

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

DENEYSEL AKUT MİYOKART İNFARKTÜSÜ VE İRİSİN

**UZMANLIK TEZİ
Dr. Güney SARIOĞLU**

**TEZ DANIŞMANI
Doç. Dr. Hasan KORKMAZ**

**ELAZIĞ
2014**

DEKANLIK ONAYI

Prof.Dr. İrfan ORHAN

DEKAN

Bu tez Uzmanlık Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Prof.Dr. Mehmet AKBULUT

Kardiyoloji Anabilim Dalı Başkanı

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

Doç. Dr. Hasan KORKMAZ _____

Danışman

Uzmanlık Tezi Değerlendirme Jüri Üyeleri

..... _____
..... _____
..... _____
..... _____
..... _____

TEŞEKKÜR

Sevgisini benden esirgemeyen, hep yanımda olan biricik eşim Fatma' ya;
Hayatımın en değerlileri; Annem, babam ve kardeşim Çağrı' ya;

Tezimin hazırlanmasında yardımlarını esirgemeyen Yrd. Doç. Dr. Tuncay KULOĞLU, Yrd. Doç. Dr. Ebru ÖNALAN'a, tezimi hazırlamamda büyük emekleri olan ve eğitim süresi boyunca yanımda olan değerli hocalarım; Prof.Dr. Mehmet AKBULUT, Prof. Dr. Ilgın KARACA, Doç. Dr. Mustafa YAVUZKIR, Doç. Dr. M. Necati Dağlı, Doç. Dr. Hasan KORKMAZ, Doç. Dr. Mehmet BALİN, Yrd. Doç. Dr. Orhan DOĞDU'ya teşekkürlerimi sunarım.

Uzm. Dr. Ali GÜREL'e, uzmanlık eğitimim süresince birlikte çalıştığım asistan arkadaşlarıma; hemşire, teknisyen, sekreter ve personel arkadaşlara en içten teşekkürlerimi borç bilirim.

ÖZET

Miyokard İnfarktüsünün (MI) patofizyolojisi konusunda, bilgilerimiz hala çok yetersizdir. Bu çalışmada, deneysel miyokard infarktüsü oluşturulan sıçanların kalp dokularında, irisin düzeylerinin incelenmesi amaçlanmıştır.

Çalışmada, 21 adet sıçan kullanıldı. Her grupta 7 hayvan olacak şekilde 3 grup oluşturuldu. Kontrol grubuna 14 gün olan deney süresi boyunca, herhangi bir uygulama yapılmadı ve deney sonunda anestezi altında dekapite edildi. Miyokard İnfarktüsü I (MI-I) ve Miyokard İnfarktüsü II (MI-II) gruplarındaki sıçanlara, 150 mg/kg İsopterenol 24 saat ara ile 2 kez subkutan olarak verildi. MI-I grubundaki sıçanlar, MI oluşumunu takiben 1. haftanın bitiminde, MI-II grubundaki sıçanlar 2. haftanın bitiminde anestezi altında dekapite edildiler. Dekapitasyonun ardından çıkarılan kalp dokularında, polimeraz zincir reaksiyonu (PZR) ve immunohistokimyasal (İHC) yöntemler kullanılarak irisin düzeylerine bakıldı.

Masson Trikrom boyama incelemesinde kontrol grubuna göre MI-I ve MI-II gruplarında bağ dokusunda belirgin artış izlendi.

PZR sonuçlarına göre irisin düzeyinin, kontrol grubuna göre MI-I grubunda 23.3 ± 0.2 kat ($p=0.001$), MI-II grubunda 15.93 ± 0.3 kat ($p=0.001$) artış gösterdiği saptandı. MI-I ve MI-II grupları arasındaki fark istatistiksel anlamlılığa ulaşmadı ($p>0.05$).

IHC çalışmada irisin immünreaktivitesi şiddet ve yaygınlığı kontrol grubuna göre MI-I ve MI-II gruplarında anlamlı artış gösterdi ($p=0.01$). MI-I ve MI-II grupları arasındaki fark anlamlı değildi ($p>0.05$).

Çalışma sonucundan, MI'nın patofizyolojik mekanizmasında irisinin önemli bir rolü olduğu düşünülebilir. İleride yapılacak, daha kapsamlı klinik ve deneysel çalışmalarla, irisinin bu konudaki rolü daha net ortaya çıkabilecektir.

Anahtar Kelimeler: Akut miyokard infarktüsü, irisin, isoproterenol

ABSTRACT

EXPERIMENTAL MYOCARDIAL INFARCTION AND IRISIN

Our knowledge about Myocardial Infarction (MI) pathophysiology is still very limited. In this study, we aimed to investigate the irisin levels in the heart tissues of the rats with experimental myocardial infarction.

In this study, 21 rats were used. 3 groups were performed as 7 animals in each group. During the test period of 14 days, control group did not received any treatment and decapitated under anesthesia at the end of the experiment. Rats in groups Myocardial Infarction (MI-I) and Myocardial Infarction II (M-II) received 150mg/kg isoproterenol subcutaneously, 2 times with 24 hours interval. After the MI induction, rats in MI-I group were decapitated under anesthesia at the end of 1 week and MI-II group was decapitated at the end of 2 weeks. From removed heart tissues irisin levels were measured by Polymerase Chain Reaction (PCR) and immunohistochemical methods.

In Masson trichrome staining, MI-I and MI-II groups revealed a striking increase in the connective tissue compared to the control group.

According to the results of PCR; irisin levels of MI-I group were 23.3 ± 0.2 times ($p = 0.001$) and MR-II group were 15.93 ± 0.3 times ($p = 0.001$) higher in comparison with control group. Difference between MI-I and II groups was not statistical significant ($p > 0.05$).

In IHC study, the severity and extent of irisin immunoreactivity increased in both MI-I and II groups in comparison with control group ($p = 0.01$). Difference between MI-I and II groups was not statistical significant ($p > 0.05$).

According to the results of this study, it is possible to say that irisin has important role in the pathophysiological mechanism of MI. More detailed future studies will show the role of irisin clearly.

Keywords: Acute myocardial infarction, irisin, isoproterenol.

İÇİNDEKİLER

BAŞLIK SAYFASI	i
ONAY SAYFASI	ii
TEŞEKKÜR	iii
ÖZET	iv
ABSTRACT	v
İÇİNDEKİLER	v
TABLO LİSTESİ	viii
ŞEKİL LİSTESİ	ix
KISALTMALAR LİSTESİ	vi
1. GİRİŞ	1
1.1. Genel Bilgiler	2
1.1.1. Miyokard İnfarktüsü	4
1.1.1.1. Epidemiyoloji	4
1.1.1.2. Miyokard İnfarktüsünün Tanımı	5
1.1.1.3. Etiyoloji ve patogeneze	6
1.1.1.4. Miyokardiyal iskemi	8
1.1.1.5. Sınıflandırma	9
1.1.1.6. Koroner arter hastalığı risk faktörleri	9
1.1.1.7. Klinik Bulgular	12
1.1.1.8. Elektrokardiyografi	12
1.1.1.9. MI tanısında Troponinler	14
1.1.1.10. Tedavi	15
1.1.2. Isoproterenol (ISO)	19
1.1.3. İrisin	20
1.1.3.1. İrisin Hakkında	20
1.1.3.2. Santral Sinir Sistemi ve İrisin	22
1.1.3.3. İrisinin Metabolik Etkileri	22
1.1.3.4. İrisin Ve İlaçlar	24
2. GEREÇ VE YÖNTEM	26
2.1. Deney Hayvanları ve Beslenmeleri	26
2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneysel Uygulamalar	27

2.3. Örneklerin Alınması	27
2.4. Histokimyasal İnceleme	27
2.5. İmmünohistokimyasal İnceleme	28
2.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) Çalışması	29
2.7. İstatistiksel Analiz	32
3. BULGULAR	33
4. TARTIŞMA	39
5. KAYNAKLAR	42
6. ÖZGEÇMİŞ	52

TABLO LİSTESİ

Tablo 1.	Miyokart enfarktüsünün evrensel tanımı	6
Tablo 2.	Ateroskleroz risk faktörleri	12
Tablo 3.	Devam eden miyokart iskemisinin belirti ve bulguları olan hastalarda acil yönetim gerektiren atipik EKG bulguları	13
Tablo 4.	Genel olarak kullanılan miyokard hasarı belirteçlerinin özellikleri	15
Tablo 5.	Akut ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü tedavisinde önemli gecikmeler ve tedavi hedeflerinin özeti	16
Tablo 6.	Deney hayvanlarına verilen sıçan yeminin terkibi	26
Tablo 7.	İmmünohistokimyasal boyama prosedürü	28
Tablo 8.	İmmünohistokimyasal boyanma yaygınlığının derecesi	29
Tablo 9.	cDNA karışım miktarı	30
Tablo 10.	cDNA sentezi için uygulanan PZR programı	31
Tablo 11.	RT-PZR’da kullanılan primerler	31
Tablo 12.	RT-PZR için her bir kuyucuğa konan bileşikler	31
Tablo 13.	Uygulanan RT-PZR programı	32
Tablo 14.	İmmünohistokimyasal boyamada, Deney hayvanları, kalp dokusundaki irisin immünreaktivitesi şiddeti ve yaygınlığı	36
Tablo 15.	İrisin mRNA düzeyi Kat artışı	37

ŞEKİL LİSTESİ

Şekil 1.	Aterogenezisde ekstrasellüler matriks metabolizması	4
Şekil 2.	Akut koroner sendrom sınıflaması.	7
Şekil 3.	Koroner arter hastalığının yaşve cinsiyete göre prevelansı.	10
Şekil 4.	İlk Tıbbi temasa göre 24 saat içinde hastane öncesi ve hastane içi tedavi	19
Şekil 5.	Adrenalin ve isoproterenolün yapısal benzerliği. Me: Metil.	20
Şekil 6.	İrisinin major sentez bölgelerine ve biyokimyasal etkilerine bakış	24
Şekil 7.	Kontrol grubunda normal kalp histolojisi.	33
Şekil 8.	MI 1 grubuna ait kalp dokusunda belirgin bağ dokusu artışı.	34
Şekil 9.	MI 2 grubuna ait kalp dokusunda belirgin bağ dokusu artışı.	34
Şekil 10.	Kontrol grubuna ait kalp dokusunda +1 şiddetinde ve yaygınlığında İrisin immunreaktivitesi.	36
Şekil 11.	MI 1 grubuna ait kalp dokusunda +3 şiddetinde ve yaygınlığında İrisin immunreaktivitesi.	36
Şekil 12.	MI 2 grubuna ait kalp dokusunda +2 şiddetinde ve yaygınlığında İrisin immunreaktivitesi.	36
Şekil 13.	İrisin mRNA düzeyi Kat artışı	36

KISALTMALAR LİSTESİ

ADE	: Anjiyotensin dönüştürücü enzim
ADPR	: Adenozin difosfat riboz
AME	: Akut Miyokart Enfarktüsü
ARB	: Anjiyotensin reseptör blokeri
AST	: Aspartat aminotransferaz
ATP	: Adenozin Trifosfat
CK	: Kreatinin kinaz
CKMB	: Kreatinin kinaz miyokardiyal band
cTn	: Kardiyak Troponin
CX	: Circumflex Arter
DMAH	: Düşük molekül ağırlıklı heparinler
HMGC_oA	: Hidroksimetil Glutaril Koenzim A
ISO	: Isoproteronol
İTT	: İlk Tıbbi Temas
KABG	: Koroner arter bypass greftleme
KAH	: Koroner arter hastalığı
KY	: Kalp Yetmezliği
LAD	: Sol anterior inen arter
LDH	: Laktat dehidrogaz
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
LDL	: Düşük yoğunluklu lipoprotein
MI	: Miyokart İnfarktüsü
PKG	: Perkütan koroner girişim
PZR	: Polimeraz zincir reaksiyonu
RCA	: Sağ koroner arter
SoVH	: Sol ventrikül Hipertrofisi
STYMI	: ST-segment yükselmeli miyokart infarktüsü
WHO	: Dünya Sağlık Örgütü

1. GİRİŞ

Batı ülkelerinde en sık görülen ölüm nedeni aterosklerozdur ve önemli bir morbidite nedenidir. Dünya Sağlık Örgütü'ne (WHO) göre yakın zamanda, ateroskleroz, tüm ülkelerde en önemli ölüm nedeni olacaktır (1).

Yıllardan beri aterosklerozun en erken lezyonu olarak belirlenen yağlı çizgilenmelerin çocukluk çağlarında aortada gösterildiği bilinmektedir. Fakat günümüzde aterosklerozun intrauterin dönemde, bilhassa hiperkolestolemisi olan annelerin fetüslerinde görüldüğü bilinmektedir. Bu sebeplerden dolayı, hastalığın oluşmasını önlemek için uzun yıllar çaba sarf edilmelidir (2). Koroner mortalite açısından, Avrupa ülkelerinde erkeklerde Letonya ve Estonya'dan sonra üçüncü sırada, kadınlarda ise birinci sırada yer almaktayız. Nüfusumuz, gelişmekte olan ülkelerdeki gibi genç yapıda iken, halkımızda koroner hastalık mortalitesinin, yaşlı nüfus yapısına sahip gelişmiş toplumlardaki kadar yüksek olması, hem günümüz, hem de gelecek için kaygı vericidir. (3). Son iki dekatta koroner arter hastalığının risk faktörlerini belirlemede önemli gelişmeler olmuştur. KAH' ın meydana gelmesinde rol alan major faktörler geniş kapsamlı yapılan epidemiyolojik çalışmalara bağlı olarak ortaya konmuştur. Fakat toplumdaki KAH prevalansını ve prematür koroner arter hastalığının nedenini açıklamak için bu major riskler yeterli değildir. Örneğin kalp kriziyle başvuran hastaların yaklaşık olarak %50'sinde klasik risk faktörleri bulunmamaktadır (4). Akut miyokard infarktüsü (AMİ) elektrokardiyografik (EKG), klinik, biyokimyasal ve patolojik özellikleri birlikte değerlendirildiğinde tanımlanabilir (7). MI' da; koroner arterlerde oluşan vazospazm ve mikroebolezasyon birlikte bulunabilir. Trombüs oluşumu nadiren, endotel aşınmasına ikincil olarak meydana gelebilir (8). Damar açıklığı ile akım sağlanamadığı takdirde, tamamen tıkalı koroner arterde, bu durum miyokard nekrozu ile neticelenmektedir (9, 10).

Akut miyokart infarktüsünde iskemik dokuda enerji metabolizmasında değişiklikler olduğu bilinmektedir (11). İrisin; 2012 yılında Bostrom ve ark. (12) tarafından keşfedilen 112 aminoasitlik peptid yapısına sahip, enerji metabolizmasında görevli hormonlardan biridir.

İrisin egzersiz ile indüklenir. Temel fonksiyonu beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerjinin ısı olarak ortaya çıkmasını sağlamaktır. İrisin; esas olarak kas dokusundan sentez edilmektedir (13).

Miyokard Infarktüsü(MI) sırasında, kalp kasındaki irisin düzeylerinin nasıl değiştiği bilinmemektedir. Biz de bu çalışmamızda deneysel olarak miyokard infarktüsü geçirttiğimiz ratlar ile, miyokard infarktüsü geçirilmemiş 1. ve 2. kontrol rat grupları arasında doku ve kan irisin düzeylerini kıyaslayarak, akut MI da meydana gelen kalp dokusundaki değişikliklerin patofizyolojisinde irisin' in rol oynayıp oynamadığının belirlenmesi amaçlandı.

1.1. Genel Bilgiler

Miyokard sürekli çalışan bir kastır. Organizma yaşadığı sürece dokulara gerekli kanı pompalama görevini üstlenmiştir. Hiçbir şekilde durmadan çalışmaya programlanmış olan miyokard kendine has damarlanmaya sahiptir. Miyokardı besleme görevi olan koroner arter yumağı miyokard dokusunu çevrelemiştir (14, 15).

Dinlenme halindeki bir kişide kalp dakikada 4-6 litre kan pompalar. Ağır egzersiz sırasında kalp bu miktarın 4-7 katını pompalaması gerekebilir. Kalbin aktif bir pompalama görevinden dolayı kalp kası hücrelerinin aktif bir metabolizması vardır ve bu hücreler oksijene sürekli olarak ihtiyaç duyarlar. Koroner dolaşım kalbe oksijene doymuş kan temin eder. İnsanda ortalama dinlenme koroner kan akımı 225 ml/dk'dır . Miyokart Infaktüsü (MI)'nde meydana gelen asıl fizyopatoloji iskemidir . İskemi, organa gelen kan akımının yetersizliği veya dokunun perfüzyon bozukluğu olup; uzamış iskemi durumunda hücrelerin bütünlüğü kaybolup hücrel ölüm gelişebilmektedir (15).

Kardiyak dokudaki perfüzyon bozukluğu enerji yetersizliğine ve oksijenden fakir miyokard dokusunun kontraktıl aktivitesinin kaybına neden olur. Etkilenen hücrelerde metabolizma artıklarının birikmesi yanında sarkolemma boyunca iyon dengesi de bozulur. Kardiyak hücrelerde iskeminin uzamasına bağlı, hücre bütünlüğü kaybolur ve hücre ölümü meydana gelir. Sitoplazmik proteinlerin salınımındaki artış hücre membranının geçirgenliğini yitirdiğini gösterir ve iskemik atak sırasında internal membranlarda yapısal değişiklikler gözlenir (16, 17).

Anaerobik veya iskemik koşullarda diğer dokularda gözlendiği gibi kalp metabolizmasında da anerobik glikoliz enerji ihtiyaını temin etmek üzere devreye girer (15).

Bu yol kalbin büyük enerji gereksiniminin sadece k    k bir bölümünü karşılayabilir. Ayrıca glikoliz yüksek miktarda kan glukozunu kullanır ve aynı zamanda kalp dokusunda çok miktarda laktik asit oluşumuna neden olur (18).

