

TEKİRDAĞ NAMIK KEMAL ÜNİVERSİTESİ

TIP FAKÜLTESİ

ACİL TIP ANABİLİM DALI

Tez Yöneticisi

Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin ŞAHİN

**ST ELEVASYONLU MİYOKARD
ENFARKTÜSÜNDE ADROPİN DÜZEYLERİ**

(Uzmanlık Tezi)

Dr. Rahime Merve YANIKER

TEKİRDAĞ 2020

TEŞEKKÜR

Asistanlığa başladığım ilk günden itibaren bir hocadan her zaman daha fazlası olan beni her zaman daha iyisini yapabilmem için cesaretlendiren Anabilim Dalı başkanımız ve tez danışmanı hocam Dr. Öğr. Üyesi Hüseyin Şahin'e,

Tüm asistanlığım boyunca birlikte geçirdiğimiz her vakitten keyif aldığım ve her dakika yeni bir şeyler öğrendiğim bana asistandan daha ziyade arkadaş kardeş gibi davranan hocalarım Dr.Öğr.Üyesi Mustafa Numan Erdem ve Dr.Öğr. Üyesi Sercan Bıçakçı'ya,

Tez dönemim boyunca desteğini esirgemeyen hocam Dr.Öğr.Üyesi Serhat Örün'e, kısa bir dönem çalışabilesek de üstümde çok emeği olan hocam Dr. Öğr. Üyesi Oğuzhan Bol'a,

Asistanlığa başladığı ilk günden beri sırtımı yasladığım ve bayrağı düşünmeden devrettiğim canım dostum Dr. Günay Nahmadova'ya, gelişleriyle acili şenlendiren ve bizi kocaman bir aile yapan sevgili asistan arkadaşlarım ve kardeşlerim Dr. Batuhan İlbey Başol, Dr. Elif Yeniay, Dr.Mehmet Burak Peköz, Dr. Egemen Keser, Dr.Murat Hatipoğlu, Dr.Mehmet Demir, Dr,Şahin Totan, Dr. Elif Çamcı ve Dr. Merve Yaylagül'e,

Birlikte çalışmaktan her zaman keyif aldığım ve birlikte kendimi daha güçlü ve güvende hissettiğim tüm acil servis hemşire, personel ve sekreter arkadaşlarıma,

Tez sürecim boyunca çalışmama desteklerinden dolayı Kardiyoloji asistanı arkadaşlarım ve acil biyokimya laborantlarına, çevirilerim için her zaman rahatsız ettiğim eski intörnüm yeni meslektaşım Dr. Kerem Yılmaz'a

Eğitimim boyunca karşılaştığım ve bir şekilde hayatlarımızın birbirine değdiği tüm diğer öğretim görevlisi, asistan, hemşire ve personel arkadaşlarıma,

Yıllardır benim eğitimim uğruna yaptıkları tüm fedakarlıkları, bana her zaman güvendikleri ve koşulsuz destekleri için canım babam Salih Görmüş, canım annem Nurten Görmüş'e

Kimi zaman kardeş kimi zaman abi kimi zaman arkadaşım olan birtanecik kardeşim Recep Görmüş'e,

Ve son olarak tüm fedakarlığıyla asistanlığım süresince kahrımı çeken yanımda olmasından büyük güç aldığım canım eşim Serdar Yanıker'e yürekten teşekkür ederim.

Dr. Rahime Merve Yanıker

KISALTMALAR

aa: Aminoasit

ACC: Amerikan Kardiyoloji Koleji

AHA: Amerikan Kalp Derneği

AKS: Akut Koroner Sendrom

AMI: Akut miyokard infarktüsü

AST: Aspartat Transaminaz

BT: Bilgisayarlı Tomografi

CK: Kreatinin kinaz

Cx: Sirkumfleks arter

DM: Diyabetes Mellitus

EKG: Elektrokardiyogram

EKO: Ekokardiyografi

ELİSA: Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

Enho: Enerji Hemostaz Geni

ESC :Avrupa Kardiyoloji Derneği

HDL: Yüksek dansiteli lipoprotein

HFAB: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein

HT: Hipertansiyon

ICD 10: Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10

İMA: İskemi modifiye protein

İv. :İntravenöz

KAH: Koroner arter hastalığı

LAD: Sol ön inen arter

LDH: Laktatdehidrogenaz

LDL: Düşük dansiteli lipoprotein

LMCA: Sol ana koroner arter

MI: Miyokard İnfarktüsü

NSTEMİ: ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü

PCI: Perkütan koroner anjiyografi

RCA: Sağ ana koroner arter

STEMI : ST elevasyonlu miyokard infarktüsü

tPA: Doku plazminojen aktivatörü

USAP: Unstabil anjina pektoris



İÇİNDEKİLER

TEŞEKKÜR.....	ii
KISALTMALAR.....	iii
TABLO DİZİNİ.....	vi
ŞEKİL DİZİNİ.....	vii
1.GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER.....	3
2.1.GÖĞÜS AĞRISI.....	3
2.2.AKUT KORONER SENDROMLAR	7
2.3.KARDİYAK BELİRTEÇLER	25
2.4.ADROPİN.....	30
3.GEREÇ ve YÖNTEM	32
4.BULGULAR.....	35
5.TARTIŞMA ve SONUÇ.....	45
KISITLILIKLAR.....	49
ÖZET.....	50
KAYNAKLAR.....	52

TABLO DİZİNİ

Tablo 1: Akut Göğüs Ağrısının Nedenleri

Tablo 2: Göğüs Ağrısında Ayırıcı Tanılar

Tablo 3: Kanada Kalp Cemiyeti anjina sınıflaması

Tablo 4: Akut koroner Sendrom Risk Faktörleri

Tablo 5: Killip sınıflaması

Tablo 6: EKG bulgularına göre etkilenen segment ve besleyen arter

Tablo 7: Aile Öyküsü

Tablo 8: Hasta grubu başvuru şekli

Tablo 9: Hastaların başvuru şikayeti

Tablo 10: Hasta grubunun ağrı karakteri

Tablo 11: Ağrı süresi

Tablo 12: Hasta vital, ilk laboratuvar ve yaş analizi

Tablo 13: Miyokard infarktüsü tipleri

Tablo 14: Cinsiyete göre miyokard infarktüsü tipleri dağılımı

Tablo 15 : Miyokard infarktüsü tiplerine göre ağrı karakteri dağılımı

Tablo 16: Hastaların PCI sonucu

Tablo 17: Hastaların sonlanım durumu

Tablo 18: Hasta gruplarına göre Troponin (ng/mL) sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 19: Hasta gruplarına göre Adropin (pg/mL) sonuçlarının karşılaştırılması

Tablo 20: Troponin ile Adropin değerleri arasında ilişki (korelasyon) analizi (Sperman korelasyon)

ŞEKİL DİZİNİ

Şekil 1 :Göğüs ağrısı tipleri

Şekil 2 : Akut koroner sendrom triyajı ve tipleri

Şekil 3: Normal koroner arter duvarının görünümü

Şekil 4:Koroner arter anatomisi

Şekil 5: Tip 1 miyokard infarktüsü

Şekil 6: Tip 2 miyokard infarktüsü

Şekil 7: STEMİ reperfüzyon tedavisi planlaması

Şekil 8: Adropin aminoasit dizilimi

Şekil 9 : Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı

Şekil 10 : Hasta grubu başvuru şekli

Şekil 11: Hasta grubunun başvuru şekli

Şekil 12: Cinsiyete göre miyokard infarktüsü tipleri dağılımı

1.GİRİŞ

Göğüs ağrısı acil servise başvuruların en sık ve en kompleks yakınmalarından biridir. Acil servis başvurularının %5'ini oluşturmaktadır. Kardiyovasküler hastalıklar (%10-25) gibi hayatı tehdit edici nedenlere bağlı olabileceği gibi kas iskelet sistemi hastalıkları (%50-70) veya gastrointestinal sistem hastalıkları (%10-20) gibi ayaktan tedavi edilebilecek nedenlere bağlı olabilmektedir [2].

Kardiyovasküler hastalıklar acil başvurularının mortallitesi en yüksek grubudur. Türkiye İstatistik Kurumu aracılığıyla Uluslararası Hastalık Sınıflandırması 10 (ICD10) tanı koduyla yapılan araştırmada erkeklerde %36,2 ve kadınlarda %44,4 olmak üzere birinci ölüm nedenidir [3]. Bu grup içerisinde akut koroner sendromlar (AKS), serebrovasküler hastalıklar ve periferik arter hastalıkları yer almaktadır.

Akut koroner sendrom, koroner damarlardaki aterosklerotik plakların yapısında meydana gelen değişiklikler sonucunda koroner kan akımının ani azalması ve miyokardın iskemisine bağlı oluşan semptom ve klinik bulgular bütünüdür. Unstabil Angina Pectoris (USAP), ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü (NSTEMİ) ve ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsünden meydana gelen 3 tipi mevcuttur. Mortalitesinin yüksek olması ve erken tanı konulduğunda tam iyileşme sağlanabilmesi nedeniyle acil servis hekiminin ayrıntılı hikaye, fizik muayene , laboratuvar ve görüntülemeleriyle hızlı, bütüncül yaklaşımı bu hastalık grubunda ciddi önem kazanmaktadır.

EKG'sinde akut iskemik değişiklikleri olan hastalarda AKS tanısı koymak oldukça kolaydır. Ancak EKG'sinde değişiklik olmayan veya atipik şikayetlerle acil servise başvuran hastalarda tanı koymak için sıklıkla kardiyak belirteçlere ihtiyaç duyulmaktadır. Daha önceleri Aspartat transaminaz (AST), Kreatinin kinaz (CK), CK-MB, Laktatdehidrogenaz (LDH) gibi belirteçler kullanılırken zamanla spesifitelerinin düşük olması nedeniyle terk edilmişlerdir. Günümüzde en güvenilir kardiyak biyobelirteçler olan troponin ve hassas tropoininlerin ise özgüllüğü yüksek olsada geç yükselmesi nedeniyle tekrarlayan ölçümlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu durum hem acil serviste uzun süreli takip ve beraberinde yoğunluk artışına yol açarken hem de geri dönüşümsüz hasarı önlemede zamanın gittikçe daha da önemli olduğu görülen AKS hastalarında tanı ve tedavi gecikmelerine neden olmaktadır.

Tanı ve tedavide oluşan bu gecikmeler bizi yeni , daha hızlı ve daha kullanışlı biyobelirteç arayışına itmiştir. Miyeloperoksidaz, yağ asidi bağlayıcı protein (HFAB), iskemi

modifiye edici albumin (İMA) ve copeptin üzerinde çalışılan biyobelirteçlerden bazılarıdır. Henüz AKS tanısını tek başına koyan bir biyobelirteç mevcut değildir.

Bizim bu çalışmada amacımız EKG ile AKS tanısını kesinleştirebildiğimiz STEMI hastalarında adropin isimli biyobelirteçi çalışıp AKS tanısında hassas troponine üstünlüğü olup olmadığını tespit edip tanıdaki yerini saptamaktır. Çalışma grubunu oluştururken biyobelirteçin diğer ek patolojilerden etkilenmesini en aza indirmek ve daha doğru sonuca ulaşabilmek için bazı ek hastalıkları olan kişilerin çalışma dışı bırakılmasına karar verilmiştir.



2. GENEL BİLGİLER

2.1.GÖĞÜS AĞRISI

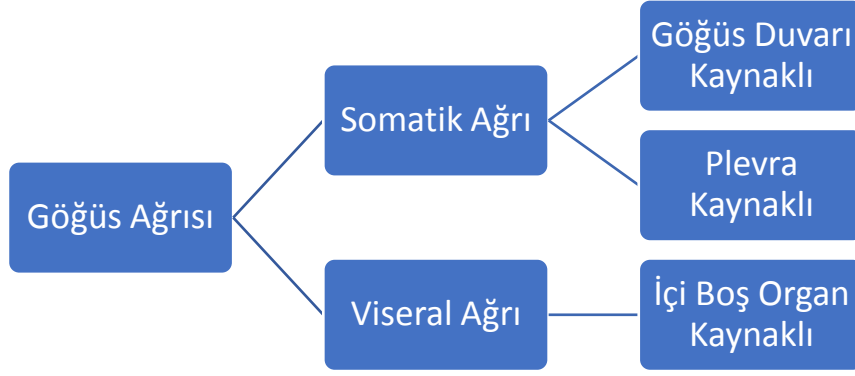
Göğüs ağrısı toraks ön duvarında üstte ksifoid, altta substernal çentik, yanlarda midaksiller hat arasında kalan son 24 saat içinde başlayan ve 2 dk.'dan uzun süren, kişinin aktivitelerini sınırlayan viseral tarzda ağrıları kapsamaktadır. Baskı, ağırlık,sancı gibi terimlerle ifade edilebilir.

Travma dışı acil servis başvurularının en sık ikinci nedenidir. Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların tanılarında %80 hayatı tehdit etmeyen, ayaktan tedavi edilebilir sebeplere rastlanırken %15-20'sinde AKS ve %1 veya daha azında pulmoner emboli, aort diseksiyonu gibi mortalitesi yüksek hastalıklar saptanmıştır [4]. Acil servisten taburcu edilen %5 kadar göğüs ağrılı hasta aslında AKS olmalarına rağmen yanlış tanılarla taburcu edilmektedir. Buna bağlı olarak yine göğüs ağrısı acil servis hekiminin en büyük dava nedenlerinden biridir. Bu nedenle acil servis hekimi bu hasta grubunda ayrıntılı hikaye, fizik muayene , laboratuvar ve görüntülemeleri birlikte değerlendirerek ayırıcı tanıyı yapmalı, hızlı ve doğru teşhis koyabilmelidir.

2.1.1.Göğüs Ağrısının Fizyopatolojisi

Ağrı duyusu taşıyan afferent liflerin özelliklerine göre somatik ve viseral ağrılar olarak ikiye ayrılır (Şekil 1)(Tablo 1). Somatik ağrılar; belli bölgeden kaynaklanan ağrı lifleri spinal korda aynı seviyeden girdiği için iyi lokalize edilebilen ve kolay tanımlanan ağrılardır. Pariyetal plevra ve dermisi innerve ederler.

Viseral tipte ağrılar ise iç organlardan kaynaklanan, lifleri spinal korda farklı seviyelerden girdiği için farklı dermatomlarla ifade edilen, buna bağlı olarak farklı bölgelere yansiyabilen, sınırları net tarif edilemeyen rahatsızlık, baskı, ağırlık hissi tarzındaki ağrılardır. Bu yüzden göğüs ağrısı değerlendirilirken çene, epigastrik bölge, sırt ve kol ağrıları da göğüs ağrısı tanımı içinde yer almakta ve bu bölge ağrılarına da göğüs ağrısına yaklaşılr gibi yaklaşmaktadır. Ayrıca viseral ağrı liflerine sempatik lifler de eşlik ettiği için göğüs ağrılı hastalarda bulantı, terleme çarpıntı gibi şikayetler de ilave olarak gözüküebilmektedir. Yaş , cinsiyet, psikolojik durum, ek hastalıklar ve ilaç-alkol kullanımı hastanın ağrının tanınmasını ve tarif edilmesini etkileyebilmektedir.



Şekil 1 :Göğüs ağrısı tipleri

Tablo 1: Akut Göğüs Ağrısının Nedenleri[2]

Göğüs Duvarı Kaynaklı Ağrı	Plevra Kaynaklı Ağrı	Viseral Ağrı
<ul style="list-style-type: none"> • Kostokondral Sendrom • Kostokondrit • Prekordiyal Ağrı Sendromu • Kayan Kaburga • Radiküler Sendromlar • Fibromiyalji 	<ul style="list-style-type: none"> • Pulmoner Emboli • Pnömoni • Spontan Pnömotoraks • Perikardit • Plörozi 	<ul style="list-style-type: none"> • Stabil Angina • USAP • Akut Miyokard İnfarktüsü • Aort Diseksiyonu • Perikardit • Özefageal Reflü • Özefagus Rüptürü • Mitral Kapak Prolapsusu

2.1.2.Acil Serviste Göğüs Ağrılı Hastaya Yaklaşım

Göğüs ağrılı bir hastaya yaklaşımda acil serviste amaç en sık görülen ciddi, mortalitesi ve morbiditesi yüksek hastalıkları erken tanıyıp bir an önce tedaviye başlamak; mortalite ve komplikasyonları azaltmaktır. Bu hastalara triyajda öncelik sağlanmalı, başvuru sonrası ilk yaklaşımda hayatı tehdit eden dolaşım ve solunum problemleri değerlendirilmeli, vitalleri bakılmalı, göğüs ağrısının karakteri ile ilgili kısa bir anamnez alınmalı ve 10 dk içerisinde EKG'si çekilmiş olmalıdır.

Hasta stabilize edildikten sonra hayati tehdit eden göğüs ağrısı nedenleri olan AKS, pulmoner emboli, aort diseksiyonu, kardiyak tamponat, pnömotoraks, özefagus ve peptik ülser

perforasyonlarını dışlamaya yönelik ayrıntılı anamnez, fizik muayene ve ileri tetkiklere geçilmelidir. Hasta değerlendirilirken EKG, fizik muayene ve anamnez birlikte değerlendirilmelidir. Anamnez, fizik muayene ve risk skorlaması yapılan hastalarda viseral tipte ağrısı olan hastalar, vital unstabilse veya orta-yüksek risk sınıfında ise mutlaka monitörize ve göz önünde takip edilmelidir. Düşük riskli hastalar ise ayaktan takip edilebilir [5].

Akut koroner sendromlarda miyokard nekrozunu azaltmak, kalp yetmezliğinden ve istenmeyen major etkilerinden (aritmler, kalp yetmezliği, papiller kas rüptürü vs.) korunmak için olabildiğince hızlı tanı konulmalı ve reperfüzyon tedavilerine geçilmelidir. Klinik olarak göğüs ağrısıyla başvuran hastanın tanı ve tedavisinde ilk 1 saat altın saat olarak kabul edilmektedir.

Acil serviste yüksek riskli ve mortal tanılar dışlandıktan sonra ileri tetkik ve tedavi için hasta ilgili servise yönlendirilip acil servisten taburcu edilir. Taburculuk yapılırken şu da unutulmamalıdır ki acil servisten taburculuğu yapılan göğüs ağrılı hastaların %5'i yanlış tanı ile taburcu edilmekte ve bu hastalarda mortalite oldukça yüksek seyretmektedir.

2.1.2.1. Anamnez

Göğüs ağrısında birçok laboratuvar ve görüntüleme yöntemi olmasına rağmen spesifik olmadıkları için hastanın tanısında ve yatışında en değerli yöntem hikayedir. Göğüs ağrısının karakteri, lokalizasyonu, süresi, arttıran-azaltan faktörler, eşlik eden semptomlar ve risk faktörleri sorgulanmalıdır.

