

T.C.
FIRAT ÜNİVERSİTESİ
SAĞLIK BİLİMLERİ ENSTİTÜSÜ
TIBBİ BİYOLOJİ ANABİLİM DALI



**AKUT MİYOKARD İNFARKTÜS HASTALARINDA
SERUM İRİSİN DÜZEYLERİNİN VE GENETİK
VARYANTLARININ ARAŞTIRILMASI**

ÖZGE DİŞ

YÜKSEK LİSANS TEZİ

ELAZIĞ- 2017

ONAY SAYFASI

Prof. Dr. Mustafa KAPLAN

Sağlık Bilimleri Enstitüsü Müdürü

Bu tez Yüksek Lisans Tezi standartlarına uygun bulunmuştur.

Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı Başkanı Tez tarafımızdan okunmuş, kapsam ve kalite yönünden Yüksek Lisans Tezi olarak kabul edilmiştir.

Doç. Dr. Ebru ÖNALAN ETEM

Danışman

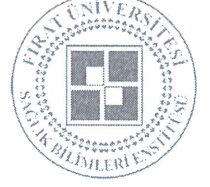
Yüksek Lisans Sınavı Jüri Üyeleri

Doç. Dr. Ebru ÖNALAN

Prof. Dr. H. İbrahim ÖZERCAN

Doç. Dr. İbrahim TEKEDERE

EK-C
ÖRNEK İÇİNDEKİLER LİSTESİ



ETİK BEYAN

Kendime ait çalışmalar ile bu tez çalışmasını gerçekleştirdiğimi, çalışmaların planlanmasından, bulgularının elde edilmesine ve yazım aşamasına kadar tüm aşamalarında etiğe aykırı davranışım olmadığını, bu tezdeki tüm bilgileri ve verileri akademik ve etik kurallar içinde elde ettiğimi, bu tez çalışması içinde yer alan ancak bu tez çalışmasının bulguları arasında yer almayan verilere, bilgi ve yorumlara kaynak gösterdiğimi beyan ederim.

Özge DİŞ
15.08.2017

A handwritten signature in blue ink, appearing to read 'Özge DİŞ'.

Tıbbi Biyoloji AD
ELAZIG-2017

TEŞEKKÜR

Yüksek lisans eğitimim boyunca desteğini esirgemeyen tez danışmanım
Sayın Doç. Dr. Ebru ÖNALAN'a,

Tez çalışmam boyunca desteğini esirgemeyen sevgili arkadaşlarım Arş.
Gör. İlay BURAN ve Arş. Gör. Ahmet TEKTEMUR'a,

Tezime sağladığı finansmandan dolayı Fırat Üniversitesi Bilimsel
Araştırma Projeleri Birimi (FÜBAP)'ne,

Her zaman yanımda olan manevi kardeşim Büşra ASLAN'a,

Eğitim hayatım boyunca manevi desteklerini her zaman hissettiğim Canım
Ailem'e ve Canım Eşim'e çok teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

ONAY SAYFASI	i
TEŞEKKÜR	iii
İÇİNDEKİLER	iv
TABLolar LİSTESİ	vi
KISALTMALAR	vii
1. ÖZET	1
2. ABSTRACT	3
3. GİRİŞ	5
3.1.Kardiovasküler Sistem	5
3.1.1.Kalbin Anatomisi ve Histolojisi	5
3.1.2. Kalp Kası Hücreleri	7
3.1.3.Kalbin iletim sistemi	8
3.2.Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)	9
3.2.1.Koroner Arter Hastalıkları (Kah)	9
3.2.1.1. Ateroskleroz	10
3.2.1.2. Angina Pektoris	10
3.2.1.3. Akut Miyokard infarktüsü (AMI)	10
3.2.1.3.1. AMI Etiyopatogenezi	11
3.2.1.3.2. Amı Epidemiyoloji	12
3.3. Kardiyovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri	13
3.3.1. Sigara	13
3.3.2. Hipertansiyon	14
3.3.3. Cinsiyet-Yaş-Aile Öyküsü	14
3.3.4. Obezite	15
3.3.5. Diyabet	15
3.3.6. Dislipidemi	16
3.3.7. Genetik Faktörler	16
3.3.8. Fiziksel aktivite-Egzersiz	17

3.4. Miyokinler	18
3.4.1. IL-6	18
3.4.2. İrisin (FNDC5)	19
3.4.2.1. İrisinin yapısı	19
3.4.2.2. İrisin nasıl çalışır?	20
3.4.2.3. İrisinin Egzersizdeki Rolü	22
3.5 Polimorfizm	25
4. GEREÇ VE YÖNTEM	27
4.1.Hasta Seçim Kriterleri	27
4.1.1. Hasta Grubu	27
4.1.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması	27
4.1.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri	28
4.1.4. EKG	28
4.1.5. Kontrol grubu seçim kriterleri:	28
4.2.Moleküler Genetik Analizler	29
4.2.1. DNA İzolasyon Protokol	29
4.2.2. DNA konsantrasyonu ve saflık derecesinin ölçülmesi	30
4.2.3. Varyantların Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Genotiplendirilmesi	31
4.2.3.1.TaqMan Problemleri ile Genotiplendirme	31
4.2.4. RT-PZR	32
4.3. Elisa Analizleri	33
4.3.1. ELİSA Testi ile İrisin Seviyesi Tayini Protokolü	33
5.BULGULAR	36
6.TARTIŞMA	43
7. KAYNAKLAR	50
8. MİYOKARDİAL İSKEMİ TANI KRİTERLERİ VE ANAMNEZ FORMU	64
9. ÖZGEÇMİŞ	65

TABLÖLER LİSTESİ

Tablo1. FNDC5 genindeki polimorfizimlere ait referans numaraları ve dizileri verilmiştir.	31
Tablo 2. RT-PZR’ da kullanılan genotipleme testleri (Applied Biosystems, Foster City, CA)	32
Tablo 3. RT-PZR reaksiyon karışım	32
Tablo 4. Genotipleme için uygulanan RT-PZR programı	33
Tablo 5. Hastaların demografik, klinik ve biyokimyasal karakteristikleri.	36
Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda serum irisin konsantrasyonlarının cinsiyetlere göre dağılımı.	37
Tablo 7. Hasta grubu içinde diyabet ve HT’li olanlar ile olmayanların serum irisin düzeyleri.	38
Tablo 8. AMI ve kontrol örneklerinde FNDC5 Tek Nükleotit Polimorfizmlerinin Dağılımı	39
Tablo 9. Hipertansiyonlu hasta ve Kontrol örneklerinde FNDC5 Tek Nükleotit Polimorfizmlerinin ilişkisi	40
Tablo 10. AMI hastalarının FNDC5 genotiplere göre demografik ve biyokimyasal verilerinin dağılımı.	41
Tablo 11. FNDC5 rs3480 polimorfizmi ve ventrikül çap ortalama değerleri.	42

KISALTMALAR

AMI	: Akut miyokard infarktus
KAH	: Koroner arter hastalıkları
KAD	: Kahverengi yağ doku
BYD	: Beyaz yağ doku
ANP	: Atrial natriüretik polipeptid
AP	: Atriopeptin
KN	: Kardiyonatrın
KD	: Kardiyodilatin
SA	: Sinoatriyal düğüm
AV	: Atriyoventriküler düğüm
KVH	: Kardiyovasküler hastalıklar
WHO	: World health organization
TEKHARF	: Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri
KKH	: Koroner kalp hastalığı
TÜİK	: Türkiye istatistik
IL-1	: İnterlökin 1
IL-6	: İnterlökin 6
SNP	: Tek nükleotit polimorfizmi

1. ÖZET

Amaç: Akut Miyokard İnfarktus (AMI) Koroner Arter Hastalıklarının (KAH) en sık görülen tipidir. İrisin hormonu yeni keşfedilen FNDC5 geni tarafından kodlanan kalpte dahil kas ve yağ dokudan sentezlenen bir miyokindir. Çalışmamızda AMI hastalarının serum irisin düzeylerinin ve Türk toplumundaki genetik varyantların kontrolle karşılaştırılarak araştırılması amaçlanmıştır.

Gereç ve Yöntem: Çalışmaya AMI tanısı alan 225 hasta ve 225 sağlıklı birey alındı. AMI sonrası ilk 12-24 içinde hasta ve kontrol bireylerinden kan örneği alınarak serumları ayrıldı. Serum irisin konsantrasyonları ELİSA ile ölçüldü. FNDC5 genindeki **rs16835198**, **rs3480** ve **rs726344** varyantları DNA izolasyonu sonrası RT-PCR ile genotiplendi.

Bulgular: Serum irisin konsantrasyonlarının kontrolle karşılaştırıldığında hasta grubun da anlamlı düzeyde azaldığı belirlendi ($p=0.001$). FNDC5 genindeki **rs16835198**, **rs3480** ve **rs726344** genotip ve allel sıklıkları açısından hasta ve kontrol grubu arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ancak hasta grubu içinde hipertansiyonlu hastalarla kontrol grubu karşılaştırıldığında rs16835198 ve rs726344 varyant allellerinin hipertansiyonlu hastalarda anlamlı düzeyde arttığı belirlendi ($p=0.00$ ve $p=0.00$).

Sonuç: Çalışmamız FNDC5 gen varyantlarının AMI hastalarında kontrolle karşılaştırılarak araştırıldığı ilk çalışmadır. FNDC5 gen varyantlarının ve irisin düzeylerinin AMI dahil KAH'ın etyopatogenezinde önemli roller oynadığı düşünülmektedir. Verilerimizin doğrulanması için daha geniş kapsamlı araştırmalara ihtiyaç vardır.

Anahtar kelimeler: Akut miyokard infarktüs (AMI), kahverengi yağ doku (KAD), beyaz yağ doku (BYD), irisin, FNDC5



2. ABSTRACT

The investigation of serum irisin levels and genetic variants in patients with acute myocardial infarction.

Objective: Acute myocardial infarction (AMI) is the most common type of coronary artery disease (CAD). The irisin hormone is synthesized from many tissue, including muscle, heart and fat tissue, which is encoded by FNDC5 gene. In our study, it was aimed to investigate the serum irisin concentrations of AMI patients and genetic variants in Turkish population by comparing with controls.

Materials and Methods: 225 patients with AMI and 225 healthy subjects were included in the study. Blood samples were taken from patients in the first 12-24 hours after AMI and control subjects and sera were separated. Concentrations of serum irisin were measured with ELISA. Variants of rs16835198, rs3480 and rs726344 in the FNDC5 gene were genotyped by RT-PCR after genomic DNA isolation.

Results: Concentrations of serum irisin were significantly decreased AMI patients as compared to control subjects ($p = 0.001$). There were no significant differences between the patient and control groups in terms of genotype and allele frequencies of rs16835198, rs3480 and rs726344 in the FNDC5 gene. However, in patients with hypertension compared with controls subjects, the rs16835198 and rs726344 variant alleles were significantly increased in patients with hypertension ($p = 0.00$ and $p = 0.00$ respectively).

Conclusions: To the best of our knowledge, it is the first study to investigate a relationship between FNDC5 gene variant and AMI. compared with controls in AMI patients. Our data suggested that irisin contributed to an earlier

detection for AMI. Therefore, serum irisin concentrations can serve as a novel biological marker for early diagnosis of AMI. More extensive research is needed to verify of our data.

Key words: Acute myocardial infarction (AMI), brown adipose tissue (BAT), white adipose tissue (WAT), irisin, FNDC5



3.GİRİŞ

3.1.Kardiovasküler Sistem

Kardiyovasküler sistem; kan, kalp kası ve kan damarlarından oluşan bir sistemdir. Kalp vücudun merkezinde yer alır ve kalpten çıkan damarlar tekrar kalbe dönüp kan dolaşımını sağlarlar. Kardiovasküler sistemin görevi; besinleri dokulara taşımak, artık maddeleri dokulardan uzaklaştırmak, hormonları ve diğer kimyasalları vücudun bir bölümünden diğerine taşımak, ısı transferi yapmak ve böylelikle homeostaziyi sağlamaktır (1).

3.1.1.Kalbin Anatomisi ve Histolojisi

Kalp, göğüs ön duvarının arkasında, orta kısımda iki akciğer arasında konumlanmış kaslı bir organdır. Kalbin ağırlığı, yetişkin erkeklerde ortalama 280 - 340 gram kadınlarda ise 230 - 280 gram kadardır. Yaşın ilerlemesiyle kalbin ağırlığı ve hacmi normal olarak artış gösterir (2). Kalp, üstte iki tane atrium (kulakçık), altta iki tane ventrikül (karıncık) olmak üzere toplam dört odacıktan oluşmuştur. Kulakçıklar kirli kanı sağ karıncıktan kalbe getirirken, karıncıklar temiz kanı atardamarlarla vücuda pompalarlar (1).

Kalp, kalp kasından (miyokard) oluşmuş olup yapısında kalp kasını besleyen (arterler) ve kalp kasında oluşan metabolik artıkları toplayan (ven) damarlar vardır. Kalp, aortun başlangıç kısmından ayrılıp ve kalp duvarının içine kadar uzanan ‘koroner arterlerden’ gelen kanla beslenir. Koroner arterler, kalp kasında kılcallanmışlardır. Kan bu kılcal damarlardan ‘koroner ven’ denilen vende toplanır. Bu ven, kalbin sağ kulakçığına açılır ve kalbin kirli kanını buraya boşaltır. Pompalanan kanın yaklaşık %8’i kalbi beslemek için kalbe gider. **Kalp**

işlevlerini yerine getirmek için, diğer dokulara oranla daha fazla oksijene ihtiyaç duyar. Hızlı ya da uzun süreli fiziksel aktivitelerde oksijen gereksinimi artarsa koroner damarlardaki kan akışı hızlanır ve kolleteral damar oluşumu ile oksijen sağlanması arttırılmış olur. Bu nedenle spor gibi fiziksel aktiviteler kolleteral damar oluşumunu tetiklediği için ileride oluşabilecek kalp bozukluklarının önlenmesine yardımcı olur (3).

Kalp diğer dokulara göre daha çok enerji kullanır. İnsanda normal zamanda harcanan enerjinin %7'sini kalp kullanır. Kalbin yakıt maddeleri özellikle serbest yağ asitleri (%67), keton cisimleri, çok az glikoz ve laktattır. Ağır iş yükü ve açlık gibi durumlarda kalp, glikojenden ayrılan glikozu sitrat döngüsünde parçalar ve ATP üretir. Sağlıklı kalp kası laktat üretmez; ancak kullanır. Hızlı hareketler sırasında iskelet kaslarında oluşan laktat, kan aracılığıyla kalp kaslarına ulaştırılıp enerji ihtiyacı için kullanılır. Normal insan kalbinde, dinlenme sırasında, her atışta aorta 70 ml olmak üzere dakikada toplam 4-5 litre kan pompalanır. Egzersiz gibi durumlarda bu miktar 20-30 lt'ye yükselir. Egzersiz ile kalbin kan pompalama hacmi ve bununla paralel bir şekilde çarpma frekansı artar. Uyku esnasında pompalanan kanın miktarı da yaklaşık %10 oranında düşer (3).

