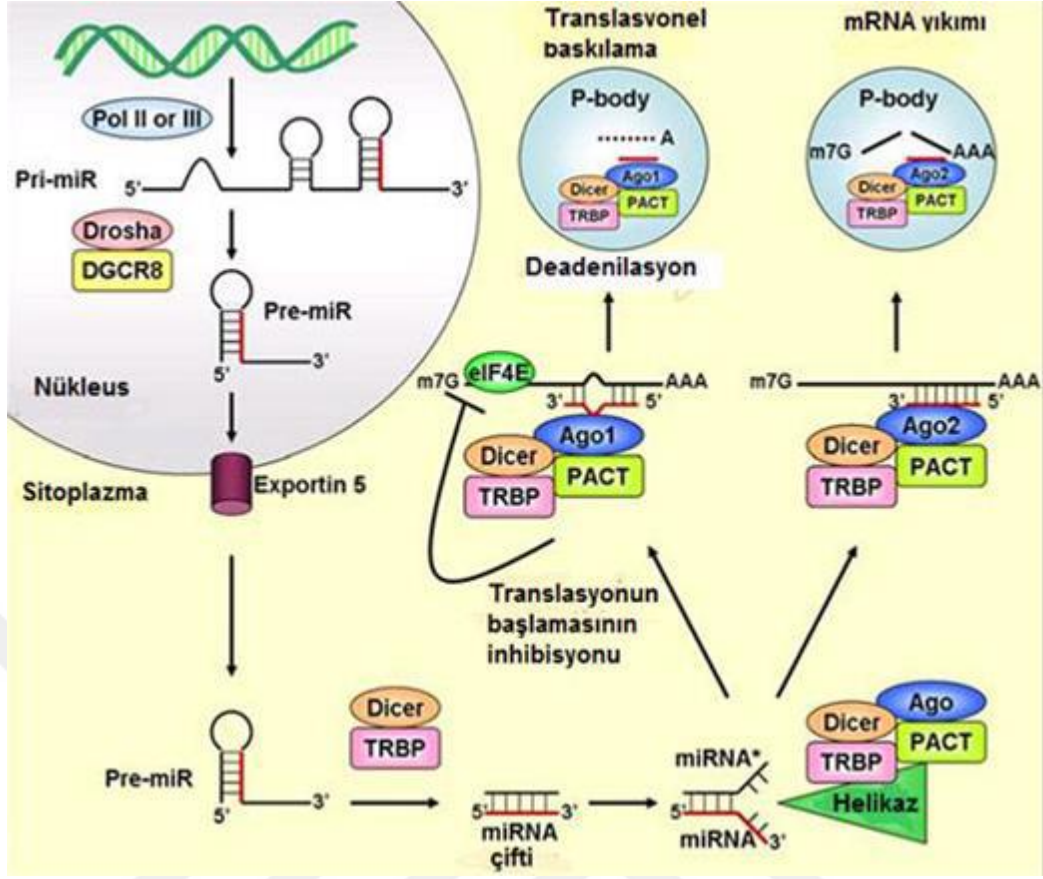
miRNA'ların adlandırılmasında "mir" ön ekinden önce ilgili türe ait kısaltma ve "mir" ön ekinden sonra sayısal bir kodlama bulunmaktadır. Büyük harfle yazılmayan "mir" pre-miRNA hâlini, büyük harfle yazılan "miR" olgun miRNA hâlini temsil eder. Yaklaşık eş dizilere sahip miRNA'ları adlandırmak için son ek

kullanılır. Örneğin, miR-133a ile miR-133b dizisi birbirine benzediği için a ve b son eki kullanılmıştır. Türlerin kökenine göre hsa-miR-208 (hsa: Homo sapiens) şeklinde üç harfli ön ekle adlandırılır. İki olgun miRNA, aynı pre-miRNA'nın karşılıklı dizilerinden köken alıyorsa ilgili dizinin ucuna göre -3p veya -5p son ekini alır (125,126).

#### **2.3.4. miRNA'ların Biyogenezi ve Fonksiyonu**

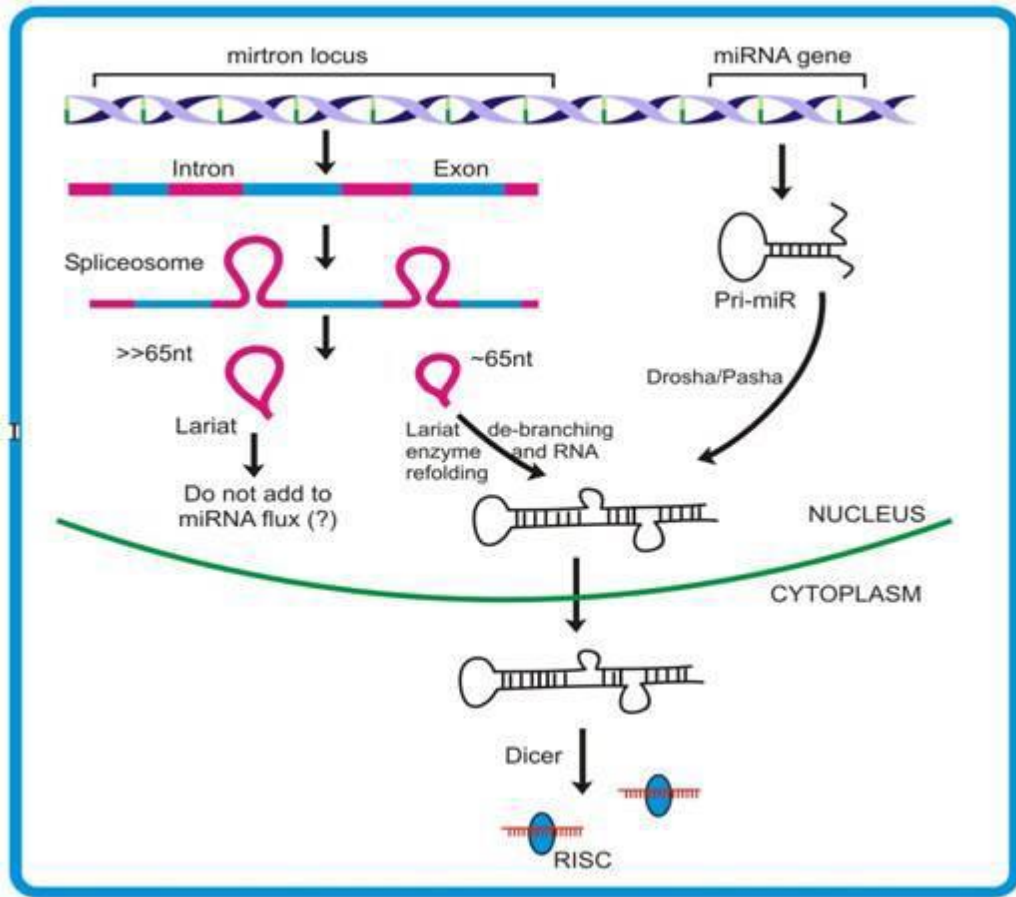
miRNA'lar birbirini izleyen üç işlem sonrasında meydana gelir. İlk işlemde miRNA genlerinden primer miRNA (pri-miRNA)'ların transkripsiyonu gerçekleşir. İkinci işlemde pri-miRNA'lar nükleus içinde prekürsör miRNA (pre-miRNA)'lara dönüştürülür. Üçüncü işlemde ise olgun miRNA'ların sitoplazma içinde oluşumu gerçekleşir (127).

mikroRNA'lar primer transkript (pri-miRNA) olarak RNA polimeraz II enzimi tarafından DNA'dan sentezlenir. pri-miRNA, 500-300 baz çiftinden olan, 5' ucunda guaninden zengin başlık "cap" ve 3' ucunda ise "poli A" kuyruğuna sahip, sap-ilmik yapısındadır. Saç tokasına benzerliği nedeniyle "hairpin" adı da verilmektedir. Nükleusta pri-miRNA, RNAaz III enzim ailesinden bir endonükleaz olan Drosha ve kofaktörü Pasha (DiGeorge Sendromu Kritik Bölge Protein 8; DGCR8) ile yaklaşık olarak 70 nükleotid uzunluğundaki pre-miRNA'ya dönüştürülür. Drosha ile çift iplikli RNA bağlayıcı bir protein olan Pasha'nın oluşturduğu bu komplekse mikroişlemci kompleks (microprocessor complex) adı verilir.



Şekil 2.8. mikroRNA biyogenezini (128).

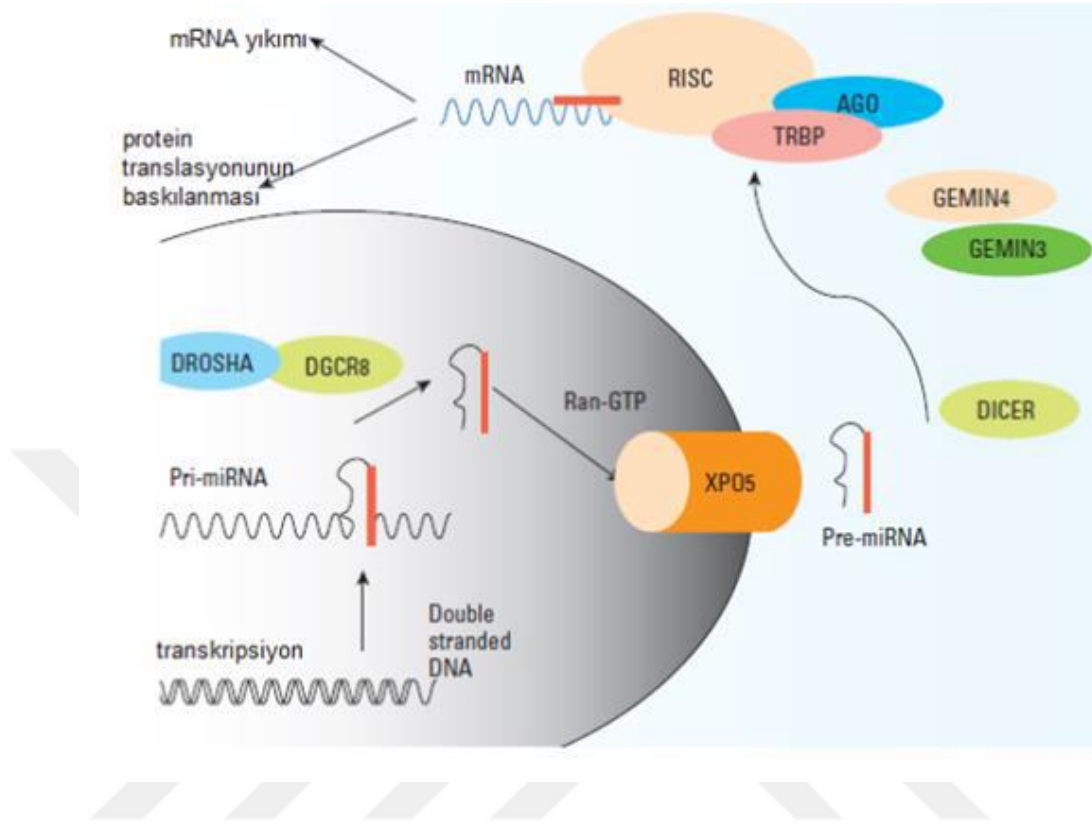
Bu ana mekanizma dışında bazı miRNA'lar, mirtron denilen çok kısa intronlardan da sentezlenir. Bu miRNA'lar, Drosha işlemini, pre-miRNA şeklinde birbirine eklenen intronları uzatarak atlar (129).



Şekil 2.9. mikroRNA'ların mirtron lokuslarından biyogenezini (130).

pre-miRNA, bir nükleer taşıma reseptörü olan Exportin 5 ve nükleer bir protein olan RAN-GTP'ye bağımlı şekilde nükleustan sitoplazmaya taşınır. pre-miRNA'lar, sitoplazmada, RNAaz III enzim ailesinden bir endonükleaz olan Dicer ile TAR RNA bağlayan proteinle (trans-aktivator RNA binding protein; TRBP) veya polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) aktive eden proteinle (PACT) etkileşimde bulunularak 18-24 nükleotid uzunluğunda çift zincirli miRNA (miRNA dubleksine) çevrilir. Dicer, eş zamanlı olarak, RNA ile tetiklenmiş susturma kompleksi (RNA-induced silencing complex; RISC) oluşumunu başlatır. Dicer, pre-miRNA'nın sapılmek kısmını kestikten sonra, miRNA dubleksinden sadece biri RISC kompleksine dâhil olur. Bunu belirleyen RISC kompleksinin içinde yer alan bir RNAaz olan Argonaute'tur. Argonaute'un etkisiyle iki iplikten 5' ucu daha kararlı olanı seçilip komplekse dâhil edilir. Bu iplik, kılavuz iplik (guide strand) olarak adlandırılırken diğer iplik de anti-kılavuz iplik veya yolcu iplik olarak adlandırılır. Yolcu iplik RISC kompleksi tarafından sindirilir. miRNA'lar, aktif RISC kompleksine dâhil olduktan

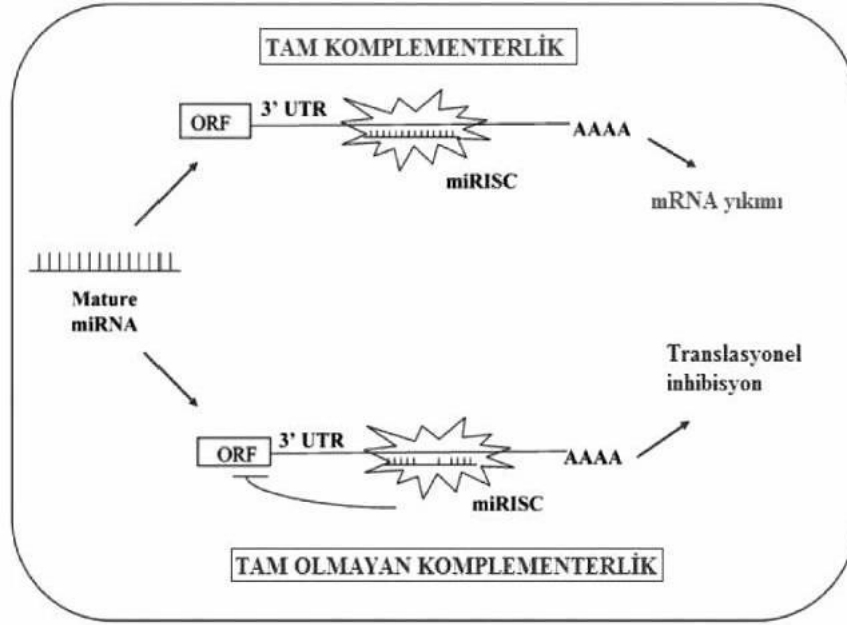
sonra ya protein translasyonunun inhibisyonuna ya da Argonaute proteinleri yardımıyla mRNA'nın yıkımına sebep olur.



Şekil 2.10. mikroRNA'ların fonksiyonu (131).

mikroRNA, hedef mRNA'nın 3' ucundaki translasyona uğramayan bölgeye (untranslated region; UTR) ya da hedef mRNA'nın açık okuma çerçevesi (open reading frame; ORF) bölgesine bağlanır. Bağlanma bölgesi, miRNA kompleksinin mRNA'ya nasıl komplementer olduğuna ve bağlanma bölgelerinin serbest enerji durumuna bağlı olarak değişkenlik gösterir. mRNA'nın 3' UTR bölgesine bağlanma kusurlu, tam olmayan, eksik komplementerlik gösterir ve translasyon baskılanır. mRNA'nın ORF bölgesine bağlanma ise kusursuz, tam, eksik olmayan komplementerliği gösterir ve Argonaute tarafından mRNA'nın yıkımı gerçekleştirilir.

miRNA'lar, hedef mRNA'lara bağlanarak hücredeki proteinlerin üretimini düzenler. Her bir miRNA'nın birden fazla mRNA'nın ekspresyonunu düzenlediği ve her bir mRNA'nın birden fazla miRNA tarafından hedeflenebildiği gösterilmiştir (132). Periferik kandan izole edilebilirliğinin olması ve oldukça dayanıklı ve

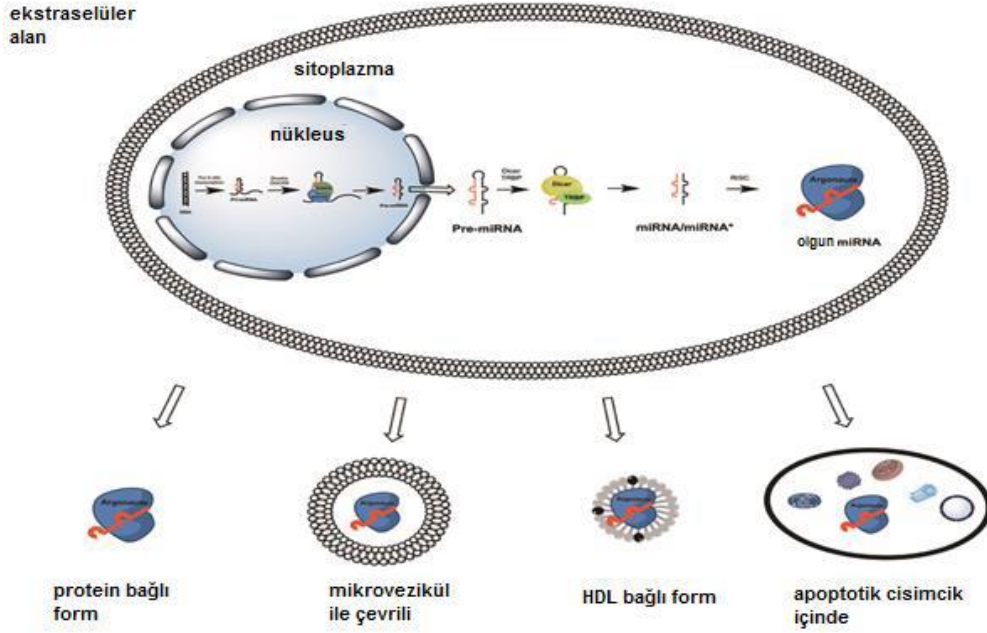


Şekil 2.11. mikroRNA'nın hedef mRNA'ya bağlanması (133).

stabil bir yapıya sahip olmalarının daha net anlaşılması ile birlikte miRNA'lar, hastalıkların tanısında, prognozunda ve tedavi aşamalarındaki faydaları nedeniyle daha ayrıntılı araştırılmaya başlanmıştır (134).

### 2.3.5. miRNA'ların Hücre Dışına Salınması

Sitoplazmada sentezlenen miRNA'lar başlıca dört mekanizma ile hücre dışına salınır. Argonaute2 gibi RNA bağlayıcı proteinlere bağlanarak, mikrovezikül ile çevrili bir hâlde, HDL'ye bağlı bir hâlde ve apoptotik cisimcikler içinde hücre dışına salınır.