Göğüs ve epigastriumda baskı, yanma tarzındaki boyna ve kola yayılan ağrılar AKS düşündürürler. Soğuk, yemek yemek, efor anjinal ağrıyı artırırken istirahat ve nitratlar ise azaltmaktadır. Bulantı, kusma, epigastrik ağrı gibi gastrointestinal semptomlar özellikle inferior MI'lara eşlik etmektedir. Pozisyonel ve palpasyonla değişen batıcı ve bıçak saplanır karakterdeki ağrılar bizi iskelet sisteminden kaynaklı patolojilere yönlendirip AKS tanısından uzaklaştırsada tamamen dışlayamaz.

Göğüs ön duvarında hissedilen ve sırta vuran yırtıcı karakterdeki şiddetli ağrılar bize aort diseksiyonunu, şiddetli kusma sonucu gelişen ağrılar ösefagus rüptürünü, öne eğilmekle azalan sırt üstü yatınca artan ağrılar perikarditi, hemoptizi ve nefes darlığının eşlik ettiği ağrılar ise bize pulmoner emboliyi işaret etmektedir.

2.1.2.2.Fizik Muayene

Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalarda çoğu zaman belirgin bir fizik muayene bulgusu yoktur. Bazı hastalar soluk, terli ve anksiyözdür. Çoğunlukla normotansiftirler fakat anksiyete, ölüm korkusu ve artan sempatik tonus nedeniyle bazen hipertansif olabilirler. Yine akciğer ödemi durumunda hasta hipertansiftir. Aksine kardiyojenik şok ve inferior MI'da parasempatik uyarı sonrası hipotansiyon ve bradikardi görülebilmektedir. Tüm hastalardan çift kol tansiyon ölçmek diseksiyonu dışlamak için önemlidir.

Hastalarda bradikardiden taşikardiye kadar değişik ritimler görülebilir. Ventriküler ekstra vurular sık görülmektedir. AKS'lara bağlı en sık ölüm nedeni ventriküler aritmilerdir. Bu yüzden AKS tanısı konulan ya da yüksek riskli hastalar defibrilatör ile takip edilmelidir.

Kardiyak oskültasyonda S3 ek ses duyulabilmektedir. Yeni başlayan üfürümler papiller kas rüptürü veya interventriküler septum rüptürünü işaret etmektedir. Kardiyak oskültasyon sırasında frotman duyulması perikardit ve kalp seslerinin derinden gelmesi de kardiyak tamponad açısından yönlendirici olmaktadır.

Akciğer oskültasyonunda bazallerde bilateral rallerin olması bizi kalp yetmezliği ve akciğer ödemine yönlendirmektedir. Dinlemekle tek taraflı akciğer seslerinin azaldığı durumda ise aklımıza pnömotoraks gelmektedir.

Fizik muayenesinde ve vitallerinde anormallik saptanan hastalar kötüye gidiş açısından mutlaka monitörize takip edilmeli ve gözlem altında tutulmalıdır.

2.1.2.3.Ayırıcı Tanı

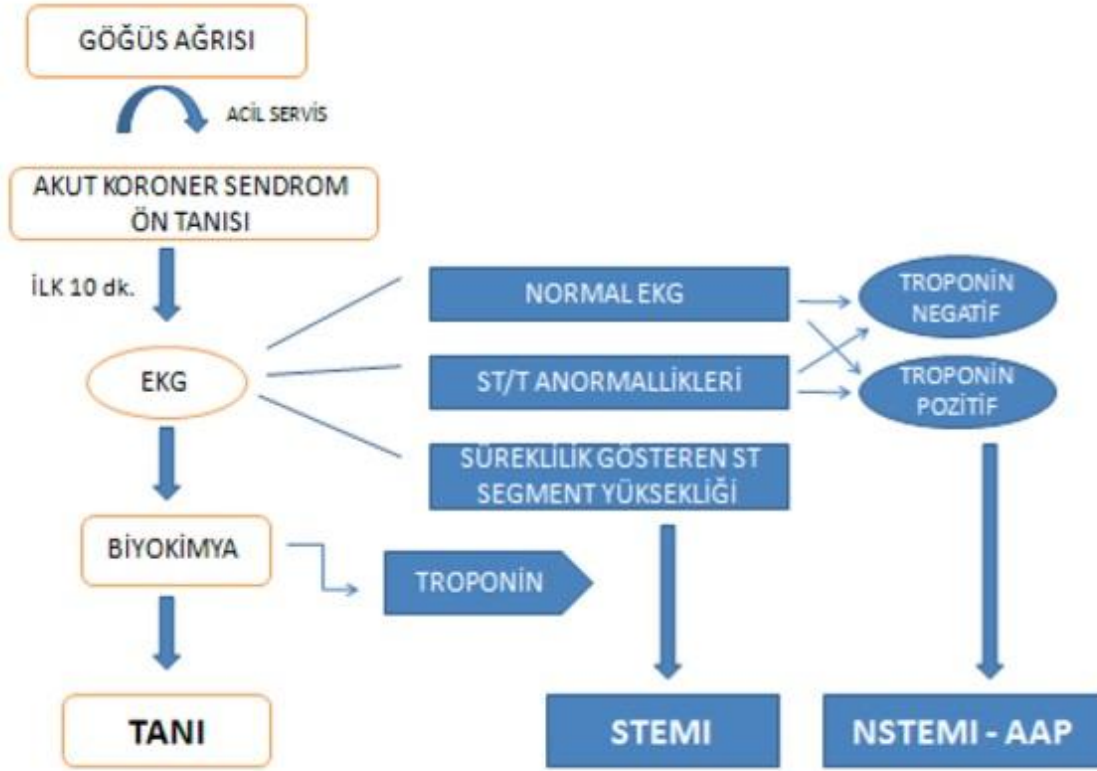
Göğüs ağrısında fizik bakı ve laboratuvar testleri çoğunlukla spesifik olmadığından ayırıcı tanıda en değerli yöntem hikayedir. Ağrının öyküsü tanıda yardımcı olmuyorsa aynı anda iki farklı etyoloji söz konusu olabilir.Örneğin efor anjinası ile gelen ama göğüs duvarına bası ile de ağrısı olan hastada hem miyokard infarktüsü(MI) hem de miyalji bir arada olabilir. Daha önce de belirtildiği gibi göğüs ağrısına çoğunlukla ayaktan tedavi edilebilecek birçok hastalık neden olabilsede ayırıcı tanıda amaç hayati tehdit eden nedenleri hızlı ve doğru tanıyıp bir an önce tedaviye başlamaktır. Aşağıdaki tabloda (Tablo 2) göğüs ağrısına sebep olan bazı hastalıklar yer almaktadır.

Tablo 2:Göğüs Ağrısında Ayırıcı Tanılar

Kardiyak	Vasküler	Pulmoner	Gastrointestinal	Muskuloskeletal
Miyokardit	Aort Diseksiyonu	Pulmoner Emboli	Gastroösofageal Reflü	Kostakondrit
Perikardit	Pulmoner Emboli	Pnömotoraks	Diffüz Özefageal Spazm	Miyalji
Kardiyomiyopati	Anevrizma	Pnömoni	Özefajit	Herpes Zoster
Travmalar		Plörit	Peptik ülser	Kot Fraktürü
Kapak Patolojileri			Pankreatit	Fibromiyalji

2.2.AKUT KORONER SENDROMLAR

Akut koroner sendrom koroner damarların iç yüzeyinde bulunan aterotrombotik plakda görülen ani değişiklikler sonucu miyokard kanlanmasında bozulma ve buna bağlı semptom ve klinik bulgular bütünüdür. Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda hastanın EKG ve kardiyak belirteçlere göre AKS sınıflandırması yapılmaktadır. EKG’inde ST segmentinde yükselmesi olan hastalar STEMİ, ST segmentinde yükselmesi olmayıp troponin yüksekliği olan hastalar NSTEMİ ve troponini ve EKG’si normal olan ama ısrarcı iskemik ağrısı olanlar ise USAP olarak adlandırılmaktadır (Şekil 2)



Şekil 2 : Akut koroner sendrom triyajı ve tipleri[6]

Tipik iskemik ağrı genellikle retrosternal, sol ön göğüs veya epigastrik bölgede görülen, ezici, sıkışma veya basınç şeklinde olup boyuna ve sol kola yayılan karakterdedir. Kanada Kalp Cemiyeti'ne göre dörde ayrılmaktadır (Tablo 3) Hasta genelde huzursuz, ajite ve terlidir. Sabah 06:00-12:00 arasında katekolamin ve kortizol seviyesindeki artışa bağlı olarak daha sık görülmektedir.

Tablo 3: Kanada Kalp Cemiyeti anjina sınıflaması

Kanada Kalp Cemiyeti Anjina Sınıflaması	
Sınıf 1	Sadece yorucu aktivitelerde anjina var günlük fiziksel aktiviteler sırasında yok
Sınıf 2	Günlük fiziksel aktivitelerde hafif kısıtlama (hızlı merdiven çıkma, soğukta, yemek sonrası aktivilerde)
Sınıf 3	Günlük aktiviteler belirgin kısıtlanmış (2 kat merdiven çıkamama)
Sınıf 4	Herhangi bir aktivite sırasında veya istirahatte anjina

Hastaların yalnızca 1/3'ü tipik ağrıyla başvuruda bulunmaktadır. Yaşlı, diyabetik, psikotik ve kadın hastalarda atipik başvurular sıktır. Yapılan çalışmalarda hastaların %20'si hazımsızlık ve yanma, %20'si keskin ve batıcı ağrı ve %6'sı da plöretik ağrıyla başvurmaktadır [7], yine %30 hasta sessiz MI geçirmektedir [8]. Özellikle yaşlılarda açıklanamayan ve yeni ortaya çıkan efor dispnesi anjina eşdeğeri kabul edilmektedir. Sebepsiz alt çene, omuz, kol ağrılarında ve ısrarcı hıçkırıklarda da ayırıcı tanıda AKS'lar düşünülmelidir.

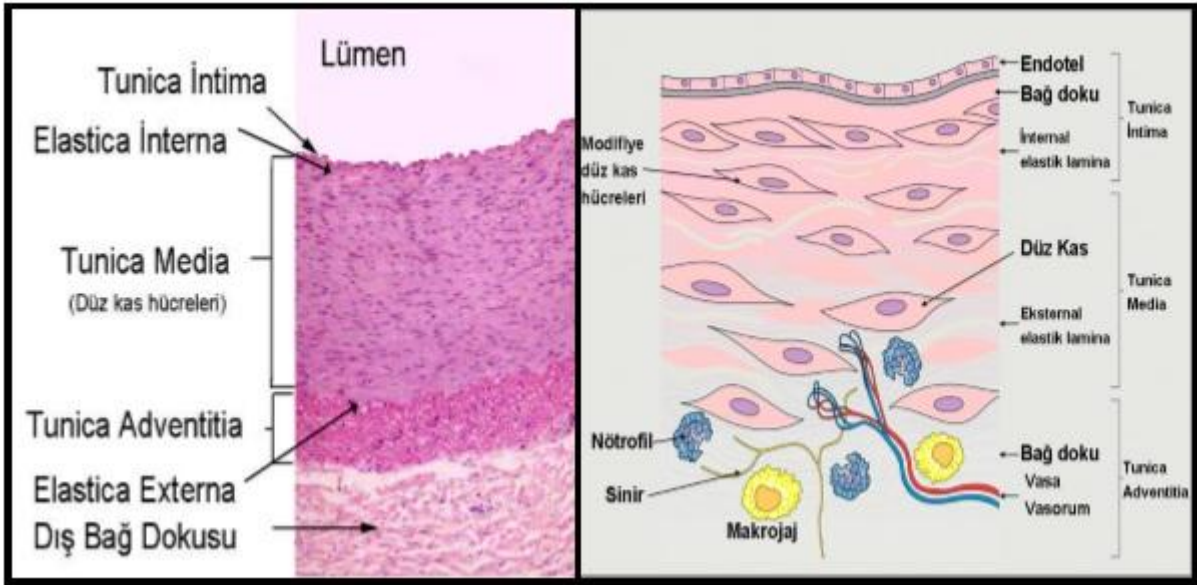
Acil servislerden hastaneye yatış oranlarına bakıldığı zaman göğüs ağrısı en üst sıralarda yer almaktadır. AKS'lar göğüs ağrısı ile acil servise başvuruların %15'ini, koroner yoğun bakım ünitesine yatışların ise %30-50'sini oluşturmaktadırlar. Bunların ise üçte biri STEMi'lerdir [9]. Hastane başvurularının, yatışlarının ve mortalite morbidite oranlarının bu kadar yüksek olması AKS'yi en önemli sağlık sorunlarından biri haline getirmiştir.

Yapılan çalışmalar bize AKS kaynaklı ölümlerde 1990'dan 2020 yılına kadar yaklaşık %10'luk bir artış olduğunu göstermektedir. 2030 yılında tüm dünyada birinci ölüm nedeni olacağı ve Amerika'da her 42 saniyede 1 kişinin miyokard iskemik göğüs ağrısı ile acil servislere başvuracağı öngörülmektedir [10]. Türkiye'ye baktığımızda Türkiye İstatistik Kurumu'nun 2018 verilerine göre %38,4 ile kardiyovasküler hastalıklar en üst sırada yer almaktadır. Ölüm oranları Avrupa verilerinden daha yüksek seyretmektedir.

AKS'ye bağlı ölümlerin çoğu semptomlar başladıktan sonraki ilk saatlerde ve disritmi kaynaklıdır. Bu yüzden acil servis hekimi AKS düşündüğü bir hastayı hikaye, fiziki muayenesi ve EKG'siyle hızlı değerlendirip bir an önce tanısını koymaya çalışmalıdır. Bu süreçte yüksek riskli görülen hastalar mümkünse koroner yoğun bakımlarda ,orta riskli hastalar acil servislerde monitörize ve mümkünse defibrilatör ile takip edilmelidir. AKS tanısı konulan hastalar ise reperfüzyon tedavisi için mümkün olan en kısa sürede uygun merkeze yönlendirilmelidir.

2.2.1. Koroner Arter Yapısı Ve Anatomisi

Akut koroner sendromların hangi bölgeyi etkilediğini ve hangi komplikasyonlarla karşılaşılacağını öngörmek için koroner arter yapısını ve anatomisini bilmek gerekmektedir. Koroner arterler intima, media ve adventisya olmak üzere 3 tabakadan oluşurlar(Şekil 3).



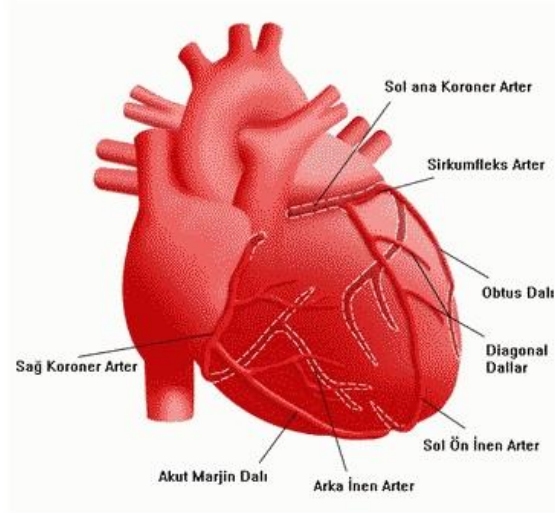
Şekil 3: Normal koroner arter duvarının görünümü

İntima tabakası kanla direk temas eden endotel tabakası ve tip 4 kollajen, fibronektin ve laminin gibi moleküller içeren ekstrasellüler matriksten oluşmaktadır. Endotel, damar iç yüzünü çepeçevre saran tek katlı hücrelerden oluşur. Damar geçirgenliğini sağlama, trombozu önleme ve büyüme faktörü salgılama gibi görevleri vardır. Media tabakası damar düz kas hücrelerinden oluşur ve damar tonusunu ayarlayarak kan akımını düzenlemektedir. Adventisya tabakası ise damarın en dış yüzeyidir. Yoğun bir yapıya sahiptir ve intima tabakasını besleyen vaso vasorumları içermektedir.

Sol ve sağ olmak üzere 2 ana koroner arter vardır (Şekil 4). Sol ana koroner arter(LMCA), çıkan aorta kökündeki sinüsten çıkmaktadır. Sol atriyoventriküler oluktan ilerleyerek sol sirkumfleks (Cx) ve sol ön inen dal(LAD) olarak ikiye ayrılmaktadır. LAD kalbin ön yüzü boyunca ilerleyerek sağ ana koroner arterin (RCA) arka dalları ile anastomoz yapmaktadır. Kalbin ön yüzünü ve septumu beslemektedir. Cx atriyoventriküler oluktan devam ederek RCA ile anastomoz yapar ,kalbin ön yüzünün bir kısmını ve lateralini beslemektedir [2].

Sağ ana koroner, aort kökündeki sağ sinüsten çıkarak sağ atriyoventrikül oluktan ilerler ve marjinal dalını verdikten sonra sağ posterior inen arter olarak sonlanır. Kalbin sağ tarafının ve sol ventrikülün inferiorunun kanlamasını sağlamaktadır [2].

Kalbin atriyoventriküler iletim sistemi yüksek oranda RCA tarafından beslense de LAD'den köken alan dallardan da beslenmektedir [2].



Şekil 4: Koroner arter anatomisi

2.2.2. Patofizyoloji

Bir veya daha fazla koroner arter daralmasına neden olan ateroskleroz AKS'nin temel nedenidir. Çocukluk çağından başlayarak yavaşça ve sessizce gelişir. Koroner arter lümeninin %60'den fazla daraldığı durumlarda miyokard kan ihtiyacı karşılanamayacak kadar yetersiz hale gelir ve stabil anjina pectoris meydana gelir.

Aterosklerotik plaklar fibröz ve fibrolipid olarak ikiye ayrılmaktadır. Fibröz plaklar stabil plaklardır. Miyokard ihtiyacının arttığı vasospazm, anemi, taşikardi, efor durumlarında semptom gösterirler. Fibrolipid plaklar ise lipid içerikli, akut reaksiyonların meydana geldiği unstabil plaklardır. Kronik plak zemininde akut reaksiyonların gelişmesiyle AKS meydana gelmektedir. Aterosklerotik plakta meydana gelen değişiklikler yarıлма, plak içine kanama, plak rüptürü ve embolizasyondur. Bu değişiklikler endotel disfonksiyonuna yol açarak trombüs oluşumunu başlatmaktadır.

