

**T.C.**  
**SELÇUK ÜNİVERSİTESİ**  
**MERAM TIP FAKÜLTESİ**  
**ACİL TIP ANABİLİM DALI**

**Anabilim Dalı Başkanı**  
**Doç. Dr. Başar CANDER**

**Acil Servise Başvuru Anında Troponin I Seviyesi Normal Olan**  
**Göğüs Ağrılı Hastalarda Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein ve**  
**İskemi Modifiye Albuminin Kombine Kullanımının Tanısal**  
**Değeri**

**Dr. Çetin YAYLALI**  
**UZMANLIK TEZİ**

**Tez Danışmanı**  
**Doç. Dr. Ahmet AK**

**KONYA**  
**2010**

# İÇİNDEKİLER

1. GİRİŞ ve AMAÇ .....	1
2. GENEL BİLGİLER .....	3
2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI.....	3
2.1.1. ATEROSKLEROZ.....	3
2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ.....	4
2.2.1. LDL- KOLESTEROL YÜKSEKLİĞİ .....	5
2.2.2. HDL KOLESTEROL DÜŞÜKLÜĞÜ .....	5
2.2.3. SİGARA İÇİCİLİĞİ.....	6
2.2.4. HİPERTANSİYON.....	6
2.2.5. DİABETES MELLİTUS.....	6
2.2.6. YAŞ VE CİNSİYET.....	7
2.3. KORONER ARTER HASTALIĞININ KLİNİK TİPLERİ.....	7
2.3.1. KARARLI ANJİNA PEKTORİS.....	7
2.3.2. AKUT KORONER SENDROMLAR .....	9
2.3.2.1. EPİDEMİYOLOJİ .....	9
2.3.2.2. PATOGENEZ.....	9
2.4. AKUT KORONER SENDROM TİPLERİ.....	12
2.4.1. ST SEGMENT YÜKSELMESİ OLMAYANLAR.....	12
2.4.1.1. ANSTABİL ANJİNA PEKTORİS (UAP).....	12
2.4.1.2. ST SEGMENT YÜKSELMESİ OLMAYAN MİYOKARD İNFAKTÜSÜ (NSTEMİ).....	14
2.4.2. ST SEGMENT ELEVASYONLU MİYOKARD İNFAKTÜSÜ (STEMİ) .....	14
2.5. AKUT MİYOKARD İNFAKTÜSÜ TANISI.....	15
2.5.1. İSKEMİ SEMPTOMLARI .....	18
2.5.2. ELEKTROKARDİYOGRAM (EKG) .....	18
2.5.3. MİYOKARD HASARININ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ.....	20
2.5.3.1. MİYOGLOBİN .....	20
2.5.3.2. KREATİN KİNAZ VE MB FORMU.....	20

2.5.3.3. KARDİYAK TROPONİNLER.....	21
2.5.3.4. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA).....	22
2.5.3.5. KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN (H-FABP).....	23
3. MATERYAL VE METOD.....	25
3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ.....	25
3.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER.....	26
3.2.1. H-FABP.....	26
3.2.2. İMA.....	26
3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ.....	28
4. BULGULAR.....	29
5. TARTIŞMA.....	37
6. SONUÇ.....	42
7. ÖZET .....	43
8. ABSTRACT .....	45
9. KAYNAKLAR .....	46
10. TEŞEKKÜR.....	57

## TABLolar

Tablo 1: Aterosklerozun Risk Faktörleri .....	5
Tablo 2: ESC/ACC'ye göre Mİ tanımı.....	16
Tablo 3: Sgarbossa Kriterleri .....	19
Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri .....	29
Tablo 5: AKS Hastalarında Cinsiyet dağılımı ..	29
Tablo 6: Gruplara ait klinik değişkenlerin dağılımı.....	30
Tablo 7: Gruplara ait laboratuvar değişkenlerinin dağılımı .....	30
Tablo 8: Hastaların son tanılarına göre yaş ortalaması .....	31
Tablo 9: Tanı gruplarına göre şikayetlerin başlangıç süreleri.....	32
Tablo 10: AKS grubundaki hastalarda başvuru anındaki H-FABP değerinin duyarlılık, özgüllük oranları, pozitif ve negatif prediktif değerleri .....	33
Tablo 11: AKS grubundaki hastalarda başvuru anındaki İMA değerinin duyarlılık, özgüllük, oranları, pozitif ve negatif prediktif değerleri .....	33
Tablo 12: AKS grubundaki hastalarda başvuru anındaki İMA ve H-FABP değerlerinin ortak duyarlılık, özgüllük, oranları, pozitif ve negatif prediktif değerleri.....	34
Tablo 13: AKS grubundaki hastalarda başvuru anındaki İMA + H-FABP + EKG sonuçlarının ortak duyarlılık, özgüllük, oranları, pozitif ve negatif prediktif değerleri.....	34
Tablo 14: Kardiyoloji kliniğine yatan hastalar ve sonlanımları ..	35
Tablo 15: Hastaların tanılarına göre acil tedavi uygulamaları.....	35

## ŞEKİLLER

Şekil 1: AKS sınıflaması.....	17
Şekil 2: Akut koroner sendrom yelpazesi ve değerlendirilmesi.....	17
Şekil 3: İMA için ROC eğrisi.....	27

## GRAFİKLER

Grafik 1: Hastaların son tanılarına göre sınıflaması.....	31
Grafik 2: Hastaların son tanılarına göre cinsiyet grupları.....	32

## KISALTMALAR

<b>KAH</b>	Koroner Arter Hastalığı
<b>AKS</b>	Akut Koroner Sendromlar
<b>AMİ</b>	Akut Miyokard İnfarktüsü
<b>STEMİ</b>	ST Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü
<b>NSTEMİ</b>	ST Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü
<b>UAP</b>	Stabil Olmayan Anjina Pektoris
<b>SAP</b>	Stabil Anjina Pektoris
<b>H-FABP</b>	Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein
<b>EKG</b>	Elektrokardiyogram
<b>İMA</b>	İskemi Modifiye Albumin
<b>TEKHARF</b>	Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı Ve Risk Faktörleri
<b>LDL</b>	Düşük Dansiteli Lipoprotein
<b>HDL</b>	Yüksek Dansiteli Lipoprotein
<b>EDRF</b>	Endotel Kaynaklı Serbestleştirici Faktör
<b>PDGF</b>	Trombosit Kaynaklı Büyüme Faktörü
<b>NCEP</b>	Ulusal Kolesterol Eğitim Programı
<b>AHA</b>	Amerika Kardiyoloji Birliği
<b>WHO</b>	Dünya Sağlık Örgütü
<b>ACC</b>	Amerika Kardiyoloji Koleji
<b>ESC</b>	Avrupa Kardiyoloji Derneği
<b>CK</b>	Kreatin Kinaz
<b>CK-MM</b>	Kreatin Kinaz MM Formu
<b>CK-MB</b>	Kreatin Kinaz MB formu
<b>CK-BB</b>	Kreatin Kinaz BB formu
<b>cTnT</b>	Kardiyak Troponin T
<b>cTnI</b>	Kardiyak Troponin I
<b>KMP</b>	Kardiyomiyopati
<b>ICD</b>	İmlante Edilebilir Kardiyoverter Defibrilatör
<b>DTT</b>	Dithiothreitol

<b>HT</b>	Hipertansiyon
<b>DM</b>	Diyabetes Mellitus
<b>KOAH</b>	Kronik Obstrüktif Akciğer Hastalığı
<b>GÖRH</b>	Gastroözefagial Reflü Hastalığı
<b>PPD</b>	Pozitif Prediktif Değer
<b>NPD</b>	Negatif Prediktif Değer
<b>CABGO</b>	Koroner Arter Bypass Grefti Operasyonu
<b>AS</b>	Acil Servis

## 1. GİRİŞ VE AMAÇ

Koroner arter hastalığı (KAH) gelişmiş ülkelerde mortalite ve morbidite nedeni olarak ilk sırada yer almaktadır. Ülkemizde de hastalığın prevalansı artarak en önemli sağlık sorunlarından biri haline gelmektedir. Hastalığın ilk ortaya çıkış şekli çoğu zaman akut miyokard infarktüsü (AMİ) şeklinde olsa da asemptomatik KAH'dan ani kardiyak ölüme kadar değişen bir spektrumda karşımıza çıkabilmektedir. Resmi kayıtlar ve TEKHARF (Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı Ve Risk Faktörleri) verileri ortak değerlendirildiği zaman ülkemizdeki tüm ölümlerin %32'si koroner kalp hastalığından kaynaklandığı görülmektedir.

Akut koroner sendrom (AKS) terimi, ST segment yükselmesi olan ve ST segment yükselmesi olmayan Mİ (STEMİ ve NSTEMİ) ve Kararsız anjina pectoris'i (UAP) içine alan bir dizi klinik tablodur ve Amerika Birleşik Devletleri (ABD) verilerinde her beş ölümden birinin koroner kalp hastalığı nedeniyle olduğu bildirilmektedir. Amerikan Kalp Derneği, AMİ geçiren hastaların bakımında erken dönem risk belirlenmesinin önemini vurgulamaktadır. AKS'lerin ortak özelliği, hızlı teşhis kararının verilerek tedavi planının hemen uygulanması gereken durumlar olmasıdır. Ancak bilindiği gibi AMİ geçiren hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde klasik semptomlar olmadığı gibi, EKG'nin de ilk başvuru anında tanısız olamaması sık rastlanan bir durumdur. Göğüs ağrısı ve EKG bulguları tanısız olmayan hastalarda klinik olarak AMİ tanısı konması için kalp kası hücrelerinin hasarının gösterilmesi gerekmektedir.

Kardiyak troponinler AKS tanısı için tercih edilen belirteçler olmuşlardır. Ancak çoğu zaman, serumda geç belirmeleri nedeniyle, AKS düşünülen hastaların başvurularında troponin değerleri normal sınırlar içerisinde olabilmektedir. Bu nedenle son zamanlarda AKS tanısı için yeni belirteçler araştırılmaktadır.

Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein (H-FABP) kardiyak miyozitlerin sitoplazmik proteinlerinin %10'unu temsil eden ve kardiyak miyozitler içindeki uzun zincirli yağ asitlerinin temel taşıyıcısı olarak fonksiyon gören düşük molekül ağırlığına sahip sitozolik ve soluble bir protein olup mitokondriyal beta-oksidasyon sisteminin de güçlü bir regülatörüdür. Myokardiyal hasardan sonra 1 saat içinde dolaşıma salınmaktadır. Konsantrasyonu 6-8 saat içinde kanda pik yapmakta ve 24-36 saat içinde düşmektedir.

H-FABP'in plazma kinetiği ve salınım özelliği miyoglobine benzemektedir. AMİ'nin erken tanısında (ilk 2 saat içinde) bir gösterge olarak bildirilmekte ve miyokardda daha yüksek konsantrasyonda bulunduğu için, miyoglobinden daha spesifik olduğu öne sürülmektedir.

İskemi Modifiye Albumin (İMA) son yıllarda kullanılmaya başlanılan yeni bir belirteçtir. İMA'nın AKS'lerde acil servislerde miyokardiyal iskemi tanısında kullanılabileceği bazı çalışmalarda gösterilmiştir. İMA iskemide serumda 10 dakika içinde tespit edilmektedir. Bu, troponin ve kreatinin kinaz enzimleri gibi diğer belirteçlerden çok daha hızlı bir süredir. Bu çalışmada amacımız, göğüs ağrısı ile acil servise başvuran troponin I normal olan hastalarda AKS tanısında H-FABP ve İMA'nın ortak tanısal değerini prospektif olarak analiz etmektir.



## **2. GENEL BİLGİLER**

### **2.1. KORONER ARTER HASTALIĞI**

KAH sıklıkla yaşamın erken dönemlerinde koroner arterlerde yağlı çizgilenmeler ile başlayıp ilerleyen süreçte tıkanma nedeniyle koroner kan akımında azalma ve miyokard iskemisi oluşturan aterosklerozun neden olduğu patolojik bir süreçtir. KAH'ın tüm dünyada mortalite ve morbiditenin en önemli nedenlerinden biri olduğu bilinmektedir. ABD'de her 5 ölümden birinin nedeni olarak ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer aldığı bildirilmektedir (1).

Ülkemizde ise Türk Kardiyoloji Derneği tarafından 1990 yılından bu yana yürütülen TEKHARF çalışmasının on yıllık izlem verilerine göre tüm ölümlerin %32'sinin KAH'dan kaynaklandığı bildirilmekte, yaklaşık iki milyon kişide KAH bulunduğu tahmin edilmekte ve koroner arter hastası sayısının 2010 yılında 1,4 milyon daha artarak 3,4 milyon kişiye varacağı öngörülmektedir (2).

Gelişen tanı ve tedavi modaliteleri nedeniyle AKS'lerde sağkalımın artması, yaşlanan nüfus, artan diyabet, obezite, metabolik sendrom, genç popülasyonda artan risk faktörleri nedeniyle hastalığın prevalansının artacağı tahmini göz önüne alındığında, hastalığın formlarının erken tanısı ve risk faktörlerinin modifikasyonu daha fazla önem kazanmaktadır. KAH'da altta yatan en önemli mekanizma aterosklerozdur.

#### **2.1.1. ATEROSKLEROZ**

Ateroskleroz çocukluk çağına başlayan, orta ve ileri yaşlarda klinik belirti veren musküler arterlerin yavaş seyreden progresif bir hastalığıdır (3). İlerlemiş aterosklerotik lezyonlarda üç temel biyolojik olay vardır. Birincisi intimada düz kas hücreleri ve değişik sayıda makrofaj ve T lenfosit birikimi, ikincisi çoğalan düz kas hücreleri tarafından kollajen, elastik lif ve proteoglikanları içeren konnektif doku matriksinin bol miktarda yapılması, üçüncüsü ise konnektif doku çevresinde ve hücre içinde özellikle kolesterol esterleri ve serbest kolesterol tarzında lipid birikimidir (4). Aterosklerotik lezyonlar iki farklı şekilde gelişebilir. Klinik sekel yaratan tipte genellikle intimada asimetric bir kalınlaşma vardır. Bu, lümeni daraltarak kan akımını azaltır. Lezyon yeterince büyürse arter lümenini tıkar ve doku veya organa kan akımında azalma sonucu iskemi veya nekrozla sonuçlanır. Bu durumda miyokard infarktüsü, serebral infarktüs, ekstremitelerde gangren veya ani kardiyak ölüm gibi olaylar gelişir. İntimal

kalınlaşmanın diğere bir formu ise intimada kalınlaşmanın arteriyel dilatasyon ile birlikte oluşudur. Böylece arter lümen çapında önemli bir değışiklik olmaz ve klinik sekel nadirdir(4).

Ateroskleroz oluşumunda yer alan dört tip hücre belirlenmiştir. Bunlar endotelial hücreler, düz kas hücreleri, trombositler ve makrofaj/monositlerdir. Anormal lipid metabolizması veya kolesterol ve doymuş yağların aşırı alımı özellikle genetik predispozisyon ile birlikte aterosklerotik süreci başlatır. İlk basamak "fatty streak" veya lipitlerin subendotelial toplanması ve lipid yüklü monositlerdir. LDL-kolesterol, major aterojenik lipittir. Buna karşın HDL-kolesterol koruyucu ve muhtemelen LDL kolesterolerin mobilizasyonunda yardımcıdır. Trigliseridlerin patogenetik rolü çok az bilinmektedir. Sonraki adım endotel fonksiyonunun değışmesi (Endotel kaynaklı serbestleştirici faktör (EDRF) üretiminin inhibisyonu), endotelin bozulması, trombositlerin adhezyonu, trombosit kaynaklı büyüme faktörü (PDGF) ile diğere growth faktörlerinin salınımı, hücre proliferasyonu ve matür fibröz plak oluşumudur (3).

## 2.2. KORONER ARTER HASTALIĞI RİSK FAKTÖRLERİ

KAH'da rol oynayan ateroskleroz etiyopatolojisi kesin olarak aydınlatılamamakla birlikte gelişimini etkileyen bir takım önemli risk faktörleri bilinmektedir (Tablo 1). Türk toplumunda koroner ateroskleroz gelişiminde rol oynayan en önemli risk faktörleri olarak sigara içimi, hipertansiyon, şişmanlık, trigliserid yüksekliğı ile bunlarla ilişkili olan HDL kolesterol düşüklüğü ön plana çıkmaktadır (5-9).

Risk faktörlerinin tanımlanması ve bunların tedavisi asemptomatik kişilerde koroner kalp hastalıklarının önlenmesi (**primer koruma**), belirlenmiş hastalığı olan kişilerde tekrarlayan olayların önlenmesi (**sekonder koruma**) için gereklidir. İnsanlardaki risk faktörlerinin araştırılmasına ilişkin sistematik çalışmalar, yaklaşık olarak yüzyılın ortalarında başlamıştır. Prospektif, halk tabanlı "Framingham Kalp Çalışmaları", hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diğere faktörlerin kardiyovasküler riskle ilişkili olduğunu destekleyen önemli kanıtlar sağlamıştır. Gözleme dayanan benzer çalışmalar ABD'de gerçekleştirilmiştir ve geniş çapta yapılan yaygın, bağımsız araştırmalar kardiyovasküler hastalıklar için risk faktörleri kavramını desteklemiştir (10).

Tablo I: Aterosklerozun Risk Faktörleri

Majör Risk Faktörleri		Minör Risk Faktörleri
<b>a) Değiştirilebilir Olanlar</b>	<b>b) Değiştirilemeyenler</b>	
<ul style="list-style-type: none"> <li>*Dislipidemi:LDL kolesterol yüksekliği, HDL kolesterol düşüklüğü,</li> <li>*Hipertrigliseridemi,</li> <li>Lipoprotein (a) yüksekliği</li> <li>* Sigara</li> <li>* Diabetes Mellitus</li> <li>* Hipertansiyon</li> <li>* Obezite</li> <li>* Fiziksel inaktivite</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Genetik yatkınlık - aile öyküsü</li> <li>* Cinsiyet</li> <li>* Yaş</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>* Stres</li> <li>* Kişilik yapısı</li> <li>* Hiperürisemi</li> <li>* Hiperkoagülabilité</li> <li>* Hiperkalsemi</li> <li>* Homosistein</li> <li>* Alkol</li> <li>*Antioksidan düzeyinin düşüklüğü</li> <li>* Eser elementler</li> <li>* Vazektomi</li> <li>* Kalp transplantasyonu</li> </ul>

### 2.2.1 LDL- KOLESTEROL YÜKSEKLİĞİ

Çeşitli tipteki kanıtlar LDL'nin primer aterojenik faktör olduğunu desteklemektedir ve kontrollü çalışmalar LDL'nin düşürülmesinin koroner kalp hastalığı riskini azalttığını göstermiştir(11). 2002 yılında tekrar toplanan Ulusal Kolesterol Eğitim Programı (NCEP) komitesi, lipid düşürücü tedavide LDL kolesterolünü primer hedef olarak belirlemiştir(12). Yıllar boyunca LDL 'nin esas fonksiyonunun arter duvarında kolesterol depozisyonu olduğu düşünülmüştür. Son zamanlarda LDL'nin proinflamatuvar bir ajan olduğu bulunmuştur ve aterosklerotik lezyonun en önemli belirtisi olan kronik inflamatuvar cevabı harekete geçirmektedir (13). Yüksek LDL seviyeleri endotel disfonksiyonu, plak formasyonu ve büyümesi, kararsız plak, plak yırtılması ve tromboz gibi aterosklerozun tüm evrelerinde rol almaktadır. Belirlenmiş koroner kalp hastalığı olan hastalarda NCEP, LDL kolesterol seviyelerini<100mg/dl olarak hedeflemektedir(12). Amerika Kalp Birliği (American Heart Association) LDL kolesterol seviyeleri >130 mg/dl olan tüm koroner kalp hastalarında kolesterol düşürücü tedavinin başlatılmasını önermektedir (14).