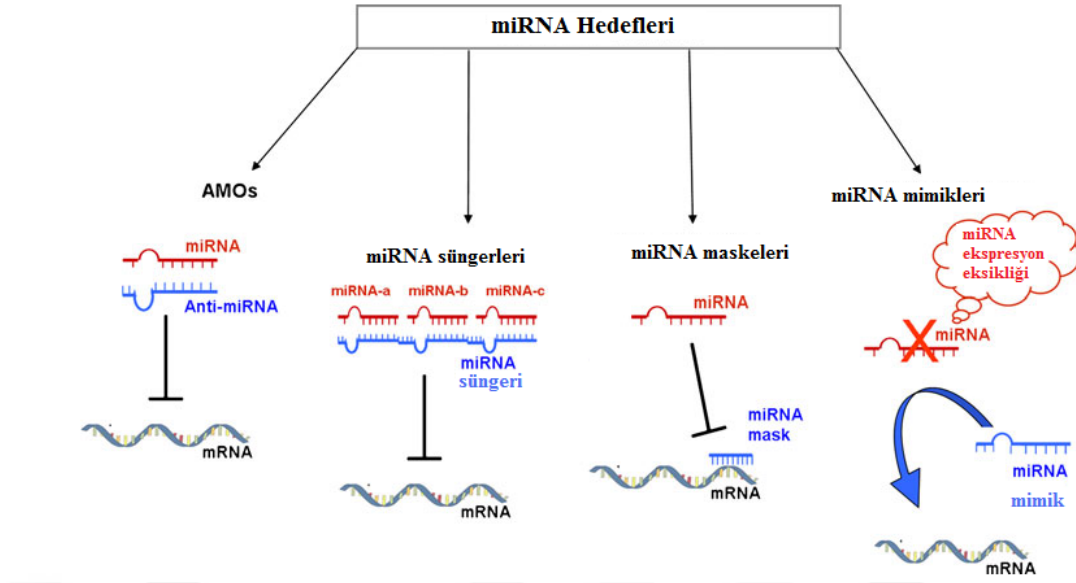


Şekil 2.12. mikroRNA'ların hücre dışına salınması (135).

### 2.3.6. miRNA ile Tedavi

Mutasyon, delesyon ve amplifikasyonlar sonucunda miRNA'ların ekspresyon düzeyinde oluşan bozukluklar neticesinde ilişkili oldukları proteinlerin biyosentezinin düzenlenmesi değişir. Böylece proteinlerin vücutta sahip oldukları kritik işlevlerin sonucu olarak kanser, kardiyovasküler hastalıklar, nörodejeneratif hastalıklar, musküler bozukluklar ve immün yetmezlikle alakalı hastalıklar ortaya çıkmaktadır. Keşfedildiği zamandan beri (1993-2017) devam eden araştırmaların neticesinde miRNA temelli tedaviler geliştirilmeye çalışılmıştır. Antogomirler ve miRNA taklit edici teknikler olarak iki yaklaşım vardır (136).





Şekil 2.13. mikroRNA ile tedavi teknikleri (136).

### 2.3.6.1 Antogomirler (Anti-miR, Blok-miR, miRNA antagonistleri)

Antogomirler kimyasal olarak üretilmiş yeni bir oligonükleotid grubudur ve miRNA'ların fonksiyonunu baskılamak amacıyla kullanılır. Antagomirler, spesifik miRNA'ya kusursuz bir şekilde tamamlayıcı özelliği olan sentetik RNA molekülleridir. Böylece miRNA'ları veya miRNA'nın hedefi olan mRNA'ları etkisizleştirirler. Anti-miR oligonükleotidleri (AMOs), miRNA süngerleri ve miRNA maskeleri şeklinde tekniklerdir.

#### Anti-miR Oligonükleotid (AMO) Teknikleri

Anti-miR oligonükleotidler (AMOs) hedef miRNA'ları kusursuz bir şekilde tamamlayıcı özellikte olan yapay oligonükleotidler olup hedef miRNA'ların etkilerini ortadan kaldırmaktadır (137,138). Bu şekilde miRNA'lara özgül ve güçlü bir inhibisyon sağlar. AMO'lar hücre içine girebilmek için kolesterol kalıntılarına bağlandığında "antagomir" olarak adlandırılır. Antagomirlerin istenmeyen miRNA'lara bağlanıp fare kalbinde in-vivo miRNA ekspresyonunu inhibe etme yeteneğinin olduğu bir çalışmada gösterilmiştir. AMO, potansiyel tedavi ajanı olarak kullanımı yönünde umut vadetmektedir (139).

### **miRNA Sünger Tekniđi**

Bu teknik, Elbert ve arkadaşları tarafından bulunmuştur ve yenilikçi anti-miRNA yaklaşımına sahiptir. Bu yaklaşımda, ilgilenilen miRNA ailesinin kökü için birçok sıralanmış bağlanma bölgesi içeren tek tür RNA parçaları üretilerek, ilgilenilen miRNA ailesinin tüm üyelerinin etkilenmesi hedeflenmektedir. Bu yöntemin avantajı, miRNA ve hedefi arasındaki ilişkinin kök ve tohum bölgesindeki (miRNA'nın 2-8. pozisyonundaki) baz çiftleşmesine bağlı olmasıdır. Özel miRNA aile kökü için bağlanma bölgeleri tohum bölgesinde uygun komplementer baz eşleşmesi yaparken, 9-12. pozisyonlarında RNA fonksiyon bozucu tip kesimi ve sünger RNA'nın parçalanmasını engellemek için bulging yapar. Bu özel sünger miRNA'ları kodlayan vektörlerin kültür hücrelerine transfekte edildiğinde AMO'lar gibi güçlü bir şekilde miRNA hedeflerini inhibe ettiği yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Tek bir miRNA dizisi yerine tüm miRNA ailesinin sahip olduğu dizileri inhibe edebilmesi AMO'lara olan üstünlüğüdür (140).

### **miRNA-maskeleme Anti-sens Oligonükleotid Teknikleri (miR-mask ODN)**

miR-mask, hedef mRNA'nın 3' UTR bölgesi içindeki ilgilenilen endojen miRNA'ların bağlanma bölgesine tamamen anti-sens olacak şekilde tasarlanmıştır. Hücre içine verilmesi sonrasında miR-mask, endojen miRNA'dan daha yüksek bir afinite ile hedef mRNA ile dubleks yapı oluşturur. miR-mask, endojen miRNA'nın bağlanma bölgesine girişini bloke ederek miRNA'nın oluşturacağı inhibe edici etkileri ortadan kaldırır. İlk olarak, kardiyak pacemaker kanallarını kodlayan HCN2 ve HCN4 genleri üzerinde çalışılan bu teknik ile miR-mask, miR-1 ve miR-133'ün inhibe edici etkisini ortadan kaldırmış ve pacemaker kanallarının artmış protein ekspresyonu ve artmış pacemaker kanal aktivitesi gösterilmiştir. Bu tekniğin de avantajı özgül miRNA bozucu strateji sağlamasıdır (140,141).

### **2.3.6.2. miRNA Taklit Edici Teknikler (miR-mimic)**

Hedef mRNA'nın kendine özgü dizilerine bağlanabilen sentetik nükleik asitler geliştirilmiştir. Bunlar, miRNA'ların yaptığı post-transkripsiyonel düzenleme fonksiyonlarını yapabilmektedir. İlk olarak, kardiyak pacemaker kanallarını kodlayan HCN2 ve HCN4 genleri üzerinde çalışılan bu teknik ile HCN2 ve HCN4 genlerinin 3' UTR bölgesinin dizi uzantısına komplementer, 22 nükleotidlik miR-mimic

tasarlanmıştır. Bu miR-mimic ile HCN kanal proteinlerinin inhibisyonu sağlanarak pacemaker aktivitesini ve kalp hızını baskıladıkları gösterilmiştir (141).

Bu çalışmada, AKS olan hastalarda yapılan daha önceki araştırmalar incelenerek ekspresyon değişimi olan miRNA'lar belirlendi. hsa-miR-1-3p, hsa-miR-133a-3p, hsa-miR-133b, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-208b-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-134-5p, hsa-miR-30a-5p, hsa-miR-126-3p, hsa-miR-499a-5p ekspresyon düzeylerinin, acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda potansiyel ölümcül neden olan AKS'nin bir göstergesi olup olmayacağı araştırıldı. Hastalardan alınan plazma numûnelerinde, belirlenen miRNA'ların yüksek kapasiteli real-time PCR yöntemiyle ekspresyon düzeyleri tespit edildi.



### 3. GEREÇ VE YÖNTEM

#### 3.1. Çalışmanın Tasarımı

Çalışmaya 1 Haziran 2016 – 31 Nisan 2017 tarihleri arasında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran, çalışma için belirlenen uygun kriterleri taşıyan 50 hasta (Hasta grubu, Erkek: 28, Kadın: 22) ve yine çalışma için uygun kriterleri taşıyan, yaş ve cinsiyet açısından hasta grubu ile benzer olması beklenen 19 kişi (Kontrol grubu, Erkek: 10, Kadın: 9) dâhil edilmiştir.

Bu çalışma için, Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Dekanlığı Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmalar Etik Kurulu'nun 18 Mayıs 2016 tarih ve 2016/148 sayılı kararı ile etik kurul onayı alındı.

Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran ve bu şikâyetinin başlangıcından itibaren en fazla 48 saat geçmiş, 18 yaşından büyük hastalar çalışmaya dâhil edildi. Göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran hastalar acil tıp asistanı veya uzmanı tarafından değerlendirilerek demografik verileri, şikâyeti, özgeçmişi, vital bulguları, fizik muayene bulguları çalışma formuna kaydedildi.

On sekiz yaşından küçük hastalar, gebeler, emziren hastalar, aktif malignitesi olan hastalar, travmaya bağlı göğüs ağrısı nedeni ile başvuran hastalar, kostokondrit fibromiyalji gibi toraks duvar patolojilerine bağlı göğüs ağrısı nedeni ile başvuran hastalar, özefageal reflü, spazm gibi özefagus patolojilerine bağlı göğüs ağrısı olan hastalar, bilinci kapalı veya acil servise kardiyo-pulmoner arrest olarak getirilen hastalar ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışmaya dâhil edilmedi.

Çalışmanın kontrol grubuna herhangi bir şikâyeti olmayan, fizik muayenede patolojik bulgu saptanmayan 18 yaşından büyük sağlıklı gönüllüler dâhil edildi.

Çalışmaya dâhil edilmeden önce tüm hastalara ve kontrol grubuna çalışma hakkında bilgi verilerek, hastalardan ve kontrol grubundan bilgilendirilmiş gönüllü onam formu alındı.

### 3.2. Kan Örneklerinin miRNA Analizi İçin Toplanması ve Çalışılması

Hasta grubundaki ve kontrol grubundaki kişilerden miRNA analizi için %7,5 EDTA'lı tüplere 5 ml kan numunesi alındı. Alınan kan numuneleri, plazma elde etmek için hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırıldı.

İşlemlerde ortak kullanılan sarf malzemeler:

- Pipet ucu 1-10 µl (Katalog No: DFL10, Gilson)
- Pipet ucu 2-30 µl (Katalog No: DF30, Gilson)
- Pipet ucu 10-100 µl (Katalog No: DF100, Gilson)
- Pipet ucu 20-200 µl (Katalog No: DF200, Gilson)
- Pipet ucu 100-1000 µl (Katalog No: DF1000, Gilson)
- 0.2 ml Thermo-Strip (8'li strip tüp, Thermo Scientific, UK)
- 2 ml'lik mikrosantrifüj tüpü (DNaz, RNaz free)
- 96 Well PCR Plate (Katalog No: 1402-9400, USA Scientific)
- PCR Plate Film (Katalog No: 2921-7800, USA Scientific)

İşlemlerde ortak kullanılan cihazlar:

- 8 kanallı pipet 1-20 µl (Gilson)
- 8 kanallı pipet 20-200 µl (Gilson)
- Pipet 2-20 µl (Gilson)
- Pipet 10-100 µl (Gilson)
- Pipet 20-200 µl (Gilson)
- Pipet 100-1000 µl (Gilson)
- Santrifüj (Nüve NF 800, Nüve Sanayi Malzemeleri İmalat ve Ticaret AŞ, Ankara, Türkiye)
- Santrifüj (Sigma 1-15 Microfuge, Sigma Laborzentrifugen GmbH, Postfach 1713, Germany)

- Santrifüj (Sigma 1-14 Microfuge, SN: 141318, Sigma Laborzentrifugen GmbH, Postfach 1713, Germany)
- Derin dondurucu (-80° C, Lab -85° C, Elcold)
- Derin dondurucu (-20° C, Uğur Soğutma Makinaları San. ve Tic. A.Ş.)
- Buzdolabı (+ 4° C, Electrolux)
- Plate Karıştırıcısı (PKT Smart Mixer, Multi Shaker, JSH-03, SN: JMC-JSH03-1005, PhileKorea, Korea )
- Plate santrifüjü (PKT Mini Multi-well plate centrifuge, JCW48, SN: PKT-JCW48-1057, PhileKorea, Korea )
- Termal Cycler (Gene-Pro Thermal Cycler, B384G, SN: BYQ606002E-060, Korea)

### **3.3. mikroRNA Analizi**

#### **3.3.1 Kan Örneklerinden miRNA Analizi İçin Plazma Elde Edilmesi**

Hasta grubundaki ve kontrol grubundaki kişilerden % 7,5 EDTA'lı tüplere alınan 5 ml'lik kan numuneleri, hemoliz edilmeden, yavaşça alt-üst edilerek karıştırıldı ve oda sıcaklığında hızlı bir şekilde laboratuvara ulaştırıldı. Laboratuvara gelen tam kan örneklerinden aşağıdaki protokol takip edilerek plazmaları elde edildi.

1. Tüpler 2000 g'de 15 dakika santrifüj edildi.
2. Santrifüj işlemi sonunda tüpler dikkatlice santrifüjden çıkartıldı.
3. Plazmanın en üst kısmından 1000 µl olacak şekilde plazma toplandı.
4. Toplanan 1000 µl lik plazma 2000 g'de 5 dakika santrifüj edildi ve plazmanın en üst kısmından alttaki süpernatana dokunmadan pipet ile (DNase, RNase free, filtreli pipet uçları kullanılarak) 200 µl temiz bir mikrosantrifüj tüpüne konuldu. Mikrosantrifüj tüpleri hastaya ait barkod etiketi ile etiketlendi.
5. Bu şekilde ayrılan plazma örnekleri -80°C'de derin dondurucuda saklandı.

#### **3.3.2. miRNA İzolasyonu**

Göğüs ağrısı şikâyetiyle acil servise başvuran ve belirlemiş olduğumuz çalışma kriterlerine uyan hasta grubundaki ve kontrol grubundaki kişilerin plazmalarından, miRNA içeren total RNA izolasyonları gerçekleştirildi. Elde edilen RNA'ların miktar ve saflık oranları belirlendikten sonra Complementary DNA (cDNA)'ları sentezlendi. Hedef miRNA primerleri ve plazmalardan elde edilen cDNA'lar ile Fluidigm cihazında yüksek kapasiteli real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) deneyleri yapıldı.

### **3.3.3. miRNA İçeren Total RNA İzolasyonu**

miRNA'lar, plazmadan miRNA izolasyon kiti (Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany) kullanılarak izole edildi. Bu işlem sırasında aşağıdaki deney basamakları takip edildi.

1. Plazma örnekleri en az 5 kez yavaşça alt-üst edilerek karıştırıldı ve 150 µl'lik kısım temiz bir mikrosantrifüj tüpüne (DNase, RNase free) alındı.
2. Örnekler üzerine 312 µl Binding Buffer ve 200 µl Binding Enhancer eklendi ve karıştırıldı.
3. Karıştırılan örnekler filtreli tüp + toplama kabına aktarıldı. 13000 g'de 1 dakika sanrifüj edildi ve toplama kapları atıldı.
4. Temiz toplama kaplarına alınan filtreli tüplere 500 µl Wash Buffer eklendi. 13000 g'de 30 saniye sanrifüj edildi ve toplama kapları atıldı.
5. Temiz toplama kaplarına alınan filtreli tüplere 300 µl Wash Buffer eklendi. 13000 g'de önce 30 saniye sonra 1 dakika sanrifüj edildi ve toplama kapları atıldı.
6. Filtreli tüpler temiz bir mikrosantrifüj tüpüne (DNase, RNase free) alındı ve 50 µl Elution Buffer eklendi. Oda sıcaklığında 1 dakika inkübe edilen örnekler 13000 g'de 1 dakika sanrifüj edildi.
7. Elde edilen total RNA -80°C'de derin dondurucuda saklandı.

### **3.3.4. Complementary DNA (cDNA) Sentezi**

Elde edilen miRNA içeren total RNA'lardan complementary DNA (cDNA) sentezi için miScript II RT Kit (Qiagen) kullanıldı. Bu amaçla, Çizelge 3.1.'deki

karışım hazırlanarak 69 plazmadan elde edilen miRNA içeren total RNA'lar üzerine polypropylen tüpler (RNase, DNase free) içerisinde eşit miktarda pipetlendi.

**Çizelge 3.1.** cDNA sentezinde kullanılan reaksiyon hacim.

5X miScript Hispec Buffer	168µl
10X miScript Nucleics Mix	84 µl
miScript Reverse Transcriptase Mix	84 µl
DNase, RNase free water	84 µl
Toplam	420µl

Bu karışım bir 8'li strip tüpün tüm kuyularına 51'er µl olarak transfer edildi. Buradan 8 kanallı pipet yardımı ile 3,5'er µl alınarak temiz bir 96'lık Plate'in tüm kuyularına pipetlendi.

Plazmalardan elde edilen miRNA içeren total RNA örnekleri de her kuyuya, yukarıda transferi yapılan karışımların üzerine 3,5'er µl olmak üzere pipetlendi. Plate film ile kaplandı ve plate karıştırıcıda 2000 rpm'de 3 dakika karıştırıldı. Vorteks ile 2 saniye karıştırıldı. 4-5 saniye ara verildi. Bir kez daha vorteks ile 2 saniye karıştırıldı. Plate santrifüjde 1 dakika santrifüj edildi. Plate, Thermal Cyclers'a konularak aşağıdaki program çalıştırıldı.

37°C 60 dakika  
95°C 5 dakika  
4°C ∞

Thermal programın sonunda plate'in oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Plate santrifüjde 1 dakika santrifüj edildi. Bir plate taşıyıcı üzerine konularak film açıldı. Bir rezervuara 5 µl kadar DNase, RNase free su konuldu. Plate'in her kuyusuna 28 µl bu sudan eklendi. Yeni bir film ile plate kaplandı. Plate karıştırıcıda 2000 rpm'de 3 dakika karıştırıldı. Vorteks ile 2 saniye karıştırıldı. 4-5 saniye ara verildi. Bir kez daha vorteks ile 2 saniye karıştırıldı. Plate santrifüjde 1 dakika santrifüj edildi.