Koroner arterin trombüsle tıkanma oranına, trombüs içeriğine ve tıkanıklık süresine göre USAP' dan STEMI'ye kadar değişik klinik görülmektedir. Fibrin içeriği yüksek olan

trombüs lümeni tam tıkar ve transmural bir infarkta yol açar. İnfarktın oluşmasından 15-20 dakika sonra nekroz gelişmeye başlar. EKG’de ST elevasyonlarına neden olur.

Trombositlerden zengin yumuşak trombüsle damarlar tama yakın tıkanır. Vasküler yapının spontan trombolitik aktivitesinin başlamasıyla 20 dk içerisinde koroner arter dolaşıma açılırsa EKG ve kardiyak enzim değişiklikleri gözlenmez. Bu duruma USAP adı verilmektedir. Koroner arterin açılmasının daha uzun sürdüğü, geri dönüşümsüz hasarın başladığı ve buna bağlı olarak ST elevasyonu görülmesi de kardiyak belirteçlerin yükseldiği klinik duruma ise NSTEMİ adı verilmektedir.

2.2.3.Risk Faktörleri

Hasta grupların arasında hastalığın prevalansını, seyrini ve mortalitesini belirleyen bir takım faktörler (Tablo 4) bulunmaktadır. Bu faktörler aterosklerozun başlangıcını, ilerlemesini ve patojenitesini kolaylaştıran ve AKS geçirme riskini arttıran etkenlerdir. Risk faktörleri değiştirilemez (tedavi edilemez) ve değiştirilebilir (önlenebilir) faktörler olarak ayrılmıştır. Framingham Kalp Çalışması 1948 yılında hiperlipidemi, hipertansiyon (HT) gibi faktörlerin AKS oluşumunda rol oynadığını kanıtlamıştır. Yaş ,cinsiyet ve aile öyküsü değiştirilemez risk faktörleriyken en önemli 4 değiştirilebilir risk faktörü ise HT, hiperlipidemi, diyabet ve sigara kullanımınıdır. Hastalar birden fazla risk faktörüne sahip olabilirler. Bu mevcut tabloyu daha kötü hale getirmektedir. İki risk faktörü olanlarda AKS riski 4 katına çıkarken üç risk faktörü taşıyanlarda 7 katına çıkmaktadır.

Tablo 4: Akut koroner Sendrom Risk Faktörleri

Değiştirilemez Risk Faktörleri	Değiştirilebilir Risk Faktörleri
Yaş	Sigara Kullanımı
Cinsiyet	Hiperlipidemi
Aile Öyküsü	Hipertansiyon
	Diyabetes Mellitus
	Obezite
	Sedanter Yaşam
	Yağlı Diyet
	Stres ve diğer Psikolojik Faktörler
	İlaç ve Madde Kullanımı
	Enfeksiyöz Etmenler

2.2.3.1.Yaş ve Cinsiyet

AKS oluşumunda en güçlü bağımsız risk belirleyicisi yaştır. Yaşla birlikte her dekatta AKS görülme sıklığı artar. Aterosklerotik lezyonlar çocukluk çağlarında görülmeye başlamasına rağmen ilerleyen yaşlarda patolojik bulguya neden olurlar. Erkeklerde 55 yaş üstünde kadınlarda ise 65 yaş üstünde olmak prognozu olumsuz etkilemektedir. Amerikan Kalp Derneği (AHA)'ne göre ölümlerin %83'ü 65 yaş üstüdür [11].

Erkeklerde AKS görülme sıklığı daha yüksek iken kadınlarda prognoza daha kötü seyretmektedir. Kadınların ileri yaşlarda daha kilolu olması, oral kontraseptif kullanması ve ek hastalıkların daha sık olması nedeniyle bu sonucun meydana geldiği düşünülmektedir. Menopoz öncesi kadın erkek oranı 1/7 olmasına rağmen menopozdan sonra östrojen düşüşü ile birlikte bu fark azalıp 70 yaş üstünde eşitlenmektedir [12]. Kadınlarda aynı zamanda Akut miyokard infarktüsünde (AMI) atipik ağrılar ve geç başvurular da sık görülmektedir.

2.2.3.2. Aile Öyküsü

Birinci derece akrabalarda erken ölüm ve birinci derece aile üyelerinde veya hastada geçirilmiş koroner arter hastalığı (KAH) öyküsü olması yüksek risk göstergesidir. Erkek aile üyelerinde 55 yaş ve kadın aile üyelerinde 65 yaş öncesi geçirilmiş AKS öyküsü kişide riski 2 katına çıkarmaktadır [13]. Yine aile öyküsü olanlarda diyabet, hiperlipidemi ve HT gibi faktörlere de yatkınlık olmaktadır. Bu hastalarda daha erken dönemde kardiyak değerlendirme yapılmalıdır.

2.2.3.3.Sigara

Sigara 1950'li yıllarda risk faktörü olarak saptanmıştır. En önemli değiştirilebilir risk faktörlerindedir. TEKHARF çalışmasına göre ülkemizdeki en önemli değiştirilebilir risk faktörüdür. Günde 20 adet sigara içenlerde AKS riski kadınlarda 6 kat, erkeklerde 3 kat artarken sadece sigara dumanına maruz kalanlarda dahi risk %20-30 artmaktadır [14][15].

Katekolamin deşarjını ve periferik direnci arttırarak HT ve taşikardiye neden olmaktadır. Aynı zamanda düşük dansiteli lipoproteini(LDL) arttırarak yüksek dansiteli lipoproteini(HDL) düşürür. İçinde bulunan nikotin ise endotel hasarına neden olarak ateroskleroza hızlandırır [16].Yapılan çalışmalar ilerleyen yıllarda sigaranın bırakılmasının AKS riskini azalttığını ve ateroskleroz oluşumunu bırakmayanlara göre 10 sene geciktirdiğini göstermiştir [17].

2.2.3.4.Hiperlipidemi

Koroner arter hastalığı riski kolesterol düzeyiyle doğru orantılıdır. Total kolesterol 300 mg/dl olan kişilerde 200 mg /dl olanlara göre risk 4 kat fazladır. LDL kolesterol düzeyinin yüksekliği ve HDL kolesterolün düşüklüğü ateroskleroz için risk faktörüdür. Aksine HDL yüksekliği ise pozitif risk faktörüdür ve kardiyak hastalıklardan koruyucu etkiye sahiptir. Total kolesterol düzeyinin 150 mg/dl'nin altında olması , HDL düzeyinin ise 40 mg/dl'nin üzerinde olması istenmektedir.

2.2.3.5.Hipertansiyon

Hipertansiyon hem kardiyovasküler hastalıklar hem de kardiyovasküler riski arttıran kalp yetmezliği akut böbrek yetmezliği gibi hastalıklar için risk faktörüdür. Tüm aterosklerotik olayların %35'inden sorumludur. Sistolik yükseklik de diyastolik yükseklik de anlamlıdır. Kan basıncında 10 mmHg'lık artış kardiyovasküler riski 2 katına çıkartırken 5 mmHg'lık düşüş ise riski %16 azaltmaktadır [18]

2.2.3.6.Diyabetes Mellitus (DM)

Diyabetes Mellitus tüm yaş gruplarında KAH görülme riskini arttırmakta olup KAH eşdeğeri olarak kabul edilmektedir. Erkeklerde iki kat kadınlarda ise dört kat risk artışına neden olur. AKS sonrası mortalite oranları da normal popülasyona göre çok yüksektir. Diyabetlilerde tüm ölümlerin %75'i kardiyovasküler hastalıklardan kaynaklanmaktadır [19].

Diyabetes mellitus trombotik olayları arttırarak, endotel ve vasküler düz kas harabiyeti yaparak aterosklerotik plak oluşumuna katkıda bulunmaktadır. Diyabetik hastalarda açlık kan şekerinin kontrol altında tutulması, diyet ve egzersiz kardiyovasküler riski azalmaktadır.

2.2.3.7.Obezite

Obezite giderek dünya çapında artmakta ve gerek tek başına gerekse ek patolojileriyle toplumda ciddi bir sağlık sorunu haline gelmektedir. Vücut kitle indeksinin 30 kg/m²'den büyük olması obezite olarak tanımlanmaktadır. ABD'de yetişkin nüfusun beşte biri obeziteyle mücadele etmektedir. TEKHARF çalışmasına göre ülkemizdeki 30 yaş üstü erkeklerin %21'inde, kadınların ise %43'ünde obeziteye rastlanmaktadır. Obez hastaların normal hastalara göre %35-40 daha fazla AKS riski taşıdığı gösterilmiştir [20].

Kardiyovasküler riski arttıranın obezitenin kendisi mi yoksa dislipidemi, DM, HT, sedanter yaşam gibi ek faktörlerin mi olduğu konusu tartışılmaktadır. Obez hastalarda

mortalite daha yüksek seyretmektedir. Bu hastalara riski azaltmak için diyet, düzenli egzersiz ve ek patolojilerin kontrol altında tutulması önerilmektedir.

2.2.3.8. Sedanter Yaşam

Sedanter yaşam AKS riskini yaklaşık iki kat arttırmaktadır. Düzenli egzersiz ile ilgili öneri zorlayıcı egzersizlerden ziyade yürüyüş gibi orta şiddetli ve düzenli egzersizdir. Bu şekilde düzenli yapılan egzersiz tansiyonu düşürmek, kilo veridirmek, LDL'yi düşürüp HDL'yi yükseltmek gibi birçok aterojenik faktör üzerinde ilaçlardan bağımsız etkilidir. Hastalara yağdan uzak diyet, haftanın 5 günü en az 30 dk düzenli egzersiz ve stres faktörlerinden uzak durmaları önerilmektedir. Hipertansif hastalarda düzenli egzersiz ile kan basıncında 5 mmHg'lık azalma görülmüştür ki bu da ilaç tedavisiyle kıyaslanabilir orandadır.

2.2.3.9. Diğer Risk Faktörleri

Yüksek yağ içeren diyet, stres ve enfeksiyöz hastalıklar diğer risk faktörleri arasında yer almaktadır. Stres ve depresyon hem direk adrenarjik deşarjı arttırarak hem de HT, DM ve sigara kullanımı gibi diğer risk faktörlerini mevcut tabloya ekleyerek AKS riskini arttırmaktadır.

Günümüzde yağlı ve hazır gıda tüketiminin artması ateroskleroz oluşumunu ve AKS riskini arttırmaktadır. AKS 'den kaçınmak için kişilere sebze, meyve ,balık ve tahıl tüketiminin arttırılması ve trans yağlardan uzak durması önerilmektedir.

Bunların yanında hastanın uyarıcı madde kullanımı, amfetamin, sildenafil ve pseudoefedrin içerikli ilaç kullanımı da AKS riskini arttırmaktadır.

Ateroskleroz ve tromboz üzerinde etkisi olduğuna bildiğimiz Klamidya, Sitomegalovirüsler, Herpes virüsler ve yaptığı son salgında da gördüğümüz üzere Coronavirüsler gibi bir takım enfeksiyöz etkenler de AKS'a neden olmaktadır.

2.2.4. Öykü Ve Fizik Muayene

Akut koroner sendromların ana belirtisi göğüs ağrısıdır. Anamnez alırken göğüs ağrısının yeri, karakteri, yayılımı, süresi ve eşlik eden semptomlar tanıya gitmekte yardımcı olmaktadır. Tipik anjinal ağrı retrosternal bölgede başlayıp sol kol, çene ve boyuna doğru yayılır ve baskı, ağırlık, sıkışma şeklindedir. Bulantı, kusma, soğuk terleme ve nefes darlığı

eşlik edebilir. Hastaların yaklaşık %30'u tipik semptomlarla başvururken özellikle kadınlar,diyabetik hastlar ve yaşlılarda atipik ve sessiz başvurular sık görülmektedir.

Fizik muayene genel olarak normaldir. Geniş infarkt alanının görüldüğü AKS'lerde 38 dereceyi geçen ateş yüksekliği seyredebilirken 5-6 günde ateş normal seviyesine dönmektedir. Bazı hastalarda artmış sempatik aktivite nedeniyle taşikardi görülürken özellikle inferior MI'da parasempatik etkilenme sonrası bradikardi bazen de ileti sisteminin etkilenmesi nedeniyle aritmiler görülmektedir. 12 saatten uzun süren taşikardi kötü prognoz göstergesidir. Hastalar normotansif, hipertansif veya hipotansif olabilmektedir.

Akciğer ödemi ve yetmezlik geliştiğinde bilateral raller duyulmaktadır. Özellikle hipotansiyonun eşlik ettiği akciğer ödemi tablosu oldukça mortal seyretmektedir. Anormal vital ve fizik muayene bulguları olan hastalar mutlaka monitörlü alanda ve daha sıkı takip edilmelidir.

Hastanın klinik olarak hemodinamik durumunu değerlendirmek için fizik muayene bulgularını kapsayan Killip sınıflaması kullanılmaktadır (Tablo 5). Killip 3 ve 4'deki hastaların hastanede yatış süreleri ve mortalite oranları oldukça yüksek seyretmektedir.

Tablo 5: Killip sınıflaması

		Sıklık	Mortalite
Killip 1	Semptom yok	%40-50	%5
Killip 2	S3 ve/veya Akciğer alanının <%50' si ral	%25-30	%15
Killip 3	Akciğer ödemi (akciğer alanının >%50'si ral)	%10	%35
Killip 4	Kardiyojenik şok	%7	%70

2.2.5.Elektrokardiyogram (EKG)

Acil serviste göğüs ağrılı hastaya istenen tetkikler içerisinde EKG doğru kullanılıp yorumlandığında en güvenilir tanı testidir. AMI ile gelen hastalarda ilk EKG %50 tanı koydurucuyken tekrarlayan EKG'ler ile bu oran %95'e çıkmaktadır. Özellikler semptomlar

sırasında çekilirse EKG'nin tanısal değeri artmaktadır. Pozitif bulguları olan EKG tanı koymada anlamlıyken normal EKG tanımı dışlamakta tek başına yeterli değildir.

Göğüs ağrılı ve AKS düşünülen bir hasta acil servise başvurduğunda 10 dk içerisinde 12 derivasyonlu EKG'si çekilip deneyimli bir doktor tarafından yorumlanmış olmalıdır. EKG bulgularını tanımakta gecikme hastane içi ölüm oranlarını yükseltmektedir.

15,18,22 ve 80 derivasyonlu EKG çekimleri de incelenmiş olup duyarlılığı yükseltmesine rağmen tanıda anlamlı farklılık saptanmamıştır [21]. Sadece şüphelenilen durumlarda posterior ve sağ EKG çekimleri önerilmektedir [22]. Takipte tek EKG ile yetinmeyip tekrarlayan çekimler yapılarak EKG'nin duyarlılığı artırılabilir.

Elektrokardiyogram değişikliğinin anlamlı sayılması için birbiriyle ilgili en az 2 derivasyonda görülmesi gerekmektedir. İlk EKG'sinde patoloji saptanan hastalarda %40-45 oranında ST elevasyonu ve patolojik Q dalgaları görülürken, %30-40 oranında ST segment depresyonu ve T dalga inversiyonu görülmektedir. EKG'de yeni saptanan sol ve sağ dal blokları da son Avrupa Kardiyoloji Derneği (ESC) kılavuzlarında iskemi eşdeğeri kabul edilmektedir [22]

Miyokard hasarı olan bölgeyi gören derivasyonlar pozitifleşerek ST segmentleri eleve olur karşı derivasyonlar ise negatifleşerek deprese olurlar (resiprokal değişiklik). Tablo 6'da hangi derivasyonların hangi bölgeye karşılık geldiği gösterilmektedir.

Tablo 6: EKG bulgularına göre etkilenen segment ve besleyen arter

EKG Derivasyonu	Etkilenen Segment	Besleyen Arter
D1-aVL	Yüksek Lateral Duvar	LMCA Cx Dalı
D2-D3-aVF	İnferior Duvar	RCA
V1-V2	Anterior Duvar	LMCA LAD Septal Dalı
V1-V4	Anteroseptal Duvar	LAD Septal ve Diagonal Dalı
V1-V6	Yaygın Anterior Duvar	LMCA LAD Dalı
D1-aVL-V5-V6	Lateral Duvar	LMCA Cx Dalı
V2R-V6R	Sağ Ventrikül	RCA Proksimal Dalı
V7-V9	Posterior Duvar	RCA ve LMCA Cx Dalı
aVR		Ana Koroner Arter

2.2.6.Ekokardiyografi(EKO)

Kalbin anatomi ve fonksiyonu hakkında bilgi edinmemizi sağlar. Transmural enfarktüslerde EKO'da duvar hareket kusuru saptanabilmektedir. Aynı zamanda duvar çapları, ejeksiyon fraksiyonu, interventriküler septum ve papiller kas rüptürü hakkında da bilgi vermektedir. Tedaviyi geciktirmemek şartıyla kullanımı faydalı olmaktadır.

2.2.7.Diğer Görüntüleme Yöntemleri

Akciğer grafisi, kontrastlı-kontrastsız toraks bilgisayarlı tomografi (BT) kalp yetmezliği, pnömotoraks, pulmoner emboli gibi ayırıcı tanıların saptanmasında rol almaktadır.

2.2.8.Risk Değerlendirilmesi

Göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda birçok kardiyak risk değerlendirme skorlaması mevcuttur. Bu risk skorlamaları hastanın tanı, takip ve yatış sürecinde etkin rol oynamaktadır. Bu skorlamalar hastanın yaşı, kliniği, EKG bulguları ve hikayesine dayanmaktadır. En bilinenleri GRACE, TIMI, HEART skorlamalarıdır. Klinikte kullanılan bu skorlamaların basit ve uygulanabilir olması önemlidir.

2.2.9.Unstabil Anjina Pektoris (USAP)

Son iki ay içinde yeni başlangıçlı, günlük aktiviteyi kısıtlayan, 20 dakikadan uzun süren veya eskiye göre şiddeti artan göğüs ağrısı USAP düşündürmelidir. AKS'ların %65'ini oluşturmaktadır. Stabil anjinadan istirahatte görülmesi, daha kolay başlayıp daha zor rahatlama ile; NSTEMI'den de EKG ve enzim değişikliği olmaması ile ayrılır.Tanıda en önemli kriter öyküdür. Kanada Kalp Cemiyeti'ne göre üç tipi vardır.

1. **İstirahat anjinası:** Son bir haftadır olan 20 dakikadan uzun süren ve istirahatte görülen anjina
2. **Yeni başlayan anjina:** Son iki ay içinde görülen sınıf 3 anjina
3. **Artan anjina:** Önceki var olan anjinanın sıklık ve süresinin artması, daha kolay ortaya çıkması (sınıf 1 anjinanın sınıf 3'e dönüşmesi).