### 2.2.2. HDL KOLESTEROL DÜŞÜKLÜĞÜ

En küçük lipoprotein olan HDL-kolesterol damar duvarından kolesterolü uzaklaştırarak koruyucu etki yapmaktadır(15). HDL-kolesterol ile ateroskleroz arasında ters yönde sıkı bir

ilişki mevcuttur. HDL kolesterolün her 1 mg/dl azaldığı durumda koroner kalp hastalığı olayları riskinin % 2 ile % 3 arasında arttığı bildirilmektedir (16).

### **2.2.3. SİGARA İÇİCİLİĞİ**

Hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda ateroskleroz ile ilgili klinik durumlarda major risk faktörüdür. Her iki cinsiyet grubunda, gençlerde ve yaşlılarda ve tüm ırk gruplarında içilen sigara miktarı ile koroner kalp hastalığı arasında güçlü bir ilişki gösterilmiştir(17). Sigara içiciliği riski iki-üç kat artırır ve diğer risk faktörleri ile etkileşerek riskin artışına neden olur.

Aktif sigara içiciliği uzun zamandan beri bir risk faktörü olarak belirlenmiştir. Sigara dumanına çevresel olarak maruz kalma veya pasif içicilik de değiştirilebilir bir risk faktörü olarak saptanmıştır. On sekiz epidemiyolojik çalışmanın yapılan bir meta analizinde sigara içmeyen bir insanın sigara dumanına maruz kalmasının, riski %20-30 arttırdığı gösterilmiştir(18).

### **2.2.4. HİPERTANSİYON**

Sistemik hipertansiyon kolesterole bağımlı olarak ateroskleroza hızlandırmakla beraber KAH için bağımsız major risk faktörüdür. HT, hem yüksek riskli hem de düşük riskli toplumlarda KAH'a bağlı ölümlerin 1,5–2 kat artmasına sebep olmaktadır(19). Hipertansiyonun ateroskleroza doğrudan kan basıncının artmasıyla hızlandırdığı genel olarak kabul edilen görüştür. Ama sistemik ve/veya bölgesel renin-anjiyotensin sistemleriyle üretilen anjiyotensin II gibi eşlik eden hormonal değişikliklerin de rolü olabileceği ileri sürülmektedir(20).

Yüksek Kan Basıncının Belirlenmesi Değerlendirilmesi ve Tedavisi Ulusal Komitesi (The Joint National Committee on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure) tedavi hedefini < 140/90mmHg olarak belirlemiştir. Diyabet veya kronik böbrek yetersizliği olan hastalar için ise < 130/80mmHg uygun bir hedef olarak belirtilmiştir (21).

### **2.2.5. DİABETES MELLİTUS**

KAH için bağımsız bir risk faktörü olmakla beraber eş zamanlı hiperkolesterolemi varlığı KAH riskini kadınlarda yedi, erkeklerde ise üç kat arttırmaktadır (22,23). Diyabetin ateroskleroza yol açma mekanizmaları, düşük HDL, yüksek trigliserid/ artmış lipoprotein kalıntı partikülleri, artmış LDL, yüksek Lp(a) konsantrasyonu, artmış lipoprotein oksidasyonu, artmış fibrinojen, artmış trombosit agregasyonu, bozulmuş fibrinoliz, yüksek Von-Willebrand faktör seviyeleri, hiperinsülinemi ve bozulmuş endotel fonksiyonlarını içerir (24).

TEKHARF çalışmasında, ülkemizde Tip 2 Diyabet prevalansının erişkinlerimizde 2 milyona vardığını, diyabetli sayısının yılda ortalama %6 veya 120 bin arttığını ortaya koymuş, bunun da kardiyovasküler sağlığımız için kaygı verici olduğunu vurgulamıştır. Diyabetin, sistolik kan basıncı, santral obezite ve dislipidemiden bağımsız olarak kardiyak olayları %70 dolayında yükselttiği prospektif olarak gösterilmiştir. Hiperinsülineminin diyabetli olmayan erkek ve kadınlarımızda koroner kalp hastalığının önemli bağımsız bir etkeni olduğu ortaya konulmuştur (2).

### **2.2.6. YAŞ VE CİNSİYET**

Erkeklerde 45 yaş, kadınlarda 55 yaş üzeri koroner kalp hastalığı için güçlü bir risk faktörüdür (10). Diğer risk faktörleri eşitse, erkekler ateroskleroza kadınlardan çok daha fazla eğilimlidirler. Kadınlar menopoza kadar, hastalık yapan ileri ateroskerozdan bir miktar korunurlar ki, diyabet veya az görülen (olasılıkla ailesel) hiperlipidemi formları veya ciddi hipertansiyon gibi predispozan durumlar olmadığı sürece premenopozal kadında miyokard infarktüsü nadirdir (25).

## **2.3. KORONER ARTER HASTALIĞININ KLİNİK TİPLERİ**

### **2.3.1. KARARLI ANJİNA PEKTORİS (SAP)**

SAP, tipik olarak efor veya duygusal stresle ortaya çıkan, istirahat ve nitrogliserin alımıyla geçen, göğüs, sırt, çene, boyun, omuz ya da kollarda, daha nadir olarak epigastrik bölgede ağrı ile seyreden klinik durumdur. Bu terim göğüs ağrısının miyokard iskemisine bağlı olduğu durumlarda kullanılsa da göğüs duvarı, özefagus ve akciğerlere ait patolojiler de benzer semptomlara neden olabilmektedir. Miyokard iskemisinin en sık görülen nedeni aterosklerotik KAH olsa da aort darlığı, hipertrofik ve dilate kardiyomiopati, daha nadir olarak karşılaşılan koroner arter anomalileri gibi durumlar da miyokard iskemisine yol açarak stabil karakterde göğüs ağrısına neden olmaktadır. SAP'ın istirahat anjinası, kreşendo anjina ya da yeni başlayan ağır anjina şeklinde prezente olan UAP'dan ayırımı, başlangıçtan itibaren tanı ve tedavi protokolünü değiştireceğinden önem arz etmektedir.

SAP'ın prevalansı her iki cinsiyette de yaşla beraber artarak 65-74 yaş arası kadınlarda %10-15'e erkeklerde ise %10-20 düzeylerine yükselmektedir (26).

ABD'de anjinalı hastalarda yıllık Mİ oranının %3-3,5 civarında olduğu, ancak bu hastaların yarısının hastaneye ulaşmadan öldüğü bildirilmiştir (27). Bu hastaların önemli bir kısmında UAP ya da SAP'ın değerlendirilmesi ve tedavisi amacıyla hastaneye yatırıldığı, kalan kısmında anjina nedeniyle günlük aktivitelerinin kısıtlandığı düşünüldüğünde

mortalitenin yanında önemli bir morbidite nedeni olduğu da görülmektedir.

Acil servise başvuran hastalarda ağrının kardiyak kökenli olup olmadığı belirlenmelidir. Vakaların çoğunda sadece öyküye dayanılarak güvenilir bir tanı koyulabilirse de, tanıyı doğrulamak ve altta yatan hastalığın ağırlığını belirleyebilmek için fizik muayene ve nesnel testlere de gerek vardır. SAP'ta ağrı genellikle göğüste, sternum yakınında olabileceği gibi, epigastriumdan alt çene veya dişlere kadar, omuzlar arasında ya da kollarda, el bileği ve parmaklara kadar herhangi bir yerde hissedilebilir. Rahatsızlık genellikle basınç ya da ağırlık, bazen boğulma, sıkılma ya da yanma şeklinde tanımlanmaktadır. Rahatsızlığın şiddeti çok değişken olup, altta yatan koroner hastalığının şiddetiyle ilişkili değildir. Anjinaya nefes darlığı eşlik edebilir ve göğüste rahatsızlıkla birlikte daha az özgül semptomlar olan halsizlik ya da baygınlık, bulantı, geğirme, huzursuzluk veya ölüm korkusu bulunabilir. Rahatsızlığın süresi kısadır; 10 dakikadan daha az sürer. Önemli bir özelliği, egzersiz, özel aktiviteler ya da duygusal stresle ilişkisidir. Yokuş yukarı ya da rüzgara karşı yürüme gibi efor düzeyinde artma olan durumlarda semptomlar klasik olarak ağırlaşır, bu nedensel faktörler ortadan kalktığında da birkaç dakika içinde hızla kaybolur. Ağır bir öğünden sonra veya sabahın ilk olayı olarak semptomlarda alevlenme olması anjina için karakteristiktir. Bukkal veya sublingual nitratlar anjinayı hızla geçirir. Anjinal olmayan ağrıda tanımlanan özellikler yoktur, sol göğüs yarısının yalnızca küçük bir bölümünü etkileyebilir ve birkaç saat hatta gün devam edebilir. Genellikle nitrogliserinle geçmez (ancak özofagus spazmında ağrı nitrogliserinle geçebilir) ve palpasyonla ortaya çıkabilir. Bu tür vakalarda ağrının kalp dışındaki nedenleri değerlendirilmelidir (26).

SAP'lı bir hastanın prognozunun başlangıçtaki klinik, işlevsel ve anatomik risk faktörlerine göre 10 kata kadar değişmesi nedeniyle dikkatli bir risk değerlendirmesi yapılmasının önemi Avrupa Kardiyoloji Derneği'nin (ESC) '2006 Kararlı Anjina Pektoris Tedavi Kılavuzu'nda vurgulanmıştır (26).

Kararlı anjinası olan hastaların yarısında istirahat EKG normaldir(28). Miyokardiyal enzimlerde bir değişiklik olmadığı gibi troponin düzeyleri de artmaz. Ağrı sırasında geçici fizik muayene bulguları olabilir, ancak istirahatte genellikle normaldir. Koroner anjiyografide aterosklerotik plak, genellikle tek noktada yerleşiktir ve koroner arterlerin proksimalindedir (29). Olguların az bir kısmında, özellikle diyabetik hastalarda koroner arter ağacının distalinde veya yaygın hastalık şeklinde olabilir.

### **2.3.2. AKUT KORONER SENDROMLAR**

AKS terimi, miyozit nekroz bulgusu olmayan tipik göğüs ağrısından STEMI'ye kadar uzanan klinik olayları kapsar. Koroner arterlerde plak rüptürü, embolizasyon, değişik derecelerdeki koroner arter daralmaları sonucu bozulmuş miyokard hücre perfüzyonu ile kendisini gösterir. Klinik bulgular etkilenen miyokard dokusunun genişliğine göre değişir. Klinik tablo biyokimyasal ve elektrokardiyografik değerlendirme ile sınıflandırılır.

AKS; UAP, STEMI, NSTEMI ve ani iskemik ölüm olmak üzere geniş spektrumlu bir dizi klinik tabloyu içermektedir (30). Hemen hemen tüm AKS'lerin fizyopatolojisindeki ortak mekanizma fissüre olmuş veya yırtılmış aterosklerotik plağın üzerine oturan akut trombus oluşumu sonucu gelişen koroner tıkanmadır (31).

#### **2.3.2.1. EPİDEMİYOLOJİ**

AMI, ciddi morbidite ve mortalite ile seyreden, temelinde başlıca ateroskleroz bulunan yaygın bir hastalıktır. Koroner yoğun bakımların kurulması, farmakolojik ve perkütan girişimlerle revaskülarizasyon işlemlerinin geliştirilmesi sonucu, hastane içi mortalitesi önemli ölçüde azalmıştır. Ek olarak değişik farmakolojik ajanlarla yapılan kronik tedavi ile hastalığın prognozunda uzama sağlanmıştır (32).

Tanı ve tedavideki son dört dekattaki gelişmelere rağmen AMI halen gelişmiş ülkelerdeki en büyük ve gelişmekte olan ülkelerde ise önemi artan ciddi sağlık problemidir. ABD'de yılda 1 milyonun üzerinde hasta AMI tanısı ile koroner yoğun bakım ünitelerine kabul edilmektedir (33). 2002 yılı verilerine göre ABD'de AMI nedeniyle 221.000 hastanın öldüğü belirtilmektedir (34).

TEKHARF'in 2003–2004 yıllarında yaptığı tarama sonuçlarına göre yılda ülkemizde 310 bin koroner olay geliştiği bildirilmektedir. Bu verilerden yola çıkarak halkımızda yılda ortalama 90 bin ölümcül koroner olay geliştiği düşünülmektedir. 2004 yılı için yeni koroner olay rakamının, 220 bini ölümcül olmamak üzere 320 bin olduğu tahmin edilmektedir. Sonuçta koroner hasta sayısı bu tahminlere göre yılda 140 bin civarında yükselmektedir (35).

#### **2.3.2.2. PATOGENEZ**

Aterosklerotik KAH, AKS'nin en önde gelen nedenidir. Koroner iskemi semptomları çoğunlukla kan akımının hemodinamik olarak ciddi şekilde engellenmesi ile oluşmasına rağmen MI'ların çoğunluğu hemodinamik olarak önemli olmayan lezyonlardaki plak bütünlüğünün bozulması sonucu oluşmaktadır (36).

MI sıklıkla sabahın erken saatlerinde görülmektedir (37). Bunun nedenleri vasküler tonüsde değişiklikler, katekolaminler, koagülabilité, trombolize dirençte sirkadiyen değişiklikler ve artan fizik aktivitedir. Hiperlipidemi, hipertansiyon, diyabet, sigara içme, obezite, ileri yaş,

fiziksel inaktivite gibi bilinen kardiyovasküler risk faktörleri inflamatuvar hücrelerin arter duvarına girişini ve aktivasyonlarını değişik mekanizmalarla aktive ederler. Makrofajlara dönüşen monositler ve lenfositler arteriyel subendotelyumuna giren başlıca inflamatuvar hücrelerdir. Bu hücreler damar duvarında hasarı başlatan ve arttıran sitokin ve büyüme faktörleri için zengin birer kaynak durumundadırlar. Devam eden inflamatuvar olayın yarattığı kompleks aterosklerotik plaklar Mİ için substrat olmaktadır. Bu substratlar fibröz kapsülü ince, lipit içeriği plağın %40'ından fazlasını oluşturan, aktif inflamatuvar reaksiyonun bulunduğu hassas plaklardır (38).

İnflamasyonun serum belirteçlerinde (C-reaktif protein, serum amiloid A, interlökin-6, fibrinojen, homosistein, lipoprotein A) görülen yükselme ile AKS riski arasında pozitif bir korelasyondan söz edilmektedir (32).

KAH'ın bir de genetik komponenti bulunmaktadır. İnflamatuvar olayların genetik regülasyonundaki değişiklikler benzer özelliklere sahip bireylerde gözlenen farklı klinik tabloları açıklayabilir. Sınırlı verilere göre tümör nekroz faktör, transforming büyüme faktörü, interlökin-1, CD14 ve adezyon proteinlerinin gen polimorfizmleri ile KAH riski arasında ilişki bulunmaktadır (39). Koroner arter içinde trombüs oluşumu için plak erozyonu veya rüptür gereklidir. Fibröz başlık sıklıkla normal damar-fibröz başlık sınırında yırtılmaktadır. Bunun nedeni muhtemelen bu noktadaki stres artışıdır. Rüptüre duyarlı plaklarda bulunan makrofajlar fibröz başlığı zayıflatan litik enzimler salgırlar (40).

Mİ ciddi darlık oluşturan koroner lezyondan ziyade, hafif – orta dereceli darlık oluşturan plaklar üzerinde gelişmektedir ve bu nedenle distal kollateral gelişimi genellikle iyi değildir.

Miyokard iskemisinin en önemli mekanizması, aterosklerotik plak yırtılması sonucu oluşan plak üstüne gelişen trombüs ve eşlik eden vazokonstriksiyon nedeni ile miyokardiyal oksijen sunumunda azalma olmasıdır (41,42).

Plak rüptürü sonucu gelişen trombüs, koroner arterde total oklüzyon yaptığında ve ilgili miyokardın zengin kollateralleri yoksa EKG'de ST elevasyonları oluşur ve etkilenen ventrikül duvarının tamamına yakını nekroz sahası içinde kalır. Bu durum transmural veya sıklıkla ifade edildiği şekliyle STEMİ olarak anılır. Trombüsün daha az tıkaçıcı veya trombüs içindeki fibrin yapısının daha az ve trombositlerin hakim olduğu durumlarda, klinik olarak UAP veya NSTEMİ gelişir. EKG'de tipik olarak ST depresyonları veya T dalga negatiflikleri saptanır. Aktive olmuş trombositlerden salınan tromboxan A2, serotonin gibi mediyatörler, bir yandan geçici vazospazmlar yaparak koroner oklüzyona katkıda bulunurken; diğer yandan spontan trombolitik aktivite ile sorunlu arterde 20 dakikadan kısa bir sürede tıkanıklık çözülebilir. Erken sağlanan spontan trombolitik aktivite ile nekrozun histopatolojik bulguları,



biyokimyasal belirteç düzey değişiklikleri ve EKG’de sebat eden değişiklikler görülmeyebilir. Bu süreç klinikte UAP olarak tanımlanır. Q dalgasız infarktüste ise, tıkaçıcı hadise daha uzun süreli ve daha şiddetlidir. Nekrozun klinik ve biyokimyasal bulguları tespit edilebilir. Nekroz STEMI’ye göre daha sınırlıdır ve miyokardın subendokardiyal bölgesine lokalizedir. EKG’de Q dalgası gelişmez. Bu durumun oluşumunda koroner kan akımının erken restorasyonu (spontan veya reperfüzyon tedavileriyle) yanında, etkili kollateral dolaşımın da rolü vardır.

