

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

**ACİL SERVİSTE AKUT KORONER SENDROM TANISI ALAN  
HASTALARDA PLAZMA SPEXİN'İN DİAGNOSTİK DEĞERİ**

**UZMANLIK TEZİ  
Dr. Yahya ÇİFTÇİ**

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

**ELAZIĞ  
2021**

## DEKANLIK ONAYI

Prof. Dr. Metin Kaya GÜRGÖZE

### DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

#### Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Mehtap GÜRGER

**Danışman**

#### Uzmanlık Sınavı Jüri Üyeleri

|       |       |
|-------|-------|
| ----- | _____ |
| ----- | _____ |
| ----- | _____ |
| ----- | _____ |
| ----- | _____ |

## TEŞEKKÜR

Tezimi hazırlamamda büyük emekleri olan tez danışmanım Doç. Dr. Mehtap GÜRGER'e, eğitim süresi boyunca yanımda olan değerli hocalarım; Doç. Dr. Mustafa YILMAZ'a, Doç. Dr. Metin ATEŞÇELİK'e, Doç. Dr. Mehmet Çağrı GÖKTEKİN'e Doç. Dr. Evrim GÜL'e, ve tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Selda TELO 'ya ve uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım asistan, hemşire, personel, sekreter ve intern arkadaşlarıma en içten teşekkürlerimi borç bilirim.

Eğitim süresi boyunca desteğini ve sabrını esirgemeyen sevgili aileme, eşime, hayatımın en değerli varlığı biricik oğlum Yavuz Selim'e teşekkür ederim

## ÖZET

Acil serviste myokard enfarktüsü (MI) tanısı konulan hastalarda serum speksin düzeylerinin araştırılması amaçlandı.

Çalışmamıza acil bölümüne göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran 50 ST elevasyonlu myokard enfarktüsü (STEMI) ve 50 non ST elevasyonlu myokard enfarktüsü (NSTEMI) olmak üzere 100 MI hastası, 50 atipik göğüs ağrısı olan hasta ve 50 sağlıklı ve gönüllü kontrol grubu olmak üzere toplamda 200 kişi dahil edildi. Çalışmamıza katılan STEMI hastalarının ortalama spexin düzeyi ( $562,78 \pm 325,87$  pg/ml) atipik göğüs ağrısı ( $821,60 \pm 513,87$  pg/ml) ve kontrol grubuna ( $812,10 \pm 476,17$  pg/ml) göre anlamlı daha düşüktü (sırası ile  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ).

Benzer şekilde NSTEMI hastalarının ortalama spexin düzeyi ( $574,38 \pm 393,24$  pg/ml) atipik göğüs ağrısı ve kontrol grubuna göre anlamlı daha düşük idi (sırası ile  $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ ). STEMI ve NSTEMI tanısı alan hastaların spexin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadı ( $p = 0,829$ ). ROC Curve analizinde STEMI tanısında speksinin cut-off değerini  $\leq 532$  pg/mL olarak aldığımızda sensitivitesi %60, spesivitesi %76, pozitif prediktif değeri (PPV) %63.7, negatif prediktif değeri (NPV) ise %63.9 (AUC=0,703,  $p < 0.001$ , %95 CI: 0,603- 0,790) bulundu. NSTEMI tanısında ise speksinin cut-off değerini  $\leq 520$  pg/mL olarak aldığımızda sensitivite %56, spesifite %78, PPV %71,8, NPV %63,9 (AUC=0,704,  $p < 0.001$ , %95 CI: 0,604- 0,791) idi. MI hastalarında Speksin düzeyi ile HEART ve TIMI skorları ile anlamlı korelasyon bulunmadı.

Sonuç olarak; STEMI ve NSTEMI hastalarında speksin düzeyi anlamlı oranda azalmaktadır. Fakat NSTMI ile STEMI hastalarının spexin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

**Anahtar Kelimeler:** Myokard infarktüsü, acil servis, spexin

## ABSTRACT

### DIAGNOSTIC VALUE OF PLASMA SPEXIN IN PATIENTS DIAGNOSED ACUTE CORONARY SYNDROME IN EMERGENCY DEPARTMENT

It was aimed to investigate serum spexin levels in patients diagnosed with myocardial infarction (MI) in the emergency department.

A total of 200 patients, including 50 patients with ST elevation myocardial infarction (STEMI) and 50 patients with non-ST elevation myocardial infarction (NSTEMI), 50 patients with atypical chest pain and 50 healthy and volunteer control groups, who applied to the emergency department with chest pain complaints. The mean spexin level ( $562.78 \pm 325.87$  pg/ml) of STEMI patients participating in our study was compared to atypical chest pain ( $821.60 \pm 513.87$  pg/ml) and control groups ( $812.10 \pm 476.17$  pg/ml) was significantly lower ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , respectively). Similarly, the mean spexin level ( $574.38 \pm 393.24$  pg/ml) of NSTEMI patients was significantly lower than that of atypical chest pain and control groups ( $p < 0.001$ ,  $p < 0.001$ , respectively). There was no significant difference between the spexin levels of the patients diagnosed with STEMI and NSTEMI ( $p = 0.829$ ). In the ROC Curve analysis, when we take the cut-off value of spexin as  $\leq 532$  pg/mL in the diagnosis of STEMI, its sensitivity is 60%, its specificity is 76%, its positive predictive value (PPV) is 63.7%, and its negative predictive value (NPV) is 63.9% (AUC=0.703  $p < 0.001$ , 95% CI: 0.603-0.790). In the diagnosis of NSTEMI, when we take the cut-off value of spexin as  $\leq 520$  pg/mL, the sensitivity is 56%, the specificity is 78%, PPV is 71.8%, NPV is 63.9% (AUC=0.704,  $p < 0.001$ , 95% CI: 0.604 - 0.791). There was no significant correlation between Spexin level and HEART and TIMI scores in MI patients.

As a result; Spexin levels are significantly decreased in STEMI and NSTEMI patients. However, no significant difference was found between the spexin levels of NSTMI and STEMI patients.

**Keywords:** Myocardial infarction, emergency department, spexin

## İÇİNDEKİLER

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| ONAY SAYFASI                                   | ii  |
| TEŞEKKÜR                                       | iii |
| ÖZET                                           | iv  |
| ABSTRACT                                       | v   |
| İÇİNDEKİLER                                    | vi  |
| TABLO LİSTESİ                                  | ix  |
| ŞEKİL LİSTESİ                                  | x   |
| KISALTMALAR LİSTESİ                            | xi  |
| 1. GİRİŞ                                       | 1   |
| 1.1. Göğüs Ağrısı                              | 1   |
| 1.1.1. Göğüs Ağrısının Fizyopatolojisi         | 1   |
| 1.1.2. Göğüs Ağrısının Etiyolojisi             | 2   |
| 1.1.2.1. Akut Koroner Sendrom                  | 2   |
| 1.1.2.2. Aort diseksiyonu                      | 2   |
| 1.1.2.3. Perikardial tamponad                  | 3   |
| 1.1.2.4. Pnömoni                               | 3   |
| 1.1.2.5. Pulmoner emboli                       | 3   |
| 1.1.2.6. Pnömotoraks                           | 4   |
| 1.1.2.7. Gastrointestinal Patolojiler          | 4   |
| 1.1.2.8. Kas/iskelet sistemi kaynaklı nedenler | 5   |
| 1.1.2.9. Psikiyatrik nedenler                  | 5   |
| 1.1.2.10. Diğer nedenler                       | 5   |
| 1.1.3. Göğüs Ağrısına Yaklaşım                 | 5   |
| 1.1.4. Göğüs Ağrısında Fizik Muayene           | 6   |
| 1.1.5. Tanısal Tetkikler                       | 7   |
| 1.1.5.1. EKG                                   | 7   |
| 1.1.5.2. Laboratuvar Parametreleri             | 8   |
| 1.1.5.3. Radyolojik İnceleme                   | 9   |
| 1.2. Akut Koroner Sendrom                      | 9   |
| 1.2.1. Anjina Tanımı                           | 10  |
| 1.2.2. Patogenezi                              | 11  |

|                                                        |    |
|--------------------------------------------------------|----|
| 1.2.3. İskemik Belirteçler                             | 13 |
| 1.2.4. Klinik                                          | 14 |
| 1.2.5. Risk Faktörleri                                 | 14 |
| Yaş (erkeklerde $\geq 45$ , kadınlarda $\geq 55$ )     | 15 |
| 1.2.5.1. Tütün Kullanımı                               | 15 |
| 1.2.5.2. Hipertansiyon                                 | 16 |
| 1.2.5.3. Diabetes Mellitus                             | 16 |
| 1.2.5.4. Obezite                                       | 16 |
| 1.2.5.4.1. Metabolik Sendrom                           | 17 |
| 1.2.5.4.2. Sedanter Yaşam (Hareketsiz Yaşam)           | 17 |
| 1.2.5.4.3. Yağdan Zengin Diyet                         | 18 |
| 1.2.5.5. Yaş ve Cinsiyet                               | 18 |
| 1.2.5.6. Ailesel Predispozisyon                        | 18 |
| 1.2.5.7. Yeni Risk Faktörleri                          | 19 |
| 1.2.5.7.1. C-Reaktif Protein                           | 19 |
| 1.2.5.7.2. Fibrinojen                                  | 19 |
| 1.2.5.7.3. Homosistein                                 | 20 |
| 1.2.5.7.4. Lipoprotein(A)                              | 20 |
| 1.2.5.7.5. Küçük LDL Partikülleri                      | 21 |
| 1.2.5.8. Yeni Geliştirilmeye Çalışılan Risk Faktörleri | 21 |
| 1.2.6. EKG                                             | 21 |
| 1.2.7. Kardiyak Belirteçler                            | 23 |
| 1.2.7.1. Troponin T ve I                               | 23 |
| 1.2.7.2. CK/CK-MB                                      | 24 |
| 1.2.7.3. Miyogloblin                                   | 24 |
| 1.2.8. Görüntüleme Teknikleri                          | 25 |
| 1.2.9 Tedavi                                           | 25 |
| 1.2.9.1. Hastane Öncesinde Tedavi Yaklaşımı            | 25 |
| 1.2.9.2. STMI'da Tedavi                                | 28 |
| 1.2.9.3. NSTMI'da Tedavi                               | 29 |
| 1.3. Spexin                                            | 30 |

|                           |           |
|---------------------------|-----------|
| <b>2. GEREÇ VE YÖNTEM</b> | <b>32</b> |
| 2.1. İstatiksel Analiz    | 32        |
| <b>3. BULGULAR</b>        | <b>34</b> |
| <b>4. TARTIŞMA</b>        | <b>41</b> |
| <b>5. KAYNAKLAR</b>       | <b>46</b> |
| <b>6.ÖZGEÇMİŞ</b>         | <b>55</b> |



## TABLO LİSTESİ

|                  |                                                                                                                                                  |    |
|------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Tablo 1.</b>  | Göğüs Ağrısının Önemli Nedenleri                                                                                                                 | 2  |
| <b>Tablo 2.</b>  | NCEP Yetişkin Tedavi Paneli KAH risk faktörleri                                                                                                  | 15 |
| <b>Tablo 3.</b>  | Elektrokardiyogramın Yorumlanmasını Güçleştiren Bazı Klinik Durumlar                                                                             | 23 |
| <b>Tablo 4.</b>  | Gruplara eşlik eden kronik hastalılar                                                                                                            | 34 |
| <b>Tablo 5.</b>  | Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik bulguları                                                                                         | 34 |
| <b>Tablo 6.</b>  | Hasta ve kontrol gruplarının ortalama biyokimya ve spexin düzeyleri                                                                              | 35 |
| <b>Tablo 7.</b>  | STMI, NSTMI, nonkardiyak göğüs ağrısı olan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki spexin düzeyi karşılaştırılması.                  | 36 |
| <b>Tablo 8.</b>  | Gruplar arasındaki HEART skoru karşılaştırılması.                                                                                                | 38 |
| <b>Tablo 9.</b>  | Grupları arasındaki TIMI skoru karşılaştırılması.                                                                                                | 39 |
| <b>Tablo 10.</b> | STMI ve NSTMI hastalarının HEART skoru ile spexin düzeyi karşılaştırılması.                                                                      | 39 |
| <b>Tablo 11.</b> | STMI ve NSTMI hastalarının TIMI skoru ile spexin düzeyi karşılaştırılması.                                                                       | 39 |
| <b>Tablo 12.</b> | STMI ve NSTMI tanısı alan hastaların troponin ve spexin düzeylerinin karşılaştırılması.                                                          | 40 |
| <b>Tablo 13.</b> | MI tanısı alan hastaların DM olan /olmayan, HT olan /olmayan, KAH olan/olmayan, HL olan /olmayan arasında spexin düzeylerinin karşılaştırılması. | 40 |
| <b>Tablo 14.</b> | MI tanısı alan hastaların ağrı süreleri ile spexin düzeyi korelasyonu                                                                            | 40 |

## ŞEKİL LİSTESİ

|                                                                                     |    |
|-------------------------------------------------------------------------------------|----|
| <b>Şekil 1.</b> Koroner arterlerin şematik görünümü                                 | 11 |
| <b>Şekil 2.</b> Akut MI sonrası serum belirteçlerinin yükselmesinin tipik örneği    | 24 |
| <b>Şekil 3.</b> Spexinin çok yönlü fonksiyonları                                    | 31 |
| <b>Şekil 4.</b> STEMI ile sağlıklı bireyler arasında Speksin düzeyinin ROC analizi  | 37 |
| <b>Şekil 5.</b> NSTEMI ile sağlıklı bireyler arasında Speksin düzeyinin ROC analizi | 38 |



## KISALTMALAR LİSTESİ

|              |                                                                                        |
|--------------|----------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>ACC</b>   | : Amerikan Kardiyoloji Koleji                                                          |
| <b>AHA</b>   | : Amerikan Kalp Derneği                                                                |
| <b>AKS</b>   | : Akut koroner sendromda                                                               |
| <b>ASA</b>   | : Asetil salisilik asit                                                                |
| <b>BNP</b>   | : B-tipi natriüretik peptid                                                            |
| <b>CI</b>    | : Confidence Interval                                                                  |
| <b>cTn</b>   | : Kardiyak troponinler                                                                 |
| <b>DM</b>    | : Diabetesmellitus                                                                     |
| <b>EKG</b>   | : Elektrokardiyografi                                                                  |
| <b>ESC</b>   | : European Society Of Cardiology                                                       |
| <b>IRAD</b>  | : Uluslararası Akut Aort Diseksiyonu International Registry of Acute Aortic Dissection |
| <b>İSE</b>   | : İyon selektif elektron                                                               |
| <b>KKH</b>   | : Koroner kalp hastalığı                                                               |
| <b>KOAH</b>  | : Kronik obstrüktif akciğer hastalığı                                                  |
| <b>MPS</b>   | : Miyokardperfüzyon sintigrafisi                                                       |
| <b>NCEP</b>  | : Ulusal Kolesterol Eğitim Programı                                                    |
| <b>PE</b>    | : Pulmoner emboli                                                                      |
| <b>PET</b>   | : Pozitron emisyon tomografisi                                                         |
| <b>SPECT</b> | : Tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi                                           |
| <b>SPSS</b>  | : Statistical Package for the Social Sciences                                          |
| <b>SPX</b>   | : Spexin                                                                               |

## 1. GİRİŞ

### 1.1. Göğüs Ağrısı

Göğüs terimi; göğüs kafesinin ön kısmı, üstte sternal çentik ile altta sternal ksifoide uzanan, sağ ve solda midaksiller çizgiler arasındaki bölümü anlatmak için kullanılır (1).

Ağrı terimi; hoş olmayan, rahatsız edici bir duyu olarak algılanır. Bununla birlikte, ağrının algılanması ve tanımlanması kişiden kişiye değişiklik gösterebilir ve hastalar bunu anlatırken baskı tarzında, ağırlık çökmesi, sancı, yanma, gerginlik veya rahatsızlık terimlerini de kullanabilirler. Ani başlangıçlı akut göğüs ağrısı genel olarak 24 saat içinde başlamış ve hastanın hemen sağlık kurumuna başvurmasına neden olmuş; göğsün ön kısmında tarif edilen ve hastanın sıkışma, rahatsızlık veren bir duyu olarak anlattığı bir durumdur (1).

#### 1.1.1. Göğüs Ağrısının Fiziopatolojisi

Göğüs ağrısı, intratorasik yapılardan köken alan afferent sinir lifleri aracılığı ile yayılır. Bu yapılar; kalp (kalp ve perikard), pulmoner (akciğerler ve plevra), gastrointestinal (özofagus ve üst karın içeriği), vasküler (aort ve büyük damarlar) ve kas-iskelet sistemi (göğüs duvarı) olmak üzere beş grup şeklinde sınıflanabilir. Göğüs ağrısı visseral somatik ve dermal sinir lifleri ile taşınır, ancak bütün sinir lifleri dorsal torasik gangliyonlarla iletildiği için yeri ve şiddeti net ayırt edilemeyen belirsiz kalite ve lokalizasyonlarda ağrıya neden olur. Torasik sinir dermatomları kaynaklandığı seviyenin, üst ve altındaki seviyeleri de kapsadığı için torasik kökenli bir hastalıklarda çeneden epigastriyuma kadar her yerde ağrı ortaya çıkabilmektedir. Visseral göğüs ağrısının yansımaları değişkenlik arz eder ve "yanma", "ağrı", "bıçak batması" veya "baskı" olarak tanımlanır. Bu ağrılı uyarı, hastanın merkezi sinir sistemince kollardan, omuzlardan veya boyundan kaynaklanıyor gibi algılanır (2).

Kalp, perikart, akciğer, visseral plevra, özefagus ve aort gibi içyapılardan kaynaklanan visseral ağrı, rahatsızlık veya belirsiz bir ağrı olarak ifade edilir ve tam olarak lokalize edilemez. Göğüs duvarı yapılarından ve parietal plevradan kaynaklanan somatik ağrı daha keskin veya bıçak batması hissi ile tanımlanır, hareket ve pozisyonla değişmesi daha kolay tanınmasını sağlar (2).

### 1.1.2. Göğüs Ağrısının Etiyolojisi

Dünya çapında acil servise başvuran hastaların yaklaşık %5'i göğüs ağrısı nedeniyle hastaneye başvurmaktadır. Göğüs ağrısına; kalp, akciğer, özefagus, mide, perikard, plevra ve abdominal organ patolojilerinden kaynaklanabilir (3). Göğüs ağrısının başlıca nedenleri arasında Akut Miyokard İnfarktüsü, aort diseksiyonu, perikardit, özafagus rüptürü, gastro ösofagial reflü, pnömotoraks, pulmoner emboli, perikardit, mitral valv prolapsusu, pnömoni, plörezi, kostokondral sendrom, kostokondrit, fibromiyalji, tietze sendromu sıralanabilir.