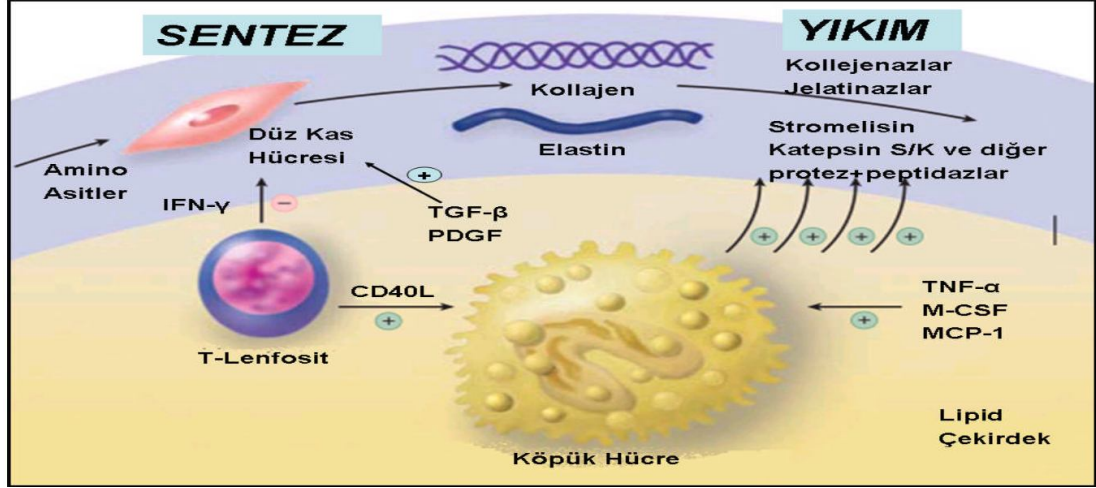
Muhtemelen laktik asit iskemi sırasında ortaya çıkan ağrıdan da sorumludur. Diğer dokularda olduğu gibi kalpte de metabolik enerjinin % 95'i mitokondrilerde ATP oluşumu için kullanılan besinlerden sağlanır. ATP hücresel işlevler için gereken enerjiyi taşıyıcı olarak görev alır (18).

Kalbe oksijen taşımakla sorumlu molekül hemoglobindir. İskemik koşullarda hemoglobin ile oksijen taşınamaması durumunda miyoglobin kalbin ihtiyaı olan oksijeni kısa süre için karşılar. Kısa süreli iskemilerde bu miyoglobindeki depo oksijen kullanılarak kardiyak hücrenin geri dönüşümsüz ölümü önlenir (15, 19).

Miyokard infarktüsü, uzamış iskemiye bağlı kalp miyositlerinin ölümü olarak tanımlanır (20). M , koroner aterosklerozun doğal seyriyle meydana gelebilecek bir akut koroner sendromdur. Aterosklerozun gelişiminde ve yayılmasında pekçok faktör etkilidir. Hastalığın ilerleyen dönemlerinde aterosklerotik plak gelişir. İlk başta koroner arterler plak çevresinde kompensatuvar olarak yeniden şekillenme gerçekleştirir ve kesitlerde arter lümenleri normal olarak değerlendirilebilir. Hastalığın bu yavaş progresyonundan ötürü klinik olarak sessiz seyreder. Darlık fonksiyonel olarak, uzun dönemde önemli hale gelir ve artık koroner arter hastalığı semptomatik olur (21).

Aterosklerotik plağın fiss rleşmesi ve parçalanması sonucunda intraluminal trombüs oluşumu bu sürecin herhangi bir zamanında oluşabilir (22). Bu olaylar genellikle anjiyografik olarak kritik olmayan darlıklardan kaynaklanır. İntرالuminal trombüs yırtılmış plağa s perempose olur ve epikardiyal koroner arterin tamamıyla tıkanmasına neden olabilir. Sonuç olarak koroner kan akımı ve miyokardın beslenmesi sekteye uğrar. Bütün bu durumlara ek olarak koroner vazokonstriksiyon ve mikroembolik olaylar meydana gelebilir. Eğer koroner oklüzyon 30 dakikadan fazla sürerse miyokardın irreversible hasarına bağlı MI oluşur (23). Oklüzyon daha da uzun sürerse infarkt alanı genişler ve 6 saatten fazla süren oklüzyonlarda

jeopardize alanlar nekrotik hale gelir. Fonksiyonel miyokardın kaybı, sol ventrikül (LV) fonksiyonlarında gerilemeye yol açar; bu durum da hastanın hayat kalitesini etkileyip erken ölümlere yol açar (21).



Şekil 1. Aterogenezisde ekstrasellüler matriks metabolizması (24)

1.1.1. Miyokard İnfarktüsü

1.1.1.1. Epidemiyoloji

Tablo 2. TEKHARF 45-74 yaş kohortunda 21.5 yılda gelişen ölüm ve KKH ölümü insidansı

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

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri; KKH: Koroner kalp hastalığı.

(25)Dünya çapında, koroner arter hastalıkları ölümün en sık nedenidir. Her yıl yedi milyondan fazla kişi koroner arter hastalığı yüzünden ölmektedir ve bu, tüm ölümlerin %12,8'sini oluşturmaktadır (26).

Avrupada her altı erkekten ve her yedi kadından biri miyokart enfarktüsü nedeniyle ölecektir. ST-segment yükselmeli AME (STYME) nedeniyle hastaneye başvuru insidansı ESC'ye bağlı ülkeler arasında değişmektedir (27).

Akut miyokard infarktüsü (AMİ), ciddi sakatlık ve ölümle seyreden, temelinde esas olarak ateroskleroz bulunan bir hastalıktır. Koroner yoğun bakımların kurulması, perkütan girişimler ve farmakolojik yaklaşım ile revaskülarizasyon işlemlerinin geliştirilmesi sayesinde, hastane içi ölüm belirgin ölçüde azalmıştır. Ek olarak değişik farmakolojik ajanlarla yapılan kronik tedavi ile hastalığın prognozunda uzama sağlanmıştır (21).

Tanı ve tedavideki son dört dekattaki gelişmelere rağmen AMİ halen gelişmiş ülkelerdeki en büyük ve gelişmekte olan ülkelerde ise önemi artan ciddi sağlık problemidir. Amerika'da yılda 1 milyonun üzerinde hasta AMİ ile koroner yoğun bakım ünitelerine yatırılmaktadır (28).

1.1.1.2. Miyokard İnfarktüsünün Tanımı

Miyokard infarktüsü, WHO (Dünya Sağlık Örgütü)'nün yaptığı tanıma göre, 1-tipik göğüs ağrısı, 2-serumda artmış troponin konsantrasyonu ve 3-patolojik Q dalgalarını içeren tipik EKG bulguları, kriterlerinden en az ikisinin olması durumudur (29).

Tanı için kullanılabilecek biyobelirteçlerdeki büyük değişiklikler nedeniyle, akut miyokart enfarktüsüne ilişkin kriterler yenilenmiştir. Güncel uluslararası uzlaşma tanımı, 'akut miyokart enfarktüsü'(AME) teriminin miyokart iskemisi ile uyumlu bir klinik durumda miyokard nekrozunun kanıtı varlığında kullanılması gerektiğini ifade etmektedir (7).

Tablo 1. Miyokart enfarktüsünün evrensel tanımı (30)

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

- İskemi belirtileri;
- Yeni veya tahminen yeni anlamlı ST-T değişiklikleri veya yeni SoDB;
- EKG’de patolojik Q dalgalarının gelişmesi;
- Yeni oluşmuş canlı miyokart dokusu kaybının görüntüleme kanıtı veya yeni duvar hareket bozukluğu;
- Anjiyografi ya da otopsi ile intrakoronar trombüsün tespiti.

Kardiyak biyobelirteçler için kan alınmadan ya da kardiyak biyobelirteçler yükselmeden gerçekleşen, miyokart iskemisini düşündüren belirtiler ve yeni olduğu düşünülen EKG değişiklikleri veya yeni SoDB’nin eşlik ettiği kardiyak ölüm

Miyokart iskemisi ile birlikte kardiyak biyobelirteçlerde, en az bir değer üst referans sınırının 99. persantilini aşacak şekilde, yükselme ve/veya düşme olması durumunda, koroner anjiyografi veya otopside tespit edilen ME ilişkili stent trombozu

EKG: Elektrokardiyogram; SoDB: Sol dal bloğu. Revaskülarizasyon işlemleri ile ilişkili miyokart enfarktüsü veya geçirilmiş miyokart enfarktüsüne ilişkin kriterler dışlanmıştır.

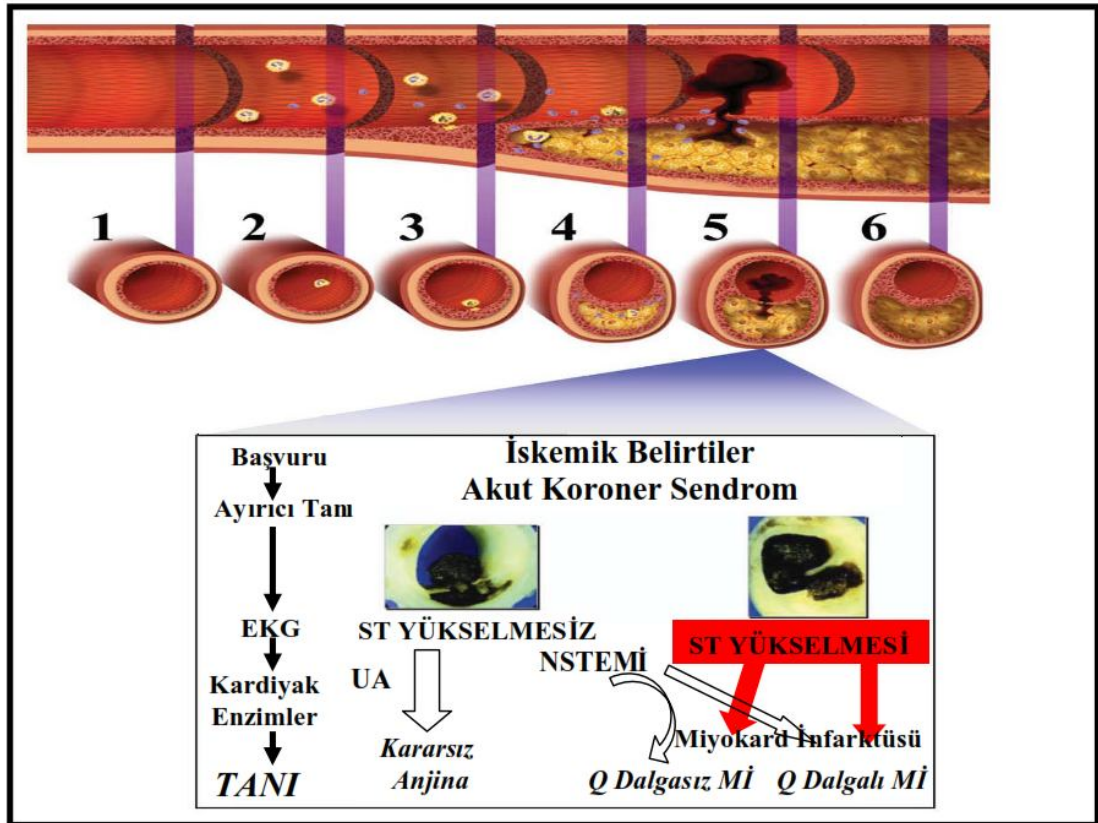
1.1.1.3. Etiyoloji ve patogeneze

Akut miyokard infarktüsü geçiren hastaların %90’ında, hasarlı alanı besleyen koroner arter sıklıkla plak yırtılması nedeniyle akut trombüs oluşması sonucu tıkanır. Aterosklerotik plağın neden olduğu endotel değişikliğinin başlatığı trombosit fonksiyon değişiminin pıhtı oluşumuna katkısı muhtemeldir. Üç hastadan ikisinde spontan tromboliz geliştiğinden 24 saat sonra trombotik tıkanma hastaların sadece yaklaşık %30’unda gözlenir. Unstable angina tablosunda olup koroner anjiyografi uygulanan hastaların üçte birinde veya daha fazlasında iskemi alanını besleyen arterlerde kısmen tıkanıklık yapan trombüsler bulunur. Anjiyografide trombüsün tanınması güç olabileceğinden insidansın olduğundan az bildirilmesi olasıdır (31).

Memeli miyokardında kan sunumu bölgeseldir ve her ana koroner arter dalı miyokardın belirli bir bölgesini besler. Komşu epikardiyal arterler arasında çapraz akımların derecesi türler arasında belirgin farklılık gösterir. Deneysel hayvan modellerinde bölgesel infarkt oluşturmanın yolu o alanı besleyen koroner arterin tıkanmasıdır (32).

Koroner kan akımını azaltan sebepler arasında en sık rastlanılanı aterosklerozdur. Ateroskleroz, damar duvarının kalınlaşması ve esnekliğinin kaybolmasıyla karakterize arteriyel hastalık grubunun bir parçasıdır (33).

Ateroskleroza genetik yatkınlığı bulunan şahıslarda veya bol miktarda kolesterol yada katı yağla beslenen kimselerde arterlerin intiması altında gittikçe büyük miktarda kolesterol birikir. Ardından bu alanları istila eden fibröz doku çoğu kez kireçlenir. Sonuçta gelişen aterosklerotik plak damarın içine doğru çıkıntı oluşturarak kan akımını kısmen ya da tamamen durdurur (34). Aterosklerotik plak yıllarca yavaş bir şekilde genişleyerek ağır darlık ya da tam tıkanıklık oluşturabilir. Zaman içinde plak kendiliğinden yırtılabilir veya açılarak içeriği kan akımına karışabilir. Açılan plak trombüs gelişimini uyarır; trombüsler emboliye neden olabilir, bu ise lümeni birdenbire tam olarak tıkayabilir veya plak ile zaman içinde birleşerek kitlesine ve tıkayıcı özelliklerine katkıda bulunur (31).



UA: Kararsız anjina, Mİ: Miyokard İnfarktüsü, NSTEMİ: ST yükselmesiz Mİ

Şekil 2. Akut koroner sendrom sınıflaması (35).

1.1.1.4. Miyokardiyal iskemi

Kalbin hemen hemen hiç oksijen deposu yoktur. Yüksek enerji tüketimini karşılayabilmek için neredeyse tamamen aerobik metabolizmaya bağlıdır. Koroner oklüzyondan sonra saniyeler içinde miyokardiyal oksijen gerilimi hızla düşer ve sol ventrikül fonksiyon bozukluğu oluşur. Sistolik ve diyastolik fonksiyonun bozulmasının hücre içi kalsiyum yönetimi ile ilişkili olması muhtemeldir. İskemi miyokardiyal sertliği değiştirir. Diyastolik basınç-hacim ilişkisini kaydırıp, sol ventriküler diyastolik yetersizliğe ekler. Sol ventriküler dolum basınçlarını artırır ve sonuçta pulmoner konjesyon semptomlarının ortaya çıkmasına neden olur.

Bir epikardiyal stenoz koroner kan akımını kısıtladığında, miyokardiyal perfüzyonu korumak için kompensatuar mekanizmalar aktive olur. Distal damarlar azalmış transmural perfüzyon basıncına cevap olarak genişler. Bu yeni ortaya çıkan vazodilatatör uyaran, önceden varolan kollaterallerden gelen kan akımını güçlendirir. Subendokardiyal akım, daha yüksek intramiyokardiyal güçlerin bu bölgedeki damarları etkilemesi nedeniyle azalır.

Subendokardiyum daha az vazodilatatör rezerve sahiptir. Bu nedenle koroner perfüzyon basıncındaki düşüşü tam olarak kompanse edemez. Sonuç olarak, subendokardiyal iskemi ventriküler kontraktıl gücü azaltır, miyokardı kaçınılmaz olarak gerer ve ventriküler sistol sırasında miyokardı paradoksik olarak uzatır. Orta derecede iskemi sırasında miyokardın depresyonuna kardiyak miyositlerdeki K⁺-ATP kanalları aracılık ediyor gibi görünmektedir. Adenozin bu kanalların açılmasını sağlar. Fosfokreatinin toparlanması ile enerji dengesi normale dönebilse de kontraktıl fonksiyon genelde deprese kalır.

Epikardiyal arterin oklüzyonuna bağlı miyokardiyal kan akımının ani duruşunu saniyeler içinde ön görülebilir fizyolojik ve metabolik değişiklikler takip eder. Miyokardiyal enerji metabolizması düşük perfüzyonlu doku oksihemoglobin ve oksimiyoglobini tükettikçe saniyeler içinde aniden aerobik veya mitokondriyal metabolizmadan anaerobik glukolize kayar. Enerji deplesyonu ile birlikte miyokardiyal kontraksiyon azalır ve durur. Sonraki her sistolde miyokard kasılmaktan ziyade genişler. Hücresel membran potansiyeli azalır ve iskemik elektrokardiyografik değişiklikler ortaya çıkar (36, 37).