### 3.3.5. cDNA Örneklerinin Preamplifikasyon Basamağı

Preamplifikasyon basamağında miScript Microfluidics PreAMP (Qiagen) kiti kullanıldı. cDNA örneklerinin preamplifikasyon aşaması için Çizelge 3.2.'de bulunan bileşenleri içeren karışım hazırlandı.

**Çizelge 3.2.** cDNA örneklerinin preamplifikasyon sentezinde kullanılan reaksiyon hacim.

5X miScript PreAmp Buffer	230 µl
HotStartTaq DNA Polymerase (2U/µl)	92 µl
miScript PreAmp Primer Mix	230 µl
miScript PreAmp Universal Primer	46 µl
DNase, RNase free water	322 µl
Toplam	920 µl

Bu karışım bir 8'li strip tüpün tüm kuyularına 113'er µl olarak transfer edildi. Buradan 8 kanallı pipet yardımı ile 8'er µl alınarak temiz bir 96'lık plate'in tüm kuyularına pipetlendi.

Bir önceki aşamada sulandırılmış olan cDNA örneklerinden her kuyuya 2'şer µl olmak üzere pipetlendi. Plate, film ile kaplandı. Plate karıştırıcıda 2000 rpm'de 3 dakika karıştırıldı. Vortex ile 2 saniye karıştırıldı. Plate santrifüjde 1 dakika santrifüj edildi. Plate, Thermal Cycler'a konularak aşağıdaki program çalıştırıldı.

95°C	15 dakika	} 12 döngü	Dentaürasyon
94°C	30 saniye		
60°C	3 dakika		
4°C	∞		

Thermal programın sonunda plate'in oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Plate santrifüjde 1 dakika santrifüj edildi. Exonuclease hemen gerçekleştirilmeyecekse -20°C de saklandı.

### 3.3.6. Exonuclease Aşaması

Bu süreçte Exonuclease I (New England Biolabs) kiti içerisindeki bileşenlerden oluşan aşağıdaki karışım hazırlanarak 8'li strip tüpün tüm kuyularına 30'ar µl olarak transfer edildi. Preamplifiye olan örnekler, temiz bir piko plate'e 5 µl olarak transfer edildi ve üzerlerine 8 kanallı pipet yardımı ile 2'şer µl exonuclease karışımı pipetlendi. Plate, film ile kaplandı. Plate karıştırıcıda 3000 rpm'de 3 dakika karıştırıldı.

**Çizelge 3.3.** Exonuclease aşamasında kullanılan reaksiyon hacim.

Exonuclease I Reaction Buffer	24 µl
Exonuclease I	48 µl
Nucleaz Free Water	168 µl
Toplam	240 µl

Ardından plate, santrifüjde 1 dakika santrifüj edilerek Thermal Cycler'da aşağıdaki exonuclease protokolü ile çalıştırıldı.

37°C 30 dakika

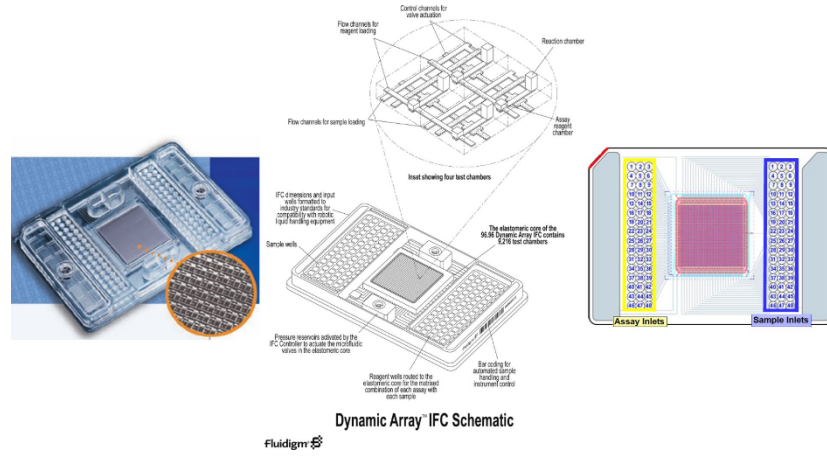
80°C 15 dakika

4°C ∞

Thermal programın sonunda plate'in oda sıcaklığına gelmesi beklendi. Plate santrifüjde 1 dakika santrifüj edildi. Her kuyuya 18'er µl DNase, RNasefree su eklendi. Yeni bir film ile plate kaplandı. Plate karıştırıcıda 3000 rpm'de 3 dakika karıştırıldı. Plate santrifüjde 1 dakika santrifüj edildi.

### 3.3.7. Yüksek Kapasiteli Real-time PCR Deneyleri

Yüksek kapasiteli real-time PCR deneyleri için Fluidigm BioMark Sistemi kullanıldı. Sistem BioMark, IFC cihazı ve dynamic array chiplerinden oluşmaktadır. Sistemde yer alan dynamic array chip'ler (Fluidigm Flex Six GE, Cat No: 100-6308) 69 örnek ve 11 primer için ayrı ayrı kuyulardan oluşmaktadır.



**Şekil 3.1.** Fludigm Dynamic Array Chip

Araştırmamızda kullandığımız dynamic array chip içerisinde akut koroner sendroma ait 10 adet spesifik mikroRNA primerleri ve 1 adet hedef gen ekspresyonlarının normalizasyonunu yapmak için aday house keeping gen primeri olmak üzere 11 adet primer ile çalışıldı.

**Çizelge 3.4.** Yüksek kapasiteli real-time PCR deneyinde çalışılan mikroRNA primerleri.

hsa-miR-1-3p	hsa-miR-21-5p
hsa-miR-133a-3p	hsa-miR-134-5p
hsa-miR-133b	hsa-miR-30a-5p
hsa-miR-146a-5p	hsa-miR-126-3p
hsa-miR-208b-3p	hsa-miR-499a-5p

Fludigm BioMark sistemini diğer real-time PCR deneylerinden farklı kılan özel tasarım dynamic array chip sayesinde, deney sırasında herhangi bir çapraz kontaminasyon oluşmadan çok sayıda örnek ve primer ile deney gerçekleştirildi. Böylece dynamic array chipe yüklenen her örnek için eş zamanlı olarak çalışılan 72 adet real-time PCR reaksiyonu ile yaklaşık 10 000 PCR reaksiyonu aynı anda yapıldı. Sistem bu ayrıcalığı sayesinde her tekerrür sonucunda oluşabilecek bireysel hataları en aza indirerek sonuçların daha güvenilir olmasını hedeflemektedir.

### 3.3.8. Özel Tasarım Dynamic Array Hazırlanması

Bu aşama da altı ayrı adım vardır:

1. Dynamic Array'ın PRIME edilmesi
2. Assay Plate'inin hazırlanması
3. Örneklerin hazırlanması
4. Dynamic Array'e pipetlemelerin yapılması
5. IFC Controller da Dynamic Array'in Load edilmesi
6. Dynamic Array'in BioMark da çalışılması

#### Dynamic Array'in PRIME edilmesi

Bir adet Dynamic Array'e kontrol sıvılar enjekte edildi ve Dynamic Array IFC Controller'da PRIME edildi. Bu işlem tam 20 dakika sürdü. PRIME işlemi devam ederken aşağıdaki aşamaya geçildi.

#### Assay Plate'inin Hazırlanması

Aşağıdaki karışım hazırlandı. Bu karışım bir adet Assay Plate için yeterlidir.

**Çizelge 3.5.** Assay Plate hazırlanması için kullanılan reaksiyon hacim.

miScript Microfluidics Universal Primer	180 µl
2x Assay Loading Reagent (Fluidigm, cat. no. PN 85000736, yellow cap)	360 µl
RNase-free water	180 µl
Toplam	720 µl

Bu karışım bir 8'li strip tüpün tüm kuyularına 88'er µl olarak transfer edildi. Assay plate paketinden çıkarıldı ve bir plate taşıyıcı üzerine kondu. 8'li strip tüpten 6'şar µl alınarak Assay Plate'in tüm kuyularına pipetlendi. Assay Plate film ile kaplandı. Plate karıştırıcı üzerine plate konuldu ve el ile bastırılarak 10 saniye vortekslendi. Bu işlem 3 kez her defasında 4-5 saniye ara verilerek tekrarlandı. Plate, santrifüjde 2 dakika santrifüj edildi.

## Örneklerin hazırlanması

Çizelge 3.6.'daki karışım hazırlandı.

**Çizelge 3.6.** Örneklerin hazırlanması için kullanılan reaksiyon hacim.

qPCR Master Mix	360 µl
20x DNA Binding Dye Sample Loading Reagent (Fluidigm, PN 100-3738)	36 µl
RNase-free water	84 µl
Toplam	480 µl

Bu karışım bir piko plate'in ilk kolonunun 8 kuyusuna, 1'er atlayarak, 58'er µl olarak transfer edildi. Bu karışımdan 4'er µl temiz bir 96'lık plağın tüm kuyularına pipetlendi. Sulandırılmış olan PreAmplifiye ürünlerin üzerindeki film açıldı. Her bir PreAmplifiye örnekten 2'şer µl bu plate'e transfer edildi. Plate yeni bir film ile kaplandı. Plate, plate karıştırıcıda 2000 rpm'de 3 dakika karıştırıldı. Vortex ile 2 saniye karıştırıldı. Bu karıştırma iki kez daha her defasında 4-5 saniye ara vererek tekrarlandı. Plate el ile alt üst edilerek (bir kaç kez) karıştırıldı. Plate santrifüjde 1 dakika santrifüj edildi.

## Dynamic Array'e Pipetlemelerin Yapılması

Assay pipetlemeleri için Viaflo Voyager (12,5 µl) de şu program yapıldı. Aspirate 4,75 µl, Dispense 4,50 µl. Tüm kuyularda ki Assayler bu şekilde Dynamic Array'e transfer edildi.

Örnek pipetlemeleri için Viaflo Voyager (12,5 µl) de Assay için yapılan program kullanıldı. Tüm kuyularda ki örnekler bu şekilde Dynamic Array'e transfer edildi.

## IFC Controller da Dynamic Array'in Load edilmesi

Dynamic Array IFC Controller'a yerleştirildi ve LOAD Seçeneği seçilerek LOAD işlemi başlatıldı. Bu işlemi başlattıktan sonra BioMark Data Collection yazılımı başlatıldı ve "Double Click to Turn Lamp On" kısmına çift tıklanarak BioMark'ın lambası çalıştırıldı. Lambanın ısınması 20 dakika sürdü.

### Dynamic Array'in BioMark da çalışılması

Dynamic Array IFC Controller'dan alındı. Dynamic Array altındaki mavi filmin uzaklaştırıldığından emin olundu. Chip yüzeyinin temiz olup olmadığı kontrol edildi. Dynamic Array BioMark'a barkod kısmı dışarı bakacak şekilde yerleştirildi. BioMark Data Collection yazılımı yardımı ile Dynamic Array çalıştırıldı. Verilerin kaydedileceği yer ve dosya adı seçildikten sonra diğer sayfada "Gene Expression" seçildi. Reaksiyon sırasında "Probe Type" kısmında "EvaGreen" floresan boya ve Passive Reference Dye olarak da "ROX" boyası seçilerek *Fluidigm Biomark* real-time-PCR cihazında aşağıdaki program uygulandı.

50°C'de 2 dakika  
70°C'de 30 dakika  
25°C'de 10 dakika  
95°C'de 10 dakika  
94°C'de 15 saniye  
55°C'de 30 saniye  
70°C'de 30 saniye

} 40 döngü

60°C- 95°C Melting curve

### 3.4. İstatiksel Analiz

Kategorik değişkenler sayı ve yüzde cinsinden, sürekli değişkenler ise ortalama  $\pm$  standart sapma cinsinden özetlenmiştir. İstatiksel analizler "SPSS for Windows 18.0" programı kullanılarak yapıldı (SPSS,Inc., Chicago,USA). Kategorik değişkenler arasındaki ilişkinin incelenmesi amacıyla ki kare testi kullanıldı. Sürekli değişken bakımından grupların karşılaştırılmasında varyans analizi (ANOVA) kullanıldı. Hasta örneklerinin plazma mikroRNA ekspresyonlarının quantitative PCR ile elde edilen sonuçların değerlendirilmesinde karşılaştırmalı Ct yöntemi olan  $2^{-\Delta\Delta Ct}$  analiz istatistik yöntemi ve basic student t testleri kullanılmıştır.  $p < 0.05$  istatistiksel olarak anlamlı kabul edilmiştir. (Livak ve Schmittgen 2001, Schmittgen ve Livak 2008)

## 4. BULGULAR

### 4.1. Çalışmanın Kapsamı

Çalışma kapsamında hasta grubuna Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na göğüs ağrısı şikayetiyle başvuran 38-89 yaş aralığındaki 50 hasta alındı (Erkek: 28, Kadın: 22). Kontrol grubuna 40-76 yaş aralığında 19 sağlıklı gönüllü (Erkek: 10, Kadın: 9) alındı. Çalışmada hasta grubundaki 38-85 yaş aralığındaki 20 kişinin son tanısı STEMI; 42-89 yaş aralığındaki 30 kişinin son tanısı ise NSTEMI idi. Bu hastaların tam kan örneklerinin plazmasından izole edilen miRNA içeren total RNA'larının hedef miRNA ekspresyonları yüksek kapasiteli real-time PCR cihazı ile çalışıldı.

Çalışma kapsamında, her bir örnek için hsa-miR-1-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-30a-5p, hsa-miR-126-3p, hsa-miR-133a-3p, hsa-miR-133b, hsa-miR-134-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-208b-3p, hsa-miR-499a-5p olmak üzere 10 adet mikroRNA'nın ekspresyon düzeyleri tespit edildi.

Literatürde yeralan miRNA ekspresyon çalışmalarında, plazma/serum örnekleri için belirlenmiş, house keeping gen olmadığından, hedef miRNA ekspresyonlarının normalizasyonları için aday olabilecek 1 adet house keeping miRNA primeri (hsa-miR-30e-5p) çalışmaya eklendi.

Yüksek kapasiteli RT-PCR sonuçlarında aday olarak eklenen house keeping genlerde, STEMI grubundan bir hastada ve NSTEMI grubundan 2 hastada ekspresyon elde edilemediği için bu hastalar çalışmadan çıkarıldı ve hedef miRNA ekspresyon düzeyleri, global mean normalisation yöntemine göre yapıldı.

### 4.2. STEMI, NSTEMI ve Kontrol Gruplarının Demografik Bulguları

STEMI grubundaki 19 hastanın 12'si (%63,2) erkek, 7'si (%36,8) kadındı. NSTEMI grubundaki 28 hastanın 13'ü (%46,4) erkek, 15'i (%53,6) kadındı. Kontrol grubundaki 19 gönüllünün 10'u (%52,6) erkek, 9'u (%47,4) kadındı.

STEMI grubu hastaların yaş ortalaması 65,05±11,5, NSTEMI grubu hastaların yaş ortalaması 68,32±12,4 ve kontrol grubundaki gönüllülerin yaş ortalaması 59,16±10,3 idi.

STEMI grubundaki hastaların 10'unda (%52,6) hipertansiyon, 6'sında (%31,6) diabetes mellitus, 3'ünde (%15,8) hiperlipidemi, 6'sında (%31,6) koroner arter hastalığı, 3'ünde (%15,8) konjestif kalp yetmezliği, 4'ünde (%21,1) KOAH ve 1'inde (%5,3) kronik böbrek yetmezliği tanısı vardı. 5'inde (%26,3) sigara hikâyesi, 5'inde (%26,3) geçirilmiş koroner anjioplasti hikâyesi ve 3'ünde (%15,8) geçirilmiş koroner arter by-pass greft operasyonu hikâyesi vardı (Çizelge 4.1.).

NSTEMI grubundaki hastaların 20'sinde (%71,4) hipertansiyon, 10'unda (%35,7) diabetes mellitus, 2'sinde (%7,1) hiperlipidemi, 14'ünde (%50) koroner arter hastalığı, 3'ünde (%10,7) konjestif kalp yetmezliği, 9'unda (%32,1) KOAH ve 3'ünde (%10,7) kronik böbrek yetmezliği hikayesi vardı. 6'sında (%21,4) sigara hikâyesi, 12'sinde (%42,9) geçirilmiş koroner anjioplasti hikâyesi, 3'ünde (%10,7) geçirilmiş koroner arter by-pass greft operasyon hikâyesi vardı (Çizelge 4.1.).

Kontrol grubundaki gönüllülerin 7'sinde (%36,8) hipertansiyon, 7'sinde (%36,8) diabetes mellitus, 4'ünde (%21,1) hiperlipidemi, 7'sinde (%36,8) koroner arter hastalığı, 3'ünde (%15,8) konjestif kalp yetmezliği, 6'sında (31,6) KOAH, 4'ünde (%21,1) kronik böbrek yetmezliği hikayesi vardı. 5'inde (%26,3) sigara hikâyesi, 3'ünde (%15,8) geçirilmiş koroner anjioplasti hikâyesi varken gönüllülerin hiçbiri daha önce koroner arter by-pass greft operasyonu geçirmemişti (Çizelge 4.1.).

STEMI grubu ile kontrol grubunun ( $p= 0,268$ ), NSTEMI grubu ile kontrol grubunun ( $p=0,027$ ), STEMI grubu ile NSTEMI grubunun ( $p=0,612$ ) yaş ortalamaları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu.

STEMI, NSTEMI ve kontrol grupları arasında cinsiyet, hipertansiyon, diabetes mellitus, hiperlipidemi, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetmezliği, KOAH, kronik böbrek yetmezliği, sigara hikâyesi, koroner anjioplasti hikâyesi ve



koroner arter by-pass greft operason hikâyesi açısından istatistiksel olarak anlamlı fark bulunmadı ( $p>0,05$ ) (Çizelge 4.2. Çizelge 4.3. ve Çizelge 4.4.)