**Tablo 1.** Göğüs Ağrısının Önemli Nedenleri

| Göğüs duvarı ağrısı            | Plöritik ağrı       | Visseral ağrı                    |
|--------------------------------|---------------------|----------------------------------|
| Kostosternal sendrom           | Pulmoner embolizm   | Tipik eforanjinası               |
| Kostokondrit (Tietze sendromu) | Pnömoni             | Atipik (eforla ilişkisiz) anjina |
| Prekordiyal ağrı sendromu      | Spontan pnömotoraks | Kararsız anjina                  |
| Kayan kaburga sendromu         | Perikardit          | Akut miyokard infarktüsü         |
| Ksifodini                      | Plörezi             | Aort diseksiyonu                 |
| Radiküler sendromlar           |                     | Perikardit                       |
| İnterkostal sinir sendromları  |                     | Özefagial reflü veya spazm       |
| Fibromiyalji                   |                     | Özofagus rüptürü                 |
|                                |                     | Mitral kapak prolapsusu          |

#### 1.1.2.1. Akut Koroner Sendrom

Akut koroner sendrom göğüs ağrısı etiyolojisi içinde en önemli nedenlerden biridir. Koroner arterlerde aterom plağı rüptürü sonucu trombosit aktivasyonu ile koroner arterlerde tromboz sonucu oluşur. Akut koroner sendrom STMI, NSTMI ve USAP olarak üç klinik başlık altında incelenir. Ayrıntılı olarak Akut koroner sendrom başlığı altında incelenmiştir.

#### 1.1.2.2. Aort diseksiyonu

Akut aort diseksiyonu, aortun intimasından başlayan yırtılma nedeniyle aort duvarının katmanlarının ayrılması olarak tanımlanır. Erkeklerde daha sık olmakla beraber sıklığı yedinci dekadadan sonra artış gösterir. Sistemik hipertansiyonu olan hastalarda veya bilinen aort kapağı veya bağ dokusu hastalığı olan genç bireylerde görülebilir (4). Aort diseksiyonu insidansı yılda 100.000'de 2-4 civarında olduğu

tahmin edilmektedir ancak birçok hasta tanı konulamadan önce öldüğü için gerçek insidans net değerlendirilememektedir (5).

Ağrı klasik olarak ani başlangıçlı, sırttan başlayarak interskapular bölgeye yayılan ve yırtılma tarzında tarif edilen bir ağrıdır (6). Diseksiyon tipik olarak aort duvarının intima ve media arasında kanın ilerlemesine neden olan bir yırtıkla başlar. Pulsatil kan akışı, diseksiyonun yayılmasına ve daha sonra koroner, karotid, mezenterik, renal arter gibi dal arterlerinin tıkanmasına neden olur, bu damarlar tarafından perfüze edilen alanlarda iskemiye yol açar. Vakaların yaklaşık yüzde 13'ünde intimal yırtık tanımlanamaz. Bu tür hastalarda, muhtemelen aort duvarında intramural hematoma oluşumu ile vaso vasorumdan kaynaklanan akut intramural hematoma vardır (7).

Göğüs ağrısı olan hastalarda, karotis, radyal ve femoral arterlerde tek taraflı nabız alınamaması aort diseksiyonunu akla getirmelidir (4). Hastaların direk grafileri normaldir, EKG değişiklikleri hastaların yaklaşık %50'sinde mevcuttur ancak tanısal değildir (5). D-dimer ve troponin yüksekliği tespit edilebilir (8). Tanı BT anjiyo ve transözofajial eko-kardiyografi ile konulur (6).

#### **1.1.2.3. Perikardial tamponad**

Perikardiyal tamponad; perikardiyal effüzyon ve perikarda kanama sonucu ortaya çıkan kardiyak basıya bağlı kardiyak fonksiyonlarda bozulma ve dolaşım bozukluğu ile ortaya çıkar (9). Göğüs ağrısı, substernal bölgede keskin, sürekli ve şiddetlidir. Ağrı omuz ve sırta yayılabilir ve sırtüstüyatarken ve derin inspirasyon sırasında artar, oturur ve öne eğilir pozisyonunda azalır(10)Tamponad, aort diseksiyonu, torasik travma, enfeksiyon, malignite, gibi nedenlere bağlı olarak ortaya çıkabilir (11).

#### **1.1.2.4. Pnömoni**

Pnömoni özellikle yaşlılar, immünsuprese hastalığı olan ve eşlik eden komorbiditeye sahip hastalarda mortal seyrederek. Göğüs ağrısı keskin ve plöretik tarzdadır; ateş, öksürük, balgam ve hipoksemi ile beraberdir (12).

#### **1.1.2.5. Pulmoner emboli**

Pulmoner emboli (PE), pulmoner arter veya dallarının, vücudun diğer yerlerinde oluşan trombus, tümör, hava veya yağ gibi etkenler ile tıkanmasıdır. Venöz

pıhtı materyali kalbin sağ tarafından geçerek pulmoner arterlerin konusuna veya daha distale yerleşerek pulmoner kan akımını engeller, pulmoner hipertansiyon, sağ ventrikül disfonksiyonu, gaz değişiminin azalması ve nihayetinde parankimal enfarktüse yol açar (13).

Trombüse sekonder pulmoner emboli (PE) erkeklerde daha sık görülür ve insidansı yaklaşık 1:1000'dir, ancak tanı koymadaki güçlüklerden dolayı, insidansın daha yüksek olduğu düşünülmektedir. Hastane mortalite major embolilerde %1-60 olarak bildirilmiştir (14).

Oluşan göğüs ağrısı keskin vasıftadır, dispne, öksürük, senkop, hemoptizi eşlik edebilir. PE risk faktörleri; ameliyat, uzun süre immobilizasyon, travma, aktif malignite, östrojen kullanımı, prokoagulan sendromlar ve geçirilmiş PE veya derin ven trombozu öyküsüdür. Mortalite, komorbidite ve emboli boyutuna göre değişir. Erken teşhis ve tedavi, hemodinamik unstabiliteye yol açan büyük pulmoner embolilerde mortaliteyi azaltır (15).

#### **1.1.2.6. Pnömotoraks**

Pnömotoraks, travma veya pulmoner nedenlere bağlı spontan ortaya çıkabilir. Altta yatan akciğer hastalığı var ise sekonder spontan ve akciğer hastalığı yok ise primer spontan pnömotoraks olarak tanımlanır (16). Primer spontan pnömotoraks daha çok uzun boylu zayıf genç erkeklerde görülür ve insidansı yaklaşık 100.000'de 9.8-24'dir (11). Sekonder spontan pnömotoraks ise daha çok kronik obstrüktif akciğer hastalığı (KOAH), kistik fibroz ve astım tanısı olan hastalarda izlenir (17). Etiyolojiden bağımsız olarak, plevral boşlukta hava mediastene bası yaparak mediastinal kaymaya ve tansiyon pnömotoraksa neden olabilir. Tansiyon pnömotoraks tanısı gecikirse hızlı klinik bozulmaya ve ölüme neden olur (18).

#### **1.1.2.7. Gastrointestinal Patolojiler**

Gastrointestinal kaynaklı göğüs ağrıları kardiyak nedenli göğüs ağrılarından sonra en sık rastlanan ağrı sebebidir. Gastroözofajial reflü hastalığı; göğüste ağrı, yanma ve anjina benzeri semptomlarla kendini gösterebilir, hiyatal hernilerle beraber olabilir (19). Ağrı genellikle yatarken artar ve antiasit kullanımı sonrası hafifler. Özefagus rüptüne neden olduklarında mortal seyreden kliniğe yol açarlar. Kusmayı takip eden ani başlayan substernal göğüs ağrısı özefagus rüptürü ile ilişkilidir. Hastalar

toksik görünümündedir; ateş, taşikardi, dispne izlenir; oskültasyonda hamman bulgusu vardır. Radyolojik incelemede; cilt altı amfizem, pnömotoraks ve plevral effüzyon izlenebilir ancak görüntülemenin normal olması tanıyı ekarte ettirmez. Yüksek şüphe durumunda oral kontrastlı görüntülemeler tanıyı koydurur (20).

#### **1.1.2.8. Kas/iskelet sistemi kaynaklı nedenler**

Kas-iskelet sistemine bağlı göğüs ağrısı nedenleri; kontüzyon, kırık, kostokondral sendromlara ve fibromiyalji, romatoid artrit gibi romatizmal hastalıklar sonucu ortaya çıkmaktadır (21). Genellikle keskin iyi lokalize edilebilen ve pozisyonla şiddeti değişen ağrılardır ancak bazı koroner sendrom olguları da benzer nitelikte ağrıya neden olabilmektedir (22).

#### **1.1.2.9. Psikiyatrik nedenler**

Panik atak geçiren hastalarda genellikle göğüste yanma ve sıkışma, ölüm korkusu ile acil servise başvurur (23). Bir çalışmada panik atak semptomları ile başvuran hastaların yaklaşık %10'unda AKS tespit edilmiştir (24).

#### **1.1.2.10. Diğer nedenler**

Herpes zoster, lupus, sarkoidoz, skleroderma, Kawasaki hastalığı, poliarteritis nodosa, Takayasu arteritis ve kollojen vasküler hastalıklar gibi çeşitli inflamatuvar hastalıklar az bir oranda da olsa göğüs ağrısına neden olabilmektedir (3).

#### **1.1.3. Göğüs Ağrısına Yaklaşım**

Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastanın mümkün oldukça detaylı anamnezi alınmalıdır. Ağrının süresi, ağrıyı tetikleyen veya azaltan aktivite veya durumların varlığı, lokalizasyonu, yayılma alanı, nereden başladığı ve zaman içindeki şiddet ve lokalizasyon değişimleri sorgulanmalıdır. Benzer semptomların önceden varlığı ve teşhis için yapılan tetkikler sorgulanmalı, ağrıya eşlik eden mide bulantısı, kusma, ateş, terleme, nefes darlığı, öksürük, yanma, çarpıntı veya senkopun varlığı, bilinen komorbid durumların varlığı, madde bağımlılığı ve geçirilmiş cerrahi operasyon öyküsü sorgulanmalıdır. Kokain kullanımı AMI ile direk ilişkilidir, koroner arter hastalığı hikayesi olmayan genç hastalarda bile AKS'yi tetikleyebilir (9, 25).

Ani ve şiddetli başlangıcı olan göğüs ağrısı akut aort diseksiyonu, pnömotoraks ve pulmoner emboli ile ilişkilidir (5, 14, 17). Toksik görünümü olan hastalarda kusma anamnezi, özefagus rüptürü ve akut mediastiniti akla getirmelidir (26).

Akut koroner sendroma bağlı göğüs ağrısı ise yavaş yavaş başlar ve eforla ile artar (27). Stabil anjinada semptomlar sabit bir aterosklerotik plakın artan oksijen ihtiyacının sağlanmasını engellemesi ile ortaya çıkar. Unstabil anjina ise egzersizden bağımsız olarak ortaya çıkar (28). Akut koroner sendromda (AKS) semptomlar ağrıdan çok rahatsızlık olarak tanımlanır. Rahatsızlık hissi bir baskı, ağırlık, gerginlik veya sıkışma hissi şeklinde tarif edilebilir (25). Klasik olarak semptomlar genellikle substernal veya sol göğüs yerleşimlidir ve kol, boyun, çene, sırt, karın veya omuzlara yayılım gösterebilir (29).

Akut aort diseksiyonunda ani başlayan, şiddetli ve yırtılma tarzındadır göğüs ağrısı olur. Ağrının şiddeti pozisyon zaman ve istirahatle değişmez (5). Uluslararası Akut Aort Diseksiyonu (International Registry of Acute Aortic Dissection (IRAD)) kayıtlarına göre hastalarda izlenen en sık semptom göğüs ağrısı olsa da sırt ve karın bölgesine yayılan ağrı gibi farklı klinik tablolarla da başvurulabilmektedir (30).

Pulmoner embolide göğüs ağrısı ile beraber dispne de eşlik eder, ağrı inspiryumda artar ve göğüs duvarında lokalizedir. Pnömotoraksta göğüs ağrısı, ipsilateral ve plöretik veya keskin olabilir. Perikardite bağlı göğüs ağrısı klasik olarak sırt üstü yatarken artar ve öne eğildiğinde azalır, ayrıca derin inspiryumda artar. Kas-iskelet sistemi ağrıları iyi lokalize edilen palpasyonla artan ağrılardır, anamnezde yorucu aktivite veya travma öyküsü mevcuttur. Epigastriyuma yayılan ağrı genellikle gastrointestinal nedenler bağlıdır ancak kardiyak kökenli ağrılar da epigastriuma yayılabileceği akılda tutulmalıdır.

#### **1.1.4. Göğüs Ağrısında Fizik Muayene**

Göğüs ağrılı hastada fizik muayene ile AKS hastası diğer hastalardan ayırt edilemez ama olası nedene yönelik bize ipucu verebilir.

Akut aort diseksiyonunda fizik muayene bulguları normal olabilir. IRAD'a göre aort diseksiyonunda görülen fizik muayene bulguları; aort yetmezliğine bağlı

üfürüm, nabız eksikliği, şok veya kardiyak tamponad, akut kalp yetmezliği ve serebrovasküler olaylardır (5).

Oskültasyonda fokal hırıltılı solunum veya ekstremitelerin asimetrik şişmesinin eşlik etmesi, pulmoner emboliyi, dinlemekle solunum seslerinin azalması veya alınamaması da pnömotoraksı düşündürür (11, 13, 14).

Juguler venöz dolgunluk, hepatojuguler reflü ve periferik ödem, muhtemelen AKS veya PE'ye bağlı gelişen sağ kalp yetmezliği belirtileri olabilir. Yeni bir sistolik üfürüm, papiller kas disfonksiyonunu veya ventriküler septal defekt işareti olabilir (14, 25).

### **1.1.5. Tanısal Tetkikler**

#### **1.1.5.1. EKG**

Akut koroner sendromolduğu düşünülen göğüs ağrısı şikayeti mevcut olan hastalara 12 derivasyonlu EKG kaydı alınır. Amerikan Kardiyoloji Koleji ve Amerikan Kalp Derneği (ACC/AHA) kılavuzları, EKG'nin acil servise başvuran hastalarda 10 dakika içinde çekilmesini ve yorumlanmasını önermektedir (25, 27).

Elektrokardiyografi (EKG), AKS tespitinde en iyi test olsa da akut miyokart enfarktüsü (AMI) tanısında duyarlılığı düşüktür. Hastanın ilk başvurusunda alınan EKG kaydı AMI'ların %50'sinden azında tanı koydurur (31). AMI'da EKG bulguları PR segment çökmesi, ST segment yükselmesi ve T dalga inversiyonlarıdır. AMI'lı hastaların %5-10'unda normal EKG görünümü izlenmektedir. İlk EKG tanısal değil ancak hasta semptomatik ve AMI için yüksek klinik şüphe varsa, hastaya tekrar tekrar EKG çekilmelidir. EKG değişikliklerinin yeni olup olmadığını belirlemek için mevcut ise önceki EKG'lerine bakılabilir (25).

Elektrokardiyografi, pulmoner embolide (PE) klasik olarak tanımlanan "S1Q3T3" bulgusu (yani, derivasyon I'de belirgin S dalgası, III. Derivasyonda Q dalgası ve III. Derivasyonda ters T dalgası) sağ kalp patolojilerini gösterir ancak bu durum PE için duyarlı veya spesifik değildir. Pulmoner embolinin en sık izlenen EKG bulgusu taşikardidir (32).

Perikardiyal tamponad olgularında EKG bulguları, düşük voltaj ve elektrik alternansı olabilir. Perikarditli hastalarda EKG bulguları AMI'yi taklit edebilir ve hastalık ilerledikçe değişebilir (10).

Aort diseksiyonunda EKG, diseksiyon seviyesine göre değişiklik göstermektedir, koroner arter tutulumu olan olgularda iskemik değişiklikler izlenebilir (5).

#### **1.1.5.2. Laboratuvar Parametreleri**

Kardiyak biyobelirteçler; kardiyak troponinler (cTn) kardiyak dokunun miyofibrilleri içerisinde aktin ve miyozin filamentlerine bağlanan kalp kası kasılması fonksiyonu için gerekli proteinlerdir (33). AKS'da yüksek duyarlılık ve özgüllükleri nedeniyle miyokardiyal hasarın tespitinde önemli yer tutarlar (34). Kardiyak troponinler cTnI, cTnT ve yüksek duyarlı cTn'dir. Yüksek duyarlı (hs-cTn) cTn AMI tanısında, diğer troponin belirteçlerinden 10 kat daha duyarlıdır (35).

Troponin T ve I, AMI'da 3 saat içinde tespit edilebilir, 12 saatte pik seviyeye ulaşır, renal yetmezliği olan hastalarda cTnT genel olarak artmış olabileceği için önceki troponin değerleri ile karşılaştırma yapmak gerekebilir (2, 35, 36).

B-tipi natriüretik peptid (BNP) miyokardiyal iskemi veya miyokardiyal dokunun enfarktına özgü değildir; ventriküler bir disfonksiyonda yükselebilir. NT-pro-BNP, kardiyak iskeminin bir belirtecidir. KBY, DM, kardiyomiyopatilerde de yükselebilmektedir. Koroner hastalığın ciddiyeti, NT-pro-BNP seviyelerindeki artışla korele gider; ek olarak, akut koroner sendromlar durumunda, NT-pro-BNP'nin immüno-modüle edici bir rolü vardı ve hastaların prognozunu belirlemede yardımcı olur (37).

D-dimer; tromboliz yıkımı sonucu oluşan bir üründür, akut venöz trombozu tespit etmek için değerli bir parametredir. Tromboz belirteci olduğu için, bazal D-dimer konsantrasyonu aynı zamanda, koroner kalp hastalığı (KKH) ve venöz tromboembolizm dahil olmak üzere kardiyovasküler hastalıklarda yüksek bulunur (38). Pulmoner embolide D-dimer seviyesinin düşük olması tanıyı dışlamamızı sağlar. D-dimer'in yüksek olmasına neden olabilecek hastalar yaşlılar ve malignite, sepsis, yakın zamanda büyük ameliyat, travma veya hamilelik geçirmiş kişilerdir (15)

Miyokardit ve perikardit, mediastinit ve pnömoni gibi göğüs ağrısının enflamatuvar veya enfeksiyöz etiyolojilerinin herhangi birinde tam kan sayımında WBC yükselmesi, CRP ve sedimentasyonda artış izlenir (39).

### **1.1.5.3. Radyolojik İnceleme**

Direk göğüs grafileri AKS'li hastalarda normaldir ancak pnömotoraks, plevral effüzyon ve pnömoni tanısı veya dışlanması yardımcı olur. BT aort diseksiyonu, PE tanısında yardımcı olur (40).

## **1.2. Akut Koroner Sendrom**

Akut Koroner Sendrom (AKS) dünya çapında meydana gelen ölümlerin en sık nedeni konumundadır. Avrupa ülkelerinde yapılan bir çalışmada Akut Koroner Sendrom 75 yaş altı bireylerde ölüm nedeni olarak erkeklerde % 38 kadınlarda %45 oranında bulunmuştur (41)

Akut Koroner Sendrom bireylerin yaşam kalitesi üzerine olan olumsuz etkileri nedeni ile büyük bir sosyal problem teşkil ederken ülke ekonomisi üzerinde de ciddi mali külfetlere neden olur. Amerika Birleşik Devletleri kayıtlarına göre Akut Koroner Sendrom tüm hastaneye yatış maliyetlerinin yüzde yirmibeşini oluşturmakta ve maliyet 71,2 milyar dolar olarak tespit edilmiştir (42).

Akut Koroner Sendrom koroner arterlerin endotel tabakası altında oluşan aterosklerotik plakların damar lümeninde yapısal bozulma oluşturarak koroner kan akımını bozması sonucu meydana gelir ve miyokardiskemisine bağlı oluşan semptom ve klinik bulgularla ortaya çıkar (43). Koroner arterlerdeki plak bozulması bağlı olarak plak üzerinde meydana gelen pıhtılaşma koroner arterlere kan akımını engeller. Koroner arterlerde vasospazm meydana gelebilir ve durum klinik tabloyu daha da kötüleştirebilir (44). Koroner arterlerde oluşan bu patolojik olaylar üç ayrı Akut Koroner Sendrom tablosuna yol açar. Bunlar STEMI, NSTMI ve USAP olarak sınıflandırılır (45).

Göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran Akut Koroner Sendrom hastalarının tanı ve tedavisi hastanın morbitite ve mortalitesi açısından kritik öneme sahiptir. Bununla beraber göğüs ağrısının kardiyak dışı birçok sebebi de mevcuttur. Kardiyak kökenli göğüs ağrısı genel olarak ksifoid ve suprasternal çentik arasında, sağ ve sol midaksiller çizgiler arası bölgede olur. Ağrı bazı hastalarda epigastrik bölgeye, sırtta orta hatta, boyuna, çeneye ve daha çok sol kol olmakla beraber kollara yayılabilir. Hastalar oluşan ağrıyı üzerlerinde ağırlık olması, göğsünde baskı hissetme, göğüste yayılan sancı ya da kendisinde rahatsızlık, huzursuzluk hali şeklinde ifade ederler. Batıcı tarzda ağrı,

noktasal keskin karakterli ağrı, pozisyonla değişen, palpasyon ile artan ağrılar genel olarak kardiyak kökenli ağrılar olmakla birlikte AKS hastalarında atipik göğüs ağrıları da olabilmektedir (46).

Akut Koroner Sendrom koroner arterlerde meydana gelen iskemik hadise sonrası miyokardın oksijen ihtiyacını karşılayamamasına bağlı değişik semptom ve klinik bulgularla ortaya çıkar. Bu klinik tablolar şu şekildedir:

**1) ST ELEVE MI:** EKG de ST elevasyonu ile beraber kardiyak belirteçlerde yükselir.

**2) NSTMI:** Ekg de ST elevasyonu olmamakla beraber hastada kardiyak belirteçler yükselmiştir.

**3) USAP:** Ekg de ST elevasyonu yoktur, kardiyak belirteçlerde normaldir ama hastada klinik olarak anlamlı göğüs ağrısı vardır.

USAP ve NSTMI ST eleve MI göre daha fazla görülmektedir. ABD’de yapılan bir çalışmada bir yıl içinde STMI tanısı 350000 iken bu sayı USAP ve NSTMI için 1,3 milyon olarak bulunmuştur (45).

### **1.2.1. Anjina Tanımı**

Angina pectoris tanımı; göğüste ve kollarda ağrı lokalizasyonu net belli olmayan, hastalar tarafından daha çok baskı ya da ağırlık olması şeklinde tarif edilen, nadire ağrı olarak belirtilen, içten geldiği hissedilen, fiziksel aktivite ya da emosyonel stresle ilişkili olan, istirahat etmekle veya dilaltı nitrat alımından 5 ila 25 dakika sonra azalan veya geçen klinik bir durumdur. Unstabil angina pectoris ise aşağıdaki durumların en az birini içerir:

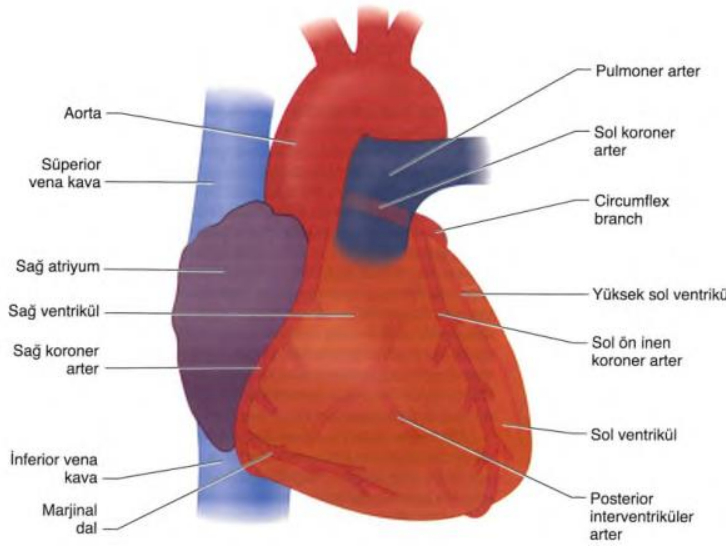
- a) Son bir olan şiddetli göğüs ağrıları,
- b) Ağrının sürekli artan karakterde olması
- c) Ağrının hastayı gece uykudan uyandırması,
- d) Ağrının istirahat halinde de olması, minimal eforla bile artması, dil altı nitrat almadı ise 20 dakikadan uzun sürmesi.

USAP sadece kardiyak iskemi ile alakalı bir hastalık değildir, birçok nedenden dolayı meydana gelen klinik bir sendromdur. USAP oluşumuna neden olan başlıca nedenler şu şekildedir:

- a) Miyokardın oksijen ihtiyacının artması (ör: tirotoksikoz) ya da miyokarda oksijen sunumunun azalması (anemi gibi)
- b) Plâğın rüptürü ve trombüs oluşumu
- c) Dinamik obstruksiyon
- d) İnflamasyon ve enfeksiyon durumları
- e) İlerleyici mekanik obstrüksiyon (47).

### 1.2.2. Patogenez

Yapılan anjiyografik çalışmalarda AKS oluşumunun başlıca nedenin aterom plağının rüptürü olduğu görülmüştür. Koroner arterlerde aterosklerotik plak oluşumu çocukluk çağında başlar ve yıllarca sessiz bir şekilde devam eder. Yıllar sonra miyokarda oksijen sunumunun klinik olarak anlamlı derecede azalması ile semptomlar ortaya çıkmaya başlar. AKS için risk faktörleri bu süreci hızlandırır. Aterom plağının lümeni kademe kademe daraltması ile stabil anjina pectoris meydana gelir. Aterosklerotik plağın rüptüre olması ile AKS tabloları oluşmaya başlar. Trombüsün lümeni ne kadar tıkadığına bağlı olarak unstabil anjina pectoris ile STMI arasında değişen klinik durumlar ortaya çıkar.



**Şekil 1.** Koroner arterlerin şematik görünümü (46).

NSTMI ve USAP tipi AKS de miyokardın ihtiyaç duyduğu oksijen yeteri miktarda sağlanamamaktadır. Aterosklerotik AKS için en önde gelen neden KAH dır.

Ateroskelrozpatogenezi koroner arterlerin intimasındabaşlar. Monositer hücreler endotel tabakasındaki adhezyon moleküllerine tutunarak endotel tabakası altına geçerler. Buradaki düşük molekül ağırlıklı lipoproteinlere fagosite ederler ve köpük hücrelerini oluşturlar. Köpük hücrelerinin birikimi ile yağlı çizgilenme diye adlandırılan aterosklerozun ilk lezyonu meydana gelir. Yağlı çizgilenme aterosklerozun ilk makroskobiklezyonudur. Daha sonra düz kas hücreleri intima tabakasına göç ederler ve fibröz bir kapsül meydana getirerek farklı bir fenotipe dönüşürler. Oluşanaterosklrotik plak içerisindeki makrofajların ölümü ile kolesterol ve lipid partikülleri açığa çıkar. Bu olay bölgeye yeni makrofajların gelmesine ve yeni köpük hücreleri oluşmasına neden olur. Bu şekilde aterom plağı büyüyerek ilerler ve endotel tabakasını rüptüre ederek plak rüptürü ile sonuçlanır. Plakrüptürü sonrası plak üzerinde trombüs oluşmaya başlar ve AKS meydana gelir. Trombüs NSTMI ve USAP da trombosit ağırlıklı iken STMI meydana geldiğinde fibrinde zengin hale gelir. AKS kompleks bir patoneze sahiptir ama MI oluşumu için en önemli neden aterom plağının büyüyerek yırtılması ve plak rüptürü olan bölgede trombosit birikmesi ile trombüs meydana gelmesidir. Trombüs oluşumunu koroner arterlerde meydana gelen vazokonstriksiyon izler ve durum miyokarda ulaşan kan akımını dahadadüşürür. Bu olaylar miyokardiyumun ihtiyaç duyduğu oksijene erişimini engeller (48, 49). Plak rüptürü sonucu oluşan trombüs koroner arteri kısmen tıkadığında USAP veya NSTMI oluşur. Oluşan trombüstrombositten zengin yapıdadır. EKG de ST depresyonları ya da T dalga negatifliği gözlenir. Aterom plağı rüptürü sonucu oluşan trombüs koroner arter tam yada tama yakın tıkadığında EKG de ST elevasyonları meydana gelir ve STMI ya da diğer adıyla transmural MI oluşur. Tıkanan arterin beslediği miyokard alanında nekroz sahası oluşmaya başlar. STMI da oluşan trombüs ise fibrinden zengin karakterdedir. Trombosit aktivasyonu sonrası serotoninlike mediatörler, tromboxan A2 salınarak koroner arterlerde vazospazm meydana getirir ve klinik durumu daha da kötüleştirir. Diğer yandan trombolitikspontan aktivite ile tıkanan arterdeki tıkanıklık yaklaşık 20 dakika içerisinde gerileyebilir. Trombolitikspontan aktivitenin erken aktivasyonu sonucu nekroz alanındaki histopatolojik bulgular, biyokimyasal belirteçler ve EKG de oluşacak patolojik değişiklikler görülmeyebilir. Bu duruma kararsız anjinapectoris denir. NSTMI da ise trombüs hemen çözülmez ve miyokardium uzun süre iskemiye maruz kalır. Bu klinik durum sonucunda ise nekroz alanı klinik

olarak gözlenenebilir ve biyokimyasal belirteçler anlamlı derecede yükselir. NSTMI da nekroz alanı STMI ya göre daha sınırlı bir alanda lokalizedir ve genel olarak subendokardiyal tabaka etkilenir. Bu durumun oluşmasında koroner kan akımının kısmen sürmesi, trombolitikspontan aktivite sonucu veya erken yapılan reperfüzyon tedavileri, kollateral dolaşımın mevcut olması gibi sebepler bulunur. AKS da mortalite ile nekroz alanının varlığı ve yaygınlığı arasında doğrudan ilişki vardır. AKS da mortalite nekrozun olmadığı USAP ile kısmi sınırlı alanda nekroz oluşan NSTMI da %3-8 civarında iken, nekrozun yaygın olduğu transmural MI yada DİĞER Adıyla STMI da %6-15 olarak bulunmuştur. Tıkanıklığın yaygınlığı ve süresi, kollateral varlığı ve kanlanması bozulan miyokard alanına göre AKS klniği oluşur. Aterom plağı rüptürü her zaman AKS a yol açmaz ve klinik bulgu vermeden devam edebilir.

Anjiografi yapılan AKS hastalarının %68 inde plak rüptürü sonucu oluşan trombüs damarı tıkama oranı %50 den az bulunmuştur. Önceden aterom plağının büyüyerek damarı daralttığı ve akımını engellediği düşünülüyordu ama bugünkü araştırmalarımız koroner arterlerin de genişleyerek “remodelling” olarak adlandırdığımız yeniden yapılanma sürecine girdiğini biliyoruz. Bundan dolayı yapılan koroner anjiografilerde damar lümeni normal olan ama intravasküler ultrasonda büyük miktarda aterosklerotik plaklar tespit edilmiştir (50).

### **Miyokard İnfarktüsünün Evrensel Tanımı**

Kardiyak beliteçlerde en başta troponin olmak üzere, üst referans sınırının 99. Persantilini aşan en az bir değerde yükselme ya da düşme olması ile beraber aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması gerekmektedir (51):

#### **1.2.3. İskemik Belirteçler**

- EKG de patolojik Q dalgalarının görülmesi
- Yeni gelişen sol dal bloğu veya yeni gelişen ya da yeni olduğu tahmin edilen ST-T değişiklikleri
- Görüntüleme yöntemleri tespit edilmiş miyokard doku nekrozu ya da yeni meydana gelmiş miyokard duvarı hareket bozukluğu
- Anjiografide ya da otopside intravasküler trombüsün tespit edilmesi

#### **1.2.4. Klinik**

AKS da klinik belirti uzamış tipik karakterde göğüs ağrısıdır. Tipik göğüs ağrısı sıkıştırıcı ya da baskı tarzındadır. Tipik AKS göğüs ağrısı stabil anjinadaki ağrıdan farklı olarak 20 dakikadan daha uzun süre devam eder. Ağrı genel olarak retrosternal bölgede başlar. Sırta, epigastrik bölgeye, boyuna, çeneye, öncelikle sol kol olmak üzere kollara yayılım gösterir. Ama AKS hastalarının hepsi bu şekilde tipik göğüs ağrısı ile başvuramaz. Nefes darlığı, GİS belirtileri, halsizlik, senkop, yada ağrının lokalize bir şekilde hissedilmesi gibi atipik semptomlarla acile başvurlar. Atipik semptomlarla başvuran hasta grupları genelde yaşlılar, DM hastaları, gençler ve kadınlardan oluşur. Bu gruptaki hastaların atipik semptomlarla acile başvurmaları halinde AKS mutlaka dışlanmalıdır (52). AKS hastalarının yaklaşık %25 i atipik semptomlarla acile başvurur ve özellikle yaşlı ve DM hastaları ağrıyı tarif edemez yada ağrısını hissetmez (53).

#### **1.2.5. Risk Faktörleri**

Koroner arter hastalığı oluşumu günümüz bilgileri henüz tam açıklanamasa da ateroskleroz oluşum patogeneğinde rol olan risk faktörleri genel olarak tespit edilmiştir (54). Koroner ateroskleroz gelişiminde yer alan risk faktörleri içerisinde LDL yüksekliği, HDL düşüklüğü, obezite, hipertansiyon ve tütün kullanımı ülkemiz için en çok görülen risk faktörleridir (55).

Framingham Kalp Çalışmaları hiperkolesterolemi ve hipertansiyon başta olmak üzere risk faktörlerinin KAH ile ilişkisini 1948 den yaptıkları araştırmalarla ortaya koymuşlardır. KAH risk faktörlerinden olan LDL yüksekliği önlenabilir risk faktörü olduğu araştırmalarla ortaya çıkarılmıştır.

Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) Yetişkin Tedavi Panelinde KAH risk faktörlerini aşağıdaki tablo belirtmiştir (55).

**Tablo 2.** NCEP Yetişkin Tedavi Paneli KAH risk faktörleri

| KAH risk faktörleri    |                                     | KAH için Bağımsız Risk Faktörleri                   |
|------------------------|-------------------------------------|-----------------------------------------------------|
| Lipid risk faktörleri  | Nonlipid risk faktörleri            |                                                     |
|                        | Modifiye edilebilen risk faktörleri | Modifiye edilemeyen Risk faktörleri                 |
| LDL-kolesterol         | Hipertansiyon                       | Yaş (erkeklerde $\geq 45$ , kadınlarda $\geq 55$ )  |
| Trigliseridler         | Tütün                               | Ailede erken KAH öyküsü                             |
| Non-HDL Kolesterol     | Diabetes Mellitus                   | Tütün                                               |
| HDL-düşüklüğü          | Fazla kiloluluk/ Obezite            | Hipertansiyon                                       |
| Aterojenik dislipidemi | Fiziksel inaktivite                 | Düşük HDL kolesterol (HDL $< 40\text{mg/dL}$ )      |
|                        | Aterojenik diyet                    | Yüksek LDL kolesterol (LDL $\geq 130\text{mg/dL}$ ) |
|                        | Trombojenik /hemostatik durum       |                                                     |
|                        | Yaş                                 |                                                     |
|                        | Erkek cinsiyet                      |                                                     |
|                        | Ailede erken KAH öyküsü             |                                                     |

\*HDL  $> 60\text{mg/dL}$  ise riski hesaplarken bir adet eksilir (Sebebi HDL kolesterol yüksekliğinin KAH riskini azaltan bir faktör olmasıdır. Diabetes mellitus (DM) varlığı KAH riskinin eşdeğeri olarak değerlendirilir.

#### 1.2.5.1. Tütün Kullanımı

Yapılan TEKHARF çalışması tütün kullanımının ülkemizde görülen en yaygın KAH risk faktörü olduğunu göstermiştir. Tütün kullanmak KAH risk faktörünü tek başına üç kat artırdığı ve diğer KAH risk faktörleri ile de etkileşerek riskin artışına sebep olduğu gösterilmiştir. Günde 10 taneden fazla sigara tüketen bireylerde KAH riskini 1,7 kat ve diğer ölüm sebeplerine bağlı ölüm riskini de 2,5 kat artırmaktadır.

Tütün kullanımı ülkemizde kadınlarda giderek artarken erkeklerde bu oran görece azalmaktadır. Avrupa ülkeleri genelinde kadın nüfus içinde KAH dan ölüm oranı ülkemizde en yüksek olduğu göz önünde bulundurulursa, kadınlarda tütün kullanımının ne derece önemli bir risk faktörü olduğu daha net görülmektedir. Ülkemizde uygulanmaya başlanan tütünsüz hava sahası politikası sayesinde ülkemizde tütün kullanımında ve tütüne bağlı sağlık kuruluşlarına başvuru oranında düşüş gözlenmiştir. Bu uygulamanın yararlı etkileri uzun zaman içinde daha net görülecektir (55).

#### **1.2.5.2. Hipertansiyon**

Hipertansiyon aterosklerotik KAH %35 inde risk faktörü olarak bulunmuştur. KAH hipertansif hastalarda normal bireylere göre 2-3 kat daha görülür. Bu durumdan dolayı hipertansiyon KAH için önemli risk faktörlerinden biridir.

Sistolik tansiyonda 25 mmHg'lık diyastolik tansiyonda 15 mmHg'lık bir artış AMI tekrar etme olasılığını sırası ile %37 ile %40 artırır. Bu durum hipertansiyonu özgü bir risk faktörüdür (56).

#### **1.2.5.3. Diabetes Mellitus**

KAH gelişiminde diabet diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak önemli bir risk faktörüdür. Diabet KAH gelişimini kadınlarda dört erkeklerde iki kat artırır (56, 57). Koroner arter hastalığı olmayan diyabet hastalarının KAH bağlı ölüm riski, koroner arter hastalığı geçiren diyabeti olmayan hastalarla aynı düzeydedir. Diyabeti olan KAH geçiren bireylerin ölüm riski, diyabeti olmayan KAH geçiren bireylere göre çok fazladır. DM hastalarının kardiyovasküler olaylara bağlı mortalite riskini artıran en belirleyici sebep insülin rezistansı gelişimi ile beraber regüle olmayan kan şekereğine bağlı diyabetik dislipidemi olarak adlandırılan anormal lipit profilidir.

Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında erişkin nüfusta diyabet sayısının 2 milyona ulaştığı tespit edilmiştir. Buna ek olarak her sene yaklaşık 120,000 yeni DM vakasının (yaklaşık % 6 arttığı) bu popülasyona eklendiği tespit edilmiştir. Bu haliyle diyabetes mellitus ülkemiz için önemli bir toplum sağlığı problemi teşkil etmektedir. Diyabetin AKS gelişimini diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak %70 artırdığı yapılan prospektif çalışmalarla ortaya konmuştur. İnsülin salınımındaki artışın diyabete yol açmasa bile ülkemiz nüfusunda KAH riskini artırdığı belirlenmiştir (57).

#### **1.2.5.4. Obezite**

Obezite KAH gelişimi açısından hem ülkemiz hem de dünya genelinde önemli risk faktörü oluşturmaktadır. Obezite tüm dünya ülkelerinde giderek artmaktadır ve önemli bir toplum sağlığı problemi olmuştur. ABD'de nüfusun yaklaşık olarak üçte biri fazla kilolu olarak tespit edilirken, nüfusun %20 si obezite hastasıdır.