Anaerobik glikoliz, iskemik bölgedeki yeni oluşmuş yüksek enerjili fosfatların %80 ini temin eder. Bu miktar gereken enerji ihtiyacını karşılamaya yetmeyeceğinden yüksek enerjili fosfat depoları azalır. Doku ATP' si yıkılır ve ADP birikir. Yüksek bir enerji kaynağı olan kreatinin fosfat hızla azalırken ATP daha dereceli olarak düşer. Geri dönüşümlü iskemide, iskemik olayın başlangıcında var olan ATP nin %70 ile %80 i kaybedilir. Ekstraselüler sıvıda hapsedilmiş glukoz çok az olduğundan, anaerobik glikoliz yeni substratı olarak glukojenolizden glukoz-1 fosfat' ı kullanır. Laktat ve beraberinde Hidrojen iyonu iskemi esnasında hemen birikmeye başlar. Sürmekte olan iskemi doku glikojen depolarını azaltır, anaerobik glikolizi arttırır. Glukoz-1 fosfat, glukoz-6 fosfat, alfa-gliserofosfat ve laktat salıverir. ADP hızla oluşur, ancak adenin nükleotid havuzunun ATP ye yeniden fosforilasyonu asidoz ve laktat miktarındaki fazlalık nedeniyle yavaşlar. İskemi sırasında, adenosin ekstraselüler sıvıya diffüze olur ve adenin nükleotid havuzundan uzaklaşır. Adenosin, iskemi sırasında biriken inozin ve hipoksantine yıkılır. Bu da adenosin havuzunun başlangıç seviyelerinden %30 ile %40 kayıba karşılık gelir. Bradikinin, opioidler, Norepinefrin ve anjiyotensin gibi ek metabolitler de salınır ve miyositlerin reseptörlerinin aktivasyonu ile intraselüler habercilerin uyarılmasına katkıda bulunur. İskemi sırasında hücre içi kalsiyum yükselir ve hücre içi sodyum, sodyum-kalsiyum değiştirici sistemiyle kalsiyumu dışarı çıkarmak için kalsiyum ile yarışır. İskemi sonrası reperfüzyon sırasında bu esas süreçlerin çoğu kütleşmiş yada azalmıştır. Fakat iskemik reperfüzyon kendine özgü biyokimyasal değişiklikleri ve kısmen düzelen fonksiyon ile birliktedir (36, 37).

1.1.1.5. Sınıflandırma

Eskiden AMİ, Q dalgalı ve Q dalgasız olarak ayrılrsa da bugün artık bu ayrımın yanlış olduğu ve EKG bulgularına göre ST segment elevasyonu gösteren ve göstermeyen şeklinde sınıflandırmanın doğru olduğu kabul edilmiştir (38).

1.1.1.6. Koroner arter hastalığı risk faktörleri

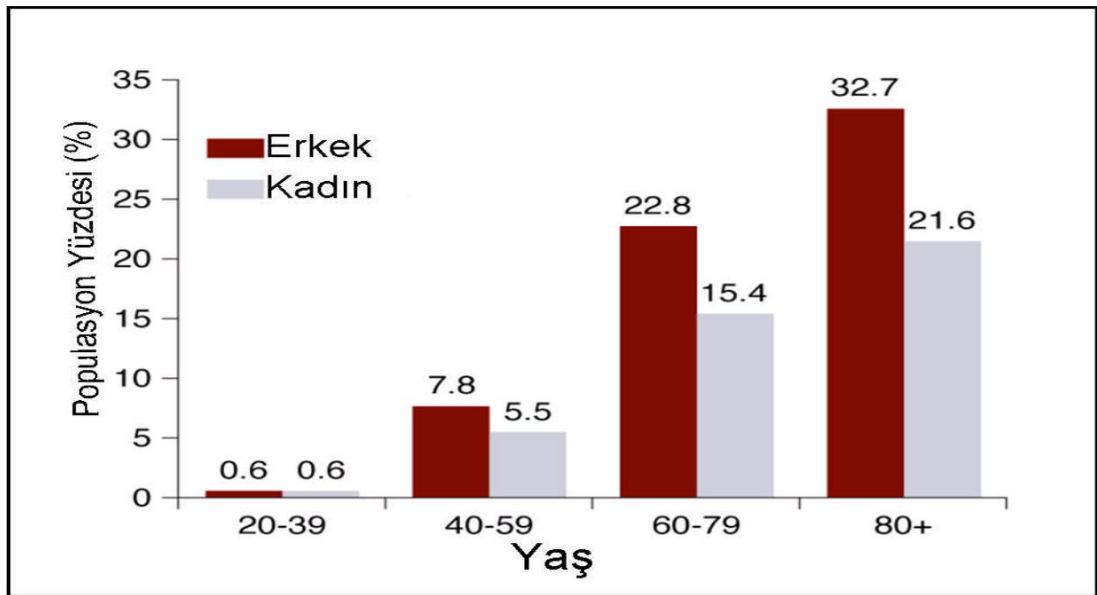
Koroner arter hastalığının ortaya çıkmasındaki mekanizmalar tam olarak belirlenememesine rağmen ateroskleroz oluşumunda rol alan önemli risk faktörleri vardır (39). Türk toplumunda koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri olarak sigara içimi, hipertansiyon, şişmanlık, trigliserid yüksekliği ile

bunlarla ilişkili olan HDL kolesterol düşüklüğü ön plandadır (40). TEKHARF çalışmasının 12 yıllık izlem verileri, hipertansiyonun erişkinlerimizde koroner kökenli ölümleri belirleyici en önemli etken olduğunu ortaya koymuştur. Hipertansiyon ülkemizde çok yaygın bir risk faktörü olup halen 5 milyon erkek ile 7 milyon kadınıımızda bulunduğu tahmin edilmektedir (41).

Yaşın ilerlemesi ile birlikte kadın ve erkeklerde koroner arter hastalığı artmaktadır.

Bu duruma yaş ile hipertansiyon ve diabetes mellitus insidansının artması da katkıda bulunmaktadır (42).

Erkekler bütün yaşgrubunda, bilhassa ileri yaşlarda, kadınlara oranla daha yüksek koroner arter hastalığı insidansına sahiptirler. Fakat bayanlarda ise koroner arter hastalığının mortalitesi erkeklere göre daha yüksektir (43).



Şekil 3. Koroner arter hastalığının yaşve cinsiyete göre prevalansı (44).

Birinci derece akrabalarda koroner arter hastalığının varlığı yüksek risk oluşturmaktadır. Bilhassa genç yaşlarda başlayan koroner arter hastalığı olan bireylerin birinci derece akrabalarında risk daha da artmaktadır. Kalıtsal yatkınlık hipertansiyon, hiperlipidemi ve diabetes mellitus gibi diğer risk faktörlerinin koroner arter hastalığı gelişmesine katkıda bulunmaktadır. Aile öyküsü olan kişilerde daha erken dönemde risk araştırması yapılması gerekebilmektedir (45).

Sigaranın KAH'ı arttırdığı ilk olarak 1950'li yıllarda tanımlanmaya başlanmıştır. Devam eden yıllarda sigara içiminin bırakılmasının, ateroskleroz

gelişimini azalttığı hatta bırakanlarda bırakmayanlara göre ateroskleroz gelişiminin 10 yıl geciktiği belirtilmektedir (46).

Sigara kullanımının metabolizma üzerine olumsuz etkileri vardır. Sigara kardiyoprotektif yüksek yoğunluklu lipoprotein (HDL)'nin azalmasına, aterojenik lipid partiküllerinin artmasına sebep olmaktadır. Sigara bırakılmasının ardından 17. günde HDL kolesterol artmaya başlamakta ve ateroskleroz riski azalmaktadır (47).

Diabetes Mellitus (DM) KAH için en önemli risk faktörlerinden biridir ve KAH ile eşdeğer olarak kabul edilmektedir (45). DM'un çocuk ve yaşlı popülasyonda, bütün yaş gruplarında prevalansı artmaktadır (48). DM insidansının azaltılması, sıkı açlık kan şekeri kontrolü ve diyabetlilerde diğer kardiyovasküler risk faktörlerinin (lipid profili, kan basıncı, bel çevresi...) sıkı kontrolü KAH riskini azaltmaktadır (49).

Sistolik kan basıncının 105 mm-hg 'den yüksek olması KAH riskini artırmaktadır ve doğrusal bir ilişki göstermektedir. Seventh Report of the Joint National Committee (JNC 7) raporuna göre, kan basıncında her 20/10 mm-hg'lik artış KAH riskini 2 kat arttırmaktadır (50).

Aşırı miktarda tüketilen doymuş yağlar, kolesterol, tuz ve yüksek kalori alımı, aterosklerozisin meydana gelmesini ve ilerlemesini arttıran diyetset faktörlerdir. Günümüzde meyve sebze, tam tahıl ve balık tüketiminin artırılması, satüre-trans yağların ve kolesterol tüketiminin azaltılıp fiziksel aktiviteye göre kalori alımı önerilmektedir (51).

Sosyoekonomik durumun düşük olması, fibrinojen ve plazminojen aktivatör inhibitör (PAI-1) gibi protrombotik faktörlerin düzeyinin yüksek olması, bir inflamasyon markerı olan high-sensitivity CRP (hsCRP)'nin yüksek oluşu, homosistein ve lipoprotein(a) düzeylerinde artış ve depresyon, stres, anksiyete gibi psikolojik durumlar ile sosyal destek kayıpları diğer önemli risk faktörleridir (52).

Tablo 2. Ateroskleroz risk faktörleri

Geleneksel risk faktörleri		Yeni Risk Faktörleri
Sabit faktörler	Modifiye Edilen	
Soygeçmiş	Obesite	D-Dimer
Cinsiyet	Hipertansiyon	Homosistein
İrk	Diyabet	Ürik asit
Yaş	Sigara	Fibrin
	Hiperlipidemi	Lipoprotein
	Sedenter Yaşam	Fibrinojen
	Mental stres	CRP

1.1.1.7. Klinik Bulgular

Akut miyokard infarktüsünde gözlenen en önemli belirti, iskemik göğüs ağrısıdır. Genellikle retrosternaldir ve omuzlara, boyunaa, kollara, sırta veya epigastriyuma yayılabilir. Nadiren retrosternal ağrı eşlik etmeden tek başına yayılma yerlerinden birine yerleşmiş olabilir. Nedensiz şiddetli alt çene ağrılarında, kol, omuz veya karın üst kadranda ağrılarında, şiddetli sırta vuran ağrılarda, dispnesi olanlarda ya da şok ile acil servise başvuran hastaların ayırıcı tanısında akla gelmesi gereken tanıların başında Mİ gelmelidir.

Ağrının şiddeti bakımından angina pektoristen ayrılır. Ağrı; sıkıştırıcı nitelikte, göğüste baskı, ya da ağır yük varmış duygusu biçiminde tanımlanır. Sıkıntı ve diğer vejetatif semptomlar (bulantı, kusma, soğuk terleme, subfebril ateş gibi semptom ve bulguların biri yada birkaçı) olabilir. Atipik semptomlar ile de hastalar karşımıza çıkabilmektedir. Atipik semptomlu hastalar genellikle genç (25–40 yaş) veya 75 yaş üzerinde, diyabetik bayan hastalardır (53).

1.1.1.8. Elektrokardiyografi

Bir ST-segment yükselmeli miyokart infarktüsünün zamanında tanınması başarılı tedavinin anahtardır. EKG izlemi, yaşamı tehdit eden aritmileri tespit etmek ve gerektiğinde derhal defibrilasyonu gerçekleştirmek için, STYME'den şüphelenilen tüm hastalarda mümkün olan en kısa zamanda başlanmalıdır.

Bir 12 derivasyonlu EKG, İlk tıbbi başvuru sırasında mümkün olan En kısa süre içinde elde edilmeli ve yorumlanmalıdır (54) .

Akut Mİ ve diğer AKS düşünülen hastalarda akut dönemde tespit edilmesi açısından en önemli tanı yöntemlerinin başında EKG gelir. Bu yüzden ESC ve ACC/AHA kılavuzları başvuran her hastaya 10 dakika içinde 12 derivasyonlu EKG çekilmesi ve değerlendirilmesini önermektedir (35, 55).

Bir ST segment elevasyonuna göre infark lokalizasyonu şu şekilde yapılabilir:

Anteroseptal	: V1-3
Anteroapikal	: V2-4
Lateral	: D1, aVL, V6
Yüksek Lateral	: D1, aVL
Anterolateral	: D1, aVL, V3-6
Yaygın Anterior	: D1, aVL, V1-6
İnferior	: D2, D3 ve aVF
Posterolateral	: D2, D3, aVF + V5-6
Sağ Ventrikül	: V1, V3R, V4R
Posterior	: V1-2 (ST depresyonu) (56).

Sol ana koroner tıkanıklığı aVR derivasyonunda ST yükselmesi ve inferolateral ST çökmesi: V1 veya aVR’de ST yükselmesi ile birlikte sekiz veya daha fazla yüzey derivasyonunda >0.1 mV ST çökmesi olan, fakat başka bir belirgin bulgusu olmayan bir EKG, Bilhassa hemodinamisi bozuk olan hastalarda, çoklu damar yada sol ana koroner arter tıkanıklığına bağlı iskemiye düşündürür (57).

Tablo 3. Devam eden miyokart iskemisinin belirti ve bulguları olan hastalarda acil yönetim gerektiren atipik EKG bulguları (30)

•SoDB

• Ventrikülden kalp pili uyarımı

• Tanısal ST-T değişikliği olmayan ancak ısrarcı iskemik belirtileri olan hastalar

• İzole arka duvar miyokart enfarktüsü

• aVr derivasyonunda ST-segment yükselmesi

EKG: Elektrokardiyografın; **SoDB:** Sol dal bloğu.

1.1.1.9. MI tanısında Troponinler

Troponin kompleksleri kardiyak miyofibril ince flamentlerinin esas düzenleyici proteini olup, aktin-myozin etkileşimini ayarlar (58). Troponin kompleksinin üç alt grup vardır; Troponin I (TnI), Troponin T (TnT) ve Troponin C (59). Troponinlerin en önemli olan ve belkide tek kullanım alanı AMİ tanısıdır. Troponinlerin kardiyak hasardaki özgünlüğünün ve duyarlılığının diğer kardiyak enzimlerden daha yüksek olduğu çalışmalarla belirtilmiştir. cTnT ve cTnI kardiyak hasarı belirlemede eşit özgünlük ve duyarlılığa sahiptir. cTnT değeri böbrek yetmezliği olanlarda yalancı pozitif sonuç verebilmektedir. Bu sebepten ötürü kronik böbrek yetmezliği tanılı hastalarda kardiyak hasar tanısında cTnI daha iyi bir göstergeçtir (60). Miyokardit gibi diğer kalp hasarı oluşturan durumlarda cTnI ve cTnT degerleri CK-MB'den daha sensitiftir. Bilhassa miyokardit seyri sırasında meydana gelen sol ventrikül fonksiyon bozukluğunda ilk aylarda kanda belirgin bir şekilde cTnI yüksekliği tespit edilmektedir (61). Pulmoner emboli de troponin degerlerinin yükseldigi diger bir hastalıktır. cTnT ve cTnI değerlerinin yükselmesi pulmoner embolide 30 günlük mortalitenin belirlenmesinde büyük bir önem arzeder. Pulmoner emboli tanılı hastalarda serum cTnT seviyesinin yükselmesi tedavinin yönünü belirlemede önem arz etmektedir (62). Sepsis ve septik sokta da troponin degerleri artmış olarak bulunmustur. Miyokardiyal hücre hasarının, sol ventrikül depresyonunun bir sonucu mu yoksa Mİ nedeni mi olduğunun kesin olarak açıklanamaması önem arzeden noktadır (63). Akut stroke, hipotirodi ve siroz olgularının bazılarında da troponin düzeylerinde yükseklik bulunmuştur. Adriamisin kullanana kanser hastalarında da troponin düzeylerinde artış görülebilmektedir (64)

Tablo 4. Genel olarak kullanılan miyokard hasarı belirteçlerinin özellikleri (65).

Belirteç	Moleküler Ağırlık (Da)	İlk Değerlendirme Zamanı(saat)	Pik Yükselme İçin Geçen Süre(saat)	Normal Sınırlara Dönme Süresi	Kan Örneği Alma Şeması
Miyoglobin	17,800	1-4	6	24 saat	Gelişte ve 2 saatte bir
cTnI	23,500	6-12	24	5-10 gün	Gelişte ve 6-9 saat sonra
cTnT	33,000	3-12	12-48	5-14 gün	Gelişte ve 6-9 saat sonra
CK-MB	86,000	3-12	24	48-72 saat	Gelişte ve 2 saatte bir
LDH	135,000	10	24-48q	10-14 gün	Başlangıçtan 24 saat sonra

1.1.1.10. Tedavi

Devam etmekte olan iskeminin elektrokardiyografik ve/veya klinik kanıtı varsa, hastanın ifadesine göre belirtiler >12saatten önce başlamış olsa bile, belirtilerin kesin başlangıcı çoğu zaman belirsiz olduğundan ya da ağrı ve EKG değişiklikleri ataklar halinde meydana gelebileceğinden ötürü, reperfüzyon tedavisinin düşünülmesi gerektiğine dair genel görüş birliği mevcuttur (66).

Fakat belirtileri >12 saatten önce başlayan ve sürmekte olan iskeminin klinik ve/veya elektrokardiyografik kanıtı olmayan hastalarda Perkutan Koroner Girişim'nin faydalı olup olmadığına dair görüş birliği yoktur. Bu tip, semptomu olmayan hastalarda yapılan randomize bir çalışmada, belirtilerin başlamasından 12-48 saat sonra başvuran ve ısrarcı belirtileri olmayan küçük bir grupta (n=347) tek başına konservatif tedavi ile kıyaslandığında birincil perkutan koroner girişim miyokardı kurtarmış ve 4 yıllık sağ kalımda iyileşme sağlamıştır (67, 68).

Perkutan koroner girişim uygulanamayan merkezlere başvuran 850 STEMI'li hastada yapılmış olan PRAGUE-2 çalışmasında, primer anjiyoplasti yapılması için transferin, 5 yıllık sağkalım ve re-infark açısından başvuru merkezlerinde fibrinolitik tedaviye göre daha üstün olduğu gösterilmiştir (69).

Hastalağı ST-segment yükselmeli miyokart infarktüsü olan hastalarının yaklaşık %50'sinde anlamlı çok damar hastalığı bulunmaktadır. İlk girişim esnasında

yalnızca enfarktla ilişkili artere tedavi uygulanmalıdır. Enfarktla ilişkisi bulunmayan lezyonlara acil girişimi destekleyen güncel kanıt yoktur (70, 71).

Primer PKG’de, çıplak metal stentlerle kıyaslandığında, ilaç salınlı stentler yineleyen hedef damar revaskülarizasyonu riskini azaltmaktadırlar (72).