**Çizelge 4.1.** STEMI, NSTEMI ve kontrol gruplarına ait demografik özellikler.

		STEMI Grubu n ( % )	NSTEMI Grubu n ( % )	Kontrol Grubu n ( % )
Cinsiyet	Erkek	12 (63,2)	13 (46,4)	10 (52,6)
	Kadın	7 (36,8)	15 (53,6)	9 (47,4)
Hipertansiyon	Var	10 (52,6)	20 (71,4)	7 (36,8)
	Yok	9 (47,4)	8 (28,6)	12 (63,2)
Diabetes mellitus	Var	6 (31,6)	10 (35,7)	7 (36,8)
	Yok	13 (68,4)	18 (64,3)	12 (63,2)
Hiperlipidemi	Var	3 (15,8)	2 ( 7,1)	4 (21,1)
	Yok	16 (84,2)	26 (92,9)	15 (78,9)
KAH	Var	6 (31,6)	14 ( 50)	7 (36,8)
	Yok	13 (68,4)	14 ( 50)	12 (63,2)
KKY	Var	3 (15,8)	3 (10,7)	3 (15,8)
	Yok	16 (84,2)	25 (89,3)	16 (84,2)
KOAHA	Var	4 (21,1)	9 (32,1)	6 (31,6)
	Yok	15 (78,9)	19 (67,9)	13 (68,4)
KBY	Var	1 ( 5,3)	3 (10,7)	4 (21,1)
	Yok	18 (94,7)	25 (89,3)	15 (78,9)
Sigara	Var	5 (26,3)	6 (21,4)	5 (26,3)
	Yok	14 (73,7)	22 (78,6)	14 (73,7)
Koroner Anjioplasti	Var	5 (26,3)	12 (42,9)	3 (15,8)
	Yok	14 (73,7)	16 (57,1)	16 (84,2)
CABG	Var	3 (15,8)	3 (10,7)	0 ( 0)
	Yok	16 (84,2)	25 (89,3)	19 ( 100)

**Çizelge 4.2.** STEMI grubu ile kontrol grubuna ait demografik özellikler.

		STEMI Grubu n ( % )	Kontrol Grubu n ( % )	p değeri
Cinsiyet	Erkek	12 (63,2)	10 (52,6)	0,511
	Kadın	7 (36,8)	9 (47,4)	
Hipertansiyon	Var	10 (52,6)	7 (36,8)	0,328
	Yok	9 (47,4)	12 (63,2)	
Diabetes mellitus	Var	6 (31,6)	7 (36,8)	0,732
	Yok	13 (68,4)	12 (63,2)	
Hiperlipidemi	Var	3 (15,8)	4 (21,1)	0,676
	Yok	16 (84,2)	15 (78,9)	
KAH	Var	6 (31,6)	7 (36,8)	0,732
	Yok	13 (68,4)	12 (63,2)	
KKY	Var	3 (15,8)	3 (15,8)	1,000
	Yok	16 (84,2)	16 (84,2)	
KOAİ	Var	4 (21,1)	6 (31,6)	0,461
	Yok	15 (78,9)	13 (68,4)	
KBY	Var	1 ( 5,3)	4 (21,1)	0,150
	Yok	18 (94,7)	15 (78,9)	
Sigara	Var	5 (26,3)	5 (26,3)	1,000
	Yok	14 (73,7)	14 (73,7)	
Koroner Anjioplasti	Var	5 (26,3)	3 (15,8)	0,426
	Yok	14 (73,7)	16 (84,2)	
CABG	Var	3 (15,8)	0 ( 0)	0,071
	Yok	16 (84,2)	19 ( 100)	

**Çizelge 4.3.** NSTEMI grubu ile kontrol grubuna ait demografik özellikler.

		NSTEMI Grubu n ( % )	Kontrol Grubu n ( % )	p değeri
Cinsiyet	Erkek	13 (46,4)	10 (52,6)	0,676
	Kadın	15 (53,6)	9 (47,4)	
Hipertansiyon	Var	20 (71,4)	7 (36,8)	0,019
	Yok	8 (28,6)	12 (63,2)	
Diabetes mellitus	Var	10 (35,7)	7 (36,8)	0,937
	Yok	18 (64,3)	12 (63,2)	
Hiperlipidemi	Var	2 ( 7,1)	4 (21,1)	0,161
	Yok	26 (92,9)	15 (78,9)	
KAH	Var	14 ( 50)	7 (36,8)	0,373
	Yok	14 ( 50)	12 (63,2)	
KKY	Var	3 (10,7)	3 (15,8)	0,609
	Yok	25 (89,3)	16 (84,2)	
KOAH	Var	9 (32,1)	6 (31,6)	0,968
	Yok	19 (67,9)	13 (68,4)	
KBY	Var	3 (10,7)	4 (21,1)	0,329
	Yok	25 (89,3)	15 (78,9)	
Sigara	Var	6 (21,4)	5 (26,3)	0,698
	Yok	22 (78,6)	14 (73,7)	
Koroner Anjioplasti	Var	12 (42,9)	3 (15,8)	0,051
	Yok	16 (57,1)	16 (84,2)	
CABG	Var	3 (10,7)	0 ( 0)	0,140
	Yok	25 (89,3)	19 ( 100)	

**Çizelge 4.4.** STEMI grubu ile NSTEMI grubuna ait demografik özellikler.

		STEMI Grubu n ( % )	NSTEMI Grubu n ( % )	p değeri
Cinsiyet	Erkek	12 (63,2)	13 (46,4)	0,259
	Kadın	7 (36,8)	15 (53,6)	
Hipertansiyon	Var	10 (52,6)	20 (71,4)	0,188
	Yok	9 (47,4)	8 (28,6)	
Diabetes mellitus	Var	6 (31,6)	10 (35,7)	0,769
	Yok	13 (68,4)	18 (64,3)	
Hiperlipidemi	Var	3 (15,8)	2 ( 7,1)	0,345
	Yok	16 (84,2)	26 (92,9)	
KAH	Var	6 (31,6)	14 ( 50)	0,210
	Yok	13 (68,4)	14 ( 50)	
KKY	Var	3 (15,8)	3 (10,7)	0,609
	Yok	16 (84,2)	25 (89,3)	
KOAHA	Var	4 (21,1)	9 (32,1)	0,404
	Yok	15 (78,9)	19 (67,9)	
KBY	Var	1 ( 5,3)	3 (10,7)	0,511
	Yok	18 (94,7)	25 (89,3)	
Sigara	Var	5 (26,3)	6 (21,4)	0,698
	Yok	14 (73,7)	22 (78,6)	
Koroner Anjioplasti	Var	5 (26,3)	12 (42,9)	0,247
	Yok	14 (73,7)	16 (57,1)	
CABG	Var	3 (15,8)	3 (10,7)	0,609
	Yok	16 (84,2)	25 (89,3)	

#### **4.3. STEMI, NSTEMI ve Kontrol Gruplarının CK-MB ve hsTnT Değerlerine Ait Bulgular**

STEMI grubundaki hastaların CK-MB değerleri 0,7-99,1 ng/ml aralığındaydı; ortalaması 11,65±5,79 idi. NSTEMI grubundaki hastaların CK-MB değerleri 1,3-203 ng/ml aralığındaydı; ortalaması 16,18±7,15 idi. Kontrol grubundaki gönüllülerin CK-MB değerleri 0,6 – 3,3 ng/ml aralığındaydı; ortalaması 1,74±0,21 idi.

STEMI grubundaki hastaların hsTnT değerleri 7-2804 ng/l aralığındaydı; ortalaması 270,68±156,25 idi. NSTEMI grubundaki hastaların hsTnT değerleri 15–10000 ng/l aralığındaydı; ortalaması 555,15±356,62 idi. Kontrol grubundaki gönüllülerin hsTnT değerleri 3–14 ng/l aralığındaydı; ortalaması 6,28±0,79 idi.

STEMI, NSTEMI ve kontrol grupları arasında CK-MB ve hsTnT değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark yoktu ( $p>0,05$ ). (Çizelge 4.5. ve Çizelge 4.6.)

**Çizelge 4.5.** CK-MB değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

(A)	(B)	Ortalama Fark (A-B)	p değeri	95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
STEMI	NSTEMI	-4,52541	0,852	-24,6408	15,5900
	Kontrol	9,91105	0,528	-12,0460	31,8681
NSTEMI	STEMI	4,52541	0,852	-15,5900	24,6408
	Kontrol	14,43647	0,205	-5,6789	34,5519
Kontrol	STEMI	-9,91105	0,528	-31,8681	12,0460
	NSTEMI	-14,43647	0,205	-34,5519	5,6789

**Çizelge 4.6.** hsTnT değerlerinin gruplar arası karşılaştırması.

(A)	(B)	Ortalama Fark (A-B)	p değeri	95% Güven Aralığı	
				Alt Sınır	Üst Sınır
STEMI	NSTEMI	-284,46748	0,739	-1203,3060	634,3710
	Kontrol	264,39474	0,803	-738,5668	1267,3563
NSTEMI	STEMI	284,46748	0,739	-634,3710	1203,3060
	Kontrol	548,86222	0,330	-369,9763	1467,7007
Kontrol	STEMI	-264,39474	0,803	-1267,3563	738,5668
	NSTEMI	-548,86222	0,330	-1467,7007	369,9763

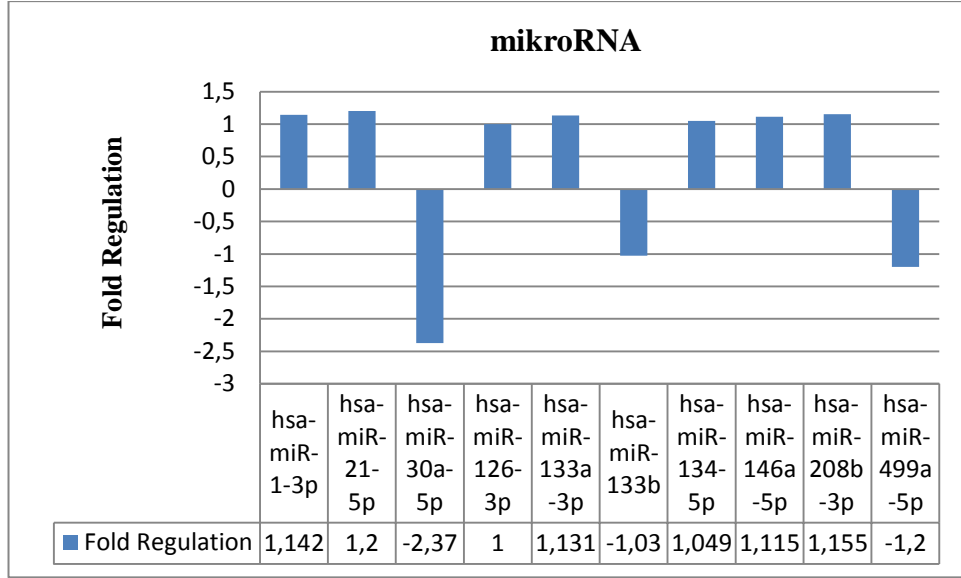
#### 4.4. Yüksek Kapasiteli RT-PCR Sonuçları

##### 4.4.1. STEMI ve Kontrol Gruplarının miRNA Ekspresyon Düzeylerine Ait Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen STEMI hasta grubu ile kontrol grubuna ait miRNA ekspresyon düzeyleri Çizelge 4.7. ve Şekil 4.1.'de verilmiştir.

**Çizelge 4.7.** STEMI ve kontrol gruplarına ait miRNA ekspresyon düzeyleri.

mikroRNA	Fold Regulation	p değeri
hsa-miR-1-3p	1,1417	0,658286
hsa-miR-21-5p	1,2002	0,533467
hsa-miR-30a-5p	-2,3734	0,007306
hsa-miR-126-3p	1	>0.050000
hsa-miR-133a-3p	1,1307	0,641226
hsa-miR-133b	-1,0275	0,619427
hsa-miR-134-5p	1,0492	0,715278
hsa-miR-146a-5p	1,1146	0,929868
hsa-miR-208b-3p	1,1549	0,641176
hsa-miR-499a-5p	-1,1975	0,400444



**Şekil 4.1.** STEMI ve kontrol gruplarına ait miRNA ekspresyon düzeyleri.

Çalışmada elde edilen sonuçlarla, STEMI hasta grubu ile kontrol grubunun miRNA ekspresyon düzeyleri kıyas edildiğinde, hsa-miR-1-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-133a-3p, hsa-miR-133b, hsa-miR-134-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-208b-3p, hsa-miR-499a-5p fold regulation değerlerinin 1'in üzerinde olduğu; fakat ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ).

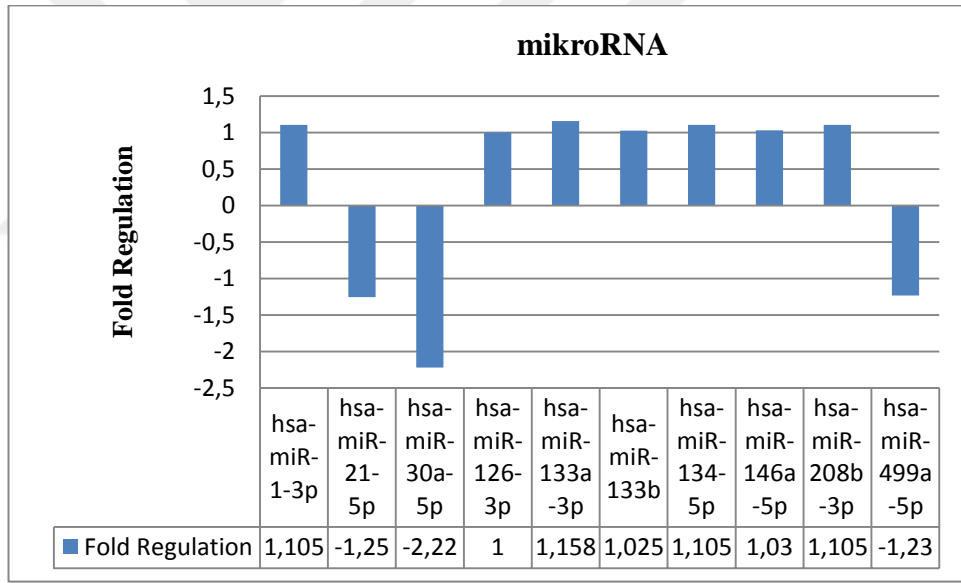
Bununla birlikte, STEMI hasta grubunda, kontrol grubuna göre kıyas edildiğinde fold regulation değeri -2.3734 olan hsa-miR-30a-5p'nin ekspresyon düzeyindeki bu azalış istatistiksel olarak anlamlı idi ( $p<0,05$ ).

#### **4.4.2. NSTEMI ve Kontrol Gruplarının mikroRNA Ekspresyon Düzeylerine Ait Bulgular**

Çalışmaya dâhil edilen NSTEMI hasta grubu ile kontrol grubuna ait miRNA ekspresyon düzeyleri Çizelge 4.8. ve Şekil 4.2.'de verilmiştir.

**Çizelge 4.8.** NSTEMI ve kontrol gruplarına ait miRNA ekspresyon düzeyleri.

mikroRNA	Fold Regulation	p değeri
hsa-miR-1-3p	1,1048	0,516277
hsa-miR-21-5p	-1,2537	0,823545
hsa-miR-30a-5p	-2,2165	0,144550
hsa-miR-126-3p	1	>0,050000
hsa-miR-133a-3p	1,158	0,391769
hsa-miR-133b	1,0248	0,984201
hsa-miR-134-5p	1,1048	0,516277
hsa-miR-146a-5p	1,0301	0,696210
hsa-miR-208b-3p	1,1048	0,516277
hsa-miR-499a-5p	-1,2305	0,835867



**Şekil 4.2.** NSTEMI ve kontrol gruplarına ait miRNA ekspresyon düzeyleri.

Çalışmada elde edilen sonuçlarla, NSTEMI hasta grubu ile kontrol grubunun miRNA ekspresyon düzeyleri kıyas edildiğinde, hsa-miR-1-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-133a-3p, hsa-miR-133b, hsa-miR-134-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-208b-3p, hsa-miR-499a-5p fold regulation değerlerinin 1'in üzerinde olduğu; fakat ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ).



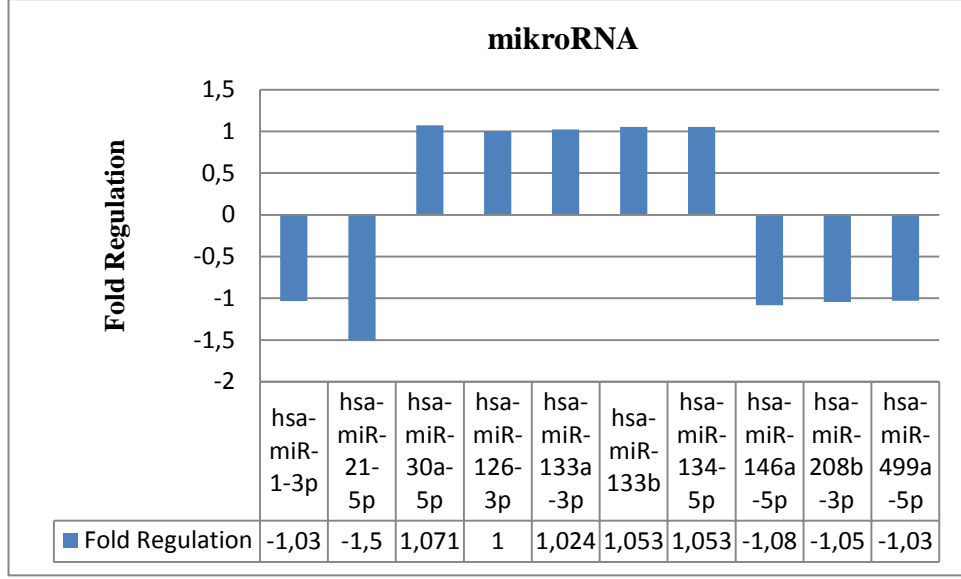
Bununla birlikte, STEMI hasta grubunda, kontrol grubuna göre kıyas edildiğinde fold regulation değeri -2.2165 olan hsa-miR-30a-5p'nin ekspresyon düzeyindeki bu azalış istatistiksel olarak anlamlı değildi. ( $p>0,05$ ).

#### 4.4.3 STEMI ve NSTEMI Gruplarının mikroRNA Ekspresyon Düzeylerine Ait Bulgular

Çalışmaya dâhil edilen STEMI hasta grubu ile NSTEMI hasta grubuna ait miRNA ekspresyon düzeyleri Çizelge 4.7. ve Şekil 4.3.'te verilmiştir.

**Çizelge 4.7.** STEMI ve NSTEMI gruplarına ait miRNA ekspresyon düzeyleri.

mikroRNA	Fold Regulation	p değeri
hsa-miR-1-3p	-1,0334	0,693929
hsa-miR-21-5p	-1,5048	0,416046
hsa-miR-30a-5p	1,0708	0,496837
hsa-miR-126-3p	1	>0,050000
hsa-miR-133a-3p	1,0241	0,559002
hsa-miR-133b	1,053	0,666188
hsa-miR-134-5p	1,053	0,666188
hsa-miR-146a-5p	-1,0821	0,733204
hsa-miR-208b-3p	-1,0453	0,702573
hsa-miR-499a-5p	-1,0276	0,690340



**Şekil 4.3.** STEMI ve NSTEMI gruplarına ait miRNA ekspresyon düzeyleri.

Çalışmada elde edilen sonuçlarla, STEMI hasta grubu ile NSTEMI hasta grubunun miRNA ekspresyon düzeyleri kıyas edildiğinde hsa-miR-1-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-30a-5p, hsa-miR-133a-3p, hsa-miR-133b, hsa-miR-134-5p, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-208b-3p, hsa-miR-499a-5p fold regulation değerlerinin 1'in üzerinde olduğu; fakat ekspresyon düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark olmadığı tespit edildi ( $p>0,05$ ).