Oklüzyonun yaygınlığı ve süresine, kollateral damarların mevcudiyetine, perfüze olan miyokard alanına göre AKS’nin klinik bulguları oluşur. Her plak rüptürü klinik sendrom oluşturmaz, sessiz olabilir. AMİ’ye yol açan plakların % 68 kadarı koroner anjiyografide lümeni % 50’den daha az daraltan plaklardır. Eskiden plağın büyüyerek lümeni daraltıp damarı tıkadığı düşünülürken bugün bunun doğru olmadığı, damarda yeniden şekillenme “remodeling” olduğu bilinmektedir. Plak büyürken damar genişler, bu nedenle koroner anjiyografide normal görünen damarda intravasküler ultrason ile yaygın ateroskleroz saptanabilir (43). Arter duvarındaki bütünlüğün kaybı, arterdeki akımı durdurarak miyokard iskemi ve hasarına neden olur (44).

Nekrozun yaygınlığı kollateral akımın fonksiyonuna, miyokard iskemisinin süresine ve yaygınlığına göre değişir. Miyokard infarktüsünün şiddetli ağrı ile birlikte tekrarlayıcı karakteri kan akımının kesildiğini, hafif göğüs ağrısı ise yetersiz olmakla beraber parsiyel akımı gösterir. Vazomotor tonus veya spazm ile infarktla ilişkili arterde akım paterninde dinamik değişiklikler muhtemelen endotel fonksiyonlarının kaybı ve aktifleşen trombositlerden salınan vazoaktif aminlerle ilişkilidir (45).

Koroner arteri tıkayan trombüs beyaz (trombositlerden zengin) ve kırmızı (fibrin ve eritrositlerden zengin) pıhtıların bir karışımıdır. Bazı hastalarda trombositlerin rolü daha fazladır, bazılarında ise arteryel zedelenme yerinde fibrinden zengin trombüs ön plandadır. Trombüs nedeniyle infarktla ilişkili arterde kan akımının engellenmesi, tıkanan yerin proksimalinde kırmızı trombüsün birikimine yol açar. Lümeni tıkayan plak herniasyonları nadir görülür (46).

ST segment yüksekliği olmayan MI’da mural trombüs trombositten zengin olma eğilimindedir ve koronerde sürekli bir kesinti söz konusu değildir. İskeminin yaygınlık ve süresine bağlı olarak miyokard nekrozu olmaz veya miyokard hasarı oluşur. Ateroma içeriği ve trombositten zengin trombüsün distal emboli oluşturma potansiyeli de vardır (47).

MI gelişim zamanı ile ilgili önemli değişimler bulunmakla birlikte, plak fissür ve rüptürlerininin sıklıkla günün erken saatlerinde oluşmasında trombosit agregasyonu ve

plazminojen aktivator inhibitör seviyesinde artışa bağlı azalan fibrinolitik aktivitenin rolü vardır (48).

Ani katekolamin artışları dışında hasta koroner arter segmetlerinin infeksiyonu gibi durumlar plak rüptürünü destekleyebilir. Bütün Mİ'lar plak rüptüne bağlı olmaz. Miyokardiyal sunu ve istek arasındaki dengesizlik küçük bir hasta grubunda perioperatif dönemlerde olduğu gibi Mİ'a neden olabilir.

Mİ etkilenmiş arterin bölgesini içine alan bölgesel bir oluşumdur. Kan akımının sonlanmasından bir iki dakika sonra kasılmada azalma başlar, olay genelde endokarddan başlayıp epikarda doğru yayılır. 20-40 dakika sonra geri dönüşsüz hücre hasarı oluşur. Miyokarddaki hasar 4-6 saat sonra maksimum olur, ama hasarın en çoğu ilk 2-3 saatte oluşmaktadır (49).

## **2.4. AKUT KORONER SENDROM TİPLERİ**

Akut koroner sendromlar, EKG'de ST segment yükselmesi bulunup bulunmamasına göre iki ana gruba ayrılırlar (50):

### **2.4.1. ST SEGMENT YÜKSELMESİ OLMAYANLAR**

AKS kliniği olan, fakat dirençli ST segment yükselmesi bulunmayan hastalar UAP veya Q dalgasız Mİ'dır. EKG'de ST segment çökmesi, kendiliğinden veya nitrogliserinle geçebilen ST segment yükselmesi, T dalga inversiyonu, geçirilmiş Mİ bulgusu ve sol dal bloğu örneği olabilir. EKG tamamen normal de olabilir. UAP veya Q dalgasız Mİ'lı hastalarda ölüm veya reinfarktüs riski ilk 30 gün boyunca yaklaşık % 10'dur. ST segment yükselmesi olmayan AKS'lilerin yaklaşık % 35-50'sinde medikal tedaviye rağmen tekrarlayan iskemi görülebilir (51-52).

#### **2.4.1.1. ANSTABİL ANJİNA PEKTORİS (UAP)**

UAP genel olarak yeni başlayan, istirahat ve düşük eforlarda olan anjina ile daha önceden var olan SAP'ın sıklığı ve şiddetinin artması olarak tanımlanmaktadır. UAP'ta plak yırtılması sonucu oluşan trombüs iskemiyle ilişkili arterde ciddi darlığa neden olmaktadır. Darlığın derecesi % 70 ile % 100 arasındadır (53). UAP'ta iskeminin mekanizması hiç şüphesiz plak yırtılması ve trombüs oluşumudur. Miyokardın oksijen gereksinimi de UAP'ta iskeminin ortaya çıkmasında önemli rol oynamaktadır. Koroner arterde yeni bir lezyon oluştuğunda miyokardın oksijen gereksiniminde az miktarda bir değişiklik bile iskemiye neden olur (54). UAP'ın 5 klinik formu vardır:

**1. İnisyel anjina pektoris:** Yeni başlamış eforlu anjina pektoristir. Anjina yakınması 2 ay öncesinde vardır. Genellikle nedeni, küçük trombüsler ve bunların süratle organize olması

sonucu ateroskleroz plağının süratle büyümesidir. Anjiyografi çoğu olguda tek damar hastalığını göstermektedir.

**2. Progresif veya kreşendo anjina:** Eforla gelen anjinal epizotların süresinin uzaması ve/veya sayısının eskiye oranla artması ile karakterizedir. Anjina epizotlarının şekil değiştirmesinden ateroskleroz plağının çatlaması sonucu oluşan tam tıkaçıcı olmayan trombus, koroner spazm ve spontan olarak artan oksijen ihtiyacı sorumlu tutulmaktadır.

**3. Uzun süren anjina (prolonged anjina):** 20-30 dakikadan fazla, uzun süren ve nitratlara tam cevap vermeyen anjina ile karakterizedir. Miyokard enzimlerinin normal kalışı ile AMİ'den ayırılır. Tam tıkaçıcı olmayan koroner trombus sorumlu tutulmaktadır.

**4. İstirahat anjinası:** Ağrı istirahatte gelmektedir.

**5. Post infarktüs anjinası:** AMİ'nin seyrinde ağrı geçtikten bir süre sonra ( 15 gün içinde) yeniden ağrıların başlaması tanıyı koydurur. Nedeni infarktüsü oluşturan trombusun erimesi ve yeniden oluşmasıdır. Spazm da sorumlu olabilir (55).

UAP'lı hastaların çoğu ağrı esnasında EKG değişiklikleri gösterirler. Bunlar; ST segment depresyonu, T dalga yassılaşması veya inversiyonu, nadiren de ST segment elevasyonu şeklinde olabilir. Ağrı esnasında ve sonrasında bir süre sol ventrikül disfonksiyon bulguları bulunabilir (56). Miyokard enzimleri normal seviyelerdedir (57). Koroner anjiyografi hastaların % 5-10'unda normaldir. Geri kalan 1/3 hastada tek, 1/3'ünde iki, 1/3'ünde üç damar hastalığı saptanmaktadır (58).

Braunwald şiddeti, klinik durumu ve tedavi gereksinimine göre UAP'ı 3 gruba ayırmıştır (59):

### 1. Şiddetine göre

- **Klas I: yeni başlangıçlı; şiddetli veya kreşendo anjina:** Son 2 aydan daha kısa sürede, şiddetli veya günde 3 veya daha fazla atak, hafif egzersizle gelişen anjina fakat son 2 ayda istirahat ağrısı yok.
- **Klas II: İstirahatte anjina ( Subakut):** Geçen 1 ay içinde istirahatte bir veya daha fazla anjina epizotu var, ancak son 48 saat içinde anjina yok.
- **Klas III: İstirahatte anjina ( Akut ):** Geçen 48 saat içinde istirahatte bir veya daha fazla anjina epizotu olan hastalar

### 2. Klinik durumuna göre

- **Klas A: Sekonder kararsız anjina pektoris (sekonder UAP):** Miyokard iskemisini arttıran ekstra koroner faktörler vardır (anemi, hipotansiyon, ateş vb.)
- **Klas B: Primer kararsız anjina pektoris**

- **Klas C: Postinfarktüs anjina** (AMİ'nin ilk 2 haftası içinde)

### 3. Tedavinin yoğunluğuna göre

- Tedavi almayan veya minimal tedavi görenlerde gelişen kararsız anjina pektoris
- Kronik stabil anjina için standart tedavi ( oral beta blokerler, nitratlar ve Ca antagonistleri) alırken oluşan kararsız anjina pektoris
- Maksimum tolere edilebilir dozda üçlü oral tedaviye ve parenteral nitrat tedavisine rağmen gelişen anjina pektoris

#### 2.4.1.2. ST SEGMENT YÜKSELMESİ OLMAYAN MİYOKARD İNFARKTÜSÜ (NSTEMİ)

NSTEMİ, EKG'de ST segment yüksekliği olmaksızın kardiyak enzimlerin artmasıyla karakterize miyokardiyal hücre nekrozudur. Bu klinik durum için daha önceleri kullanılmakta olan non-transmural veya subendokardiyal AMİ gibi tanımlar yerine bugün NSTEMİ deyimini tercih edilmektedir. Tanısı tipik göğüs ağrısının 30 dakikadan daha uzun sürmesi, kardiyak enzimlerin yükselmesi ve 24 saatten uzun süren T dalga negatifleşmesi veya ST segment çökmesiyle konur (60). Hastaların %75' inde infarktüsle ilişkili arterde daralmaya sebep olan karmaşık bir plak ve plak üzerinde damarı tam tıkamayan trombüs vardır. Otopside subendokardiyal nekroz bulunmasına rağmen, koroner arterlerde tam tıkanma nadiren görülür. Hastaların %25'inde tam tıkanma görülmektedir. Hastalarda miyokardiyal hasarın sınırlı olmasının nedeni, tıkalı koroner arterdeki trombüsün kendiliğinden erimesi, koroner spazmın çözülmesi veya distal kollateral akımın artmasıyla açıklanabilir.

NSTEMİ vakaları tüm infarktüs olgularının yaklaşık % 30-50'sini meydana getirmektedir. AMİ tedavisindeki gelişme ve değişiklikler nedeniyle, NSTEMİ insidansının artış gösterdiği de bildirilmektedir (61).

#### 2.4.2. ST SEGMENT ELEVASYONLU MYOKARD İNFARKTÜSÜ (STEMİ)

STEMİ tanısı, 30 dakikadan uzun süren göğüs ağrısı, EKG'de ardışık iki ya da daha fazla derivasyonda ST segment yüksekliği olması ve kardiyak enzim düzeylerinin artması ile konur. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal ve prekordiyal bölgede baskı, yanma, ağırlık, ezilme veya sıkışma hissi şeklindedir. İnfarktüs ağrısı uzamış bir ağrıdır ve genelde sabit kalsa da artma ve azalma gösterebilir. Bazen hastalar tipik olmayan ağrı, nefes darlığı, bulantı, kusma ve epigastrik ağrı şikayetiyle gelebilir. Yaşlı, diyabeti bulunan ve kalp nakli yapılmış hastalarda Mİ sıklıkla sessizdir (62).

STEMİ, ST segment elevasyonu olmayıp, takibinde miyokardiyal belirteçlerde artış görülen NSTEMİ'den klinik, tedavi, prognoz, morbidite ve mortalite yönünden belirgin farklılıklar göstermektedir. STEMI'de lezyon daha proksimal, myokard kaybı daha fazla ve prognoz daha kötüdür.

STEMİ'nin nedeni genellikle bir epikardiyal koroner arterin trombus tarafından tam tıkanmasıdır. Hassas plağın yırtılmasından sonra kan ile temas eden plak içeriği, trombus oluşumu için uygun bir yapı oluşturur. Ayrıca endotel fonksiyonları bozulması ile koroner arterde spazm gelişir. Epikardiyal damarın tıkanmasından sonra miyokarda nekroz başlar. Miyokardın tüm duvarının etkilenmesi (transmural) ya da subendotelial bölgede sınırlı kalması (nontransmural) tipinde nekroz görülebilir. Nekroza uğrayan dokunun miktarına bağlı olarak klinik bulgular değişir. Hiçbir bulgu olmayabileceği gibi, ciddi kalp yetmezliği bulguları görülebilir (62). Hastaların % 30-35'i akut atak esnasında kaybedilmektedir. AMİ'den sonra hayatta kalan hastaların yeni bir infarktüs geçirme riski, normal riskten 8 kat daha fazladır ve % 50'den fazlası reinfarktüs nedeniyle kaybedilmektedir (63).

## **2.5. AKUT MİYOKARD İNFARKTÜSÜ TANISI**

AMİ tanısı Dünya Sağlık Örgütü (WHO) tarafından aşağıdaki 3 karakteristik bulgudan ikisinin bulunması olarak tanımlanır (64):

1. Tipik iskemi semptomları
2. Serumda artmış CK-MB konsantrasyonu
3. Dinamik EKG değişimi

CK-MB'nin miyokardiyal nekroz için sensitif olmaması, klinik uygulamada birçok hastada eksik ve gecikmiş tanıya neden olmaktadır. Miyokardiyal hasar için çok spesifik olan Troponin T ve I belirteçlerinin önem kazanması, yeni gelişen görüntüleme teknikleri ile European Society of Cardiology (ESC) ve American College Cardiology (ACC), Mİ tanısı için duyarlılık ve özgüllüğü artırmaya yönelik 2000 yılında yeni bir tanımlamaya gitmiştir. Bu tanımlama 2007 yılında tekrar gözden geçirilmiş olup Tablo 2'de gösterilmiştir (65).

Tablo 2: ESC/ACC' ye göre Mİ tanımı

<b>ESC/ACC'ye göre Mİ Tanımı</b>
<p>Aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin olması akut veya geçirilmiş Mİ tanısı için yeterlidir.</p> <p>I. Miyokardiyal nekroz göstergesi biyokimyasal belirteçlerdeki tipik artış ve/veya düşüşü ile beraber aşağıdaki kriterlerden en az birinin olması</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• İskemik semptomlar</li><li>• EKG'de patolojik Q dalgasının gelişmesi</li><li>• Miyokardiyal iskemi gösteren EKG değişiklikleri (ST yükselmesi veya çökmesi)</li><li>• Yeni gelişen canlı miyokard kaybının görüntüleme teknikleri ile ispatlanması veya yeni gelişen bölgesel duvar hareket bozuklukları</li></ul> <p>II. AMİ'nin patolojik bulguları</p>

Geçirilmiş Mİ Kriterleri (aşağıdaki kriterlerden herhangi birinin bulunması)

1. Seri EKG takibinde yeni Q dalgası oluşması
2. İyileşmekte olan Mİ' a ait patolojik bulgular

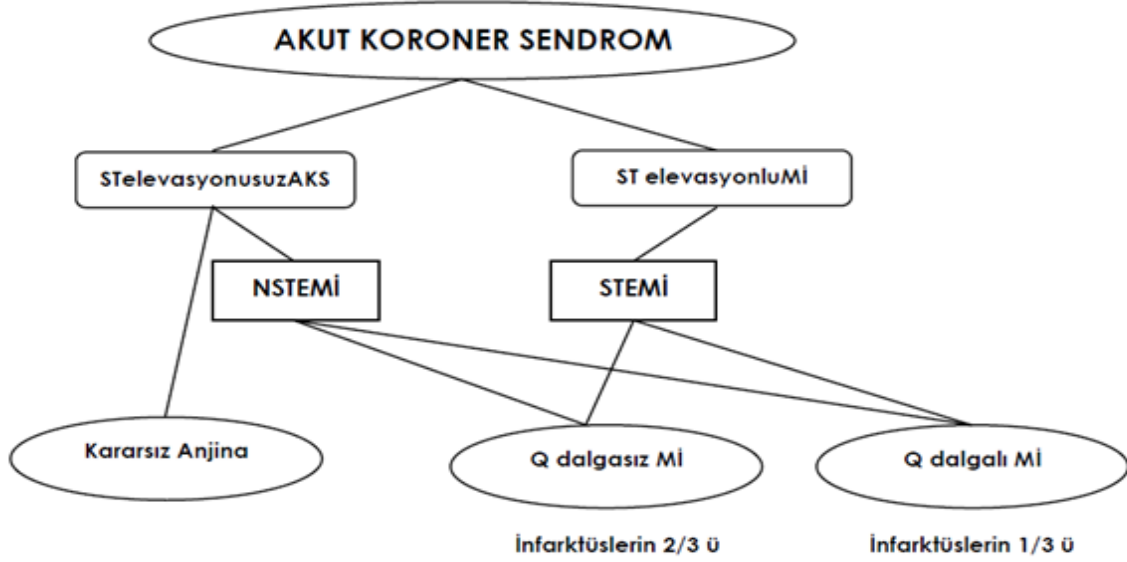
Birçok araştırmacı eski ve yeni kriterleri karşılaştıran çalışmalar yapmışlar ve yeni belirlenen ACC/ESC kriterleri ile AMİ tanı insidansında %25 den fazla artış olduğunu görmüşlerdir (66-68).

Standart STEMİ ise aşağıdaki iki durumun bulunması ile tanımlanır;

1. Miyokard iskemisi semptomları
2. EKG bulguları: İki veya daha fazla ardışık derivasyonda 0,1 mV ve/veya daha fazla ST yükselmesi veya yeni ya da yeni olduğu düşünülen sol dal bloğu. Gerçek posterior MI'da V1, V2'de ST çökmesi ile karşımıza çıkabilir.