Tek merkezli randomize bir çalışma olan Akut Miyokart Enfarktüsünde Perkütan Koroner Girişim Sırasında Trombüs Aspirasyonu (Thrombus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction (TAPAS) çalışması, koroner artere balon yada stent uygulaması öncesi rutin manuel trombüs aspirasyonunun, miyokart reperfüzyonunun göstergelerinde (ST-segment gerilemesi ve miyokardiyal blush) düzelme sağladığını göstermiştir. Çalışmanın bir yıllık takibinde, trombüs aspirasyonu ile ikincil sonlanım noktası olan mortalitede azalma gözlenmiştir (73, 74).

Tercih edilecek ADP reseptör blokerleri prasugrel (60 mg ağız yoluyla (p.o.) yükleme dozu, 10 mg idame dozu) veya tikagrelordur (180 mg p.o. yükleme dozu, 90 mg idame dozu günde iki kez(b.i.d)); bu ilaçların etkileri daha hızlı başlar ve daha güçlüdürler ve büyük ölçekli çalışmalarda klopidoğrele üstünlükleri kanıtlanmıştır (74, 75).

Tablo 5. Akut ST-segment yükselmeli miyokart enfarktüsü tedavisinde önemli gecikmeler ve tedavi hedeflerinin özeti (30)

İTT'den EKG ve tanıya kadar tercih edilir	≤10dk.
İTT'den fibrinolyze kadar tercih edilir (İTT'den iğneye)	≤30 dk.
Birincil PKG gerçekleştirilen hastanelerde İTT'den birincil PKG'ye kadar (kapı- balon) tercih edilir	≤60 dk.
İTT'den birincil PKG'ye kadar tercih edilir	<90 dk. (erken başvuranlarda geniş alan risk altındaysa ≤60 dk.)
Fibrinolizden ziyade birincil PKG için kabul edilebilir	≤120dk. (erken başvuranlarda geniş alan bir risk altındaysa ≤90 dk.). bu hedef karşılanamazca fibrinolizi düşünün
Başarılı fibrinolizden anjiyografiye geçişte tercih edilir	3-24 saat

EKG: Elektrokardiogram; İTT: tik tıbbi temas, PK G: Perkütan koroner girişim.

Fibrinoliz, bilhassa önerilen zaman çizelgelerinde, primer pekutan koroner girişim yapılamayan ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastaları için önemli bir

reperfüzyon stratejisidir. ST elevasyonlu miyokard enfarktüsü hastalarında fibrinolitik tedavinin faydaları iyi bilinmektedir (76).

Gecikmiş olgularda, trombolitik tedavinin faydası yoktur. 12 saatten sonra başvuran seçilmiş olgularda PPKG uygulanabilir (35).

Yirmiki çalışmanın meta-analizinde, zaman ilerledikçe fibrinolitik tedavinin başarısının ve faydasının azaldığı gözlenmiştir. Bununla beraber zaman ilerledikçe beklenen yarar azalmakla birlikte semptomları ilk 12 saati içinde de verilmesi ile yarar sağlanabilmektedir (77).

Gelişmiş ülkelerde bile sürekli (24/7) PPKG yapabilir merkez oranı% 20–25’ dir (78).

Fibrinolitik tedavinin başlatılmasından hemen sonra, hastalar bir PKG merkezine nakil edilmelidir. Başarılı olunamayan fibrinoliz olgularında yada ST-segmentinde tekrar yükselme ile beraber reenfarktüs veya re-oklüzyon kanıtı olması durumunda, hasta acil anjiyografi ve kurtarıcı perkutan koroner girişime’e alınmalıdır (79).

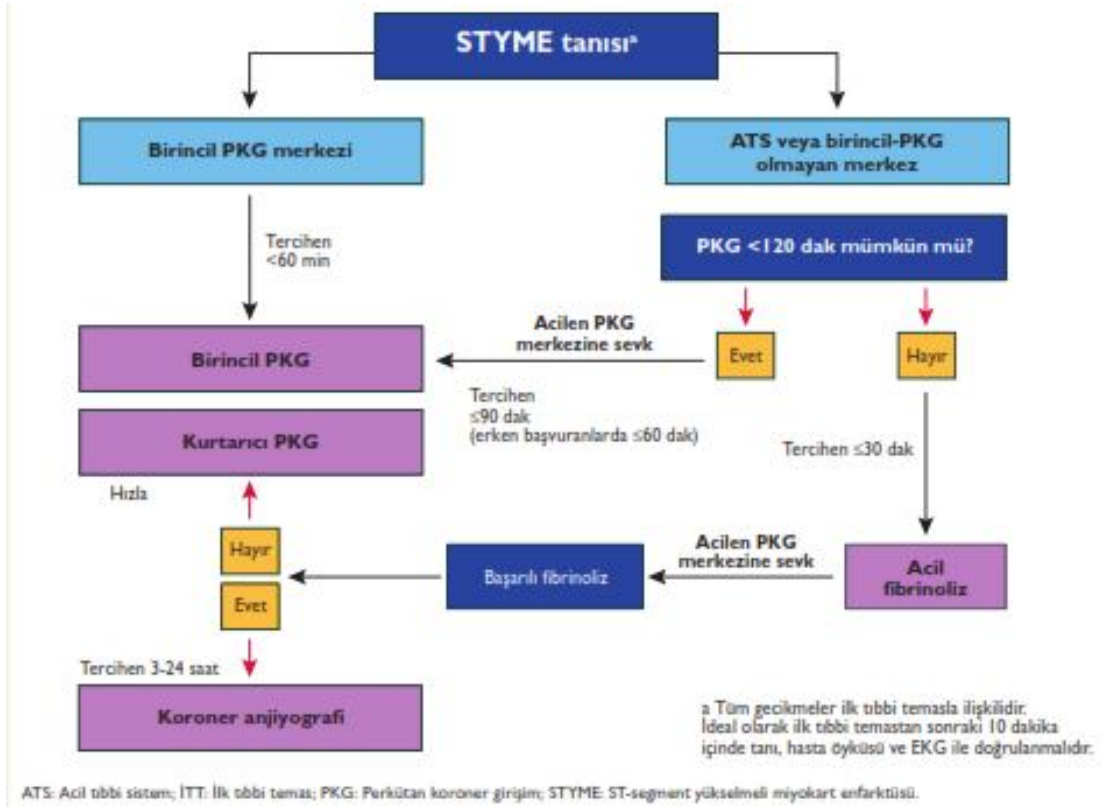
Sekonder korunmada gösterilmiş yararları göz önüne alındığında aspirin STYME olan bütün hastalarda devamlı olarak kullanılmalıdır. Aspirin dozu tartışmalıdır. Tedavinin ilk birkaç günü hakkında, büyük, randomize bir çalışma olan tekrarlayan olayları azaltmak için Klopidoğrel ve Aspirin Optimal Doz Kullanımı–İskemik Sendromlarda Stratejileri Değerlendirmek Üzere Yedinci Organizasyon (the Clopidogrel and aspirin Optimal Dose usage To reduce recurrent events-Seventh organization to assess strategies in ischaemic syndromes (CURRENT/OASIS 7)) çalışması, düşük dozlar (75-100 mg/gün) ile görece yüksek dozları (300325 mg/gün) kıyaslandığında zorlu klinik sonuçlarda bir fark göstermede başarısız olmuştur (80, 81).

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü sonrası beta-blokerler ile uzun dönem tedavinin yararı, pekçok veri modern reperfüzyon tedavisi ve farmakoterapi öncesi çalışmalardan elde edilse de, iyi tanımlanmıştır. Öte yandan, rutin erken i.v. uygulamanın rolü daha az kesinleştirilmiştir. Büyük COMMIT çalışmasında beta-blokerlerin oral uygulaması faydalı görünmektedir, fakat yüksek, erken i.v. dozaj erken zarar ve mortalite artışı ile ilişkili bulunmuştur (82).

Statin ile daha fazla yada daha az yoğun LDL düşürmeyi kıyaslayan çalışmaların güncel meta-analizi, daha az yoğun rejimlerle karşılaştırıldığında daha yoğun statin tedavisinin kardiyovasküler ölüm, ölümcül olmayan miyokart enfarktüsü, iskemik inme ve koroner revaskülarizasyon riskinde azalma sağladığını göstermiştir. LDL kolesterolde her 1.0 mmol/L azalmaya karşın, riskteki progresif azalmalar statine karşılık kontrol grubu çalışmalarındaki oransal azalmalar ile benzerdir. Bu yüzden, akut miyokart enfarktüsü olan bütün hastalara kolesterol konsantrasyonundan bağımsız olarak statinler verilmelidir. Bu tedaviye, taburculuk sonrası hasta uyumunu arttıracığından, başvuru sonrası erken dönemde başlanmalıdır ve erken ve sürdürülebilir klinik fayda ile ilişkili olduğundan dolayı, yüksek dozlarda verilmelidir (83)

Anjiyotensin dönüştürücü enzim (ADE) inhibitörlerinin azalmış ejeksiyon fraksiyonu ($\leq 40\%$) olan yada erken dönemde kalp yetersizliği gelişen hastalarda kullanılması gerektiği kesin olarak kanıtlanmıştır. ST elevasyonu miyokart infarktüsü'nde erken ADE inhibisyonu çalışmalarının sistematik bir şekilde gözden geçirmesi, bu tedavinin güvenli, iyi tolere edilebilir olduğuna ve 30 günlük mortalitede küçük fakat anlamlı bir azalma ile ilişkili olduğunu göstermektedir; yararlı etkinlerin pekçoğu ilk haftada gözlenmektedir (84).

ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü sürecinde erken dönemde kalsiyum antagonistlerinin kullanımını araştıran çalışmaların bir meta-analizinde zararlı etki lehine bir eğilim gözlenmiştir (85).



Şekil 4. İlk Tıbbi temasa göre 24 saat içinde hastane öncesi ve hastane içi tedavi (30)

1.1.2. Isoproterenol (ISO)

Sentetik bir sempatomimetik amin (katekolamin) olan ISO'nun sistemik ismi 4-(1-hidroksi-2-((metiletil)amino)etil)-1, 2-benzendiol hidroklorit olup kapalı formülü $C_{11}H_{17}NO_3.HCl$ 'dir ve molekül ağırlığı 242.72 g'dır. Yapı olarak adrenaline çok benzeyen bir moleküldür. Yalnızca β_1 ve β_2 reseptörlerini uyarır ve α reseptörlerini hiçbir şekilde uyarmaz (86-88).

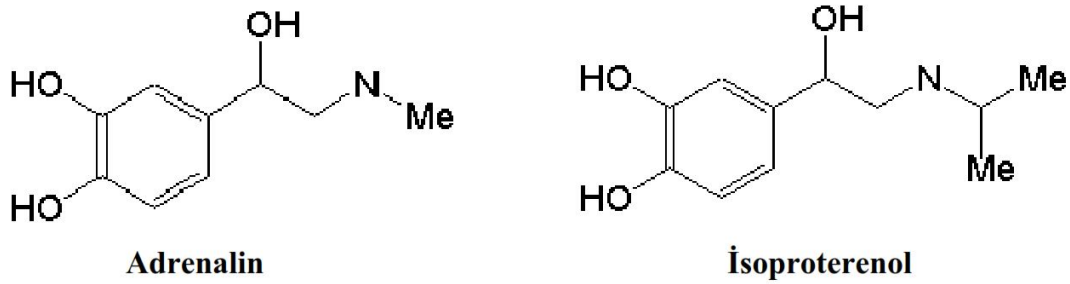
Vazodilatör etkisi vardır. Barsakta inaktive olduğundan oral kullanılamaz. İskemik koroner arter hastalığı olanlarda kontrendikedir (87, 89).

İsoproterenol (ISO), intravenöz veya aerosol şeklinde inhalasyon ile, astım tedavisinde bronkodilatör olarak; kalp bloğunda kalbi hızlandırmak amacıyla ve pulmoner hipertansiyonlu hastalarda pulmoner vasküler direnci azaltmak amacıyla kullanılır (89).

İsoproterenol, ratlarda deneysel miyokard infarktüsü oluşturmak amacıyla yaygın kullanılan sentetik bir katekolamindir (90).

İsoproterenol ile miyokard infarktüsü oluşturulmuş sıçan kalbinde oluşan patofizyolojik değişikliklerin insanlarda miyokard infarktüsü sonrası, miyokartta oluşan değişikliklere benzediği gösterilmiştir (91).

İsoproterenol ile indüklenmiş miyokard infarktüsü deney hayvanlarının kalbi ve insan kalbinde benzer metabolik ve morfolojik değişikliklere neden olur. İnsanlarda miyokard infarktüsü sonrası ATP ve fosfokreatininin azaldığı bilinmektedir (92).



Şekil 5. Adrenalin ve isoproterenolün yapısal benzerliği. Me: Metil (89).

Isoproterenolün neden olduğu miyokardiyal hasarın mekanizması tam anlamıyla bilinmemektedir. Bu konuda birtakım mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlardan, siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyinin yükselmesi (93). Hücre içi kalsiyum artışı ve yüksek enerjili fosfatların tüketilmesi en çok göze batan faktörler olarak kabul görmüştür (94). Aynı zamanda katekolaminlerin oksidatif metabolizması sonucu oluşan serbest radikallerin aşırı miktarda üretilmesi de başka bir olası mekanizmadır (95).

1.1.3. İrisin

1.1.3.1. İrisin Hakkında

İrisin; 2012 yılında Bostrom ve ark. (12) tarafından keşfedilen 112 aminoasitlik peptid yapısına sahip, enerji metabolizmasında görevli hormonlardan biridir.

İrisin ATP nin yapısını parçalayıp ısı üretimini arttıran yeni bir ayrıştırıcı, ısı açığa çıkaran peptid olabilir (96).

İrisin proteini fibronectin type III domain containing (FNDC 5) geni tarafından kodlanmaktadır. İnsanlarda 1p35.1 kromozomal bölgesinde lokalize olan gen Ratlarda 5q36 kromozomal bölgesinde lokaizedir (97). FNDC5, proteolitik

olarak kırılıp sekrete edilir. Bununla birlikte bu proteinin proteolizi, pekçok yönüyle henüz aydınlatılamamıştır. Bu yüzden molekül ağırlığındaki bu muhtemel tutarsızlıklar, kültür ortamında glukolizasyona atfedilebilirken, fare plazmasında glukolizasyon gözlenmemiştir. Bu yüzden teorik olarak, çözünebilen salgılanmış form olarak adlandırılan irisinin, 12kda molekül ağırlığına sahip olduğu düşünülmektedir (12, 98).

İrisin temel olarak kalp, iskelet kası, karaciğer, böbrek, periferik sinir kılıfları ve derinin dermis ve hipodermis tabakalarından sekrete edilir (12, 99).

İrisin egzersiz ile indüklenir. Temel fonksiyonu beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerjinin ısı olarak ortaya çıkmasını sağlamaktır. İrisin; esas olarak kas dokusundan sentez edilmektedir (13).

İrisin kemirgenler ve insanlarda genellikle kasta eksprese edilir (100).

Boström ve ark. (12) irisinin dayanıklılık egzersizlerine bağlı olarak eksprese edildiğini raporladı. İrisin seviyeleri 3 hafta boyunca serbest tekerlek çeviren farelerde yükseldi. Bu bulgu 10 hafta boyunca dayanıklılık egzersizleri yapan 8 sağlıklı insanda da gözlemlendi.

İrisin düzeyleri ile vücut ağırlığı ve vücut kitle indeksi arasındaki ilişki pek çok çalışmada araştırıldı. Vücut kitle indeksi aralığı 20-48kg/m² olan bireylerdeki bir çalışmada irisin ile pozitif bağlantı yönünde bir eğilim gözlemlendi (100).

Boström ve ark. (12) orijinal çalışması, FNDC5 ekspresyonunun egzersiz ile indüklenip ardından FNDC5' in kırılarak irisinin serbestlendiği bir yolak gösterdi. Boström ve ark. (12) irisin'in belirli beyaz yağ dokularında kahverengi yağ dokusuna dönüştürdüğünü, in-vivo ve in-vitro kültürde ispatladılar.

Roca Rivalda ve ekibi tarafından ileri sürülen bilgiye göre, irisin sadece kas dokusundan sentezlenmeyip aynı zamanda FNDC5 kırılarak adipoz dokudan da sentezlendiği rapor edilmiştir. Diğer bir anlatımla, subkutan yağ dokusunun FNDC5/İrisin'i visseral yağ dokusuna göre daha fazla salgıladığı bulundu. Bu durum visseral yağ dokusunun metabolik komplikasyonlarla daha fazla ilişkili olabileceğini yeniden aklı getirdi. Aynı çalışmada, kısa periyotlu egzersiz çalışmalarının FNDC5 sekresyonunu beyaz yağ dokusundan arttırdığını bildirmişlerdir. Ek olarak irisin salınımı belirgin bir biçimde aç bırakılan hayvanlarda azalırken şişmanlatılmış

hayvanlarda ise arttığı ileri sürülmüş ve bunun da insülin direnci ile bağlantısı olabileceğini ileri sürülmüştür (98).

1.1.3.2. Santral Sinir Sistemi ve İrisin

İskelet kası ve yağ dokusu arasındaki etkileşime binayen FNDC5/İrisin' in santral sinir sisteminde rolü olabileceği ifade edildi. Doğrusu bu düşüncenin oluşumunda, daha önce FNDC5 e ters istikamette görev alan PGC1-alfa' nın beyin dokusu gibi primer metabolik fonksiyonları bulunmayan dokularda faydalarının olduğunun belirlenmesi, etkili oldu (101, 102).

İmmünohistokimyasal çalışmalar, son günlerde sıçanlarda ve farelerde purkinje hücrelerinin purkinje hücrelerinin irisin ve aynı zamanda FNDC5 eksprese ettiklerinin gösterdi (103).

1.1.3.3. İrisinin Metabolik Etkileri

Geçtiğimiz iki yıl boyunca pek çok çalışma, FNDC5/İrisin' in fizyolojik durumlar ve hastalıklardaki rolünü aydınlatmaya çalıştı. Spielgman' ın grubu sağlıklı yetişkinlerde 10 haftalık dayanıklılık egzersizlerinin, bazal düzeye kıyasla, plazma irisin düzeyini arttırdığını gösterdi (12).