## 5. TARTIŞMA

Dünya genelinde, özellikle son yıllarda acil servislere olan hasta başvurularında önemli bir artış olmaktadır. Bunun sonucu olarak, acil servisler tam bir kriz yönetim merkezi hâlini almıştır. Acil servislerde yaşanan bu ciddi yoğunluk, özellikle hayatı tehdit eden hastalıkların tanısının erken konması ve tedavisinin başlanması sürecini olumsuz etkilemektedir. Kritik hastaların hastanelere başvurduğu ilk birim olan acil servislerde, hem hastaların tanısız tetkikleri yapılmakta hem de tedavileri verilmektedir ve bu eş zamanlı olmaktadır (142).

Acil servislere başvuran kritik hastalar içinde göğüs ağrısı şikâyeti en çok görülen şikâyetler arasındadır. Amerika Birleşik Devletleri'nde acil servislere göğüs ağrısı nedeni ile yılda yaklaşık 6 milyon hasta başvurmaktadır. Bu hâliyle en sık ikinci başvuru nedenidir (143).

Göğüs ağrısı hayatı tehdit eden ve yüksek mortaliteye sahip olan hastalıkların belirtisi olabilir. Acil tıp hekimleri, göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran hastalarda akut koroner sendrom, pulmoner emboli, aort diseksiyonu, pnömotoraks, perikardiyal tamponad gibi hayatı tehdit eden durumları hızlıca değerlendirmeli ve ayırt edebilmelidir.

Akut koroner sendrom, miyokardın beslenmesinin bozulması, iskemisi ve nekrozu ile sonuçlanan koroner arterlerdeki kan akımının, fizyopatolojik olarak aterom plağındaki akut trombotik olay nedeniyle azalması veya durması nedenli klinik olayların tamamı olarak tanımlanır (144).

Her ne kadar, son yıllarda tanı ve tedavi açısından olumlu gelişmeler olsa da Dünya Sağlık Örgütü'nün yaptığı çalışmada, koroner arter hastalığının 2020 yılı için hayat kısıtlayıcı hastalıklar listesinde ilk sırayı alacağı bildirilmektedir (145). 2011 Amerikan Kalp Cemiyeti'nin (American Heart Association - AHA) 2012 yılı hesaplamalarına göre Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 15,5 milyon yetişkin koroner arter hastası bulunmaktadır (146). Türk Kardiyoloji Derneği'nin öncülüğünde yürütülen Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) çalışmasının 2012 yılı verilerinden yapılan hesaplamayla Türkiye'de

yılda yaklaşık 95 000 kişi akut koroner sendrom nedeniyle hayatını kaybetmektedir (147).

AKS'nin en tipik belirtisi, göğsün ortasında hissedilen sıkıştırıcı, basıcı ve yanıcı göğüs ağrısıdır. Ağrı, her iki omuza, sırta, alt çeneye, sol kola yayılabilirken, üst karın bölgesinde de hissedilebilir (148). Bununla birlikte AKS vakalarının %22'si, göğüs ağrısını keskin veya bıçak saplanır gibi tarif ederken, %6'sı plöretik göğüs ağrısı olarak tarif eder (149). Acil tıp hekimlerine, şikâyetleri ve başvuru kliniği tipik olmayan hastaların tanı koyma sürecinin gecikmemesi ve tedavilerinin erken başlanması için ya da yanlış tanı ile taburcu edilmemesi için büyük sorumluluk düşmektedir. Böylece bu hastalıkların morbiditesi ve mortalitesi azaltılmış olacak ve sonrasında oluşabilecek komplikasyonların da önüne geçilecektir.

Akut koroner sendrom tanısının konulması sürecinde elektrokardiyografik değişiklikler, kardiyak biyobelirteçler ve hastanın klinik özellikleri göz önünde bulundurulmaktadır. Her ne kadar, CK-MB, Troponin I, Troponin T gibi kardiyak biyobelirteçlerin miyokard iskemisini ve nekrozunu göstermede, hasta için uygun tedaviyi seçmede, hastalığın prognozunu değerlendirmede kanıtlanmış faydaları olsa da, akut koroner sendrom harici birçok klinik durumdan etkilenmeleri, patolojik sürecin ilerleyen döneminde sistemik dolaşımda yükselme göstermeleri gibi eksiklikleri vardır. Bu eksiklikler akut koroner sendrom tanısına yönelik kullanılması hedeflenen yeni biyobelirteçlerin araştırılmasına neden olmuştur.

Akut koroner sendrom tanısı ile ilişkili olabileceği düşünülen biyobelirteçlerden biri de miRNA'lardır (8). miRNA'lar hücreye, dokuya veya hastalığa spesifik olarak eksprese olduğundan, altta yatan patofizyolojik olayları yansıtmaktadır. miRNA'lar, miyokarda oluşan hasar sonrasında dolaşıma salınır; serumda veya plazmada stabil hâlde bulunur. İdeal bir biyobelirteç, ilgilenilen hastalık için yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olmalıdır. Dolaşımdaki miRNA'ların tekrarlayan dondurma ve çözündürme gibi olaylara olan dayanıklılığı, hastalıklar için güçlü ve potansiyel biyobelirteç adayı yapmaktadır (150,151).

miRNA'ların, akut miyokard infarktüsü, koroner arter hastalığı, diabetes mellitus, esansiyel hipertansiyon, pulmoner emboli, kalp yetmezliği ve inme gibi

hastalıklar için ideal bir biyobelirteç olacağı düşünülmüştür. Yapılan çalışmalarda, kardiyak patolojilerde etyolojik faktörlere göre ekspresyon profillerinin farklılık göstererek, miRNA profillerinin artış veya azalış gösterecek şekilde değiştiği gösterilmiştir (8,152)

Bu çalışmada, hsa-miR-1-3p, hsa-miR-133a-3p, hsa-miR-133b, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-208b-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-134-5p, hsa-miR-30a-5p, hsa-miR-126-3p, hsa-miR-499a-5p ekspresyon düzeylerinin, acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda potansiyel ölümcül neden olan akut koroner sendromun bir göstergesi olup olmayacağı araştırıldı.

miRNA'ların, aterosklerotik plağın gelişmesini ve gerilemesini etkileyen sinyalizasyon yollarının ve lipid metabolizmasının düzenlenmesinde önemli etkileri olduğu gösterilmiştir. miRNA'lar lipid alımı, lipid salınımı, hücrel adezyon ve proliferasyon, inflamatuvar hücrelerin ve sitokinlerin oluşması süreçlerindeki etkileri nedeniyle aterosklerotik süreç ve tedaviler hakkında yeni fikirlerin oluşmasını sağlamıştır. Ayrıca, miRNA'ların sistemik dolaşımında tespit edilebilir olmasıyla tanısal işlemlerde ve prognoz tayininde yeni bir biyobelirteç olabileceği düşünülmüştür (153).

mikroRNA'ların embriyonik dönemde kardiyovasküler gelişime etkisini inceleyen bir çalışmada miR-1'in aşırı ekspresyonunun kardiyomiyosit çoğalmasını baskılayarak ölüme neden olduğu gösterilmiştir. Zhao ve ark. farelerde yaptığı bu çalışmada, miR-1'in düşük ekspresyonunda ise ventriküler septal defekt görülmüştür (154).

Başka bir çalışmada ise, Liu ve ark. miR-133a'nın ekspresyonunun önlendiği farelerde ventriküler septal defekte sebep olduğunu, sarkomerlerde düzensizlikler, kardiyomiyosit hipertofisi ve apoptozisi olduğunu, sonuç olarak da kardiyak fibrozis geliştiğini göstermiştir (155).

Yang ve ark. ratlarda yaptıkları çalışmada ise miR-1'in aşırı ekspresyonunun kardiyak iyon kanallarını etkileyerek kısa PR ve uzun QRS kompleksine bağlı ölümcül aritmilerin oluşmasına neden olduğunu göstermiştir (156).

De Rosa ve ark. yaptıkları, miyokard hasarı ile miRNA'ların ilişkisini gösteren ilk klinik araştırmada, miyokard iskemisi veya nekrozu sonucu bazı miRNA'ların ekspresyon düzeylerinin sistemik dolaşımında değiştiği gösterilmiştir. Bu araştırmada koroner arter hastalığı olmayan 7 sağlıklı gönüllü, stabil koroner arter hastalığı olan 31 kişi ve akut koroner sendrom tanısı alan 19 hastadan oluşan gruplarda miR-92a, miR-126, miR-133a, miR-155, miR-208a, miR-223, miR-499 ekspresyon düzeyleri kıyas edilmiştir. Aorta ve koroner venöz sinüsten alınan plazma numûnelerinde, akut koroner sendrom tanısı alan grupta koroner arter hastalığı olan gruba göre miR-133a, miR-208a, miR-499 ekspresyonunun istatistiksel olarak anlamlı derecede daha yüksek olduğu tespit edilmiştir. Koroner dolaşımdan alınan plazma numûnelerindeki miR-133a ve miR-499 ekspresyon düzeylerinde daha belirgin artış olması, miyokardiyal hasar esnasında salınımın koronerlere olduğunu düşündürmüştür. Bununla birlikte, miyokard hasarının bir göstergesi olarak hsTnT ile kıyas edildiğinde miR-499 ekspresyon düzeyinde güçlü bir korelasyon olduğu gösterilmiştir (157).

Sun ve ark. koroner arter hastalığı olan 31 kişi ve koroner arter hastalığı için risk faktörlerine sahip olan fakat koroner arter hastalığı olmayan 36 kişi ile yaptıkları çalışmada plazmadaki miR-126 ekspresyon düzeyini araştırmışlardır. Çalışmada iki grup arasında, miR-126 ekspresyon düzeylerinde anlamlı bir fark gösterilememiştir. İlginç olarak, miR-126 ekspresyon düzeyinin, koroner arter hastalığı olan yüksek LDL kolesterol değerine sahip kişilerde belirgin olarak azaldığı; buna karşılık, koroner arter hastalığı için risk faktörlerine sahip olan fakat koroner arter hastalığı olmayan yüksek LDL kolesterol değerine sahip kişilerde anlamlı şekilde arttığı görülmüştür. miR-126 ekspresyon düzeyinin LDL kolesterolden etkileneceğine dair bir çalışma olmamasına rağmen, miR-126 ekspresyonunun koroner arter hastalığında artmış LDL kolesterol ile arasında bir bağlantı olabileceğini düşündürmüştür. Bununla birlikte, plazmadaki miR-126 ekspresyon düzeyinin koroner arter hastalığı için potansiyel bir biyobelirteç olabileceği gösterilememiştir (158).

Bizim çalışmamızda bu çalışmadan farklı olarak STEMI ve NSTEMI tanısı konulan hastalarda miR-126 düzeyleri karşılaştırılmıştır. Çalışmamızda da STEMI ve NSTEMI gruplarında kontrol grubuna göre ayrıca STEMI grubunda NSTEMI

grubuna göre miR-126 ailesinden olan miR-126-3p'nin ekspresyon düzeyinde değişiklik olmamıştır ( $p>0,05$ ).

Koroner arter hastalığı olan 36 kişi ile 17 sağlıklı gönüllünün endotel hücrelerinde, düz kas hücrelerinde eksprese olan ve inflamasyonla ilişkili miRNA'larının kıyas edildiği bir çalışmada miR-17, miR-92a, miR-126, miR-133a, miR-145, miR-155 ve miR-208b ekspresyon düzeylerine bakılmıştır. Fichtlscherer ve ark. yaptığı bu çalışmada koroner arter hastalığı olanların plazma numûnelerinde miR-17, miR-92a, miR-126, miR-145 ve miR-155 ekspresyon düzeylerinin sağlıklı gönüllülere göre anlamlı şekilde azaldığı, buna karşılık miR-133a ve miR-208b ekspresyon düzeylerinin arttığı gösterilmiştir (159).

Wang ve ark. yaptıkları çalışmada akut miyokard infarktüsü ile mikroRNA düzeylerini karşılaştırmışlar. Akut miyokard infarktüsü tanısı konulan 33, koroner arter hastalığı olan 16, diğer kardiyovasküler hastalıkların tanısı konulan 17 hasta ve 30 sağlıklı gönüllüden oluşan çalışmalarında, miR-1, miR-133a, miR-499 ve miR-208a ekspresyon düzeylerinin akut miyokard infarktüslü grupta, hem sağlıklı gönüllülere göre hem koroner arter hastalığı olanlara göre hem de diğer kardiyovasküler hastalıkları olanlara göre istatistiksel olarak anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir. Bununla birlikte, miR-1 ve miR-133a'nın yapılan diğer çalışmalarda iskelet kası hasarında da yüksek bulunması nedeniyle, miR-499'un ve özellikle miR-208a'nın kardiyospesifik olduğunu ve akut miyokard infarktüsü tanısında yüksek spesifite ve sensitiviteye sahip olduğunu belirtmişlerdir. Hatta, miR-208a'nın şikayetlerin başlangıcından itibaren ekspresyon düzeyinin yükselmeye başladığını, hastaların %90-100'ünde ilk dört saat içinde yüksek düzeyde eksprese olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışma içinde tasarlanan deneysel hayvan modelinde, ratların koroner arterlerinin bağlanması ile oluşturulan akut miyokard infarktüsünde mükerrer alınan plazma numûnelerinde miR-1, miR-133a, miR-208a ve miR-499 düzeyleri anlamlı derecede artmıştır. miR-208a düzeyinin 0. saatte ölçülemezken 1. saatte anlamlı derecede yükseldiği, 3. saatte zirve değerine ulaştığı, 6-12 saat sonra azalmaya başlayıp 24 saat sonunda tekrar ölçülemeyecek seviyeye indiği gösterilmiştir. Ayrıca, akut miyokard infarktüsü sonrası, cTnI, üçüncü saatte yükselmeye başlayıp 24 saatte zirve değerine ulaşırken, miR-208a'nın ekspresyon düzeyinin hemen artması, özellikle ilk 1 saatte yüksek düzeyde ölçülebilir olması ve

12-24 saat kadar yüksek kalması nedeniyle miR-208a'in yeni biyobelirteç olacağını vurgulamışlardır. Bu yüzden miR-208, kardiyomiR olarak adlandırılmaktadır (134).

D'Alessandra ve ark. 33 STEMI'lı hasta grubu ve 17 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada, STEMI hasta grubunda, kontrol grubuna göre plazma numûnelerinde miR-1, miR-133a, miR-133b, miR-499-5p ekspresyon düzeylerinin arttığı, miR-122 ve miR-375 ekspresyon düzeylerinin ise azaldığı gösterilmiştir. Çalışmadaki bu hastaların reperfüzyon sağlandıktan sonraki 5. günde alınan plazma numûnelerinde miR-1, miR-133a, miR-133b, miR-499-5p ve miR-375 ekspresyon düzeylerinin kontrol grubuyla benzer düzeyde olduğu, bununla birlikte miR-122 ekspresyon düzeyinin hâlâ düşük seyrettiği gösterilmiştir. STEMI hasta grubundan 8 hastanın ölçülen cTnI değerlerindeki artış ile yine bu hastaların plazma örneklerinden mükerrer bakılan miR-1, miR-133a ve miR-133b ekspresyon düzeylerinin artma hızlarının benzer olduğu ve benzer zamanda zirve değerlerine ulaştığı, miR-499-5p'nin ise daha yavaş yükseldiği görülmüştür. Bu hastalardan, 3. günlük sürenin sonunda alınan plazma numûnelerinde, miR-1, miR-133a, miR-133b ve miR-499-5p ekspresyon düzeylerinin kontrol grubuyla aynı düzeye indiği görülmüştür. Aynı çalışma içinde tasarlanan deneysel hayvan modelinde, farelerin koroner arterlerinin bağlanması ile oluşturulan miyokard infarktüsünde mükerrer alınan plazma numûnelerinde miR-1, miR-133a, miR-133b ve miR-499-5p düzeylerinin arttığı fakat bu artışın insanlardakine benzer olmadığı görülmüştür. Şaşırtıcı olarak, miR-499-5p düzeyleri ile cTnI değerleri arasındaki yükselmenin daha güçlü bir şekilde birbirine benzer olduğu dikkat çekmiştir. miR-122 ve miR-375 ekspresyon düzeylerinin ise etkilenmediği görülmüştür (160).

Gidlöf ve ark. yaptıkları deneysel bir çalışmada, anestezi altında koroner oklüzyon ve reperfüzyon uygulanan 6 domuz ile deneysel hayvan modeli oluşturulmuş, miR-1, miR-133a ve miR-208b'nin plazma ekspresyon düzeylerinin hızlıca yükseldiği ve 120 dakikada zirve değerine ulaştığı, miR-499-5p'nin ise daha yavaş bir şekilde yükseldiği gözlenmiştir. STEMI'lı 25 hasta ve 11 sağlıklı gönüllü ile yapılan bir çalışmada ise, hasta grubunda miR-1'in ekspresyon düzeylerinin 300 kat, miR-133a'nın 70 kat, miR-208b'nin 3000 kat ve miR-499-5p'nin 250 kat arttığı gösterilmiştir. Ayrıca, STEMI'lı 8 hastanın idrar numûneleri değerlendirildiğinde şikâyetlerin başlangıcından 24 saat sonrasına kadar miR-1 ve miR-133a'nın tespit



edilebildiğini, fakat miR-499-5p ve miR-208b'nin tespit edilemediğini göstermişlerdir. STEMI'lı hasta grubunda zirve cTnT değerleri ile miR-208b ekspresyon düzeyleri arasında pozitif korelasyon olduğu ve bunun istatistiksel olarak da anlamlı olduğu belirtilirken, hastaların ilk günkü ejeksiyon fraksiyonu ile miR-208b ekspresyon düzeyleri arasında negatif korelasyon olduğu gösterilmiştir. miR-1, miR-133a ve miR-499-5p ile hem ejeksiyon fraksiyonu hem de cTnT değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir korelasyon bulunamamıştır (161).