Yapılan TEKHARF çalışmasında ülkemiz için obezite prevalansı kadınlarda %43, erkeklerde %21 olarak bulunmuştur. Ülkemiz nüfusu için obezite artışı yaşa

bağlı BMI normal kabul edilen değerlerinin artmasına rağmen yine de artış göstermektedir. Obezite bu artış hızıyla nüfusumuz için önemli bir toplum sağlığı problemi olmuştur.

Kana insülin salınımında artma, vücut dokularında insülin karşı direnç gelişmesi DM, HT, trigliserit yüksekliği, LDL artışı, HDL seviyesinde düşme, sol ventrikül hipertrofisi ve protrombotik faktörler, obezite ile korele artış gösteren risk faktörleridir. Obezite kardiyovasküler hastalıklara bağlı ve diğer tüm nedenlere bağlı mortalite riskinde artışa sebep olur (56-59).

#### **1.2.5.4.1. Metabolik Sendrom**

KAH gelişme riski metabolik sendrom olan kişilerde, normal popülasyona göre 2-3 kat daha fazladır (57). ABD erişkin nüfusunun %40'ında metabolik sendrom mevcuttur. Ülkemizde yapılan TEKHARF çalışmasında metabolik sendrom 30 yaş üstü nüfusta yaklaşık 9 milyon civarında olduğu tahmin edilmektedir (56). Metabolik Sendrom tanı kriterleri şu şekildedir:

- 1) Açlık kan şekeri > 110 mg/dL
- 2) Trigliserit düzeyi > 150 mg/dL
- 3) HDL erkeklerde 40mg/dL <, kadınlarda 50 mg/dL olması
- 4) Kan Basıncı 130/85 mm Hg > olması
- 5) Bel çevresi erkeklerde 102 cm >, kadınlarda 88 cm > olması

Tanı için beş kriterin en az üçü mevcut olmalıdır.

#### **1.2.5.4.2. Sedanter Yaşam (Hareketsiz Yaşam)**

Sedanter yaşam tarzı KAH oluşumunu artıran diğer risk faktörlerinden bağımsız bir risk faktörüdür ve tek başına kardiyovasküler hastalık riskini yaklaşık iki kat artırır. Haftada bir kez bile fiziksel egzersiz yapılması, kardiyovasküler hastalıklara bağlı mortalite riski ile beraber diğer tüm nedenlere bağlı ölüm riskinde de anlamlı azalmayı sağlar. Egzersizin koroner arterlerde ateroskleroz gelişiminin ilerlemesini durdurduğu yapılan anjiyografik çalışmalarla ortaya konmuştur (60).

Elli yaş üzeri bireylerde yapılan araştırmalar, haftada 3 gün 30 dakikalık egzersizlerin bile KAH gelişim riskini anlamlı derecede azalttığı tespit edilmiştir. Düzenli bir şekilde yapılan fiziksel aktiviteler kilo azalmasını sağlar. Bu durum trigliserit ve LDL düzeylerinde azalmayı HDL artışını, vücut dokularının insüline karşı

duyarlılığında artışı, kan basıncı değerlerinde düşmeyi, endotelial vazodilatasyonu ve fibrinolizis artışını beraberinde getirir (56, 58, 61).

Düzenli fiziksel egzersiz ile yetişkin nüfusta KAH bağlı mortalitede azalma olduğu ve hiperkolesteroleminin önlendiği görülmüştür. Fiziksel egzersiz azlığının KAH bağlı ölümleri artırdığı ve sedanter yaşamın diğer risk faktörlerinden bağımsız olarak KAH gelişimini artırdığı tespit edilmiştir (44).

#### **1.2.5.4.3. Yağdan Zengin Diyet**

Epidemiyolojik çalışmalar kolesterol ve yağdan zengin diyetle beslenen toplumlarda KAH bağlı ölüm riskinde artış olduğunu ortaya koymuştur. Bununla beraber balık, sebze içeriği bol diyet ve yemeklerde zeytinyağı tercihi gibi Akdeniz toplumu tipi beslenme alışkanlığının KAH gelişme riskini düşürdüğünü ortaya koymuştur. Diyetlerde yağ alımının azaltılması KAH riskini de azaltır. Modifiye edilmiş kişisel bazlı diyetlerle beslenenlerde yapılan koroner anjiyografi çalışmalarında koroner aterosklerozun ilerlemesinin durduğu tespit edilmiştir. Bu durum yağdan zengin diyet ile beslenmeyi sedanter yaşam ve sigara ile birlikte önlenebilir risk faktörü olduğunu göstermektedir (56, 58, 62).

#### **1.2.5.5. Yaş ve Cinsiyet**

Yaş artışı koroner arter hastalığı gelişimi için önemli bir risk faktörü olup yaş ile beraber KAH prevalansı ve insidansıkorele artış gösterir. Koroner arterlerdeki aterom plakları çocukluk çağında gelişmeye başlamakla beraber semptom vermez. Yaşın ilerlemesi ile birlikte aterosklerotik plaklara bağlı semptomların ortaya çıkması ve KAH bağlı mortalite oranında artış gözlenir. 40 yaşından 60 yaşına AMI insidansı 5 kattan fazla artar. Cinsiyet faktörü ise yaş ile beraber erkeklerde 45, kadınlarda 55 yaşından sonra KAH için risk faktörü haline gelir (56, 63).

#### **1.2.5.6. Ailesel Predispozisyon**

Ailesinde ve yakın akrabalarında 35 yaş gibi erken yaşlarda koroner arter hastalığı tespit edilen bireylerde daha erken yaşlarda olmak üzere KAH gelişme riskinde artış olduğu görülmüştür. Ailesel predispozisyon faktörü KAH'nın önlenebilir risk faktörlerine dikkat edilse bile KAH için risk faktörü olmaya devam eder. Babada ya da diğer yakın erkek akrabalarda 55 yaşından önce, anne ya da diğer yakın kadın

akrabalarda 65 yaşından önce KAH gelişme öyküsü bulunan bireylerde KAH riski iki kat artmıştır. Yakın akrabalarda erken yaşlarda KAH görülmesinin ve KAH görülen akraba sayısının artması hastalarda koroner arter hastalığı için önemli kriter haline gelir (56, 63, 64).

#### **1.2.5.7. Yeni Risk Faktörleri**

Son yıllarda yapılan araştırmalar ve meta-analizler ile KAH için 5 yeni risk faktörü ortaya çıkarılmıştır (56, 61). Bu risk faktörleri aşağıda sıralanmıştır:

- 1) CRP
- 2) Fibrinojen
- 3) Homosistein
- 4) Lipoprotein(a)
- 5) Küçük LDL Partikülleri

#### **1.1.5.7.1. C-Reaktif Protein**

İnflamatuvar durumlarda düzeyi artan ve akut faz reaktanlarından biri olarak bilinen C-Reaktif Proteinin yapılan araştırmalarda koroner hadiselerde de düzeyinin arttığı görülmüştür ve bu durum C-Reaktif Proteini yeni KAH risk faktörü olarak düşünülmesini sağlamıştır. Özellikle Hs-CRP'nin kardiyovasküler olayları saptamada hassasiyeti olduğu düşünülmektedir (56, 61).

#### **1.2.5.7.2. Fibrinojen**

Fibrinojen hem plazma viskozitesinde yol gösterici bir unsur hem de koagülasyon komponentlerinden biri olan akut faz reaktanıdır. Yapılan araştırmalar fibrinojen düzeyinin kardiyovasküler hadiselerde de arttığını göstermiştir.

Fibrinojenin plazmadaki normal değeri 400 mg/dL'dir. Fibrinojen plazma düzeyinin 1000 mg/dL üzerine çıkmasının kardiyak hadise riskini 2,5 kat artırdığını göstermiştir. Fibrinojen düzeyi CRP ile kıyaslandığında inflamatuvar durumlardan daha az etkilenir. Bu sebeple fibrinojen kardiyak olaylar açısından CRP'ye daha spesifik bir parametre olduğu düşünülmektedir. Bu duruma rağmen KAH tedavisinde fibrinojen düzeyine yönelik henüz bir tedavi mevcut değildir (56, 65).

#### 1.2.5.7.3. Homosistein

Homosistein sülfür içerikli bir aminoasit olup biyokimyasal olarak metionin metabolizması sonucu oluşur. Plazma normal değeri 13 milimol/L'nin altındadır. McCully araştırmalarında homosisteinin aterosklerotik damar hastalıklarında normalden hafif ya da orta düzeyde artış olduğunu öne sürmüştür. McCully pediatrik yaş grubunda yaptığı araştırmalarda ise homosistein metabolizması bozukluklarının ileri derecede ateroskleroz ile seyrettiğini saptamıştır. Homosistein metabolizması bozukluklarında plazma homosistein düzeyi >100 milimol/L'nin üzerinde olacak şekilde çok fazla artmıştır. Yapılan birçok prospektif çalışma sonucu plazma homosistein düzeyinin artmasının kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörü olduğunu göstermiştir. B12 vitamini ve folik asit ile homosistein düzeyini düşürerek tedavi etmeye yönelik yapılan birçok kontrollü randomize çalışma göstermiştir ki; homosistein düzeyini düşürmenin kardiyovasküler hastalık riskini azaltmamaktadır. Bundan dolayı kardiyovasküler olayları önlemek için B12, folik asit ve homosistein düzeyine yönelik tedavi protokolleri tavsiye edilmez (56, 61).

#### 1.2.5.7.4. Lipoprotein(A)

Lipoprotein(a) günümüzde fizyolojik fonksiyonları henüz tam olarak bilinmemektedir ama yara iyileşmesinde rolü olduğu düşünülmektedir. Biyokimyasal yapı itibari ile LDL kolesterole benzeyen dolaşımsal bir lipoproteindir. Yapılan birçok prospektif çalışma ile lipoprotein(a) ile kardiyovasküler hastalıklar arasındaki ilişki gösterilmiştir. Bu amaçla yapılan yirmiyedi tane prospektif çalışmanın metaanalizleri sonucu lipoprotein(a) düzeyi artışının KAH'da bağımsız bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Lipoprotein(a)'nın plazma değeri normalde 30 mg/dL'nin altında olmalıdır. Büyük apo(a) ve küçük apo(a) moleküllerine göre Lipoprotein(a) plazma değeri artışının daha aterojenik bir etken olduğu görülmüştür. Klinikte Lipoprotein(a) düzeylerinin ölçülmesi KAH erken aşamada yakalamak için önemlidir. Eğer bireyin Lipoprotein(a) düzeyi yüksek tespit edilirse mutlaka yakın akrabaları da KAH açısından Lipoprotein(a) düzeyi bakılarak araştırılmalıdır. Lipoprotein(a) düzeyleri yüksek çıkan bireyler KAH için muhtemel aday olduğu için tedaviye daha erken aşamalarda başlamak gerekir. Bununla birlikte lipoprotein düzeylerini düşürmeye yönelik bir tedavi bulunmamaktadır (56, 61).

#### **1.2.5.7.5. Küçük LDL Partikülleri**

Düşük dansitelilipoprotein partikülleri değişik çap ve yoğunluklara sahiptir. A-tipi büyük ve daha az yoğunluğa sahipken; B-tipi küçük ve daha çok yoğunluğa sahiptir. Küçük LDL partiküllerinin düzeyi yüksek trigliserit ve düşük HDL düzeyi ilişkilidir. Bu duruma 'aterojenadislipidemia' denilir ve genetik geçişe olduğu bilinmektedir.

Küçük LDL partiküllerinin metaboliksendrom, tip II dislipidemi ve postprandial hipertrigliseritemi ile ilişkili bir risk faktörü olduğu bulunmuştur. Bir çok çalışma küçük LDL partikülleri düzey artışının KAH riskinde de artmaya yola açtığını göstermiştir. Küçük LDL partikülleri düzeyinin 265 Angstrom üzerinde olması artmış aterosjenite ile ilişkilidir. Quebec Heart Study küçük LDL partiküllerinin KAH için bağımsız bir risk faktörü olduğunu göstermiştir. Bununla birlikte küçük LDL partiküllerine yönelik bir tedavi yöntemi mevcut değildir (56, 61)

#### **1.2.5.8. Yeni Geliştirilmeye Çalışılan Risk Faktörleri**

- 1) Lipoprotein ilişkili fosfolipaz A2
- 2) Gebelikle ilişkili plazma-5-fosfataz
- 3) Asimetrik dimetil-arjinin
- 4) B-tipi atrial natriüretikpeptit
- 5) Myeloperoksidaz
- 6) Oksidatif stres ölçümü
- 7) Gen polimorfizmi (56, 61)

Tanı:

Öykü, EKG ve kardiyak biyobelirteçler ile konur.

#### **1.2.6. EKG**

Göğüs ağrısı ile acile gelen hastaya AKS değerlendirmesi için ivedilikle EKG çekilmelidir. EKG'de ST elevasyonunu değerlendirirken J noktasını baz alınız. STelevasyonu tespit ettiğimiz EKG'de sol dal bloğu ve sol ventrikülhipertrofisi yoksa STMI tanısı koyarız. EKG'de sol dal bloğu tespit edilen hasta yeni tanı sol dal bloğu olarak değerlendirilirse AKS olarak düşünülmeli tercihen acil anjiografi olmak üzere hastanın acil reperfüzyon tedavisi başlanmalıdır.

Yeni başlayan bir MI, ventriküldeki pace tarafından ortaya çıkması engellenebilir. Tanısal amaçlı yapılan anjiyografi, pace tarafından maskelenen MI ortaya çıkartabilir. Anterior MI tanımak için EKG’de göğüs derivasyonlarına yani V1-V6 derivasyonlarına bakılır. İnferior MI tanısı için EKG’de sağ derivasyonlara bakılır. V1-V3’te  $>0,05$ ’ten mV ST depresyonu olması inferobazal STMI düşündürür. Posterior MI tanısı için ise çekilen posterior EKG (V7-V9) tanı koymamızı sağlar.

Hastanın ilk başvurduğu sağlık kuruluşunda çekilen EKG hastanın nakli sırasında beraberinde gönderilmelidir. Bu hastanın tanı koyma ve tedaviye başlama sürecini hızlandırır. Ayrıca ilk EKG’si kontrol EKS arasında anlamlı fark oluşması da tanı koyduracağı için tanı ve tedavi sürecinin hızlanmasına katkı sağlar. Bu hususta yapılan birçok çalışma bize göstermiştir ki; hastane öncesi çekilen EKG tedavi başlama sürelerini 10 dakika ile 1 saate kadar erken başlanmasını sağlamaktadır. Fibrinolitik tedavi ya da PKG düşünülen hastalarda, bu durum sağ kalım oranlarını artırdığı gibi reperfüzyon tedavilerinin süresini de kısaltmaktadır. Hastaneye nakil ve ilk yardım aşamalarında çalışan sağlık personelleri alacakları kısa bir EKG eğitimi ile bile; birbiri ardına gelen iki ekstremitte derivasyonunda  $>0,1$  mV ve birbirini takip eden en az iki prekordiyal derivasyonda  $>0,2$  mV ST elevasyonunu tanıyabilmelidir (66).

**Tablo 3.** Elektrokardiyogramın Yorumlanmasını Güçleştiren Bazı Klinik Durumlar

| <b>Akut Miyokard enfarktüsü olmadan ST segment yüksekliği olabilen durumlar.</b>                                                                                                                                                                                                                           | <b>İskemi olmadan ST-segment çökmesi olabilen durumlar.</b>                                                                                                                                                                                                    | <b>İskemi olmadan T-dalga negatifliği yapabilen durumlar.</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"><li>• Erken repolarizasyon</li><li>• Sol ventrikül hipertrofisi</li><li>• Perikardit</li><li>• Miyokardit</li><li>• Sol ventrikül anevrizması</li><li>• Hipertrofik kardiyomiopati</li><li>• Hipotermi</li><li>• Ventriküler pil ritmi</li><li>• Sol dal bloğu</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Hipokalemi</li><li>• Digoxin etkisi</li><li>• Sağ kalp yüklenmesi ve kor pulmonale</li><li>• Erken repolarizasyon</li><li>• Sol ventrikül hipertrofi</li><li>• Ventriküler pil ritmi</li><li>• Sol dal bloğu</li></ul> | <ul style="list-style-type: none"><li>• Persistan juvenil durum</li><li>• Nöbet ya da Adams Stokessenkobu</li><li>• Post taşikardi T dalga negatifliği</li><li>• P il sonrası T dalga negatifliği</li><li>• İntrakranial patoloji</li><li>• Mitral kapak prolapsusu</li><li>• Perikardit</li><li>• Primer ya da sekonder miyokard hastalıkları</li><li>• Pulmoner embolizm veya diğer sebeplerden oluşan kor pulmonale</li><li>• Spontan pnömotoraks</li><li>• Miyokard kontüzyonu</li><li>• Sol ventrikül hipertrofi</li><li>• Ventriküler pil ritmi</li><li>• Sol dal bloğu</li><li>• Sağ dal bloğu</li></ul> |

### 1.2.7. Kardiyak Belirteçler

Miyokard İnfarktüsü tanısı için kullanılan kardiyak belirteçler üç ayrı başlık halinde ele alacağız:

#### 1.2.7.1. Troponin T ve I

AMI başlamasından itibaren 2. Saatte kanda düzeyi ölçülebilir. Bununla birlikte ilk 6-8 saate kadar yükselmeyebilir. Yükselmeye başladıktan 12 saat sonra pik seviyesine ulaşır. Kandaki düzeyi 7-10 güne kadar yüksek kalabilir. Troponin yüksekliği tek başına KAH tanısı koydurmaz. Troponin yüksekliği KAH harici bir çok klinik durumda da görülür (59). Kardiyak kaynaklı troponin artışı birincil olarak miyokardiskemisine sekonder olarak oluşan kardiyak hasra bağlı olarak oluşur. Bununla beraber troponin yüksekliği; taşikardi-bradikardiler, aort diseksiyonu, ileri derecede aort yetmezliği, septik, hipovolemik ve kardiyojenik şok durumları, ciddi anemi, GİS kanamaları, hipertansiyon, ileri derece solunum yetmezliği, koroner emboli ya da spazm durumları, hipertrofik kardiyomiopati, KAH sebep olmayan koroner endotel disfonksiyonu, kardiyak travma, ablasyon, cerrahi, pacing ve anjio

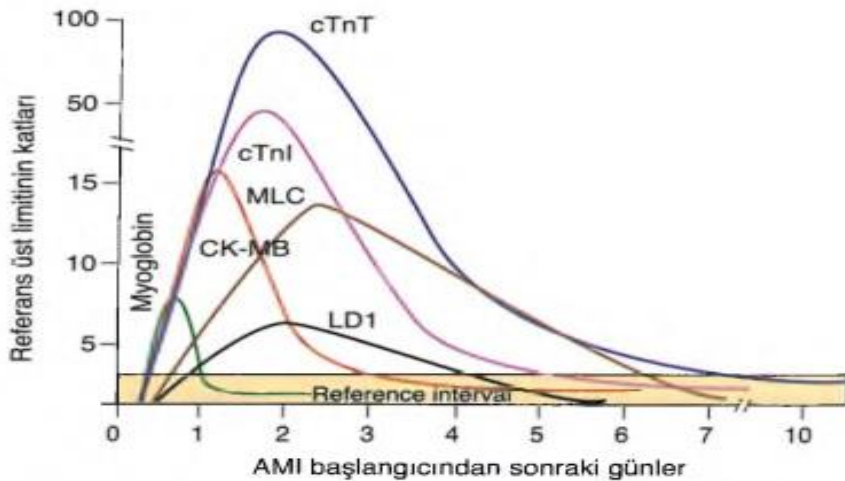
durumları, defibrilatör şokları, miyokardit, perikardit, kardiyak tutulumlu rabdomiyoliz, kardiyotoksikite yapan ajanlar, kalp yetmezliği, pulmoner emboli, pulmoner hipertansiyon, sepsis, akut nörolojik hadiseler (SVH, SAK), akut-kronik böbrek yetmezliği, inflamatuvar hastalıklar (sarkoidoz, amiloidoz v.b.), aşırı egzersiz durumlarında da görülmektedir (67).