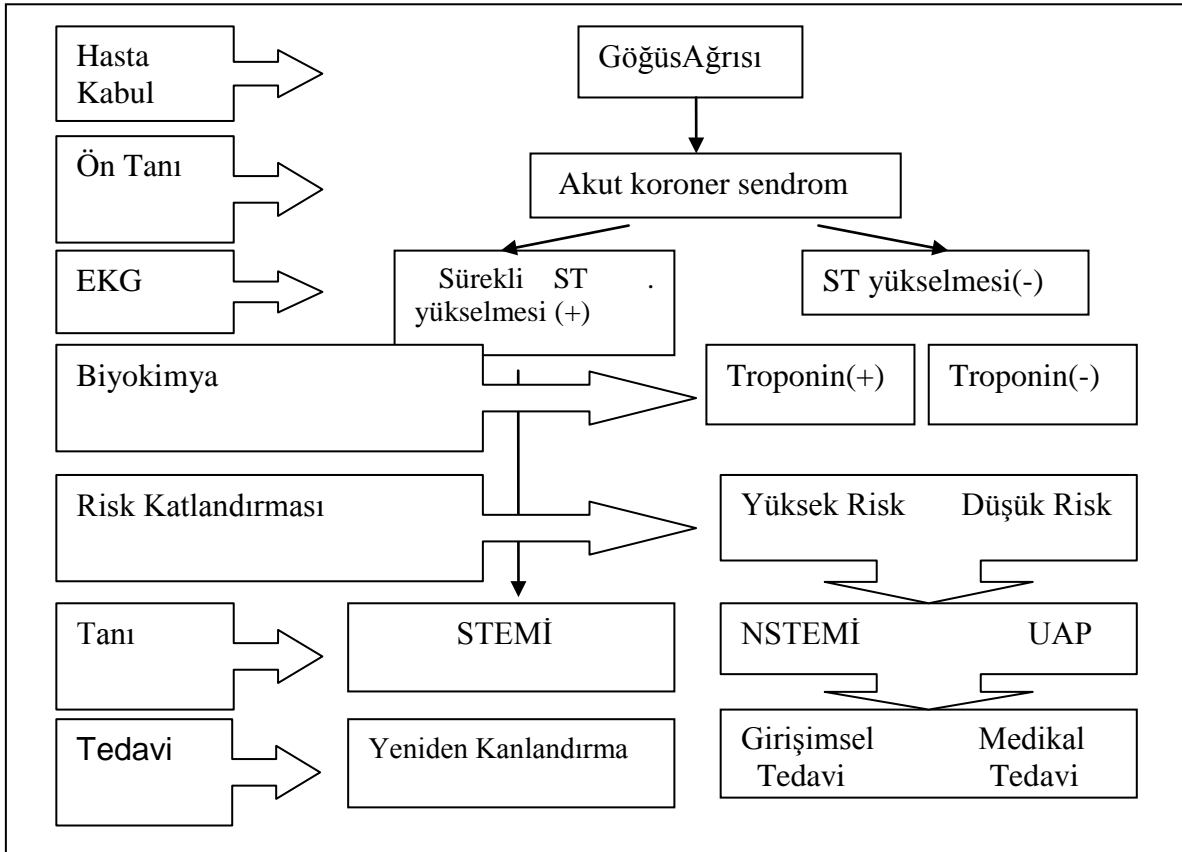
Gerçek posterior Mİ EKG'de çekilen V7, V8 derivasyonlarda ST yükselmesinin görülmesiyle veya hasta başı yapılan transtorasik ekokardiyografi ile hızla doğrulanabilir. STEMİ hastalarında majör epikardiyal koroner arterlerde tam ya da tama yakın tıkanma olup miyokard tehlike altındadır ve acil miyokardiyal reperfüzyon tedavisi gerekmektedir (Tromboliz veya perkütan girişim). Zamanında reperfüzyon tedavisinin yapılamaması Q

dalgası oluşumu ile sonuçlanır. Diğer taraftan NSTEMİ, miyozit nekrozu (artmış troponin veya kreatin kinaz MB) olmasına rağmen ST-elevasyonu olmamasıdır (66-70). Hem STEMI hem de NSTEMİ hastalarında Q dalgası oluşabilir veya oluşmayabilir (Şekil 1).



**Şekil 1: AKS sınıflaması (71)**

AKS Yelpazesi ve Şematik Değerlendirme



**Şekil 2. Akut koroner sendrom yelpazesi ve değerlendirilmesi**

### 2.5.1. İSKEMİ SEMPTOMLARI

AMİ'de semptomlar genellikle önceden asemptomatik olan kişilerde aniden, akut olarak ortaya çıkar. Ağrı genellikle istirahat esnasında başlar. Bazen cerrahi girişim, travma, hemoraji ve hipotansiyon neticesinde de semptomlar tetiklenebilir. Göğüs ağrısı genellikle retrosternal bölgede, tam olarak lokalize edilemeyen, baskı, sıkışma, basınç hissi ya da yanma şeklinde tariflenen, sıklıkla sol kol ve sırta yayılan bir karakterdedir. İstirahatle ve nitrogliserin ile geçmez ve 20 dakikadan daha uzun sürer (72). Göğüsteki sıkıntı hissi boyuna, alt çeneye, bileklere, sırta, omuza, sağ kola, epigastriyuma da yayılabilir. AMİ özellikle yaşlı, diyabetik ve postoperatif hasta grubunda göğüs ağrısı olmaksızın da gelişebilir (73). AMİ ile ilişkili diğer semptomlar terleme, nefes darlığı, halsizlik, çarpıntı, baş dönmesi, bilinç bulanıklığı, bulantı, kusma ve hazımsızlık olarak sayılabilir. Gastrointestinal sistem ile ilişkili semptomlar özellikle inferior infarktüslerde sıktır. Hastaların fizik muayenesi akut miyokard infarktüsünün şiddeti, erken ve geç dönem komplikasyonlarının tespiti, hastalığın tedavi stratejilerinin belirlenmesi ve prognoz açısından büyük önem taşır. Hasta genellikle huzursuz, terli ve ajitedir. Şok bulguları izlenebilir. Tabloya sol kalp yetmezliği kliniği hakim ise dispne, takipne ve oskültasyon ile akciğer alanlarında kreptan raller duyulabilir. Pozitif kussmaul bulgusu, sağ ventrikül miyokard infarktüsüne ait bir bulgu olarak kaydedilebilir. Kardiyak oskültasyon ile dördüncü kalp sesi duyulabilir. Kalp yetersizliği var ise üçüncü kalp sesi de oskültasyon ile saptanabilir. Mekanik komplikasyon varlığında (papiller kas rüptürü ya da disfonksiyonu, ventriküler septum rüptürü ve serbest duvar rüptürü gibi) üfürüm duyulabilir. Thrill palpe edilebilir.

### 2.5.2. ELEKTROKARDİYOGRAM (EKG)

Kullanımı kolay ve maliyetinin düşük olması sebebi ile EKG, AMİ tanısında önemli bir yöntemdir. EKG normal şartlarda hem istirahat anında hem de şikayet anında alınmalıdır. AKS ile gelen ve EKG'sinde iki ya da daha fazla ardışık derivasyonda 1 mm veya daha fazla ST segment elevasyonu tespit edilen hastalar zamanında tedavi edilmezlerse ağrı başlangıcından 2-4 saat sonra miyokard nekroz belirteçleri yükselmesi ile beraber EKG'de Q dalgası belirecektir. Sıklıkla ST elevasyonunun karşı derivasyonlarında resiprokal ST depresyonları izlenir.

AKS şüphesi olan hastalarda prekordiyal derivasyonlarda belirgin simetrik T dalga inversiyonu ( $>0.2mV$ ) akut iskemiye, patolojik Q dalgası çoğunlukla eski Mİ bulgusunu göstermektedir. Normal koşullarda izole Q dalgası D3'de olabilir. İskemik ataklar sırasında geçici sol dal bloğu, ST segment elevasyonu olan hastalarda sol ventrikül anevrizması, perikardit, erken repolarizasyon, Wolf-Parkinson White sendromu gibi ST segment yüksekliği



yapan tablolar akılda tutulmalıdır. AKS şüphesi olan durumlarda tek bir EKG'den ziyade seri EKG çekilmelidir.

EKG'de ST segment elevasyonu (peşpeşe  $>2$  derivasyonda,  $>0.1$ mV) akut transmural iskeminin bulgusu olup ST segment depresyonu olan vakalar kararsız angina ya da NSTEMİ olabilirler. Bu ayırım kardiyak belirleyiciler sayesinde yapılabilir (74,75).

Göğüs ağrısı ya da iskemi ile ilişkili olabilecek semptomları olan bir hastada yeni gelişen sol dal bloğu (LBBB), ST elevasyonu olarak kabul edilir ve kontrendikasyonu yoksa hastalar fibrinolitik tedavi ya da kateter ile reperfüzyon tedavisi için değerlendirilmeye alınır. İskemik semptomları olan ve daha önce çekilmiş olan EKG'lerinde LBBB olan hastalar ise LBBB varlığında miyokard infarktüsü EKG tanı kriterlerine göre değerlendirilirler (Tablo: 3).

Tablo 3: Sgarbossa Kriterleri (76)

<b>LBBB da Mİ kriterleri</b>	
1. QRS vektörü ile eş yönlü $\geq 1$ mm ST segment elevasyonu	5 puan
2. V1, V2 ve V3'ten birinde $\geq 1$ mm ST depresyonu	3 puan
3. QRS vektörünün aksi yönünde $\geq 5$ mm ST elevasyonu	2 puan

Total skorun  $>3$  olmasının, %90'ın üzerinde bir spesifitesi ve %88'lik bir pozitif prediktif değeri vardır. ST segment yükselmesi olmayan bir AKS'li olguda miyokard nekroz belirteçlerinin yükselmesi Mİ bulgusudur, ancak bu olguların büyük kısmında Q dalgası oluşmayacaktır. NSTEMİ hastalarının hepsinde enzimler yükselmez.

### **İnfarktüs Lokalizasyonuna Göre EKG Değişikliği Oluşan Derivasyonlar (ST Segment Elevasyonu )**

**Septal :** V2-V4

**Anteroseptal :** V1-V4

**Lateral:** D1, aVL, V6

**Yüksek Lateral:** D1, aVL

**Anterolateral:** D1, aVL, V3-V6

**Yaygın Anterior:** D1, aVL, V1-V6

**İnferior:** D2, D3 ve aVF

**İnferolateral:** D2, D3, aVF + V5-V6

**Sağ Ventrikül:** V1 , V3R , V4R

**Posterior:** V1-V2 (ST depresyonu+yüksek R)

### **2.5.3. MİYOKARD HASARININ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ**

Miyokardiyal hücreler nekroza uğradıklarında membran bütünlüğü kaybolur ve hücre içi makromoleküler yapı, lenfatikler yolu ile dolaşıma geçerler (77). Bunlara “serum kardiyak belirteçleri” denir. Optimal bir özgünlük için biyokimyasal belirteçlerin myokarda yüksek oranda bulunması, buna karşılık başka dokuda ve serumda hiç bulunmaması gerekir. Optimal duyarlılık için ise miyokard hasarını takiben süratle seruma çıkması ve serumdaki miktarı ile hasarın derecesi arasında uyum olması gereklidir. Ayrıca ölçüm metodunun kolay ve ucuz olması ve tanıya olanak sağlayacak kadar yeterli sürede serumda yüksek düzeyde kalması gerekmektedir (78).

#### **2.5.3.1. MİYOglobİN**

Miyoglobın, 153 aminoasitten oluşan ve merkezinde “hem” grubu içeren tek zincirli bir protein olup molekül ağırlığı 16700 dalton büyüklüğündedir ve kas hücrelerine oksijen taşır (79). Kalp ve iskelet kaslarında bulunur. Kardiyak spesifik değildir, fakat nekrotik miyokardiyumda CK-MB'den daha erken salınır ve 2 saat içinde dolaşımda artar. Serumdaki yüksekliği kısa sürer (24 saat). Bu nedenle nondiagnostik EKG'si olanlarda, göğüs ağrısının ilk 4-8 saatinde miyoglobın yüksekliği diğer belirleyicilerle kombine edilmedikçe AMİ lehine yorumlanmamalıdır (80).

Miyoglobın özgüllüğü olmadığı için, pozitif prediktif değerinden ziyade negatif prediktif değeri önem taşır. 6 saat geçtikten sonra artış olmaması, kardiyak hasarı ekarte etmek için doğru bir kriter olarak düşünülmektedir (81).

#### **2.5.3.2. KREATİN KİNAZ VE MB FORMU**

CK kas metabolizmasının temel bir enzimi olup ATP aracılı kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eder. Kreatin kinaz izoenzimleri B ve M zincirlerinin bileşimi ile meydana gelen dimerik moleküllerdir. Dolayısıyla CK'nın 3 izoenzimi vardır: CK-MM, CK-MB, CK-BB.

Beyin ve böbreklerde esas BB formu bulunur. İskelet kasları predominant olarak MM formu içermekle beraber % 1-2 oranında MB formunu da bulundurur (82,83). Kalp kasında ise hem MB, hem de MM formu bulunur. CK-MB, myokard total CK aktivitesinin % 20'sini oluşturur (80). Prostat, dalak, iskelet kasında % 5'den fazla oranlara kadar bulunabilir. CK-MB, AMİ sonrası etkilenen kastan dolaşıma salınır. CK-MB molekülü bir dimer olarak bulunur ve hızla en az iki forma dönüşür: CK-MB1 ve CK-MB2. CK-MB miyokard hasarını takiben 3-12 saat içinde yükselmeye başlar, 24. saatte zirve değerine ulaşır, 48-72 saat içinde de normale döner (84,85).

Kontüzyon, aşırı egzersiz, konvülsiyonlar, intramüsküler enjeksiyonlar, pulmoner emboli, elektrik çarpması, kardiyoversiyon, miyokarditler, perikarditler, kalp cerrahisi sonrasında CK-MB yükselebilir. Ayrıca böbrek yetmezliğinde ve hipotiroidide klirens azalacağı için CK-MB düzeyleri yüksek bulunabilir (78,85). CK ve CK-MB'nin seri ölçümleri ile infarktüs büyüklüğü ve yaygınlığının tahmin edilebileceği gösterilmiştir (86).

**CK-MB Kitle Ölçümü:** Plazma CK-MB seviyesinin klasik ölçümü, agaroz jel elektroforezinde CK izoenziminin gücüne dayanır. Monoklonal antikoları kullanan yeni gelişmiş fluorometrik immunoassay yöntemi, CK-MB izoformunun direkt ölçümü ve hesaplanmasına olanak sağlar. CK-MB kitlesinin ölçümü, klasik jel agaroz elektroforezinden daha hızlıdır. Acil serviste veya koroner yoğun bakımda yatak başı ölçümü daha kolay yapılabilir.

Birçok çalışmada, gelişen Mİ seyrinde CK-MB ve CK-MB kitle ölçümlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü incelenmiştir: Hepsinde de CK-MB kitle ölçümü, klasik CK-MB ölçümünden daha duyarlı sonuçlar vermiştir. Veriler, CK-MB kitle ölçümünün, AMİ'nin erken tanısı için iyi bir marker olabileceğini göstermiştir. Göğüs ağrısı semptomunun başlangıcından sonraki ilk 6 saatte CK-MB kütlesi için sık plazma örneklerinin alınması, AMİ tanısını daha erken sağlayabilir.

Ancak iskelet kası hasarını kardiyak hasardan net olarak ayıran ve minör hasarı da daha duyarlı olarak saptayan troponin ölçümlerinin kullanıma girmesi ile AMİ tanısında CK-MB ve izoformlarının önemi giderek azalmıştır (78,84).

### **2.5.3.3. KARDİYAK TROPONİNLER**

Troponinler, iskelet kası ve kardiyak myositlerde aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponin kompleksi içinde üç alt grup vardır: Troponin-I (cTnI), Troponin-T (cTnT), Troponin-C (cTnC) (83). Troponin-I, aktine bağlanarak aktin miyozin etkileşimini inhibe eder. Troponin-T, tropomiyozine bağlanır. Troponin-C troponin kompleksinde kalsiyuma bağlanır. Troponin-T ve Troponin-I iskelet kası ve kalp kasında farklı genler tarafından kodlandıkları için farklı aminoasit dizilimine sahiptirler. Bu nedenle cTnT ve cTnI kantitatif ya da kalitatif olarak hızlı ve doğru bir biçimde ölçülebilmektedir (78,84). cTnI miyokard hasarını izleyen 6-12 saatte, cTnT miyokard hasarını izleyen 3-12saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık 24 saatte ulaşır. cTnI yaklaşık 10 gün, cTnT 14 gün kadar yüksek kalır (78,84). Bugün için c-TnT ölçümü için tek bir kit kullanılmaktadır. Ölçüm 45 dakikalık bir sürede yapılabilmektedir. cTn-T'nin saptanabilme sınırı 0,04 µgr/L ve üst referans sınırı 0,1 µgr/L'dir (74). Günümüzde en az 18 tane farklı cTnI ölçüm kiti bulunmaktadır. Bunların kendi aralarında standardizasyonu henüz

tam olarak yapılmamıştır. Şu anda cTnI için belirtilen bir Mİ limiti yoktur. ACC/AHA risk belirleme ölçütlerine göre cTn-T'nin 0,01-0,1 ng/ml arasında olması bile prognostik açıdan orta derecede riski, 0.1ng/ml'nin üzerinde olması ise yüksek riski belirler (87). cTn-I için ise 0.1-1.5 ng/ml orta, 1.5 ng/ml'nin üstü ise yüksek risk olarak kabul edilmektedir (87).

Ancak bu yaklaşım kullanılırken kardiyak troponinlerin koroner arter hastalığı dışı miyokard hasarı yapan durumlarda da yükselebileceği ve yanlış pozitif sonuçlara yol açabileceği gözardı edilmemelidir. Troponinlerin yanlış pozitif olduğu durumlar arasında; miyokarditler, perikarditler, kardiyomiyopatiler (KMP), kalp yetmezliği (kompanze olsa bile), pulmoner emboli, göğüs travması, kalp cerrahisi, kardiyoversiyon-kardiyak ablasyon, implante edilebilir kardioverter defibrilatör (ICD) şokları, sepsis, rabdomiyoliz, kronik böbrek yetmezliği, amiloidoz, akut nörolojik hastalık, hipotiroidi sayılabilir (88).

Kardiyak troponinler (cTnT ve cTnI) miyokard hücre hasarına işaret eden en özgül ve duyarlı laboratuvar belirteçleri olması nedeniyle, konvansiyel tanı kriteri olan CK-MB enziminin yerini almış ve günümüzde AMİ tanısında altın standart olarak kabul edilmektedirler (89). Yeni AMİ tanımlamasında iskemi varlığında serumda CK-MB değerlerindeki yükselme eşlik etsin veya etmesin kardiyak troponin değerlerinin yükselmesi temel tanı kriteri olarak kabul edilmektedir. AHA/ACC ve ESC'nin ST yükselmesiz AKS'ler ile ilgili kılavuzlarında troponinlerin hem tanısallık, hem de tedavi kararları açısından önemli bir rolü bulunmaktadır (69,90).

Genellikle ilk ölçümü yüksek olan hastaların prognozu daha kötü olmakla birlikte, yapılan çalışmalarda 4, 8 ve 12 saat sonra tekrarlanan ölçümlerde yükselme olmasının da tanısallık ve prognostik olarak önem taşıdığı gösterilmiştir (91). Bu nedenle özellikle başvurduğu sırada ağrının başlamasının üzerinde 6 saat geçmemiş olan hastalarda seri enzim takibi önerilir. ST yükselmesi ile seyreden Mİ geçirmekte olan hastaların yaklaşık %10'unda hastaneye varıldığı sırada kardiyak troponinler yüksektir (84). Bunların hem hastane içi hem de 1 yıllık mortalitesi diğerlerine oranla yaklaşık 3 kat fazladır (92).