Diğer çalışmalar, diğer miyokinlerin ve irisinin farklı fizyolojik durumlardaki rolünü aydınlatmaya çalıştı. Ne zaman erkek farelerde kalori kısıtlamasına gidildiğinde, diyet ile ilişkili olarak, plazma miyonektin, miyostatin veya irisin düzeyinde belirgin değişiklik görülmedi. Buna rağmen yağlı ve yağlı olmayan kitlede ve aynı zamanda insülin direncinde belirgin değişiklikler oldu (104).

Birtakım, birbiriyle çelişkili bilgilerin bildirilmesine rağmen (irisinin rolünün henüz kesin olarak bilinmiyor olmasına rağmen) irisinin kilo kaybı, insülin direncinde azalma, şımanlık ile ilişkili olması, glukoz düzenlemesi ve lipid metabolizmasında etkiler gibi birçok fizyolojik özelliğinin olduğu öne sürüldü (105-108).

Yakın zamanda kalp kasının iskelet kasına oranla daha fazla irisin ürettiği bildirildi. İrisin temel olarak kalp ve iskelet kasından üretilir. Bilhassa kalp kasının toplam hacmi (irisinin en iyi kaynağı) irisin düzeyini etkileyecektir (12).

Miyokard inarktüsünün irisin düzeylerini etkilemesini test etmek ilginç bir deneyimdi. Bir beta agonist olan isoproterenol oksijen yetersizliğine sekonder miyokard infarktüsü ile sonuçlanan şiddetli miyokard stresine neden olur (109).

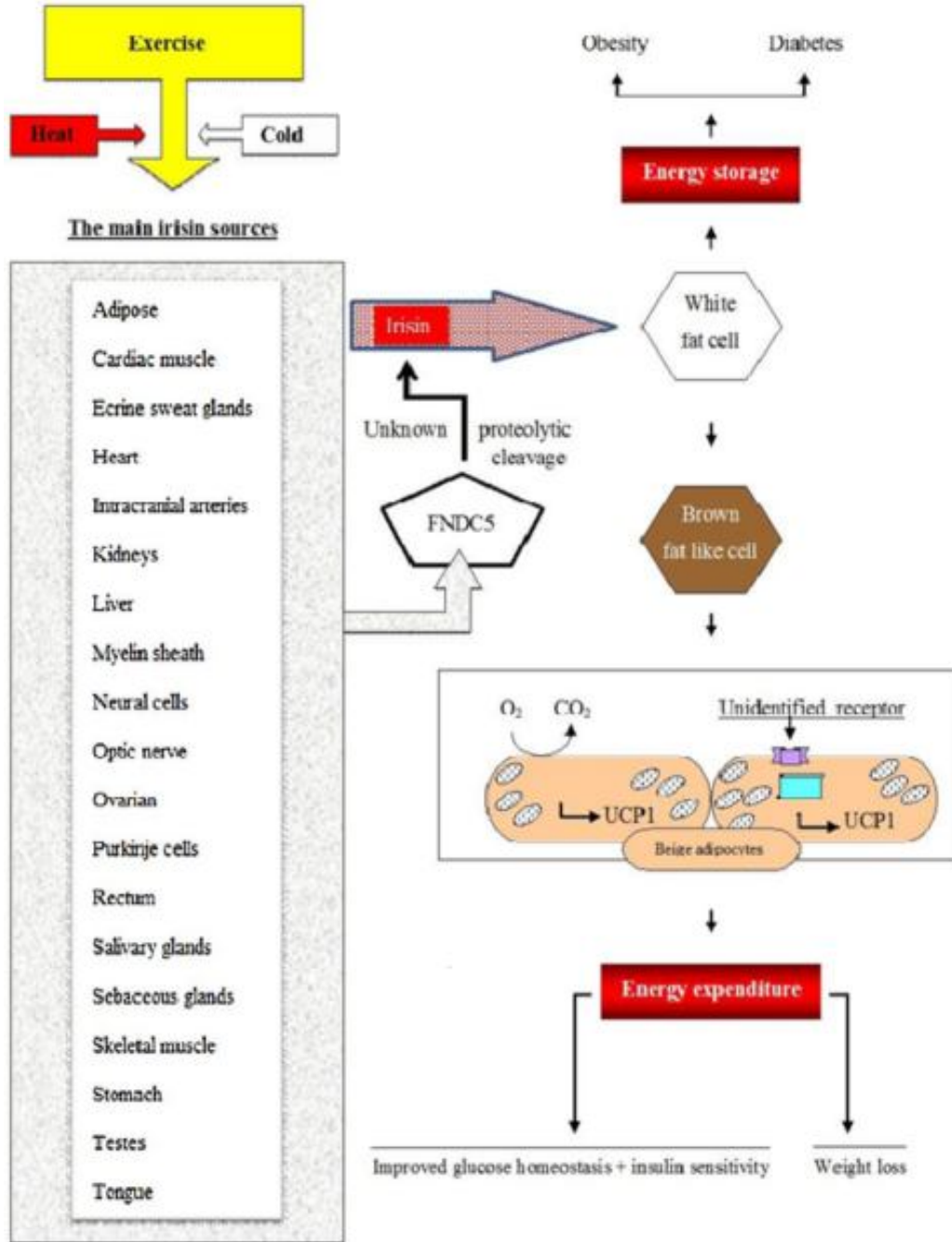
Artmış irisin konsantrasyonları ile beraber olan artmış ATP kaybı Miyokard infarktüsü sonrası enerji noksanlığı ile ilişkili olabilir. Bazı çalışmalar, bozulmuş kardiyak fonksiyonun böbreğe zararlı etkilerinin olduğunu klinik ve deneysel olarak gösterdi (110).

Öyle görünüyor ki, fizyolojik koşullara bağlı olarak, egzersiz irisin düzeyini etkileyebilmektedir. Bu bilgi ışığında yapılan yeni bir çalışma gösterdi ki; hemodiyaliz uygulanan hastalar, sağlıklı bireylere göre daha düşük plazma irisin düzeyine sahip oluyor ve aynı zamanda egzersiz çalışmalarına verdikleri irisin yanıtında direnç oluşuyor, bu yüzden artmakta olan kas kitlelerine rağmen, daha yüksek irisin düzeylerine ulaşamıyorlar (111).

Ek olarak, bariatrik cerrahinin indüklediği kilo kaybının, vücut kitle indeksinden bağımsız olarak irisin düzeylerini düşürdüğü bildirildi (100).

Dolaşımdaki irisinin, kas kitlesi, estradiol düzeyleri ile direkt olarak ilişkili olduğu ve orta yaşlı kadınlarda yaş ile ters ilişkili olduğu bulundu. Aynı zamanda irisin düzeyi, yaş, insülin düzeyi kolesterol düzeyi ve adinopektin düzeyleri ile de ters ilişkiliydi (100, 112-114).

Obez yetişkinlerde, intrahepatik trigliserit içeriği ile de ters ilişkiliydi (115).



Şekil 6. İrisinin major sentez bölgelerine ve biyokimyasal etkilerine bakış (116)

1.1.3.4. İrisin Ve İlaçlar

Fiziksel aktiviteye benzer biçimde, ilaçlar da irisin düzeylerini arttırabilir. Bu durum lipid metabolizmasını olumlu etkileyip, bireylerde dislipidemi ve/veya obezitenin getirdiği riskleri azaltabilir. Yakın zamandaki bilgiye göre, irisin düzeyini arttıran ilaçlardan statinlerin, bu riskleri azaltmada en önemli rolü oynadığı belirtilmiştir (117).

Yakın zamanda Gauni-Berthold ve laboratuvar arkadaşları, statin grubundan hipolipidemik bir ilaç olan simvastatinin, irisin düzeylerini in vivo ve in vitro olarak arttırdığını gösterdi (118).

İrisin düzeyindeki bu artışın, adipoz dokudaki metabolizmayı ve insülin direncini olumlu yönde etkileyerek faydalı olacağı kabul edilebilir. Şunu da açıklamak gerekirken, irisin seviyeleri miyosit hasarına bağlı olarak mı artıyor ve/veya statinin indüklediği hücre stres koruma mekanizmalarına bağlı olarak mı artıyor (118).

2. GEREÇ VE YÖNTEM

2.1. Deney Hayvanları ve Beslenmeleri

Fırat Üniversitesi Hayvan Deneyleri Etik Kurulunun 05.09.2013 tarih 104 nolu kararıyla onay alınan çalışmamızda Fırat Üniversitesi Deneysel Araştırmalar Merkezi'nden (FÜDAM) temin edilen erişkin, 21 tane Wister ırkı erkek sıçan kullanıldı. Çalışmamızda kullanılan sıçanlar 21°C oda ısısında 12 saat ışık (7:00-19:00) ve 12 saat karanlıkta (19:00-7:00) tutularak özel olarak yaptırılan ve hergün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler; çelik kaplarda, su; cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verildi.

Gruplarda bulunan bütün sıçanlar aynı ortamda gözetim altında tutuldu. Ağırlıkları 200-210 gr arasında değişen 8-10 haftalık 21 adet Wistar Albino cinsi erkek sıçanlar her grupta 7 hayvan olacak şekilde 3 eşit gruba ayrıldı. 21°C oda ısısında 12 saat ışık (7:00–19:00) ve 12 saat karanlıkta (19:00–7:00) tutulan sıçanlar her gün altları temizlenen kafeslerde beslendi. Yemler; çelik kaplarda, su; cam biberonlarda (normal çeşme suyu) verildi. Hayvan yemleri Yem Sanayi T.A.Ş. Elazığ Yem Fabrikasında hazırlandı. Yemlerin bileşimi aşağıdaki tabloda gösterilmektedir (Tablo 6).

Tablo 6. Deney hayvanlarına verilen sıçan yeminin terkibi

Buğday (%)	15
Mısır (%)	10
Arpa (%)	27
Kepek (%)	8
Soya (%)	29,4
Balık Unu (%)	8
Tuz (%)	0,6
Kavimix VM 23-Z (%) *	0,2
Methionin (%)	0,2
DCP (%)**	1,6

*1 gramında: 4800 IU A, 960 IU D₃, 12 mg E, 0,8 mg K₃, 0,8 mg B₁, 2,4 mg B₂, 1,2 mg B₆, 0.006 mg B₁₂ vitaminleri, 16 mg Nicotin amid, 3,2 mg Cal. D. Panth. 0.32 mg Folic acid, 0.02 mg D-Biotin, 50 mg Cholin Chloride, 20 mg Zinc Bacitracin, 32 mg Mn, 16 mg Fe, 24 mg Zn, 2 mg Cu, 0,8 mg I, 0,2 mg Co, 0.06 mg Se, 4 mg Antioksidan ve 200 mg Ca.

**% 18 fosfor, %25 kalsiyum, %0,2 flor'dan oluşur.

2.2. Deney Gruplarının Oluşturulması ve Deneysel Uygulamalar

Deneysel alışmalar, toplam 21 adet sıçan üzerinde gerçekleştirildi. Tüm sıçanlar aynı ortamda gözetim altında tutuldu ve aynı standart sıçan yemi verilerek add-libitum su ve yiyecek alımları sağlandı. Deney hayvanları her grupta 7 hayvan olacak şekilde 3 gruba ayrıldı.

Kontrol grubu: Bu grupta 7 adet sıçan, deney süresi olan 21 günlük çalışmanın kontrol grubu olarak kullanıldı. Bu gruba deney süresince hiçbir uygulama yapılmadı.

Miyokard Enfarktüsü grubu I (MI I): Bu grupta 7 adet sıçana; 150 mg/kg isoproterenol, 24 saat ara ile 2 kez intraperitoneal olarak verilerek miyokart infarktüsü oluşturuldu ve MI oluşumunu takiben 1.haftanın bitiminde anestezi altında dekapite edildi.

Miyokard Enfarktüsü grubu II (MI II): Bu grupta 7 adet sıçana; 150 mg/kg isoproterenol, 24 saat ara ile 2 kez intraperitoneal olarak verilerek miyokart infarktüsü oluşturuldu ve MI oluşumunu takiben 3.haftanın bitiminde anestezi altında dekapite edildi.

2.3. Örneklerin Alınması

Tüm gruptardaki sıçanlar deney sonunda ketamin (75mg/kg) + xylazine (10mg/kg) i.p uygulanarak anestezi altında dekapite edildiler. Dekapitasyonun ardından sıçanların kalp dokuları hızla çıkarılıp histolojik çalışma için % 10'luk formaldehit solüsyonunda tespit edildi. Polimeraz Zincir Reaksiyonu alışması için çalışma gününe kadar -80°C'de saklandı.

2.4. Histokimyasal İnceleme

Her gruptan alınan kalp dokuları, % 10'luk formaldehit tespit solüsyonunda 24 saat süresince tespit edildikten sonra musluk suyu altında yıkamaya alındı. Musluk suyunda 24 saat yıkanan dokular daha sonra rutin histolojik takip serilerinden geçirilip parafin bloklara gömüldü. Parafin bloklardan alınan 5m'lik kesitlere Masson Trikrom boyası yapıldı. Hazırlanan preparatlar Novel N-800M mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı.

2.5. İmmünohistokimyasal İnceleme

İmmünohistokimya ile enerji metabolizmasında etkili olduğu İrisin ekspresyonlarına bakıldı. (Tablo 7).

Tablo 7. İmmünohistokimyasal boyama prosedürü

Sıra	İşlem	Süre
1	Xylol I	10 dakika
2	Xylol II	10 dakika
3	Xylol	10 dakika
4	% 100 Alkol	10 dakika
5	% 96 Alkol	10 dakika
6	% 80 Alkol	10 dakika
7	Distile su	5 dakika
8	Mikrodalga	7+5 dakika
9	Oda ısısında soğutma	20 dakika
10	PBS (Phosphate Buffered Saline)	3X5 dakika
11	H ₂ O ₂	10 dakika
12	PBS	3X5 dakika
13	Normal blok solüsyonu	5 dakika
14	Primer antikor	60 dakika
15	PBS	3X5 dakika
16	Sekonder antikor	30 dakika
17	PBS	3X5 dakika
18	Streptavidin Alkalın Fosfataz	30 dakika
19	PBS	3X5 dakika
20	Fast red	5 dakika
21	Distile su	5 dakika
22	Zıt boya olarak Mayer's hematoksilin	10 saniye
23	Akarsu	5 dakika
24	Özel kapatma maddesi ile kapatma	

Parafin bloklardan 5–6 µm kalınlığında alınan kesitler polilizinli lamlara alındı. Deparafinize edilen dokular dereceli alkol serilerinden geçirilip antigen retrieval için sitrat tampon solüsyonunda pH:6'da mikrodalga fırında (750W) 12 dakika kaynatıldı. Zemin boyasını engellemek için Ultra V Block (TA-125-UB, Lab Vision Corporation, USA) solüsyonu ile 5 dakika muameleden sonra primer antikor (Rabbit [Anti-TRPM2 antibody, ab101738, Abcam, Cambridge, UK](#)) ile 60 dakika inkübe edildi.

Dokular, primer antikor uygulanmasından sonra sekonder antikor (biotinylated Goat Anti-Poliyvalent (anti-mouse / rabbit IgG), TP-125-BN, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildi. Sekonder antikor uygulanmasından sonra Streptavidin Alkaline Phosphatase (TS-

060-AP, Lab Vision Corporation, USA) ile 30 dakika nemli ortamda oda ısısında inkübe edildikten sonra distile su içerisine alındı. Dokulara Fast Red Substrate System (TA-125-AF, Lab Vision Corporation, USA) solusyonu damlatılıp ışık mikroskopunda görüntü sinyali alındıktan sonra eş zamanlı olarak distile su ile yıkamaya alındı. Mayer's hematoksilen ile zıt boyaması yapılan dokular distile sudan geçirilerek uygun kapatma solusyonu (Large Volume Vision Mount, TA-125-UG, Lab Vision Corporation, USA) ile kapatıldı. Hazırlanan preparatlar Olympus BX 50 mikroskopunda incelenerek değerlendirildi ve fotoğraflandı.

İmmünohistokimyasal boyanmanın değerlendirilmesinde boyanmanın yaygınlığı esas alındı. Sitoplazmik immün boyanmanın yaygınlığı 0'dan +3'e kadar sayı ile semi-kantitatif olarak skorlandı (Tablo 8).

Tablo 8. İmmünohistokimyasal boyanma yaygınlığının derecesi

Derece	Anlamı
0	Yok
+1	Az
+2	Orta
+3	Şiddetli

2.6. Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) Çalışması

Deneyin Yapılışı:

Kalp dokularından RNA izolasyonu için PureLink™ RNA Mini Kiti kullanıldı. Çalışma prosedürü aşağıdaki gibidir:

Kit içerisindeki lizis buffer'dan 1ml ve 2-merkaptoetanol'dan 10 µl falkon tüpüne alınıp karıştırılarak Lizis tampon çözeltisi elde edildi. Kalp dokusu, doku ile eşit miktarda homojenizatör boncuğu ve hazırladığımız çözeltiden 600µl alınarak kilitli eppendorf tüplere bırakıldı. Homojenizatörde 6 dakika (dk) 9. hızda parçalama işlemi yapıldı. Örnekler 12.000xg'de 2 dk oda sıcaklığında santrifüj edildi. RNA içeren sıvı fazın hepsi yeni bir eppendorfa alınarak üzerine 500 µl %70'lik etanol eklendi ve vortekslendi. Örneklerden 700 µl alınarak kit içerisindeki kolonlara aktarıldı ve 12.000xg'de 15 saniye(sn) oda sıcaklığında santrifüj edildi. Kalan örneklerde kolonlara aktarılacak aynı şekilde santrifüj edildi. Santrifüj sonrası toplama tüpünün altında biriken sıvı boşaltıldı. Yıkama işlemleri kitin içindeki Wash I ve Wash II ile yapıldı. Örnekler 700 µl Wash I eklenerek 12.000xg'de 15 sn

santrifüj edildi. Toplam tüpü değiştirildi. Örnekler 500 µl Wash II eklenerek 12.000xg'de 15 sn santrifüj edildi ve bu işlem iki defa tekrarlandı. Tüpün altındaki sıvı boşaltılarak hiçbir şey eklenmeden 12.000xg'de 2 dk santrifüj edildi. Kolonlar alınarak yeni ependorf tüplere bırakıldı ve üstüne 30 µl RNase içermeyen su eklenerek oda sıcaklığında 1 dk bekletildi ve 12.000xg'de 2 dk oda sıcaklığında santrifüj edildi. Ependorf tüpün dibindeki sıvı kısım bu aşamadan sonra RNA içermektedir. RNA örnekleri kullanılıncaya kadar -80°C'de saklandı.