En sık nedeni koroner arterlerdeki tam olmayan tıkanma sonucu özellikle efor ve vazospazm durumunda miyokard perfüzyonunun azalmasıdır. Minimal miyokard iskemisi meydana gelir ama kardiyak enzimleri yükseltmez. Erken dönem MI ve aritmi riski yüksektir. Erken tanı ve tedavi ile miyokard nekrozu önlenebilmektedir.

Tedavi hedefleri iskemik ağrıyı rahatlatmak, erken dönemde koroner arterleri değerlendirmek (BT koroner anjio, sintigrafi veya perkütan koroner anjiyografi (PCI)), antitrombotik, antianjinal ve antiaritmik tedaviye başlamaktır.

2.2.10.Akut Miyokard İnfarktüsü(AMI)

Akut miyokard infarktüsü, uzun süreli iskemiyeye bağlı olarak miyokardın nekroza uğramasıdır. %90 oranında ateroskleroz kaynaklıdır. Diğer %10'luk grupta koroner vazospazm, kardiyak emboliler, enfeksiyöz patolojiler vs. yer almaktadır. Bir hastaya AMI diyebilmek için kardiyak troponin düzeylerinde anlamlı yükseliş veya düşüşe ilave olarak aşağıdakilerden bir tanesinin olması gereklidir.

- İskemik semptomlar,
- Yeni iskemik EKG değişikliği,
- EKO'da duvar hareket kusuru,
- Patolojik Q dalgaları,
- Anjiyografi veya otopside koroner arter trombüsün görülmesi

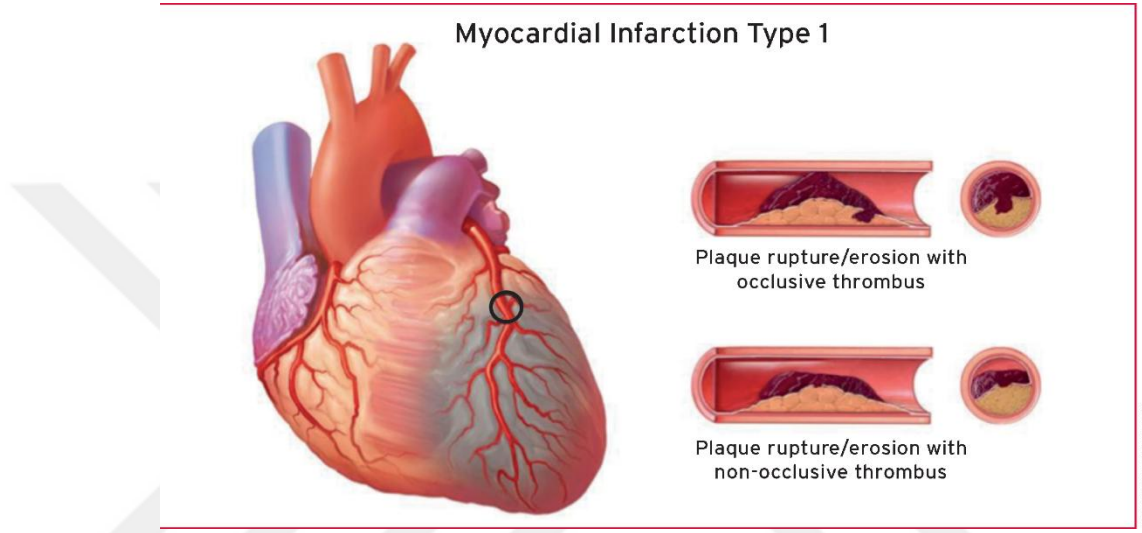
İnfarktüs öncesi hastaların yarısından fazlasında prodromal bulgular görülmektedir. Ağrı çoğu zaman şiddetli ve 30 dakikanın üstündedir. Bulantı, kusma, soğuk terleme gibi semptomlar ağrıya eşlik edebilir. Hastaların %10'u sessiz AMİ geçirmektedir. Bu hastalara daha sonraki dönemlerde çekilen EKG'leri ile tesadüfen tanı konulmaktadır.ST segment değişiklikleri iskeminin en güvenilir göstergesidir. Özellikle semptom anında çekilen EKG'ler daha anlamlıdır.

Koroner arterlerde trombüs en sık sol koroner arterin ön inen dalının ilk 2 cmlik bölümünde, en az ise sol koroner arterin circumfleks dalında rastlanmaktadır. Proksimal kısımdaki tıkanmalarda nekroz daha büyük görülmektedir. İskeminin etkilediği miyokard dokusunda nekroz yarım saatte kanlanmanın en az olduğu endokarddan başlayarak epikarda doğru ilerler ve 4-6 saatte tamamlanır. Hastaların %25-30'u ilk 1 saatte hayatını

kaybederken hastaneye ulaşabilenlerde mortalite erken invaziv girişimlerle %5'lere gerilemektedir.

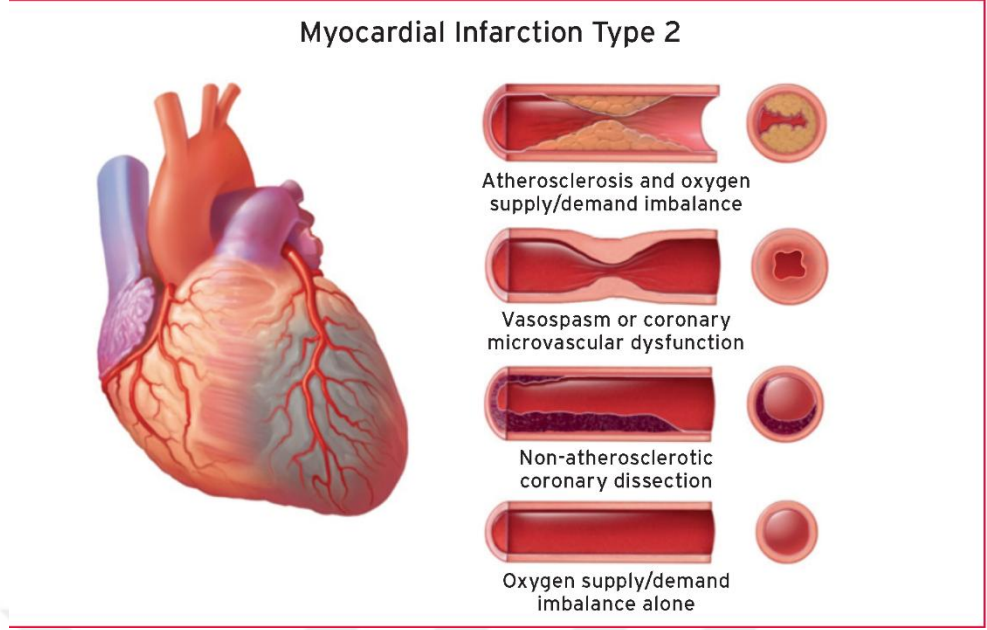
Akut miyokard infarktüsleri EKG'sine göre ST elevasyonlu ve ST elevasyonsuz olarak ikiye ayrılırken patoloji, klinik ve prognozuna göre de beş alt gruba ayrılmaktadır[1].

- **Tip 1 Miyokard infarktüsü:** Aterosklerotik plak rüptürüne bağlı olarak koroner arterlerdeki akımın azaldığı infarktlerdir(Şekil 5).



Şekil 5: Tip 1 miyokard infarktüsü[1]

- **Tip 2 Miyokard infarktüsü:** Koroner arter hastalığı dışında miyokardın oksijen talep/ sunumundaki dengesizliğe (anemi, vasospazm, taşikardi, hipoksi vs.) bağlı gelişen MI'dır (Şekil 6). Öncelik altta yatan nedenin ortadan kaldırılmasıdır.



Şekil 6: Tip 2 miyokard infarktüsü[1]

- **Tip 3 Miyokard infarktüsü:** Miyokard iskemisi olduğu düşünülen ama kardiyak biyobelirteçlerle tanısı konulamadan gerçekleşen veya otopside tanının konulduğu kardiyak ölüme neden olan MI'dır.
- **Tip 4a Miyokard İnfarktüsü:** Koroner anjiyografi sırasında veya sonrasında (48 saat içinde) yeni gelişen ve anjiyografi ile ilişkili MI'dır.
- **Tip 4b Miyokard İnfarktüsü:** Koroner anjiyografi sonrası stent trombozuna bağlı gelişen MI'dır.
- **Tip 4c Miyokard İnfarktüsü:** Koroner anjiyografi sonrası restenoz nedeniyle meydana gelen MI'dır.
- **Tip 5 Miyokard infarktüsü:** Bypass tedavisi sırasında ve sonrasında gelişen MI'dır.

2.2.10.1.ST Elevasyonsuz Miyokard İnfarktüsü

ST elevasyonsuz miyokard infarktüsü tanısı göğüs ağrısı ve diğer AKS semptomlarıyla başvuran hastaların EKG'lerinde ST yükselmesi olmayan iskemik değişiklikler veya normal EKG bulguları olması durumunda kardiyak biyobelirteçlerde anlamlı yükseklik saptanması ile konulmaktadır.

ST elevasyonlu miyokard infarktüsüne göre insidansı daha yüksektir. Tüm infarktüs olgularının %30-50'si NSTEMİ'lerdir[23]. STEMI hastalarında erken dönem ve hastane içi

mortalite yüksek iken NSTEMI' de ise uzun dönem mortalite oranları öne geçmektedir. Bu duruma eşlik eden diyabet ve kronik böbrek yetmezliği gibi hastalıkların NSTEMI'de daha fazla görülmesinin neden olduğu düşünülmektedir[24]. Atlanan vakalarda da erken dönem MI ve ölüm riski %10'dur.

ST yükselmesiz miyokard infarktüsünde trombosit zengin, fibrinden fakir beyaz trombus koroner arterin tam olmayan tıkanıklığına yol açarak iskemi ve subendokardiyal nekroza neden olur. Bu nekroz sonucu kardiyak biyobelirteçler kana salınırlar. Nekroz transmural olmadığı için EKG'de ST elevasyonu görülmez. ST çökmesi, T negatiflikleri ve bazen de normal EKG görülebilmektedir. İletim kusurları ve dal blokları tanıyı zorlaştırmaktadır. Bu gibi durumlarda kardiyak biyobelirteçler, hastanın öyküsü ve semptomları tanı koymada yardımcı olmaktadır.

2.2.10.2.ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü

ST elevasyonlu miyokard infarktüsü ilgili koroner arterin fibrinden zengin kırmızı trombus ile tamamen tıkanmasına bağlı olarak subendokarddan subepikarda uzanan transmural nekrozun görüldüğü AKS'dir. EKG'de ST elevasyonları ve kardiyak biyobelirteçlerdeki yükselme ile tanısı konulmaktadır.

Yaklaşımda en önemli basamak tanı konulmasıdır. EKG'ye bakılarak ST elevasyonlu Miyokard infarktüsü diyebilmek için en az birbiriyle ilişkili iki derivasyonda :

- V2-V3 derivasyonunda
- 40 yaş altı erkeklerde $\geq 2.5\text{mm}$
- 40 yaş ve üzeri erkeklerde $\geq 2\text{ mm}$,
- Tüm yaştaki kadınlarda $\geq 1.5\text{ mm}$ ve/veya
- Diğer derivasyonlarda $\geq 1\text{ mm}$ (sol ventriküler hipertrofi veya sol dal bloğu yokluğunda) ST elevasyonu olmalıdır[22]

Son kılavuzlara bakıldığında göğüs ağrısına eşlik eden yeni başlayan sol ve sağ dal bloğu varsa STEMI olarak değerlendirilip tedavisi ona göre düzenlenmelidir. Ayrıca V1-V3 derivasyonlarında ST çökmesi olan hastalarda eşlik eden semptomlar varsa izole posterior MI olabileceği unutulmamalı ve V7-V9(posterior derivasyonlar) görülerek STEMI dışlanmalıdır[22]. EKG'sinde arada kalınan hastalar için transtorasik ekokardiyografi

kullanılıp duvar hareket kusurları değerdendirilebilir ama hiçbir laboratuvar testi yada görüntülemenin tedaviyi geciktirmesine izin verilmemelidir.

STEMİ'de trombüs NSTEMİ'ye göre daha proksimaldedir. Bu yüzden daha fazla miyokard dokusu etkilenir ve daha geniş bir nekroz alanı gelişir. Oluşan trombüs eritilip koroner açıklık sağlanmazsa yaklaşık yarım saat içerisinde nekroz gelişmeye başlar [25]. Nekroz boyutu; etkilenen koroner arter dalı, tıkanma süresi ve kollateral oluşumu gibi faktörlere bağlıdır.

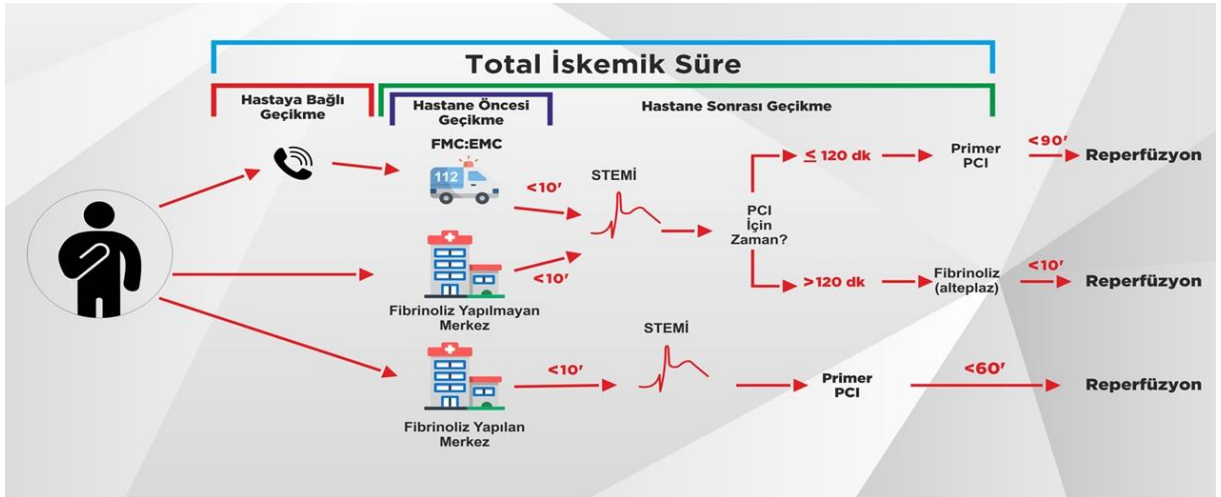
Hasta ölümlerinin çoğunluğu infarktın sonraki ilk 1-2 saat içerisinde ve çoğunlukla aritmilere bağlı olarak gerçekleşmektedir. Son yıllarda hastane öncesi ve hastane içi hızlı yaklaşım, tedavi ve transfer işlemlerine öncelik verilmesiyle ölümlerde belirgin bir azalma grlseye STEMİ'ler hala ciddi mortalite ve morbidite nedenidir.

2.2.11.Tedavi

Akut koroner sendrom alt tipine bakılmadan hızlı tanınıp tedavi edilmesi gereken bir hastalık grubudur. Hastanın tedavisi hastayla ilk temas anında başlamaktadır. Hastanın sağlık birimine başvurusu veya ambulans ekibinin olay yerinde değerdendirmesi ilk tıbbi temas olarak kabul edilmektedir. Hastanın ilk değerdendirmesi ambulans ekiplerince yapıldı ve AKS tanısı konulabildiyse hastaya antiagregan tedavinin ilk basamağı olan 300 mg aspirin kontrendikasyon yoksa başlanmalıdır. Hasta mümkünse en yakın PCI merkezinin olduğu hastaneye ,eğer PCI merkezi yoksa en yakın sağlık birimine nakledilmelidir.

2.2.11.1. STEMİ Tedavisi

ST elevasyonlu miyokard infarktüsünde hasta ile hastanede ilk temasda tedavi şeklini hastanenin PCI merkezi olup olmaması ve PCI merkeze uzaklığı belirlemektedir(şekil 7). PCI merkezi olan kurumlarda hastanın tedavisi hasta 60 dk içinde anjiografi ünitesinde koroner açıklığın sağlanmış olacak şekilde planlanmalıdır. PCI merkezi olmayan kurumlarda eğer hasta 120 dk içerisinde PCI merkeze ulaşamıyacaksa hastanın tanısının konulduğu merkezde 10 dk içerisinde fibrolitik tedavisi başlanıp sonrasında sevki sağlanmalıdır.



Şekil 7: STEMI reperfüzyon tedavisi planlaması

STEMİ hastalarında aspirin ilk tercih edilen antiagregandır. 300 mg aspirin tek başına mortaliteyi %20 azaltmakta ve istenmeyen olayların tekrarını önlemektedir. Hastalara ikinci antiagregan olarak ADP reseptör blokeri olan klopidogrel, prasugrel veya tikagrelor başlanmaktadır. PCI uygulanacak hastalarda klopidogrel yükleme dozu 600 mg, prasugrel 60 mg ve tikagrelor 180 mg olarak; fibrinolitik tedavi verileceklerde ise klopidogrel 300 mg olarak tercih edilmelidir. PCI uygulanacak hastalarda tikagrelor ve prasugrel, klopidogrel ile kıyaslandığında daha iyi sonuçlar elde edilsede fibrinolitik tedavi uygulananlarda, kanama riski yüksek hastalarda ve oral antikoagülan kullanan hastalarda kanama riskini arttırdığı için kullanılmamaktadır[22].

Intravenöz(iv.) antikoagülan tedavi trombus oluşumunu önlemek ve stent trombozunu azaltmak için erken uygulanması gereken tedavi çeşididir. PCI yapılacak hastalarda ilk tercih olarak 70-100 ü/kg iv. bolus heparin kullanılmaktadır. Heparinin uygulanamadığı durumlarda düşük molekül ağırlıklı heparin 0,5 mg/kg iv. bolus olarak uygulanabilmektedir. Fibrinolitik ilk tercih olan hastalarda ise kanama riski daha düşük olan düşük molekül ağırlıklı heparin ilk tercih olarak kullanılmaktadır. 75 yaş altındaki hastalarda 30 mg iv. bolus yapılmaktadır. Heparin de ikinci tercih ajan olarak 60 ü/kg olarak kullanılmaktadır[22].