#### **3.5.3.4. İSKEMİ MODİFİYE ALBUMİN (İMA)**

İnsan serum albumini 585 aminoasit içerir, 66,500 Dalton ağırlığındadır ve peptid yapıdadır. İnsan serum albuminin vücuttaki görevleri ozmotik basıncı sağlamak, bir takım metabolitlerin kanda taşınmasını sağlamak, lipid metabolizmasını düzenlemek ve serbest oksijen radikallerini düzenlemek olarak açıklanabilir (93).

İnsan serum albumini sadece insanlarda bulunan amino grup terminaline sahiptir. Bir çok çalışmada primer olarak Cobalt, Bakır ve Nikel gibi metallerin bu amino terminali tarafından doğrudan bağlanabildiği gösterilmiştir (94). Fakat iskemi durumunda serbest radikallerin

etkisi ile N-terminal bölgesi bir takım biyokimyasal değişimlere uğramaktadır. İMA oluşabilmesi için reaktif oksijen türlerinin ( $H_2O_2$ ,  $OH^\cdot$ ,  $O_2^\cdot^-$ ) oluşması gereklidir. İskemi sırasında henüz hücre ölümü gerçekleşmeden ortamda serbest oksijen radikalleri bulunur. İMA oluşmasında daha çok  $OH^\cdot$  (Hidroksil) serbest radikalının etkisi olduğu tahmin edilmektedir (95). Normal insan serum albumininde hidroksil radikalının etkisiyle N-Terminal bölgesinde yapısal değişiklik meydana gelir ve bu durumda İMA olarak isimlendirilir (96).

İMA ağrı başladıktan sonra dakikalar içinde (yaklaşık 10 dakika) serumda tespit edilebilmektedir (97). İMA'nın serbest metallere olan bağlanma kapasitesi normal serum albuminine göre oldukça düşüktür (98). Bu durum İMA'nın serumda tespiti için yeni bir tanı yönteminin geliştirilmesine yol açmıştır.

İMA son dönem böbrek hastalarında, karaciğer yetmezliğinde, serebrovasküler hastalıklarda, aşırı travmalarda, bazı neoplastik hastalıklarda ve infeksiyonlarda da serumda yükselmektedir (99).

#### **Albumin-Kobalt Bağlanma Testi**

Albumin kobalt bağlanma testi invitro ortamda yapılır. Alınan serum örneğine kobalt eklenir. Eklenen kobalt normal albumine ve daha az olmak üzere İMA'ya N terminal amino bölgesinden bağlanır. Serumdaki bağlanamayan İMA spektrofotometrik yöntemle ölçülür. Bu ölçümü yapabilmek için serbest kobaltla reaksiyona giren ve renk değişikliğine yol açan Dithiothreitol (DTT) isimli protein ortama eklenir. DTT albumine bağlanmış kobaltla reaksiyona giremez. Ortamdaki bağlanamayan serbest kobalt miktarı İMA değerini yansıtır (100).

İMA AKS'lerde miyokardiyal iskemi tanısında acil servislerde kullanılabileceği konusunda USA Food and Drug Administration ( FDA ) lisansı almıştır. AKS'ler için duyarlılığı %82 olarak belirlenmiştir. Bununla birlikte EKG ve troponinle birlikte değerlendirildiğinde % 95 lik bir duyarlılığa sahiptir (101). Yapılan çalışmalarda İMA için normal değer 85 U/ml olarak belirlenmiştir (98,101,102).

#### **3.5.3.5. KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN (H-FABP)**

Miyokard hasarı belirteçlerinden son zamanlarda üzerinde birçok araştırma yapılan protein yapıda belirteçtir. Kalp ve karaciğer gibi yağ asidi metabolizması aktif olan dokularda daha fazla olarak bulunan yağ asidi bağlayıcı protein (FABP), göreceli olarak küçük (15 kDa) moleköl ağırlığına sahip sitoplazmik bir proteindir. Herbiri farklı doku dağılımı gösteren 9 ayrı tipi belirlenmiştir ve intraselüler yarı ömrü 2-3 gündür (103). Bu proteinler ilk tespit edildikleri organa göre isimlendirilmişlerdir. Dokuda FABP sentezi transkripsiyonel seviyede

kontrol edilir ve iskemi, diyabet gibi lipid metabolizmasında değişiklikler yapan patofizyolojik süreçlerden etkilenir (104-106). Hücre membranını geçen uzun zincirli yağ asitleri FABP ile sıkıca bağlanırlar (107). Kalp kasında total sitozolik proteinin % 2-5'ini h-FABP oluşturur (108).

H-FABP uzun zincirli yağ asitlerinin çözünürlüğünü ve difüzyonunu artırır, serbest yağ asidi toksisitesine karşı hücreyi korur, sadece yağ asidi metabolizmasına değil, glukoz gibi diğer substratların kullanımına da etki eder (107). H-FABP kalp kasında oldukça bol bulunmasının yanında daha az olarak iskelet kasında, böbrek distal tübül hücrelerinde, beyin bazı bölgelerinde ve plesentada da bulunur (109-111).

Normal h-FABP kan düzeyleri yaş, cinsiyet ve sirkadien ritimden etkilenir (112). Miyokardiyal hücre hasarını takiben 1-3 saatte serumda yükseldiği, 6-8 saat içinde pik değerlere ulaştığı ve 24-30 saat içerisinde de normale döndüğü bildirilmiştir (113,114).

H-FABP'in miyokard hasarını takiben dolaşıma salınması ilk defa 1988 yılında gösterilmiş olup, sonrasında miyokardiyal hasar belirteci olarak kullanımı konusunda birçok çalışma yapılmıştır. AKS'de miyokard hasarını tespit etmede erken ve duyarlı bir belirteç olduğunu ileri süren çalışmalar mevcuttur (115-119).

Özellikle AKS'lerde semptomların başlangıcından itibaren ilk 6 saatte başvuran hastalarda cTn'lere ek bir belirteç olarak kombine kullanımının akut Mİ'in erken dışlanması faydalı olacağı görüşü hakimdir. Erken saatlerde başvuran hastalarda akut Mİ'in erken belirteçlerinden miyoglobine göre tanısal performansının üstün olduğu da farklı çalışmalarda gösterilmiştir (118-121). Ayrıca AKS hastalarında yükselmiş h-FABP değerlerinin diğer belirteçlerden bağımsız olarak prognoz ile ilişkili olduğu da gösterilmiştir (122,123). Bu nedenle AKS'de agresif tedaviden fayda görecektir yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılabileceği düşünülmektedir (104).

H-FABP kalp kasında gram doku başına 0,57 mg olarak bulunmaktadır. Bu değer miyoglobinin gibi diğer küçük stoplazmik proteinlerin içeriği ile karşılaştırılabilir bir öneme sahiptir (miyoglobinin 2,7 mg/gr). İskelet kasının h-FABP içeriği ise 0.04-0.14 mg/gr iken miyoglobinin miktarı 2,2-6.7 mg/gr'dır (124,125). Bu belirgin farklılık miyokard hasarının iskelet kası hasarından ayırımında bir ölçü olarak kullanılabilir.

### 3. MATERYAL VE METOD

Bu çalışma; 26.06.2009 tarih ve 2009/418 sayılı fakülte etik kurulu onayı alındıktan sonra Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi'nde, Temmuz 2009 ve Ağustos 2010 tarihleri arasında ve prospektif olarak yapıldı.

#### 3.1. ÇALIŞMA PROTOKOLÜ

Araştırmaya başlamadan önce çalışma ile ilgili acil servis asistan ve uzmanlarına araştırmanın basamakları ile ilgili bilgi verildi ve çalışmaya ait bir form oluşturuldu. Tüm hastalara çalışmayla ilgili detaylı bilgi verildi ve onamları alındı. Çalışma ileriye dönük ve kesitsel yapıldı. Çalışmaya dahil edilen tüm hastaların yaş, cinsiyet, sistemik hastalık ve koroner risk faktörleri sorgulanarak kaydedildi.

Çalışmaya, göğüs ağrısı başlamasından itibaren 12 saat içinde acil servise müracat eden 18 yaşından büyük hastalar alındı. Toplam 210 hastanın 88'inde troponin I değerleri yüksek olduğu için 13'ü de ağrı başlangıcından 12 saat sonrasında başvurduğu için çalışmadan çıkarıldı. Kalan 109 hasta çalışmaya dahil edildi. Hastaların son tanıları STEMI, NSTEMI, UAP, diğer tanılar (kardiyak olmayan göğüs ağrısı) olarak gruplandırılıp veri toplama formuna kayıt edildi. AKS'li 70 hasta çalışma grubuna, göğüs ağrısı ile acil servise başvuran kardiyak enzim ve EKG takibi yapılan ancak sonuçta AKS çıkmayan 39 hasta da kontrol grubuna alındı.

AKS tanısı düşünülen hastalar kardiyoloji konsültasyonu istenilerek kardiyoloji servisine ya da koroner yoğun bakım ünitesine yatırıldı. Bazı hastalar acil serviste kardiyoloji konsültasyonun hemen sonrasında koroner anjiyografi yapılması amacı ile kardiyoloji invaziv laboratuvarına alındı. EKG değişikliği olmayan ve ağrı karakteri tam olarak tipik ağrıya uymayan hastalar acil serviste göğüs ağrısı ünitesinde takip edilerek kardiyak enzim takipleri ve seri EKG kayıtları yapıldı.

Yaşı 18'den küçük hastalar, akut böbrek yetmezliği, SVO, mezenter iskemi ve periferik damar hastalığı olanlar, travmalar ve troponin I düzeyi yüksek olan, ağrının başlangıcından 12 saat sonra başvuran ve çalışmaya katılmayı kabul etmeyen hastalar çalışma dışında tutuldu.

Hastanın triaja başvurusunu takip eden ilk 10 dakika içinde acil servis içinde göğüs ağrısı ünitesine alındı ve burada ilk değerlendirmesi yapılırken EKG ve ilk kan örnekleri alındı. Alınan kan örneklerinden CBC, BUN, kreatinin, Na, K, CK-MB, troponin, kolesterol, trigliserit, HDL kolesterol, LDL kolesterol çalışıldı. Ek olarak İMA için 5 cc kan alındı ve santrifüj yapılarak serumları ayırt edildi. Serum örnekleri -80 C derecede saklandı. H-FABP için kart test üzerine 3-4 damla kan damlatılarak 20 dakika bekletildi.

### 3.2. BİYOKİMYASAL PARAMETRELER

Hastaların başvuruda alınan kan örneklerinden bakılacak parametreler Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi merkez biyokimya laboratuvarında Counter-Beckman cihazında analiz edildi.

#### 3.2.1. H-FABP

Başvuru sırasında h-FABP kantitatif olarak ölçülen ve 15 dakika içinde sonuç veren hızlı kromatografik immunoassay yöntemiyle (CardioDetect med) bakıldı. CardioDetect med (Rennesens GmbH Berlin, Almanya), AMİ'den şüphelenildiği zaman teşhis için kullanılan bir Point of Care (POC) testidir. Bu test, AMİ olasılığının doğrulanması veya reddedilmesi için kullanılmaktadır. Bu testin yapılabilmesi için sadece birkaç damla kan (kapiller veya venöz) yeterli olmaktadır. Bu test oda sıcaklığında muhafaza edilebilmekte (soğuk zincir gerektirmemekte) ve hasta verileri kart test üzerine yazılabilmektedir.

Test kartı üzerinde, mühürle kapatılmış bir test bölgesi (kanın damlatıldığı alan), bu alanın üst kısmında test sonucunun değerlendirildiği beyaz bir pencere ve test penceresinin üzerinde de h-FABP ve kontrol şeritlerinin olduğu iki adet çizgi bulunmaktadır. Test kartı düz zemin üzerine konulup, test bölgesinin üzerindeki mühür çıkarılarak, üzerine 3-4 damla (60-100 mikrolitre) kan damlatılmakta ve on beş dakika bekledikten sonra test sonucu okunmaktadır. Test sonuç penceresinde 2 şerit oluşmuşsa pozitif, "CONTROL" çizgisinde sadece 1 şerit oluşmuşsa test negatif kabul edilmektedir. H-FABP çizgisinde sadece bir şerit oluşmuşsa veya hiç şerit oluşmamışsa bu uygunsuz ölçüm anlamına gelmekte ve testin tekrar yapılması gerekmektedir. Pozitif sonuç, alınan örnekteki h-FABP konsantrasyonunun 7 ng/ml eşik değerinin üzerinde olduğunu göstermektedir.

H-FABP için kan alındıktan sonra CardioDetect kitine damlatılıp 20 dakika bekletildikten sonra kantitatif kit okuyucu ile sonuçlar okutulmaktadır.

#### 3.2.2. İMA

İMA düzeylerinin ölçümünde Bar-Or ve arkadaşlarının geliştirdiği spektrofotometrik yöntem kullanıldı (99). Albüminde iskemiye bağlı oluşan konformasyonel değişikliğin dışarıdan kobalt eklenmesi ve bağlanmamış kobaltların spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenmesine Albümin Kobalt Bağlama Testi (ACB test) denilmektedir. İMA konsantrasyonu, serum örneğine bilinen bir miktarda Co(II) eklenmesi ve bağlanmamış Co(II) iyonlarının DTT kullanılarak 470 nm'de spektrofotometrik olarak ölçülmesi ile belirlenmektedir.

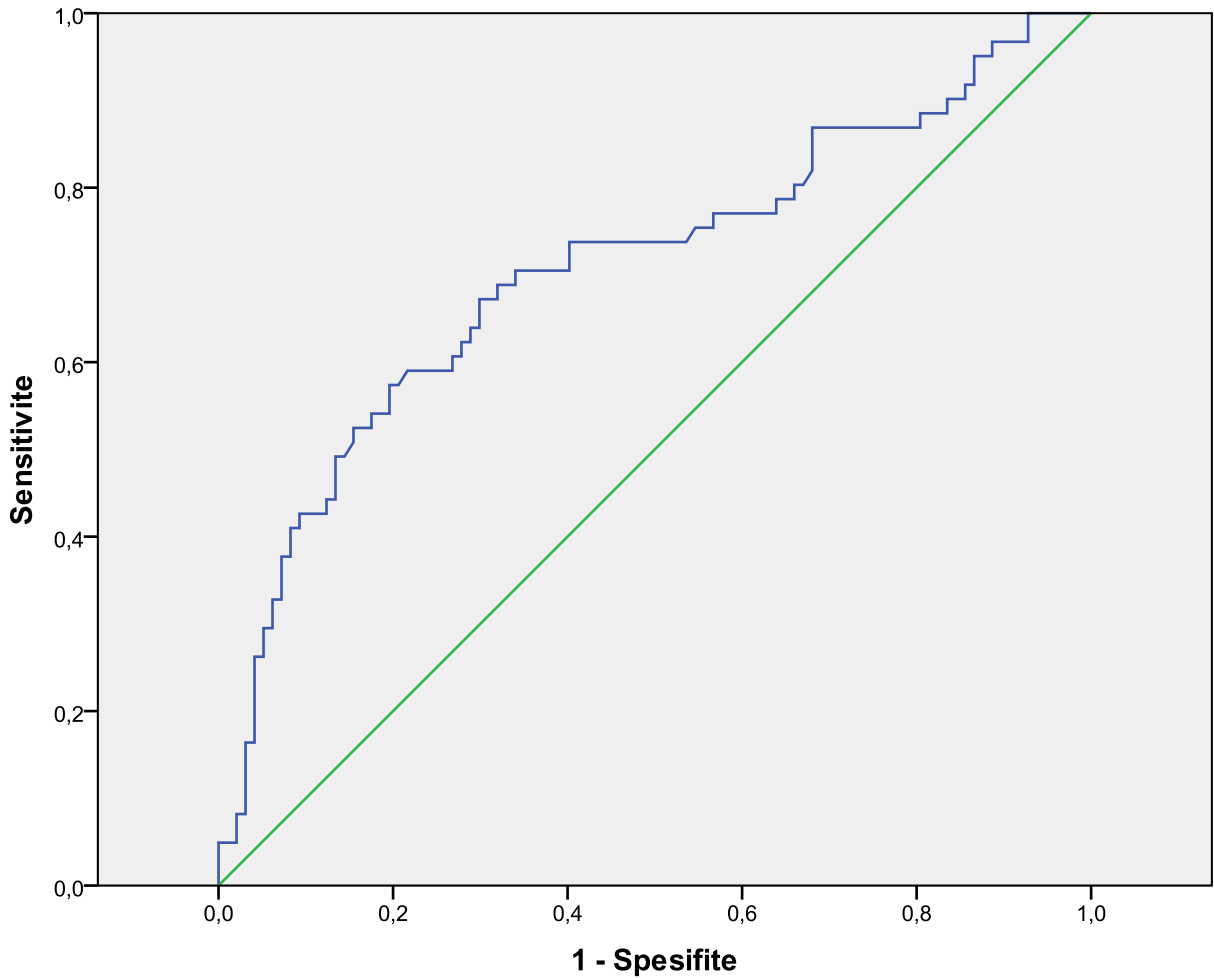
Ölçümde kullanılan tüm kimyasal maddeler Sigma- Aldrich firmasından temin edildi. İMA düzeylerinin ölçümü Spekol marka spektrofotometrede gerçekleştirildi. İMA



konsantrasyonları absorbands birimi (ABSU) cinsinden verildi. Yapılan son çalışmalarda serum albümin konsantrasyonlarına göre İMA düzeylerinin düzeltilmesi önerilmektedir. Bu amaçla tüm örneklerde serum albümin ölçümleri Beckman DxC800 (Beckman Coulter, USA) marka analizörde orijinal Beckman marka albümin kiti kullanılarak gerçekleştirildi ve albümine göre düzeltilmiş İMA düzeyleri hesaplandı. Albümine göre düzeltilmiş İMA düzeylerinin hesaplanmasında Lippi ve arkadaşlarının önerdiği aşağıdaki formül kullanıldı (126).

Albümine göre düzeltilmiş İMA (ABSU)= Numune İMA X [Numune albümin konsantrasyonu (g/dl) / Grubun median albümin konsantrasyonu (g/dl)]

İMA absorbands metodu ile ölçüldüğü için eşik değeri yoktur. Çalışmamızda ROC (Receiver Operator Curve) analizi yapılarak çalışma grubunun eşik değeri oluşturuldu. İMA için 0,448 eşik değerine ait sensitivite ve spesifite sırasıyla 0,672 ve 0,680 olarak bulundu (Şekil: 3).