Spektrofotometrik RNA Ölçümü

RNA ölçümü için Qubit® RNA Assay Kit For Use With The Qubit® 2.0 Fluorometer (Invitrogen/Molecular Probes) kullanıldı.

RNA miktarı µg/ml olarak ölçüldü. cDNA sentezi için RNA miktarlarının eşitlenmesi amacıyla okunan en düşük RNA değeri standart alındı. Komplementer DNA sentezi (cDNA) için her bir gruptaki örneklerden RNA havuzu hazırlandı.

Komplementer DNA Sentezi

Deneyin Yapılışı:

cDNA sentezi için havuz yapılan RNA örneklerinden 10 µl kullanıldı. cDNA sentezi toplam 20µl hacimde gerçekleştirildi. Sentez için 10µl RNA örneği, 2 µl 10XRT random primer, 2 µl 10XRT buffer, 0.8 µl 25XdNTP mix, 4.2 µl nükleaz içermeyen su ve en son olarak 1µl MultiScribe™Reverse Transcriptase enzimi kullanıldı. Örnekler termal döngü cihazına yerleştirildi. 25°C'de 10 dk, 37°C'de 120 dk, 85°C'de 5 dk ve 4°C'de ∞ olacak şekilde cihazda bekletildi. Oluşan cDNA örnekleri -20°C'de saklandı.

Tablo 9. cDNA karışım miktarı

Bileşik	Hacim (µl)	Katalog No
10X RT Tamponu	2.0	4319981
25X dNTP karışımı (100mM)	0.8	4367381
MultiScribe™Revers Transkriptaz	1.0	4319983
10XRT Random Primer	2.0	4319979
Nükleaz içermeyen H ₂ O	4.2	
Reaksiyon toplamı	10.0	

Tablo 10. cDNA sentezi için uygulanan PZR programı

PZR	1.Adım	2. Adım	3. Adım	4. Adım
Sıcaklık	25 ⁰ C	37 ⁰ C	85 ⁰ C	4 ⁰ C
Zaman	10 dk	120 dk	5 dk	∞

Real Time-Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile cDNA Amplifikasyonu:

Revers transkripsiyon ile elde edilen cDNA'lar sekans spesifik primerlerin varlığında Real Time-Polimeraz Zincir Reaksiyonu (RT-PZR) ile amplifiye edildi. Gliseraldehit 3-fosfat dehidrogenaz (GAPDH) ve TRPM2 genlerinin belirlenmesi için aşağıdaki tabloda verilen primerler kullanıldı.

Tablo 11. RT-PZR'da kullanılan primerler

TaqMan Gene Expression Assay Gex: AB Applied Biosystems, ABD, 250µl	
Test	Katalog Numarası
Gapdh	Rn-01775763-g1
TRPM2	Rn-01429417-m1

Real Time PZR 3 tekrarlı olarak gerçekleştirildi. RT-PZR Plate hazırlanırken cDNA örneklerinde her bir kuyucuğa 2µl kondu. Buz üzerinde her bir örnek için 5µl TaqMan Master Mix, 2.5 µl nükleaz içermeyen su ve 0.5 µl primer hibridizasyon probu olacak şekilde örnek sayısına göre hesaplanan bileşen miktarları ependorflara kondu ve vortekslendi. Plate'deki cDNA örneklerinin üzerine 8µl hazırlanan karışımdan bırakılarak plate'in üzeri optik yapıştırıcı filmle kapatıldı. Plate örneklerin tamamen dibe çökmesi ve oluşan kabarcıkların yok edilmesi amacıyla Mini plate spin cihazında 1 dakika santrifüj edildi.

Tablo 12. RT-PZR için her bir kuyucuğa konan bileşikler

Bileşikler	Hacim(µl)X Örnek Sayısı
cDNA	2.0
Primer	0.5
TaqMan Mix	5.0
Nükleaz içermeyen H ₂ O	2.5
Toplam	10.0

Gen ekspresyon seviyeleri, Applied Biosystems 7500 Real-Time PZR sistemi ile ölçüldü. Çalışmada GAPDH kontrol gen (housekeeping) olarak kullanıldı. Isı koşulları 50⁰C’de 2 dakika, 95⁰C’de 10 dakika X 40 siklüs, 95⁰C’de 15 saniye ve 60⁰C’de 1 dakika olacak şekilde ayarlandı.

Tablo 13. Uygulanan RT-PZR programı

RT-PCR X 40 döngü				
	1. Adım	2.Adım	3.Adım	4.Adım
Sıcaklık	50 ⁰ C	95 ⁰ C	95 ⁰ C	60 ⁰ C
Zaman	2dk	10dk	15sn	1dk

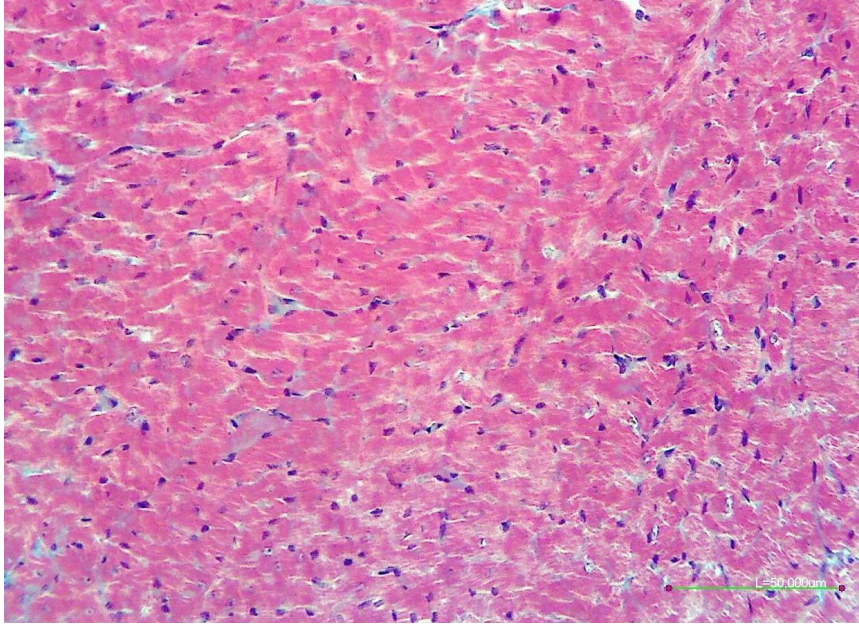
2.7. İstatistiksel Analiz

İstatistiksel çalışmada SPSS 21.5 paket programı kullanıldı. Gruplar arası karşılaştırma Student t testi ile gerçekleştirildi. P<0.05 olanlar anlamlı kabul edildi.

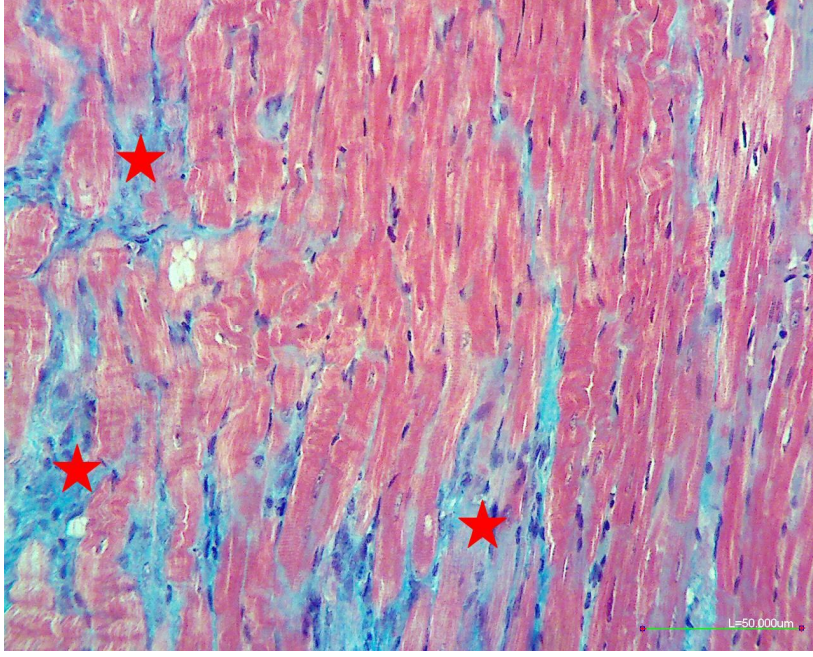
3. BULGULAR

3.1.Histokimyasal Bulgular (Mason Trikrom)

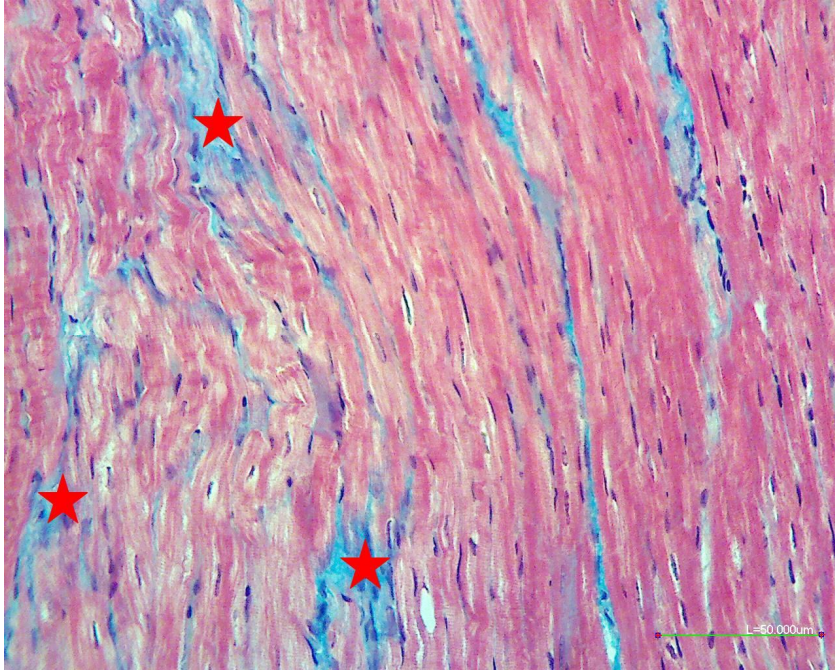
Deney sonunda kalp dokusunda bağ dokusu oluşumunu göstermek için uygulanan Masson Trikrom boyamanın ışık mikroskopi altında incelenmesi sonucu; kontrol grubu normal histolojik görünümdeydi (Şekil 7. Kontrol grubuyla karşılaştırıldığında MI 1 ve MI 2 gruplarında bağ dokusunda (kırmızı yıldız) belirgin olarak artış izlendi (Şekil 8,9). (Skala bar: 50µm).



Şekil 7. Kontrol grubunda normal kalp histolojisi. Masson Trikrom. Skala bar: 50µm



Şekil 8. MI 1 grubuna ait kalp dokusunda belirgin bağ dokusu artışı. Masson Trikróm. Skala bar: 50µm



Şekil 9. MI 2 grubuna ait kalp dokusunda belirgin bağ dokusu artışı. Masson Trikróm. Skala bar: 50µm

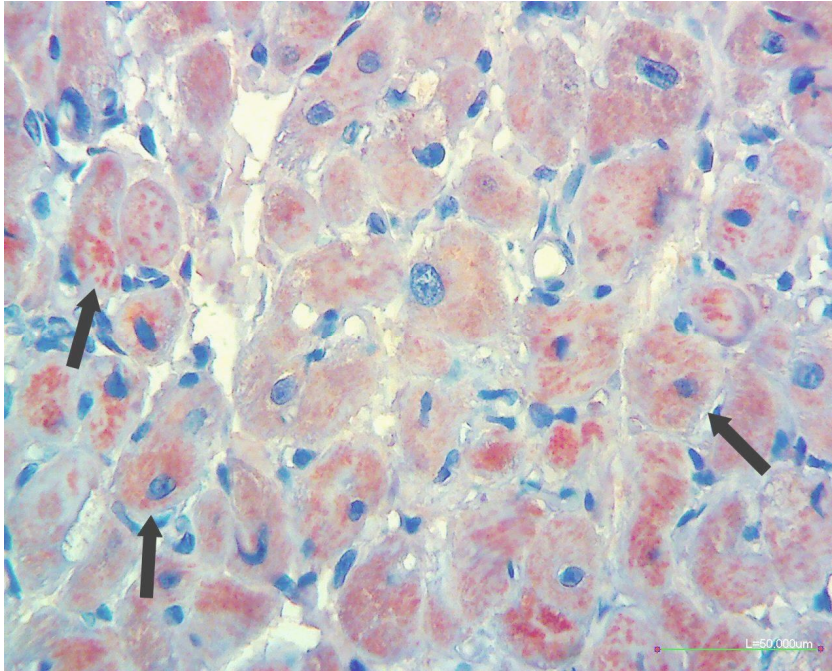
3.2. İmmünohistokimya

3.2.1. İrisin

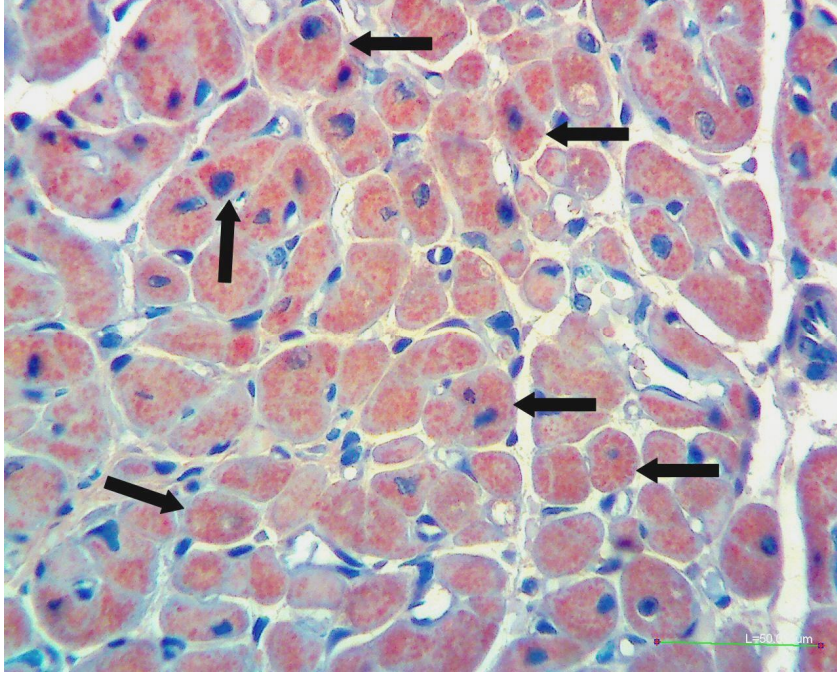
İrisin immünreaktivitesi için yapılan immünohistokimyasal boyama; şiddet ve yaygınlığına göre semikantitatif olarak +1 ile +3 arasında değerlendirildi. Işık mikroskopi altında incelenmesi sonucu İrisin immünreaktivitesi; kontrol grubunda kalp kası hücrelerinde (siyah ok) ortalama +1 şiddetinde ve yaygınlığında (Şekil 10) gözlemlendi.

Kontrol grubu ile karşılaştırıldığında; MI'n 1. haftasında kalp kası hücrelerinde (siyah ok) İrisin immünreaktivitesinin istatistiksel olarak anlamlı düzeyde belirgin olarak arttığı belirlendi ($p= 0.01$) ve ortalama +3 şiddetinde ve yaygınlığında değerlendirildi (Şekil 11).

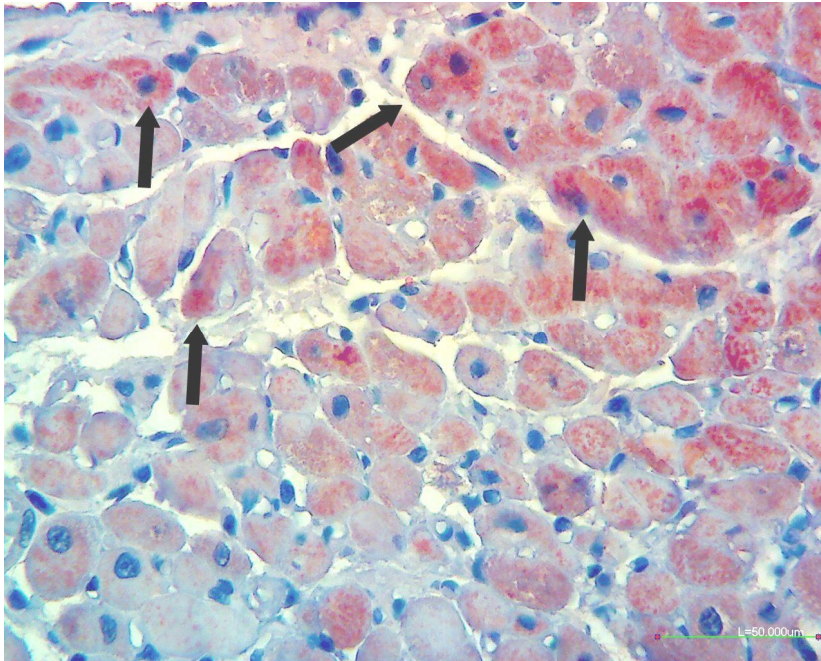
MI'n 2. haftasında ise İrisin immünreaktivitesi kontrol grubuna göre istatistiksel olarak anlamlı düzeyde arttığı ($p=0.016$), MI'n 1. haftasına göre ise azaldığı izlendi ve ortalama +2 şiddetinde ve yaygınlığında değerlendirildi (Şekil 12). Ancak bu azalmanın istatistiksel olarak anlamlı düzeyde olmadığı belirlendi ($p= 0.07$).