Kanın vücuda pompalanması aort ve arteria pulmonaris (akciğer atardamarı) adı verilen iki ana damar sayesinde gerçekleşir; Aort kalbin sol karıncığından çıkan ve O₂'ce zengin olan kanı dokulara iletirken, arteria pulmonaris kalbin sağ karıncığından çıkan ve CO₂'ce zengin olan kanı O₂ yüklenmesi için akciğerlere ulaştırır. Vena cava inferior, vena cava superior ve vena pulmonaris, kulakçıklarla bağlantısı olup kanın kalbe girişini sağlayan ana

toplardamarlarıdır. Vena cava inferior, kalbin aşağısında kalan kısımlardan, bacaklardan iç organlardan topladığı kanı, vena cava superior ise kalbin üst kısmından, sağ ve sol boyun bölgesinden-üst ekstremitelerden topladığı kanı sağ kulakçığa iletir. Vena pulmonaris ise akciğerde temizlenmiş (O₂ yüklenmiş) kanı sol kulakçığa getiren akciğer toplardamarıdır. Ayrıca kalbin sağ karıncığından çıkan arteria pulmonaris, kirli kanı akciğerlere taşıyan akciğer atardamarıdır. Atardamarlar içinde kirli kan taşıyan tek damar arteria pulmonaristir (1).

Kalp içte endocardium, ortada myocardium ve dışta pericardium olmak üzere üç tabakadan oluşur;

Endocardium; bir sıra epitel hücrelerden oluşmuş, kalp boşluklarının iç yüzlerini ve atriumlar ile ventriculus'ların içindeki yapıların üzerlerini örter (4, 5). Kasılma yetenekleri azdır (3).

Myocardium; kalbin orta ve en kalın tabakasıdır. Özel yapılı çizgili kas dokusundan oluştuğu için asıl kalbin kasılmasından sorumlu kısımdır (4). Atrium ve ventrikülleri saran kas lifleri bağımsız olup, arada kalbin fibröz iskeleti bulunmaktadır. Atriumların duvarlarını oluşturan myokard iki, ventrikülerin duvarını oluşturan myokard üç katmanlıdır (3, 5).

Pericardium; kalbi en dıştan saran arası sıvı ile dolu zardır (4).

3.1.2. Kalp Kası Hücreleri

Kalp kası (miyokard), birbirine interkale diskler adı verilen özelleşmiş yapılarla bağlı çok sayıda miyokard hücrelerinden oluşur. Miyokard hücreleri, 10-15 µm çapa ve 80-100 µm uzunluğa sahip birbirine sıkıca bağlanarak lif oluşturan silindirik hücrelerdir. Ayrıca dallanma göstererek birkaç hücreyle bağlanabilirler (6). Miyokard hücreleri purkinje liflerinden aldıkları impulsu

komşu hücrelere gap-junctionlarla geçirebilirler. Böylece hücreler koordineli bir şekilde uyarılır (7). Atrium duvarı ve interventriküler septumda bulunan bazı kalp kası hücreleri hormon sentezlemek üzere özelleşmişlerdir. Bu hormonların en bilinenleri Atriyal Natriüretik Polipeptid (ANP), Atriopeptin (AP), Kardiyonatriin (KN), Kardiyodilatin (KD) ve yeni keşfedilen İrisindir (FNDC5) (8, 9, 10).

3.1.3.Kalbin İletim Sistemi

Kalbin kendine ait özel bir iletim sistemi bulunur. Bu sistemi, sinir dokuları yerine özelleşmiş kalp kası lifleri oluşturur. Bu özelleşmiş yapı ‘‘pacemaker’’ olarak da bilinir ve gelen uyarıları kalbin her tarafına ileten bir sistemdir. Kalpteki uyarılar, sinoatrial düğüm (SA), atrioventriküler düğüm (AV), His demeti ve His demetinden dallanan Purkinje lifleri aracılığıyla iletilir. Bir kalp atımı, sağ kulakçığın üst duvarında bulunan SA düğümünden elektriksel bir uyarı oluşturur. Bu alandaki özelleşmiş hücreler eşit aralıklarla ve belli bir hızda uyarı çıkarır ve kalbin her iki kulakçığı boyunca yayılıp karıncıklara doğru iner. Daha sonra uyarı kulakçıklar ile karıncıklar arasında bulunan AV düğüme gelip burada kısa bir süre bekletilir. Böylece kulakçıklarla karıncıklar aynı anda kasılmaz. AV düğümünden geçen uyarı, His-Purkinje ağı ile tüm karıncıklara yayılır ve karıncıklar kasılır. Bu döngü dakikada yaklaşık 60-80 defa tekrarlanır (11). Kalp kası sinirsel bir uyarılmaya ihtiyaç duymayıp kendi uyarısını kendi oluşturur. Kalp kasının kasılmasını başlatan, kalbin pacemaker’i olarak da bilinen SA düğümüdür (12, 13).

3.2.Kardiyovasküler Hastalıklar (KVH)

Kardiyovasküler hastalıklar (KVH) tüm dünyada , mortalite ve morbiditenin en büyük nedenleri arasında ilk sırada yer alır. Yapılan çalışmalarda, tüm dünyada KVH kaynaklı ölüm oranının 1990 -2020 yılları arasında, % 28.9'dan % 36.3'e yükseleceği gösterilmektedir (14). Kardiyovasküler hastalıklar içinde ilk sırada yer alan Koroner Kalp Hastalıkları (KKH) ise geçmiş yıllardan itibaren yetişkin ölümlerinin temel nedeni olmuş ve bu nedenleri ortaya çıkarmak için çok sayıda araştırma yapılmıştır (15). Dünya Sağlık Örgütü (WHO) verilerine göre, Batı Asya, Güneydoğu Asya ve Afrika gibi gelişmekte olan ülkelerde kardiyovasküler ölüm oranı gelişmiş ülkelere % 70 daha fazladır. Ülkemizde de TEKHARF (Türk Erişkinlerde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri) çalışmasında; 30 yaş ve üzeri hastalarda koroner kalp hastalığı (KKH) prevalansının 1990 yılındaki % 5.4'lük görülme sıklığından 10 yıl sonra % 8.1'e yükseldiği bildirilmiştir (16, 17).

Yine ülkemizde kalp hastalıklarıyla ilgili yapılan geniş çaplı çalışmalar, Türk halkında koroner morbidite ve mortalite oranının oldukça yüksek olduğunu göstermiştir (16).

3.2.1.Koroner Arter Hastalıkları (KAH)

Kalbi besleyen koroner arterlerin kalbe yeterli kanı taşıyamaması sebebiyle, meydana gelen iskemiye bağlı olarak ortaya çıkan hastalıklar koroner kalp hastalığı (KKH) adı altında incelenir. Koroner kalp hastalığı yerine aterosklerotik kalp hastalığı, iskemik kalp hastalığı, koroner arter hastalığı da denilebilir. KAH altında yatan esas neden, aterosklerozdur. Koroner arterler,

ateroskleroz sebebiyle daralınca koroner kan akımı yavaşlar ve daralan damarın beslediği miyokard bölgesinde iskemi veya nekroz oluşur (18).

3.2.1.1. Ateroskleroz

Dünyada en önde gelen ölüm nedenlerinden olan ateroskleroz, arter duvarlarının kalınlaşması, sertleşmesi veya esnekliğini kaybetmesi demektir (19). Genel olarak kolesterol ve atık maddelerden oluşan plaklar arter duvarlarında birikir. Önlem alınmadığı takdirde, damarları tıkayan plaklar büyür ve zamanla kan akımı kısıtlanır. Tıkanıklık %100 olduğunda kardiyovasküler sistemde angina pectoris (göğüs ağrısı) ve miyokard infarktüs (kalp krizi) ile sonuçlanır (20, 21).

3.2.1.2. Angina Pectoris

Anjina pectoris, koroner arter hastalığına bağlı olarak gelişen göğüste ağrı, sıkışma, baskı hissidir. Göğüste başlayan ağrı genellikle çene, omuz, sırt ve-veya kola da yayılır (22).

3.2.1.3. Akut Miyokard infarktüsü (AMI)

Akut Miyokard infarktüsü (AMI), kalbi besleyen koroner atardamarlardan birinin ya da birden fazlasının pıhtıyla tıkanması sonucunda kalp kasının (miyokart) bir bölümünün beslenemeyerek ölmesidir. Kan dolaşımının kalbin bir bölümünde hücrelerin ihtiyacını karşılayamayacak düzeye düşmesiyle ortaya çıkan bu durum kalp krizidir (23). İnfarktüs terimi belirli bir doku alanının yetersiz kan akımı nedeniyle ölmesi anlamına gelir (24). Koroner damarlar; kolesterol ve diğer yağlar, kalsiyum ve kandaki bazı maddelerin birleşerek oluşturdukları plaklar yüzünden daralır. Bu daralmalar tam bir tıkanıklığa dönüşünce de kalp krizi oluşur. Ayrıca, koroner damarlardan başka diğer

damarlarda plaklardan kopan parçalar da pıhtı oluşturarak damarları tıkayabilir (25).

Akut Miyokard İnfarktusı Elektrokardiyografik olarak Q dalgalı (STMI) ve Q dalgasız (nonSTMI) MI olmak üzere ikiye ayrılır (26). Aralarındaki temel fark Q dalgalı MI da Q dalgasız MI'ye göre nekroz daha geniş bir alana yayılmıştır (27).

Miyokard infarktüsüyle sonuçlanabilen koroner kalp hastalıkları bazen belirtsizdir ve fark edilmeyebilir. Bazen de ölüme yol açacak kadar şiddetlidir (28). MI riski hayat boyunca progresif olarak artmaktadır. 45 ve 54 yaşlar arasında, erkeklerde, kadınlara kıyasla MI gelişme olasılığı 4-5 kat daha fazladır. Bununla birlikte iskemik kalp hastalığı riski 80 yaşından sonra her iki cinsten eşit olarak görülmektedir (20).

3.2.1.3.1. Akut Miyokard İnfarktus Etiyopatogenezi

Miyokard infarktüsü olgularının %90'dan fazlasında etiyolojik neden, aterosklerotik plakların, koroner damarları daraltıcı veya tam tıkayıcı pıhtı oluşturmalarıdır (29). Kolesterol ve atık maddelerden oluşan plakların damar duvarlarında birikmesi sonucu oluşan pıhtı kan akışının azalmasına neden olup “ateroskleroz” oluşturur ve bu durum da MI'nun en sık nedenleri arasında gösterilir (30). Ateroskleroza genetik yatkınlığı bulunan şahıslarda veya bol miktarda kolesterol ya da katı yağla beslenen kimselerde arter duvarlarında gittikçe büyük miktarda kolesterol birikir. Ardından bu alanları istila eden fibröz doku çoğu kez kireçlenir. Sonuçta gelişen aterosklerotik plak damarın içine doğru çıkıntı oluşturarak kan akımını kısmen ya da tamamen durdurur (6). Hasar gören

miyokardın, kasılma yeteneği bozulur. Kalbin geri kalan kısmı hasar gören bu bölümün görevini de yapmak zorunda kalır ve kalbin yükü artar (31).

Akut Miyokart İnfarktüsü (AMİ), sıklıkla iskemi oluşumundan hemen sonra gelişir. İskemi ise miyokardın oksijen ihtiyacının artması ve bu ihtiyacın karşılanamaması ile ortaya çıkmaktadır. İskemi sonrası miyositlerde geri dönüşümsüz hasar olursa MI gelişir. Ancak miyokard nekrozuna neden olacak iskeminin şiddeti ve süresi, tüm miyokard bölgeleri için (subendokard, epikard) her zaman aynı değildir. Kısa süreli iskemi, sadece subendokardial bölgede nekroza neden olurken, süre uzadıkça nekroz subendokarddan epikarda ve risk altındaki bölgenin kenarlarına doğru yayılır. İnsanda miyokard nekrozu, koroner oklüzyondan yaklaşık 30-40 dakika sonra subendokardiyal bölgede başlamakta ve dört saat içinde risk altındaki tüm bölgede infarktüs tamamlanmaktadır (32, 33).

3.2.1.3.2. Akut Miyokard İnfarktus Epidemiyolojisi

Kardiyovasküler hastalıklar genellikle erişkinlerde görülür ve dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer alır (34). 1995 yılında, dünyadaki ölüm olaylarının %20 sine KVH'nın neden olduğu Dünya Sağlık örgütü tarafından rapor edilmiştir. Bu rapora göre gelişmekte olan ülkelerde bu oran % 50 ye kadar çıkmaktadır (35). 2012 yılında yapılan çalışmalarda tüm dünyada bulaşıcı olmayan hastalık (BOH)'lara bağlı ölümlerin yüzde 46,2'sine (17,5 milyon) kalp ve damar hastalıklarının neden olduğu bildirilmiştir. Bu ölümlerin yaklaşık 7,4 milyonu kalp krizine (iskemik kalp hastalığı) bağlıdır. BOH'lara bağlı 70 yaş altı ölümlerin yüzde 37'sinden de kalp ve damar hastalıkları sorumludur. Kalp ve damar hastalıklarına bağlı ölümlerin 2030 yılında 22,2 milyon olacağı öngörülmektedir (36).

Türkiye’de geçmiş yıllarda TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalıkları ve Risk Faktörleri) çalışması verilerine göre; hayatlarını kaybeden hastaların %45’inin ölüm sebebi kardiyovasküler hastalıklardır. Bu hastaların %32’si ise koroner arter hastalığı nedeniyle hayatını kaybetmektedir (17). Bunun yanı sıra Türkiye İstatistik Kurumunun (TÜİK) yaptığı çalışmalarda kalp kökenli ölümler 1989’da yüzde 40, 1993’te yüzde 45, 2009’da yüzde 40 ve 2013’te yüzde 39,6, 2014 yılında yüzde 40,4 ile tüm ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almıştır. Bu verilere göre, toplam ölümler içinde kalp hastalıklarının payı gittikçe artmaktadır. Ölüm nedenleri yaş grupları itibariyle incelendiğinde kalp hastalıklarının en fazla 75-84 yaş grubunda görüldüğü ortaya çıkmıştır (37, 38, 39).

2011 yılında yapılan Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı çalışmasında da Türkiye’de AMI olgusu erkeklerde % 2,3, kadınlarda % 1,1 olarak saptanmıştır (40).

3.3. Kardiyovasküler Hastalıklarda Risk Faktörleri

Kardiyovasküler hastalıkların nedenleri arasında bir çok risk faktörü tanımlanmıştır. Bunlardan cinsiyet, yaş, aile öyküsü gibi faktörler düzeltilmesi olası olmayan, sigara, kolesterol, yüksek kan basıncı, obezite, stres, diyet gibi faktörler zamanla düzeltilebilen risk gruplarıdır (20). Özellikle Türk toplumundaki en etkili risk faktörleri hipertansiyon, sigara, şişmanlık, trigliserid yüksekliği ve diyabet olarak belirtilmiştir (17).