Şekil 3: İMA için ROC eğrisi

### 3.3. İSTATİSTİKSEL ANALİZ

Verilerin analizi SPSS (Statistical Package for the Social Sciences) versiyon 18.0 bilgisayar programı kullanılarak yapıldı. Verilerin hata kontrolleri yapıldı. Çalışmadaki ölçümsel değişkenler ortalama değer  $\pm$  standart sapma olarak gösterildi. Ölçümsel olmayan değişkenler ise, olgu sayısı ve yüzde olarak ifade edildi ve bunların normallik analizleri yapıldı. Normal dağılıma uymayan parametreler için non parametrik testler yapıldı. Kategorik verilerin karşılaştırılmasında ki-kare testi, gerekli olan durumlarda Fisher düzeltmesi ile birlikte kullanıldı. İkili grupların karşılaştırılmasında Mann-Whitney U testi kullanıldı. İki'den fazla grubun karşılaştırılmasında Kruskal Wallis varyans analizi kullanıldı ve anlamlı çıkan parametreler için Bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U testi kullanıldı. İMA için bulunan eşik değerinin klinik tanıya göre uygunluğunu saptamak için tanısal etkinliğin değerlendirilmesinde McNemar testi uygulanarak sensitivite, spesifite ve tanısal doğruluk oranlarına bakıldı. Değişkenler arasındaki ilişkiyi araştırmak için Pearson korelasyon testi uygulandı. P değerinin 0,05 altında olması istatistiksel olarak anlamlı kabul edildi.

#### 4. BULGULAR

Çalışmaya, Selçuk Üniversitesi Meram Tıp Fakültesi acil servisine göğüs ağrısıyla başvuran 210 hasta alındı. Ancak 88 hasta troponin I değerleri yüksek olduğu için çalışmadan çıkarıldı. 13 hasta ağrı başlangıcından 12 saat sonrasında başvurduğu için çalışmadan çıkarıldı. Kalan 109 hasta çalışmaya dahil edildi.

Hastaların 81'i (%74,3) erkek ve 28'i (%25,7) kadın idi. Hastaların 51'i sigara kullanıyordu. 57 hastanın hipertansiyon öyküsü, 32 hastanın hiperlipidemi öyküsü, 29 hastanın DM öyküsü ve 20 hastanın aile hikayesi mevcuttu. 15 hastanın özgeçmişinde özellik yoktu (Tablo: 4)

Tablo 4: Hastaların demografik özellikleri

<b>Yaş (yıl)</b>	<b>59,3±12,3</b>
<b>Cinsiyet(erkek/kadın)</b>	<b>81/28</b>
<b>Sigara</b>	<b>51</b>
<b>Aile hikayesi</b>	<b>20</b>
<b>Hipertansiyon</b>	<b>57</b>
<b>Hiperlipidemi</b>	<b>32</b>
<b>Diabetes mellitus</b>	<b>29</b>
<b>Özellik yok</b>	<b>15</b>

Çalışma grubu; AKS tanılı 70 hasta ve 39 kişiden oluşan kontrol grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı. AKS hastalarında cinsiyet dağılımı tablo 5'te gösterilmiştir. Erkek cinsiyette AKS görülme olasılığı anlamlı derecede yüksekti ( $p<0.05$ ).

Tablo 5: AKS Hastalarında Cinsiyet dağılımı

	<b>Erkek</b>	<b>Kadın</b>
<b>Sayı</b>	<b>57</b>	<b>13</b>
<b>Yüzde</b>	<b>81,4</b>	<b>18,6</b>

Gruplara ait klinik değişkenlerin dağılımını Tablo-6' de gösterilmiştir.

Tablo 6: Gruplara ait klinik değişkenlerin dağılımını

	<b>AKS Grubu (n=70)</b>	<b>Kontrol grubu (n=39)</b>	<b>P Değeri</b>
<b>Yaş</b>	<b>61,1 ± 10,7</b>	<b>56,2 ± 14,4</b>	<b>AD*</b>
<b>HT, n(%)</b>	<b>32 (45,7)</b>	<b>25 (64,1)</b>	<b>AD</b>
<b>Diyabet, n(%)</b>	<b>21 (30,0)</b>	<b>8 (20,5)</b>	<b>AD</b>
<b>Hiperlipidemi, n(%)</b>	<b>25 (35,7)</b>	<b>7(17,9)</b>	<b>AD</b>
<b>Sigara, n(%)</b>	<b>34 (48,6)</b>	<b>17 (43,6)</b>	<b>AD</b>
<b>Aile Öyküsü, n(%)</b>	<b>17 (24,3)</b>	<b>3 (7,7)</b>	<b>0,03</b>

\*Anlamalı Değil

Her iki grupta klinik değişkenler açısından yaş, HT, diyabet, hiperlipidemi, sigara içiciliği öyküsü açısından anlamlı fark tespit edilmemiştir. İskemik olmayan grubun soy geçmişinde aile hikayesi öyküsü daha az olarak gözlenmiştir. (p = 0,03)

Gruplara ait laboratuvar değişkenlerinin dağılımını Tablo-7' de gösterilmiştir.

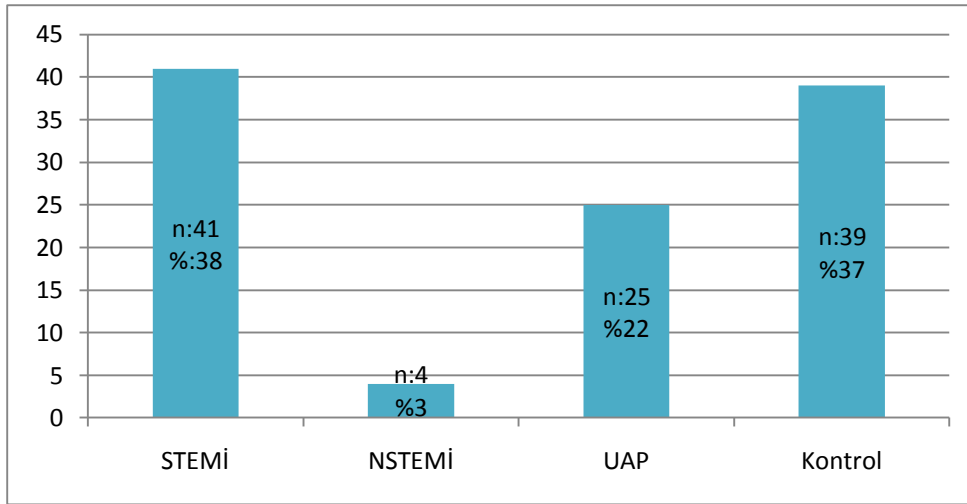
Tablo 7: Gruplara ait laboratuvar değişkenlerinin dağılımını

	<b>AKS Grubu (n=70)</b>	<b>Kontrol Grubu (n=39)</b>	<b>P Değeri</b>
<b>Ağrı saati, s</b>	<b>3,8 ± 3,0</b>	<b>9,0 ± 2,5</b>	<b>0,00</b>
<b>Kolesterol</b>	<b>179,3 ± 46,7</b>	<b>162,9 ± 47,4</b>	<b>AD</b>
<b>Trigliserit</b>	<b>168,8 ± 102,0</b>	<b>121,5 ± 47,0</b>	<b>AD</b>
<b>VLDL kolesterol</b>	<b>32,7 ± 18,9</b>	<b>33,7 ± 38,3</b>	<b>AD</b>
<b>HDL kolesterol</b>	<b>30,1 ± 8,3</b>	<b>29,9 ± 11,8</b>	<b>AD</b>
<b>LDL kolesterol</b>	<b>116,1 ± 38,4</b>	<b>104,8 ± 41,2</b>	<b>AD</b>
<b>Troponin</b>	<b>0,07 ± 0,04</b>	<b>0,01 ± 0,04</b>	<b>0,00</b>
<b>H-FABP</b>	<b>12,2 ± 20,9</b>	<b>4,7 ± 2,5</b>	<b>0,04</b>
<b>İMA</b>	<b>0,52 ± 0,16</b>	<b>0,46 ± 0,11</b>	<b>AD</b>

Her iki grupta laboratuvar değişkenler açısından lipit profilinde ve İMA'da istatistiksel anlamlı farklılık gözlenmemiştir. H-FABP, Troponin I ve ağrı saati arasında anlamlı farklılık gözlenmiştir. ( $P<0,05$ ) Kontrol grubunda olan hastaların acil servise daha geç başvurdukları tespit edilmiştir.

Her iki cinsiyette lipit profilinde, İMA ve h-FABP değerlerinde anlamlı farklılık gözlenmedi. ( $P>0,05$ ) Ancak erkeklerin genelinin ilk 6 saatte acil servise başvurdukları ve erkeklerde AKS özellikle de STEMİ insidansının daha yüksek olduğu tespit edildi. ( $p:0,01$ ) Hastaların son tanılarına baktığımızda 41 hastada STEMİ, 4 hastada NSTEMİ, 25 hastada UAP ve 39 hastada diğer (myalji, KOAH, SAP, GÖRH, pnömoni, hipertansiyon vb.) tanıları konmuştur.

Hastaların tanı gruplarına göre sayıları grafik 1'de verilmiştir.



Grafik 1: Hastaların son tanılarına göre sınıflaması

Buna göre AKS tanısı konan hastaların UAP oranı %35,7 NSTEMİ oranı %14 ve STEMİ oranı ise %58,5 tespit edildi.

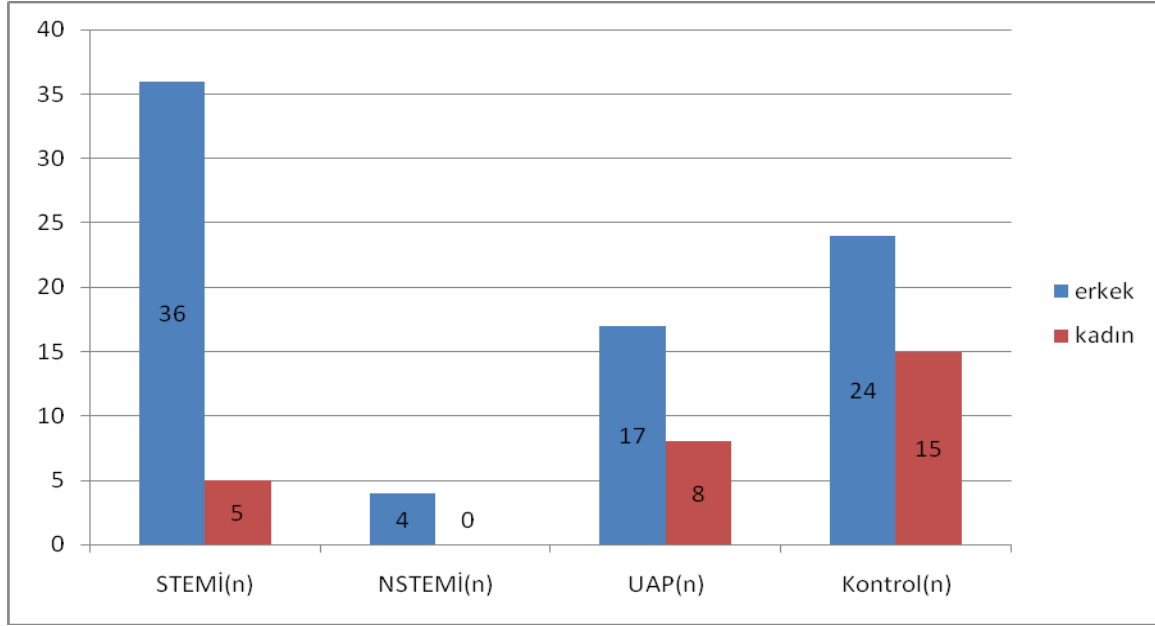
STEMİ hastalarından 12 hastada (%29,2) Anterior Mİ, 18 hastada (%43,9) İnferior Mİ ve 11 hastada (%26,8) diğer akut Mİ tanısı kondu.

Hastaların son tanılarına göre yaş ortalaması tablo 8'de verilmiştir.

Tablo 8: Hastaların son tanılarına göre yaş ortalaması

	STEMİ	NSTEMİ	UAP	KONTROL
Yaş ortalaması	60,8 ± 11,3	65,0 ± 12,3	61,0 ± 9,6	56,2 ± 14,4

STEMİ, NSTEMİ ve UAP hastaları arasında yaş, lipit seviyeleri açısından anlamlı fark gözlenmedi. ( $p>0,05$ ) Ağrı saatinde anlamlı fark gözlemlendi. STEMİ olan hastalarda ağrı saati ortalaması  $2,79 \pm 2,2$  olup ST elevasyonu olmayan gruba göre daha erken acil servise başvuru yapılmış olup aralarında anlamlı farklılık tespit edildi. ( $P<0,03$ ) Anlamlı farklılık gözlenmemesine rağmen UAP tanısı konan hastalarda h-FABP değerleri düşük olarak tespit edildi ( $P>0,05$ ). Hastaların tanı gruplarına göre cinsiyet özellikleri grafik 2’de verilmiştir.



Grafik 2: Hastaların son tanılarına göre cinsiyet grupları

AKS’ler daha çok erkeklerde görülmektedir. STEMİ tanılı hastaların %87,8’i NSTEMİ’li hastaların %100’ü ve UAP tanılı hastaların %68’i erkek idi. İstatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edildi. ( $p<0,05$ )

Hastaların tanı gruplarına göre şikayetlerinin başlangıç süreleri tablo 9’da verilmiştir.

Tablo 9. Tanı gruplarına göre göğüs ağrısının başlangıç süreleri

SÜRE	0-6 saat		6-12 saat		Toplam	
	N	%	N	%	N	%
<b>STEMİ</b>	<b>39</b>	<b>95</b>	<b>2</b>	<b>5</b>	<b>40</b>	<b>100</b>
<b>NSTEMİ</b>	<b>2</b>	<b>50</b>	<b>2</b>	<b>50</b>	<b>4</b>	<b>100</b>
<b>UAP</b>	<b>18</b>	<b>72</b>	<b>7</b>	<b>28</b>	<b>25</b>	<b>100</b>
<b>Kontrol</b>	<b>8</b>	<b>21</b>	<b>31</b>	<b>79</b>	<b>39</b>	<b>100</b>
<b>Toplam</b>	<b>67</b>	<b>62</b>	<b>41</b>	<b>38</b>	<b>108</b>	<b>100</b>

STEMİ grubundaki hastaların 39'u (%95) daha erken saatte acil servise başvurmuş olup kontrol grubuna göre önemli derecede anlamlı farklılık gözlenmiştir (p:0,000). Kontrol grubunun daha geç acil servise başvurması çalışmaya negatif etkili değildir.

STEMİ grubunda 12(%30) hastada, NSTEMİ grubunda 2 (%50) hastada ve UAP tanısı olan 1(%4,3) hastada H-FABP>7 idi. Ağrı saatine göre bakıldığında H-FABP değeri yüksek olan 12 hasta göğüs ağrısının 6. saatinden önce acil servise başvuru yapmıştı.

STEMİ grubunda 18 (%52,9) hastada, NSTEMİ grubunda 3 (%75) ve UAP grubunda 20 (%86,9) hastada İMA yüksek tespit edildi. Ancak kontrol grubunda da 23 (%58,9) hastada yüksek çıktığı için anlamlı farklılık gözlenmedi.

Troponin I normal olan AKS' li hastalarda eşik değer 7ng/mL alındığında başvuru anındaki H-FABP değerinin duyarlılığı %22,3 özgüllüğü ise %89,7 olarak bulundu (Tablo 10).

Tablo 10: AKS grubundaki hastalarda başvuru anındaki H-FABP değerinin duyarlılık, özgüllük oranları, pozitif ve negatif prediktif değerleri

<b>Akut Koroner Sendrom</b>					
<b>Geliş</b>	<b>Değer(ng/mL)</b>	<b>Duyarlılık %</b>	<b>Özgüllük %</b>	<b>PPD %</b>	<b>NPD %</b>
<b>H-FABP</b>	<b>7</b>	<b>22,3</b>	<b>89,7</b>	<b>79,9</b>	<b>40,2</b>

Tek başına h-FABP değerinin troponin I değeri normal olan olgularda duyarlı olmadığı tespit edildi.

Troponin I normal olan AKS'li hastalarda İMA için eşik değer 0,4482 olarak alındığında başvuru anındaki İMA değerinin duyarlılığı %67,2 özgüllüğü ise %41,0 olarak bulundu. (Tablo 11)

Tablo 11: AKS grubundaki hastalarda başvuru anındaki İMA değerinin duyarlılık, özgüllük, oranları, pozitif ve negatif prediktif değerleri

<b>Akut Koroner Sendrom</b>					
<b>Geliş</b>	<b>Değer(ng/mL)</b>	<b>Duyarlılık %</b>	<b>Özgüllük %</b>	<b>PPD %</b>	<b>NPD %</b>
<b>İMA</b>	<b>0,4482</b>	<b>67,2</b>	<b>41,0</b>	<b>64,0</b>	<b>44,4</b>

Hem h-FABP hem de İMA için, troponin I normal olan olgularda tek başlarına tanı koymada yeterli derecede duyarlı olmadıklarını kendi çalışmamamız için tespit ettik.

Troponin I normal olan AKS'li hastalarda başvuru anındaki h-FABP ve İMA değerinin kombine kullanımında duyarlılık ve özgüllüğü ise sırası ile %76,5 ve 35,8 olarak tespit edildi (Tablo 12).

Tablo 12: AKS grubundaki hastalarda başvuru anındaki İMA ve H-FABP değerlerinin ortak duyarlılık, özgüllük, oranları, pozitif ve negatif prediktif değerleri

<b>Akut Koroner Sendrom</b>				
<b>Geliş</b>	<b>Duyarlılık %</b>	<b>Özgüllük %</b>	<b>PPD %</b>	<b>NPD %</b>
<b>İMA+H-FABP</b>	<b>76,5</b>	<b>35,8</b>	<b>66,2</b>	<b>48,2</b>

EKG bütün acil servislerde bulunan kullanımı kolay , non invazif ve tanı için bize çok yardımcı olan bir tetkiktir. Bu nedenle Troponin I normal olan AKS'li hastalarda başvuru anındaki h-FABP ve İMA değerinin kombine kullanımına EKG'yi de eklediğimiz zaman duyarlılık ve özgüllük oranları sırası ile %91,3 ve %35,9 olarak bulundu. (Tablo 13)

Tablo 13: AKS grubundaki hastalarda başvuru anındaki İMA+H-FABP+EKG sonuçlarının ortak duyarlılık, özgüllük, oranları, pozitif ve negatif prediktif değerleri

<b>Akut Koroner Sendrom</b>				
<b>Geliş</b>	<b>Duyarlılık %</b>	<b>Özgüllük %</b>	<b>PPD %</b>	<b>NPD %</b>
<b>H-FABP +İMA+EKG</b>	<b>91,3</b>	<b>35,9</b>	<b>71,5</b>	<b>70</b>

Çalışmaya alınan 70 tane AKS'li hastanın STEMİ ve NSTEMİ tanısı alanların hepsi kardiyoloji kliniğine yatırıldı. UAP tanısı alan hastaların 15 tanesi kardiyoloji kliniğine yatırıldı, 10 tanesi acil servis göğüs ağrısı veya acil servis yataklı ünitesinde izlem altına alındı ve kardiyoloji tarafından tedavisi düzenlenerek kardiyoloji polikliniğine kontrole gelmek üzere taburcu edildi. STEMİ tanısı alan inferior Mİ ve anterolateral Mİ olmak üzere iki hasta kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde exitus oldu.