#### 1.2.7.2. CK/CK-MB

Kandaki düzeyleri AMI başlamasından 4-8 saat sonra artmaya başlar ve 12-24 saat içinde pik seviyesine ulaşır. AMI sonrası 2-4. Günlerde normale dönerler. CK-MB enziminin eğrisi CK ile paralellik arz eder. Fakat CK-MB pik seviyesine CK'ya göre daha erken ulaşır ve atılımı da görece daha erken başlar. MI dışında pek çok durum CK-MB yüksekliği oluşturur. Miyokardit, perikardit, USAP, kardiyak cerrahi ve travma, şok durumları, aşırı egzersiz, malign hipertermi, ciddi kas travmaları, rabdomiyoliz, etanol zehirlenmesi gibi durumlar CK-MB düzeyini yükseltir (59).

#### 1.2.7.3. Miyoglobin

AMI sonrası 3 saat içinde yükselmeye başlar. 6-8 saat yüksek seyreder. Böbrek fonksiyonları normal olması şartıyla 24 saatte normal düzeye iner. Miyokard ve iskelet kasına bağlı miyoglobin birbirinden ayrılamaz bu yüzden yanlış pozitif sonuçlarla sık karşılaşılır (59).



Şekil 2. Akut MI sonrası serum belirteçlerinin yükselmesinin tipik örneği (46).

### **1.2.8. Görüntüleme Teknikleri**

AMI görüntülemeye; tek foton emisyonlu bilgisayarlı tomografi (SPECT), radyonüklit ventrikülografi, pozitron emisyon tomografisi (PET), Miyokard perfüzyon sintigrafisi (MPS), X-ışınli bilgisayarlı tomografi en sık kullanılan yöntemlerdir. Radyo opak kontrast paramanyetik maddelerin dinamiğini değerlendirmeyi sağlarken, perfüzyon görüntüleme ise miyokard kalınlığını, miyositer canlılık ve hareket kapasitesini, fibrozis durumunu değerlendirmeyi sağlar (67).

### **1.2.9 Tedavi**

AKS'da tedavi her hastanın durumuna göre değerlendirilir. Hastanın acile başvurduğu esnada alınan kardiyak öyküsü, semptomları, semptomlarının süresi, fizik muayene bulguları, EKG ve laboratuvar testlerinde kardiyak belirteçlerin düzeyi gibi faktörler göz önünde bulundurularak tedavisine karar verilir. STMI hastalarında ya da semptomları tekrar eden hastalarda, acil PKG veya fibrinolitik tedavi düşünülmelidir. AKS hastasında reperfüzyon tedavisi uygularken; acile başvurmamasından itibaren 90 dakika içerisinde hastayı PKG yapmalıdır, bu uygulanamıyorsa/uygulanmayacaksa 30 dakika içerisinde fibrinolitik tedavi verilmelidir. STMI hastaların tedavisinde kullanılan ilaç grupları antiplatelet ajanlar, nitratlar, beta agonistler, antitrombinler, ACE inhibitörleridir. USAP ve NSTMI hastalarında ise antiplatelet ajanlar, antitrombinler, nitratlar ve beta agonistler kullanılır. Bu ilaçlarla tedavi düzenlenemiyorsa, hastanın kardiyak marker değerleri yüksekse ve acil PKG planlanıyorsa hastaya GP IIb/IIIa inhibitörleri de başlanabilir (59).

#### **1.2.9.1. Hastane Öncesinde Tedavi Yaklaşımı**

Göğüs ağrısı şikayeti olan hastanın donanımı ne olursa olsun bir sağlık kuruluşu ile teması geçmesi hastane öncesi sürecin başlaması için ilk adımdır. Göğüs ağrısı olan hastanın semptom ve bulgularının değerlendirilerek anamnezinin alınması ve bir an önce gerekli müdahalelerinin yapılması hasta için kritik önem arz eder. Göğüs ağrısı olan hastaya ivedilikle her hangi bir ST elevasyonunu veya depresyonunu atlamamak için 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir.

European Society Of Cardiology (ESC) ve Amerika Kardiyoloji Koleji/ American Heart Association (ACC/AHA) NSTMI ve STMI için tedavi kılavuzlarında

göğüs ağrılı hastaya ilk temastan sonra 10 dakika içinde 12 derivasyonlu EKG çekilmesi önermektedir. Hastane öncesi AMI şüpheli hastaya 10 dakika içinde EKG çekilmesi hayati önem arz eder.

Göğüs ağrılı hastanın EKG'ında ST elevasyonu mevcut ise bir önce PKG planlaması için tam donanımlı uygun bir hastaneye sevki gerçekleştirilmelidir. Göğüs ağrılı hastada ST elevasyonu mevcut değilse, hasta EKG takibi ve kardiyak enzim çalışması yapılabilecek uygun bir sağlık kuruluşuna sevk edilmelidir. Hasta sevk esnasında moniterize bir şekilde takip edilmelidir.

Akut koroner sendromaterom plağı rüptürünesekonder gelişen koroner arter trombozu ile oluştuğu için antitrombosit tedavi bir an önce uygulanmalıdır. Antitrombosit tedavinin erken başlanması hastanın mortalitesi azaltması ve tedavi sonrası hastanın kardiyak fonksiyonlarının korunması açısından büyük önem arz eder. STMI hastalarında intravenöz morfin uygulanması tedavideki yeri kesinleştirilmemiş olsa bile hastanın ağrısının gerilemesi ve anksiyetesini çözmesi bakımından faydalıdır.

Göğüs ağrısı olan hastaya nitrat verilebilir. Nitratlara rağmen göğüs ağrısı devam ediyorsa morfin sülfat intravenöz olarak uygulanabilir. Morfin sülfat 3-5 mg dozunda intravenöz olarak uygulanabilir. Eğer hastanın ağrısı sürerse 5-15 dakika sonra tekrar yapılabilir. Morfin uygulaması hipotansiyona sebep olabileceği için tansiyon kontrolü mutlaka yapılmalıdır. AKS bağlı göğüs ağrısının tedavisinde NSAİİ yeri yoktur (68).

Morfin kullanım önerisi STMI'de kılavuzlarda sınıf 1'dir. Fakat son yapılan çalışmalarla elde edilen veriler morfin kullanımını tartışmalı hale getirmiştir. CRUSADE Registry'de AKS de morfin kullanımı ile mortalite ilişkisi gösterilmiştir. Bu durum NSTMI hastalarında tedavide morfin kullanımından kaçınılması gerektiğini göstermektedir. AKS'da tedavide morfin kullanımı STMI hastaları öncelikli olmak üzere aşırı derece ağrısı olan hastalarda klinik fayda durumu gözetilerek kısıtlı şekilde kullanılması daha doğru olacaktır (68).

AKS'da tedavide morfin kullanımının mekanizması henüz tam olarak bilinmemektedir. Buna rağmen antitrombosit tedavinin etkinliğini düşürdüğü ve bradiaritmilere yol açtığı düşünülmektedir. STMI ve NSTMI tedavisinde morfinin, klopidoğrel ve diğer P2Y2 inhibitörlerinin biyoyararlanımını düşürdüğü ve yüksek

trombosit aktivitesine sebep olduğu görülmüştür. Bu sebeplerden morfin özellikle NSTMI tedavisinde kılavuzlar tarafından rutin kullanımda önerilmemektedir (69, 70).

AMI hastalarında yüksek konsantrasyonlarda O<sub>2</sub>'in sebep olduğu zararlar bilindiği için tedavi O<sub>2</sub> kullanımı rutin olarak önerilmez. Hasta hipoksik, dispneik ve kalp yetmezliği mevcut ise O<sub>2</sub> kullanımı önerilir. AKS hastasında kardiyak arrest gelişirse, hipoksi ve hipoksiyesekonder doku hasarı çok hızlı geliştiğinden dolayı gerekli O<sub>2</sub> desteği hızlı bir şekilde sağlanmalıdır. Arrest olan hastada nabız tekrar geldiğinde ise O<sub>2</sub> desteği saturasyon % 90 üzerinde olacak şekilde tutulmalıdır (71).

Kılavuzlar O<sub>2</sub> tedavisini yalnızca hastada hipoksi bulguları varsa yada saturasyon %90'ın altında ise önerirler. Buna rağmen birçok klinikte rutin O<sub>2</sub>tedavisi uygulamaları görülür. AKS hastalarının tedavisinde bu konuda dikkatli olunmalı ve sadece O<sub>2</sub> saturasyonu %90'ın altında olan veya hipoksi bulguları olan hastalara O<sub>2</sub> desteği verilmelidir. Çünkü yüksek seviyede oksijen koroner arterlere giden kan akımını azaltır, koroner arterlerde vazokonstrüksiyona eğilimi artırır ve reperfüzyon hasarına yol açabilir. STMI hastalarında yapılan AVOID çalışması, hipoksi bulguları olmayan hastalarda yapılan oksijen tedavisin miyokardiyal hasarı artırdığı, tekrarlayan miyokardiyalinfarktüs riskini artırdığı, infark alanını genişlettiği ve aritmi gelişmesine yol açtığını göstermiştir. Bu bulgular ışığında AKS hastalarında hipoksi bulgusu yoksa O<sub>2</sub> vermekten hiperoksiye bağlı gelişebilecek hasarlardan dolayı kaçınılmalıdır (71).

Asetil salisilik asit (ASA) MI hastasında mortaliteyi azalttığı yapılan birçok çalışmada gösterilmiştir. ASA hastaya çiğnetilerek yutulmalıdır. IV olarak da verilebilir. IV preparat tromboksan A<sub>2</sub> inhibisyonunu tam olarak sağlayarak etki ettiği için mümkünse tercih edilmelidir. Hastane öncesi tedavide 300 mg ASA enterik kaplı olmayan formu tercih edilerek, hastada GİS kanama ya da alerji öyküsü yok ise verilmelidir. ASA kullanımı uygun değilse ADP reseptör inhibitörleri tercih edilmelidir. Klopidoğrel 300 mg veya tikagrelor 180 mg yükleme dozunda tedavide kullanılabilir (72).

AKS hastasında sıkıştırıcı göğüs ağrısı bağlı koroner vasospazmı önlemek için gliserilnitrat tedavide kullanılabilir. AKS hastasında sistolik kan basıncı 90 mm Hg üzerinde tutulmalı ihtiyaç halinde bolusIV sıvı tedavisi başlanmalı, hastada bradikardiye karşı dikkatli olunmalıdır. Nitrat tedavisinde sublingual sprey şeklindeki nitratlar 5 dakikada bir 3 doza kadar 0,4 mg kullanılabilir. İntravenöz nitrogliserin ise

10 mcg/dk dozunda, akciğer ödemi veya hastada şiddetli ve süregelen göğüs ağrısı varlığında kullanılabilir (72).

#### **1.2.9.2. STMI’da Tedavi**

Hasta ilk değerlendirmede ABC yaklaşımı ile değerlendirilmeli ve kardiyak ritim ve kan basıncı takibi açısından moniterize takip edilmelidir (72). 18 G damar yolu arrest olasılığı da göz önünde bulundurularak her iki koldan açılmalıdır. Hastada hipoksi bulguları mevcut ise O2 desteği başlanmalıdır. Oksijensiz olarak O2 saturasyonu 90’ın üzerinde ise O2 verilmemelidir. KOAH’lı hastalarda O2 düzeyi % 88-92 arasında tutulmalıdır. Hipoksi, dispne ve kalp yetmezliği bulguları mevcut değilse oksijen desteği gerekli değildir (71). Hastada alerji yada aktif kanama yoksa 300 mg ASA çiğnetilerek oral yoldan verilir. ASA verilemediği durumlarda 300 mg klopidoğrel tercih edilir (72).

Nitratlar sublingual sprey veya tablet şeklinde tedavide kullanılır, 5 dakikada bir 3 doza kadar uygulanabilir. Nitrat tedavisi esnasında hipotansiyon gelişme olasılığına karşı alert olunmalı, tansiyon takibi yapılarak sistolik kan basıncı 90 mm Hg altında olması durumunda tabloya bradikardi de eşlik ediyorsa uygulanmamalıdır (72).

Morfin, STMI hastasına 3-5 mg dozunda 5-15 dakika aralıklarla uygulanabilir. Morfin hastanın göğüs ağrısını dindirir ve bu yolla anksiyeteyi azaltır, buna paralel miyokardın oksijen ihtiyacı azalır ve koroner damarlarda vazodilatasyon oluşur. Bu sebeplerden STMI hastalarında morfin kullanımı faydalı görülür ama NSTMI hastalarında tavsiye edilmez. Morfin uygulamasına sekonder gelişebilecek hipotansiyon riskine karşı yakın tansiyon takibi yapılmalıdır (68).

Hastane öncesi diğer sağlık birimleri tarafından STMI tanısı konulan hastalar ambulans çalışanları tarafından acil servis bypass edilerek doğrudan PKG için hastanenin anjio ünitesine çıkarılmalıdır. Bu tutum STMI hastasına yaklaşık 20 dakika daha önce müdahale edilmesini sağlayacaktır (72).

STMI hastasının ilk başvurduğu sağlık kuruluşunda PKG imkanı yok ise hastanın sevk edileceği hastane ile sevk edildiği sağlık kuruluşu arasındaki sürenin 30 dakikanın altında tutulması önerilmektedir. STMI hastasına PKG planlanıyorsa tanıdan itibaren 120 dakika içinde işleme alınması önerilmektedir. Eğer hastaya

fibrinolitik tedavi kararı verildiyse 60 dakika içinde reperfüzyon tedavisine başlanmalıdır. STMI tanısı konularak sevk edilen hastalara katater takılmasına kadar geçen süre maksimum 90 dakika olmalıdır.

STMI hastalarına P2Y12 inhibitörlerinin tedavide ne zaman başlanacağı konusu henüz netlik kazanmamış olup bu konu ile alakalı kanıtlar sınırlıdır. Prasugrel tedavide düşünülüyorsa 60 mg yükleme dozu ile tedaviye başlanır ve devamında 10 mg günlük idame doz ile devam edilir. Hastanın kilosu 60 kg'ın altında ise günlük tedaviye 5 mg ile devam edilir. Prasugrel 75 yaşın üstündeki hastalara önerilmez. İskemik stroke öyküsü olanlarda ise kullanılmamalıdır. Tedavide tikagrelor tercih edilecek ise 180 mg yükleme dozunda başlanır ve 90 mg 2x1 şeklinde idame tedaviye devam edilir.

Tikagrelor ve prasugrel kontrendike yada mevcut değilse klopidoğrel 600 mg yükleme dozunda verilir. Klopidoğrel PKG öncesinde yada PKG esnasında uygulanmalıdır. Tikagrelor ve prasugrel daha önceden hemorajik stroke öyküsü olan, karaciğer yetmezliği olan ve oral antikoagulan kullanan hastalarda tercih edilmemelidir. Tikagrelor ve prasugrel kullanılacaksa hastada kanama riski değerlendirilir ve kanama riski yüksek olmayan hastalarda 12 aydan uzun süre ile idame tedavide kullanılır.

Unfraksiyone heparin tedavisi antirombosit tedavi uygulanan hastalarda 50-70 IU/kg iv, antitrombosit tedavi uygulanmayan hastalarda 70-100 IU/kg iv bolus şeklinde uygulanır.

Hastalar PKG için yakın bir merkeze sevk edilecekse tedavide fibrinolitik tedavi uygulanması tavsiye edilmez (72, 73).

### **1.2.9.3. NSTMI'da Tedavi**

NSTMI hastalarının EKG'ında ST elevasyonları yoktur, T dalga negatiflikleri yada ST depresyonları olabilir. NSTMI tedavisi genel olarak STMI tedavisine benzemek ile beraber tedavide amaç koroner arterde tam tıkanma ya da yeni trombüs oluşmasını engellemek, miyokard dokusunun oksijen ihtiyacını azaltmak ve miyokardiyal hasarı en aza indirmektir (74).

Aspirin enterik kaplı olmayan formundan 300 mg hastaya çiğnetilmeli ve idame tedavide 100 mg günlük idame şeklinde devam edilmelidir. Düşük molekül

ağırlıklı heparin 2mg/kg 2x1 subkutan şeklinde, böbrek yetmezliği olanlarda 1mg/kg 1x1 subkutan şeklinde hastanın yatış süresi boyunca yada PKG kadar uygulanır.

P2Y<sub>12</sub> inhibitörleri NSTMI tedavisinde; 75 yaş ve üzeri olanlara klopidozel 300-600 mg yükleme, 75 mg idame tedaviye devam edilir, 75 yaş altı hastalarda tikagrelor 180 mg yükleme ve 90 mg idame aspirine ek olarak verilir (74).

### 1.3. Spexin

Nöropeptit Q olarak da bilinen Spexin (SPX), Markov modellemesi ile tanımlanan yeni bir peptittir. Spexinin olgunlaşmış hali 14 amino asitten oluşur ve insan genomunun 12. Kromozomunda bulunan C12orf39 geni tarafından kodlanır. Bugalanin reseptör tipini aktive edebilen Spexin/Galanin/ Kisspeptin gen ailesinin bir üyesi olarak tüm omurgalı türlerinde bulunur. Spexin kalp, beyin, karaciğer, akciğer, tiroid, böbrek, adrenal bez, testis, overler, pankreas, dalak, iskelet kası, yağ dokusu, mide ve gastrointestinal kanalın çeşitli bölümlerinde yaygın şekilde eksprese edilir. Spexin sistemik dolaşımda düzeyi tespit edilebilir ve pleotropik fonksiyonları olan bir nöroendokrin sinyali olarak görev yapabilir (75).

Yapılan araştırmalarda düşük spexin seviyesinin yüksek leptin seviyeleri ve yüksek hs-CRP seviyesi ile pozitif yönde ilişkili olduğu görülmüştür. Bu durum kardiyovasküler hastalıklarda Spexin seviyesinin risk sınıflandırmasında potansiyel bir rolü olduğunu düşündürmektedir (76).