Olivieri ve ark. yaş ortalaması 82,6 olan 92 NSTEMI tanılı, yaş ortalaması 81,3 olan akut miyokard infarktüsü olmayan fakat akut kalp yetmezliği tanılı 81 hasta ve yaşça benzer olup sağlıklı olan 99 gönüllü ile yaptıkları çalışmada plazma miR-1, miR-21, miR-133a, miR-208a, miR-423-5p ve miR-499-5p ekspresyon düzeylerini analiz etmişlerdir. NSTEMI'lı hasta grubunda sağlıklı kontrol grubuna göre miR-1, miR-21 miR-133a ve miR-423-5p ekspresyon düzeylerinin 3 – 10 kat, miR-499-5p ekspresyon düzeyinin ise 80 kattan fazla artış gösterdiğini tespit etmişlerdir. Ayrıca NSTEMI hastaları ile akut kalp yetmezliği hastaları kıyas edildiğinde miR-499-5p ve miR-21 ekspresyon düzeylerinin NSTEMI'lı hastalarda anlamlı şekilde arttığı gösterilmiştir. Böylece, miR-499-5p'nin yaşlı hastalarda NSTEMI tanısı için sensitif bir biyobelirteç olabileceği önerilmiştir. Bu çalışmada, tüm gruplarda miR-499-5p ekspresyon düzeyi ile cTnT ve hs-cTnT değerleri kıyas edilmiş ve NSTEMI'lı hastaların, ılımlı cTnT yüksekliği olan akut kalp yetmezliği hastalarından ayırımında yüksek doğruluk gösterdiği görülmüştür (162).

Long ve ark. akut koroner sendrom tanılı 17 hasta ve daha önceden kardiyovasküler hastalık hikâyesi olmayan 25 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada, hastaların şikâyetlerin başlangıcından itibaren 4. 8. 12. 24. 48. 72. Saatlerde ve 1. haftada kan numûnelerini almışlar ve miR-1 ve miR-126 plazma ekspresyon düzeylerinin AKS'li hasta grubunda artış gösterdiğini ve bu artışın da cTnI değerlerindeki artışla orantılı olduğunu göstermişlerdir (163).

Boštjančič ve ark. yaptıkları otopsi çalışmasında ise akut miyokard infarktüsü nedeniyle ölen 50 hastanın infarktüslü miyokard dokusu ile bilinen hastalığı olmayan 8 travma kurbanının ve in utero exitus olan 9 fetüsün miyokard dokusundaki miRNA ekspresyonları araştırılmıştır. AMI'li hastaların hem travma kurbanlarına göre hem

de in utero exitus olan fetüslere göre miR-208 ekspresyon düzeyinin arttığı; miR-133a ve miR-1 ekspresyon düzeylerinin azaldığı görülmüştür. Ayrıca miR-1, miR-133a, miR-133b ve miR-208 ekspresyon düzeylerinin fetal miyokard dokusunda, travma kurbanlarına göre azaldığı görülmüştür. Dolayısıyla, akut miyokard infarktüsünde miR-1, miR-208 ve miR-133a'nın uygun biyobelirteç olabileceğini belirtmiştir (164).

Hoekstra ve ark. sağlıklı gönüllülere göre koroner arter hastalığı olanların periferik kanlarındaki mononükleer hücrelerinde miR-135a ekspresyon düzeyinin beş kat arttığı, miR-147 ekspresyon düzeyinin ise dört kat azaldığını göstermiştir. Çalışmada, miR-135a / miR-147 oranının koroner arter hastalığı için güçlü bir göstergesi olduğu belirtilmiştir. Bu çalışmada kararsız anjina pektorisli hastalar ile stabil anjina pektorisli hastaların plazma miRNA ekspresyon düzeyleri de kıyas edilmiş ve kararsız anjina pektorisli hastalarda miR-134, miR-198 ve miR-370 ekspresyon düzeylerinde artma olduğu gösterilmiştir. Böylelikle, kararsız anjina pektorisli hastalar, stabil anjina pektorisli hastalardan ayırt edilebilmiştir (165).

Xiao ve ark. akut pulmoner emboli tanısı almış 32 hasta, göğüs ağrısı ve nefes darlığı şikayeti olan ama akut pulmoner emboli tanısı almamış 22 hasta ve 32 sağlıklı gönüllü ile yaptıkları çalışmada ise plazma miR-134 ekspresyon düzeyinin, akut pulmoner embolili hastalarda, göğüs ağrısı ve nefes darlığı olan ama akut pulmoner embolisi olmayan hastalara ve sağlıklı gönüllülere göre anlamlı şekilde arttığını göstermişlerdir. Böylelikle, miR-134'ün akut pulmoner emboli tanısı için önemli bir biyobelirteç olabileceği bildirilmiştir (152).

Daha önce yapılan çalışmalarda miR-134 ekspresyon düzeyinin akut pulmoner emboli ve stabil anjina pektorisli hastalara göre kararsız anjina pektorisli hastalara anlamlı şekilde arttığı gösterilmiş olmakla birlikte, STEMI'li ve NSTEMI'li hastalar ile yapılmış bir çalışma rapor edilmemiştir. Çalışmamızda literatürde ilk kez STEMI ve NSTEMI gruplarında miRNA ekspresyon düzeyleri birbiri ile karşılaştırılmıştır. Bizim çalışmamızda, STEMI ve NSTEMI gruplarında kontrol grubuna göre, miR-134 ailesinden olan miR134-5p'nin ekspresyon düzeyinde artış olmasına rağmen (Fold Regulation değerleri sırasıyla 1,05; 1,10) bu değişiklik anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Ayrıca, STEMI grubunda NSTEMI grubuna göre miR-134-5p'nin

ekspresyon düzeyinde artma gözlemlendi fakat bu artış anlamlı bir bulunmadı ( $p>0,05$ ). Bu sonuç miR134-5p'nin miyokard hasarını göstermekle birlikte, akut koroner sendromlarda erken tanı amacı ile kullanılamayacak bir biyobelirteç olduğunu düşündürmektedir.

Corsten ve ark. AMİ ve akut dekompanse kalp yetmezliği tanılı hastalarda yaptıkları çalışmada kardiyak özgül miR-1, miR-133a, miR-208b ve miR-499; fibrozis ile ilişkili miR-21 ve miR-29b; lökosit ile ilişkili miR-146, miR-155 ve miR-223 ekspresyon düzeylerini araştırmışlardır. AMİ tanısı alan hastaların plazmalarında miR-208b ekspresyon düzeylerinin 1600 kat, miR-499 ekspresyon düzeylerinin 100 kat arttığı ve bunun hastaların serum cTnT ve kreatin fosfokinaz (CPK) değerleri ile güçlü bir şekilde korelasyon gösterdiğini belirtmişlerdir. Ayrıca miR-1, miR133a, miR-21 ekspresyon düzeyleri de akut miyokard infarktüs tanılı hastalarda yükselirken, bunlardan sadece miR-133a'nın istatistiksel olarak anlamlı olduğu görülmüştür. Bununla birlikte, sadece akut kalp yetmezliği olan hasta grubunda, miR-499 ekspresyon düzeyinin anlamlı olarak yükseldiği gözlenirken, diğer hasta gruplarında miR-1, miR133a, miR-21, miR-208b ve miR-499 ekspresyon seviyelerinde anlamlı değişiklik olmamıştır (166).

Zile ve ark. akut miyokard infarktüs tanısı alan 12 hasta ve yaşça benzer olan 12 sağlıklı gönüllüyle yaptıkları çalışmada miR-21 ekspresyon düzeyinin ilk 2 gün boyunca azaldığını, sonrasında artarak 5. günde bazal düzeye döndüğünü; miR-29a ekspresyon düzeyinin ilk 5 gün boyunca artış gösterip sonrasında bazal düzeye geri döndüğünü; miR-208 ekspresyon düzeyinin ise ilk 5 gün artış gösterip uzun süre yüksek kaldığını göstermişlerdir (167).

Dong ve ark. ratlarla yaptıkları deneysel çalışmada, ratların koroner arterlerini bağlayarak oluşturdukları akut miyokard infarktüsünden 6 ve 24 saat sonra infarktüslü miyokard dokusunda, infarktüslü olmayan miyokard dokusunda ve bu iki dokunun arasında kalan sınır (geçiş) bölgesindeki miRNA ekspresyon düzeylerini araştırmışlardır. miR-21, miR-27a, miR-27b, miR-30b-5p, miR-30c, miR-125a-5p, miR-126, miR-150, miR-26a ve miR-26b ekspresyon düzeylerinin infarktüslü bölgede azalırken; miR-107, miR-130a, miR-145, miR-16 ve miR-22 ekspresyon düzeylerinin arttığını göstermişlerdir. Bununla birlikte, miyokard infarktüsünün

erken döneminde, miR-21'in infarktüsli bölgelerde belirgin şekilde ekspresyon düzeyinin azaldığı ama sınır (geçiş) bölgelerinde ise arttığı görülmüştür. miR-21 eksprese eden adenovirus (Ad-miR-21) yoluyla miR-21'in aşırı ekspresyonu sağlanarak 24. saatteki infarktüs boyutunun 6. saatteki infarktüs boyutuna göre %29 azaldığı gösterilmiştir. Böylece, miR-21'in, miyokard infarktüsünün erken döneminde programlı hücre ölümü 4 ve aktive protein 1 yollarıyla, iskemiye bağlı apoptozla ilişkili oluşan miyokard hasarına karşı koruyucu etkisinin olduğu düşünülmüştür (158).

Bizim çalışmamızda da STEMI grubunda kontrol grubuna göre, miR-1 ailesinden olan miR-1-3p'de artma; miR-21 ailesinden olan miR-21-5p'de artma; miR-133 ailesinden olan miR-133a-3p'de artma ve miR-133b'de azalma; miR-208 ailesinden olan miR-208b-3p'de artma; miR-499 ailesinden olan miR-499a-5p'de azalma olmasına rağmen ekspresyon düzeylerindeki bu değişiklikler arasında anlamlı bir fark saptanmadı. miR-126 ailesinde olan miR-126-3p'de ise ekspresyon düzeyi değişmemiştir ( $p>0,05$ ). Ayrıca, NSTEMI grubunda kontrol grubuna göre, miR-1 ailesinden olan miR-1-3p'de artma, miR-21 ailesinden olan miR-21-5p'de artma; miR-133 ailesinden olan miR-133a-3p ve miR-133b'de artma; miR-208 ailesinden olan miR-208b-3p'de artma, miR-499 ailesinden olan miR-499a-5p'de azalma olmasına rağmen ekspresyon düzeylerindeki bu değişiklikler arasında anlamlı bir fark saptanmadı. miR-126 ailesinde olan miR-126-3p'de ise ekspresyon düzeyi değişmedi ( $p>0,05$ ). Bulduğumuz sonuçlar miR-133a-3p, miR-133b, miR-208b-3p, miR-499a-5p düzeylerinin NSTEMI tanısı için biyobelirteç olarak kullanılabileceğini göstermekle birlikte, değişikliklerin anlamlı bulunmamasının vaka sayısının yeterli olmamasından kaynaklanabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda hasta gruplarının kontrol grubuna göre miRNA ekspresyon düzeylerindeki artma ve azalmaların anlamlı bulunmamasının nedeni biyokimyasal takip sıklığı ve süresinin yeterli olmaması olabilir.

Guo ve ark. yaptıkları çalışmada akut koroner sendromlu hastaların periferik kan mononükleer hücrelerinde miR-146a ekspresyon düzeyinin belirgin şekilde artmış olduğunu göstermişlerdir. Yapılan son araştırmalar Th1 hücrelerine bağlı otoimmün hastalıklarda miR-146a ekspresyon düzeyinin arttığını göstermiştir. Th1

hücrelerinin up-regülasyonunun ateroskleroz gelişiminde önemli bir rolü olduğu düşünüldüğünde, miR-146a'nın Th1 hücrelerini etkileyerek akut koroner sendrom gelişimini indüklediği anlaşılmış ve akut koroner sendromlu hastalarda yüksek düzeyde eksprese olduğu gösterilmiştir (168).

Bizim çalışmamızda ise STEMI ve NSTEMI gruplarında kontrol grubuna göre, miR-146a ailesinden olan miR146a-5p'nin ekspresyon düzeyinde artma olmasına rağmen (Fold Regulation değeri sırasıyla 1,11; 1,03) bu değişiklik anlamlı değildi ( $p>0,05$ ).

Ward ve ark. yaptıkları çalışmada STEMI'lı 9 hasta ile NSTEMI'lı 4 hastanın miRNA ekspresyon düzeylerini plazmada, trombositlerde ve mononükleer hücrelerde araştırmışlardır. miR-92a-3p ve miR-30d-5p'nin plazmadaki ekspresyon düzeylerinin, miR-186-5p ve miR-342-3p'nin trombositlerdeki ekspresyon düzeylerinin ve miR-374b-5p'nin mononükleer hücrelerdeki ekspresyon düzeyinin STEMI'lı hastalarda, NSTEMI'lı hastalara göre anlamlı derecede azaldığını göstermişlerdir. miR-25-3p ve miR-374b-5p'nin plazmadaki ekspresyon düzeylerinin, miR-25-3p ve miR-221-3p'nin trombositlerdeki ekspresyon düzeylerinin, miR-25-3p ve miR-221-3p'nin mononükleer hücrelerdeki ekspresyon düzeylerinin de STEMI'lı hastalarda, NSTEMI'lı hastalara göre anlamlı derecede arttığını göstermişlerdir. Böylece miR-25-3p'nin hem plazmada hem lökositlerde hem de mononükleer hücrelerde STEMI'lı hastalarda NSTEMI'lı hastalara göre anlamlı derecede arttığı tespit edilmiştir (169).

Bizim çalışmamızda ise hem STEMI hem de NSTEMI gruplarında kontrol grubuna göre, miR-30 ailesinden olan miR-30a-5p'nin ekspresyon düzeyinde azalma tespit edildi. miR30a-5p'nin ekspresyon düzeyindeki bu azalma STEMI grubunda, Fold Regulation değeri -2,37 ile anlamlı iken ( $p=0,007$ ), NSTEMI grubunda, Fold Regulation değeri -2,22 ile anlamlı değildi ( $p>0,05$ ). Ayrıca, STEMI grubunda NSTEMI grubuna göre miR-30a-5p'nin ekspresyon düzeyinde artma gözlemlendi fakat anlamlı bir fark bulunmadı ( $p>0,05$ ).

## 6. SONUÇ VE ÖNERİLER

STEMI hasta grubunda kontrol grubuna göre, miR-1-3p, miR-21-5p, miR-133a-3p, miR-134-5p, miR-146a-5p ve miR-208b-3p ekspresyon düzeylerinde artma; miR-133b ve miR-499a-5p ekspresyon düzeylerinde azalma olmasına rağmen, ekspresyon düzeylerindeki bu değişiklikler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır ( $p>0,05$ ). miR-30a-5p'nin ekspresyon düzeyindeki azalma ise, fold regulation değeri -2,37 ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p<0,05$ ).

NSTEMI hasta grubunda kontrol grubuna göre, miR-1-3p, miR-133a-3p, miR-133b, miR-134-5p, miR-146a-5p ve miR-208b-3p ekspresyon düzeylerinde artma; miR-21-5p, miR-499a-5p ekspresyon düzeylerinde azalma olmasına rağmen, ekspresyon düzeylerindeki bu değişiklikler arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır. miR-30a-5p'nin ekspresyon düzeyindeki azalma ise, fold regulation değeri -2,21 olsa da istatistiksel olarak anlamlı değildir ( $p>0,05$ ).

STEMI ve NSTEMI hasta gruplarında ise miR-1-3p, miR-21-5p, miR-30a-5p, miR-133a-3p, miR-133b, miR-134-5p, miR-146a-5p, miR-208b-3p ve miR-499a-5p fold regulation değerleri 1'in üzerindeydi, fakat iki hasta grubunun miRNA ekspresyon düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>0,05$ ).

Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda STEMI tanısında miR-30a-5p'nin ideal bir biyobelirteç olarak kullanılabileceğini düşünmekteyiz. Bu hastalarda, miR-1-3p, miR-21-5p, miR-30a-5p, miR-126-3p, miR-133a-3p, miR-133b, miR-134-5p, miR-146a-5p, miR-208b-3p ve miR-499a-5p miRNA'ların, STEMI ve NSTEMI hastalarının belirlenmesinde uygun biyobelirteçler olmadığını, mevcut tanı yöntemlerine, ilâveten bir fayda sağlamayacağını düşünmekteyiz.

Çalışmamız, bundan sonra yapılacak çalışmalarda seçilecek miRNA'ların belirlenmesinde ve çalışma sonuçlarının yorumlanmasında yardımcı olacaktır. Çalışmamızdaki bulguların te'yd edilmesi için, çok sayıda hastadan oluşan geniş gruplarla yapılacak yeni çalışmalara ihtiyaç vardır.

Yapılacak yeni çalışmalarda miRNA ekspresyon düzeylerinin ayrıntılı klinik bulgular ve diğer laboratuvar değerleri ile kıyas edilerek değerlendirilmesi, miRNA'ların tanısal ve prognostik özelliklerinin daha iyi anlaşılmasını sağlayacaktır.



## KAYNAKLAR

1. Onat, A., et al. "Erişkinlerimizde kalp hastalıkları prevalansı, yeni koroner olaylar ve kalpten ölüm sıklığı." Onat A, editör. TEKHARF: Türk erişkinlerinde kalp sağlığı. İstanbul: Yelken Basım (2005): 20-7.
2. Eriksson, Susann, Saara Wittfooth, and Kim Pettersson. "Present and future biochemical markers for detection of acute coronary syndrome." *Critical reviews in clinical laboratory sciences* 43.5-6 (2006): 427-495.
3. Camm, A. John, Thomas F. Lüscher, and Patrick W. Serruys, eds. *Acute coronary syndromes: Pathophysiology, diagnosis and risk stratification and management of acute coronary syndromes. The ESC textbook of cardiovascular medicine.* OXFORD university press, (2009).
4. E Backus, B., et al. "Risk scores for patients with chest pain: evaluation in the emergency department." *Current cardiology reviews* 7.1 (2011): 2-8.
5. Mair, Johannes, et al. "Early release of glycogen phosphorylase in patients with unstable angina and transient ST-T alterations." *Heart* 72.2 (1994): 125-127.
6. Arntz HR, Bossaert LL, Danchin N, Nikolaou NI. "European Resuscitation Council Guidelines for Resuscitation 2010 Section 5. Initial management of acute coronary syndromes." *Resuscitation* 81.10 (2010): 1353-1363.
7. Meder, Benjamin, et al. "MicroRNA signatures in total peripheral blood as novel biomarkers for acute myocardial infarction." *Basic research in cardiology* 106.1 (2011): 13-23.
8. Ai, Jing, et al. "Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction." *Biochemical and biophysical research communications* 391.1 (2010): 73-77.
9. Green, G. B., and P. M. Hill. "Cardiovascular disease: Approach to chest pain and possible myocardial ischemia." *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide, 5th ed.* Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds). North Carolina: McGraw-Hill (1999): 341-351.
10. Hecht, Harvey S., et al. "Truly silent ischemia and the relationship of chest of plain and ST segment changes to the amount of ischemic myocardium: Evaluation by supine bicycle stress echocardiography." *Journal of the American College of Cardiology* 23.2 (1994): 369-376.
11. Marx, John, Ron Walls, and Robert Hockberger. *Rosen's Emergency Medicine-Concepts and Clinical Practice E-Book.* Elsevier Health Sciences, (2013): 214-222.
12. Guyton, A. C. "Somatic sensation. pain, headache, and thermal sensations." *Textbook of Medical Physiology.* 10th.Ed. Elsevier; China. (2000): p. 552-665.
13. O'Rourke RA, Shaver JA, Silverman ME. Hikaye, Fizik Muayene ve Oskültasyon. In; Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (eds). *Hurst's The Heart*, 10. baskı, Türkçe. (çeviri ed: Yılmaz Y, Şahinbaş E) McGraw-Hill (2002): p. 193-281
14. Braunwald E. Examination of the patient: The History. In: Braunwald E. eds; *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed. Pennsylvania: W.B. Saunders Company; (1997) p. 1-15.
15. Aufderheide TP, Gibler WB: Acute ischemic coronary syndromes. In; *Emergency Medicine Concept and Clinical Practice*, 4th ed. Rosen P, Barkin R (eds). (1998): p. 1655-1716.
16. Jones, Ian D., and Corey M. Slovis. "Emergency department evaluation of the chest pain patient." *Emergency medicine clinics of North America* 19.2 (2001): 269-282.