Fibrinolitik tedavi, PCI bulunmayan merkezlerde PCI yapılana kadar sürede koroner açıklığı sağlamak için yapılan fibrin yıkımını hedef alan tedavidir. Fibrinolitik tedavi uygulanabilmesi için hastanın semptomlarının 12 saat içerisinde başlaması ve kontrendikasyon olmaması gereklidir. Yüksek kanama riskinden dolayı hasta onamı alınmadan uygulanmamalıdır. Fibrinolitik tedavide streptokinaz, reteplaz, tenekteplaz ve doku

plazminojen aktivatörü (tPA) kullanılmaktadır. Tedavi sonrası fayda takibi EKG’de ST segment yüksekliğinin azalması, göğüs ağrısının azalması ile yapılmaktadır. Fibrinolitik tedavi uygulanan hastalar mümkün olan en kısa sürede PCI uygulanan merkeze gönderilmeli ve 24 saat içerisinde perkütan anjiyografisinin yapılması gerekmektedir[22]. PCI ve fibrinolitik tedavi ile perfüzyonun sağlanamadığı veya üç damar hastalığı olanlarda koroner arter bypass diğer bir reperfüzyon tercihidir.

2.2.11.2 NSTEMI tedavisi

ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüslerinde de tedavi genel olarak benzerdir[26]. Fibrinolitik tedavinin NSTEMİ tedavisinde faydası olmadığı hatta kanama riskinden dolayı zararı olduğu görüldüğü için NSTEMİ hastalarında, STEMI’den farklı olarak fibrinolitik tedavi uygulanmamaktadır.

2.3.KARDİYAK BELİRTEÇLER

Belirteçler hastalıkların tanısını koymada, takibinde ve prognozunun belirlenmesinde kullanılan genellikle protein yapılı moleküllerdir. Kardiyak biyobelirteçlerin önemi AKS tanısı konulurken özellikle anlamı olmayan EKG ve atipik göğüs ağrısı varlığında öne çıkmaktadır. İlk olarak 1954 yılında AMI geçirdiği düşünülen hastada AST yüksekliği saptanıp AKS tanısında kullanılmaya başlanmıştır. Sonrasında sırasıyla LDH, CK, CK-MB, miyogloblin, troponin ve hassas troponin tanıda kullanılmıştır. AST, LDH, CK ve miyogloblin nonspesifik olmaları nedeniyle zamanla tanıda önemini yitirmiştir. Günümüzde ESC kılavuzlarının da önerisiyle troponin ve hassas troponin yüksekliği ile düşüklüğü tanıda altın standart olarak kullanılmaktadır. CK-MB ise troponine ulaşamadığı durumlarda anlamlı olmaktadır.

İskemi sırasında miyokarda yeterli oksijenizasyonun sağlanmadığı durumda miyositler yıkılmaya başlar. Önce zar bütünlüğü bozulur ve sonrasında hücre içerisindeki belirteçler dolaşıma çıkmaya başlar. Kardiyak belirteçlerin hepsi protein yapısında olmasına rağmen iskemi sırasında dolaşıma salınımları, pik noktaları ve normal düzeye dönüş süreleri farklılık göstermektedir. Moleküller hücre içindeki yeri, büyüklüğü, çözünürlüğü ve klirensine bağlı olarak değişik zamanlarda dolaşımda tespit edilirler. Küçük moleküller, hücre içinde serbest

bulunanlar, çözünebilirliği yüksek olanlar hızlı ve erken dolaşıma salınırken; büyük molekül ağırlıklılar, hücre içinde bağlı olanlar ve düşük çözünürlüklüler yavaş ve geç salınırlar. Aynı zamanda düşük molekül ağırlıklılar ve klirensi yüksek olanlar hızla yıkılıp dolaşımdan uzaklaştırılırlar. Bu yüzden yarı ömürleri kısadır.

Tanıda altın standart olarak kullandığımız troponinler nekroz geliştikten 4-6 saat, hassas troponinler ise 2-6 saat sonra yükselmeye başlamaktadır. Tanıda bu kayıp süre tanıyı ve taburculuğu geciktirerek tedavide altın dönem olan ilk 1 saati kaçırmamıza, prognozun kötüleşmesine ve acil servislerde yoğunluğun artmasına neden olmaktadır.

Günümüzde miyokardiyal iskemiyi erken dönemde tanıyan ideal biyobelirteç arayışı devam etmektedir. HFAB, copeptin, CDL40, PAPP-A, adropin üzerinde çalışılan moleküllerden bazılarıdır.

Kardiyak ideal belirteçte olması gereken özelliklere bakacak olursak.

1. Miyokarda spesifik olmalı
2. Başka dokularda bulunmamalı
3. Sağlıklı bireylerde dolaşımda tespit edilmemeli
4. İskeminin yeni başladığı ve minimal hasarda dahi yükselmeli
5. İskemi boyunca yüksek seyretmeli
6. Tedavi takibinde kullanılabilmesi
7. İnfarkt boyutuyla doğru orantılı yükselmeli
8. Tekrarlayan iskemiyi gösterebilmeli
9. Erken tanıda kullanılabilmesi
10. Ucuz, pratik ve uygulanabilir olmalıdır [27].

Günümüz belirteçlerinden hiçbiri bu şartlara tam olarak uymamaktadır. Aşağıda bugün kullanılan ve üzerinde çalışılan belirteçlerden kısmen bahsetmeye çalıştık.

2.3.1. Aspartat Transaminaz (AST)

1954 yılında Karmen ve ark. Tarafından tanımlandıktan sonra kullanılmaya başlanmıştır [28]. AKS tanısında kullanılan ilk biyokimyasal parametredir.

Karaciğerden sonra en fazla miyokard hücrelerinde bulunur [29]. Sitoplazmik bir enzim olduğu için hızlı salınır. İnfarktüsü takiben 6-8 saatte yükselmeye başlar, 24-72 saatte pik yapar ve 5 güne kadar görülmeye devam eder. Kalbe spesifik olmadığı ve yanlış pozitifliklere neden olduğu için AKS tanısında kullanımı terk edilmiştir [30].

2.3.2.Laktatdehidrogenaz (LDH)

Tüm vücut dokularında bulunan sitoplazmik bir enzimdir. 1955 yılında Wroblewski ve ark. tarafından keşfedildikten sonra AKS tanısında kullanılmaya başlanmıştır [31]. 24 saatte yükselmeye başlar, 3-6 günde pik yapar ve 8-15 gün yüksek kalır. Geç MI tanısında faydalıdır.

5 izoenzimi vardır. LDH1 kalbe spesifik olanıdır. LDH1, LDH'dan önce (8.saatte) yükselmeye başlar [32]. AMI tanısında LDH1/LDH2 oranının >1 olması kardiyak hasar açısından anlamlıdır [33]. Düşük özgüllükleri ve kardiyak troponinlerin kullanılmaya başlanmasıyla eski önemini yitirmişlerdir

2.3.3.Miyogloblin

Miyogloblin 17.800 Dalton büyüklüğünde globüler yapıda düşük molekül ağırlıklı bir protein olup çizgili kas liflerinde ve miyokarda bulunmaktadır. Düşük molekül ağırlığından dolayı kanda 1-4.saatte yükselmeye başlar 6-9.saatte pik yapıp 24 saatte normale döner.

Kalp kasına spesifik olmayıp kas hasarının olduğu birçok durumda yükselmektedir. Nondiagnostik EKG bulguları olan hastalarda tanı koymada tek başına yeterli değildir. Diğer kardiyak enzimlerle kombine edilmelidir [34]. Saptanmaması AKS ekarte etmek için daha anlamlıdır. Yüksek maliyeti ve kardiyak spesifik olmaması nedeniyle kullanımı terk edilmektedir [35].

2.3.4.CK-CKMB

Kreatinin kinaz miyositlerin sitozollerinden salınan 86.000 Dalton ağırlığında iki monomeri olan bir enzimdir. İskelet kasında ve miyokarda bol miktarda bulunur. Elektroforez yöntemiyle saptanan her biri 41.000 Dalton ağırlığında bulunan 3 izoenzimi bulunmaktadır [30]. CK-BB beyinde, CK-MM iskelet kasında ve CK-MB miyokarda bulunan formudur. [36]. CK-MB aynı zamanda dil,uterus,prostat ve diafragmada da bulunmaktadır [37]. CK ve CK-MB benzer sürelerde yani 4-6 saatte yükselmeye başlayıp 12 saatte pik yapar ve 3-4 günde normale döner [38].

Kalbe spesifik olmaması ve kas hasarı gibi durumlarda da yükselme göstermesi nedeniyle tek başına AMI tanısında kullanılamaz [38]. Tekrarlayan ölçümler ve diğer kardiyak belirteçlerle birlikte kullanılarak duyarlılığı arttırılabilir [39]. Kılavuzlarda troponin ölçülemediği durumlar ve kardiyak hadiselerden sonra 2 hafta içinde (troponin yüksek olduğu dönem) gerçekleşen reinfarkt durumlarında kullanılması önerilmektedir [40][41].

2.3.5.Troponin

1989 yılında Katus ve ark. Tarafından keşfedilen iskelet ve kalp kasında aktin ve miyozin arasındaki ilişkiyi düzenleyerek miyokard kontraksiyonunda görev alan proteindir.[42]. Hem ESC hem de Amerikan Kardiyoloji Koleji (ACC) tarafından AMI tanısı için önerilen altın standart belirteçtir [5][43]. Troponin C, troponin T ve I olmak üzere 3 izoformu bulunmaktadır.

Troponin C, miyokard ve düz kasta aynı aminoasit (aa.) dizilimine sahip olduğu için kardiyak marker olarak değeri yoktur.

Troponin T 37.000 Dalton büyüklüğünde bir proteindir. Kardiyak formu 11 aa farkıyla diğer formlarından ayrılmaktadır [44]. AMI' de göğüs ağrısından 3 saat sonra kanda yükselmeye başlar 4.günde pik yapıp 2 hafta yüksek seyreder.

Kardiyak Troponin I 21.000 dalton büyüklüğünde olup diğer formlarından 30 aa.'lik fark ile ayrılan kalbe en spesifik formdur [45]. Miyokard hasarı sonrası 4. saatte yükselmeye başlar, 12-24 saatte pik yapar ve yaklaşık 10 gün yüksek seyreder.

Miyosit içinde 2 formda bulunurlar az miktardaki troponin sitoplazmada bulunurken çoğunluk kas fibrillerine yapışıktır. İlk olarak sitoplazmadaki az miktarı salınır ve sonrasında kas fibrillerine bağlı olanlar salınmaya başlar. Bu nedenle bifazik, geç ve uzun süreli salınımları olmaktadır.

Yavaş salınımı nedeniyle acil serviste AKS tanısının konmasını güçleştirmekte ve geciktirmektedir. İlk 4 saatte düşük duyarlılığı sahipken 6.saatte duyarlılık %96 ve 12.saatte %100 olmaktadır. Geç dönem AMI tanısının en güvenilir belirteçidir.

Travma, kalp yetmezliği, pulmoner emboli, aritmi, KBY, sepsis, yanık, ilaç intoksikasyonu gibi durumlarda infeksiyon, inflamasyon, infiltrasyon ve hipoksiye bağlı geçici veya kalıcı miyokard hasarı nedeniyle kanda troponin yüksekliği görülebilmektedir [46],[47].

2.3.6.Hassas Troponin (Hs-Tnt)

Troponin T'nin yeni formu olup daha küçük konsantrasyonlarda ölçüm yapabilmektedir. Semptomlar başladıktan sonra 3 saat içerisinde yükselmektedir [48]. Kan numuneleri ilk gelişte alınmalı ve 1 veya 3 saat sonra tekrarlanmalıdır. 1.saatte alınan ikinci numunenin duyarlılığı %100'e yakındır [26].

Akut miyokard infarktüsü tanısını koyabilmek için hs-cTn değerinde yükselme veya düşüş olmalıdır. [26]. Düzeyi infarkt boyutuyla doğru orantılıdır.

2.3.7.Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein (HFAB)

Kardiyak miyositlerde bol bulunan düşük molekül ağırlıklı (15kD) intrasellüler bir proteindir. Hücre içi yağ transportu ve depolanmasında rol oynar. İlk defa 1988 yılında Glatz tarafından hasarlı miyokarddan salındığı gösterilmiştir [49].

İskemi sonrası küçük ve suda çözünebilir olması nedeniyle hızla kana geçer ve 2-3 saatte yükselmeye başlayıp 12-24 saat yüksek seyrederek [50]. Hastabaşı testlerle 15 dk.da ölçülebilir hale gelmiştir.

Yaş, cinsiyet gibi birçok durumdan etkilenmesi, dar zaman aralığı ve yanlış pozitiflik gibi nedenlerden tanınma önemini kaybetmiştir.

2.3.8.C-Reaktif Protein (CRP)

Serum ve plazmada bulunan bir akut faz reaktanıdır. Endotel inflamasyon sırasında NO sentezini azaltarak aterosklerozda rol oynar [51]. AMI'dan sonra salgılanan CRP'nin rüptüre plaktan kaynaklandığı düşünülmektedir. Yüksekliği kötü prognoz ile ilişkilidir.[52][53].

2.3.9.İskemi Modifiye Protein (IMA)

İskemi esnasında 5-10 dk.da yükselen ve iskemi boyunca yüksek seyreden bir belirteçdir [54]. Negatif prediktif değeri yüksektir. Sensitivitesi EKG ve troponinden yüksek olduğunu gösteren çalışmalar olmasına rağmen tüm iskemik durumlarda yükseldiği için spesifitesi çok düşüktür.

2.3.10.Copeptin

Antidiüretik hormonla birlikte posterior hipofizden salgınmaktadır. AMI'da kanda hızla yükselip 2-5 gün yüksek kalır [55]. CHOPIN çalışmasına göre troponin ve copeptinin birlikte negatif olması AMI tanısını %99 dışlamaktadır [56]

2.3.11.IL-6

Aterosklerotik plakta sentez edilen hücre içi bir belirteçdir. Koroner girişim sonrası restenoz takibinde kullanılır [57].

2.3.12.TNF-Alfa

Vasküler düz kas hücreleri, endotel ve monositlerden salınır. İskemi reperfüzyon hasarında yüksekliği saptanmaktadır[58]

2.3.13.Miyeloperoksidaz (MPO)

Aterosklerotik plağın fibröz kısmında bulunup kapsülün rüptüründe rol oynamaktadır. Aterosklerotik plağın instabilitesini gösterir [59]

2.3.14.sCDL40

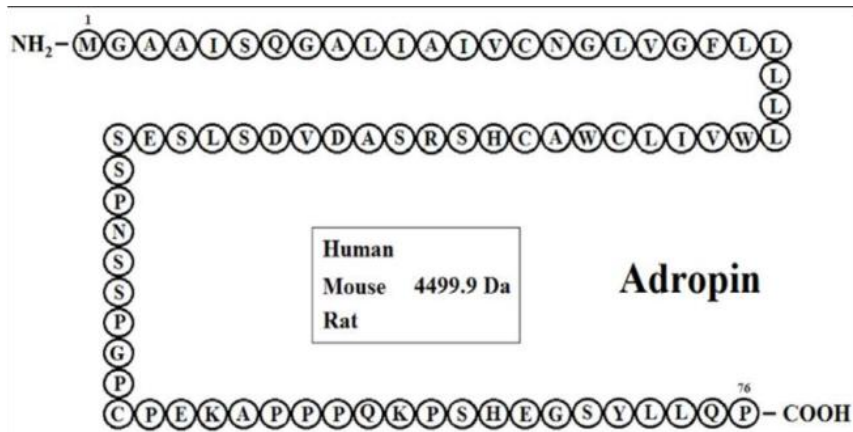
Intraluminal trombüste yer alan trombositlerce üretilen plak rüptür göstergesidir [60]

2.3.15.PAPP-A

Gebelikte trizomiye belirlemek için tarama testi olarak kullanılmaktadır [61]. Düşük düzeyde sağlıklı kişilerde de bulunur. AKS'de yükselen formu gebedeki formundan farklı olup plak instabilitesini gösterir [62].

2.4.ADROPİN

Adropin, 2008 yılında Kumar ve arkadaşları tarafından farede bulunan, 76 aa. içeren bir proteindir. Adını ateş yakmak anlamına gelen “aduro” ve yağ anlamına gelen “pinquis” kelimelerinin ilk üç harflerinin birleşmesinden alır[63]. 9. Kromozomda bulunan enerji hemostaz geni (Enho) tarafından kodlanır. 4,9 kDa ağırlığında olup ilk 33 aa.'i sinyal peptidi olarak görev yapmaktadır. İnsan, fare ve ratlarda tamamen aynı aa dizilimi gösterir[64]. İlk önce karaciğer dokusunda saptanmıştır. En çok pankreas dokusunda olmak üzere, karaciğer, beyin, umblikus, serebellum, kalpte endokard, epikard ve miyokarddan salınır.



Şekil 8: Adropin aminoasit dizilimi

Adropin glikoz ve lipit metabolizmasını ve insülin duyarlılığını düzenleyerek diyabet, obezite, gestasyonel DM, ateroskleroz gibi metabolik hastalıkların patogeneğinde rol oynamaktadır[65][66]. Metabolik etkilerinin haricinde endotelial ve vasküler düzenleyici etkisi mevcuttur.

Lauren ve arkadaşlarının iskemik fare bacağına adropin enjekte ederek yaptığı çalışmada neovaskularizasyonu ve reperfüzyonu artırarak iyileşmeye neden olduğu görülmüştür[67]. Adropin endotelde vasküler endotelial büyüme faktörü reseptörü 2 (VEGFR2)'yi aktive ederek eNOS'u aracılığıyla NO salınımını arttırmakta ve endotel için koruyucu bir rol oynamaktadır[67]. Topuz ve arkadaşlarının yaptığı çalışmada endotel fonksiyonu bozuk olan diyabetik hastalarda adropin düzeylerinin endotel fonksiyonu normal olan gruba göre düşük saptanması da bu bulguları destekler niteliktedir[68].

Diyabetik hasta gruplarında yapılan bir diğer çalışmada ise adropin düzeyi düşük olan diyabetik hastalarda yüksek olan gruba göre daha ciddi anjiyografik ateroskleroz bulguları saptanmıştır [69]. Bu çalışmalar ışığında adropinin vasküler ve endotelial yapıda koruyucu olduğunu söyleyebiliriz.

Serebral iskemide geçiren ve ISO ile indüklenen AMI geçiren farelerde yapılan iki ayrı çalışmada hücre hasarı sonucu adropinin kana salındığı saptanmış ve serebral iskemili hastalarda adropin düzeyiyle infarkt alanı arasında pozitif korelasyon saptanmıştır[70][71]. Bu sonuçlar bize adropinin iskemide potansiyel bir belirteç olabileceğini göstermektedir.

3.GEREÇ ve YÖNTEM

Bu çalışma; Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Tıp Fakültesi Girişimsel Olmayan Klinik Araştırmaları Etik Kurulu onayı alınarak başlanan prospektif, vaka kontrollü, klinik bir çalışma olup amaç STEMI hastalarında adropin düzeylerinin tanıda etkinliğini araştırmaktır.