3.3.1. Sigara

Koroner arter hastalıkları için en büyük risk faktörlerden biri sigaradır. Sigara içmek ile kalp hastalığı oluşmasında çeşitli kimyasal etkiler mevcuttur.

Sigara içindeki maddelerin kandaki trombositleri aktive etmesi, damar içinde kümelenmeleri artırır. Bu durumda kan çabuk pıhtılaşır. Ayrıca nikotin vazokonstriksiyon oluşumuna sebep olarak kalp hızını, kan basıncını ve kalp debisini yükseltir. Sigara içenlerde kandaki HDL (yüksek yoğunluklu lipoprotein) kolesterolünün azaldığı, LDL (düşük yoğunluklu lipoprotein) kolesterolün arttığı da tespit edilmiştir (41). Ülkemizde de sigara alışkanlığı oldukça yaygındır ve birçok hastalıkta tetikleyici etkindir. Türkiye, Avrupa ülkeleri arasında sigara tüketiminde üçüncü, dünya ülkeleri arasında ise yedinci sıradadır (42). Yapılan araştırmalarda sigara alışkanlığının bırakılmasıyla AMI riskinde gözle görülür azalmalar saptanmıştır (43).

3.3.2. Hipertansiyon

Hipertansiyon birçok nedene bağlı olarak ortaya çıkan kan basıncının yüksek olması durumudur. Hipertansiyon hastalığı, ülkemizde yaklaşık 15 milyon kişide görülmektedir ve TEKHARF çalışma raporlarına göre koroner kökenli hastalıkların en önemli risk faktörlerindendir. Kalbi besleyen damar içindeki diastolik kan basıncının artması MI riskini de beraberinde arttırmaktadır (44, 45). Kalp hastalığı olan kişilerin büyük çoğunluğu hipertansiyon hastasıdır (46). Hipertansiyon tedavisi ile ilgili yapılan çalışmalarda tansiyonun kontrolünün sağlanmasıyla AMI oluşumunda önemli derecede azalma gözlenmiştir (47).

3.3.3. Cinsiyet-Yaş-Aile Öyküsü

Cinsiyet olgusu, KAH için değiştirilemeyen risk faktörüdür. Özellikle erkekler kadınlara oranla daha fazla risk altındadır. Erkeklerde AMI riski kadınlara göre 10 yıl önce başlar. Bu duruma yaşantı ve hormonların da etkisi

vardır. Yaş açısından ise erkeklerde 45 yaş ve üzeri, kadınlarda 55 yaş ve üzeri daha fazla risk taşır (48,49).

Erkekler bütün yaş grubunda, bilhassa ileri yaşlarda, kadınlara oranla daha yüksek koroner arter hastalığı insidansına sahiptirler. Fakat kadınlarda ise koroner arter hastalığının mortalitesi erkeklere göre daha yüksektir (50).

Birinci derece akrabalarda KAH'nın varlığı yüksek risk oluşturmaktadır. Bilhassa genç yaşlarda başlayan KAH olan bireylerin birinci derece akrabalarında risk daha da artmaktadır. Aile öyküsü olan kişilerde daha erken dönemde risk araştırması yapılması gerekebilmektedir (51).

3.3.4. Obezite

Obezite günümüzde gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Obezite genel olarak vücudun yağ kütlesinin aşırı artması sonucu boy uzunluğuna göre vücut ağırlığının fazla çıkmasıdır. Dünya Sağlık Örgütü'nün referansına göre vücut kitle indeksi (BMI) 30'un üzeri obez olarak tanımlanmıştır (52). Obezite hipertansiyon, hiperkolesterolemi, düşük HDL kolesterol, hipertrigliseridemi ve diyabet gibi diğer koroner risk faktörleriyle hem birliktelik gösterir hem de tamamen bağımsız olarak ele alınabilir (21). Obezite ile KAH riski arasında doğrusal bir ilişki bulunduğu da yapılan birçok çalışmada mevcuttur (53, 54).

3.3.5. Diyabet (Diabetes Mellitus)

Diabet, pankreasın yeterli insulin üretememesi veya vücudun ürettiği insülini etkili bir şekilde kullanamaması sonucu oluşan ömür boyu devam eden kronik bir hastalıktır. Eğer insülin hormonu hiç üretileniyorsa veya tamamen eksikse bu diyabete "Tip I diyabet" denir. Eğer insülin hormonu az üretiliyor veya

üretilmesine rağmen dokularda insüline karşı direnç varsa, bu diyabete de "Tip II diyabet" denir. Diyabet, özellikle de Tip II diyabet KAH'ı için önemli bir risk faktörüdür. Diyabetli hastalarda koroner arter hastalığına bağlı ölüm oranı diyabetli olmayanlara göre çok daha fazladır (55).

3.3.6. Dislipidemi

Dislipidemi, kanda doğal olarak bulunan yağların özellikle de kolesterolün olması gerekenden fazla bulunmasıdır. Kanla birlikte tüm vücudu dolaşan yağlar, uzun süre fazla miktarda olursa, damar çeperlerine çöküp birikirler. Bu durum kalp-damar sisteminin normal işleyişine hasar verip KAH'lara yol açar (48).

3.3.7. Genetik Faktörler

Miyokard İnfarktus (Mİ)' da dahil KAH'larında genetik risk faktörleri de etkilidir. İnflamatuvar olayların genetik düzenlenmesindeki değişiklikler benzer özelliklere sahip bireylerde gözlenen farklı klinik tabloları açıklayabilir. Yapılan çalışmalarda elde edilen verilere göre Tümör Nekroz Faktör (TNF), Transforming Büyüme Faktörü (TGF), İnterlökin-1 (IL-1), CD14 (farklılaşma kümesi-14) ve adezyon proteinlerinin gen polimorfizmleri ile KAH riski arasında ilişki bulunmaktadır (56). Yine Mİ' da ki en güçlü genetik etkilerden biri 9p21.3 kromozom kısmıdır. Kromozomun ilgili bölgesi protein kodlayan bir gen içermemesine rağmen birçok çalışmada tekrarlanmıştır (57).

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) MI tanısı için şu kriterleri kullanılır:

1. 20 dakikadan fazla süren göğüs ağrısı olması,
2. Seri EKG çekimlerinde değişikliklerin saptanması,
3. Troponin-T, Laktat Dehidrogenaz (LDH) ve Kreatin Kinaz (CK) gibi kalp için özel enzim ve belirteçlerde artış ve düşüşler olması,

Yukarıdaki kriterlerin herhangi ikisinin olması büyük olasılıkla, üçünün olması kesin olarak MI teşhisinde kullanılır (58).

3.3.8. Fiziksel aktivite-Egzersiz

Koroner kalp hastalığı olan hastaların yaşam tarzlarında değiştirmeleri gereken en önemli faktör hareketsiz yaşamdır (59). Hareketsiz yaşam KKH'ı için önemli ve değiştirilmesi kolay bir risk faktörüdür. Egzersiz yapmayan hastalarda KKH sebepli ölüm oranı, düzenli egzersiz yapanlarla kıyaslandığında iki kat daha fazladır (60). MI geçiren hastalarda düzenli ve orta şiddette yapılan egzersizler yeniden oluşabilecek bir infarktüsü ve ölüm oranını azaltmaktadır. Düzenli yapılan orta şiddetteki egzersizler hem şişmanlığı önlemekte hem de kan basıncı ve kolesterolü düşürmektedir. Yapılan çalışmalarda egzersiz yapan hastalarda HDL-kolesterolün yükseldiği , LDL-kolesterol ve trigliserid düzeyinin ise azaldığı tespit edilmiştir (61, 62).

Fiziksel egzersizin, KKH olan bireylerde en önemli risk faktörlerinden aterosklerozisin gelişmesi ve ilerlemesini engellediği birçok çalışmada gösterilmiştir (63). Aktif bir yaşam tarzı olanların AMI riski, hareketsiz yaşayanlara oranla % 35- 55 oranla daha düşük ölçülmüştür (64).

Egzersiz sırasında enerji kullanımı arttığından dolayı kaslar daha fazla oksijene ihtiyaç duyar ve kalp daha hızlı çalışır. Bu durumun dolaşım sistemine olumlu etkileri vardır. Damarların gelişmesine etki eden egzersiz hareketleri vücuda kan pompalanmasını da arttırır. Egzersiz sırasında kalori yakılıp vücut yağları azaltılarak kalp hastalıkları ile ilgili birçok olası riskin önüne geçilir (65). Düzenli olarak yapılan fiziksel egzersiz aynı zamanda kalp kası ve iskelet kaslarının endokrin mekanizmasını da açığa çıkarır. Egzersiz sonucu kaslardan

‘‘**miyokin**’’ olarak adlandırılan birçok protein sentezlenir. Yapılan birçok çalışmada bu miyokinlerin özellikle enerji metabolizmasında, glukoz toleransında, oksidasyonun düzenlenmesinde, hücre proliferasyonunda pozitif etkileri gösterilmiştir (66).

3.4. Miyokinler

Kas dokusu ile yağ dokusu salgıladıkları özel protein içerikleriyle vücudun iki büyük endokrin organı kabul edilirler (67). Özellikle kaslar salgıladıkları proteinlerle metabolizmalarını hem lokal olarak (parakrin) yönetirler, hem de kan dolaşımına salgıladıkları proteinlerle (endokrin) karaciğer ve yağ hücrelerindeki metabolik olayları etkileyebilirler. Kasların salgıladıkları bu proteinler ‘‘miyokin’’ olarak adlandırılır (68). En bilinen miyokinler, myostatin, Lösemi İnhibitör Faktor (LIF), İnterlökin (IL)-6, IL-7, Beyin türevli nörotrofik faktör (BDNF), İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF), fibroblast büyüme faktörü (FGF), follistatin ilişkili protein (FSTL)-1 ve **irisindir** (69, 70). Bu miyokinler özellikle enerji metabolizmasında, angiogenezde, kan damarlarının düzenlenmesinde ve miyogenez gibi birçok süreçte katkıda bulunurlar (71).

3.4.1. IL-6

Miyokinler arasında özellikle egzersiz indüklü olanlar IL-6 ve irisin hormonudur. Genelde IL-6 proinflamatuvar bir sitokin olarak tanımlanmıştır (72). IL-6'nın en iyi tanımlanan etkileri hepatositler ve B lenfositleri üzerinedir. IL-6, hepatositler tarafından fibrinojen, hemopeksin, sistein proteinaz inhibitör, α_1 - antikomotripsin, α_2 - makroglobulin gibi akut faz yanıtına katkıda bulunan birçok plazma proteininin sentezine neden olur (73, 74). IL-6, B lenfositlerinin immunglobulin salınımı için bir kofaktör olarak rol oynar. Benzer şekilde malign

plazma hücreleri için de (plasmositoma ya da myelom) büyüme hücresi rolü oynar ve kendi kendine büyüyen plazmasitom hücreleri otokrin büyüme faktörü olarak IL-6'yı salgılar (75). Bunlara ilaveten yapılan çalışmalarda IL-6 nin egzersiz indüklü bir miyokin olarak kastan salgılandığı da tespit edilmiştir. Uzun süreli egzersiz çalışmalarında IL-6 seviyesinde artış görülmüştür (76).

3.4.2. İrisin (FNDC5)

Miyokinler içerisinde sınıflandırılan irisin de iskelet kasından egzersizle ilişkili olarak salgılanan bir hormon olarak tanımlanmıştır. İrisin Beyaz Yağ Dokusunu (BYD) Kahverengi Yağ Dokusuna (KYD) çevirerek enerji harcanmasını sağlayan termojenik bir miyokindir. 2012 yılında Boström ve arkadaşları sistematik egzersiz yapıldığında, kişiyi metabolik hastalıklardan koruyan ve egzersiz sonrası iskelet kasından salınan bir protein keşfetmişlerdir (9). Bu bir membran proteini olup fibronektin tip III domain 5 (FNDC5) olarak adlandırılmıştır ve bu proteinin dolaşıma proteoliz sonrası salındığı anlaşılmıştır. FNDC5 ayrıca fibronektin tip III tekrarlarını içeren protein 2 (FRCP2) ve Pep olarak da adlandırılmaktadır (77, 78).

FNDC5 proteininin proteolitik ürününe irisin adı verilmiştir. Özellikle kalp kası ve iskelet kasından salınan irisin otokrin, parakrin ve endokrin sistemlerde etkili bir hormondur (79). İrisin hormonunun adı mitolojik kahraman olan İris'ten gelmektedir (80).

3.4.2.1. İrisinin yapısı

İrisin; Boström ve arkadaşları tarafından ilk kez kas dokudan izole olan, 12 kDa ağırlığında ve 112 aminoasitten oluşan glikoprotein yapılı bir hormondur. İnsanlarda 1p35.1 kromozomal bölgesinde lokalize olan gen sıçanlarda 5q36

kromozomal bölgesinde lokalizedir (9). İrisin; FNDC5 molekülünün proteolitik bir ürünüdür. Bu, reseptör uygun membrana bağlanmayı sağlayan daha sonra bölünecek olan bir N-terminal sinyal sekansı içermektedir. Bu sinyal sekansını N-terminal FNIII benzeri alan ve esnek C-terminal kuyruk içeren irisin alanını takip eder. İrisin alanı kısa bir transmembranel bölge ile sitozolik bölgeye bağlıdır. İrisin alanının olgun FNDC5'in proteolitik bir ürünü olduğu varsayılmaktadır (81). İrisin hormonunun yapısının insan ve farelerde % 100 benzer olduğu bildirilmiştir (9).

İrisin, ilk olarak iskelet kasında keşfedilmiş bir miyokindir. Ancak araştırmalar sonucunda yağ doku, kalp doku, intrakranial arterler, böbrekler, miyelin kılıf ve nöronal hücreler, överler gibi pek çok dokuda sentezlenip salındığı görülmüş olup ana kaynağının iskelet kası, kalp kası ve yağ dokusu olduğu belirlenmiştir (82). Aydın ve arkadaşları, nöronlardan, kas fibrillerinden, kalp kasından ve derideki yağ bezlerinden örnekler alarak immunhistokimyasal çalışmalar yaparak irisin hormonun kas dokusunda, sinir hücrelerinde, pankreasta, karaciğerde, dalak ve midede varlığını göstermişlerdir (83).

3.4.2.2. İrisin Nasıl Çalışır?