17. Wilkinson, Keith, and Harry Severance. "Identification of chest pain patients appropriate for an emergency department observation unit." *Emergency medicine clinics of North America* 19.1 (2001): 35-66.
18. Antman EM, Braunwald E: Acute myocardial infarction. In; *Heart Disease: A Textbook of Cardiovascular Medicine*, 5th ed. Braunwald E, eds. Pennsylvania: WB Saunders Company; (1997): p. 1184-1268.
19. Chew DP, White HD. Pathophysiology, classification and clinical features. In: *Handbook of acute coronary syndromes*. In: Bhatt DL, Flather MD, eds. Chicago: Remedica Publishing; (2004). p. 1-22.
20. Roe, Matthew T., et al. "Changing the model of care for patients with acute coronary syndromes." *American heart journal* 146.4 (2003): 605-612.
21. Mendis, Shanthi, et al. "World Health Organization definition of myocardial infarction: 2008–09 revision." *International journal of epidemiology* 40.1 (2010): 139-146.
22. Mendis, Shanthi, et al. "Total cardiovascular risk approach to improve efficiency of cardiovascular prevention in resource constrain settings." *Journal of clinical epidemiology* 64.12 (2011): 1451-1462.
23. American Heart Association. *Heart Disease and Stroke Statistics - 2003 Update*. Dallas, Texas: American Heart Association, (2002)
24. Rayner, Mike, et al. "Cardiovascular disease in Europe." *European Journal of Cardiovascular Prevention & Rehabilitation* 16.2\_suppl (2009): p. 43-47.
25. Özkan, Alev Arat. "Akut koroner sendromlar: Epidemiyoloji." *Türk Kardiyol Dern Arş* 41.1 (2013): 1-3.
26. Onat, Altan, et al. "Turkish Adult Risk Factor Study survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome." *Turk Kardiyol Dern Ars* 41 (2013): 373-378.
27. Lloyd-Jones D, Adams RJ, Brown TM, Carnethon M, Dai S, De Simone G, et al. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2010 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*. (2010); 121(7): 948-954.
28. Tunstall-Pedoe, Hugh, et al. "Contribution of trends in survival and coronary y-event rates to changes in coronary heart disease mortality: 10-year results from 37 WHO MONICA Project populations." *The Lancet* 353.9164 (1999): 1547-1557.
29. Authors/Task Force Members, et al. "Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology." *European heart journal* 29.23 (2008): 2909-2945.
30. Hasdai, David, et al. "A prospective survey of the characteristics, treatments and outcomes of patients with acute coronary syndromes in Europe and the Mediterranean basin. The Euro Heart Survey of Acute Coronary Syndromes (Euro Heart Survey ACS)." *European heart journal* 23.15 (2002): 1190-1201.
31. Smith, Sidney C., et al. "CDC/AHA workshop on markers of inflammation and cardiovascular disease." *Circulation* 110.25 (2004): 560-567.
32. Libby, Peter, Paul M. Ridker, and Göran K. Hansson. "Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis." *Nature* 473.7347 (2011): 317.

33. Stary, Herbert C., et al. "A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and a histological classification of atherosclerosis." *Circulation* 92.5 (1995): 1355-1374.
34. Hansson, Göran K. "Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease." *New England Journal of Medicine* 352.16 (2005): 1685-1695.
35. Libby, Peter. "Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes." *Circulation* 104.3 (2001): 365-372.
36. Monaco, Claudia, Anthony Mathur, and John F. Martin. "What causes acute coronary syndromes? Applying Koch's postulates." *Atherosclerosis* 179.1 (2005): 1-15.
37. Schoene, Norberta W. "Design criteria: tests used to assess platelet function." *The American journal of clinical nutrition* 65.5 (1997): 1665S-1668S.
38. Savji, Nazir, et al. "Association between advanced age and vascular disease in different arterial territories: a population database of over 3.6 million subjects." *Journal of the American College of Cardiology* 61.16 (2013): 1736-1743.
39. Kappert, Kai, et al. "Impact of gender on cardiovascular outcome in patients at cardiovascular high risk: analysis of the Telmisartan Randomized Assessment Study in ACE-INtolerant Subjects with Cardiovascular Disease (TRANSCEND) and the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (ONTARGET)." *Circulation* (2012): CIRCULATIONAHA-111.
40. D'Agostino, Ralph B., et al. "General cardiovascular risk profile for use in primary care." *Circulation* 117.6 (2008): 743-753.
41. He, Jiang, et al. "Passive smoking and the risk of coronary heart disease—a meta-analysis of epidemiologic studies." *New England Journal of Medicine* 340.12 (1999): 920-926.
42. Hawe, E., et al. "Family history is a coronary heart disease risk factor in the Second Northwick Park Heart Study." *Annals of human genetics* 67.2 (2003): 97-106.
43. Barua, Rajat S., et al. "Reactive oxygen species are involved in smoking-induced dysfunction of nitric oxide biosynthesis and upregulation of endothelial nitric oxide synthase." *Circulation* 107.18 (2003): 2342-2347.
44. Tsuchiya, Masahiko, et al. "Smoking a single cigarette rapidly reduces combined concentrations of nitrate and nitrite and concentrations of antioxidants in plasma." *Circulation* 105.10 (2002): 1155-1157.
45. Critchley, Julia A., and Simon Capewell. "Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review." *Jama* 290.1 (2003): 86-97.
46. Njølstad, Inger, Egil Arnesen, and Per G. Lund-Larsen. "Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction." *Circulation* 93.3 (1996): 450-456.
47. Prescott, Eva, et al. "Smoking and risk of myocardial infarction in women and men: longitudinal population study." *Bmj* 316.7137 (1998): 1043.
48. Hebert, Patricia R., et al. "Recent evidence on drug therapy of mild to moderate hypertension and decreased risk of coronary heart disease." *Archives of internal medicine* 153.5 (1993): 578-581.
49. Rapsomaniki, Eleni, et al. "Blood pressure and incidence of twelve cardiovascular diseases: lifetime risks, healthy life-years lost, and age-specific associations in 1·25 million people." *The Lancet* 383.9932 (2014): 1899-1911.

50. Lakka, Hanna-Maaria, et al. "The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men." *Jama* 288.21 (2002): 2709-2716.
51. Vaughan, Carl J., and Antonio M. Gotto. "Update on statins: 2003." *Circulation* 110.7 (2004): 886-892.
52. Rexrode, Kathryn M., et al. "Abdominal adiposity and coronary heart disease in women." *Jama* 280.21 (1998): 1843-1848.
53. Lee, Duck-chul, et al. "Long-term effects of changes in cardiorespiratory fitness and body mass index on all-cause and cardiovascular disease mortality in men: the Aerobics Center Longitudinal Study." *Circulation* 124.23 (2011): 2483.
54. Myers, Jonathan, et al. "Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing." *New England Journal of Medicine* 346.11 (2002): 793-801.
55. Ghiadoni, Lorenzo, et al. "Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans." *Circulation* 102.20 (2000): 2473-2478.
56. Kannel, William B., and DANIEL L. McGee. "Diabetes and cardiovascular risk factors: the Framingham study." *Circulation* 59.1 (1979): 8-13.
57. Hoogeveen, Ellen K., et al. "Hyperhomocysteinemia increases risk of death, especially in type 2 diabetes." *Circulation* 101.13 (2000): 1506-1511.
58. Milionis, Haralampos J., Anthony F. Winder, and Dimitri P. Mikhailidis. "Lipoprotein (a) and stroke." *Journal of clinical pathology* 53.7 (2000): 487-496.
59. Omland, Torbjørn, et al. "N-terminal pro-B-type natriuretic peptide and long-term mortality in acute coronary syndromes." *Circulation* 106.23 (2002): 2913-2918.
60. Van de Werf, Frans, et al. "Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation." *European heart journal* 24.1 (2003): 28-66.
61. Müderrisoğlu H, Yıldırım A: Akut koroner sendromlar ve sınıflaması. *Türk Kardiyoloji Dergisi*, Akut koroner sendromlar ek sayı (2001); 4: 12-15.
62. Braunwald, E., et al. "Unstable Angina: Diagnosis and Management. Clinical Practice Guideline Number 10. Rockville,(MD): Agency for Health Care Policy and Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute." Public Health Service, US Department of Health and Human Services 154 (1994).
63. Brooks, Nicholas, et al. "Guideline for the management of patients with acute coronary syndromes without persistent ECG ST segment elevation." *Heart* 85 (2001): 133-42.
64. James, Stefan K., et al. "Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome: a GUSTO-IV substudy." *Journal of the American College of Cardiology* 41.6 (2003): 916-924.
65. TIMI IIIb Investigators. "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." *Circulation* 89.4 (1994): 1545-1556.
66. Braunwald, Eugene, et al. "Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research." *Circulation* 90.1 (1994): 613-622.
67. Authors/Task Force Members, et al. "Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology." *European heart journal* 29.23 (2008): 2909-2945.

68. Antman, Elliott M., et al. "2007 focused update of the ACC/AHA 2004 guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction." *Journal of the American College of Cardiology* 51.2 (2008): 210-247.
69. Tunstall-Pedoe, Hugh, et al. "Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case-fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents." *Circulation* 90.1 (1994): 583-612.
70. Adabag, A. Selcuk, et al. "Sudden death after myocardial infarction." *Jama* 300.17 (2008): 2022-2029.
71. Delibay N. (1998) Toplumun AMI ile İlgili Bilgi Düzeylerinin İncelenmesi, Yüksek Lisans Tezi, İzmir.
72. Kushner, Frederick G., et al. "2009 Focused Updates: ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction (Updating the 2004 Guideline and 2007 Focused Update) and ACC/AHA/SCAI Guidelines on Percutaneous Coronary Intervention (Updating the 2005 Guideline and 2007 Focused Update)." *Catheterization and Cardiovascular Interventions* 74.7 (2009).
73. Vincent, Jean-Louis, and Daniel De Backer. "Circulatory shock." *New England Journal of Medicine* 369.18 (2013): 1726-1734.
74. Boersma, Eric, et al. "Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation." *Circulation* 101.22 (2000): 2557-2567.
75. Diercks, Deborah B., et al. "Frequency and consequences of recording an electrocardiogram 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative)." *The American journal of cardiology* 97.4 (2006): 437-442.
76. Glickman, Seth W., 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." *American heart journal* 163.3 (2012): 372-382.
77. Kosuge, Masami, et al. "Value of ST-segment elevation pattern in predicting infarct size and left ventricular function at discharge in patients with reperfused acute anterior myocardial infarction." *American heart journal* 137.3 (1999): 522-527.
78. Gök H. Akut Miyokard İnfarktüsü. Klinik Kardiyoloji İkinci baskı, İstanbul 2002;273-321.
79. Brown JB, Chest Pain; in Marx JA (editor in chief) Rosen's Emergency Medicine: Concepts and Clinical Practice 8th ed.; Saunders, Philadelphia, (2014), p: 214-22.
80. Hollander JE. Cardiovascular disease: Acute Coronary Syndromes: Unstable Angina,
81. Myocardial Ischemia, and Infarction. In: Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS (eds).
82. Emergency Medicine; A Comprehensive Study Guide; 5th ed. North Carolina: McGraw-Hill;
83. 1999;pp 356–366
84. Jaffe, Allan S., Luciano Babuin, and Fred S. Apple. "Biomarkers in acute cardiac disease." *Journal of the American College of Cardiology* 48.1 (2006): 1-11.
85. Remppis, Andrew, et al. "Intracellular compartmentation of troponin T: release kinetics after global ischemia and calcium paradox in the isolated perfused rat heart." *Journal of molecular and cellular cardiology* 27.2 (1995): 793-803.
86. Mair, Johannes, et al. "Concentration time courses of troponin and myosin subunits after acute myocardial infarction." *Coronary artery disease* 5.10 (1994): 865-872.

87. Ellis, Avery K. "Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction." *Circulation* 83.3 (1991): 1107-1109.
88. Martin, Greg S., Bryan N. Becker, and Gerald Schulman. "Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure." *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association-European Renal Association* 13.7 (1998): 1709-1712.
89. Brogan, Gerard X., et al. "Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department." *Annals of emergency medicine* 24.4 (1994): 665-671.
90. Bertrand, Michel, et al. "Management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation." *European heart journal* (2002).
91. Vasudevan, Gopalan, Donald W. Mercer, and MURRAY A. Varat. "Lactic dehydrogenase isoenzyme determination in the diagnosis of acute myocardial infarction." *Circulation* 57.6 (1978): 1055-1057.
92. Owen, Anna. "Tracking the rise and fall of cardiac enzymes." *Nursing2016* 25.5 (1995): 34-38.
93. Hornemann, Thorsten, Dorothea Rutishauser, and Theo Wallimann. "Why is creatine kinase a dimer? Evidence for cooperativity between the two subunits." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Protein Structure and Molecular Enzymology* 1480.1 (2000): 365-373.
94. Bhagavan N.V. *Medical Biochemistry*. Chapter 21.3: Energy supply in muscle. 4th Ed. Acad.Pres. Kanada. (2002); p.122.
95. Ed. Acad.Pres. Kanada. (2002); p.122.
96. Tsung, Swei H. "Several conditions causing elevation of serum CK-MB and CK-BB." *American journal of clinical pathology* 75.5 (2016): 711-715.
97. Newby, L. Kristin, and E. Magnus Ohman. "The Role of the Troponins and Other Markers of Myocardial." *Acute Coronary Syndromes* (2000): 329.
98. Hamm, Christian W., et al. "Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I." *New England Journal of Medicine* 337.23 (1997): 1648-1653.
99. Habif S.: Kardiak Troponinler. *Türkiye Klinikleri J. Med. Sci.: Cilt(23); Sayı(1)* (2003); 74-80.
100. Saffe AS, Davidenka J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction, In *Cardiology*. Crawford MH, Dimarco JP, (editors). England, London; (2001): 137-138.
101. Eggers, Kai Marten, et al. "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." *American heart journal* 148.4 (2004): 574-581.
102. Puddey, Ian B., Lawrence J. Beilin, and Robert Vandongen. "Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects: a randomised controlled trial." *The Lancet* 329.8534 (1987): 647-651.
103. McGill, Darryl, et al. "Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure." *Clinica chimica acta* 411.13 (2010): 936-939.
104. Weber, Michael, et al. "Improved diagnostic and prognostic performance of a new high-sensitive troponin T assay in patients with acute coronary syndrome." *American heart journal* 162.1 (2011): 81-88.

- 105.Reichlin, Tobias, et al. "Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays." *New England Journal of Medicine* 361.9 (2009): 858-867.
- 106.Giannitsis, Evangelos, et al. "Analytical validation of a high-sensitivity cardiac troponin T assay." *Clinical chemistry* 56.2 (2010): 254-261.
- 107.Lindahl, Bertil, Per Venge, and Stefan James. "The new high-sensitivity cardiac troponin T assay improves risk assessment in acute coronary syndromes." *American heart journal* 160.2 (2010): 224-229.
- 108.McGill, Darryl, et al. "Over time, high-sensitivity TnT replaces NT-proBNP as the most powerful predictor of death in patients with dialysis-dependent chronic renal failure." *Clinica chimica acta* 411.13 (2010): 936-939.
- 109.Wu, Alan HB, et al. "National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases." *Clinical chemistry* 45.7 (1999): 1104-1121.
- 110.Myers, Jonathan, et al. "Recommendations for clinical exercise laboratories." *Circulation* 119.24 (2009): 3144-3161.
- 111.Mair, Johannes, et al. "Early release of glycogen phosphorylase in patients with unstable angina and transient ST-T alterations." *Heart* 72.2 (1994): 125-127.
- 112.Meder, Benjamin, et al. "MicroRNA signatures in total peripheral blood as novel biomarkers for acute myocardial infarction." *Basic research in cardiology* 106.1 (2011): 13-23.
- 113.Ai, Jing, et al. "Circulating microRNA-1 as a potential novel biomarker for acute myocardial infarction." *Biochemical and biophysical research communications* 391.1 (2010): 73-77.
- 114.ENCODE Project Consortium. "Identification and analysis of functional elements in 1% of the human genome by the ENCODE pilot project." *nature* 447.7146 (2007): 799.
- 115.Lin, Shi-Lung, Joseph D. Miller, and Shao-Yao Ying. "Intronic microRNA (miRNA)." *BioMed Research International* 2006 (2006).
- 116.Salta, Evgenia, and Bart De Strooper. "Non-coding RNAs with essential roles in neurodegenerative disorders." *The Lancet Neurology* 11.2 (2012): 189-200.
- 117.Napoli, Carolyn, Christine Lemieux, and Richard Jorgensen. "Introduction of a chimeric chalcone synthase gene into petunia results in reversible co-suppression of homologous genes in trans." *The plant cell* 2.4 (1990): 279-289.
- 118.Jorgensen, Richard. "Altered gene expression in plants due to trans interactions between homologous genes." *Trends in biotechnology* 8 (1990): 340-344.
- 119.Van der Krol, Alexander R., et al. "Flavonoid genes in petunia: addition of a limited number of gene copies may lead to a suppression of gene expression." *The Plant Cell Online* 2.4 (1990): 291-299.
- 120.Lee, Rosalind C., Rhonda L. Feinbaum, and Victor Ambros. "The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*." *Cell* 75.5 (1993): 843-854.
- 121.Pasquinelli, Amy E., et al. "Conservation of the sequence and temporal expression of *let-7* heterochronic regulatory RNA." *Nature* 408.6808 (2000): 86-89.