3.1.ÇALIŞMAYA DAHİL EDİLME KRİTERLERİ

Çalışmaya Aralık 2018- Mart 2020 tarihleri arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine başvuran 18 yaş üstü, AKS düşündüren semptomları olup çekilen EKG'sinde ESC kriterlerine göre en az birbiriyle ilişkili iki derivasyonda :

- V2-V3 derivasyonunda
- 40 yaş altı erkeklerde ≥ 2.5 mm
- 40 yaş ve üzeri erkeklerde ≥ 2 mm,
- Tüm yaştaki kadınlarda ≥ 1.5 mm ve/veya

Diğer derivasyonlarda ≥ 1 mm (sol ventriküler hipertrofi veya sol dal bloğu yokluğunda) ST elevasyonu olup STEMI tanısı alan hastalar dahil edilmiştir. Çalışmaya katılan tüm hastalar çalışma hakkında bilgilendirildi ve hasta veya hasta yakınlarından yazılı onam alındı.

3.2.ÇALIŞMADAN DIŞLAMA KRİTERLERİ

18 yaşından küçük, çalışmaya katılmak için onam vermeyen hastalar ve aşağıdaki ek hastalıkları olan hastalar çalışmadan çıkarılmıştır.

- Kalp Yetmezliği
- Diyabet Mellitus
- Malignite
- İleri Evre Böbrek Yetmezliği
- İleri Evre Hepatik Yetmezlik
- Otoimmün Hastalık
- İnflamatuar Hastalık
- Periferik Arter Hastalığı
- 6 ay içinde Geçirilmiş MI
- 6 ay içinde Geçirilmiş SVH
- 6 ay içinde Geçirilmiş Major Cerrahi

3.3. KONTROL GRUBUNUN DAHİL EDİLME VE DIŞLAMA KRİTERLERİ

Kontrol grubu Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne nonkardiyak şikayetlerle başvuran 18 yaş üstü, dışlama kriterlerini taşımayan ve çalışmaya katılmaya gönüllü olan hastalar arasından rastgele seçilerek oluşturuldu.

3.4. VERİLERİN TOPLANMASI

Çalışma verilerinin toplanmasına Aralık 2018-Mart 2020 arasında acil serviste görevli tüm doktorlar katkıda bulundu. Acil servise iskemik şikayetlerle gelen hastalara acil serviste AHA kriterlerine uygun bir biçimde ilk değerlendirme yapıldı, vital bulguları kaydedildi. İlk değerlendirme sonrası 10 dakika içerisinde Nihon Kohden Cardiofax S cihazıyla 12 derivasyonlu EKG'si çekildi. Antekübital damar yolu açılarak venöz yoldan hemogram, biyokimya (glukoz, üre, kreatinin, sodyum, potasyum, klor,CK, CK-MB) ve troponin için kanları alındı.

Elektrokardiyogramında STEMI saptanan hastalar defibrilatörle monitörize edildi. Kardiyoloji ile konsülte edilen hastalar PCI için anjio servisine çıkmadan önce hastanın geliş şikayeti, göğüs ağrısı karakteri ve süresi, aile öyküsü mevcut olgu formlarına kaydedildi. STEMI tanısı konulan tüm hastaların koroner yoğun bakım ünitesine PCI yapılmak üzere yatırışı yapıldı.

3.5.LABORATUAR ANALİZİ

3.5.1.Kullanılan cihazlar:

1. Soğutmalı Santrifüf (HETTICH Rotina 380)
2. Etüv (TERMAL)
3. Vorteks (DRAGONLAB MX-S)
4. Plate okuyucu (BioTek ELx800)
5. Plate yıkayıcı (BioTek ELx50)
6. Plate karıştırıcı (DRAGON)
7. Derin dondurucu (Panasonic)

3.5.2.Adropin Düzeyleri

Hastalardan rutin tetkikleri için alınan kırmızı kapaklı jelli tüpten artan kan örnekleri kullanıldı. Kan tüpleri Hettich Rotina 380 marka santrifüj cihazı ile 10 dk santrifüj edildi ve serum örnekleri ayrıldı. Toplanan örnekler çalışma gününe kadar Panasonic marka derin dondurucuda -80 C’de saklandı. Serum örnekleri çalışma günü kademeli olarak çözdürüldü ve Dragonlab MX-S ile vortekslendi. Çalışma günü serum örnekleri oda ısında bekletilerek işleme alındı. Çalışma için SinoGeneClon marka Human Adropin Elisa kiti prospektüsündeki gibi hazırlandı. Parametre ELISA(Enzyme-Linked Immunosorbent Assay) yöntemiyle analiz edildi.

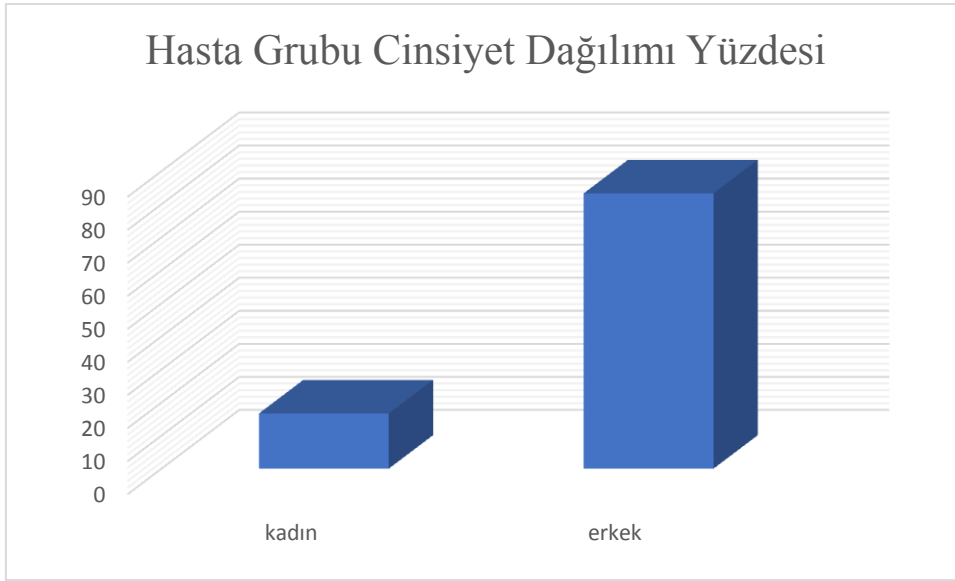
3.5.İSTATİSTİK

Hastalardan elde edilen verilerin istatistik analizinde IBM SPSS Statistics 25.0 paket programı kullanılmış olup, ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U Testi ($p<0.05$)uygulanmış; değişkenler arasındaki ilişkilerin analizinde ise Sperman Sıra Korelasyon Analizi yapılmıştır ($p<0.01$).

4.BULGULAR

Aralık 2018- Mart 2020 arasında Tekirdağ Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne başvuran 100 STEMI hastası çalışmaya dahil edilmek üzere değerlendirildi. 100 hastanın 13 tanesi dışlama kriterlerine sahip olması ve 21 tanesi de laboratuvar numunelerinin yetersiz veya hemolizli olması gerekçesiyle çalışmadan çıkarıldı.

Çalışmaya dahil edilen 66 hastanın 55(%83,3) tanesi erkek, 11(%16,7) tanesi kadındı (Şekil 9).



Şekil 9 : Çalışma grubunun cinsiyet dağılımı

Kontrol grubuna yaşları 18 ila 89 arasında değişen 54 gönüllü dahil oldu. Bu grubun 19 (%35,2) tanesi kadın, 35 (%64,8) tanesi erkekti.

Başvuran hastaların yaş ortalaması 56 iken en küçüğü 18, en büyüğü ise 82'dir. Aile öyküsü sorgulandığında 24 (%36,4) hastanın aile öyküsü vardı (Tablo 7).

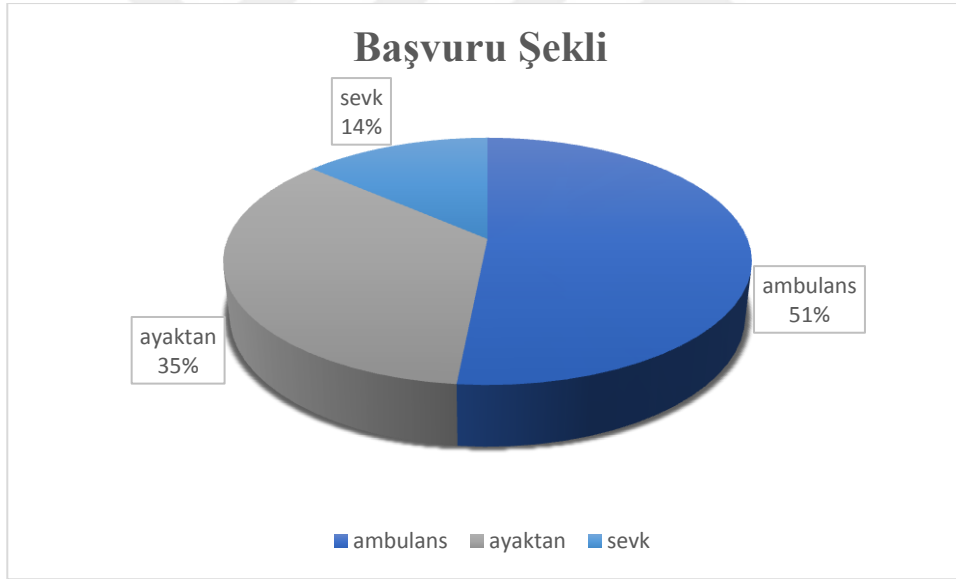
Tablo 7: Aile Öyküsü

Aile Öyküsü	Frekans	Yüzde
Var	24	36,4
Yok	42	63,6

Çalışmaya dahil edilen 34 (%51,5) hasta ambulans ile, 23 (%34,8) hasta ayakta başvururken 9 (%13,6) hasta ise dış merkezden sevk olarak geldi(Tablo8)(Şekil 10).

Tablo 8: Hasta grubu başvuru şekli

Başvuru Şekli	Hasta Sayısı	Yüzde
Ambulans	34	51,5
Ayaktan	23	34,8
Sevk	9	13,6

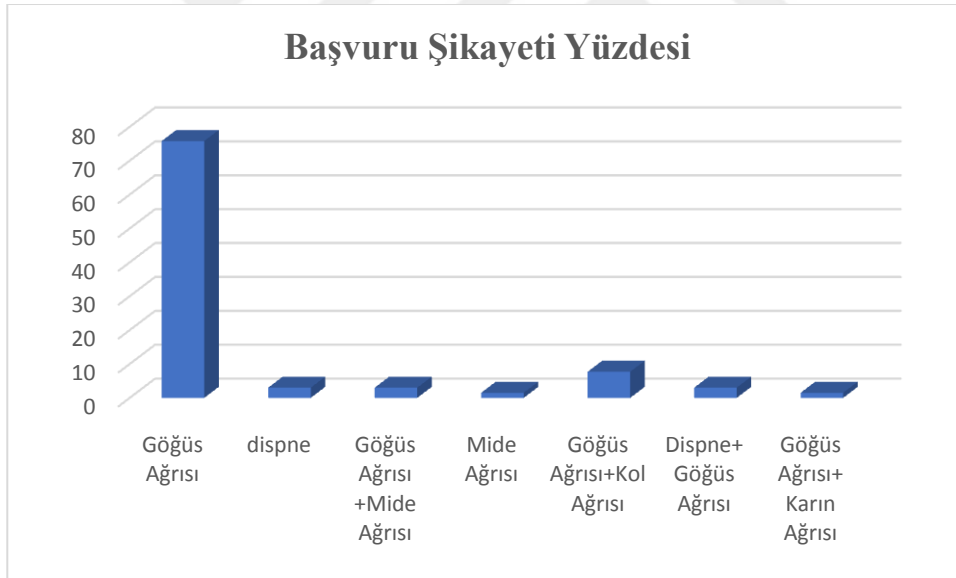


Şekil 10 : Hasta grubu başvuru şekli

Hastaların geliş şikayetine bakıldığında 50 (%75,8) hasta sadece göğüs ağrısı ile acil servise başvurdu. 2 (%3) hasta nefes darlığı, 5(%7,7) hasta göğüs ağrısı ve kol ağrısı ile 1 (%1,5) hasta mide ağrısı, 2 (%3) hasta göğüs ağrısı ile birlikte mide ağrısı, 2 (%3) hasta göğüs ağrısı ve nefes darlığı, 1(%1,5) hasta göğüs ağrısı ve karın ağrısı, 3 (%4,5) hasta ise diğer sebepler ile başvurdu (Tablo 9) (Şekil 11).

Tablo 9: Hastaların başvuru şikayeti

Başvuru Şikayeti	Hasta Sayısı	Yüzde
Göğüs Ağrısı	50	75,8
Dispne	2	3,0
Göğüs Ağrısı +Mide Ağrısı	2	3,0
Mide Ağrısı	1	1,5
Göğüs Ağrısı+Kol Ağrısı	5	7,7
Dispne+ Göğüs Ağrısı	2	3,0
Göğüs Ağrısı+ Karın Ağrısı	1	1,5
Diğer	3	4,5
Toplam	66	100,0



Şekil 11: Hasta grubunun başvuru şekli

Hastaların ağrı karakterine baktığımızda 50 (%75,7) hasta tipik iskemik göğüs ağrısı(yanma, baskı, sıkışma) ile başvururken 16 (%24,3) hasta atipik ağrı ile veya ağrısız başvuru yaptı (Tablo 9).

Tablo 10: Hasta grubunun ağrı karakteri

Ağrı karakteri	Hasta Sayısı	Yüzde
Baskı	22	33,3
Sıkışma +Yanma	1	1,5
Sıkışma	14	21,2
Yanma	9	13,6
Bıçak Saplanır Gibi	6	9,1
Diğer	10	15,2
Baskı+ Batma	1	1,5
Baskı +Sıkışma	2	3,0
Yanma +Batma	1	1,5
Toplam	66	100,0

Hastaların 26 (%39,4) tanesi ağrının ilk 1 saatinde acil servise başvururken 14 (%21,2) hastanın ağrının başlangıcından 12 saat ve sonrasında başvurduğu görüldü(Tablo 10)

Tablo 11:Ağrı süresi

Ağrı Süresi	Hasta Sayısı	Yüzde
0-1 Sa	26	39,4
1-3 Sa	15	22,7
3-6 Sa	8	12,1
6-12 Sa	2	3,0
>12 Sa	14	21,2
Ağrı Yok	1	1,5
Toplam	66	100,0

Hastanın geliş vitallerine bakıldığında 9 hasta hipotansif, 12 hasta hipertansif diğerleri normotansif idi. 1 hastamız bradikardik diğer hepsi normokardik idi. Saturasyonu <%90 olup oksijen ihtiyacı olan hasta sayısı sadece 2 idi (Tablo 11).

Tablo 12: Hasta vital, ilk laboratuvar ve yaş analizi

	Minumum	Maximum	Ortalama	Standart Sapma
Nabız(atım/dk)	52	120	81,71	16,384
Yaş	18	82	56,06	14,150
MAP*(mm Hg)	66	130	96,81	15,237
Saturasyon(%)	80	100	96,79	3,358
Kan Şekeri(mg/dl)	81	429	149,70	69,805
Ck(IU/L)	28,40	5201,00	932,5530	1146,43234
Troponin(ng/ml)	0,005	7,780	0,69261	1,551950
Ckmb(IU/L)	14,00	736,00	108,8879	132,59172
Adropin(pg/ml)	234,710	900,000	378,69280	136,055390

*MAP: ortalama arteriyel basınç

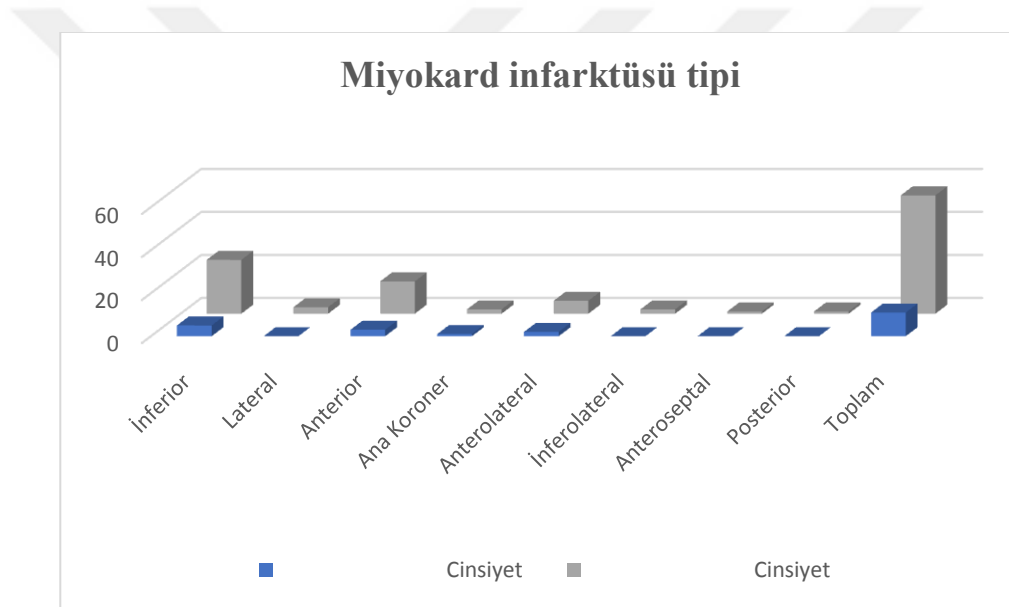
Çekilen EKG'lerinde 30 (%45,5) hastada inferior, 18 (%27,3) hastada anterior, 8 (%12,1) hastada anterolateral, 3'er (%4,5) hastada lateral ve ana koroner, 2 (%3) inferolateral ve 1'er (%1,5) hastada anteroseptal ve izole posterior MI saptandı (Tablo 13). MI tipleri ile cinsiyetleri kıyaslırsak kadınlarda da erkeklerde de en sık inferior MI görüldü (Tablo 14) (Şekil 12).

Tablo 13: Miyokard infarktüsü tipleri

MI TİPİ	Hasta Sayısı	Yüzde
İnferior	30	45,5
Lateral	3	4,5
Anterior	18	27,3
Ana Koroner	3	4,5
Anterolateral	8	12,1
İnferolateral	2	3,0
Anteroseptal	1	1,5
Posterior	1	1,5
Toplam	66	100

Tablo 14: Cinsiyete göre miyokard infarktüsü tipleri dağılımı

MI Tipi	Cinsiyet		Toplam
	Kadın	Erkek	
İnferior	5	25	30
Lateral	0	3	3
Anterior	3	15	18
Ana Koroner	1	2	3
Anterolateral	2	6	8
İnferolateral	0	2	2
Anteroseptal	0	1	1
Posterior	0	1	1
Toplam	11	55	66



Şekil 12: Cinsiyete göre miyokard infarktüsü tipleri dağılımı

İnferior MI ile başvuran hastalarda en çok sıkıştırıcı tarzda ağrı görünürken anterior MI'da ise baskı tarzı ağrı ile karşılaştık (Tablo 15).