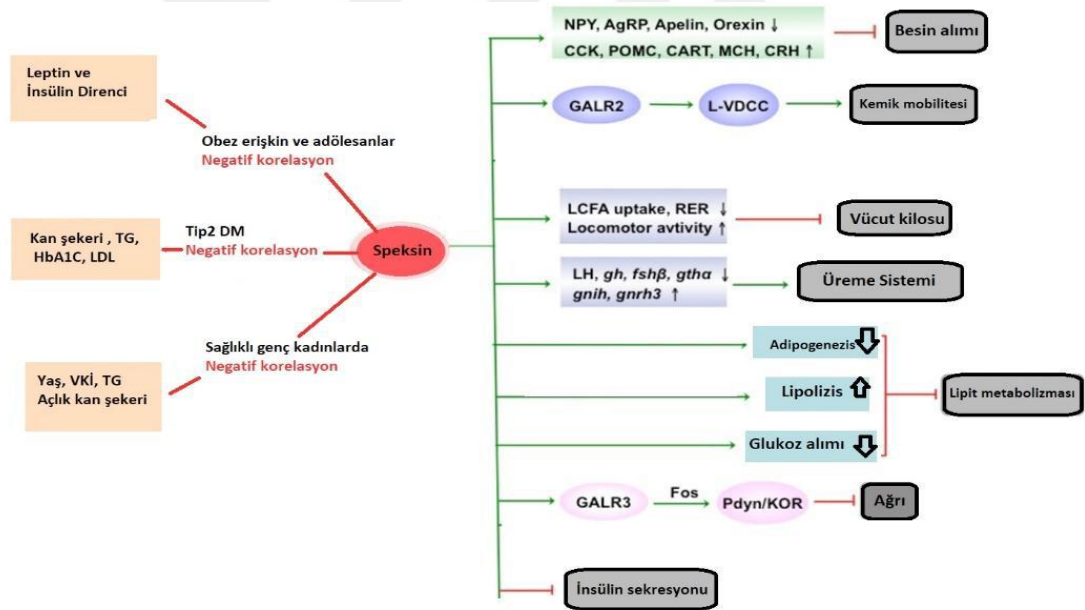
Spexin kan değerinin tip 2 diyabet hastalarında kan glukoz seviyesi, hemoglobin A1C, trigliseritler ve LDL-C seviyesi ile negatif korelasyon göstermektedir. Obezitesi olan kadınlarda kandaki glukagon ve insülin seviyelerini daha yüksek bulunurken Spexin seviyeleri daha düşük bulunmuştur. Bu durum Spexinin metabolik bozuklukları düzenlemede olası bir rolünün olduğunu düşündürmektedir (77). Yapılan çalışmalar obezlerde spexin düzeyinin zayıf erişkinlere ve çocuklara göre anlamlı derecede daha düşük olduğunu göstermiştir. Bu durum spexinin doyumluk hissi üzerinde olumlu etkisinin olduğunu ve obezite patofizyolojisindeki muhtemel rolünü göstermektedir (78).

Spexinin adipositler ve hepatositlerde yağ alımını azalttığı, pankreas adacıklarında hücre proliferasyonunu artırdığı ve bağırsak hareketlerini artırdığı tespit

edilmiştir. Bu sayede vücuda kalori alımını ve vücut ağırlığını sınırladığı düşünülmektedir (79).

Spexin ayrıca arteriyel kan basıncı, su ve tuz dengesi, nosiseptif tepkiler ve üreme fonksiyonlarına aracılık eder (80). Dokulara oksijen sunumunun azalması doku hipoksisine yol açabilir ve bu nedenle iskemik hastalık, miyokard infarktüsü ve kalp yetmezliği gibi birçok kardiyovasküler hastalık patolojisine neden olabilecek süreci etkileyebilir (81). Hipoksiye kronik maruziyet kalpte yeniden şekillenmeye neden olabilir. Hipoksi glukoz ve yağ asidi kullanımını engelleyebilir ve kardiyak fonksiyon bozukluğunun artmasına neden olabilir (82). Yapılan bir çalışmada spexin ekspresyonunun hipoksi ile azaldığını ve spexin ile yapılan ön tedavinin, muhtemelen GALR2 aktivasyonu ile hipoksinin neden olduğu yağ asidi metabolizması ve mitokondri fonksiyon bozukluğunu hafiflettiği gösterilmiştir (83).

Spexinin yapılan araştırmalar sonucu tespit edilen çok yönlü fonksiyonları aşağıdaki şekildedir (84).



Şekil 3. Spexinin çok yönlü fonksiyonları (84)

## 2. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışma Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi etik kurulundan onay alındıktan sonra başlandı. Çalışmaya Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi hastanesi acil kliniğine göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran; klinik, EKG ve laboratuvar incelemesi sonucu STMI (n=50), NSTMI (n=50) ve atipik göğüs ağrısı olan (n=50) 150 hasta alındı. Kontrol grubuna bilinen bir hastalığı olmayan, gönüllü 50 kişi alındı. Hastaların ayrıntılı anamnezleri alındı, muayeneleri yapıldı, EKG'leri çekildi. Biyokimyasal parametreler ve troponin aynı gün çalışıldı. Troponin I düzeyi için K3EDTA'lı tüpe kan alındı ve florometrik algılama yöntemi kullanılarak AQT90 FLEX analizörü ile TnI test kiti ile çalışıldı. CK-MB, glukoz, üre, kreatinin, Na, K, Ca düzeyi ölçümü için vakumlu jelli tüplere kan alındı, jelli tüplere alınan örnekler 4000 rpm'de 10 dakika santrifüj edildi ve CK-MB immünolojik yöntemle, glikoz, üre, kreatinin enzimatik yöntemle, Na, K, Ca iyon selektif elektron (İSE) yöntemi ile çalışıldı. Serum spexin düzeyi için her katılımcıdan 3 cc kan örneği aprotininli tüpe (kanı proteolizden korumak için 500 KIU aprotin içeren tüp) alınarak 3000x g'de 10 dakika santrifüj edildi, plazmaları ayrıldı ve çalışma gününe kadar -20°C' de saklandı. Serum Spexin (Bioassay Technology Laboratory-BT Lab, China; Katalog no:E3507Hu) düzeyleri ELİSA (Enzyme-linked immunosorbent assay) yöntemi kullanılarak ticari kitler ile kit prosedürlerine uygun şekilde tayin edildi. Ölçülen değerler ng/L cinsinden kaydedildi. Spexin için sensitivite 4,95 ng/L, intra-assay CV< %8 ve inter-assay<%10 idi.

Çalışmaya eş zamanlı olarak serebrovasküler hastalık, akut böbrek yetmezliği, akut batın, sepsis, travma, diyabetik ketoasidoz, akciğer ödemi, tirotoksikoz, nötropenik ateş v.b. gibi klinik tabloları olan hastalar dahil edilmedi.

### 2.1. İstatiksel Analiz

Verilerin analizinde Statistical Package for the Social Sciences (SPSS 21, Chicago, IL, USA) istatistik programı kullanıldı. Veri analizinde Kolmogorov-Smirnov ve Shapiro-Wilk normallik testleri ile sürekli değişkenlerin dağılımı tespit edildi. Parametrik veriler ortalama±standart sapma şeklinde, nonparametrik verilerin sunumunda Median (minimum-maksimum) veya Median (IQR: interquartile range, 25/75 percentile) şeklinde ve kategorik veriler yüzde olarak ifade edildi. Normal

dağılıma uymayan bağımsız ikiden fazla grupların karşılaştırılmasında Kruskal-Wallis Testi kullanıldı. İkili grupların arasındaki ilişkinin tespitinde ise Man-Wityney-U testi kullanıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında Chi-Square testi (cross-tab) kullanıldı. Normal dağılıma uymayan ordinal verilerden oluşan Scala ve ölçeklerin korelasyonunun tespiti için ise sperman korelasyon testi kullanıldı. STEMI şle NSTEMI hastaları ile sağlıklı bireylerin speksin konsantrasyonunu kullanarak ROC Curve analizi yapıldı. ROC Curve analiz sonuçları % spesifite, % sensitivite [Area under the ROC curve (AUC), p, %95 Confidence Interval (CI)] şeklinde verildi. Tüm analiz sonuçlarında  $P < 0.05$  anlamlı olarak kabul edildi.



### 3. BULGULAR

Çalışmamıza acil bölümüne göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran ve 50 STMI ve 50 NSTMI olmak üzere 100 MI hastası, 50 atipik göğüs ağrısı olan hasta ve 50 kişi de sağlıklı ve gönüllü kontrol grubu olmak üzere toplamda 200 kişi dahil edildi. Çalışmamıza dahil edilen hastaların 48'i kadın 152'si erkekti. Çalışmamıza katılan hastalardan STMI geçirenlerde 9, NSTMI geçirenlerde 39 olmak üzere 48 hastanın en az son iki haftada olmak üzere ASA kullanım öyküsü mevcuttu. Atipik göğüs ağrısı olanlarda ve sağlıklı kontrol grubunda ASA kullanan yoktu. Çalışmaya katılan 89 hastanın HT hastalığı mevcuttu. 77 hastanın KAH mevcuttu. 71 hastada HL, 50 hastada ise DM mevcuttu. Çalışmamıza dahil edilen MI hastalarının sadece 9 tanesinin daha önceden kronik bir hastalığı mevcut değildi. 8 hastamızın ise bunların dışında kronik bir hastalığı mevcuttu. Hasta gruplarına eşlik eden kronik hastalıklar Tablo 4'de verilmiştir.

**Tablo 4.** Gruplara eşlik eden kronik hastalılar

|                      | DM (n) | HT (n) | KAH (n) | HL (n) |
|----------------------|--------|--------|---------|--------|
| STMI                 | 23     | 36     | 22      | 22     |
| NSTMI                | 24     | 43     | 44      | 40     |
| A tipik Göğüs Ağrısı | 3      | 10     | 11      | 9      |
| Kontrol              | 0      | 0      | 0       | 0      |

Grupların cinsiyet, yaş ve klinik bulguları tablo 5'de verilmiştir.

**Tablo 5.** Hasta ve kontrol grubunun demografik ve klinik bulguları

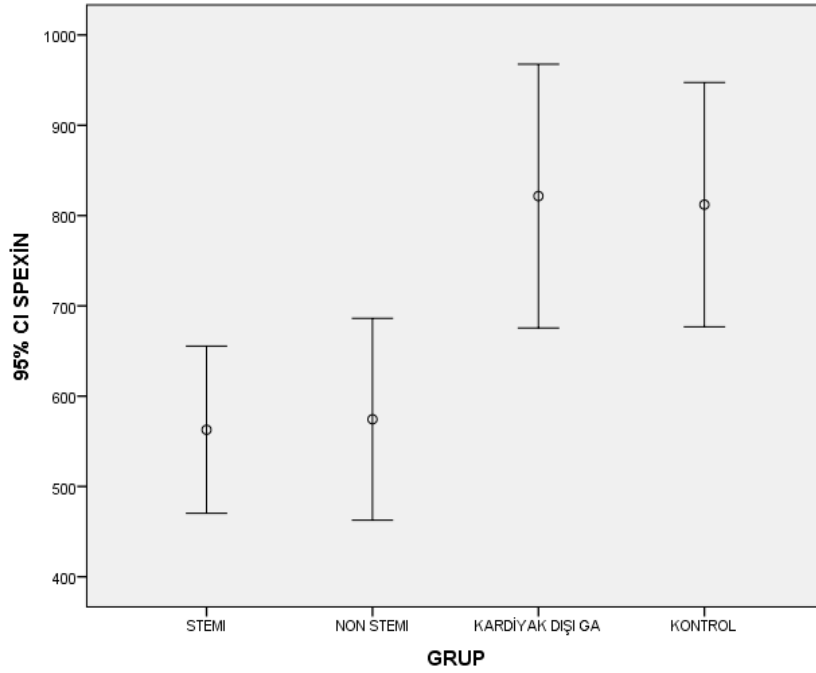
|                         | Kontrol      | Non kardiyak | NSTMI        | STMI         |
|-------------------------|--------------|--------------|--------------|--------------|
| Hasta sayısı (N)        | 50           | 50           | 50           | 50           |
| KADIN/ERKEK             | 14/36        | 13/37        | 11/39        | 10/40        |
| YAŞ (yıl)               | 32,04±9,24   | 43,26±15,19  | 64,50±10,62  | 62,10±11,20  |
| SKB (mmHg)              | 120,60±11,14 | 122,20±13,44 | 138,92±20,45 | 129,24±22,73 |
| DKB (mmHg)              | 75,40±9,08   | 75,80±8,35   | 78,86±11,27  | 77,80±11,30  |
| SO2(%)                  | 96,26±2,25   | 95,82±1,74   | 95,10±2,13   | 95,66±1,61   |
| Kalp Hızı (dk)          | 75,10±8,80   | 77,60±6,80   | 82,40±7,20   | 81,70±7,10   |
| VKİ(kg/m <sup>2</sup> ) | 24,02±2,83   | 25,72±2,78   | 28,28±4,31   | 27,62±3,17   |

Grupların troponin, CK-MB, üre, kreatinin, glukoz, potasyum, sodyum, kalsiyum ve spexin değerleri tabloda 6'da verilmiştir.

**Tablo 6.** Hasta ve kontrol gruplarının ortalama biyokimya ve spexin düzeyleri

|                  | <b>Kontrol</b> | <b>Non kardiyak</b> | <b>NSTMI</b>  | <b>STMI</b>   |
|------------------|----------------|---------------------|---------------|---------------|
| TROPONİN(μg/L)   | 0              | 0                   | 1,14±2,56     | 0,79±3,50     |
| CK-MB (U/L)      | 22,43±2,96     | 28,86±15,88         | 55,95±47,00   | 60,23±63,58   |
| ÜRE(mg/dl)       | 26,62±3,73     | 29,84±8,01          | 41,56±18,06   | 38,82±12,56   |
| KREATİNİN(mg/dl) | 0,86±0,20      | 0,82±0,15           | 1,01±0,54     | 0,98±0,29     |
| GLUKOZ(mg/dl)    | 90,36±5,49     | 109,02±61,22        | 168,82±99,14  | 186,42±88,45  |
| POTASYUM(mg/dl)  | 4,02±0,17      | 4,27±0,66           | 4,49±0,62     | 4,47±0,62     |
| SODYUM(mg/dl)    | 140,02±1,82    | 139,88±2,29         | 138,70±3,71   | 139,58±3,51   |
| KALSİYUM(mg/dl)  | 9,27±0,49      | 9,31±0,55           | 9,30±0,59     | 9,49±0,55     |
| SPEXİN(pg/ml)    | 812,10±476,17  | 821,60±513,87       | 574,38±393,24 | 562,78±325,87 |

Çalışmamıza katılan STMI hastalarının ortalama spexin düzeyi (562,78±325,87 pg/ml), atipik göğüs ağrısı olan (821,60±513,87 pg/ml,  $p<0.001$ ) hastalar ile kontrol grubuna (812,10±476,17pg/ml,  $p<0.001$ ) göre anlamlı daha düşüktü. Yine benzer şekilde NSTMI hastalarının ortalama spexin düzeyi (574,38±393,24 pg/ml) atipik göğüs ağrısı olan grup ( $p<0.001$ ) ve kontrol grubuna ( $p<0.001$ ) göre anlamlı daha düşük idi. STMI ile NSTMI grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,83$ ). Atipik göğüs ağrısı olan hasta grubu ile sağlıklı kontrol grubu arasında da anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=0,87$ ). Grupların spexin düzeyinin karşılaştırılması Tablo 7’de verilmiştir. Şekil 3’te ise grupların spexin düzeyini gösteren histogram verilmiştir.



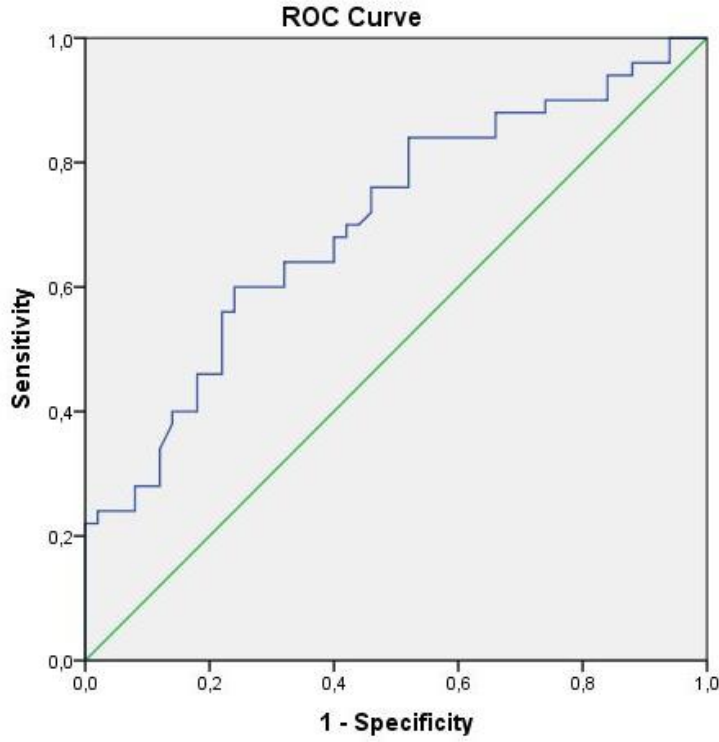
**Şekil 3.** STEMI, NSTMI, kardiyak dışı göğüs ağrısı olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubunun spexin düzeylerinin grafiksel görünümü

**Tablo 7.** STEMI, NSTMI, nonkardiyak göğüs ağrısı olan hasta grubu ve sağlıklı kontrol grupları arasındaki spexin düzeyi karşılaştırılması.

| Grup                 | Grup                 | p*     |
|----------------------|----------------------|--------|
| STEMI                | NSTMI                | 0,829  |
| STEMI                | A tipik Göğüs Ağrısı | <0,001 |
| STEMI                | Kontrol              | <0,001 |
| NSTMI                | A tipik              | <0,001 |
| NSTMI                | Kontrol              | <0,001 |
| A tipik Göğüs Ağrısı | Kontrol              | 0,871  |

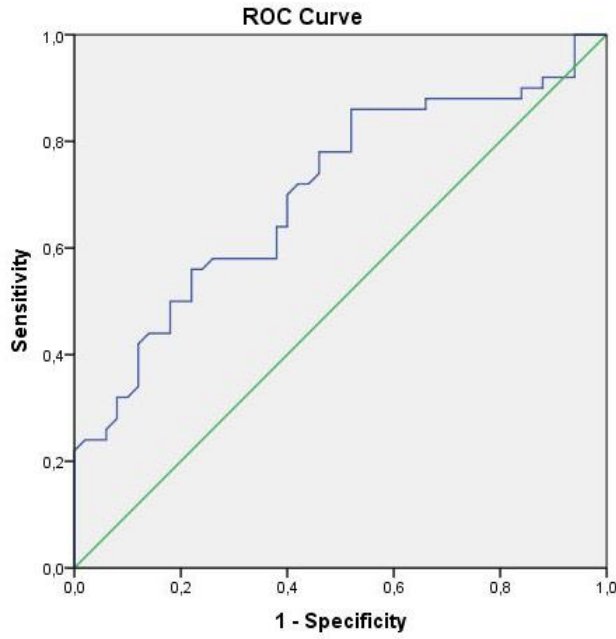
\*Post Hoc Dunn's testi

STEMI hastaları ile sağlıklı bireyleri karşılaştırdığımız ROC Curve analizinde Speksin cut-off değerini  $\leq 532$  pg/mL olarak aldığımızda STEMI hastaları için sensitivite %60, spesifite %76, PPV %71,8, NPV %63,9 (AUC=0,703,  $p<0.001$ , %95 CI: 0,603- 0,790) , olduğu tespit edildi (Şekil 4).



**Şekil 4.** STEMI ile sağlıklı bireyler arasında Speksin düzeyinin ROC analizi

NSTEMI hastaları ile sağlıklı bireyleri karşılaştırdığımız ROC Curve analizinde Speksin cut-off değerini  $\leq 520$  pg/mL olarak aldığımızda NSTEMI hastaları için sensitivite %56, spesifite %78, PPV %71,8, NPV %63,9 (AUC=0,704,  $p < 0.001$ , %95 CI: 0,604- 0,791) , olduğu tespit edildi (Şekil 5).