122. Ketting, René F., et al. "Dicer functions in RNA interference and in synthesis of small RNA involved in developmental timing in *C. elegans*." *Genes & development* 15.20 (2001): 2654-2659.
123. Reinhart, Brenda J., et al. "The 21-nucleotide let-7 RNA regulates developmental timing in *Caenorhabditis elegans*." *nature* 403.6772 (2000): 901-906.
124. Shenouda, Sylvia K., and Suresh K. Alahari. "MicroRNA function in cancer: oncogene or a tumor suppressor?." *Cancer and Metastasis Reviews* 28.3-4 (2009): 369.
125. Wingard, Samuel Andrew. "Hosts and symptoms of ring spot, a virus disease of plants." *J. agric. Res* 37 (1928): 127-153.
126. Dykxhoorn, Derek M., Carl D. Novina, and Phillip A. Sharp. "Killing the messenger: short RNAs that silence gene expression." *Nature reviews Molecular cell biology* 4.6 (2003).
127. Voorhoeve, P. Mathijs, and Reuven Agami. "Classifying microRNAs in cancer: the good, the bad and the ugly." *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer* 1775.2 (2007): 274-282.
128. Friedman, Robin C., et al. "Most mammalian mRNAs are conserved targets of microRNAs." *Genome research* 19.1 (2009): 92-105.
129. Ambros, Victor, et al. "A uniform system for microRNA annotation." *Rna* 9.3 (2003): 277-279.
130. Griffiths-Jones, Sam, et al. "miRBase: tools for microRNA genomics." *Nucleic acids research* 36.suppl\_1 (2007): D154-D158.
131. Kwak, Pieter Bas, Shintaro Iwasaki, and Yukihide Tomari. "The microRNA pathway and cancer." *Cancer science* 101.11 (2010): 2309-2315.
132. Gregory, Richard I., et al. "The Microprocessor complex mediates the genesis of microRNAs." *Nature* 432.7014 (2004): 235-235.
133. Babiarz, Joshua E., and Robert Blelloch. "Small RNAs—their biogenesis, regulation and function in embryonic stem cells." (2009).
134. Bernstein, Emily, et al. "Role for a bidentate ribonuclease in the initiation step of RNA interference." *Nature* 409.6818 (2001): 363-366.
135. Le Quesne, John, and Carlos Caldas. "Micro-RNAs and breast cancer." *Molecular oncology* 4.3 (2010): 230-241.
136. Pillai, Ramesh S. "MicroRNA function: multiple mechanisms for a tiny RNA?." *Rna* 11.12 (2005): 1753-1761.
137. Paranjape, T., F. J. Slack, and J. B. Weidhaas. "MicroRNAs: tools for cancer diagnostics." *Gut* 58.11 (2009): 1546-1554.
138. Wang, Guo-Kun, et al. "Circulating microRNA: a novel potential biomarker for early diagnosis of acute myocardial infarction in humans." *European heart journal* 31.6 (2010): 659-666.
139. Turchinovich, Andrey, et al. "Circulating miRNAs: cell–cell communication function?." *Frontiers in genetics* 4 (2013).
140. Small, Eric M., and Eric N. Olson. "Pervasive roles of microRNAs in cardiovascular biology." *Nature* 469.7330 (2011): 336-342.

141. Hammond, Scott M. "MicroRNA therapeutics: a new niche for antisense nucleic acids." *Trends in molecular medicine* 12.3 (2006): 99-101.
142. Weiler, Jan, Juerg Hunziker, and Jeffrey Hall. "Anti-miRNA oligonucleotides (AMOs): ammunition to target miRNAs implicated in human disease?." *Gene therapy* 13.6 (2006): 496-502.
143. Krützfeldt, Jan, et al. "Silencing of microRNAs in vivo with 'antagomirs'." *Nature* 438.7068 (2005): 685-689.
144. Ebert, Margaret S., Joel R. Neilson, and Phillip A. Sharp. "MicroRNA sponges: competitive inhibitors of small RNAs in mammalian cells." *Nature methods* 4.9 (2007): 721-726.
145. Xiao, J., et al. "Novel approaches for gene-specific interference via manipulating actions of microRNAs: Examination on the pacemaker channel genes HCN2 and HCN4 (Retraction of 212, pg 285, 2007)." *JOURNAL OF CELLULAR PHYSIOLOGY* 227.2 (2012): 877-877.
146. Trzeciak, Stephen, and E. P. Rivers. "Emergency department overcrowding in the United States: an emerging threat to patient safety and public health." *Emergency medicine journal* 20.5 (2003): 402-405.
147. McCaig, Linda F., and Eric W. Nawar. "National hospital ambulatory medical care survey: 2004 emergency department summary." *Adv data* 372.372 (2006): 1-29.
148. Aktürk, Y., Sur, Ü. ve Serdar, O. A. (2008). Akut Koroner Sendromlar. *Türk Yoğun Bakım Derneği Dergisi*, 6(2), 19-30.
149. Folsom, Aaron R., et al. "Community prevalence of ideal cardiovascular health, by the American Heart Association definition, and relationship with cardiovascular disease incidence." *Journal of the American College of Cardiology* 57.16 (2011): 1690-1696
150. Mozaffarian, D., Benjamin, E. J., Go, A. S., Arnett, D. K., Blaha, M. J., Cushman, M., et al. (2015). Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation*, 131(4), e29.
151. Onat A, Yuksel M, Koroglu B, Gumrukcuoglu HA, Aydin M, Cakmak HA, et al. [Turkish Adult Risk Factor Study survey 2012: overall and coronary mortality and trends in the prevalence of metabolic syndrome]. *Turk Kardiyol Dern Ars.* 2013;41(5):373-8.
152. Altıparmak, M. R., Yazıcı, H., Hamuryudan, V. ve Sonsuz, A. (2005). *Cerrahpaşa İç Hastalıkları* (1. baskı). İstanbul: Medikal Sağlık ve Yayıncılık Tic. Ltd. Şti, 455-477.
153. Goodacre, Steve, et al. "How useful are clinical features in the diagnosis of acute, undifferentiated chest pain?." *Academic Emergency Medicine* 9.3 (2002): 203-208.
154. Small, Eric M., Robert JA Frost, and Eric N. Olson. "MicroRNAs add a new dimension to cardiovascular disease." *Circulation* 121.8 (2010): 1022-1032.
155. Alevizos, Ilias, and Gabor G. Illei. "MicroRNAs as biomarkers in rheumatic diseases." *Nature Reviews Rheumatology* 6.7 (2010): 391-398.
156. Xiao, Junjie, et al. "MicroRNA-134 as a potential plasma biomarker for the diagnosis of acute pulmonary embolism." *Journal of translational medicine* 9.1 (2011): 159.
157. Feinberg, Mark W., and Kathryn J. Moore. "MicroRNA regulation of atherosclerosis." *Circulation research* 118.4 (2016): 703-720.
158. Zhao, Yong, Eva Samal, and Deepak Srivastava. "Serum response factor regulates a muscle-specific microRNA that targets Hand2 during cardiogenesis." *Nature* 436.7048 (2005): 214-220.



160. Liu, Ning, et al. "microRNA-133a regulates cardiomyocyte proliferation and suppresses smooth muscle gene expression in the heart." *Genes & development* 22.23 (2008): 3242-3254.
161. Yang, Baofeng, et al. "The muscle-specific microRNA miR-1 regulates cardiac arrhythmogenic potential by targeting GJA1 and KCNJ2." *Nature medicine* 13.4 (2007): 486-491.
162. De Rosa, Salvatore, et al. "Transcoronary concentration gradients of circulating microRNAs." *Circulation* (2011): CIRCULATIONAHA-111.
163. Dong, Shimin, et al. "MicroRNA expression signature and the role of microRNA-21 in the early phase of acute myocardial infarction." *Journal of Biological Chemistry* 284.43 (2009): 29514-29525.
164. Fichtlscherer, Stephan, et al. "Circulating microRNAs in patients with coronary artery disease: novelty and significance." *Circulation research* 107.5 (2010): 677-684.
165. D'alessandra, Yuri, et al. "Circulating microRNAs are new and sensitive biomarkers of myocardial infarction." *European heart journal* 31.22 (2010): 2765-2773.
166. Gidlöf, Olof, et al. "Cardiospecific microRNA plasma levels correlate with troponin and cardiac function in patients with ST elevation myocardial infarction, are selectively dependent on renal elimination, and can be detected in urine samples." *Cardiology* 118.4 (2011): 217-226.
167. Olivieri, Fabiola, et al. "Diagnostic potential of circulating miR-499-5p in elderly patients with acute non ST-elevation myocardial infarction." *International journal of cardiology* 167.2 (2013): 531-536.
168. Long, Guangwen, et al. "Human circulating microRNA-1 and microRNA-126 as potential novel indicators for acute myocardial infarction." *International journal of biological sciences* 8.6 (2012): 811.
169. Boštjančič, Emanuela, et al. "MicroRNAs miR-1, miR-133a, miR-133b and miR-208 are dysregulated in human myocardial infarction." *Cardiology* 115.3 (2010): 163-169.
170. Hoekstra, Menno, et al. "The peripheral blood mononuclear cell microRNA signature of coronary artery disease." *Biochemical and biophysical research communications* 394.3 (2010): 792-797.
171. Corsten, Maarten F., et al. "Circulating MicroRNA-208b and MicroRNA-499 reflect myocardial damage in cardiovascular disease." *Circulation: Cardiovascular Genetics* (2010): CIRCGENETICS-110.
172. Zile, Michael R., et al. "Relationship between the temporal profile of plasma microRNA and left ventricular remodeling in patients following myocardial infarction." *Circulation: Cardiovascular Genetics* (2011): CIRCGENETICS-111.
173. Guo, Min, et al. "miR-146a in PBMCs modulates Th1 function in patients with acute coronary syndrome." *Immunology and cell biology* 88.5 (2010): 555-564.
174. Ward, Jeanine A., et al. "Circulating cell and plasma microRNA profiles differ between non-ST-segment and ST-segment-elevation myocardial infarction." *Family medicine & medical science research* 2.2 (2013): 108.

## ÖZET

T.C.

SELÇUK ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

### Acil Servise Göğüs Ağrısı ile Başvuran Hastalarda Potansiyel Ölümcül Nedenlerin Göstergesi Olarak mikro RNA Düzeylerinin Araştırılması

Ahmet UYANIK

Acil Tıp Anabilim Dalı

TIPTA UZMANLIK TEZİ / Konya, 2017

Göğüs ağrısı şikâyeti acil servislere en sık başvuru nedenlerinden biridir. Göğüs ağrılı hastalarda erken tanı mortalite ve morbidite açısından çok önemlidir. Göğüs ağrısı şikâyeti ile başvuran hastaların erken tanısı acil serviste konulmalı ve prognozu belirlenmelidir. Potansiyel ölümcül nedenler olan akut koroner sendromlar, pulmoner emboli, aort diseksiyonu gibi hastalıkların teşhisinin erken dönemde konulması ve tedavinin zamanında yapılmasıyla morbidite ve mortalite olumlu etkilenecek ve hastalığın takibi esnasında çıkabilecek komplikasyonların daha kolay kontrol altına alınması sağlanacaktır. Son çalışmalarda, mikroRNA'ların gen ekspresyonunu düzenleyebileceği ve çeşitli patofizyolojik süreçlerde kritik rol oynayabileceği ileri sürülmüştür. Çalışmalar, kan ve/veya plazmadaki birkaç miRNA'nın seviyesinin akut koroner sendromlar, pulmoner emboli, aort diseksiyonu sırasında değiştiğini göstermiştir. Bu durum, patolojik süreçlerde salınan veya türetilmiş dolaşımdaki miRNA'ların erken tanı anlamında biyolojik bir belirteç olabileceğini düşündürmüştür.

Çalışmamızda, hsa-miR-1-3p, hsa-miR-133a-3p, hsa-miR-133b, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-208b-3p, hsa-miR-21-5p, hsa-miR-134-5p, hsa-miR-30a-5p, hsa-miR-126-3p, hsa-miR-499a-5p ekspresyon düzeylerinin AKS'nin bir göstergesi olup olmayacağı araştırıldı.

Çalışma kapsamında Selçuk Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı'na göğüs ağrısı şikâyetiyle başvuran 38-89 yaş aralığındaki 50 kişi hasta grubu (Erkek: 28, Kadın: 22), göğüs ağrısı şikâyeti olmayan 40-76 yaş aralığındaki 19 sağlıklı gönüllü (Erkek: 10, Kadın: 9) ise kontrol grubu olarak belirlendi. Çalışmaya dâhil edilen hasta grubunda, 38-85 yaş aralığındaki 20 kişinin son tanısı STEMI; 42-89 yaş aralığındaki 30 kişinin son tanısı ise NSTEMI idi. Bu kişilerin tam kan örneklerinin plazmasından izole edilen mikroRNA içeren total RNA'larının hedef miRNA ekspresyonları yüksek kapasiteli real-time PCR cihazı ile çalışıldı.

STEMI hasta grubunda kontrol grubuna göre miR-30a-5p'nin ekspresyon düzeyindeki azalma, fold regulation değeri -2,37 ile istatistiksel olarak anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,05$ ). NSTEMI hasta grubunda kontrol grubuna göre ve STEMI ile NSTEMI hasta grupları arasında, çalışılan miRNA'ların ekspresyon düzeylerindeki değişiklikler açısından anlamlı bir fark bulunamamıştır ( $p > 0,05$ ).

STEMI tanısında miR-30a-5p'nin ideal bir biyobelirteç olarak kullanılabilmesini, çalışılan diğer miRNA'ların STEMI ve NSTEMI hastalarının belirlenmesinde uygun biyobelirteçler olmadığını, mevcut tanı yöntemlerine, ilâveten bir fayda sağlamayacağını düşünmekteyiz. Çalışmamız, bundan sonra yapılacak çalışmalarda seçilecek miRNA'ların belirlenmesinde ve çalışma sonuçlarının yorumlanmasında yardımcı olacaktır.

**Anahtar Kelimeler:** Acil tıp; akut koroner sendrom; göğüs ağrısı; mikroRNA

## SUMMARY

SELCUK UNIVERSITY  
FACULTY OF MEDICINE

### Investigation of the microRNA Levels as an Indicator of Potentially Fatal Cause in Patients Presenting to The Emergency Department with Chest Pain

Ahmet UYANIK  
Department of Emergency Medicine

Chest pain is one of the most common reason for complaints to the emergency room. Early diagnosis is very important in terms of mortality and morbidity in patients with chest pain. Early diagnosis of patients that presenting with chest pain should be placed in emergency room and prognosis must be determined. Diagnosis in earlier stages and timely treatment of potentially fatal diseases such as acute coronary syndromes, pulmonary embolism, and aortic dissection will favorably impact morbidity and mortality, thus resulting in an easier control of complications that usually arise during the tracking of disease. Recent studies have suggested that microRNAs (miRNAs) can regulate gene expression and play critical roles in various pathophysiological processes. Studies have shown that the levels of several miRNAs in the blood and/or plasma alter during acute coronary syndromes, pulmonary embolism, aortic dissection, suggesting that circulating miRNAs might be good biomarkers for the diagnosis.

In our study, hsa-miR-13p, hsa-miR-133a-3p, hsa-miR-133b, hsa-miR-146a-5p, hsa-miR-134-5p, hsa-miR-30a-5p, hsa-miR-126-3p, hsa-miR-499 a-5p expression levels were determined to be or not an indication of ACS.

Working under the Selcuk University Faculty of Medicine, Emergency Medicine Department of the chest pain was admitted with complaints 38-89 age range 50 person group of patients (male: 28, female: 22), the chest pain is not 40-76 age range 19 healthy volunteers (male: 10, and female: 9). In the group of patients included in the study, 20 people in the 38-85 age bracket final diagnosis of STEMI; The last one of 30 people between the ages of 42-89 was NSTEMI. Total RNA of the target miRNA expression containing these individuals isolated from whole blood samples of plasma microRNAs were studied with a high-capacity real-time PCR instrument.

STEMI patients compared to the control group of miR-30a-5p reduction in expression levels, fold the regulation value of -2.37 was statistically significant ( $p < 0.05$ ). There was no significant difference in terms of changes in expression levels of miRNAs studied according to the control group in the NSTEMI patient group and between STEMI and NSTEMI patient groups ( $p > 0.05$ ).

We believe that in STEMI, miR-30a-5p can be used as an ideal biomarker, that other miRNAs studied were not suitable biomarkers to determine STEMI and NSTEMI patients and it will not provide additional benefits to existing diagnostic methods. Our study will help in the identification of miRNAs to be selected in future studies and interpretation of study results.

**Keywords:** Acute coronary syndrome; chest pain; emergency medicine; microRNA

## EKLER

### EK-A: Etik Kurul Kararı



T.C.  
SELÇUK ÜNİVERSİTESİ  
TIP FAKÜLTESİ DEKANLIĞI

GİRİŞİMSEL OLMAYAN KLİNİK ARAŞTIRMALAR ETİK KURULU KARARLARI

Toplantı Sayısı: 2016/9

Toplantı Tarihi : 18.05.2016

**Karar Sayısı 2016/148** S.Ü. Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı Öğretim Üyesi Prof.Dr. Ayşegül BAYIR'ın, "Acil Servise Göğüs Ağrısı ile Başvuran Hastalarda Potansiyel Ölümcül Nedenlerin Göstergesi Olarak mikroRNA Düzeylerinin Araştırılması" başlıklı araştırmasının değerlendirilme talebi ile ilgili 04.05.2016 tarihli dilekçesi ve ekleri görüşüldü.

Yapılan inceleme ve görüşmelerden sonra; Prof.Dr. Ayşegül BAYIR'ın, "Acil Servise Göğüs Ağrısı ile Başvuran Hastalarda Potansiyel Ölümcül Nedenlerin Göstergesi Olarak mikroRNA Düzeylerinin Araştırılması" adlı araştırmanın kabulüne, BAP desteği alındıktan sonra protokolün dosyaya ilave edilmek üzere Etik Kurul sekretaryasına teslim edilmesine oy birliği ile karar verildi.



## ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Konya’da doğdu. 1996 yılında Şeker İlk Okulu’ndan me’zun olduktan sonra, Konya Selçuklu Mahmut Sami Ramazanoğlu Anadolu İmam-Hatip Lisesi’nde okumaya hak kazandı. 2000 yılında başladığı Konya Meram Anadolu Lisesi’ndeki eğitimini 2003 yılında bitirdi ve aynı yıl Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi’nde tıp eğitimine başladı. 2009 yılında me’zun oldu ve devlet hizmet yükümlülüğü kurası ile Konya Hüyük Selki Sağlık Ocağı’na tabip olarak atandı. Devlet hizmet yükümlülüğünü Konya Hüyük Devlet Hastanesi’nde tamamladı. 2011 yılında, İstanbul Bağcılar 1 No.lu Acil Sağlık Hizmetleri İstasyonu’na tabip olarak atandı. 2012 yılı ilkbahar dönemi TUS’u ile Selçuk Üniversitesi Selçuklu Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalı’nda ihtisas eğitimi almaya hak kazandı.