Tablo 15 :Miyokard infarktüsü tiplerine göre ağrı karakteri dağılımı

MI Tipi	Ağrı Tipi								
	Baskı	Sıkışma+ yanma	Sıkışma	Yanma	Bıçak Saplanır Gibi	Baskı+ Yanma	Baskı+ Sıkışma	Yanma+ Batma	Diğer
İnferior	6	1	9	4	3	1	1	1	4
Lateral	2	0	0	0	0	0	0	0	1
Anterior	7	0	4	3	3	0	1	0	0
Ana Koroner	1	0	0	1	0	0	0	0	1
Anterolateral	4	0	1	1	0	0	0	0	2
İnferolateral	1	0	0	0	0	0	0	0	1
Anteroseptal	1	0	0	0	0	0	0	0	0
Posterior	0	0	0	0	0	0	0	0	1
Toplam	22	1	14	9	6	1	2	1	10

Hastaların hepsi acil katater laboratuvarına alındı. PCI yapılan hastaların 19 (%28,) tanesinin sadece RCA, 23 (%34,8) tanesinin sadece LAD,8 (12,1) tanesinin sadece Cx'inde tıkanıklık görüldü. 3 (%4,5) tanesinden bypass kararı çıktı. 4(%6) hastaya sadece medikal tedavi yapılırken 1(%1,5) hastanın koroner arterleri normaldi. Diğer hastalarda ise birden fazla damara işlem uygulanmıştır (Tablo 16).

Tablo 16: Hastaların PCI sonucu

PCI Sonucu	Hasta Sayısı	Yüzde
Medikal Tedavi	4	6,1
Ramus+ LAD	1	1,5
Normal	1	1,5
Başarısız	1	1,5
CABG	2	3,0
LAD Stent	23	34,8
Cx Stent	8	12,1
Cx Stent+ CABG	1	1,5
RCA Stent	19	28,8
LAD + RCA Stent	4	6,1
LAD + Cx Stent	1	1,5
Ramus	1	1,5

İşlem sonrası koroner yoğun bakıma alınan hastalarda 2 (%3) hasta 1 gün hastanede yatarken 23 (%34,8) hasta ise 4 günden uzun süre hastanede kaldı. Yatan hastaların sonlanımı tablo 17' deki gibidir.

Tablo 17: Hastaların sonlanım durumu

Sonlanım Durumu	Hasta Sayısı	Yüzde
Taburcu	59	89,4
Tedavi Red	2	3,0
Sevk	2	3,0
Vefat	3	4,5
Total	66	100,0

4.1.TROPONIN ANALIZI SONUCU

Ham verilerde yapılan ön analizlerde (normallik testi, varyansların homojenliği testi) bu verilerin parametrik test varsayımları yerine getirmedeği anlaşıldığından, non-parametrik analiz seçenekleri tercih edilmiştir.

Tablo 18: Hasta gruplarına göre Troponin (ng/mL) sonuçlarının karşılaştırılması

Hasta Grubu	n	Sıralama değeri ortalaması	Sıralama Değerleri Toplamı	Mann-Whitney U	Z	p
Hasta	66	85,73	5658,00	117,000	-8,799	0,000
Kontrol	54	29,67	1602,00			

Yorum: Yapılan analizde hasta grupları arasında Troponin değerleri arasındaki farklılık incelenmiş ve p değeri 0,05 ten küçük (0,000) bulunması dolayısıyla H_0 hipotezi reddedilmiştir ve bu gruplar arasında istatistiksel anlamda önemli bir farklılık olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 18).

4.2 ADROPİN ANALİZİ SONUCU

Tablo 19: Hasta gruplarına göre Adropin (pg/mL) sonuçlarının karşılaştırılması

Hasta Grubu	n	Sıralama değeri ortalaması	Sıralama Değerleri Toplamı	Mann-Whitney U	Z	p
Hasta	66	76,05	5019,50	755,500	-5,415	0,000
Kontrol	54	41,49	2240,50			

Yorum: Yapılan analizde hasta grupları arasında adropin değerleri arasındaki farklılık incelenmiş ve p değeri 0,05 ten küçük (0,000) bulunması dolayısıyla H_0 hipotezi reddedilmiştir ve bu gruplar arasında istatistiksel anlamda önemli bir farklılık olduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 19).

4.3. KORELASYON ANALİZİ

Tablo 20: Troponin ile Adropin değerleri arasında ilişki (korelasyon) analizi (Sperman korelasyon)

		Troponin (ng/mL)	Adropin (pg/mL)
Troponin (ng/mL)	Korelasyon katsayısı	1,000	0,276*
	p	-	0,002
	n	120	120
Adropin (pg/mL)	Korelasyon katsayısı	0,276**	0,1,000
	p	0,002	-
	n	120	120

** . 0,01 anlam düzeyinde önemli bulunan korelasyonlar (2-yönlü)

Yorum: Yapılan analizde Troponin ile Adropin değerleri arasında 0.01 anlam düzeyinde önemli bir ilişki bulunduğu sonucuna varılmıştır (Tablo 20).

Hastalar arasında yapılan alt grup testlerinde adropin değerleri kadınlarda 374,58 pg/ml ve erkeklerde 379,51 pg/ml ve p değeri 0,05'ten büyük bulunmuştur. Dolayısıyla cinsiyetin adropin değeri üzerinde etkisi yoktur.



5.TARTIŞMA ve SONUÇ

Acil servisin en sık başvurularından biri göğüs ağrısıdır. 2005 yılında yayınlanan bir çalışmada ülkemizde acil servise en sık başvuru nedeni olarak tespit edilmiştir[72].Çoğunluğu miyalji gibi ayaktan tedavi edilebilen nedenlere bağlı olsada AKS, pulmoner emboli, aort diseksiyonu gibi oldukça mortal seyreden sebepleri de mevcuttur.

Göğüs ağrısı oldukça nonspesifik bir semptomdur ve bizi her zaman tanıya götürmez. STEMI hastalarının yarısına ilk EKG ile tanıyı koyabilesek de hastaların çoğunluğunu oluşturan USAP ve NSTEMI hastalarında ek yardımcı testlere ihtiyaç duyulmaktadır. Bu hastaları erken dönemde tanıyacak mevcut testler olamaması, geç tanınması ek komplikasyonlara ve ölüme bunlara bağlı olarak da uzun süreli hastane yatışlarına ve malpraktis davalarına neden olmaktadır. Bu durum acil serviste tanıyı atlamamak adına gereksiz tetkik yapılmasına, acil servis doluluk oranının artmasına ve gereksiz hastane yatışlarına neden olmaktadır. Bu doğrultuda erken tanı koymak ve hatalı taburculuk yapmamak için yeni kardiyak belirteçlere ihtiyaç duyulmuştur.

Biyobelirteçler kan veya diğer vücut sıvılarında ölçülebilen, sağlıklı insanda bulunmayan, hastalık sırasında erken dönemde ortaya çıkan, dış faktörlerden etkilenmeyen, kolay, hızlı ve ucuz yöntemlerle ölçülebilen çoğunlukla protein içerikli moleküllerdir. Negatif ve pozitif prediktif değeri yüksek olmalıdır. AKS'da şuan ESC ve AHA kılavuzlarınca geçerliliği olan tek molekül troponindir. Bugüne kadar kullanılan diğer makromelükller spesifitesi düşük olduğu için yıllar içinde terk edilmiştir. Troponine alternatif ,daha hızlı ve daha spesifik molekül arayışları devam etmektedir. Biz de bu çalışmada endotel ve vasküler yapıda koruyucu görev üstlenen adropinin AKS sendromlardaki yerini araştırdık.

Çalışmamıza 11(%16,7)'i kadın ,55 (%83,3)'i erkek 66 hasta katıldı. Tek başına erkek cinsiyet AKS riskini arttırmaktadır. Bizim çalışmamızda da erkek cinsiyet daha yüksek oranda görüldü. Bir çok çalışmada erkek cinsiyetin AKS'de mortalite için risk faktörü olduğu tanımlanmışsa da takip ettiğimiz hastalar arasından vefat eden 3 hastanın 1(%33) tanesi erkekti.

Çalışmaya katılan 50 (%75,8) hasta sadece göğüs ağrısı şikayeti ile acil servise başvurdu. Diğer hastaların ilave şikayetleri mevcuttu veya hiç ağrısı yoktu. Başvuran 50 (%75,7) hasta tipik göğüs ağrısı (yanma, baskı,sıkışma) ile başvururken,16 (%24,3) hastanın ağrısı atipik veya yoktu. Başvuru sırasında hastaların %37'sinde hipoksemi görülen çalışmalar mevcut olsa da bizim çalışmamızda sadece 2 hastada yani %3 oranında %90

altında parsiyel oksijen saturasyonu görülmüştür[73].

Hipertansiyon değiştirilebilir risk faktörleri arasından en önemli 4 nedenden biridir. Ülkemizde 5 milyon erkek ve 7 milyon kadında HT olduğu düşünülmektedir. Göğüs ağrısıyla acil servise başvuran hastalarda artmış sempatik aktiviteye bağlı olarak artmış sistolik ve diyastolik basıncı görülmektedir. Bizim hastalarımızda ise başvuru sırasında ölçülen tansiyon değerlerine bakıldığında sadece 12 (%18) hasta hipertansif, 45(%68,2) hasta normotansifti.

Akut koroner sendromlarda birçok çalışmada kalp hızının kötü prognostik etkisi gösterilmiştir. Örneğin GRACE çalışmasına bakıldığında kalp hızındaki her 30 birimlik artış kötü prognozu %30 arttırmaktadır[74]. Bununla birlikte genel olarak AKS hastalarında nabız sayısı bizim çalışmamızda olduğu gibi normal aralıkta görülmüştür.

Koroner arterlerde trombus en sık LAD ve en az Cx'de görülmesine rağmen bizim çalışmamızda en sık 23(%34,8) hasta ile RCA ve ona yakın oranda 19(%28,8) hasta ile LAD'de lezyon görüldü. En az lezyon ise çalışmalara uygun olarak 8(%12,1) hasta ile Cx'de görüldü.

Hastalarımızdan 59(%89,4) hasta şifa ile ,2(%3) hasta tedavi red ile, 2(%3) hasta da sevk ile hastenmizden ayrıldı. 3(%4,5) hasta ise vefat etmiştir. Muhtemelen PCI merkezi olup hızlı müdahale edilmesi mortalite oranlarını ortalamanın altında tutmuştur .

Adropin 2008 yılında tanımlanan 76 aa.lık yeni bir proteindir. Metabolik hemostazis, enerji metabolizması ve endotel fonksiyonun düzenlenmesinde önemli bir role sahiptir[64]. En çok pankreasda olmak üzere kalpte epikard, miyokard ve endokardda da bulunmaktadır. Yapılan bir çalışmada adropinin umblikal ven ve koroner arter endotel hücrelerinden salındığı, eNOS'ni ayarladığı gösterilerek ve adropinin potansiyel bir endotel koruyucu olduğunu iddia edilmiştir [67].

119 hasta üzerinde bir çalışmada adropinin normotansif hastalarda hipertansiflere göre anlamlı derecede yüksek olduğu görülmüş ve HT için bağımsız bir belirleyici olduğu ve endotel fonksiyonunu koruyarak kan basıncını etkileyebildiğinden bahsedilmiştir[75]. 56 hasta ve 20 kontrol grubu olan bir çalışmada da kalp yetmezliği olan hastalarda adropin yüksekliği kalp yetmezliğinin şiddeti ve BNP ile doğru orantılı bulunmuştur[76]. Başka bir çalışmada diyabetik olan ve diyabetik olmayan koroner aterosklerozlu hastalarda dolaşımdaki

düşük adropin seviyelerinin koroner ateroskleroz seviyesi ile ters orantılı olduğu gösterilmiştir[69].

Zhao ve arkadaşlarının yaptığı 138 AMI, 114 stabil anjina pektoris ve 75 kontrol grubunu içeren çalışmada serum adropin düzeyleri sağlıklı bireylerde en yüksek, AMI hastalarında ise en düşük bulunmuştur[77]. Yine Zhao ve arkadaşlarının yaptığı başka çalışmada stabil koroner arter hastalarında adropin düzeyleri düşük ölçülmüştür [78]. Adropin düzeyindeki bu düşüklükler adropinin koroner aterosklerozdaki koruyucu rolünü bize göstermektedir. Aynı zamanda bu çalışmalara bakıldığında adropinin AKS riskini öngördüren bir belirteç olabileceği de düşünülmektedir.

Aydın ve arkadaşları fareler üzerinde yaptıkları çalışmada kalp kası hücreleri hasarı sonrasında kana adropin salındığını öne sürmüşler ve bu salınan adropinin kalp kaynaklı olduğunu doku çalışmalarıyla göstermişlerdir. Bu kanıtla AMI sırasında ölçtüğümüz adropinin oldukça spesifik olduğunu söyleyebiliriz[79]. 2016'da 22 hasta ve 24 gönüllü üzerinde yaptıkları çalışmada ise kardiyak enzim değerlerinin pozitif olduğu AKS'li hastalarda adropin, troponin I, CK ve CK-MB düzeylerinin kontrol grubuna göre daha yüksek olduğu gösterilmiş. Kardiyak troponin, CK-MB düzeylerine ek olarak serum adropin seviyesinin de AKS'da teşhis için potansiyel bir belirteç olabileceğini söylemişlerdir[80]. Giderek artan kanıtlar adropinin kardiyovasküler fonksiyonlar için güçlü bir düzenleyici olduğu patogenezinde yer aldığını ortaya koymaktadır.

Bizim çalışmamızda da aksini iddia eden çalışmalar olmasına rağmen AMI'nın neden olduğu miyokard nekrozu sonrasında adropinin kana salınacağını ve nekroz geliştikçe kan adropin düzeylerinin yükseleceğini öngördük. Aynı zamanda iskemi sonrası dokularda enerji hemoastazisini düzenlemek ve endotel disfonksiyonunu önlemek için de adropin düzeyinde artış olması beklemekteyiz.

Çalışmamızda hasta grubu oluştururken adropin seviyesini etkileyecek hastalık taşımamasına dikkat edilmiştir. Bunda amaç kardiyak dışı nedenlerden etkilenmesini önlemektir. Çalışma sonuçlarımızda adropin seviyesi hasta grubunda 378,69280 pg/ml kontrol grubuna ise 281,91306 pg/ml bulundu. P değeri < 0,05 hesaplandı. Adropin seviyeleri beklediğimiz gibi hasta grupta anlamlı derecede yüksek bulundu. Hastalar arasında yapılan alt grup testlerinde ise adropin değerleri kadınlarda 374,58 pg/ml ve erkeklerde 379,51 pg/ml bulunmuştur . P değeri >0,05 hesaplandı ve adropinin cinsiyetten etkilenmediği görüldü.

Çalışmamız adropinin AKS'lerde kardiyak marker olarak kullanabileceğini öngörmektedir. Diğer çalışmaları da incelediğimizde adropin kardiyovasküler hastalıklarda oldukça yeni fakat değerli bir biyobelirteç olabileceği düşünülmektedir. Aynı zamanda yeni

olması nedeniyle de hakkında bu konuda yeterince çalışma bulunmamaktadır. Daha anlamlı sonuçlar alabilmek ve adropinin önemini daha iyi göstermek için daha çok merkezin ve daha fazla hastanın dahil olduğu çalışmalara ihtiyaç vardır.



6.KISITLILIKLAR

Dışlama kriterlerinin fazla olması hasta sayımızın az olmasına neden olmuştur. Bazı hastaların laboratuvar örneklerinin hemolizli olması ve numunelerin eksik olması nedeniyle de hastalar çalışma dışı kalmıştır.



ÖZET

Amaç: Akut koroner sendromlar acil servisin en sık ve mortalitesi yüksek nedenlerinden olmasına rağmen erken tanıda kullanabilecek uygun marker henüz tanımlanmamıştır. Bu çalışmada STEMI tanısını almış hastalarda prospektif olarak endotel kaynaklı bir polipeptid olan adropinin tanıda yerini araştırdık.

Materyal Method: Namık Kemal Üniversitesi Hastanesi Acil Servisine başvuran EKG ile STEMI tanısı almış 64 hasta (11 kadın, 55 erkek) hastanın ve 54 tane tamamen sağlıklı gönüllünün (19 kadın,35 erkek) rutin alınan kan serumundan ELISA yöntemi ile adropin molekülü çalışıldı. elde edilen verilerin istatistik analizinde IBM SPSS Statistics 25.0 paket programı kullanılmış olup, ikili grup karşılaştırmalarında Mann-Whitney U Testi ($p<0.05$) uygulanmıştır.

Sonuç: Çalışma sonuçlarımızda adropin seviyesi hasta grubunda 378,69280 pg/ml kontrol grubuna ise 281,91306 pg/ml bulundu. P değeri $< 0,05$ hesaplandı. Dolayısıyla iki grup arasında anlamlı fark görüldü. Çalışmamıza göre adropin AKS'larda potansiyel bir biyomarkerdir.

SUMMARY

Objective: Although acute coronary syndromes are the most common and high mortality causes of the emergency department, an appropriate marker that can be used in early diagnosis has not been defined yet. In this study, we prospectively investigated the role of adropine, an endothelium-derived polypeptide, in patients diagnosed with STEMI.

Material Method: Adropin molecule was studied from the routine blood serum of 64 patients (11 females, 55 males) and 54 completely healthy volunteers (19 females, 35 males) admitted to the Emergency Service of Namik Kemal University Hospital and 54 completely healthy volunteers (19 females, 35 males). IBM SPSS Statistics 25.0 package program was used in the statistical analysis of the data obtained, and Mann-Whitney U Test ($p < 0.05$) was used in binary group comparisons.

Conclusion: In our study results, adropine level was found 378,69280 pg / ml in the patient group and 281,91306 pg / ml in the control group. P value < 0.05 was calculated. Therefore, there was a significant difference between the two groups. According to our study, adropine is a potential biomarker in ACS.