İrisinin temel fonksiyonu Beyaz Yağ Dokuyu (BYD) Kahverengi Yağ Dokuya (KYD) çevirerek enerjinin ısı olarak ortaya çıkmasını sağlamaktır (84). Ayrıca Boström ve ark. irisin'in belirli beyaz yağ dokularını kahverengi yağ dokusuna dönüştürdüğünü, in-vivo ve in-vitro kültürde ispatlamışlardır (9). BYD memelilerde öncelikli olarak trigliserid ve yağ asidi depolar ve az bir miktar mitokondri içerir. Ayrıca insülin direncinin gelişmesine de aracılık eder. BYD ayrıca birçok leptin, ghrelin, NUCB2/nesfatin-1 ve irisin gibi moleküller

sentezler ve salgılar. Bu yüzden endokrin doku olarak tanımlanabilir. BYD'in tersi olarak KYD enerji harcanmasında özelleşmiştir. KYD multiselüler hücrelerden oluşan çok sayıda lipid damlası içerir ve mitokondri sayısı BYD' a kıyasla çok daha yüksektir (85). KYD'nun bebeklerde vücut sıcaklığının düzenlenmesine katkıda bulunduğu bilinmesine rağmen onun yetişkin fizyolojisindeki fonksiyonu irisin hormonunun keşfine kadar ortaya konamamıştır. KYD'nun mitokondrial membranının iç kısmı UCP1 (uncouple protein) olarak adlandırılan bir protein içerir. Bu protein iç membrandan mitokondri matriksine protonlar pompalar ve aktive olduğu zaman ATP sentezi yerine ısı salınımı olur. FNDC5 KYD'nda UCP1 mRNA ekspresyonunu arttırmaktadır. FNDC5 aracılığı ile artan UCP1, ATP sentezini engeller ve ısı oluşumuna yol açar. Tüm bu veriler KYD termogenezis aktivasyonunun FNDC5 tarafından düzenlendiğini göstermektedir (86).

İrisin peroksizom proliferatör aktive olan reseptör (coactivator-1 (PGC1)) ile düzenlenir. FNDC5'in gen ekspresyonu PPAR γ (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) ve koaktivator PGC1- α nın aracılığıyla artar. PGC1- α biyolojik sistemlerde enerji kontrolünü, mitokondriyal biyogenezi ve oksidatif metabolizmayı kontrol eder (87).

İrisinin salgılanması ve proteolizi EGF ve TGF- α gibi transmembran polipeptitleri ile aynıdır. FNDC5 gen ekspresyonunun artması, enerji harcanmasını sağlayan ve egzersiz ile uyarılan kas tabakasından salınan PPAR γ ve PGC1- α ile doğrudan ilişkilidir. Kas dokusunda PGC1 ekspresyonu ve muhtemelen salınımı ile ilişkili olan FNDC5, IL-15, VEGF β , Lrg1 ve TIMP4 olmak üzere beş çeşit protein vardır (9, 83). FNDC5, KYD'ndan Elov 13, Cox 7a

ve Otop1 gibi genlerin ekspresyonunu artırırken, BYD'nun ürünü olan leptinin salınımını azaltır. FNDC5, UCP1 mRNA ekspresyonunu 7-1500 kez artırır. UCP1 artışı ATP sentezini durdururken ısı oluşmasını sağlar ve böylece enerji harcanmış olur (88).

İrisinin öncülü olan FNDC5'in overekspresyonu; oksijen kullanımını, karbondioksit ve ısı üretimini artırır. İrisin; enerji harcanmasını uyarmak ve ısı açığa çıkışını arttırmak için hücre içinde iki şekilde etki eder. İlkinde; İrisin hormonu reseptörüne bağlandığında, siklik adenosin mono fosfat (cAMP)-protein kinaz A(PKA)-hormon sensitif lipaz (HSL) /perilipin yolağı aktive olur. Öncelikle hücre membranındaki adenilat siklaz enzimi aktive olur ve hücre içinde cAMP artışı gerçekleşir. Artan cAMP protein kinazı aktive ederek hormon sensitif lipazın aktive edilmesini sağlar. Aktive olan hormon sensitif lipaz etkisi ile enerji harcanması artar. Diğer bir yol ise şöyledir; FNDC5/irisin, nükleolusu bilinmeyen bir halde uyarır. UCP1 ekspresyonunu arttırarak ETS de ATP üretimini azaltıp ısı üretimini artırır. UCP1'in ekspresyonunun artması ve dolayısıyla ısı üretiminin artması insülin direnci olan bireylerde ve obezlerde glikoz/yağ metabolizması açısından enerji harcanmasını sağlayan kazançlı bir durumdur (89).

3.4.2.3. İrisinin Egzersizdeki Rolü

Boström ve arkadaşları insanlarda ve farelerde egzersiz sonrasında iskelet kasında FNDC5 mRNA'sının artmış olduğunu rapor etmişlerdir (9). FNDC5 ekspresyonu sırasında fare karaciğerinde oluşan değişiklikleri araştırmak için vektör olarak adenovirüsler seçilmiş ve karaciğere enjekte edilmiştir. Bu işlemten sonra farelerde kahverengi yağ dokusunda uzun moleküllü FNDC5'in aşırı salgılandığı tespit edilmiştir (90). Hofmann ve arkadaşları, egzersiz ve irisin

arasındaki bağlantıyı açıklamaya çalışmışlardır. Anoreksia nervozalı yetişkinler üzerinde yaptıkları çalışma sonucunda egzersizle irisin düzeyleri arasında ilişki olmadığını belirlemişlerdir (91). Castillo-Quan'ın yaptığı bir çalışmada farelerde egzersiz sonrası irisin düzeylerinin % 65 oranında arttığı gözlenmiştir (92). Başka bir çalışmada diyabetik olmayan erkeklerin oluşturduğu bir gruba 10 hafta boyunca aerobik egzersiz yaptırılmış ve egzersiz öncesi ve sonrası kan ve kas biyopsi örnekleri alınmıştır. Egzersiz sonrası dolaşımdaki irisin düzeyinin iki katına çıktığı bildirilmiştir (93). Hecksteden ve arkadaşları 26 hafta boyunca haftada 3 kez yapılan egzersizin irisin sirkülasyonunda herhangi bir değişiklik yapmadığını bildirmişlerdir (94). Raschke ve arkadaşları, egzersiz öncesi ve sonrasında farelerden alınan iskelet kası biyopsilerinde FNDC5 mRNA'sında herhangi bir değişiklik gözlemlememişlerdir (95). İrisinin keşfinden sonra geçen beş yıl boyunca çok sayıda araştırma yapılmıştır. Huh ve arkadaşları, kas dokudan FNDC5 ekspresyonu ile bu kişilerin vücut kitle indeksi arasındaki ilişkiyi araştırmışlardır. Bariatik cerrahi sonrası kilo veren obezlerde FNDC5 ekspresyonunun ve irisin hormon düzeylerinin arttığını belirtmişler, irisin hormonunun ana kaynağının kas dokusu olduğunu bildirilmiştir (96).

Schumacher ve arkadaşları, FNDC5 proteininin yapısını ve moleküler mekanizmasını aydınlatmak amacıyla yaptıkları çalışmada irisinin öncülü olan FNDC5 proteininin biyokimyasını ele almışlardır. İrisin hormonunun N-terminalinde fibronektin III benzeri domain ve C terminalinin ise esnek bir kuyruğa sahip olduğu görülmüştür. Ayrıca hormonunun bir dimer olduğu ve dimerizasyonunda glikolizasyonun etkisiz olduğu bildirilmiştir (81). Wrann ve arkadaşları, nöronal FNDC5 gen ekspresyonunun PGC-1 α tarafından

düzenlendiğini bildirmişlerdir (97). Aydın ve arkadaşları, 12-24 aylık ratlarda egzersiz sonrası kalp kası, iskelet kası, karaciğer, böbrek, periferel sinir kılıfı, deri dokusu ve serumda irisin varlığını araştırmışlar ve varlığını tespit etmişlerdir (83).

Tanisama ve arkadaşları, Kardiyorespirator fitness seviyeleri ve FNDC5 geninde SNP'lerin serum irisin konsantrasyonu arasındaki ilişkiyi incelemişlerdir. Düşük fitness grubunda SNP analizi rs3480 AG ve GG genotipli deneklerde AA genotipli deneklerden daha yüksek seviyede insülin ve HOMA-IR gözlemişlerdir. Düşük fitness grubunda rs16835198 GG genotiplerini artmış HbA1c ve FPG ile beraberlik gösterdiğini bulmuşlardır (98).

Zhang ve arkadaşları, farelere rekombinant irisin hormonu vererek bu hormonun kilo kaybına neden olduğunu ve glikoz homeostazını sağladığını göstermeyi hedeflemişlerdir. Çalışmalar sonunda irisin hormonunun UCP-1 ekspresyonu ile düzenleyerek, obezite ve tip 2 diyabeti önlediğini rapor etmişlerdir. Ek olarak, irisin hormonunun pankreasın β hücrelerinden salgılanan ve yeni keşfedilmiş olan betatropinin hormonunun salgısını artırdığını belirtmişlerdir (99). Tekin ve arkadaşları, irisin hormonunun prostat kanserli hücrelere etkisini göstermişlerdir. Çalışmada insan prostat kanseri hücrelerine 0,1, 1, 10 ve 100 nM konsantrasyonda irisin hormonu verilmiştir. İrisin verilen hücrelerin bir kısmı androjen reseptör pozitif, bir kısmı androjen reseptör negatif olarak seçilmiş, irisinin bu hücrelere etkisi 3-2,5-difeniltetrazonium bromid (MTT) ile tespit edilmiştir. İrisin hormonunun androjen reseptöründen bağımsız olarak yüksek dozda uygulandığında hücre ömrünü kısalttığı belirtilmiş, irisinin antikanser peptid olabileceği bildirilmiştir (100).

Kuloğlu ve arkadaşları, MI'nda kalp dokusunda irisin düzeyini araştırmışlardır. Sıçanlarda isoproterenol (ISO) ile MI oluşturulup; kalp, iskelet, kas, böbrek ve karaciğer dokularındaki irisin düzeyleri analiz edilmiştir. Sıçanlar, ISO 1 saat, 2 saat, 4 saat, 6 saat, 24 saat olarak 6 grup olarak kontrol grupları oluşturulmuş, kandan ve dokudan irisin hormonu analizleri yapılmıştır. İrisin hormonu sentezinin MI'dan 1-4 saat sonra düştüğü gözlenmiştir (101).

Aydın ve arkadaşları, AMI'nda irisin hormonunun kalp kasında artıp artmadığını araştırmışlardır. 11 AMI hastası ile 14 sağlıklı kontrolü karşılaştırmışlardır. AMI hastalarının tükürük ve serum irisin hormonu düzeylerinin 48 saat içinde düştüğü bildirmişler ve bu sebeple tükürük ve serum irisin düzeylerinin biyolojik belirteç olarak kullanılabileceğini ileri sürmüşlerdir (102).

3.5 Polimorfizm

Polimorfizm mutasyondan farklı olarak genin fonksiyonunu etkilemeyen DNA dizisindeki değişikliklerdir. Toplumda %1 den daha fazla görülmeleri ve primer hastalık nedeni olmamalarıyla mutasyonlardan ayrılırlar. Polimorfizmler insersiyon, delesyon veya substitüsyon gibi birçok yolla oluşabilir. Polimorfizm tüm insanlarda görülür ve herhangi bir fenotipik değişiklik ya da hastalığa sebep olmaz.

İnsan genomunda en çok görülen polimorfizmler tek bir nükleotidin değişmesi ile meydana gelen tek nükleotid polimorfizmleridir (SNP). SNP'ler genomda yaklaşık her 1000 bazda bir tane olacak sıklıkla bulunur. SNP ler hastalığa katkısı bulunan genlerin bulunması için önemlidir. Hastalığa neden olan

genlerin bulunmasındaki asıl amaç; tedavi uygulamaları için yeni yaklaşımlar geliştirmek ve engelleyici tedbirlerin alınabilmesidir (103).

Yapılan bu çalışmada , AMI hastalarının serum irisin düzeylerinin ve Türk toplumundaki genetik varyantların kontrole karşılaştırılarak ve bir biomarker olarak AMI hastalarında irisinin serum düzeylerinin kullanılabilirliğinin araştırılması amaçlanmıştır.



4. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu çalışmaya Fırat Üniversitesi, Fırat Üniversitesi Hastanesi, Kardiyoloji Anabilim Dalına MI nedeniyle başvuran MI tanısı almış 225 hasta alındı. Kontrol grubu olarak yaş, cinsiyet ve eğitim düzeyi bakımından hasta grubuna denk 225 sağlıklı birey kullanıldı. Çalışmaya alınan tüm hastalara, uygulanan genetik testler ve MI hakkında sözlü olarak bilgi verildi. Katılmayı kabul eden 225 hasta ve 225 kontrole araştırma detaylarını anlatan hasta bilgilendirilmiş onam formu imzalatılarak izinleri alındı.

4.1.Hasta Seçim Kriterleri

4.1.1. Hasta Grubu

Çalışmaya Ocak 2015-Ocak 2016 tarihleri arasında Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Anabilim Dalı Koroner Yoğun Bakım Ünitesi (KYBÜ)' ne Akut MI tanısı konularak kabul edilen 225 hasta alındı.

4.1.2. Çalışmaya Alınma Kriterleri ve Grupların Oluşturulması

Akut MI tanısı, klinik semptom ve bulguların varlığında yoğun bakıma kabul sırasında elde edilen yüzey EKG'si ve/veya kardiyak biyomarkerlar dikkate alınarak konuldu. Hastalarda ;

- 1- Akut myokard infarktüsü (AMI) kriterleri olarak en az 20 dakika süren göğüs ağrısı olması,
- 2- EKG' de en az 2 komşu derivasyonda en az ≥ 1 mm ST elevasyonu olması,

- 3- Ağrı başlangıcından sonra 12 saat içerisinde Koroner Yoğun Bakım Ünitesi (KYBÜ)' ne kabul edilmesi arandı.
- 4- Kanların tümü ilk 48 saat içinde toplandı.

4.1.3. Çalışmadan Dışlanma Kriterleri

- 1- Göğüs ağrı süresi 12 saatin üstünde olan bireyler,
- 2- 80 yaş üstü hastalar,
- 3- Kronik böbrek yetmezliği (serum kreatinin >2.5) tanısı konan bireyler,
- 4- Kronik karaciğer yetmezliği tanısı konan bireyler,
- 5- Morbid Obez tanısı konan bireyler,
- 6- Klinik kalp yetersizliği (Killip II/III) veya kardiyogenik şok bulguları gözlenen bireyler,
- 7- Malignitesi ve kalp dışı sistemik inflamasyon yaratabilecek kronik inflamatuvar hastalığı olan bireyler çalışma dışı bırakıldı.

4.1.4. EKG

Elektrokardiyografi çekimleri, her derivasyon için en az 5 QRS kompleksi içerecek şekilde, 25mm/sn hızında standart 12 derivasyonda 3 kanal eş zamanlı Nihon Kohden (Tokyo-Japan) marka EKG cihazları ile yapıldı.

4.1.5. Kontrol grubu seçim kriterleri:

Kontrol grubu herhangi bir iskemik kalp hastalığı olmayan hipertansiyon, lipid anomalisi, metabolik hastalık (DM), böbrek yetersizliği, karaciğer yetersizliği, ailede bilinen erken başlangıçlı iskemik kalp hastalığı, lipid metabolizması ve hipertansiyon bulgusu olmayan bireylerden seçildi.

Hasta ve kontrol grubu kan örneklerine aşağıdaki yöntemler uygulandı;

4.2.Moleküler Genetik Analizler

Hastalardan rutin EDTA'lı biyokimya tüplerine 3ml kan örneği alındı ve kullanılıncaya kadar -20°C'de saklandı. DNA izolasyonu öncesi kanlar oda ısısına gelinceye kadar çözdürüldükten sonra aşağıda detayları verilmiş olan manuel DNA izolasyon yöntemi uygulandı.