Şekil 10. Kontrol grubuna ait kalp dokusunda ortalama +1 şiddetinde ve yaygınlığında İrisin immunreaktivitesi. Skala bar: 50µm.



Şekil 11. MI 1 grubuna ait kalp dokusunda ortalama +3 şiddetinde ve yaygınlığında İrisin immunreaktivitesi. Skala bar: 50µm.



Şekil 12. MI 2 grubuna ait kalp dokusunda ortalama+2 şiddetinde ve yaygınlığında İrisin immunreaktivitesi. Skala bar: 50µm.

Tablo 14: İmmünohistokimyasal boyamada, Deney hayvanlarının kalp dokusunda ki irisin immünreaktivitesi şiddeti ve yaygınlığı

İrisin İmmünreaktivitesi şiddet ve yaygınlığı	
Kontrol Grubu	
Kontrol 1	1 +
Kontrol 2	1 +
Kontrol 3	2 +
Kontrol 4	1 +
Kontrol 5	1 +
Kontrol 6	1 +
Kontrol 7	1 +
Miyokard infarktüsü I Grubu	
1. Sıçan	3 +
2. Sıçan	3 +
3. Sıçan	3 +
4. Sıçan	2 +
5. Sıçan	3 +
6. Sıçan	3 +
7. Sıçan	2 +
Miyokard infarktüsü II Grubu	
1. Sıçan	2 +
2. Sıçan	3 +
3. Sıçan	2 +
4. Sıçan	2 +
5. Sıçan	3 +
6. Sıçan	3 +
7. Sıçan	2 +

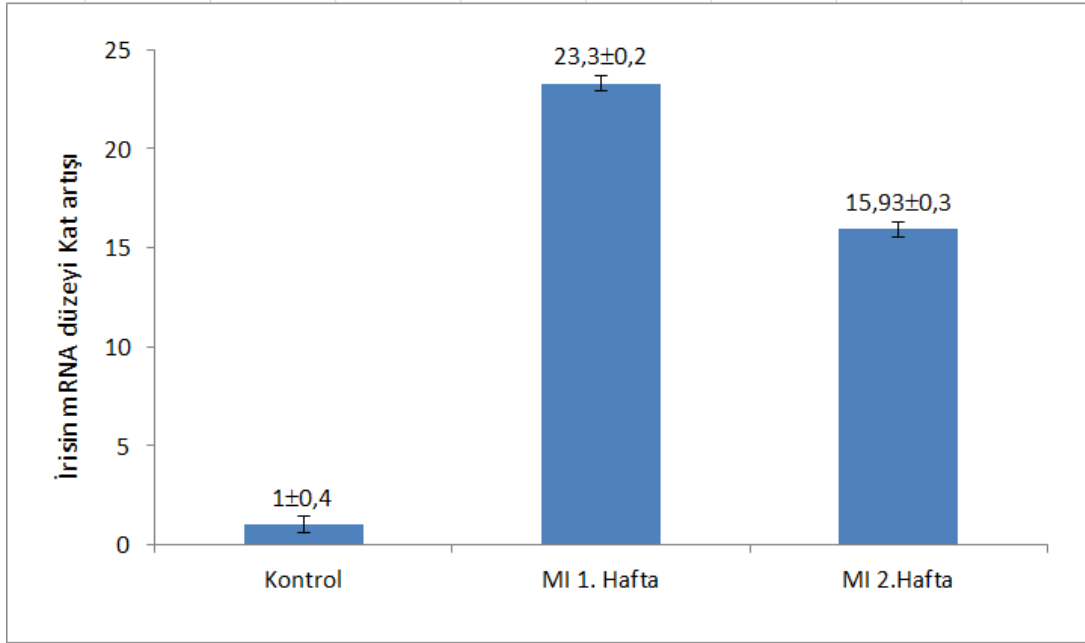
3.3. PZR Bulgular

Polimeraz Zincir Reaksiyonu (PZR) Bulguları

İrisin mRNA düzeyi için yapılan pqr çalışması sonucu; kontrol grubu karşılaştırıldığında irisin mRNA düzeylerinde MI I ve MI II gruplarında istatistiksel olarak anlamlı artış gözlemlendi (Şekil 13).

Tablo 15. İrisin mRNA düzeyi Kat artışı

İrisin mRNA düzeyi Kat artışı		
Kontrol	MI 1. Hafta	MI 2.Hafta
1±0,4	23,3±0,2	15,93±0,3



Kontrol grubu-MI I grubu → p= 0,001

Kontrol grubu-MI II grubu → p= 0,001

MI I grubu-MI II grubu → p= 0,057

Şekil 13. İrisin mRNA düzeyi Kat artışı

4. TARTIŞMA

Miyokard infarktüsü, dünya genelinde ölümün en yaygın nedenidir. Kalp hücreleri oksijen yoksunluğuna bağlı olarak ölür ve hücre ölümünü, tekrar kardiyomiyosit oluşumu olmadan skar dokusu oluşumu takip eder (7).

Miyokard infarktüsü, çoğu hastada, ana koroner arterlerde aterosklerotik plak yırtılması ve koroner içi tıkaçıcı trombus oluşması sonucunda meydana gelmektedir (5). Kardiyak dokudaki perfüzyon bozukluğu enerji yetersizliğine ve oksijenden fakir miyokard dokusunun kontraktıl aktivitesinin kaybına neden olur. Etkilenen hücrelerde metabolizma artıklarının birikmesi yanında sarkolemma boyunca iyon dengesi de bozulur. Kardiyak hücrelerde iskeminin uzamasına bağlı, hücre bütünlüğü kaybolur ve hücre ölümü meydana gelir. Sitoplazmik proteinlerin salınımındaki artış hücre membranının geçirgenliğini yitirdiğini gösterir ve iskemik atak sırasında internal membranlarda ultra strüktürel değişiklikler gözlenir (16, 17).

Sentetik bir sempatomimetik amin (katekolamin) olan izoproterenol, yapı olarak adrenaline çok benzeyen bir moleküldür. Yalnızca β_1 ve β_2 reseptörlerini uyarır ve α reseptörlerini uyarmaz (86-88).

Isoproterenolun neden olduğu miyokardiyal hasarın mekanizması tam anlamıyla bilinmemektedir. Bu konuda birtakım mekanizmalar ileri sürülmüştür. Bunlardan, siklik adenozin monofosfat (cAMP) düzeyinin yükselmesi (93), hücre içi kalsiyum artışı ve yüksek enerjili fosfatların tüketilmesi en çok kabul görmüş faktörlerlerdir (94). İsopteranol ile indüklenmiş miyokard infarktüsü deney hayvanlarının kalbi ve insan kalbinde benzer metabolik ve morfolojik değişikliklere neden olur. İnsanlarda miyokard infarktüsü sonrası ATP ve fosfokreatininin azaldığı bilinmektedir (92).

İrisin; 2012 yılında Bostrom ve ark. (12) tarafından keşfedilen 112 aminoasitlik peptid yapısına sahip, enerji metabolizmasında görevli hormonlardan biridir. İrisin proteini fibronectin type III domain containing (FNDC 5) geni tarafından kodlanmaktadır. İnsanlarda 1p35.1 kromozomal bölgesinde lokalize olan gen Ratlarda 5q36 kromozomal bölgesinde lokalizedir (97). FNDC5, proteolitik olarak yarıklanıp sekrete edilir. Bununla birlikte bu proteinin proteolizi, pekçok yönüyle henüz aydınlatılamamıştır. Bu yüzden molekül ağırlığındaki bu muhtemel tutarsızlıklar, kültür ortamında glukozilasyona atfedilebilirken, fare plazmasında

glukozilasyon gözlenmemiştir. Bu yüzden teorik olarak, çözünebilen salgılanmış form olarak adlandırılan irisinin, 12kda molekül ağırlığına sahip olduğu düşünülmektedir (12, 98).

İrisin kalp, iskelet kası, karaciğer, böbrek, periferik sinir kılıfları ve derinin dermis ve hipodermis tabakalarından sekrete edilir (12, 99). İrisin temel olarak kalp ve iskelet kasından üretilir. Bilhassa kalp kasının toplam hacmi irisin düzeyini etkileyecektir (12). Yakın zamanda kalp kasının iskelet kasına oranla daha fazla irisin ürettiği bildirildi.

İrisin egzersiz ile indüklenir. Temel fonksiyonu beyaz yağ dokusunu kahverengi yağ dokusuna çevirerek enerjinin ısı olarak ortaya çıkmasını sağlamaktır. İrisin, ayrıştırıcı özelliği sayesinde, yağlar ve karbonhidratlar gibi enerji moleküllerinden ısı üretimini indükler.

Çalışmamızda; kontrol grubu ile karşılaştırıldığında, isoproterenolün indüklediği MI I ve MI II gruplarında irisin immunreaktivitesi belirgin olarak artmıştı. Aynı zamanda PZR çalışmasında da irisinin mRNA düzeyi belirgin olarak artmıştı.

Kuloğlu ve arkadaşları (119), yapmış oldukları deneysel çalışmada, miyokard infarktüsünün ilk 24 saatinde irisin düzeyinde düşüş olduğunu saptamışlardır. İrisin düşüşünün, ATP kaybını azaltarak, enerji ihtiyacı olan hücrelere, enerji teminini sağlayabileceğini düşünmüşlerdir.

Çalışmamızdaki bulgular, Kuloğlu ve arkadaşlarının (119) yaptıkları çalışma ile farklılık göstermekteydi. Çalışmadaki bu farklılık, muhtemelen çalışmanın süresi ile ilişkiliydi. Kuloğlu ve arkadaşlarının (119) çalışması, MI oluşumundan sonraki ilk 24 saatlik dönemi kapsamakta olup, bu çalışmada MI oluşumundan sonraki 1. ve 2. hafta dönemleri ile ilgili bir bilgi yoktu. Çalışmamızda gözlediğimiz, MI'ın 1. ve 2. haftalarında artan irisin düzeyleri, artmış fibroblast aktivitesi ile ilişkili olabilir (12). İrisin düzeyi artarsa, irisinin ayrıştırıcı özelliğine bağlı olarak daha fazla ATP kaybı ve daha fazla ısı üretimi olabileceği bilinmektedir. MI'ın 1. ve 2. haftalarında, bağ dokusu oluşumunda görevli fibroblast aktivitesinin arttığı bilinmektedir. Bağ dokusu oluşumu için de ATP tüketiminin gerektiği (reaksiyondaki enerji ihtiyacı için) bilinmektedir. Dolayısıyla, artmakta olan ATP tüketimine gittikçe artan ihtiyaç dolayısıyla, pozitif feedback mekanizma ile irisin miktarını arttırmış olabilir.

MI gruplarında irisinin 2. Haftadaki düzeyi istatistiki anlamlılığa ulaşmasa da 1. Haftadaki düzeyine göre azalmıştır. Aslında bu düşüş irisinin, MI tanısında ve zaman tayininde kullanılabileceğini düşündürmektedir. İrisin düzeyinin başlangıçta artmasının, iskemiden kaynaklanan miyokard nekrozunu önlemek veya geciktirmek için kompensatuar bir durum olduğu düşünülebilir. Başlangıçta vücudu koruma amaçlı oluşturulan birçok kompensatuar mekanizma gibi daha sonra zararlı sonuçlar da oluşturabilir. Bu görüş irisin ile ilgili tedavi seçenekleri konusunda ilgi oluşturmaktadır.

Çalışmamızdaki bulgulara dayanarak, miyokard infarktüsünün birinci haftasından sonra gözlemlediğimiz irisin düzeyi artışı, irisinin vücudu koruma amaçlı oluşturulan kompensatuar mekanizmalarda görev alan bir molekül olabileceğini düşündürmektedir. Aynı zamanda MI'ın patofizyolojik mekanizmasına irisin' in katılabileceğini düşünmekte olup, ileride yapılacak, daha kapsamlı klinik ve deneysel çalışmalarla, irisinin bu konudaki rolü daha net ortaya çıkabilecektir.

Sonuç olarak; bu çalışmada,

- 1- Deneysel MI oluşturmada ISO' nun uygun bir ajan olduğu,
- 2- MI' ın 1. ve 2. haftalarında irisin düzeyinin belirgin olarak arttığı
- 3- İleride yapılacak daha kapsamlı çalışmalarla, irisinin doku yıkımı miktarını öngördürücü ve prognozu belirleyen bir biyolojik marker olup olamayacağı ve irisinin MI patofizyolojisindeki rolü daha net ortaya çıkabilecektir.

5. KAYNAKLAR

1. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factor. Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1436-1442.
2. Jamrozik K. Epidemiology of atherosclerotic disease. Crawford MH, DiMarco JP (eds). Cardiology. 1st Ed, England: Mosby International Ltd, 2003.
3. Kültürsay H. Koroner Kalp Hastalığı Primer ve Sekonder Korunma. Argos İletişim Hizmetleri Reklamcılık ve Ticaret Anonim Şirketi, 2001: 101-190.
4. Graystone JT, Kuo CC, Wang SP. Ane chlamydia psittaci strein. TWAR, İsolated in acute respiratory tract infection. NEJM 1986; 315: 161-168.
5. Libby P. Current concepts of the pathogenesis of the acute coronary syndromes. Circulation 2001; 104: 365-372.
6. Davies MJ. The pathophysiology of acute coronary syndromes. Heart 2000; 83: 361-366.
7. Thygesen K, Alpert JS, White HD. Universal definition of myocardial infarction. Eur Heart J 2007; 28: 2525-2538.
8. Libby P, Theroux P. Pathophysiology of coronary artery disease. Circulation 2005; 111: 3481-3488.
9. Hasche ET, Fernandes C, Freedman SB, Jeremy RW. Relation between ischemia time, infarct size, and left ventricular function in humans. Circulation 1995; 92: 710-719.
10. Reimer KA, Lowe JE, Rasmussen MM, Jennings RB. The wavefront phenomenon of ischemic cell death. 1. Myocardial infarct size vs duration of coronary occlusion in dogs. Circulation 1977; 56: 786-794.
11. Rourke RA, Dell'Italia LJ. Diagnosis and management of right ventricular myocardial infarction. Curr Probl Cardiol 2004; 29: 6-47.

12. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC, et al. A PGC1- α -dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. *Nature* 2012; 481: 463–468.
13. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene? *Nature* 2012; 488: 9-10.
14. Vannini V, Dianzani U, Rosa ED. *Nomina Anatomica*. Feridun Vural (ed), *Anatomi Atlası*. İstanbul: Birol Yayın AŞ, 2001: 93-103.
15. Guyton AC, Hall JE. *Medical Textbook Of Physiology*. Tıbbi Fizyoloji. Çavusoglu H (ed). 10. Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001; 96-916.
16. Kukreja RC, Kontos HA, Hess ML, Ellis EF. PGH synthase and lipoxygenase generate superoxide in the presence of NADH or NADPH. *Circ Res* 1986; 59: 612-9.
17. Van Der Vusse GJ, Bilsen MV, Reneman RS. Ischemia and reperfusion induced alterations in membrane phospholipids. An overview Das DK (ed). *Cellular, Biochemical and Molecular Aspects of Reperfusion Injury*. Ann NY Acad Sci 1994; 723: 1-14.
18. Smith C, Marks AD, Lieberman M. Marks' *Temel Tıbbi Biyokimyası*. İnal ME, Atik U, Aksoy N, Haşimi A (eds). 2. Baskı, İstanbul: Güneş Tıp Kiyabevleri, 2007: 862-879.
19. Bakan E (ed). *Klinik Biyokimya Laboratuar El Kitabı*. 1. Baskı. Erzurum: Aktif Yayınevi, 2001: 26-41.
20. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502–1513.

21. Boersma E, Mercado N, Poldermans D, Gardien M, Vos J, Simoons ML. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2003; 361: 847-858.
22. Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001; 134: 224-238.
23. Hermens WT, Willems GM, Nijssen KM, Simoons ML. Effect of thrombolytic treatment delay on myocardial infarct size. *Lancet* 1992; 340: 1297.
24. Libby PM, Bonow RO, Mann DL. FACC, Douglas P. Zipes, MD (ed). Braunwald's Heart Disease. 8 ed. Elsevier, 2008: 1209.
25. Türk Kardiyol Dern Arş - Arch Turk Soc Cardiol 2013;41(5):373-378 doi: 10.5543/tkda.2013.15853
26. WHO Fact sheet N8310, updated June 2011, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs310/en/index.html>
27. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. *EurHeart J* 2010; 31: 943-957.
28. Elliott M. Antman, Braunwald E. ST-Elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features: Braunwald, Zipes, Libby (ed). 7th Edition Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2005: 1141-63
29. Rauch U, Osende JI, Fuster V, Badimon JJ, Fayad Z, Chesebro JH. Thrombus formation on atherosclerotic plaques: pathogenesis and clinical consequences. *Ann Intern Med* 2001; 134: 224-238
30. ST-segment Yükselmeli Akut Miyokart Enfarktüsü ile Başvuran Hastaların Tedavisine İlişkin ESC Kılavuzu-Türk Kardiyol Dern Arş 2013; 3: 5-10.