**Şelik 5.** NSTEMI ile sağlıklı bireyler arasında Speksin düzeyinin ROC analizi

STMI hastalarının ortalama HEART skoru  $8,32 \pm 1,16$ , NSTEMI hastalarının ortalama HEART skoru  $8,26 \pm 0,72$ , atipik göğüs ağrısı olan hasta grubunun ortalama HEART skoru  $1,66 \pm 1,43$ , sağlıklı kontrol grubunun ortalama HEART skoru  $0,50 \pm 0,67$  olarak bulunmuştur. Çalışmamıza katılan gruplar arasında HEART skoru karşılaştırması yapıldığında; STMI ile NSTEMI grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p=1,000$ ). Ancak hem STMI hem de NSTEMI gruplarında HEART skoru, atipik göğüs ağrısı olan hasta grubu ile kontrol grubuna göre daha yüksekti. Tablo 8’de grupların HEART skoru verilmiştir.

**Tablo 8.** Gruplar arasındaki HEART skoru karşılaştırılması.

| GRUP                | HEART Skoru     | GRUP                | HEART Skoru     | P        |
|---------------------|-----------------|---------------------|-----------------|----------|
| STMI                | $8,32 \pm 1,16$ | NSTEMI              | $8,26 \pm 0,72$ | 1,000    |
| STMI                | $8,32 \pm 1,16$ | Atipik Göğüs Ağrısı | $1,66 \pm 1,43$ | $<0,001$ |
| STMI                | $8,32 \pm 1,16$ | Kontrol             | $0,50 \pm 0,67$ | $<0,001$ |
| NSTEMI              | $8,26 \pm 0,72$ | Atipik Göğüs Ağrısı | $1,66 \pm 1,43$ | $<0,001$ |
| NSTEMI              | $8,26 \pm 0,72$ | Kontrol             | $0,50 \pm 0,67$ | $<0,001$ |
| Atipik Göğüs Ağrısı | $1,66 \pm 1,43$ | Kontrol             | $0,50 \pm 0,67$ | 0,184    |

STMI hastalarının ortalama TIMI skoru  $4,22\pm2,01$ , NSTMI hastalarının ortalama TIMI skoru  $5,00\pm0,99$ , atipik göğüs ağrısı olan hasta grubunun ortalama TIMI skoru 0, sağlıklı kontrol grubunun ortalama TIMI skoru 0 olarak bulunmuştur. Çalışmamıza katılan grupların arasında TIMI skoru karşılaştırması yapıldığında; STMI ile NSTMI grupları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p:1,000$ ). STMI ile NSTMI grupları ile atipik göğüs ağrısı ve kontrol grupları arasında ise anlamlı fark vardı. Tablo 9’da grupların TIMI skoru karşılaştırılması verilmiştir.

**Tablo 9.** Grupları arasındaki TIMI skoru karşılaştırılması.

| GRUP                | TIMI Skoru    | GRUP                | TIMI Skoru    | P      |
|---------------------|---------------|---------------------|---------------|--------|
| STMI                | $4,22\pm2,01$ | NSTMI               | $5,00\pm0,99$ | 1,000  |
| STMI                | $4,22\pm2,01$ | Atipik Göğüs Ağrısı | 0             | <0,001 |
| STMI                | $4,22\pm2,01$ | Kontrol             | 0             | <0,001 |
| NSTMI               | $5,00\pm0,99$ | Atipik Göğüs Ağrısı | 0             | <0,001 |
| NSTMI               | $5,00\pm0,99$ | Kontrol             | 0             | <0,001 |
| Atipik Göğüs Ağrısı | 0             | Kontrol             | 0             | 1,000  |

Çalışmamızda STMI ve NSTMI tanısı alan hastaların HEART ve TIMI skorlarının spexin düzeyleri ile karşılaştırılmasında; serum spexin düzeyi ile skorlar arasında negatif bir korelasyon vardı, ancak istatistiksel anlamlı bir korelasyon bulunamadı. Tablo 10 ve 11’de MI hastalarının spexin düzeyi ile HEART ve TIMI skorlarının korelasyonu verilmiştir.

**Tablo 10.** STMI ve NSTMI hastalarının HEART skoru ile spexin düzeyi karşılaştırılması.

|       | Heart skoru   | Spexin            | P     | r      |
|-------|---------------|-------------------|-------|--------|
| STMI  | $8,32\pm1,16$ | $562,78\pm325,87$ | 0,791 | -0,038 |
| NSTMI | $8,26\pm0,72$ | $574,38\pm393,24$ | 0,299 | -0,015 |

**Tablo 11.** STMI ve NSTMI hastalarının TIMI skoru ile spexin düzeyi karşılaştırılması.

|       | TIMI skoru    | Spexin            | P     | r      |
|-------|---------------|-------------------|-------|--------|
| STMI  | $4,22\pm2,01$ | $562,78\pm325,87$ | 0,875 | -0,023 |
| NSTMI | $5,00\pm0,99$ | $574,38\pm393,24$ | 0,506 | -0,096 |

STMI ve NSTMI tanısı alan hastaların troponin ve spexin düzeylerinin karşılaştırılmasında; NSTMI tanısı alan hastaların troponin düzeylerinin anlamlı oranda arttığı ( $p<0,001$ ) fakat spexin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmadığı tespit edilmiştir ( $p=0,829$ ),

**Tablo 12.** STMI ve NSTMI tanısı alan hastaların troponin ve spexin düzeylerinin karşılaştırılması.

|          | STMI             | NSTMI            | P      |
|----------|------------------|------------------|--------|
| Troponin | 0,04(0,00-23,93) | 0,24(0,03-16,00) | <0,001 |
| Spexin   | 562,78±325,87    | 574,38±393,24    | 0,829  |

Çalışmamıza MI tanısı alan hastalar içerisinde kronik hastalıkların karşılaştırılmasında; diabeti olan hastaların spexin düzeyi, diabeti olmayanlara göre anlamlı daha düşüktü ( $p:0,012$ ). Diabet dışında HT, KAH ve HL olan hastalar ile bu hastalıkları olmayanlar arasında anlamlı fark izlenmedi.

**Tablo 13.** MI tanısı alan hastaların DM olan /olmayan, HT olan /olmayan, KAH olan/olmayan, HL olan /olmayan arasında spexin düzeylerinin karşılaştırılması.

|     | Evet          | Hayır         | P     |
|-----|---------------|---------------|-------|
| DM  | 535,42±396,66 | 745,15±452,68 | 0,012 |
| HT  | 580,19±380,47 | 782,94±478,14 | 0,630 |
| KAH | 606,61±387,54 | 746,62±475,42 | 0,541 |
| HL  | 591,35±394,78 | 748,50±466,67 | 0,966 |

MI tanısı alan hastaların ortalama spexin düzeyleri 568,58±359,35 pg/ml ve ortalama göğüs ağrısı süreleri ise 6 (0,5-96) saat olarak bulunmuştur. MI hastalarının serum spexin düzeyi ile göğüs ağrısı süreleri karşılaştırılmış anlamlı bir korelasyon bulunmamıştır (Tablo 14).

**Tablo 14.** MI tanısı alan hastaların ağrı süreleri ile spexin düzeyi korelasyonu

|              | Spexin ( pg/ml) | Ağrı Süresi<br>(Saat) | p     | r      |
|--------------|-----------------|-----------------------|-------|--------|
| MI hastaları | 568,58±359,35   | 6(0,5-96)             | 0,052 | -0,195 |

#### 4. TARTIŞMA

Çalışmamız acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvurmuş MI tanısı almış hastaların spexin düzeylerinin tanı ve risk faktörleri açısından klinik katkısını araştırmak için yapılmıştır. MI tanı ve tedavi açısından klinikte zamanla yarışılan acil bir klinik tablo olup tanısının daha hızlı konulması ve tedavisinin daha erken başlaması hasta mortalitesi ve oluşabilecek komplikasyonlar açısından büyük önem arz etmektedir.

Çalışmamıza katılan MI hastalarının çoğunluğu erkeklerden oluşmaktaydı (%79). Bu durum cinsiyet faktörünün MI risk faktörleri açısından önemini göstermektedir. MI hastalarının yaş ortalamaları STMI hastaları için  $62,1 \pm 11,2$  yıl ve NSTMI hastaları için  $64,50 \pm 10,62$  yıl olarak bulunmuştur ve akut miyokard infarktüsü yaş ile beraber artış göstermektedir. Çalışmamıza katılan MI hastalarının vücut kitle indeksleri de yüksek olup obezitenin kardiyovasküler hastalıkların risk faktörleri açısından önemini göstermektedir.

Spexin yapılan birçok çalışma ile vücudun farklı dokularında eksprese edildiği ortaya konulmuştur. Spexinin farklı dokularda üretilebiliyor olması çok fonksiyonlu bir nöropeptid olduğu kanısına varırmıştır. Spexinin beslenme ve iştah üzerine olan etkileri için yapılan araştırmalar açlık ile spexin seviyesinin arttığını ve beslenme ile düştüğünü göstermiştir. Zebra balıklarına spexin enjeksiyonu sonucu besin alımının azaldığı görülmüştür. Spexinin obezite ile seviyesinin düştüğü belirlenmiş ve spexin seviyesi artışının enerji harcamasında artış sağladığı gösterilmiştir. Bu durum spexinin obezite patogenezinde ve tedavisinde muhtemel rolü olduğunu düşündürmektedir. Spexinin gastrointetinal motilite üzerinde uyarıcı bir etkisinin olduğu ve bağırsak motilitesini düzenlemede rolü olduğu ve safra sentezine dahil olduğu ve safra asidi salgısını azalttığı gösterilmiştir. Spexinin endokrin fonksiyonlarını araştırmak için zebra balıkları üzerinde yapılan çalışmalar; spexinin LH seviyesi üzerine inhibitör bir etkisinin olduğu, gonadotropin inhibitör hormon ve gonadotropinin salgılayan 3 gen ekspresyonunu up-regüle ettiğini ve büyüme hormonu, folikül uyarıcı hormon  $\beta$  ve gonadotropin hormonu  $\alpha$  ekspresyonunu down-regüle ettiğini göstermiştir. Bu sonuçlar spexinin endokrin sisitem üzerindeki muhtemel etkilerini göstermektedir. Fareler üzerinde yapılan araştırmalar spexinin muhtemel analjezik ve anksiyolitik özellikleri olduğunu göstermektedir. Özetle 2007 yılında yeni keşfedilen bir nöropeptid olan

spexin vücutta çok fonksiyonlu etkisi olan bir nöropeptidtir ve halen araştırmaları sürmektedir (84).

Liu ve ark. (83) hipoksinin kardiyomiyositlerdeki spexin seviyesi üzerine olan etkilerini neonatal rat ventriküler miyositleri üzerinde araştırmışlardır. Bunun için yenidoğan sıçanlara doğumdan 1-3 gün sonra ötenazi uygulanarak kardiyak dokuları elde edilmiştir. Elde edilen neonatal rat ventrikül hücreleri önce 2 saat boyunca spexin ile ön işleme tabi tutulmuştur. Daha sonra hipoksiye maruz bırakılacak grup 24 saat boyunca %94 N içeren hipoksik bir inkübatörde bekletilmiş ve kontrol grubu aynı süre boyunca normoksiye maruz bırakılmıştır. Yapılan bu çalışma sonucu hipoksiye maruz bırakılan neonatal rat ventriller hücrelerinde spexin seviyesi kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (83).

Bizim çalışmamızda da MI hastalarının spexin düzeyinin kardiyak dışı göğüs ağrısı olan hastalar ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı şekilde düşük olduğunu tespit ettik ( $p<0,001$ ).

Göğüs ağrısı acil servise başvurular arasında çok yüksek bir orana sahiptir ama bu hastaların çok azı AKS tanısı alır. Bu sebeple acil serviste göğüs ağrısı olan hastada major kardiyak olumsuz olayı öngörmede bazı skorlamalar kullanılır. Bu amaçla kullanılan HEART skorlaması acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların güvenle taburcu edilmesi, klinik gözlem altına alınması ya da acil agresif tedavi açısından karar vermede faydalıdır. HEART skorlamasının parametreleri hastanın göğüs ağrısı, EKG, yaş, kardiyak risk faktörleri ve troponin değerini içerir. HEART skorlaması klinik parametrelere göre hesaplanır. 0-3 puan alan hastalar önerilerle taburcu edilir. 4-6 puan alan hastalar klinik gözlem altına alınır. 7 puan ve üzeri alan hastalar kardiyolojiye konsülte edilir, hastaneye yatırılır ve acil koroner anjiyografiye alınır (85).

Bizim çalışmamıza katılan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun HEART skorlamaları hesaplanmış ve STMI ve NSTMI geçiren hastaların HEART skorları kardiyak dışı göğüs ağrısı ile başvuran hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur ( $p<0,001$ ) STMI ve NSTMI hastalarının HEART skorlamaları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p>1,00$ ).

Olası AKS olarak değerlendirilen hastaların bir kısmında, ileri tetkikler sonrasında AKS tanısı konulmaktadır. AKS'a bağlı göğüs ağrısıyla gelen hastaların acil servislerden taburcu edilme oranları çok düşük olmasına rağmen taburcu edilen

AKS hastaları, başlangıçta hastaneye yatırılan hastalara oranla daha kötü klinik sonlanım ve daha yüksek mortaliteye sahiptirler. Bu kritik önem nedeniyle göğüs ağrısı veya koroner iskemi düşündürülen diğer semptomları olan hastalar taburculuk için acele edilmeden uygun tedavi ve taburculuk kararları için AKS olasılıklarına göre klinik bir sınıflandırmaya tabi tutulmalıdırlar. Bu strateji ile istenmeyen kardiyak olaylar için düşük riskli hastalarda gereksiz invazif girişimlerden ve farmakolojik risklerden kaçınma ve kılavuzlara dayalı AKS tedavilerinden fayda görecektir hedef hastaları belirleme şansına sahip olur. Bunun için kullanılan risk olasılık skorlamalarından birisi de TIMI'dir. TIMI skorlamasının klinik parametreleri; 65 > yaş, KAH için en az 3 risk faktörü olması, bilinen > % 50 den fazla koroner arter stenozu, hasta EKG'sinde ST segment değişikliği olması, son 24 saat içinde en az 2 anjina atağı olması, son bir hafta içerisinde aspirin kullanımı ve serum kardiyak biyomarkerlarında yükselme olmasıdır. Bu parametrelere göre hesaplanan TIMI skoru 0-2 olan hastalar düşük riskli, 3-4 olanlar orta riskli ve 5-7 olanlar yüksek riskli olarak değerlendirilirler (86).

Bizim çalışmamıza katılan hastaların ve sağlıklı kontrol grubunun TIMI skorlamaları hesaplanmış ve STMI ve NSTMI geçiren hastaların TIMI skorları kardiyak dışı göğüs ağrısı ile başvuran hastalara ve sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı bulunmuştur ( $p < 0,001$ ) STMI ve NSTMI hastalarının TIMI skorlamaları arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır ( $p: 1,00$ ).

Liu ve ark. (43) tarafından yapılan neotal rat ventriküler kardiyo miyositlerinin hipoksiye maruziyeti sonucu spexin seviyelerinin düştüğü tespit edilmiştir. Akut Miyokard İnfarktüsü geçiren hastalarda da kardiomyositlerin hipoksiye maruziyeti sonucu spexin düzeyleri düşmesi beklenirken major olumsuz kardiyak olayı öngörmek için kullanılan HEART ve TIMI skorlamaları MI hastaları için yüksek skorlarda çıkmaktadır. Bu sebeple MI hastalarında HEART ve TIMI skorları ile spexin düzeyleri karşılaştırılmış ve bizim çalışmamızda anlamlı bir fark bulunmamıştır (STMI hastaları için HEART-spexin karşılaştırılması için  $p: 0,791$ ,  $r: -0,038$  ve TIMI-spexin karşılaştırması için ( $p: 0,875$   $r: -0,023$ ) NSTMI hastaları için HEART-spexin karşılaştırması için  $p: 0,299$   $r: -0,015$  ve TIMI-spexin karşılaştırması için ( $p: 0,506$   $r: -0,096$ ).

Troponin kardiyak doku hasarının direk göstergesidir. Akut Miyokard İnfarktüsünde doku perfüzyonu bozulması ve hipoksiye bağlı hasarda seviyesi yükselir. Spexin ise kardiyak dokuları hipoksiye bağlı metabolik ve mitokondriyal disfonksiyondan korur ama spexin düzeyi de kardiyak hipoksiye sekonder düşer (83). Akut Miyokard İnfarktüsü koroner arterlerde oluşan tromboza sekonder gelişen bir patoloji olduğu için MI hastalarında serum spexin ve troponin düzeyleri arasında anlamlı bir fark oluşması beklenebilir.

Bizim yaptığımız çalışmada ise STMI ve NSTMI hastalarının spexin ve troponin düzeyleri arasında anlamlı korelasyon izlenmemiştir (P değeri sırası ile 0,973 ve 0,625). Bunun nedeni ağrının başlangıç süresi ile troponin ve spexinin salınımı arasındaki farklılıktan kaynaklanabilir.

MI hastalarında koroner arter plak rüptürüne sekonder gelişen tromboz ile dokulara oksijen sunumu azalması göğüs ağrısı şikayetini ortaya çıkarır ve dokulara oksijen sunumunun azalması ile meydana gelen hipoksi kardiyak dokuda spexin düzeyinde azalmaya sebep olur. Buna dayanarak MI hastalarının göğüs ağrısı başlangıç süreleri ile spexin düzeyleri arasında bir korelasyon olması beklenebilir. Bizim çalışmamıza katılan MI hastalarının anamnezlerine dayalı göğüs ağrısı başlama süreleri kaydedilmiş ve spexin düzeyleri ile karşılaştırılmıştır. MI hastalarının göğüs ağrısı süreleri ile spexin düzeyleri arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0,052 r:-0,195).

Mona ve ark. (87) yaptıkları çalışmada yüksek fruktozlu diyet ile beslenen sıçanların kan basınçlarının kontrol grubu ve spexin uygulanan gruba göre anlamlı derecede yüksek buldular (p<0,05). Buna karşın yüksek fruktozlu diyet ile beslenen ama spexin tedavisi uygulanan grubun kan basınçları ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark saptanmamıştır (p >0,05). Aynı çalışmada yüksek fruktozlu diyet ile beslenen sıçanların açlık kan şekeri kontrol grubuna göre anlamlı derecede yüksek bulunurken (p<0,05), spexin uygulanan grubun açlık şekeri ile kontrol grubu arasında anlamlı fark bulunmamıştır (p>0,05). Aynı çalışmada yüksek fruktozlu diyet uygulanan sıçan grubunun total kolesterol, trigliserit, LDL-C düzeyleri kontrol gruna göre anlamlı şekilde yüksek bulunurken (p<0,05), spexin uygulanan grup ile kontrol grubu arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır (p>0,05) (87).