4.2.1. DNA İzolasyon Protokol

1. DNA izolasyonu için Genomik DNA izolasyonu WIZARD Genomic DNA Purification Kit (Katalog No: A1125, Promega, MA, USA) kullanıldı.
2. 5 ml'lik mikrosantrifüj tüplerine 900 µl hücre parçalayıcı (Cell lysis buffer) solüsyon eklendi.
3. Kan tüpü kanın tamamen karışması sağlanana kadar hafifçe sallandı, sonra 300 µl kan, hücre parçalayıcı solüsyonu içeren mikrosantrifüj tüpüne aktarıldı. Karışması için tüp 5-6 kez alt-üst edildi.
4. Kırmızı kan hücrelerinin lizisi için 10 dakika oda ısısında bekletildi, bu esnada tüp 2-3 defa alt-üst edildi. Daha sonra 13 000-16 000 rpm'de 1 dk santrifüj edildi.
5. Görünen beyaz pellete dokunmaksızın süpernatant yaklaşık 10-20 µl residüel sıvı bırakacak şekilde atıldı.
6. Beyaz kan hücreleri resüspanse olana dek tüp 10-15 saniye kadar hafifçe vortekslendi.
7. 300 µl Nuclei lysis solüsyonu resüspanse hücrelerin bulunduğu tüpe eklendi. Beyaz kan hücrelerinin lizisi için solüsyon 5-6 kere pipetlendi.

Solüsyonun visköz bir hale gelmesi gözlemlendi. Karıştırma sonunda hücre çökeltileri görünenler çözülene kadar 37°C de inkübe edildi.

8. 1.5 µl RNase solüsyonu eklenen tüpler 25 defa alt-üst edilerek karıştırıldı. Karışım 37°C de 15 dakika inkübe edildi. Devam etmeden önce karışımın oda sıcaklığına gelmesi beklendi.
9. Nükleer pellete 100 µl protein presipitasyon solüsyonu (10M amonyum asetat) eklendi, 30 saniye vortekslendi. Vortekslemeden sonra küçük protein çökeltileri görüldü.
10. Tüpler 13 000-16 000 rpm'de 3 dakika santrifüj edildi. Koyu kahverengi protein pelleti görüldü.
11. İçinde DNA bulunan süpernatant, içine 300 µl isopropanol konulmuş temiz bir 1.5 ml lik mikrosantrifüj tüpüne aktararak kuvvetlice alt üst edildi.
12. İşleme ağ şeklinde DNA kütlesi görülene kadar devam edildi.
13. 13 000-16 000 rpm'de 1 dakika santrifüj edildi. DNA dipte küçük beyaz bir pellet şeklinde görüldü.
14. Süpernatant atıldı, 300 µl %70 lik etanol eklendi ve kullanılıncaya kadar – 20°C'de saklandı.

4.2.2. DNA konsantrasyonu ve saflık derecesinin ölçülmesi

Her bir hastanın DNA konsantrasyonu nanodrop cihazında (MaestroGen, MaestroNanodrop, USA) ölçüldükten sonra saflık derecesinin belirlenmesi UV spektrofotometresi ile yapıldı. Absorbans genellikle 260 nm dalga boyunda ölçülür. Saf bir DNA örneğinin 260 ve 280 nm'deki absorbans oranı ($A_{260nm}/$

A280nm) 1.8'dir. Bu değer elimizdeki DNA örneğinin verimini gösterir. Dolayısıyla bulduğumuz değer 1.8'e ne kadar yakınsa verim o kadar yüksektir. 1.8'den düşük değerler örnekte fenol ya da protein kontaminasyonu, 1.8'den büyük değerler ise RNA kontaminasyonu varlığını gösterir . Hasta ve kontrol grubuna ait DNA rnekleri ölçülerek konsantrasyonları ve saflıkları belirlendi. 1.8'e yakın olmayan değerlere sahip örneklerin DNA'ları tekrar izole edildi.

4.2.3. Varyantların Real Time Polimeraz Zincir Reaksiyonu ile Genotiplendirilmesi

4.2.3.1. TaqMan Probları ile Genotiplendirme

Hasta ve kontrol örneklerinde aşağıda detayları verilmiş olan FNDC5 genine ait **rs16835198**, **rs3480** ve **rs726344** polimorfizimleri TaqMan problemleri kullanılarak ABI 7500 Fast Real Time System (Applied Biosystems, Foster City, CA) cihazında çalıştırıldı.

Tablo1. FNDC5 genindeki polimorfizimlere ait referans numaraları ve dizileri verilmiştir.

rs3480	AGACCGGAAGGAAGGGGCGGTCATT[A/G]GGTGATGGCTTCTGGCTCTCTGGCT
rs16835198	AAGGACACCACGACCTAACCTCAGA[G/T]AATTAACTGCCTGAGGTGTTAGGT
rs726344	GCCCCAAGAAGCTGAACCTCTTCT[A/G]AGGGAGGGCGAAGGCAAGTACTCAT

Tablo 2. RT-PZR’ da kullanılan genotipleme testleri (Applied Biosystems, Foster City, CA)

Test adı	Katalog Numarası
rs3480	C-8822841-10
rs16835198	C-34204885-10
rs726344	C-927694-10

Elde edilen DNA konsantrasyonları 1-10 ng olacak şekilde sulandırıldı. PZR reaksiyon karışımı buz üzerinde hazırlandı. Tablo:3’de RT-PZR reaksiyonu için kullanılan malzeme miktarları detaylı olarak verilmiştir.

Tablo 3. RT-PZR reaksiyon karışım

	Bileşik Hacim (µl)	Katalog No:
TaqMan Genotyping Master Miks	5 µl	4401890
TaqMan genotyping assay (20 X)	0,25 µl	C-8822841-10
Nükleaz içermeyen H ₂ O	1.0µl	C-34204885-10
Örnek	2.5µl	C-927694-10
Reaksiyon toplamı	10.0µl	

4.2.4. RT-PZR

96 kuyucuklu plate’in her bir kuyucuğuna sırasıyla her örnekten 2,5 µl DNA konuldu. DNA’ların üzerine, hazırlanan PZR reaksiyon miksinden 7,5 µl ilave edilip toplamda 10 µl’lik reaksiyon hacmi oluşturuldu. Plate’in üzeri optical film ile kapatılıp santrifüj yapıldı. Plate, 7500 Fast Real Time PZR cihazına yerleştirildikten sonra aşağıda Tablo:4’de verilen programa göre 40 döngü olacak şekilde PZR programı çalıştırıldı.

Tablo 4. Genotipleme için uygulanan RT-PZR programı

RT-PZR X 40 Döngü				
	adım	adım	adım	Adım
Sıcaklık	60 °C	95 °C	95°C	60°C
Zaman	30 sn	10 dk	15 sn	30 sn

PZR sonrası cihazın software sistemi kullanılarak allel 1 ve allel 2 ayırımına göre homozigot mutant, heterozigot ve homozigot normal genotipler belirlendi.

4.3. Elisa Analizleri

Hastalardan rutin EDTA'lı biyokimya tüplerine alınan 3ml kan örnekleri 3000 rpm' de 10 dk santrifüj edilerek serumlara ayrıldı. Serum örnekleri 100 µl lik parçalara ayrılarak kullanılıncaya kadar -80°C' de saklandı. Serum örneklerinden Elisa yöntemi kullanılarak irisin düzeyleri çalışıldı. Çalışmanın bu kısmı Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalı laboratuvarlarında bulunan Biotek Epoch mikropate (EL X 800/ Bio-Tek Instruments, Winooski, USA) spektrofotometre cihazında yapıldı.

4.3.1. ELİSA Testi ile İrisin Seviyesi Tayini Protokolü

1. Çalışmada toplanan hasta tam kan serum örneklerinden İrisin seviyesi tayini için, YL Biont Human İrisin Elisa Kiti (Katalog No: YLA1361HU, YL Biont, Shanghai, China) kullanıldı.
2. Kit içinde bulunan Standart solüsyonlar 32, 16, 8, 4, 2 ng/ml olacak şekilde hazırlandı.
3. Örnek yükleme:

-Kör kuyucuk: Örnek eklenmeyip, sadece kromojen A, kromojen B ve stop solüsyonu eklendi.

-Standart kuyucukları: 50 µl standart ve 50 µl streptavidin-HRP kuyucuklara eklendi.

-Test kuyucukları: Kuyucuklara 40 µl örnek, 50 µl streptavidin-HRP eklendi. Plate koruma membranı yapıştırıldı. Hafifçe sallanarak karıştırıldıktan sonra plate, 37 °C’de 60 dk inkübasyona bırakıldı.

- 1 İnkübasyondan sonra plate koruma membranı çıkarıldı ve içindeki sıvı boşaltıldı. Daha sonra plate distile su ile dilute edilmiş (1X) yıkama solüsyonu ile yıkandı. 30 sn bekledikten sonra sıvı boşaltıldı ve bu işlem 5 kez tekrarlandı.
- 2 Her kuyucuğa önce 50 µl solüsyon A daha sonra 50 µl solüsyon B eklenip hafifçe karıştırılıp 37 °C de 10 dk inkübasyona bırakıldı.
- 3 Her kuyucuğa 50 µl stop solüsyonu eklendi. (mavi rengin sarı renge dönüştüğü gözlemlendi.)
- 4 Referans olarak 450 nm dalga boyunda ELİSA cihazında okuma yapıldı.
- 5 Konsantrasyon hesaplama işlemi KJ Junior programı ile yapıldı.

İstatistik Analizler

Çalışma tamamlandıktan sonra MI’lu hastalar ve sağlıklı bireylerden oluşan kontrol grubunda Üniversiteye ait lisanslı SPSS 22.0 istatistik programı kullanılarak istatistiki analizler yapıldı. Grupların normal dağılım gösterip göstermediği tespit edildikten sonra demografik özellikleri (yaş, cinsiyet) arasında

farklılık olup olmadığı Mann Whitney U analizi kullanılarak tespit edildi. Gruplar arasında genotip, allel ve haplotip dağılımları arasındaki farkların belirlenmesinde ki kare analizi kullanıldı. Elisa sonuçlarının gruplar arasında karşılaştırılması için T testi ve Elisa sonuçları ile genotip ve diğer parametreler arası ilişkilerin belirlenmesi için korelasyon analizleri gerçekleştirildi. Yapılan istatistiksel testler sonucunda P değerinin <0.05 olması istatistiki açıdan anlamlı olarak kabul edildi.



5. BULGULAR

Hasta grubunun yaş ortalaması $64,11 \pm 12,28$, hasta grubu içinde erkeklerin yaş ortalaması $62,8 \pm 11,6$ ve kadınların yaş ortalaması $67,58 \pm 13,5$ olarak belirlendi. Kontrol grubunda, yaş ortalaması toplamda $63,83 \pm 12,25$, erkekler için $62,12 \pm 10,3$ ve kadınlar için $65,54 \pm 13,1$ olarak belirlendi. Tablo 5 'de hastaların demografik, klinik ve biyokimyasal karakteristikleri verilmiştir.

Tablo 5. Hastaların demografik, klinik ve biyokimyasal karakteristikleri.

Değişkenler	Kontrol Grubu (n=225) (ortalama $\pm$ SD)	AMI Grubu (n=225) (ortalama $\pm$ SD)	P* değeri
Yaş (yıl)	63,83 $\pm$ 12,25	64,11 $\pm$ 12,28	0,834
Cinsiyet (E/K)	148/77	156/69	0.421
Hipertansiyon (%)	-----	(54,2) 122	-----
	-----	(44) 99	-----
Diyabet(%)	24,4 $\pm$ 4,82	26,46 $\pm$ 4,76	0,158
Vücut-Kütle İndeksi (kg/m2)	(47,6) 107	(44,4) 100	0.508
Sigara içme(%)	-----	(67,6) 152	-----
Aile öyküsü(%)	27,45 $\pm$ 25,68	69,01 $\pm$ 61,38	0,001
CK-MB (ng/ml)	0,7 $\pm$ 1,74	11,94 $\pm$ 11,05	0.001
Troponin-T (ng/ml)	118,2 $\pm$ 21	117,7 $\pm$ 26	0.72
Sistolik Kan Basıncı	76 $\pm$ 9	78,16 $\pm$ 16,18	0.13
Diastolik Kan Basıncı	285,4 $\pm$ 90,57	334,24 $\pm$ 146,1	0,257
LDH (mg/dl)	4,02 $\pm$ 2,22	3,14 $\pm$ 2,05	0,001
İrisin (ng/ml)	-----	(48,9) 110	-----
Miyokard İnfarktus Tipi (%)	-----	(36) 81	-----
(A.inferiyor)		(15,1) 34	
(A.anteriyor)			
(NSTMI)			

Veriler oran (yüzde) ve ortalama $\pm$ standart sapma veya standart hata olarak sunuldu.
*Eşleştirilmiş student t, Mann- Whitney U ve ki kare testleri uygulandı. $p<0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

Hasta grubu içinde Troponin T ($p=0,09$), CK-MB ($p=0,017$), LDH ($p=0,68$) ve irisin ($p=0,95$) düzeyleri açısından cinsiyetlere göre anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p>0.05$). İrisin düzeyleri hasta ve kontrol grubunda cinsiyetlere göre karşılaştırıldığında kontrol grubunda kadınlarda erkelere göre irisin düzeylerinin anlamlı olarak daha yüksek olduğu gözlemlendi ($p<0,05$) (Tablo 6).

Tablo 6. Hasta ve kontrol grubunda serum irisin konsantrasyonlarının cinsiyetlere göre dağılımı.

İRİSİN DÜZEYLERİ			
Gruplar	Kadın	Erkek	P değeri
MI grubu	3,13 $\pm$ 1,69	3,15 $\pm$ 2,17	0,95
Kontrol grubu	4,45 $\pm$ 2,34	3,39 $\pm$ 1,86	0,023

Veriler oran (yüzde) ve ortalama $\pm$ standart sapma veya standart hata olarak sunuldu.

*Eşleştirilmiş student t, Mann- Whitney U ve ki kare testleri uygulandı. $p<0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

Hasta grubu içinde irisin düzeyleri ile diyabet varlığı, MI tipi, aile öyküsü, yaş, Troponin T, CK-MB, LDH, irisin, sistolik ve diastolik kan basıncı arasında anlamlı farklılık bulunmadı ($p>0.05$). Hasta grubu içinde Hipertansiyon ile Troponin T, CK-MB, LDH, sistolik ve diastolik kan basıncı arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı($p>0.05$). Hasta grubu içinde irisin düzeyleri hipertansiyonu olan ve olmayan hastalarda karşılaştırıldığında hipertansiyonu olan hastalarda irisin düzeylerinin anlamlı düzeyde daha düşük olduğu belirlendi ($P=0,005$) (Tablo7).

Tablo 7. Hasta grubu içinde diyabet ve hipertansiyonu olanlar ile olmayanların serum irisin düzeyleri.