31. Berkov R Kalp damar hastalıkları. (Çeviri: M.Tuzcu). The Merck Manual Tanı/Tedavi El Kitabı. 16. Baskı. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevi; 1995: 3655-3694.
32. Davies MJ Koroner ateroskleroz patolojisi. Fuster V, Alexander RW, O'Rourke RA (Eds). (Çeviri: Y.Güneş). Hurst's The Heart. 10. Baskı. İstanbul: AND Danışmanlık Yayıncılık Ltd Şti, 2002: 1095-1108.
33. Hansson GK, Nilsson J Aterosklerozun patogenezi. CrawfordMH, DiMarco JP (Eds). (Çeviri: T.Ülker). Kardiyoloji'de. İstanbul: 1. Baskı. AND Danışmanlık Yayıncılık Ltd Şti, 2003:1-12.
34. Guyton AC (ed). Tıbbi Fizyoloji. (Çeviri: N.Gökhan, H.Çavuşoğlu). İstanbul: 7. Baskı, Nobel Tıp Kitabevi, 1986:423-30
35. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST- elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee to Revise the 1999 Guidelines for the Management of Patients with Acute Myocardial Infarction). Circulation 2004; 110: 282-292.
36. Kloner RA, Bolli R, Marban E, Reinlib L, Braunwald E. Medical and cellular implications of stunning, hibernation, and preconditioning: An NHLBI workshop. Circulation 1998; 97: 1848-1867.
37. Bolli R, Marban E. Molecular and cellular mechanisms of myocardial stunning. Physiol Rev 1999; 79: 609-634.
38. Phibbs B, Marcus F, Marriott HJ, Moss A, Spodick DH.. Spodick qwaveversus non-q Wave myocardial infarction: a meaningless distinction. J Am Coll Cardiol 1999; 33; 576-582
39. 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.

40. Onat A, Uysal Ö, Sansoy V. Ölümleeri ve koroner kalp hastalığını öngörmede toplumumuzda ailenin ekonomik durumunun rolü. Türk Kardiyol Dern Arş 2001; 29: 735-740.
41. Onat A (ed). Yüzyıl Dönümünde Türk Erişkinlerinde Koroner Risk Haritası ve Koroner Kalp Hastalığı. İstanbul: Argos İletişim Hizmetleri Ticaret AŞ, 2001.
42. Bounhoure JP, Carrie D, Puel J. Coronary syndromes in the elderly. Bull Acad Natl Med 2006; 190: 807-816.
43. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. Circulation 2007; 115: 1481-1501.
44. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Circulation 2008; 117: 125-146
45. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection. Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. Circulation 2002; 106: 3143-3421.
46. Feeman WE. The role of cigarette smoking in atherosclerotic disease: an epidemiologic analysis. J Cardiovasc Risk 1999; 6: 333-336.
47. Chelland CS, Moffatt RJ, Stamford BA. Smoking and smoking cessation--the relationship between cardiovascular disease and lipoprotein metabolism: a review. Atherosclerosis 2008; 201: 225-235.
48. Engलगau MM, Geiss LS, Saaddine JB, Boyle JP, Benjamin SM, Gregg EW, et al. The evolving diabetes burden in the United States. Ann Intern Med 2004; 140: 945-950.

49. Rosenzweig JL, Ferrannini E, Grundy SM, Haffner SM, Heine RJ, Horton ES, et al. Primary prevention of cardiovascular disease and type 2 diabetes in patients at metabolic risk: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 3671-3689.
50. Chobanian AV¹, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
51. Lichtenstein AH, Appel LJ, Brands M, Carnethon M, Daniels S, Franch HA, et al. Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation* 2006; 114: 82-96.
52. Yusuf S¹, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiologic transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation* 2001; 104: 2746-2753.
53. Weaver WD¹, Litwin PE, Martin JS, Kudenchuk PJ, Maynard C, Eisenberg MS, et al. Effect of age on use of thrombolytic therapy and mortality in acute myocardial infarction. The MITI Project Group. *J Am Coll Cardiol* 1991; 18: 657-662.
54. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram. 10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97: 437-442.
55. Van de Werf F, Bax J, Betriu A, Blomstrom-Lundqvist C, Crea F, Falk V, et al. Management of acute myocardial infarction in patients presenting with persistent ST-segment elevation: the Task Force on the Management of ST-Segment Elevation Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2008; 29: 2909-2945.

56. Gök H. Akut Miyokard İnfarktüsü. Klinik Kardioloji. İkinci Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitapevleri, 2002: 273-321.
57. Yan AT, Yan RT, Kennelly BM, Anderson FA, Budaj A, Lopez-Sendon J, et al. Relationship of ST elevation in Lead aVR with angiographic findings and outcome in non-ST elevation acute coronary syndromes. *Am Heart J* 2007; 154: 71-78.
58. Newby LK, Christenson RH (eds). Acute Coronary Syndromes. The role of the troponins and other markers of myocardial necrosis in risk stratification. 2. Ed. New York: Marcel Dekker 2001: 329-332.
59. Perry SV. The regulation of contractile activity in muscle. *Biochem Soc Trans* 1979; 7: 593-617.
60. Martin GS, Becker BN, Schulman G. Cardiac troponin-I accurately predicts myocardial injury in renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13: 1709.
61. Smith SC, Ladenson JH, Mason JW, Jaffe AS. Elevations of cardiac troponin I associated with myocarditis. Experimental and clinical correlates. *Circulation* 1997; 95: 163-168.
62. Giannitsis E, Muller-Bardorff M, Kurowski V, Weidtmann B, Wiegand U, Kampmann M, Katus HA. Independent prognostic value of cardiac troponin T in patients with confirmed pulmonary embolism. *Circulation* 2000; 102: 211-217.
63. Ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. *Clin Chem* 2000: 650-657.
64. Mair J. Tissue release of cardiac markers: from physiology to clinical applications. *Clin Chem Lab Med* 1999; 37: 1077-1084

65. Jaffe AS, Davidenko J Akut miyokard iskemisi ve enfarktüsün tanısı. Crawford MH, DiMarco JP (Eds). Kardiyoloji'de. (Çev: T.Ülker, s.1-19.) 1. Baskı. 1. Cilt. İstanbul: AND Danışmanlık Yayıncılık Ltd Şti, 2003.
66. Hackett D, Davies G, Chierchia S, Maseri A. Intermittent coronary occlusion in acute myocardial infarction. Value of combined thrombolytic and vasodilator therapy. N Engl J Med 1987; 317: 1055-1059.
67. Schomig A, Mehilli J, Antoniucci D, Ndrepepa G, Markwardt C, Di Pede F, et al. Mechanical reperfusion in patients with acute myocardial infarction presenting more than 12 hours from symptom onset: a randomized controlled trial. JAMA 2005; 293: 2865-2872.
68. Ndrepepa G, Kastrati A, Mehilli J, Antoniucci D, Schomig A. Mechanical reperfusion and long-term mortality in patients with acute myocardial infarction presenting 12 to 48 hours from onset of symptoms. JAMA 2009; 301: 487-488.
69. Widimsky P, Bilkova D, Penicka M, Novak M, Lanikova M, Porizka V, et al. Long-term outcomes of patients with acute myocardial infarction presenting to hospitals without catheterization laboratory and randomized to immediate thrombolysis or interhospital transport for primary percutaneous coronary intervention. Five years' follow-up of the PRAGUE-2 Trial. Eur Heart J 2007; 28: 679-684.
70. Widimsky P, Holmes DR. How to treat patients with ST-elevation acute myocardial infarction and multi-vessel disease? Eur Heart J 2011; 32: 396-403.
71. Cavender MA, Milford-Beland S, Roe MT, Peterson ED, Weintraub WS, Rao SV. Prevalence, predictors, and in-hospital outcomes of non-infarct artery intervention during primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction (from the National Cardiovascular Data Registry). Am J Cardiol 2009; 104: 507-513.

72. Kastrati A, Dibra A, Spaulding C, Laarman GJ, Menichelli M, Valgimigli M, et al. Meta-analysis of randomized trials on drug-eluting stents vs. baremetal stents in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2007; 28: 2706-2713.
73. Svilaas T, Vlaar PJ, van der Horst IC, Diercks GF, de Smet BJ, van den Heuvel AF, et al. ThromBus aspiration during primary percutaneous coronary intervention. *N Engl J Med* 2008; 358: 557-567.
74. Vlaar PJ, Svilaas T, van der Horst IC, Diercks GF, Fokkema ML, de Smet J, et al. Cardiac death and reinfarction after 1 year in the ThromBus Aspiration during Percutaneous coronary intervention in Acute myocardial infarction Study (TAPAS): a 1-year follow-up study. *Lancet* 2008; 371: 1915-1920.
75. Wiviott SD, Braunwald E, McCabe CH, Montalescot G, Ruzyllo W, Gottlieb S, et al. Prasugrel versus clopidogrel in patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2007; 357: 2001-2015.
76. Wallentin L, Becker RC, Budaj A, Cannon CP, Emanuelsson H, Held C, et al. Ticagrelor versus clopidogrel in Patients with acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 2009; 361: 1045-1057.
77. Fibrinolytic Therapy Trialists' (FTT) Collaborative Group. Indications for fibrinolytic therapy in suspected acute myocardial infarction: collaborative overview of early mortality and major morbidity results from all randomised trials of more than 1000 patients. *Lancet* 1994; 343: 311-322.
78. Boden WE, Gupta V. Reperfusion strategies in acute ST-segment elevation myocardial infarction. *Curr Opin Cardiol* 2008; 23: 613-619.
79. Gershlick AH, Stephens-Lloyd A, Hughes S, Abrams KR, Stevens SE, Uren NG, et al. Rescue angioplasty after failed thrombolytic therapy for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2005; 353: 2758-2768.
80. Baigent C, Blackwell L, Collins R, Emberson J, Godwin J, Peto R, et al. Aspirin in the primary and secondary prevention of vascular disease:

collaborative meta-analysis of individual participant data from randomised trials. *Lancet* 2009; 373: 1849-1860.

81. Mehta SR, Tanguay JF, Eikelboom JW, Jolly SS, Joyner CD, Granger CB, et al. Double-dose versus standard-dose Clopidogrel and high-dose versus low-dose aspirin in individuals undergoing Percutaneous coronary intervention for acute coronary syndromes (CURRENT-OASIS7): a randomised factorial trial. *Lancet* 2010; 376: 1233-1243.
82. Chen ZM, Pan HC, Chen YP, Peto R, Collins R, Jiang LX, et al. Early intravenous then oral metoprolol in 45,852 patients with acute myocardial infarction: randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 1622-1632.
83. Reiner Z, Catapano AL, De Backer G, Graham I, Taskinen MR, Wiklund O, et al. ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: the Task Force for the management of dyslipidaemias of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Atherosclerosis Society (EAS). *Eur Heart J* 2011; 32: 1769-1818.
84. ISIS-4: a randomised factorial trial assessing early oral captopril, oral mononitrate, and intravenous magnesium sulphate in 58,050 patients with suspected acute myocardial infarction. ISIS-4 (Fourth International Study of Infarct Survival) Collaborative Group. *Lancet* 1995; 345: 669-685.
85. Yusuf S, Held P, Furberg C. Update of effects of calcium antagonists in myocardial infarction or angina in light of the second Danish Verapamil Infarction Trial (DAVIT-II) and other recent studies. *Am J Cardiol* 1991; 67: 1295-1297.
86. Vickery J. Mesotherapy with Isoproterenol. Erişim Tarihi: 09.08.2008 Isoproterenol. <http://www.en.wikipedia.org/wiki/Image:isoproterenol.png>

87. Tipnis UR, He GY, Li S, Campbell G, Boor PJ. Attenuation of isoproterenol-mediated myocardial injury in rat by an inhibitor of polyamine synthesis. *Cardiovasc Pathol* 2000; 9: 273-280.
88. Halim NS. Adrenaline. Erişim Tarihi: 09.08.2008
<http://www.nyas.org/ebriefreps/ebrief/000367/images/kobilka1.jpg>)
89. İsooproterenol.
<http://www.chemsoc.org/exemplarchem/entries/2001/mohataren/Files/isoprot.gif>
90. Benjamin IJ, Jalil JE, Tan LB, Co K, Weber KT, Clarc WA. Isoproterenol-induced myocardial fibrosis in relation to myocyte necrosis. *Circ Res* 1989; 65: 657-670.
91. Stelzner TJ, Welsh CH, Berger E, McCullough RG, Morris K, Repine JE, Weil JV. Antiarrhythmic agents diminish thiourea-induced pulmonary vascular protein leak in rats. *J Appl Physiol* 1987; 63: 1877-1883.
92. Bottomley PA, Wu KC, Gerstenblith G, Schulman SP, Steinberg A, Weiss RG. Reduced myocardial creatine kinase flux in human myocardial infarction: an invivo phosphorus magnetic resonance spectroscopy study. *Circulation* 2009; 119: 1918–1924.
93. Bhagat B, Sullivan JM, Fischer VW, Nadel EM, Dhalla NS. cAMP activity and isoproterenol-induced myocardial injury in rats. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1976; 12: 465-470.
94. Fleckenstein A, Janke J, Doring HJ, Leder O. Myocardial fiber necrosis due to intracellular Ca overload-a new principle in cardiac pathophysiology. *Recent Adv Stud Cardiac Struct Metab* 1974; 4: 563-580.
95. Singal PK, Beamish RE, Dhalla NS. Potential oxidative pathways of catecholamines in the formation of lipid peroxides and genesis of heart disease. *Adv Exp Med Biol* 1983; 161: 391-401.

96. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Celik A, Yilmaz M, et al. Cardiac and Skeletal muscle serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides* 2014; 52: 68–73.
97. Pubmed/Gene
98. Roca-Rivada A1, Castela C, Senin LL, Landrove MO, Baltar J, Belén Crujeiras A, et al. FNDC5/irisin is not only a myokine but also an adipokine. *PLoS One* 2013 1; 8: 60563.
99. Aydin S, Aydin S, Kuloglu T, Yilmaz M, Kalayci M, Sahin I, et al. Alterations of Irisin concentrations in saliva and serum of obese and normal-weight subjects, before and after 45 min of a Turkish bath or running. *Peptides* 2013; 50: 13–18.
100. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 61: 1725-1738.
101. Castillo-Quan JI. Parkin control: regulation of PGC-1 α through PARIS in Parkinson's disease. *Dis Model Mech* 2011; 4: 427-429.
102. Lin J, Wu PH, Tarr PT, Lindenberg KS, St-Pierre J, Zhang CY, et al. Defects in adaptive energy metabolism with CNS-linked hyperactivity in PGC-1 α null mice. *Cell* 2004; 119: 121-35.
103. Dun SL, Lyu RM, Chen YH, Chang JK, Luo JJ, Dun NJ. Irisin-immunoreactivity in neural and non-neural cells of the rodent. *Neuroscience*. 2013; 240: 155-162.
104. Sharma N, Castorena CM, Cartee GD. Greater insulin sensitivity in calorie restricted rats occurs with unaltered circulating levels of several important myokines and cytokines. *Nutr Metab (Lond)*. 2012; 9: 90.

105. Aydin S, Kuloglu T, Aydin S. Copeptin, adropin and irisin concentrations in breastmilk and plasma of healthy women and those with gestational diabetes mellitus. *Peptides* 2013; 47: 66–70.
106. Choi YK, Kim MK, Bae KH, Seo HA, Jeong JY, Lee WK, et al. Serum irisin levels in new-onset type2 diabetes. *Diabetes Res Clin Pract* 2013; 100: 96–101.
107. Højlund K, Boström P. Irisin in obesity and type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2013; 27: 303–304.
108. Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF, Lim SC. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 208-213.
109. Yousefi K, Soraya H, Fathiazad F, Khorrami A, Hamedeyazdan S, Maleki-Dizaji N, et al. Cardioprotective effect of methanolic extract of *Marrubium vulgare* L. On isoproterenol-induced acute myocardial infarction in rats. *Indian J Exp Biol* 2013; 51: 653–60.
110. Raine AE, Seymour AM, Roberts AF, Radda GK, Ledingham JG. Impairment of cardiac function and energetics in experimental renal failure. *J Clin Invest* 1993; 92: 2934–40.
111. Moraes C, Leal VO, Marinho SM, Barroso SG, Rocha GS, Boaventura GT, Mafra D. Resistance exercise training does not affect plasma Irisin levels of hemodialysis patients. *Horm Metab Res* 2013; 45: 900-904.
112. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE, Mantzoros CS. FNDC5 and irisin in humans: I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 61: 1725-1738.
113. Park KH, Zaichenko L, Brinkoetter M, Thakkar B, Sahin-Efe A, Joung KE, et al. Circulating Irisin in relation to insulin resistance and the metabolic syndrome *J Clin Endocrinol Metab* 2013; 98: 4899-4907.

114. Wen MS, Wang CY, Lin SL, Hung KC. Decrease in irisin in patients with chronic kidney disease. PLoS One 2013; 8: 64025.
115. Zhang HJ, Zhang XF, Ma ZM, Pan LL, Chen Z, Han HW, et al. Irisin is inversely associated with intrahepatic triglyceride contents in obese adults. J Hepatol 2013; 59: 557-562.
116. Aydin S. Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin. Peptides 2014; 56: 94-110.
117. Kokkinos PF, Faselis C, Myers J, Panagiotakos D, Doumas M. Interactive effects of fitness and statin treatment on mortality risk in veterans with dyslipidaemia: a cohort study. Lancet 2013; 381: 394-399.
118. Gouni-Berthold I, Berthold HK, Huh JY, Berman R, Spenrath N, Krone W, Mantzoros CS. Effects of lipid-lowering drugs on irisin in human subjects in vivo and in human skeletal muscle cells ex vivo. PLoS One 2013; 8: 72858.
119. Kuloglu T, Aydin S, Eren MN, Yilmaz M, Sahin I, Kalayci M. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. Peptides 2014; 55: 85-91.

6. ÖZGEÇMİŞ

1984 yılında Malatya’ da doğdum. İlk ve orta öğrenimimi Malatya’da; liseyi Diyarbakır Fen Lisesi’nde tamamladım. 2003-2009 yılları arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesinde okudum. 2010 yılında F.Ü. Tıp Fakültesi Kardiyoloji Bölümde uzmanlık eğitimine başladım. Evliyim. Karate ve Satrançta Malatya ikinciliklerim bulunmaktadır.

Bağlama, Gitar, Klarnet, Keman, Mızıka, Blok Flüt, Kaval, Klavye çalabilmekteyim. Halen Fırat Üniversitesi Kardiyoloji Anabilim Dalında, araştırma görevlisi hekim olarak çalışmaktayım.