Tablo 14: Kardiyoloji kliniğine yatan hastalar ve sonlanımları

	<b>Kardiyolojiye yatış (%)</b>	<b>Taburcu</b>	<b>ölüm</b>
<b>STEMİ</b>	<b>41 (68,3)</b>	<b>39</b>	<b>2</b>
<b>NSTEMİ</b>	<b>4 (6,7)</b>	<b>4</b>	<b>0</b>
<b>UAP</b>	<b>15 (25)</b>	<b>15</b>	<b>0</b>
<b>Toplam</b>	<b>60 (100)</b>	<b>58</b>	<b>2</b>

UAP ve NSTEMİ hastalarına medikal tedavi verildi. STEMİ hastalarına ise 29 hastaya acil KAG yapıldı. Bunun yanında dış merkezden trombolitik başlanan 3 hastaya da invaziv laboratuvarına alınarak acil KAG yapıldı. STEMİ tanısı konan hastalardan 32'sine (%78,0) acil KAG yapıldı. STEMİ olan iki hastaya ise başvuru EKG'lerinde spontan rekanalize olduğu ve göğüs ağrısının azalmış olması nedeniyle medikal tedavi uygulandı.

Hastaların son tanılarına göre tedavi yöntemleri tablo 15'de verilmiştir.

Tablo 15: Hastaların tanılarına göre acil tedavi uygulamaları

	<b>STEMİ</b>	<b>NSTEMİ</b>	<b>UAP</b>	<b>TOPLAM</b>
<b>Acil KAG</b>	<b>29</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>29</b>
<b>Trombolitik</b>	<b>7</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>7</b>
<b>Trombolitik+KAG*</b>	<b>3</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>3</b>
<b>Medikal</b>	<b>2</b>	<b>4</b>	<b>25</b>	<b>31</b>
<b>Toplam</b>	<b>41</b>	<b>4</b>	<b>25</b>	<b>70</b>

\* Dış merkezden trombolitik başlanıp acil invaziv laboratuvarına alınan hastalar

UAP tanısı alan 7 hastaya elektif KAG yapılmış olup bunlardan üçüne kritik lezyon tespit edildiği için stent tedavisi yapıldı. 2 hastaya multi damar hastalığı tespit edildiği için CABGO kararı alındı. STEMİ tanısı konan iki hastaya da CABGO kararı alındı.

STEMİ tanısı alan inferior Mİ ve anterolateral Mİ olmak üzere iki hasta kardiyoloji yoğun bakım ünitesinde exitus olmuştur. Ölüm gelişen vakalardan birisi geliş EKG'si A-V tam blok örneği olan inferior Mİ idi. Hasta acil servise göğüs ağrısının 2. Saatinde başvurmuştu ve h-FABP: 22ng/mL idi ve KAG'da multi damar hastalığı tespit edildi. Diğeri ise geliş EKG'sinde ST elevasyonu olan anterolateral Mİ idi ve h-FABP: 100ng/mL tespit edildi. Bu hasta da ağrısının 1. Saatinde acil servise başvurdu. Bu hastaya trombolitik verilmişti. Her iki

vakanın da h-FABP değerleri anlamlı olarak yükselmişti. Hastane içi mortalite ile H-FABP arasında anlamlı bir ilişki tespit edildi. (p:0,002)

Hastaların 1 aylık kısa dönem mortalitesine bakıldığında poliklinik kontrollerine gelenlere hastane kayıtlarından, diğerlerine telefonla ulaşıldı. Ulaşılamayan hastalara TC kimlik numarası ile nüfus müdürlüğünden bilgi alındı. 1 aylık mortalitede ölüm gözlenmedi.

## 5. TARTIŞMA

AKS, STEMİ, NSTEMİ ve UAP'ı içine alan bir dizi klinik tablodur. Bu tabloların ortak özelliği, hızlı teşhis kararının verilerek tedavi planının hemen uygulanması gereken klinik durumlar olmasıdır. Ancak bilindiği gibi AMİ geçiren hastaların yaklaşık olarak 1/3'ünde klasik semptomlar olmadığı gibi, EKG'nin de ilk başvuru anında tanısal olamaması sık rastlanan bir durumdur. Göğüs ağrısı ve EKG bulguları tanısal olmayan hastalarda klinik olarak AMİ tanısı konması için kalp kası hücrelerinin hasarının gösterilmesi gerekir. Erken tanı ve tedavi hem hayati rol oynar, hem de AMİ tanısını erken dışlayarak gereksiz hasta yatışlarını önler. Bu amaçla kullanılan kardiyak belirteçler AMİ tanısında kullanılan önemli araçlardır.

Kardiyak troponinler AKS tanısı için tercih edilen biyomarkerler olmuşlardır. Ancak çoğu zaman serumda geç belirmeleri nedeniyle, AKS düşünülen hastaların başvurularında troponin değerleri normal sınırlar içerisinde olabilmektedir. Bu yüzden AMİ'nin erken teşhisi için daha hızlı ve güvenilir olan belirteçlere halen ihtiyaç duyulmaktadır. AKS'lerde h-FABP ve İMA ile ilgili birçok çalışma yapılmaktadır. Ancak başvuru anında troponin I değerleri normal olan olgularda yapılmış olan çalışmalar literatürde çok nadirdir. Biz de çalışmamızda göğüs ağrısı başlangıcından sonraki ilk 12 saat içinde acil servise müracat eden ve troponin I seviyesi normal olan AKS şüphesi olan hastalarda h-FABP ve İMA'nın birlikte değerlendirilmesinin tanısal değerini araştırdık.

AS'e göğüs ağrısı ile başvuran hastaların tanılarının gecikmesi revaskülarizasyon şansı olan hastalara erken müdahale edilme imkanını da geciktirmektedir. Bu nedenle son yıllarda yapılan çalışmalar AKS'de özellikle tanı koymakta zorlanılan NSTEMİ/UAP grubu hastalarda erken tanı koymayı hızlandıran belirteçler olduğu düşünülen H-FABP ve İMA üzerinde yoğunlaşmaktadır.

Çalışmamızda göğüs ağrısı başlangıcından sonraki ilk 12 saat içinde acil servise müracat eden ve ilk ölçümlerinde troponin I değerleri normal bulunan hastalarda İMA ve h-FABP analizlerinin gerek tek başlarına gerekse birlikte değerlendirildiklerinde AKS tanısını koymada rutin olarak kullanılabilir bir yöntem olmadığını tespit ettik.

Ecollan P. ve ark.'ın "hızlı h-FABP immünoessay testi ile hastane öncesi AMİ tanısı" adlı çalışmalarında akut iskemik tipte göğüs ağrısı olan hastalarda hastaneye getirilmeden önce alındıkları mobil yoğun bakım ünitelerinde, yatak başı cihazla troponin, miyoglobin, CK-MB

ve h-FABP (CardioDetect) parametrelerini analiz etmişlerdir. Çalışmaya alınan 108 hastanın 77'sinde (%71,2) ağrı başlangıç saati 3 saatin altında olup, 96 hastada (% 88,9) troponin değeri normal bulunmuş ve bunlardan 43 hastanın sonraki troponin ölçüm değerinde artış olduğu tespit edilmiştir. CardioDetect ile h-FABP ölçümünün troponin I, miyogloblin ve CK-MB'e göre belirgin ölçüde daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir (sırasıyla % 87,3, % 21,8, %64,2, % 41,5). Üç saatin altında ağrı başlangıcı olan hastalar için h-FABP'nin çok daha duyarlı olduğu tespit edilmiştir. Hastane öncesindeki testlerinde troponin I ve CK-MB'si normal olan ve ST segment elevasyonu olmayan 63 hastada sadece tek pozitif h-FABP değerine göre değerlendirme yapılmış olup duyarlılığı %83,3 ve özgüllüğü %93,3 bulunmuştur (127).

Çavuş U. ve ark.'ın yaptığı çalışmada AS'de AKS'nin erken tanısında h-FABP'nin miyogloblin ve CK-MB ile karşılaştırılması yapılmıştır. Bu çalışmaya alınan 67 hastanın UAP oranı %63, NSTEMİ oranı %10, STEMİ oranı ise %27 olarak bildirilmiş, hastalardan başvuru anında alınan kanlarda kardiyak belirteçler ve h-FABP çalışılmış olup, h-FABP'nin CK-MB'ye eşit ve miyoglobline göre daha üstün olduğu sonucuna varılmıştır (sırasıyla % 97,6, %96,7 %85,4). Aynı hastalardan 4. saatte alınan kanlardan aynı belirteçler çalışılmış ve aynı sonuç elde edilmiştir. H-FABP'nin AKS'nin erken tanısında ağrı başlangıcından 20 saate kadar güvenli olduğu ve yatak başı yapılabilmesi nedeni ile avantaj sağladığı sonucuna varılmıştır (128).

Pek çok çalışmada h-FABP'nin AKS'de erken dönemde kardiyak hasarı ortaya koymada kullanışlı bir belirteç olduğu ifade edilmektedir. H-FABP'nin hücreler arası boşluğa salınımı, ağır iskemiyle ilişkili miyokardiyal hücre membran permeabilitesinin artması sonucu olmaktadır. H-FABP'nin boyutlarının küçük olması nedeniyle, kardiyak iskemiye cevap olarak membran bütünlüğünün bozulması sonucu dolaşıma hızlı bir şekilde salınmakta ve h-FABP hasardan 2-3 saat sonra erkenden ölçülebilmektedir (116-117).

Pei-Yi Xie ve ark.'ın yakında yaptıkları çalışmada (göğüs ağrısı başlangıcı 16 saat ) çalışmaya alınan hastaların % 59,1'inde h-FABP pozitif çıkarken sadece %18,2 hastada troponin I pozitif çıkmıştır. Bu sonuçlara göre h-FABP'nin tanısız değerinin troponin I'ya göre oldukça yüksek olduğunu (sensitivitesinin % 81,8 ancak özgüllüğü mukayese edilebilir) bildirmişlerdir. H-FABP'nin kullanımının troponin gibi kardiyak özgüllüğü yüksek olan bir belirteç ile kombine edilerek kullanılmasını önermişlerdir (129).

Haltern G. ve ark.'ın AMİ tanısında h-FABP ile troponin T'nin kullanılabilirliğini karşılaştırdıkları çalışmada iskemik tipte göğüs ağrısı ile başvuran hastalarda semptomların başlamasından sonra ilk 4 saat içinde alınan kan örneklerinde h-FABP'in oldukça büyük duyarlılık gösterdiği ortaya konmuştur (% 86'ya karşı % 42). Troponin T ile h-FABP kombine edildiğinde ise duyarlılığın % 97 ve % 71'e kadar yükseldiği ancak büyük oranda yanlış sınıflandırma oranı olduğuna dikkati çekmişlerdir. H-FABP'in özgüllüğü oldukça düşüktür (%65, % 95 ). Sonuç olarak bu çalışmada, NSTEMİ'de h-FABP'in zayıf performans gösterdiği ancak h-FABP ile Troponin T'nin kombine edilerek çalışılması ile AMİ'nin tanısında negatif prediktif değerinin artacağını belirtmişlerdir (130).

Valle H. ve ark. h-FABP'in troponin T'ye göre teşhis performansını karşılaştırmışlar. Hastaları, her bir saatlik zaman aralıklarına göre gruplara ayırmışlar ve Troponin T ile h-FABP'in duyarlılıklarına bakmışlar. Göğüs ağrısı semptomları ortaya çıktıktan sonra ilk 1 saat içinde hastaneye gelen hastalarda H-FABP'in duyarlılığı %23, 1-2 saat arasındakilerde % 65 ve 2-3 saat arasındakilerde %69 olarak, buna karşılık troponin T'nin duyarlılığı sırası ile %4, %19 ve %23 olarak tespit etmişlerdir. Troponin T özgüllüğü %99, H-FABP'in ise % 87 olarak bulunmuş, ancak ikisi arasında anlamlı farklılık tespit edilmemiştir (131).

AKS'lerin teşhisinde h-FABP'in sensitivitesinin yüksek olduğunu öne süren yukarıdaki çalışmaların aksine biz AKS tanısını koymak için test sensitivitesini ve prediktif değerini düşük bulduk. Bu sonucun farklı nedenleri olabilir.

Birincisi vaka grubumuzu tamamen troponin I değerleri normal olan hastalar oluşturuyordu. Yapılan çalışmalarda başvuru anında troponini yüksek olan hastalarda h-FABP duyarlılığının da yüksek olduğu belirtilmektedir(127,128).

H-FABP sensitivitesini düşük bulmamızın ikinci nedeni ise vakalarımızın yaklaşık % 36'sının UAP ve %14'ünün NSTEMİ olmasından kaynaklanabilir. UAP'lı hastalarda iskemiye bağlı miyokardiyal lezyon sınırlıdır. Acil servise müracat eden AKS şüphesi olan hastalar üzerinde yapılan bir çalışmada UAP'lı hastaların yalnızca % 24'ünde h-FABP testi pozitif olarak tespit edilmiştir (131).

Başka bir çalışmada ise Nagahara ve ark. 13 UAP'lı hastanın yalnızca 4 tanesinde (%30) h-FABP testinin pozitif sonuç verdiğini tespit etmişlerdir (132).

H-FABP sensitivitesinin düşük olmasının diğer bir nedeni de NSTEMİ'li hasta grubumuzun major miyokardiyal nekroze sahip olmamasıdır. Bu hasta grubunun 1 aylık

mortalite oranının sıfır olması da miyokardiyal injurinin sınırlı olduğunu desteklemektedir. Daha önce de bahsedildiği gibi h-FABP miyokardiyal injurinin büyüklüğü ile paralellik göstermektedir. Minör miyokardiyal hasarlarda çok düşük miktarlarda h-FABP dolaşıma salınmakta ve hızlıca yıkılmakta olup bu durum testin sensitivitesini düşürebilmektedir. Bu durum özellikle geç başvuran hastalar için önemli olmaktadır.

Biz UAP'lı hastalar ve minör miyokardiyal injurisi olan NSTEMİ'li vakaların tanısında kardiodetect h-FABP ölçümlerinin yeterli duyarlılıkta olmadığını düşünüyoruz.

Bu çalışmada, aynı zamanda troponin I'sı negatif olan anjinalı hastalarda ölçülen İMA değerlerinin duyarlılığı ve özgüllüğü AKS tanısını koymak ya da bunu dışlamak için yeterli değildi.

Bar-Or ve ark. AMİ ve UAP gibi AKS'yi de içeren miyokard iskemisi olan hastalardaki İMA seviyesinin, göğüs ağrısı şikayeti ile gelip sonraki klinik gözlemler sonucu herhangi bir miyokard enfarktüsü, miyokard iskemisi, unstable angina kanıtı olmayan hastalara göre anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır (99).

Özdem ve ark. AS'de AKS ön tanısı ile değerlendirilen ve ölçülen ilk miyogloblin, troponin T ve CK-MB düzeyleri yüksek olmayan, ancak takip eden 6-24 saat içinde bu değerleri yükselen hastalardan ve sağlıklı erişkinlerden oluşan kontrol grubunun serum İMA değerlerini ölçtükleri çalışmalarında, AKS'li grubun serum İMA düzeylerinin sağlıklı kontrol grubunun serum İMA düzeylerinden anlamlı şekilde yüksek olduğunu bulmuşlardır (133).

Bizim çalışmamızda da iskemik grubun İMA seviyeleri kontrol grubuna göre daha yüksek tespit edildi. Ancak istatistiksel olarak farklılık bulunamadı ( $p>0,05$ )

Son zamanlarda yapılan PRİMA (presentation ischemia-modified albumin in the emergency department ) çalışmasında İMA'nın sıkca yanlış-pozitif sonuçlar verdiği ve özgüllüğünün düşük olduğu bulunmuştur (134). Bizim çalışmamızda da İMA AKS grubunda 41 hastada (%68,3) pozitif çıkarken, buna karşılık kontrol grubunda da 23 hastada (%58,9) yüksek çıkmıştır.

Bizim kontrol grubumuz tamamen sağlıklı bireylerden değil, nonkardiyak sebepli göğüs ağrılı hastalardan oluşmaktaydı. İMA'nın karaciğer yetmezliğinde, bazı neoplastik hastalıklarda, infeksiyonlarda da serumda yükselebildiği bildirilmektedir (99). Bizim hem hasta hem de kontrol grubunda dışlama kriterlerimiz arasında bu faktörler mevcut değildi. Bu

durum, çalışma ve kontrol gruplarının İMA değerleri arasındaki farklılığın anlamlı olmamasını açıklayabilir.

Charpentier S. Ve ark.'ın NSTEMİ AKS'nin erken tanısı için İMA ve h-FABP'ı değerlendirdikleri çalışmada ağrı başlangıç saatinden sonraki 1 saat içinde değerlendirme yapılmış olup, çalışmada İMA prediktif değilken, h-FABP (spesifite %96,8 ve sensitivite %13,5) prognostik faktör olarak değerlendirilmiştir. Bu nedenle ST segment elevasyonsuz AKS'de h-FABP ve İMA'nın AKS'nin erken tanısında geleneksel kullanılan prediktif faktöre ek bir katkı sağlamadığı savunulmaktadır (135). Çalışmamızdaki h-FABP sonuçları Charpentier ve ark.'ın yaptığı ile benzerdir (H-FABP duyarlılığı % 22,3 özgüllüğü: %89,3).

Bizim çalışmamızda İMA ve h-FABP tek başına %67,2 ve %22,3 duyarlılığa sahipken, ikisinin kombine kullanılmasında duyarlılık % 76,5'e kadar yükselmektedir.

Sinha ve ark. ilk göğüs ağrısı atağından sonraki ilk üç saat içinde acil servise gelen hastalarda İMA, troponin T ve EKG ölçümleri yapılmış ve hastaların son teşhisi ile karşılaştırılmıştır. STEMI, NSTEMİ ve UAP'ı içeren AKS'li hastaların teşhisinde EKG'nin yalnız başına % 45, troponin T'nin yalnız başına % 20, EKG ve troponin T ikilisinin % 53 sensitivitesi bulunurken, İMA yalnız başına % 82, İMA ve troponin T % 90, İMA ve EKG %92, İMA, EKG ve troponin T kombinasyonunun sensitivitesi ise % 95 bulunmuştur. Sonuç olarak göğüs ağrısı şikâyeti ile acil servislere gelen hastaların geleneksel teşhis yöntemleri olan EKG ve troponin T AKS'li hastaların ancak % 53'ünü saptayabilirken, bu değerlere İMA eklenirse hassasiyetin % 90-95'lere çıkabileceği bildirilmiştir (101).

Bizim çalışmamızda H-FABP + İMA + EKG kombine kullanımının duyarlılığını %91,3 olarak saptadık.