Gruplar	İrisin düzeyleri	P değeri
HP olanlar (n=122)	2.69±1.55	0.005 (t= -2.87)
HP olmayanlar(n=103)	3.60±2.41	
Diyabet olanlar(n=99)	2.99±2.09	0.58 (t= -0.55)
Diyabet olmayanlar (n=126)	3.18±2.00	

Veriler ortalama $\pm$ standart sapma veya standart hata olarak sunuldu. * Student t ve Mann-Whitney U uygulandı. $p < 0,05$ anlamlı olarak değerlendirildi.

Hasta grubu içinde Sigara alışkanlığı olan ve olmayan hastalar karşılaştırıldığında yaş, Troponin T, LDH, İrisin, Sistolik ve Diastolik kan basıncı açısından anlamlı bir farklılık bulunmadı ancak sigara kullanımı ile CK-MB düzeyleri arasında anlamlı bir farklılık bulundu ($p=0,03$).

Tablo 8’de hasta ve kontrol grubunda FNDC5 genindeki varyantların genotip ve hasta grubundaki dağılımları verildi. Analiz edilen her üç polimorfizim için hem genotip dağılımları hem de allel sıklıkları açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı bir farklılık gözlenmedi ($p > 0.05$).

Tablo 8. AMI ve kontrol örneklerinde FNDC5 Tek Nükleotit Polimorfizmlerinin Dağılımı

SNP (Tek Nükleo tit polimo rfizmi)	Maj ör/ min ör allel	Hasta (n=225)		Kontrol (n=225)		Minör allel için AO (%95 GA)	Minör allel için P değeri	Genotip için AO (%95 GA)	Genotip için P değeri
		Minör allel Frk.	Genotip sayısı	Minör allel frk.	Genotip sayısı				
rs16835198	G/T	0.4	107/86/14	0.38	116/80/29	1.106 (0.85,1.42)	0.475	0.52 (0.26,1.04)	0.079
rs3480	A/G	0.49	67/118/40	0.52	65/111/49	0.915 (0.71,1.17)	0.527	0.79 (0.46,1.36)	0.561
rs726344	G/A	0.19	195/16/13	0.17	199/19/7	1.163 (0.84,1.61)	0.407	1.9 (0.74,4.85)	0.351

Ki kare ve Fischer exact testleri uygulandı. <0.1 değerleri koyu renkle gösterildi. GA:

Güvenlik Aralığı, AO: Acayiplik oranı.

Hasta grubu içinde hipertansiyonu olan hastaların genotip ve allel sıklıkları kontrol grubu ile karşılaştırıldığında hem rs16835198 hemde rs726344 polimorfizimlerine ait varyant genotip ve allel sıklıklarının hipertansiyonlu hastalarda anlamlı olarak arttığı belirlendi ($p<0.05$). Hipertansiyonu olan hastalar ve kontrol grubunda FNDC5 genine ait analiz edilen polimorfizimlerin genotip ve allel dağılımları Tablo 9’da verildi.

Tablo 9. Hipertansiyonlu hasta ve Kontrol örneklerinde FNDC5 Tek Nükleotit Polimorfizmlerinin ilişkisi

SNP (Tek Nükleo tit polimo rfizmi)	Maj ör/ min ör allel	HT'lu (n=225)	Hasta	Kontrol (n=225)		Minör allel için AO (%95 GA)	Minör allel için P değeri	Genoti p için AO (%95 GA)	Genot ip için P değeri
		Minör allel Frk.	Genotip sayısı	Minör allel frk.	Genotip sayısı				
rs1683 5198	G/T	0.32	62/42/ 18	0.38	116/80/29	0.779 (0.563,1.0 78)	0.142	1.16 (0.6,2. 26)	0.000
rs3480	A/G	0.434	36/66/ 20	0.52	65/111/49	0.714 (0.525,0.9 7)	0.035	0.74 (0.38,1 .43)	0.469
rs7263 44	G/A	0.102	105/9/ 8	0.17	199/19/7	0.573 (0.35,0.92 3)	0.026	2.17 (0.76,6 .14)	0.000

Ki kare ve Fischer exact testleri uygulandı. $p < 0.001$ değerleri koyu renkle gösterildi.

GA: Güvenlik Aralığı, AO: Acayiplik oranı.

FNDC5 genindeki incelenen üç polimorfizm açısından MI grubu içinde diyabet olanlarla kontrol grubu karşılaştırıldığında genotip sıklıkları açısından anlamlı farklılık bulunmadı (rs16835198 için $p=0.82$, rs3480 için $p=0.33$, rs726344 için $p=0.70$,).

Hasta grubu içinde MI tipleri açısından genotip dağılımları kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı farklılık bulunmadı (rs16835198 için $p=0.21$ rs3480 için $p=0.73$, rs726344 için $p=0.49$).

Polimorfizm genotip dağılımları ve hastaların demografik, klinik ve biyokimyasal verileri arasındaki ilişkiler değerlendirildiğinde rs3480 heterozigot genotipte, diastolik kan basıncının varyant ve vahşi tip genotiplere göre daha düşük düzeyde olduğu saptandı ($p < 0.05$) (Tablo10).

Tablo 10. AMI hastalarının FNDC5 genotiplere göre demografik ve biyokimyasal verilerinin dağılımı.

Değişken	rs16835198 (GG/GT/TT)	P değeri	rs3480 (AA/AG/GG)	P değeri	rs726344 (GG/GA/AA)	P değeri
Vücut- kütle indeksi	26.23±5.69 26.76±3.94 25.85±3.77	0.91 (F=0.18)	26.29±3.74 26.52±4.91 25.99±6.20	0.93 (F=0.15)	26.40±4.94 26.12±4.18 26.89±2.38	0.98 (F=0.05)
Sistolik kan basıncı	120.68±26.99 114.37±25.88 116±25.09	0.84 (F=0.28)	128.52±30.58 115.69±22.77 106.50±25.50	0.13 (F=1.96)	117.78±27.12 105±21.21 122±16.04	0.89 (F=0.20)
Diastolik kan basıncı	80.31±16.40 75±13.59 75±26.92	0.59 (F=0.64)	85.15±17.12 73.88±12.93 84.20±20.78	0.02 (F=3.49)	78.17±17.09 70±12.1 81±5.48	0.88 (F=0.22)
Troponin T	10.99±2.03 13.65±17.24 5.41±4.96	0.33 (F=1.17)	10.49±2.27 11.99±3.12 13.08±3.64	0.43 (F=0.93)	10.66±1.46 14.04±6.28 18.26±6.04	0.49 (F=0.81)
CK-MB	62.73±6.88 72.68±8.77 57.73±20.25	0.75 (F=0.41)	71.01±58.05 61.58±55.28 82.61±56.26	0.45 (F=0.89)	66.16±5.23 85.51±32.08 64.01±10.29	0.59 (F=0.63)
LDH	338.35±145.01 319.35±125.11 355.45±165.18	0.79 (F=0.35)	332.48±139.39 315.96±119.46 369.53±205.51	0.43 (F=0.92)	329.59±144.54 314±167.30 353.66±118.52	0.92 (F=0.17)
İrisin	3.46±2.31 3.49±1.77 3.47±2.26	0.33 (F=1.16)	3.56±2.23 3.35±2.10 3.35±1.98	0.89 (F=0.20)	3.33±2.12 3.8±2.28 3.93±2.03	0.55 (F=0.71)

Ortalama değerler ortalama ± standart sapma veya standart hata olarak verildi. Anlamlı değerler koyu renkle işaretlendi. Test olarak One- Way ANOVA yapıldı. $p<0.05$ anlamlı kabul edildi.

Serum irisin düzeyleri ve hastaların EKO bulguları arasında anlamlı bir farklılık bulunmadı. FNDC5 genindeki rs16835198 ve rs726344 polimorfizmleri ile hastaların EKO bulguları arasında anlamlı farklılık olmamasına rağmen rs3480 ile sağ ve sol ventrikül çapı arasında anlamlı ilişki olduğu gözlemlendi ($p<0.05$). AA varyantında AG ve GG varyantlarına göre ventrikül çaplarının anlamlı düzeyde azaldığı gözlemlendi (Tablo 11).

Tablo 11. FNDC5 rs3480 polimorfizmi ve ventrikül çap ortalama değerleri.

Ventrikül Çapı		rs3480			P değeri
		AA (n=76)	AG (n= 122)	GG (n=27)	
Sol	Ventrikül	46.61±6.07	50.71±7.81	49.90±7.55	0.041 (f= 2.87)
Çap					
Sağ	Ventrikül	21.57±2.51	23.41±2.65	24.30±3.97	0.008 (f= 4.17)
Çap					

Ortalama değerler ortalama ± standart sapma veya standart hata olarak verildi. Anlamlı değerler koyu renkle işaretlendi. Test olarak One- Way ANOVA yapıldı. $p < 0.05$ anlamlı kabul edildi.

6.TARTIŞMA

Mevcut çalışmada FNDC5 genindeki 3 adet SNP'nin ve serum irisin düzeylerinin AMI ile ilişkisi değerlendirildi. Araştırılan **rs16835198**, **rs3480** ve **rs726344** polimorfizmleri açısından kontrolle karşılaştırıldığında genotip ve allel sıklıkları bakımından anlamlı bir farklılık bulunmadı. Ancak serum irisin düzeyleri AMI ve kontrol örneklerinde karşılaştırıldığında irisin düzeylerinin hasta grubunda anlamlı olarak düşük düzeyde olduğu belirlendi. Ayrıca çalışmada asıl amacımız polimorfizmlerin ve serum irisin düzeylerinin MI ile kontrol grupları arasında karşılaştırılması olmasına rağmen beklenmedik şekilde hasta grubu içinde hipertansiyonu olan hastalarda **rs16835198** ve **rs726344** polimorfizmleri ve serum irisin düzeyleri açısından anlamlı farklılık bulundu.

İrisin, beyaz yağ doku depolarının kahverengi yağ'a dönüştürülmesinden sorumludur. Farelerde irisin aşırı sentezinin artmış enerji tüketimi ve artmış glukoz toleransına neden olduğu ortaya konmuştur. Ayrıca irisin düzeylerindeki artışın kilo kaybını sağladığı gösterilmiştir. İrisin, obezite, anoreksiyal nevroza, insülin duyarlılığı, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı ve kronik böbrek hastalığını içeren çeşitli hastalıklarla ilişkilendirilmiştir (104).

Bu raporlara göre FNDC5 gen polimorfizmleri ve serum irisin düzeylerinin MI hastalarında klinik parametrelerle ilişkilendirildiği bir çalışma daha önceden yapılmamıştır. Kalp hastalıkları ve serum irisin düzeylerinin değerlendirildiği çok az sayıda çalışma mevcuttur. Aronis ve arkadaşları Akut Koroner Sendrom ve majör kardiyovasküler problemlili hastalarda yaptıkları çalışmada AKS ve irisin düzeyleri arasında anlamlı ilişki bulamamışlardır. Ancak

majör kardiyovasküler problemleri olan hastalarda kontrolle karşılaştırıldığında serum irisin düzeylerinin anlamlı olarak daha düşük düzeyde olduğunu bulmuşlardır (105).

Aydın ve ark. AMI hastalarının serum ve tükürük örneklerinde irisin düzeylerini değerlendirmişlerdir. Serum ve tükürük irisin düzeylerinin kontrolle karşılaştırıldığında ilk 12 saat içinde dereceli olarak arttığını daha sonra 48. saate kadar dereceli olarak azaldığını göstermişlerdir. Serum irisin düzeyleri ile yaş arasında tükürük irisin düzeyleri ile Troponin I, CK-MB ve CK arasında korelasyon olduğunu bildirmişlerdir. İrisinin AMI hastalarında ilk 48 saat için yeni bir tanı belirteci olabileceğini ifade etmişlerdir (102).

Agh ve ark. Koroner Arter hastalığı olan erkeklerde serum irisin düzeyleri üzerine Omega-3 yağ asitlerinin etkilerini incelemişlerdir. Omega-3 yağ asitlerinin kontrol grubu işe karşılaştırıldığında serum irisin düzeylerinin anlamlı olarak arttırdığını göstermişlerdir (106).

Literatür taramalarımızda insanlarda yapılan bu birkaç çalışma dışında insan AMI hastalarına serum irisin düzeylerinin kontrolle karşılaştırıldığı çalışmalara rastlanmamıştır. Çalışmaların hepsinde AMI içeren çeşitli kalp hastalıklarında çalışmamızla tutarlı olacak şekilde serum irisin düzeylerinin kontrolle karşılaştırıldığında anlamlı olarak azaldığı gözlenmiştir. Serum örneklerimizin tümü AMI takiben ilk 12-48 saat içinde alınmıştır. Verilerimiz ilk 12 saatlik irisin düzeyleri konusunda bilgi vermemektedir. Çalışmamızda rs3480 wild alleleline göre heterozigot ve polimorfik allellerde sağ ve sol diastolik çapın arttığı gözlenmiştir. Bu veri bu varyantların erken AMI sonrası boyunca ventrikül

dilatasyonu ve disfonksiyonu tahmin etmede varyantların potansiyel bir role sahip olabileceğini işaret etmektedir.

İnsanlarda kalp hastalıklarında yapılan çalışmalar dışında hayvanlarda oluşturulan kalp yetmezliği modellerinde de serum ve kalp dokusu irisin düzeyleri değerlendirilmiştir. Kuloğlu ve ark. İzoproterenol (ISO) ile indüklediği MI modelinde serum irisin düzeylerinin MI gruplarında ilk 6 saat içinde anlamlı olarak azaldığı belirlemiştir (101).

Sarioğlu ve ark. İzoproterenol (ISO) ile indüklediği MI modelinde MI sonrası 2. haftada kalp dokusu irisin düzeyleri değerlendirilmiş ve irisin düzeylerinin kalp dokusunda anlamlı olarak arttığı belirlenmiştir. Ancak bu çalışmada serum irisin düzeylerine bakılmamıştır. Çalışmamızda da tespit ettiğimiz AMI hastalarındaki azalmış serum irisin düzeylerinin MI sırasında meydana gelen ATP kaybını hafifleterek hücrelerin enerji ihtiyacını karşılamasına yardımcı olduğu düşünülmektedir (107).

Çalışmamızda hasta grubu içinde diyabet ve hipertansiyon gibi kronik rahatsızlığı olan hastalarda serum irisin düzeyleri açısından alt grup analizler yapılmıştır. Bu analizlerde diyabet grubunda serum irisin düzeyleri kontrolle karşılaştırıldığında serum irisin düzeylerinin anlamlı olarak azaldığı belirlenmiştir. Liu ve ark. Nondiyabetik kontrollerle karşılaştırdıklarında tip II diyabet hastalarında serum irisin düzeylerinin daha düşük düzeyde olduğunu tespit etmişlerdir (108).

Du XL ve ark. Tip II diyabette serum irisin düzeylerinin değerlendirildiği 23 çalışmanın metaanalizinde kontrolle karşılaştığında Tip II diyabet hastalarında serum irisin konsantrasyonlarının anlamlı olarak daha düşük düzeyde olduğunu

göstermişlerdir. Biz de çalışmamızda benzer şekilde Tip II diyabetli hastalarda serum irisin düzeylerinin kontrole göre anlamlı olarak azaldığını gösterdik.