KAYNAKLAR

- [1] K. Thygesen *et al.*, “Fourth universal definition of myocardial infarction (2018),” *Eur. Heart J.*, vol. 40, no. 3, pp. 237–269, Jan. 2019, doi: 10.1093/eurheartj/ehy462.
- [2] G. D. M. Judith E. Tintinalli, J. Stephan Stapczynski, O. John Ma, David M. Cline, Rita K. Cydulka, *Tintinalli’s Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 7th ed. 2012.
- [3] A. A. Ozkan, “[Acute coronary syndromes: epidemiology].,” *Turk Kardiyol. Dern. Ars.*, vol. 41 Suppl 1, pp. 1–3, Apr. 2013.
- [4] M. A. Kohn, E. Kwan, M. Gupta, and J. A. Tabas, “Prevalence of acute myocardial infarction and other serious diagnoses in patients presenting to an urban emergency department with chest pain,” *J. Emerg. Med.*, 2005, doi: 10.1016/j.jemermed.2005.04.010.
- [5] E. Braunwald *et al.*, “ACC/AHA Guideline Update for the Management of Patients With Unstable Angina and Non–ST-Segment Elevation Myocardial Infarction—2002: Summary Article,” *Circulation*, 2002, doi: 10.1161/01.cir.0000037106.76139.53.
- [6] C. W. Hamm *et al.*, “ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevatio,” *Eur. Heart J.*, vol. 32, no. 23, pp. 2999–3054, Dec. 2011, doi: 10.1093/eurheartj/ehr236.
- [7] T. H. Lee, E. F. Cook, M. Weisberg, R. K. Sargent, C. Wilson, and L. Goldman, “Acute Chest Pain in the Emergency Room: Identification and Examination of Low-Risk Patients,” *Arch. Intern. Med.*, 1985, doi: 10.1001/archinte.1985.00360010085013.
- [8] L. Mandelzweig *et al.*, “The second euro heart survey on acute coronary syndromes: Characteristics, treatment, and outcome of patients with ACS in Europe and the Mediterranean Basin in 2004,” *European Heart Journal*. 2006, doi: 10.1093/eurheartj/ehl196.
- [9] K. A. A. Fox *et al.*, “Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE).,” *Eur. Heart J.*, vol. 23, no. 15, pp. 1177–89, Aug. 2002, doi:

10.1053/euhj.2001.3081.

- [10] F. Sanchis-Gomar, C. Perez-Quilis, R. Leischik, and A. Lucia, “Epidemiology of coronary heart disease and acute coronary syndrome,” *Annals of Translational Medicine*. 2016, doi: 10.21037/atm.2016.06.33.
- [11] E. Ahmed *et al.*, “Age and clinical outcomes in patients presenting with acute coronary syndromes,” *J. Cardiovasc. Dis. Res.*, 2013, doi: 10.1016/j.jcdr.2012.08.005.
- [12] S. M. Grundy, R. Pasternak, P. Greenland, S. Smith, and V. Fuster, “Assessment of cardiovascular risk by use of multiple-risk-factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the American Heart Association and the American College of Cardiology,” *Circulation*. 1999, doi: 10.1161/01.CIR.100.13.1481.
- [13] S. Sevinç, “Akut Koroner Sendromlu Hastalarda Pedigri Analizi ile Risk Faktörleri Yaşam Kalitesi ve Hastalık İlişkisi,” *J. Cardiovasc. Nurs.*, 2018, doi: 10.5543/khd.2018.02418.
- [14] I. Njølstad, E. Arnesen, and P. G. Lund-Larsen, “Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction: A 12-year follow-up of the Finnmark study,” *Circulation*, 1996, doi: 10.1161/01.CIR.93.3.450.
- [15] J. He, S. Vupputuri, K. Allen, M. R. Prerost, J. Hughes, and P. K. Whelton, “Passive smoking and the risk of coronary heart disease - A meta-analysis of epidemiologic studies,” *N. Engl. J. Med.*, 1999, doi: 10.1056/NEJM199903253401204.
- [16] H. Dülek, Z. Tuzcular Vural, and I. Gönenç, “Risk Factors in Cardiovascular Diseases,” *J. Turkish Fam. Physician*, vol. 9, no. 2, pp. 53–58, Jun. 2018, doi: 10.15511/tjtfp.18.00253.
- [17] W. E. Feeman, “The role of cigarette smoking in atherosclerotic disease: An epidemiologic analysis,” *J. Cardiovasc. Risk*, 1999, doi: 10.1177/204748739900600511.
- [18] A. V. Chobanian *et al.*, “The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 Report,” *Journal of the American Medical Association*. 2003, doi: 10.1001/jama.289.19.2560.
- [19] K. Gu, C. C. Cowie, and M. I. Harris, “Mortality in adults with and without diabetes in

- a National cohort of the U.S. Population, 1971-1993,” *Diabetes Care*, 1998, doi: 10.2337/diacare.21.7.1138.
- [20] J. E. Manson *et al.*, “The Primary Prevention of Myocardial Infarction,” *New England Journal of Medicine*. 1992, doi: 10.1056/NEJM199205213262107.
- [21] K. Thygesen, J. S. Alpert, A. S. Jaffe, M. L. Simoons, B. R. Chaitman, and H. D. White, “Third universal definition of myocardial infarction,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2012, doi: 10.1016/j.jacc.2012.08.001.
- [22] B. Ibanez *et al.*, “2017 ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation,” *European Heart Journal*. 2018, doi: 10.1093/eurheartj/ehx393.
- [23] D. Lloyd-Jones *et al.*, “Heart disease and stroke statistics - 2009 update. A report from the American heart association statistics committee and stroke statistics subcommittee,” *Circulation*. 2009, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.191259.
- [24] M. C. Bahit, C. B. Granger, and L. Wallentin, “Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: Implications for treatment,” *Am. Heart J.*, 2002, doi: 10.1067/mhj.2002.120767.
- [25] F. Van de Werf *et al.*, “Management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology.,” *Eur. Heart J.*, 2003, doi: 10.1016/s0195-668x(02)00618-8.
- [26] M. Roffi *et al.*, “2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation,” *Eur. Heart J.*, 2016, doi: 10.1093/eurheartj/ehv320.
- [27] P. K. Nigam, “Biochemical markers of myocardial injury,” *Indian J. Clin. Biochem.*, 2007, doi: 10.1007/BF02912874.
- [28] J. S. LaDue, F. Wróblewski, and A. Karmen, “Serum glutamic oxaloacetic transaminase activity in human acute transmural myocardial infarction,” *Science (80-.)*, 1954, doi: 10.1126/science.120.3117.497.
- [29] L. Opie, “Enzymes in cardiology. Diagnosis and research edited by D. J. Hearse and J. de Leiris. John Wiley & Sons Ltd. Price £28.50; \$68. (1979),” *J. Mol. Cell. Cardiol.*,

1980, doi: 10.1016/0022-2828(80)90045-0.

- [30] H. Gök, “Klinik Kardiyoloji,” in *Klinik Kardiyoloji*, 38th ed., Nobel Tıp Kitabevi, 2002, pp. 273–321.
- [31] F. Wróblewski and J. S. Ladue, “Lactic Dehydrogenase Activity in Blood. (21985),” *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, 1955, doi: 10.3181/00379727-90-21985.
- [32] J. A. Lott and J. M. Stang, “Serum enzymes and isoenzymes in the diagnosis and differential diagnosis of myocardial ischemia and necrosis,” *Clinical Chemistry*. 1980.
- [33] Y. E. Cumhur *et al.*, “AKUT KORONER SENDROM SERUM S100 PROTEİN DÜZEYİ İLİŞKİSİ,” 2014.
- [34] L. Boccardi and M. Verde, “Gender differences in the clinical presentation to the emergency department for chest pain,” *Ital. Hear. J.*, 2003.
- [35] S. Guzel, O. Serin, G. Yilmaz, E. C. Guzel, and G. Guvenen, “Serum matrix metalloproteinase-9 levels in patients with acute myocardial infarction,” *Clin. Biochem.*, 2009, doi: 10.1016/j.clinbiochem.2008.09.072.
- [36] P. R. Puleo *et al.*, “Use of a rapid assay of subforms of creatine kinase mb to diagnose or rule out acute myocardial infarction,” *N. Engl. J. Med.*, 1994, doi: 10.1056/NEJM199409013310901.
- [37] S. Mannem, M. Ehtesham, K. Praveen, and V. Gupta, *Elevated CK-MB without myocardial infarction. Scientific Medicine 2009; 1(2).* .
- [38] S. H. Lim, M. R. Sayre, and W. B. Gibler, “2-D echocardiography prediction of adverse events in ED patients with chest pain,” *Am. J. Emerg. Med.*, 2003, doi: 10.1053/ajem.2003.50036.
- [39] L. Boccardi and M. Verde, “Gender differences in the clinical presentation to the emergency department for chest pain.,” *Ital. Heart J.*, vol. 4, no. 6, pp. 371–3, Jun. 2003.
- [40] “2011 ACCF/AHA focused update of the guidelines for the management of patients with unstable angina/non-st-elevation myocardial infarction (updating the 2007 guideline),” *Journal of the American College of Cardiology*. 2011, doi: 10.1016/j.jacc.2011.02.009.

- [41] E. Grenadier, S. Keidar, L. Kahana, G. Alpan, A. Marmur, and A. Palant, "The roles of serum myoglobin, total CPK, and CK-MB isoenzyme in the acute phase of myocardial infarction," *Am. Heart J.*, 1983, doi: 10.1016/0002-8703(83)90357-5.
- [42] H. A. Katus, A. Remppis, S. Looser, K. Hallermeier, T. Scheffold, and W. Kübler, "Enzyme linked immuno assay of cardiac troponin T for the detection of acute myocardial infarction in patients," *J. Mol. Cell. Cardiol.*, 1989, doi: 10.1016/0022-2828(89)90680-9.
- [43] Task Force for Diagnosis and Treatment of Non-ST-Segment Elevation Acute Coronary Syndromes of European Society of Cardiology *et al.*, "Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes," *Eur. Heart J.*, vol. 28, no. 13, pp. 1598–660, Jul. 2007, doi: 10.1093/eurheartj/ehm161.
- [44] H. A. Katus, "Diagnostic efficiency of troponin T measurements in acute myocardial infarction," *Circulation*, 1991, doi: 10.1161/01.CIR.83.3.902.
- [45] G. S. Bodor, D. Porterfield, E. M. Voss, S. Smith, and F. S. Apple, "Cardiac troponin-I is not expressed in fetal and healthy or diseased adult human skeletal muscle tissue," *Clin. Chem.*, 1995, doi: 10.1093/clinchem/41.12.1710.
- [46] A. S. Jaffe, L. Babuin, and F. S. Apple, "Biomarkers in Acute Cardiac Disease. The Present and the Future," *Journal of the American College of Cardiology*. 2006, doi: 10.1016/j.jacc.2006.02.056.
- [47] E. Duygu, N. Kahraman, S. Pehlivanoglu, and Z. Öngen, "Akut koroner sendrom dışı olaylarda kardiyak troponin yüksekliğinin klinik önemi," *Türk Kardiyoloji Dernegi Arsivi*. 2004.
- [48] T. Keller *et al.*, "Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction," *N. Engl. J. Med.*, 2009, doi: 10.1056/NEJMoa0903515.
- [49] J. F. C. Glatz, M. van Bilsen, R. J. A. Paulussen, J. H. Veerkamp, G. J. van der Vusse, and R. S. Reneman, "Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox," *Biochim. Biophys. Acta (BBA)/Lipids Lipid Metab.*, 1988, doi: 10.1016/0005-2760(88)90141-5.
- [50] X. Meng, M. Ming, and E. Wang, "Heart fatty acid binding protein as a marker for postmortem detection of early myocardial damage," *Forensic Sci. Int.*, 2006, doi:

10.1016/j.forsciint.2005.08.008.

- [51] S. Verma *et al.*, “A self-fulfilling prophecy: C-reactive protein attenuates nitric oxide production and inhibits angiogenesis,” *Circulation*, 2002, doi: 10.1161/01.CIR.0000029802.88087.5E.
- [52] F. Crea and G. Liuzzo, “Pathogenesis of acute coronary syndromes,” *Journal of the American College of Cardiology*. 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2012.07.064.
- [53] P. M. Ridker, “From C-Reactive Protein to Interleukin-6 to Interleukin-1: Moving Upstream to Identify Novel Targets for Atheroprotection,” *Circulation Research*. 2016, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.115.306656.
- [54] M. K. Sinha, D. C. Gaze, J. R. Tippins, P. O. Collinson, and J. C. Kaski, “Ischemia modified albumin is a sensitive marker of myocardial ischemia after percutaneous coronary intervention,” *Circulation*, 2003, doi: 10.1161/01.CIR.0000072764.18315.6B.
- [55] S. Q. Khan *et al.*, “C-terminal provasopressin (copeptin) as a novel and prognostic marker in acute myocardial infarction: Leicester acute myocardial infarction peptide (LAMP) study,” *Circulation*, 2007, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.685503.
- [56] A. Maisel *et al.*, “Copeptin Helps in the Early Detection of Patients With Acute Myocardial Infarction,” *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013, doi: 10.1016/j.jacc.2013.04.011.
- [57] E. Lindmark, E. Diderholm, L. Wallentin, and A. Siegbahn, “Relationship between interleukin 6 and mortality in patients with unstable coronary artery disease: Effects of an early invasive or noninvasive strategy,” *J. Am. Med. Assoc.*, 2001, doi: 10.1001/jama.286.17.2107.
- [58] P. M. Ridker, N. Rifai, M. Pfeffer, F. Sacks, S. Lepage, and E. Braunwald, “Elevation of tumor necrosis factor- α and increased risk of recurrent coronary events after myocardial infarction,” *Circulation*, 2000, doi: 10.1161/01.CIR.101.18.2149.
- [59] S. J. Nicholls and S. L. Hazen, “Myeloperoxidase and cardiovascular disease,” *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*. 2005, doi: 10.1161/01.ATV.0000163262.83456.6d.
- [60] C. Heeschen *et al.*, “Soluble CD40 ligand in acute coronary syndromes,” *N. Engl. J. Med.*, 2003, doi: 10.1056/NEJMoa022600.

- [61] Q. P. Qin *et al.*, “Double-monoclonal immunofluorometric assays for pregnancy-associated plasma protein A/proeosinophil major basic protein (PAPP-A/proMBP) complex in first-trimester maternal serum screening for down syndrome,” *Clin. Chem.*, 1997, doi: 10.1093/clinchem/43.12.2323.
- [62] J. Khosravi, A. Diamandi, R. G. Krishna, U. Bodani, J. Mistry, and N. Khaja, “Pregnancy associated plasma protein-A: Ultrasensitive immunoassay and determination in coronary heart disease,” *Clin. Biochem.*, 2002, doi: 10.1016/S0009-9120(02)00359-4.
- [63] L. Li, W. Xie, X. L. Zheng, W. D. Yin, and C. K. Tang, “A novel peptide adropin in cardiovascular diseases,” *Clinica Chimica Acta*. 2016, doi: 10.1016/j.cca.2015.12.010.
- [64] S. Aydin, “Three new players in energy regulation: Preptin, adropin and irisin,” *Peptides*, vol. 56, pp. 94–110, Jun. 2014, doi: 10.1016/j.peptides.2014.03.021.
- [65] K. G. Kumar *et al.*, “Identification of Adropin as a Secreted Factor Linking Dietary Macronutrient Intake with Energy Homeostasis and Lipid Metabolism,” *Cell Metab.*, 2008, doi: 10.1016/j.cmet.2008.10.011.
- [66] K. Ganesh Kumar *et al.*, “Adropin deficiency is associated with increased adiposity and insulin resistance,” *Obesity*, 2012, doi: 10.1038/oby.2012.31.
- [67] F. Lovren *et al.*, “Adropin is a novel regulator of endothelial function,” *Circulation*, vol. 122, no. 11 SUPPL. 1, pp. 185–192, 2010, doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.931782.
- [68] M. Topuz, A. Celik, T. Aslantas, A. K. Demir, S. Aydin, and S. Aydin, “Plasma adropin levels predict endothelial dysfunction like flow-mediated dilatation in patients with type 2 diabetes mellitus,” *J. Investig. Med.*, 2013, doi: 10.2310/JIM.0000000000000003.
- [69] L. Wu *et al.*, “Low serum adropin is associated with coronary atherosclerosis in type 2 diabetic and non-diabetic patients,” *Clin. Chem. Lab. Med.*, 2014, doi: 10.1515/cclm-2013-0844.
- [70] O. Altintas, M. Kumas, and M. Altintas, “Neuroprotective effect of ischemic preconditioning via modulating the expression of adropin and oxidative markers against transient cerebral ischemia in diabetic rats,” *Peptides*, 2016, doi:

10.1016/j.peptides.2016.03.011.

- [71] S. Aydin *et al.*, “Elevated adropin: A candidate diagnostic marker for myocardial infarction in conjunction with troponin-I,” *Peptides*, vol. 58, pp. 91–97, 2014, doi: 10.1016/j.peptides.2014.06.001.
- [72] N. Başol *et al.*, “The Role of Emergency Physicians on the Management of Chest Pain,” *J. Contemp. Med.*, Sep. 2015, doi: 10.16899/ctd.34656.
- [73] M. Shuvy *et al.*, “Oxygen therapy in acute coronary syndrome: Are the benefits worth the risk?,” *European Heart Journal*. 2013, doi: 10.1093/eurheartj/eh110.
- [74] M. Kirschner, F. H. Massmann, and M. Steinhoff, “GRACE,” in *Distributed Space Missions for Earth System Monitoring*, 2013.
- [75] B. Gulen *et al.*, “Adropin levels and target organ damage secondary to high blood pressure in the ED,” *Am. J. Emerg. Med.*, 2016, doi: 10.1016/j.ajem.2016.04.014.
- [76] W. Lian, X. Gu, Y. Qin, and X. Zheng, “Elevated plasma levels of adropin in heart failure patients,” *Intern. Med.*, 2011, doi: 10.2169/internalmedicine.50.5163.
- [77] H. you Yu, P. Zhao, M. chun Wu, J. Liu, and W. Yin, “Serum adropin levels are decreased in patients with acute myocardial infarction,” *Regul. Pept.*, vol. 190–191, pp. 46–49, 2014, doi: 10.1016/j.regpep.2014.04.001.
- [78] L. P. Zhao *et al.*, “Serum Adropin Level in Patients with Stable Coronary Artery Disease,” *Hear. Lung Circ.*, vol. 24, no. 10, pp. 975–979, 2015, doi: 10.1016/j.hlc.2015.03.008.
- [79] S. Aydin *et al.*, “Elevated adropin: A candidate diagnostic marker for myocardial infarction in conjunction with troponin-I,” *Peptides*, 2014, doi: 10.1016/j.peptides.2014.06.001.
- [80] S. Aydin *et al.*, “Adropin as a potential marker of enzyme-positive acute coronary syndrome,” *Cardiovasc. J. Afr.*, 2017, doi: 10.5830/CVJA-2016-055.