Karaca ve ark. (88) tip 1 DM, tip 2 DM hastaları ve sağlıklı kontrol grubundan oluşan çalışmalarında benzer yaş ve vücut kitle indeksine sahip bireyler üzerinde yaptıkları spexin düzeyi araştırmasında tip 1 DM hastalarının serum spexin seviyelerini sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (p:0,008). Benzer şekilde tip 2 DM hastalarının serum spexin seviyeleri de sağlıklı kontrol grubuna göre anlamlı derecede düşük bulmuşlardır (p:0,041). Tip 1 DM ve tip 2 DM hastalarının serum spexin seviyeleri arasında ise anlamlı bir fark bulunmamıştır (p:0,752) (88). Benzer şekilde çalışmamıza dahil ettiğimiz MI hastalarından DM olanların serum spexin seviyeleri DM olmayanlara göre anlamlı şekilde düşük bulunmuştur (p:0,012). Ancak HT (p:0,630) ve HL (p:0,966) olanlar arasında anlamlı bir fark bulunmamıştır.

Sonuç olarak; yaptığımız çalışma MI hastalarında serum spexin seviyelerinin kardiyak hipoksiye bağlı olarak düştüğünü göstermiştir. Bu durum spexin seviyesinin hipoksiye maruziyet sonucu düştüğünü gösteren çalışmaları destekler niteliktedir. Çalışmamızda ulaştığımız sonuçlar serum spexin seviyesinin yapılacak daha kapsamlı ve tekrarlayan çalışmalarla ilerleyen süreçlerde MI için tanı ve prognostik faktör olarak umut vaat etmektedir.

## 5. KAYNAKLAR

1. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Mast TP, van den Akker F, Mast EG, et al. ChestPain in the Emergency Room: A Multicenter Validation of the HEART Score. *Critical Pathways in Cardiology. J Evid Based Med* 2010; 9(3): 164–169.
2. Than M, Cullen L, Aldous S, Parsonage WA, Reid CM, Greenslade J, et al. 2-Hour accelerated diagnostic protocol to assess patients with chest pain symptoms using contemporary troponins as the only biomarker. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59(23): 2091–2098.
3. Jesse RL, Kontos MC. Evaluation of chest pain in the emergency department. *Curr Probl Cardiol* 1997; 22(4): 149-236.
4. Hiratzka LF, Bakris GL, Beckman JA, Bersin RM, Carr VF, Casey DE, et al. ACCF/ AHA/ AATS/ ACR/ ASA/ SCA/ SCAI/ SIR/ STS/ SVM guidelines for the diagnosis and management of patients with Thoracic Aortic Disease: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, American Association for Thoracic Surgery, American College of Radiology, American Stroke Association, Society of Cardiovascular Anesthesiologists, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Interventional Radiology, Society of Thoracic Surgeons, and Society for Vascular Medicine. *Circulation* 2010; 121(13): 266-369.
5. Evangelista A, Isselbacher EM, Bossone E, Gleason TG, Eusanio MD, Sechtem U, et al. Insights From the International Registry of Acute Aortic Dissection: A 20-Year Experience of Collaborative Clinical Research. *Circulation* 2018; 137(17): 1846–1860.
6. Ohle R, Um J, Anjum O, Bleeker H, Luo L, Wells G, et al. High risk clinical features for acute aortic dissection: a case-control study. *Acad Emerg Med* 2018; 25(4): 378–387.
7. Atkins MD, Black JH, Cambria RP. Aortic dissection: Perspectives in the era of stent-graft repair. *Journal of Vascular Surgery* 2006; 43(2): 30–43.
8. Newby LK, Jesse RL, Babb JD, Christenson RH, De Fer TM, Diamond GA, et al. ACCF 2012 expert consensus document on practical clinical considerations in the interpretation of troponin elevations: a report of the American College of Cardiology

Foundation task force on Clinical Expert Consensus Documents. *J Am Coll Cardiol* 2012; 60(23): 2427–263.

9. Singh V, Rodriguez AP, Thakkar B, Savani GT, Patel NJ, Badheka AO, et al. Hospital Admissions for Chest Pain Associated with Cocaine Use in the United States. *Am J Med*. 2021
10. Permanyer-Miralda G. Acute pericardial disease: approach to the aetiologic diagnosis. *Heart*. 2004; 90(3): 252–254.
11. Gupta D, Hansell A, Nichols T, Duong T, Ayres J, Strachan D. Epidemiology of pneumothorax in England. *Thorax* 2000; 55(8): 666–671.
12. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and Treatment of Adults with Community-acquired Pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 200(7): 45–67.
13. Kearon C. Natural History of Venous Thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(90231): 22–30.
14. Bedayat A, Sewatkar R, Cai T, George E, Imanzadeh A, Hussain Z, et al. Association Between Confidence Level of Acute Pulmonary Embolism Diagnosis on CTPA images and Clinical Outcomes. *Acad Radiol* 2015; 22(12): 1555–1561
15. Freund Y, Cachanado M, Aubry A, Orsini C, Raynal PA, Féral-Pierssens AL, et al. Effect of the Pulmonary Embolism Rule-Out Criteria on Subsequent Thromboembolic Events Among Low-Risk Emergency Department Patients: The PROPER Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2018; 319(6): 559–566.
16. Comelli I, Bologna A, Ticinesi A, Magnacavallo A, Comelli D, Meschi T, et al. Incidence of primary spontaneous pneumothorax is not associated with microclimatic variations. Results of a seven-year survey in a temperate climate area. *Monaldi Arch Chest Dis*. 2017; 87(1).
17. Noppen M, De Keukeleire T. Pneumothorax. *Respiration* 2008; 76(2): 121–127.

18. Roberts DJ, Leigh-Smith S, Faris PD, Blackmore C, Ball CG, Robertson HL, et al. Clinical Presentation of Patients With Tension Pneumothorax: A Systematic Review. *Annals of Surgery* 2015; 261(6): 1068–1078.
19. Dent J, El-Serag HB, Wallander M-A, Johansson S. Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. *Gut*. 2005; 54(5): 710–717.
20. Suarez-Poveda T, Morales-Urbe CH, Sanabria A, Llano-Sánchez A, Valencia-Delgado AM, Rivera-Velázquez LF, et al. Diagnostic performance of CT esophagography in patients with suspected esophageal rupture. *Emerg Radiol* 2014; 21(5): 505–510.
21. Brunse MH, Stochkendahl MJ, Vach W, Kongsted A, Poulsen E, Hartvigsen J, et al. Examination of musculoskeletal chest pain – An inter-observer reliability study. *Manual Therapy* 2010; 15(2): 167–172.
22. Lee TH, Juarez G, Cook EF, Weisberg MC, Rouan GW, Brand DA, et al. Ruling out acute myocardial infarction. A prospective multicenter validation of a 12-hour strategy for patients at low risk. *N Engl J Med* 1991; 324(18): 1239–1246.
23. Chavira DA, Stein MB, Golinelli D, Sherbourne CD, Craske MG, Sullivan G, et al. Predictors of Clinical Improvement in a Randomized Effectiveness Trial for Primary Care Patients with Panic Disorder. *J Nerv Ment Dis* 2009; 197(10): 715–721.
24. Fleet RP, Dupuis G, Marchand A, Burelle D, Arsenault A, Beitman BD. Panic disorder in emergency department chest pain patients: prevalence, comorbidity, suicidal ideation, and physician recognition. *Am J Med* 1996; 101(4): 371–380.
25. Leung Y, Cheng N, Chan CP, Lee A, Wong JK, Yan BP, et al. Early Exclusion of Major Adverse Cardiac Events in Emergency Department Chest Pain Patients: A Prospective Observational Study. *J Emerg Med* 2017; 53(3): 287–294.
26. Singhal P, Kejriwal N, Lin Z, Tsutsui R, Ullal R. Optimal Surgical Management of Descending Necrotising Mediastinitis: Our Experience and Review of Literature. *Heart, Lung and Circulation* 2008; 17(2): 124–128.
27. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, et al. 2011 ACCF/AHA Focused Update of the Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/ Non–ST-Elevation Myocardial Infarction: A Report of the American College

of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011; 123(18): 2022–2060.

28. Zheng W, Wang J, Xu F, Zheng J, Zhang H, Ma J, et al. Evaluation and management of patients with acute chest pain in China (EMPACT): protocol for a prospective, multicentre registry study. *BMJ Open* 2018; 8(1).
29. Makki N, Brennan TM, Girotra S. Acute Coronary Syndrome. *J Intensive Care Med* 2015; 30(4): 186–200.
30. Presentation, Diagnosis, and Outcomes of Acute Aortic Dissection | Elsevier Enhanced Reader. 2021.
31. Riley RF, Miller CD, Russell GB, Harper EN, Hiestand BC, Hoekstra JW, et al. Cost analysis of the History, ECG, Age, Risk factors, and initial Troponin (HEART) Pathway randomized control trial. *Am J Emer Med* 2017; 35(1):77–81.
32. Rodger M, Makropoulos D, Turek M, Quevillon J, Raymond F, Rasuli P, et al. Diagnostic value of the electrocardiogram in suspected pulmonary embolism. *Am J Cardiol* 2000; 86(7): 807–809.
33. Apple FS. Tissue specificity of cardiac troponin I, cardiac troponin T and creatine kinase-MB. *Clin Chim Acta* 1999; 284(2): 151–159.
34. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth universal definition of myocardial infarction (2018). *Eur Heart J* 2019; 40(3): 237–269.
35. Wu AHB, Christenson RH, Greene DN, Jaffe AS, Kavsak PA, Ordonez-Llanos J, et al. Clinical laboratory practice recommendations for the use of cardiac troponin in acute coronary syndrome: expert opinion from the academy of the American Association for clinical chemistry and the task force on clinical applications of cardiac bio-markers of the international federation of clinical chemistry and laboratory medicine. *Clin Chem* 2018; 64(4): 645–655.
36. Acharji S, Baber U, Mehran R, Fahy M, Kirtane AJ, Lansky AJ, et al. Prognostic significance of elevated baseline troponin in patients with acute coronary syndromes and chronic kidney disease treated with different antithrombotic regimens: a substudy from the ACUTY trial. *Circ Cardiovasc Interv* 2012; 5(2): 157–165.

37. Maries L, Manitiu I. Diagnostic and prognostic values of B-type natriuretic peptides (BNP) and N-terminal fragment brain natriuretic peptides (NT-pro-BNP). *Cardiovasc J Afr* 2013; 24(7): 286–289.
38. Zakai NA, McClure LA, Judd SE, Kissela B, Howard G, Safford MM, et al. D-dimer and the Risk of Stroke and Coronary Heart Disease: The REasons for Geographic and Racial Differences in Stroke (REGARDS). *Thromb Haemost* 2017; 117(3): 618–624.
39. Dahan D, Epstein Shochet G, Fizitsky E, Almagor M, Shitrit D. Acute Infection in Ventilated Patients in the Intensive Care Unit: Association Between Resting Energy Expenditure and C-Reactive Protein. *Isr Med Assoc J* 2018; 20(10): 604–607.
40. Amsterdam EA, Kirk JD, Bluemke DA, Diercks D, Farkouh ME, Garvey JL, et al. Testing of low-risk patients presenting to the emergency department with chest pain: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 122(17): 1756–1776.
41. Nichols M, Townsend N, Scarborough P, Rayner M. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics. 2012 Edition. British Heart Foundation Health Promotion Research Group Department of Public Health, University of Oxford. 2012
42. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, Benjamin EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2012; 125: 200-220.
43. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657- 671.
44. Ross R. Atherosclerosis-an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115- 126.
45. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-250.
46. Judith E, JE Hollander, OB Diercks. *Tintinalli Acil Tıp Kitabı* 2012: 361-385.
47. Caistro-Beiras A, Gensini GF. Targeting the novel mechanisms of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001; 3: 110-130.

48. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213-1220.
49. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture; Mechanisms leading to myocardial infarction: insights from studies of vascular biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-2146.
50. Sansoy V, Öngen Z. Akut Koroner Sendromların teşhis ve tedavisindeki son gelişmeler. Akut Koroner Sendromlar Sempozyum Bülteni, 2001: 1-5.
51. Steg G. ST-segment yükselmeli akut miyokart enfarktüsü ile başvuran hastaların tedavisine ilişkin ESC Kılavuzu/Türk Kardiyol Dern Arş 2013; 5: 1-51
52. Polat C. Akut Koroner Sendrom, [www.literatüraktüel.com](http://www.literatüraktüel.com), Erişim Tarihi: 15.11. 2019.
53. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction. Braunwald E (editor). *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders, 1997: 1184-1188.
54. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk factors for atherosclerotic disease. Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6 ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 1010-1039.
55. Onat A, Uysal Ö, Sansoy V. Ölümleri ve koroner kalp hastalığını öngörmede toplumumuzda ailenin ekonomik durumunun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2001; 29: 735-740.
56. Erbel R, Möhlenkamp S, Moebus S, Schmermund A, Lehmann N, Stang A, et al. Coronary risk stratification, discrimination, and reclassification improvement based on quantification of subclinical coronary atherosclerosis: the Heinz Nixdorf Recall study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56(17): 1397-1406.
57. Medina-Ruiz A. An update to the National Cholesterol Education Program: 2009 suggested changes. *Bol Asoc Med PR* 2009; 101(4): 30-33.
58. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk Factors for Atherosclerotic Disease. In: Braunwald E, Zipes DP, Libby P (eds), *Heart Disease*. 6th ed. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 1010-1031.

59. Onat A, Sansoy V, Hergenc G, Soydan I, Adalet K. TEKHARF. Oniki Yıllık İzleme Deneyimine Göre Türk Erişkinlerinde Kalp Sağlığı. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi, 2005: 15-34.
60. Kullo IJ. Novel Risk Markers for Atherosclerosis. Murphy JG, Lloyd MA, (eds). Mayo Clinic Cardiology. 3rd ed, Rochester: Mayo Clinic Scientific Press, 2007: 725-733.
61. Eckel RH, Krauss RM. American Heart Association call to action: Obesity as a major risk factor. Circulation 1998; 97: 2099-2105.
62. Niebauer J, Hambrecht R, Velich T, Hauer K, Marburger C, Kälberer B, et al. Attenuated progression of coronary artery disease after 6 years of multifactorial risk intervention: role of physical exercise. Circulation 1997; 96(8): 2534-2541.
63. Helmrigh SP, Ragland DR, Leung RW, Paffenbarger RD. Physical activity and reduced occurrence of non-insulin-dependent diabetes mellitus. N Eng J Med 1991; 325: 147-152.
64. De Flines J, Scheen AJ. Management of metabolic syndrome and associated cardiovascular risk factors. Acta Gastroenterol Belg 2010; 73(2): 261-266.
65. İlçin G. İç Hastalıkları. 2. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2003: 449-474.
66. Stratton JR, Chandler WL, Schwartz RS, Cerqueira MD, Levy WC, Kahn SE, et al. Effects of physical conditioning on fibrinolytic variables and fibrinogen in young and old healthy adults. Circulation 1991; 83: 1692-1697.
67. Akut koroner sendrom: ilk tedavi ve yönetim – ERC Resuscitation 2015 kılavuzu'', <https://www.acilci.net/akut-koroner-sendrom-tedavi-yonetim-erc-resuscitation-2015-kilavuzu>.
68. Kubica J, Adamski P, Ostrowska M, Sikora J, Kubica JM, Sroka WD, et al. Morphine delays and attenuates ticagrelor exposure and action in patients with myocardial infarction: the randomized, double-blind, placebo-controlled impression trial. Eur Heart J 2015.
69. Stub D, Smith K, Bernard S, Nehme Z, Stephenson M, Bray JE, et al. Air Versus Oxygen in ST-Segment-Elevation Myocardial Infarction. Circulation 2015; 131: 2143–2150.

70. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation: The task force for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). 2017.
71. Akut Koroner Sendrom Tedavi Yaklaşımı, erişim: 8 Aralık 2018, [www.acilcalisanlari.com/akut-koroner-sendrom-tedavi-yaklaşımı.html](http://www.acilcalisanlari.com/akut-koroner-sendrom-tedavi-yaklasimi.html).
72. Meine TJ, Roe MT, Chen AY, Patel MR, Washam JB, Ohman EM, et al. Association of intravenous morphine use and outcomes in acute coronary syndromes: results from the CRUSADE quality improvement initiative. *Am Heart J* 2005; 149: 1043–1049.
73. AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non–ST elevation Acute Coronary Syndromes. 2014.
74. Parodi G, Bellandi B, Xanthopoulou I, Capranzano P, Capodanno D, Valenti R, et al. Morphine is associated with a delayed activity of oral antiplatelet agents in patients with ST elevation acute myocardial infarction undergoing primary percutaneous coronary intervention. *Circ Cardiovasc Interv* 2014; 8.
75. Walewski JL, Lobdell H, Levin N, Schwartz GJ, Vasselli JR, Pomp A, et al. Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity. *Obesity* 2014; 22(7):1643-1652.
76. Kumar S, Hossain MJ, Javed A, et al. Relationship of circulating spexin with markers of cardiovascular disease: a pilot study in adolescents with obesity. *Pediatr Obes* 2018; 13(6): 374–380.
77. Kołodziejczyk PA, Pruszyńska-Oszmałek E, Korek E, et al. Serum levels of spexin and kisspeptin negatively correlate with obesity and insulin resistance in women. *Physiol Res*. 2018; 67: 45-56.
78. Walewski JL, Ge F, Lobdell HT. Spexin is a novel human peptide that reduces adipocyte uptake of long chain fatty acids and causes weight loss in rodents with diet-induced obesity. *Obesity (Silver Spring)* 2014; 22(7): 1643–1652.
79. Ge JF, Walewski JL, Anglade D, Berk PD. Regulation of hepatocellular fatty acid uptake in mouse models of fatty liver disease with and without functional

leptin signaling; roles of NF- $\kappa$ B and SREBP-1C and the effects of spexin. *Semin Liver Dis* 2016; 36: 360–372.

80. Toll L, Khroyan TV, Sonmez K. Peptides derived from the prohormone pro NPQ/spexin are potent central modulators of cardiovascular and renal function and nociception. *FASEB J* 2012; 26(2): 947–954.
81. Abe H, Semba H, Takeda N. Roles of hypoxia signaling in the pathogenesis of cardiovascular diseases. *J Atheroscler Thromb* 2017; 24: 884–894.
82. Azzouzi HE, Leptidis S, Doevendans PA. HypoxamiRs: regulators of cardiac hypoxia and energy metabolism. *Trends Endocrinol Metab* 2015; 26: 502–508.
83. Liu Y, Sun L, Zheng L. Spexin protects cardiac myocytes from hypoxia-induced metabolic and mitochondrial dysfunction. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol* 2020; 393: 25–33.
84. Lv SY, Zhou YC, Zhang XM, Chen WD, Wang YD. Emerging roles of NPQ/spexin in physiology and pathology. *Front Pharmacol*. 2019; 10: 457–464.
85. Six AJ, Backus BE, Kelder JC. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *NHJL* 2008; 16: 191–196.
86. Morrow DA, Antman EM, Parsons L, de Lemos JA, Cannon CP, Giugliano RP, Braunwald E. Application of the TIMI risk score for ST-elevation MI in the National Registry of Myocardial Infarction 3. *JAMA* 2001; 286(11): 1356–1359.
87. Mona AS, Naglaa YN, Hend AA. Spexin alleviates hypertension, hyperuricaemia, dyslipidemia and insulin resistance in high fructose diet induced metabolic syndrome in rats via enhancing PPAR- $\gamma$  and AMPK and inhibiting IL-6 and TNF- $\alpha$ . *Arc Physiol Biochem* 2021: 1–6.
88. Karaca A, Bakar-Ates F, Ersoz-Gulcelik N. Decreased Spexin Levels in Patients with Type 1 and Type 2 Diabetes. *Med Princ Pract* 2018; 27(6): 549–554.