Çalışmamızda hasta grubu içinde Hipertansiyonu olanlar ve olmayanlarla karşılaştırıldığında Hipertansiyon hastalarında serum irisin düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı gösterilmiştir. Literatür taramalarımızda serum irisin düzeylerinin insan Hipertansiyonlu hastalarda değerlendirildiği çalışmalara rastlanmamıştır. Taramalarımızda Hipertansiyon ile ilişkili bir hayvan deneyi olduğu görülmüştür. Zhang ve ark. Tarafından yapılan bu sıçan deneyinde irisinin sıçanlara sentral (intraventriküler) uygulanmasının kan basıncı ve kardiyak kasılabilirliği arttırdığı gösterilmiştir. Aynı çalışmada irisinin periferik olarak intravenöz uygulanmasının hem kontrol hem de spontan hipertansif sıçanlarda kan basıncını azalttığı gözlenmiştir. Ayrıca İrisinin ATP duyarlı potasyum kanalları yoluyla mezenterik arter halkalarını gevşettiği gösterilmiştir.

İnsanlarda yapmış olduğumuz çalışmamızda yukarıda özetlenen hayvan deneyi ile tutarlı olacak şekilde Hipertansiyonda irisin düzeylerinin anlamlı düzeyde azaldığı belirlenmiştir. Bu duruma hastaların kullandıkları ilaçların neden olabileceği de öngörülmektedir. Bu açıdan özellikle hipertansiyonlu hastalarda sürekli kullanılan ilaçlar da değerlendirilerek serum irisin düzeylerinin değerlendirileceği çalışmalara ihtiyaç vardır.

Çalışmamızda değerlendirmiş olduğumuz FNDC5 genindeki 3 polimorfizm açısından hasta ve kontrol grupları arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir. rs16835198 ve rs726344 polimorfizmleri FNDC5 gen ürünü olan irisin proteininde aa değişimine neden olmazlar. rs16835198 genin 3' uç bölgesinde ve rs726344 ise genin intronunda lokalizedir. Bir genin 3' transle

olmayan bölgesinde meydana gelen DNA değşimleri rs16835198 de olduğu gibi gen ekspresyonun düzeyini lokalizasyonunu veya ayarlanmasını değştirme potansiyeline sahiptir. rs726344 de olduğu gibi intronik genomik varyantlar gen ifadesini değştirebilir ve böylece transkripsiyon faktörlerinin bağlanması, alternatif mRNAa kırılmasını ve mRNA stabilitesini değştirerek fenotipi etkileyebilir (109). Literatür taramalarımızda AMI hastalarında FNDC5 gen polimorfizmlerinin kontrolle karşılaştırıldığı çalışmalara rastlanmamıştır. Bu anlamda yaptığımız çalışma ilk olma özelliğine sahiptir. Doğrudan AMI hastalarında yapılan çalışma bulunmamasına rağmen diyabet, obezite, yaşlanma, nonalkolik yağlı karaciğer hastalığı, egzersiz, gibi hastalıklarda FNDC5 gen polimorfizmlerinin değerlendirildiği pek çok çalışma bulunmaktadır (110).

rs16835198 polimorfizmi açısından Tip II diyabet ve kontrol grubu arasında anlamlı farklılık bildirmemişlerdir. Khidr ve ark. rs16835198 polimorfizmine ait T alleli ve TT genotipinin kontrolle karşılaştırdıklarında tip II diyabet ve diyabetik nefropatili hastalarda anlamlı olarak azaldığını göstermişlerdir (111).

Gomar ve ark. yaşlılıkla rs16835298 ve rs726344 polimorfizm ilişkisini araştırmışlardır. Ancak kontrolle karşılaştırdıklarında 100 yaşını aşmış bireylerdeki iki SNP'nin genotip ve allel sıklıkları arasında anlamlı bir farklılık saptamamışlardır. Aynı çalışmada rs726344 polimorfizmine ait varyant A allelinin G aleline göre daha yüksek lüsiferaz aktivitesine sahip olduğunu gstermişleridr. Benzer şekilde rs16835198 polimorfizmine ait varyant T allelinin G allenine göre daha yksak lüsiferaz aktivitesine sahip olmaya meyilli olduğu belirlenmiştir (109).

Tanisawa ve ark. Japon erkeklerde kardiyorespiratuar spor düzeyleri ve FNDC 5 genindeki rs3480 ve rs16835198 polimorfizmleri ile serum irisin düzeyleri arasında bir ilişki bulmamışlardır. Düşük spor yapan gruptaki SNP analizleri rs3480 AG ve GG genotiplerine sahip bireylerin AA genotiplilere göre daha yüksek insülin ve HOMA-IR ye sahip olduğunu göstermişlerdir (112).

Staiger ve ark. rs16835198 ve rs726344 ile insülin duyarlılığı arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Çalışmamızda yukarıdaki çalışmalarla uyumlu olarak araştırılan 3 SNP ile serum irisin düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı belirlenmiştir (113).

Al- Daghri ve ark. rs3480 GG ve daha düşük vücut kütle indeksi arasında bir ilişki olduğunu göstermişlerdir. Aynı çalışmada rs726344 genotipleri ve BMI arasında herhangi bir ilişki saptanmamıştır (114). Bizim çalışmamızda da BMI ve araştırılan genotipler açısından anlamlı bir farklılık gösterilmemiştir. Çalışmamızda rs16835198 ve rs726344 nadir varyantlarının kontrolle karşılaştırıldığında hipertansiyon hastalarında anlamlı şekilde arttığı belirlenmiştir. Literatür taramalarımızda hipertansiyon hastalarında bu polimorfizmlerin değerlendirildiği çalışmalara rastlanmamıştır. Ancak hipertansiyonlu hastalarda hem serum irisin düzeylerinin azalması hem de bu varyant allellerinin sıklığının artması FNDC5 geni ve ürünü olan irisin proteinin hipertansiyon etiyopatogenezinde oldukça önemli rol oynadığını göstermektedir. Yukarıda özetlenen sıçan deneyinde periferik irisin uygulamasının kan basıncını azalttığının gösterilmesi hipertansiyonlu hastalarda tespit etmiş olduğumuz azalmış irisin, artmış hipertansiyon bulgusuyla tutarlıdır. Bu alanda hem FNDC5

genotiplerinin hem de serum irisin düzeylerinin hipertansiyonlu hastalarda eş zamanlı değerlendirileceği geniş çaplı çalışmalara ihtiyaç vardır.



7. KAYNAKLAR

1. Akgün N. Egzersiz Ve Spor Fizyolojisi, 5. Baskı, İzmir, Ege Üniversitesi Basımevi, 1994.
2. Arıncı K, Elhan A. Anatomi. 2. Cilt, 4. Baskı, Ankara: Güneş Kitabevi, 2006.
3. Brooks GA, Fahey TD. Exercise Physiology: Human Bioenergetic and Its Applications, New York, Wiley, 1984.
4. Moore K.L., Dalley A.F., Çeviri Editörü: Şahinoğlu K. Kliniğe Yönelik Anatomi, Birinci Baskı, Nobel Kitabevi, İstanbul, 2007
5. Yıldırım M. Resimli Sistemik Anatomi. İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2013.
6. Guyton AC, Hall JE. Medical Textbook Of Physiology. Tıbbi Fizyoloji. Çavusoglu H (ed). 10.Baskı, İstanbul: Nobel Tıp Kitabevleri, 2001; 96-916.
7. Narula N, Haider N, Narula J, et al. Cell biology for the nuclear cardiologist. J. Nucl. Cardiol. 1998; 5: 426-437.
8. Ruskoaho H. Cardiac hormones as diagnostic tools in heart failure. Endocr Rev 2003; 24:341-56.
9. Boström P, Wu J, Jedrychowski MP, Korde A, Ye L, Lo JC et al. A PGC1- α dependent myokine that drives brown-fat-like development of white fat and thermogenesis. Nature 2012; 481(7382):463-8.
10. Munagala VK, Burnett JC Jr, Redfield MM. The natriuretic peptides in cardiovascular medicine. Curr Probl Cardiol. 2004; 29:707-69.

11. Oto A, Aytemir K, Köse S. Klinik Kardiyak Elektrofizyoloji. Hacettepe Üniversitesi Hastaneleri Basımevi, 2004 s:78.
12. Doğan A. (Çeviri Editörü). Tıbbi Fizyoloji, Ganong, FW. İstanbul, Barış Kitabevi, 1995.
13. Dere F. Anatomi. 4. Baskı, Adana: Okullar Pazarı Kitabevi, 1996.
14. Charles H, Hennekens, MD,DrPH. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risc factors. Circulation. 1998; 97: 1095- 1102.
15. Onat, A. 2004. Ulusal kalp sağlığı politikası. Kalp-damar hastalıklarından korunma stratejisi. Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 32(9), 596-602.
16. Deveci, S.E., Açık, Y., Güler, H., Gülbayrak, C. Elazığ Emniyet Müdürlüğü kurum hekimliğine başvuran emniyet teşkilatı çalışanı ve eşlerinde koroner arter hastalıkları risk faktörleri araştırması. TSK Koruyucu Hekimlik Bülteni. 2006; 5(4), 235-243.
17. Onat, A., Keleş, İ., Çetinkaya, A., Başar, Ö., Yıldırım, B., Erer, B., Ceyhan, K., Erkoyuncu, B. ve Sansoy, V. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk yetişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevelansı yüksek. 2001; Türk Kardiyoloji Derneği Arşivi, 29(1), 8-19.
18. Topsakal R; Erciyes Üniversitesi Tıp Fakültesi Kardiyoloji Ana Bilim Dalı Öğretim Üyesi Ders notları.
19. Yaşa E. Okside LDL Reseptör-1 (OLR-1) Geni 3' UTR C>T Polimorfizminin Koroner Arter Hastalığı Ve Ciddiyeti ile ilişkisi, Uzmanlık Tezi, Mersin Üniversitesi Tıp Fakültesi, Mersin 2009; 10.

20. Kumar V, Cotran RS, Robbins S.L. Temel Patoloji. Nobel Tıp kitapevi, Temmuz 2000;283-339.
21. Başar I. Hipertansiyon, sigara alışkanlığı, obezite ve bozulmuş açlık şekerinin kalp-damar hastalığını çıkarmadaki etkileri. İÜ Cerrahpaşa Tıp Fakültesi sürekli tıp eğitimi etkinlikleri kardiyoloji gündemi sempozyum dizisi 2008;64:15-24
22. Terci A; İç hastalıkları Dış hekimleri ve Dış hekimliği Öğrencileri için, E.Ü Dış Hekimliği Fakültesi, İzmir, Bornova, 2000,1, S:81-119
23. Julian DG, Boissel DP, de Bono DP, et al. Acute Myocardial Infarction: pre-hospital and in-hospital management Eur Heart J 1996 ;17: 43 – 63.
24. Thygesen K, Searle J. Update on the Universal Definition of Acute Myocardial Infarction in the Light of New Data. Conference Papers in Medicine Volume, 2013; Article ID 479352.
25. Bello N, Mosca L. Epidemiology of coronary heart disease in women. Progress in cardiovascular diseases, 2004 Jan-Feb; 46(4): 287-295
26. Vallace P. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. In: Weatherall DJ, et al. Oxford textbook of medicine. Oxford: 3rd Ed. Oxford Medical Publications 1996;2:2295-300.
27. Nicholson M, Roubin G, Bernstein L et al: Prognosis after initial non Q wave myocardial infarction related to coronary arterial anatomy. J Am Coll Cardiol 1983; 52:462-465.
28. Elliott M. Antman, Braunwald E. ST-Elevation myocardial infarction: pathology, pathophysiology, and clinical features: Braunwald, Zipes, Libby

- (ed). 7th Edition Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2005: 1141–63
29. DeWood MA, Spores J, Notske R, et al. Prevalence of total coronary occlusion during the early hours of transmural myocardial infarction. *N Engl J Med* 1980; 303: 897-902.
30. Thompson, Peter L. Coronary Care Manual, 2nd edition. Elsevier, 2011.
31. Ridker PM, Genest J, Libby P. Risk factors for atherosclerotic disease. Braunwald E (ed). Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine. 6 ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 1010-1039.
32. Türk Kardiyoloji Derneği. Kalp Yetersizliği, Akut Koroner Sendromlar, Hipertansiyon Hemşirelik Bakım Kılavuzu. Kılavuz Yayınları, 2007.
33. Enar R, Özkan AA. Akut Miyokard Infarktüsü Trombolitik Tedavi. İstanbul, Tatlıdil Matbaacılık, 1998.
34. Dorn BR, DunnWAJr. Proqulske-FoxA. Invasion of human coronary artery cells by periodontal pathogens, *Infect immun* 1999, 67, 5792 – 5798.
35. Nieto FJ. Infections and atherosclerosis: new clues from an old hypothesis? *Am J Epidemiol* 1998,148,48-937.
36. Global Status Report on Noncommunicable Diseases 2014,WHO.
37. Devlet İstatistik Enstitüsü, Turkey in Statistics. 132. 2001. Ankara, DİE Matbaası.
38. Ölüm İstatistikleri İl ve İlçe Merkezleri 2008, TÜİK 2009. Ankara.
39. Türkiye İstatistik Kurumu, Ölüm Nedeni İstatistikleri, 2014.
40. T.C. Sağlık Bakanlığı, Türkiye Halk Sağlığı Kurumu, Türkiye Kronik Hastalıklar ve Risk Faktörleri Sıklığı Çalışması 2013. Ankara.

41. Foody JM, Koruyucu kardiyoloji kardiyovasküler hastalık korunma ve tedavisi ile ilgili yaklaşımlar, Türkçe editörü: İlerigelen B, Çevirmen:Kutlu E, Sigma publishing, İkinci baskı; 2007:49-245.
42. Türkiye Kalp Ve Damar Hastalıklarını Önleme Ve Kontrol Programı.Sağlık Bakanlığı;TSHGM, Yayın No:743, 2008 1-115.
43. Bottcher M, Falk E. Pathology of the coronary arteries in smoker and nonsmokers. J Cardiovasc. Risk: 6: 299-302; 1999.
44. Dörtlemez H.: Koroner arter hastalıkları etyoloji ve klinik. Kardiyoloji günleri 4. Eğitim toplantısı, Der.; 5-10; 1997.
45. Dörtlemez Ö.: Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenezi, epidemiyoloji. Kardiyoloji günleri 5. Eğitim toplantısı, Der. Sf. 4-18; 1997.
46. WHO. World Health Report 2002; Reducing Risk, Promoting Healthy Life, 2002. Geneva: World Health Organization.
47. Ninomiya JK, L'Italien G, Criqui MH, Whyte JL, Gamst A, Chen RS. Association of the metabolic syndrome with history of myocardial infarction and stroke in the third national health and nutrition examination survey. Circulation 2004;109: 42-46.
48. Türk Kardiyoloji Derneği Koroner Arter Hastalığına Yaklaşım ve Tedavi Kılavuzu (<http://www.tkd.org.tr/kilavuz/k06.htm>)
49. British Heart Foundation. Coronary Heart Disease Statistics, 2012. London: British Heart.
50. Mosca L, Banka CL, Benjamin EJ, Berra K, Bushnell C, Dolor RJ, et al. Evidence-based guidelines for cardiovascular disease prevention in women: 2007 update. Circulation 2007; 115: 1481-1501.

51. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 2002; 106: 3143-3421.
52. Andreoli TE, Bennet JC, Carpenter CCJ, Plum F. *Cecil Essentials Of Medicine*, Türkçesi, Türkçe yayın editörü: Tuzcu M, , Çevik Matbaası, Türkçe 4. edisyon; 2000 Ocak: 445-449.
53. Sönmez K, Akçakoyun M, Demir D, Akçay A ve ark, Koroner arter hastalığı bulunan olgularda obezite derecelerinin diğer risk faktörleriyle ilişkisi. *Anadolu Kardiyol Derg* 2002;3: 203-210.
54. Willett WC, Manson JE, Stampfer MJ, et al. Weight, weight change, and coronary heart disease in women. Risk within the 'normal' weight range. *JAMA* 1995; 273(6): 461-5.
55. Spencer EA, Pirie KL, Stevens RJ, Beral V, et al. Million women study collaborators. diabetes and modifiable risk factors for cardiovascular disease: the prospective million women study. *Eur J Epidemiol* 2008;23:793–799.
56. Andreotti F, Porto I, Crea F, et al. Inflammatory gene polymorphisms and ischaemic heart disease: review of population association studies. *Heart*. 2002;87:107-12.
57. Erdmann J., Linsel-Nitschke P., Schunkert H., Genetic Causes of Myocardial Infarction: review 2010; 107(40): 694–9

58. Gillum R.F., Fortmann S.P., Prineas R.J., Kottke T.E.: International diagnostic criteria for acute myocardial infarction and acute stroke. *Am. Heart J.*: 108:150-158; 1984.
59. Smith SC. The challenge of risk reduction therapy for cardiovascular disease. *American Family Physician* 1997; 55(2): 491-501.
60. Figueredo VM. (Çeviri: Z.Gereççi- B. Taşcı.) Alkolün kalp üzerindeki etkileri. *Sendrom kasım* 1997; 9(11): 59-65.
61. Rapaport E. (Çeviri: Z. Gereççi ve ark.) Akut miyokard infarktüsünde ilaç tedavisi. *Sendrom Ekim* 1998;10(10): 102-111.
62. Ades PA. Cardiac rehabilitation and secondary prevention of coronary heart disease. *The New England Journal of Medicine* 2001; 345(12): 892-902.
63. Mukamal KJ, Maclure M, Muller JE, Sherwood JB, Mittleman MA. Prior alcohol consumption and mortality following acute myocardial infarction. *JAMA* 2001; 285(15): 1965-1970.
64. Manson J.E., Tostesan H., Ridker P.M., Satterfield S., Hebert P., O'Connor G.T., Buring J.E. and Hennekens C.H.: The primary prevention of myocardial infarction. (Review). *N. Eng. J. Med.*: 326(21):1406-1416; 1992.
65. Müftüoğlu, O.: Yaşasın Hayat, 13. Baskı, İstanbul, 2003.
66. So B, Kim H.J, Kim J, Song W, Exercise-induced myokines in health and metabolic diseases: review, (2014),172–179.
67. Li F, Li Y, Duan Y, Hu CA, Tang Y, Yin Y. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue, *Cytokine & Growth Factor Reviews* 33 (2017) 73–82.

68. Pedersen, L., Hojman, P. Muscle-to-organ cross talk mediated by myokines. *Adipocyte*, (2012),164-167.
69. Duzova, H., Karakoc, Y., Emre, M.H., Dogan, Z.Y. & Kilinc, E. Effects of Acute Moderate and Strenuous Exercise Bouts on IL-17 Production and Inflammatory Response in Trained Rats. *Journal of sports science & medicine*, (2009),219-224.
70. Pedersen B.K. Muscle as a secretory organ. *Comprehensive Physiology*, (2013),1337-1362.
71. Yoon JH, Kim J, Song P, Lee TG, Suh PG, Ryu SH. Secretomics for skeletal muscle cells: a discovery of novel regulators? *Adv Biol Regul.*52(2):340-50.
72. Pedersen, B.K. et al. Role of myokines in exercise and metabolism: review, *J Appl Physiol* (2007),103: 1093–1098.
73. Nororiha IL, Niemir Z. Stein H, Waldher R. Cytokines and growth factors in renal disease: *Nephrol Dial Transplant* 1995, 10: 775-786.
74. Kishimoto T. The biology of interleukin - 6 : *Blood* 1989, 74 : 1-10.
75. Stahl R.A.K. Chemoattractive cytokines (Chemokines) and immune renal injury: *Nephrol Dial Transplant* 1995 ,10: 307- 319.
76. Fischer C.P. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exercise immunology review*, (2006), 6-33.
77. Ferrer-Martínez A, Ruiz-Lozano P, Chien KR. Mouse PeP: a novel peroxisomal protein linked to myoblast differentiation and development. *Dev Dyn* 2002; 224(2):154-67.

78. Teufel A, Malik N, Mukhopadhyay M, Westphal H. FRCP1 and FRCP2, two novel fibronectin type III repeat containing genes. *Gene* 2002; 297:79-83.
79. Irving B.A, Still C.D, Argyropoulos G. Does irisin have a bright future as a therapeutic agent in humans? *Curr Obes Rep* 2014; 3:235-341
80. Grimal P. The dictionary of classical mythology. Wiley-Blackwell; 1996, 150.
81. Schumacher MA, Chinnam N, Ohashi T, Shah RS, Erickson HP. The structure of irisin reveals a novel intersubunit β -sheet fibronectin type III (FNIII) dimer: implications for receptor activation. *J Biol Chem* 2013;288(47):33738-44
82. Aydın S. Three new players in energy regulation: preptin, adropin and irisin. *Peptides* 2014; 56: 94-110.
83. Aydın S, Kuloğlu T, Aydın S, Eren MN, Çelik A, Yılmaz M et al. Cardiac, skeletal muscle and serum irisin responses to with or without water exercise in young and old male rats: cardiac muscle produces more irisin than skeletal muscle. *Peptides* 2014; 52C: 68–73.
84. Timmons JA, Baar K, Davidsen PK, Atherton PJ. Is irisin a human exercise gene. *Nature* 2012; 488 (7413): E9–10; discussion E10-1.
85. Liu JJ, Liu S, Wong MD, Tan CS, Tavintharan S, Sum CF, Lim SC. Relationship between circulating irisin, renal function and body composition in type 2 diabetes. *J Diabetes Complications* 2014; 28: 208-213.
86. Polyzos SA, Kountouras J, Shields K, Mantzoros CS. Irisin: a renaissance in metabolism? *Metabolism*. 2013 Aug; 62(8): 1037-44.

87. Ortega F, Moreno M, Xifra G. et al. Insulin Resistance Modulates Iron-Related Proteins in Adipose Tissue. *Diabetes Care* 2014 Apr; 37(4): 1092-1100.
88. Brenmoehl J, Albrecht E, Komolka k, Schering L, Langhammer M, Hoeflich A et al. Irisin is elevated in skeletal muscle and serum of mice immediately after acute exercise. *Int J Biol Sci* 2014; 10(3): 338–349.
89. Xiong XQ, Chen D, Sun HJ, Ding L, Wang JJ, Chen Q et al. FNDC5 overexpression and irisin ameliorate glucose/lipid metabolic derangements and enhance lipolysis in obesity. *Biochim Biophys Acta* 2015;1852(9):1867-75.
90. Erickson HP. Irisin and FNDC5 in retrospect: an exercise hormone or a trans-membrane receptor? *Adipocyte* 2013; 2 (4): 289–93.
91. Hofmann T, Elbelt U, Ahnis A, Kobelt P, Rose M, Stengel A. Irisin levels are not affected by physical activity in patients with anorexia nervosa. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2014; 4: 202.
92. Castillo-Quan JI. From white to brown fat through the PGC1- α dependent myokine irisin: implications for diabetes and obesity. *Dis Model Mec* 2012; 5(3): 293–5.
93. Besse-Patin A, Montastier E, Vinel C, Castan-Laurell I, Louche K, Dray C et al. Effect of endurance training on skeletal muscle myokine expression in obesemen: identification of apelin as a novel myokine. *Int J Obes (Lond)* 2014; <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2013.158>

94. Hecksteden A, Wegmann M, Steffen A, Kraushaar J, Morsch A, Ruppenthal S et al. Irisin and exercise training in humans – results from a randomized controlled training trial. *BMC Med* 2013; 11: 235.
95. Raschke S, Elsen M, Gassenhuber H, Sommerfeld M, Schwahn U, Brockmann B et al. Evidence against a beneficial effect of irisin in humans. *Plos One* 2013; 8(9): e73680.
96. Huh JY, Panagiotou G, Mougios V, Brinkoetter M, Vamvini MT, Schneider BE et al. FNDC5 and irisin in humans. I. Predictors of circulating concentrations in serum and plasma and II. mRNA expression and circulating concentrations in response to weight loss and exercise. *Metabolism* 2012; 61(12): 1725–38.
97. Wrann CD, White JP, Salogiannis J, Laznik-Bogoslavski D, Wu J, Ma D, et al. Exercise induces hippocampal BDNF through a PGC-1 α /FNDC5 pathway. *Cell Metabolism* 2013; 18(5): 649-59.
98. Kao, W, Khaja, F, Goldstein, S et al, Cardiac event rate after non-Q-wave acute myocardial infarction and the significance of its anterior location. *Am J Cardiol.* 1989;64:1236–1242.
99. Zhang Y, Li R, Meng Y, Li S, Donelan W, Zhao Y et al. Irisin stimulates browning of white adipocytes through mitogen-activated protein kinase p38 MAP kinase and ERK MAP Kinase signaling. *Diabetes* 2014; 63(2): 514-525
100. Tekin S, Erden Y, Sandal S, Yılmaz B. Is irisin an anticarcinogenic peptide? *Med Sci* 2015; 4(2): 2172-80.

101. Kuloğlu T, Aydın S, Eren MN, Yılmaz M, Şahin I, Kalaycı M et al. Irisin: a potentially candidate marker for myocardial infarction. *Peptides* 2014; 55: 85-91.
102. Aydın S, Aydın S, Kobat MA, Kalaycı M, Eren MN, Yılmaz M et al. Decreased saliva/serum irisin concentrations in the acute myocardial infarction promising for being a new candidate biomarker for diagnosis of this pathology. *Peptides* 2014; 56: 141-5.
103. Brog J.P, Chanez C.L, Crochet A, Katharina M. Polymorphism, what it is and how to identify it: a systematic review: Issue 38, (2013) DOI:10.1039.
104. Tang S, Zhang R, Jiang F, Wang J, Chen M, et al. An Interaction between a FNDC5 Variant and Obesity Modulates Glucose Metabolism in a Chinese Han Population. Published: November 4, 2014
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109957>
105. Aronis K.N, Moreno M, Polyzos S.A, Moreno-navarrete J.M, *International Journal of Obesity*; London39.1 (Jan 2015): 156-161.
106. Agh F, Honarvar N.M, Djalali M. Omega-3 Fatty Acid Could Increase One of Myokines in Male Patients with Coronary Artery Disease: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial, *Archives of Iranian Medicine*, Volume 20, Number 1, January 2017
107. Sarioğlu G, Korkmaz H, Önalın E, et al. Irisin levels increase during experimentally-induced acute myocardial infarction. *Curr Res Cardiol* 2016;3(1):9-12.

108. Liu JJ, Wong MD, Toy WC, Tan CS, Liu S, Ng XW, et al. Lower circulating irisin is associated with type 2 diabetes mellitus. *Journal of Diabetes and Its Complications*. 2013; 27(4): 365 – 369.
109. Gomar F.S, Garatachea N, He Z.H, Pareja-Galeano H. "FNDC5 (irisin) gene and exceptional longevity: a functional replication study with rs16835198 and rs726344 SNPs." *Age* 36.6 (2014): 9733.
110. Tang S, Zhang R, Jiang F, Wang J, Chen M. "An interaction between a FNDC5 variant and obesity modulates glucose metabolism in a Chinese Han population." *PloS one* 9.11 (2014).
111. Khidr E.G, Ali S.S, Elshafey M.M, Fawzy O.A. "Association of irisin and FNDC5 rs16835198 G> T gene polymorphism with type 2 diabetes mellitus and diabetic nephropathy. An Egyptian pilot study. *Gene*. 2017 Aug 30;626:26-31.
112. Tanisawa K. et al. "Common single nucleotide polymorphisms in the FNDC5 gene are associated with glucose metabolism but do not affect serum irisin levels in Japanese men with low fitness levels." *Metabolism* 63(4) (2014): 574-583.
113. Staiger H, Böhm A, Scheler M, Berti L, Machann J, et al. "Common genetic variation in the human FNDC5 locus, encoding the novel muscle-derived 'browning' factor irisin, determines insulin sensitivity." *PloS one* 8.4 (2013): e61903.
114. Al-Daghri N.M, Mohammed A.K, Al-Attas O.S, Amer O.E, et al. "SNPs in FNDC5 (irisin) are associated with obesity and modulation of glucose and

lipid metabolism in Saudi subjects." *Lipids in health and disease* 15.1 (2016): 54.



8. MİYOKARDİAL İSKEMİ TANİ KRİTERLERİ VE ANAMNEZ FORMU

Adı ve Soyadı:

Dosya No:

Yaşı:

Boy:

Kilo:

BMI:

Miyokard İnfarktüsü Tipi:

Ağrı Kaç saatlik:

Ailede MI öyküsü:

VAR ()

Yakınlığı:

YOK ()

Aile öyküsü (1.derece akraba):

Hipertansiyon

VAR ()

Yakınlığı:

YOK ()

Diabet

VAR ()

Yakınlığı:

YOK ()

Kalp-Damar Hast.

VAR ()

Yakınlığı:

YOK ()

Tiroid Hast.

VAR ()

Yakınlığı:

YOK ()

EKG BULGULARI:

EKO BULGULARI:

BİYOKİMYA TESTLERİ:

TROPONİN T:

CK-MB:

LDH:

Kullandığı İlaçlar:

9. ÖZGEÇMİŞ

09.09.1990 tarihinde Elazığ’ da doğdum. İlk ve Orta öğretimimi Elazığ, Merkezde tamamladım. 2008 yılında Erzurum, Atatürk Üniversitesi, Kazım Karabekir Eğitim Fakültesi Biyoloji Öğretmenliğini kazandım. 2013 yılında mezun oldum.

Aynı yıl Fırat Üniversitesi Tıp Fakültesi Tıbbi Biyoloji Anabilim Dalında Yüksek Lisansa başladım. 2015 KPSS Öğretmen İlk atamada Erzurum’da Öğretmenlik mesleğimi yapmaya hak kazandım. Görevime halen devam etmekteyim.