## 6. SONUÇ

AKS şüphesi ile acil servise kabul edilen, geliş troponin I değerleri normal olan hastaların başvuru anındaki İMA ve h-FABP ölçümlerinin kombine olarak değerlendirilmesinin duyarlılığı % 76,5 olarak tespit edilmiş olup, AKS'nin tanısında yeterli olmadığı görülmüştür.

Yine İMA ve h-FABP'in kombine değerlendirilmesinin özgüllük oranı düşük olduğundan AKS olmayan hastaların dışlanmasında da yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

H-FABP ve İMA kombinasyonuna EKG'nin de eklenmesinin yeterli olabileceği düşünülse de (duyarlılık %91,3) bu sonuç çok merkezli, iyi standardize edilmiş ve çok sayıda vaka çalışmaları ile desteklenmelidir.

Çalışmamızı kısıtlayan faktörler:

Troponin I düzeyi yüksek olan hastaları çalışma dışı bıraktığımız için h-FABP ve İMA'nın duyarlılığı diğer çalışmalara göre düşük tespit edilmiştir.

Çalışmamızda İMA için eşik değerlerimiz çalışmadaki popülasyona bağlı olarak ROC eğrisinden belirlenmiştir. ROC eğrilerinden elde edilen eşik değerleri çalışma popülasyonuna bağlıdır ve küçük çalışmalar için optimal prognostik eşik değerlerini sağlamayabilir. Bu nedenle, İMA'nın bu çalışmada kullanılan eşik değeri, sonraki daha geniş vaka grupları ile yapılacak olan çalışmalarla desteklenmelidir.



## 7. ÖZET

### Amaç

İskemi modifiye albumin (İMA) son yıllarda akut koroner sendrom (AKS) tanısında kullanılmaya başlanan yeni bir belirteçtir. Daha önceki yapılan çalışmalarda İMA'nın acil servislerde AKS tanısında kullanılabilceği gösterilmiştir. H-FABP kalp kası hücre sitoplazmasında bol miktarda bulunur. H-FABP'ın dolaşımında erken dönemde yükselmesi ve hızlı böbrek atılımı nedeni ile AMİ olan hastaların erken dönemde tanınması ve dışlanmasında pratik ve kullanılabilir olduğu gösterilmiştir. Ancak Troponin I normal olan hastalarda yapılan çalışmalar sınırlıdır. Amacımız, göğüs ağrısı ile acil servise başvuran troponin I normal olan hastalarda AKS tanısında H-FABP ve İMA'nın kombine edilerek tanısai değerini prospektif olarak analiz etmektir.

### Materyal ve Metod:

Semptomların başlamasından itibaren 12 saat içinde iskemik tipte göğüs ağrısı ya da benzeri semptomlarla gelen 18 yaş üzeri 109 hasta çalışmaya alındı. Hastaların geliş anında EKG'leri çekildi. Troponin I, İMA ve Yatak başı kantitatif h-FABP değerleri ölçüldü. Troponin I değeri yüksek olan, renal fonksiyon bozukluğu olan hastalar çalışmadan çıkarıldı. AKS grubu ve akut koroner sendrom dışı göğüs ağrısı grubu olmak üzere iki gruba ayrıldı.

### Bulgular:

AKS grubunda kontrol grubuna göre anlamlı derecede h-FABP yüksekliği tespit edildi ( $p<0,04$ ) İMA değerleri de kontrol grubuna göre AKS grubunda yüksekti. Ancak istatistiksel olarak anlamlı farklılık tespit edilmedi. Troponin I normal olan olgularda geliş h-FABP değerinin duyarlılığı %22,3 özgüllüğü %89,7, pozitif prediktif değeri %79,9 ve negatif prediktif değeri %40,2 olarak bulundu. İMA değerinin duyarlılığı %67,2, özgüllüğü %41,0, pozitif prediktif değeri %64,0 ve negatif prediktif değeri %44,4 bulundu. H-FABP ve İMA değerinin kombine kullanımının duyarlılığı %76,5 özgüllüğü %35,8, pozitif prediktif değeri %66,2 ve negatif prediktif değeri %48,2 bulundu. H-FABP ve İMA değerlerine EKG kombine edilmesi sonucu ortak duyarlılık %91,3, özgüllük %35,9 pozitif prediktif değeri %66,2, negatif prediktif değeri %70 olarak tespit edildi.

### Sonuç:

Bu çalışmada troponin I değerleri normal olan olgularda h-FABP ve İMA'nın AKS tanısında erken prediktif bir faktör olup olmadığı değerlendirilmiştir. Fakat ayrı ayrı değerlendirildiğinde duyarlılıkları ve özgüllükleri yeterli derecede yüksek bulunmamıştır. H-FABP ve İMA'nın kombine kullanımında da yeterli duyarlılık ve özgüllük tespit

edilemediğinden, erken tanıda bir belirteç olarak kullanılmalarının yeterli olmadığını düşünmekteyiz.

**Anahtar Kelimeler:** Akut koroner sendrom, H-FABP, İskemi modifiye albumin

## **8. ABSTRACT**

### **Background and Aims**

İma is a new marker in diagnosis of ACS in recent years. The usage of İMA for diagnosis of ACS in the ED was shown in many studies in the previous years. H-FABP is found in myocardial muscle cell cytoplasm mostly. Because of early evaluation in the plasma and rapid elimination from kidneys H-FABP is a practical marker in early diagnosis of ACS. But studies are limited trop. I level normal patients. Our aim is to analyse diagnostic value of H-FABP and İMA in combination, in early diagnosis of ACS.

### **Materials and Methods**

In a prospective 12 month study, 109 patients admitted to the ED with chest pain and suspected ACS were enrolled. On presentation blood samples were obtained for the measurement of biomarkers H-FABP (immunodetection with CardioDetect) and İMA and other cardiac markers as CK-MB and troponin. Patients with higher Troponin levels were excluded. All patients' ECG results were recorded. We use rapid, qualitative "point of care" type test, revealing H-FABP in blood. The patients were divided in two groups as ACS and (NCİP) non cardiac ischemic pain.

### **Results**

H-FABP levels significantly were higher in ACS than the control group. ( $p < 0,05$ ) İMA levels were also higher in ACS group than the control group, but it wasn't statistically higher in patients with troponin I levels. Sensitivity of arrival H-FABP were %22,3 specificity % 89.7, PPV % 79.9 and NPV was %40.2. Sensitivity of İMA level was % 67.2, specificity % 41.0, PPV % 64 and NPV % 44,4. H-FABP and İMA combination sensitivity was % 76.5 and specificity % 35.8. PPV % 66.2, NPV was % 48.2, when the ECG results were added to combination of H-FABP and İMA sensitivity was % 91.2 and specificity was % 35.9 (PPV 66.2 % and NPV 70 %).

### **Conclusions**

In this study we evaluated İMA and H-FABP levels either on early diagnosis of ACS troponin negative patients. We suggest that usefulness of H-FABP and İMA in a combination with ECG is more sensitive and specific but not provide valuable information for ACS diagnosis.

## 9. KAYNAKLAR

1. American Heart Association: Heart Disease and Stroke Statistics—2006 Update: A Report From the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:e85-e151.
2. Onat A, Keleş İ, Çetinkaya A, ve ark. On yıllık TEKHARF çalışması verilerine göre Türk erişkinlerinde koroner kökenli ölüm ve olayların prevalansı yüksek. *Türk Kardiyol Arş*, 2001; 29:8-19.
3. Gök, H., Klinik Kardiyoloji. Nobel Tıp Kitapevleri Ltd. Şti. İstanbul. S: 200-214; 2002.
4. Berkalp B. and Oral D.: Ateroskleroz. İliçin G, Ünal S, Biberoglu K. *Temel İç Hastalıkları Cilt 1 (Güneş kitabevi)*: 449-460; 2003.
5. Ridker PM, Genest J, Libby P: Risk factors for atherosclerotic disease, In: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6<sup>th</sup> ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 1010-1039.
6. Onat A, Uysal Ö, Sansoy V. Ölümleri ve koroner kalp hastalığını öngörmede toplumumuzda ailenin ekonomik durumunun rolü. *Türk Kardiyol Dern Arş*, 2001; 29: 735-740.
7. Dörtlemes H.: Koroner arter hastalıkları etyoloji ve klinik. *Kardiyoloji günleri 4. Eğitim toplantısı, Der.*; 5-10; 1997.
8. Dörtlemes Ö.: Akut miyokard infarktüsü risk faktörleri, etyopatogenez, epidemiyoloji. *Kardiyoloji günleri 5. Eğitim toplantısı, Der. Sf.* 4-18; 1997.
9. Demircioğlu C., Yazıcıoğlu N.: Koroner kalp hastalıkları. Ed.: Öbek A. *İç Hastalıkları*: 3:282-288; 1990.
10. *İç Hastalıkları*. İliçin, Biberoglu, Süleymanlar, Ünal. Güneş Kitabevi, 2. baskı, 2003. Sayfa, 449-474.
11. *Hurt's The Heart*. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109.
12. 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. National Cholesterol Education Program National Heart, Lung, and Blood Institute. National Institutes of Health, NIH Publication No.025215 September 2002.
13. Navab M, Berliner JA, Watson AD, et al. The Yin and Yang of oxidation in the development of the fatty streak: A review based on the 1994 George Lyman Duff Memorial Lecture. *Arterioscler Thromb Vas Biol* 1996;16:831.

14. Grundy SM, Balady GJ, Criqui M, et al. When to start cholesterol lowering therapy in patients with coronary heart disease: A statements for healthcare professionals from the American Heart Association Task Force on Risk Reduction. *Circulation* 1997; 95: 1683.
15. Wood D., Backer G.D., Faergeman O. et al.: Prevention of coronary heart disease in clinical practice:Recommendations of the Second Joint Task Force of European and Other Societies on Coronary Prevention. *Eur Heart J.*; 19:1434-1503; 1998.
16. Gordon D.J., Probstfield J.L., Garrison R.J.: High density lipoprotein cholesterol and cardiovascular disease. Four prospective American studies. *Circulation*; 79:8-15; 1989.
17. US Department of Health and Human Services. The Health Consequences of Smoking: Cardiovascular Disease, A Report of the Surgeon General. Washington, DC: Office of Smoking and Health, US government Printing Office; 1983
18. He J, Vupputuri S, Allen K, et al. Passive smoking and risk of coronary heart disease: A meta- analysis of epidemiologic studies. *N Eng J Med* 1999; 340:920
19. Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA* 1996; 275:1571–1576.
20. Ross R.: Atherosclerosis: An inflammatory disease. *N. Eng. J. Med.*: 340:115-126; 1999.
21. Joint National Committee on Prevention, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Report). National Institutes of Health; National Heart, Lung and Blood Institute. *JAMA* 2003; 289: 2560-2572.
22. Grundy SM, Pasternak R, Greenland P, et al. Assessment of cardiovascular risk by use of multiple risk factor assessment equations: A statement for healthcare professionals from the AHA and ACC. *Circulation* 1999;100:1481– 1492.
23. Mosca L, Grundy SM, Judelson D, et al. Guide to preventive cardiology for women: AHA/ACC Scientific Statement Consensus Panel statement. *Circulation* 1999;99:2480–2484.
24. Hurt's The Heart. Valentin Fuster, R. Wayne Alexander, Robert O'Rourke. 10. Baskısının Türkçe çevirisi. And Danışmanlık Eğitim Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 1. Basım. 2002 Sayfa, 1065-1109.
25. Gordon DJ. Cholesterol lowering and total mortality. IN: Rifkind BM, ed. Lowering Cholesterol in High Risk Individuals and Populations. New York: Mareel Dekker; 1995:33.
26. Fox K, Garcia MA, Ardissino D, Buszman P, Camici PG, Crea F et al Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J.* 2006;27:1341-81

27. Gibbons RJ, Abrams J, Chatterjee K, Daley J, Deedwania PC, Douglas JS et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with chronic stable angina –summary article : a report of the American Collage of Cardiology/American Heart Association Task Force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41:159-68
28. Cox J,Naylor CD. The Canadian Cardiovascular Society grading scala for angina pectoris. *Ann Intern Med* 1992;117:673-683
29. Castaner A, Roig E, Serra A, et al. Risk stratification and prognosis of patient with recent onset angina. *Eur Heart J* 1990;11:868–875.
30. Fuster V, Badimon L, Badimon JJ, Chesebro JH. Coronary artery disease progression and acute coronary syndromes:psrt 1. *N Eng J Med* 1992;326:242-50.
31. Fuster V, Stein B, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro JH. Atherosclerotic plaque rupture and thrombosis:evolving concepts. *Circulation* 1990;82:Suppl II:1147-59.
32. Boersma E,Mercado N,Poldermans D,Gardien M,Vos J,Simoons ML. Acute myocardial infarction.*Lancet* 2003;361:847-58
33. Elliott M. Antman, Braunwald E ST-Elevation Myocardial Infarction: Pathology, Pathophysiology, and Clinical Features: In Braunwald, Zipes, Libby. 7th Edition *Heart Disease. A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia W.B. Saunders Co; 2005, pp. 1141–63
34. Rosamond W, Flegal K, Friday G, Furie K, Go A, Greenlund K et al. Heart disease and stroke statistics 2007 update: report from the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee *Circulation* 2007;115:e69–171
35. Onat A, Sarı İ, Tuncer M, Karabulut A, Yazıcı M, Türkmen S, Doğan Y, Keleş İ, Sansoy V: TEKHARF çalışması takibinde gözlemlenen toplam ve koroner mortalitenin analizi. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 611-7
36. Serruys PW, Arnold AE, Brower RW, et al. Effect of continued rt-PA administration on the residual stenosis after initially successful recanalization in acute myocardial infarction a quantitative coronary angiography study of a randomized trial. *Eur Heart J* 1987; 8:1172-81.
37. Willich SN, Linderer T, Wegscheider K, et al. Increased morning incidence of myocardial infarction in the ISAM Study: absence with prior beta-adrenergic blockade. ISAM Study Group. *Circulation*. 1989;80:853-8.
38. Enar R. Akut Miyokard İnfarktüsü: Kanıtlar ve Tedavisi, Akut Miyokard İnfarktüsü Trombokardiyoloji, İstanbul, Nobel Tıp Kitabevi, 2004: 629-785.
39. 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.

40. Moreno PR, Falk E, Palacios IF, et al. Macrophage infiltration in acute coronary syndromes. Implications for plaque rupture. *Circulation*. 1994 Aug;90(2):775-8.
41. Fuster V, Badimon L, Cohen M, Ambrose JA, Badimon JJ, Chesebro J. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988;77: 1213-20
42. Fuster V, Lewis A.: Conner Memorial Lecture; Mechanisms Leading to Myocardial Infarction: Insights from Studies of Vascular Biology. *Circulation* 1994; 90; 2126-46
43. Sansoy V, Öngen Z. Akut Koroner Sendromların teşhis ve tedavisindeki son gelişmeler. Akut Koroner Sendromlar Sempozyumu Bülteni 2 Haziran 2001 Ankara; 1-5
44. Reimer KA, Jennings RB. The “wavefront phenomenon” of myocardial ischemic cell death. II. Transmural progression of necrosis within the framework of ischemic bed size (myocardium at risk) and collateral flow. *Lab Invest* 1979;40:633.
45. Libby P. The Vascular Biology of Atherosclerosis, in: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6th ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 995-1009.
46. Falk E, Fernandez-Ortiz A. Role of thrombosis in atherosclerosis and its complications. *Am J Cardiol*. 1995 ;75:3B-11B.
47. Falk E. Morphologic features of unstable atherothrombotic plaques underlying acute coronary syndromes. *Am J Cardiol*. 1989;63:114E-120E.
48. Kono T, Morita H, Nishina T, et al. Circadian variations of onset of acute myocardial infarction and efficacy of thrombolytic therapy. *J Am Coll Cardiol*. 1996 ;27:774-8.
49. Antman E, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction, in: Braunwald E (ed). *Heart Disease A Textbook of Cardiovascular Medicine*. 6<sup>th</sup> ed, Philadelphia: W.B. Saunders Company, 2001: 1114-1231.
50. ACC/AHA Practice Guidelines *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970-1062.
51. Brooks N, Hackett D, Dargie H et al. Guideline for the management of patients with ACS without persistent ECG ST segment elevation. *Heart* 2001; 85: p:133-42
52. TIMI IIIB Investigators. Effects of tissue plasminogen activator and a comparison of early invasive and conservative strategies in unstable angina and non-Q-wave myocardial infarction. Results of the TIMI IIIB trial thrombolysis in myocardial ischemia. *Circulation* 1994;89:1545-56
53. Hawkins RI. Smoking, platelets and thrombosis. *Nature* 1972;236:450-452.
54. Sernerri GG, Abbate R, Gori AM, Attanasio M, Martini F, Giusti B. Transient intermittent lymphocyte activation is responsible for the instability of angina. *Circulation* 1992;86:790-797.

55. Braunwald E., Jones R.H., Marks D.B.: Diagnosis and managing unstable angina. *Circulation* 1994; 90:613-622.
56. Gök H. Klinik Kardiyoloji.1. baskı Nobel Kitabevi LTD ŞTİ;1996:ss 97- 171.
57. Hamm CW. The prognostic value of serum Troponin T in unstable angina *NEJM* 1992;327:146.
58. Theroux P. Aspirin, heparin or both to treat acute unstable angina. *NEJM* 1988;319:1105.
59. Cannon CP, Braunwald E: Unstable angina. In Braunwald Heart Disease 6 th ed. Philadelphia W. B. Saunders Company 2001:1232-71
60. Schwartz RS, Kullo IJ, Edwards WD. Pathogenesis of atherosclerosis. In: Murphy JG (eds), *Mayo Clinic Cardiology Review* (2nd ed). Lippincott Williams&Wilkins press, Philadelphia 2000, pp. 113–132.
61. Haim M, Gottlieb S, Boyko V et al.: Prognosis of patients with a first non-Q wave myocardial infarction before and in the reperfüsyon era. *SPRİNT and theIsraeli Trombolytic Survey Groups. Secondary Prevention Reinfarction Israeli Nifedipin Trial. Am Heart J* 1998;136:245-51
62. Maseri A, Crea F, Kaski JC, et al. Mechanisms and significance of cardiac ischemic pain. *Prog Cardiovas Dis* 1992; 35:1
63. Gök H: Klinik Kardiyoloji; İstanbul; Nobel Tıp Kitabevleri,2002:273-321
64. Pedoe-Tunstall H, Kuulasma K, Amouyel P, et al. MONİCA Project. *Circulation* 1994;90:583-612.
65. The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee. Myocardial infarction redefined: a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000; 21: 1502–13.
66. Ferguson JL, Beckett GJ, Stoddart M, Walker SW, Fox KA. Myocardial infarction redefined: the new ACC/ESC definition, based on cardiac troponin, increases the apparent incidence of infarction. *Heart* 2002;88:343–347.
67. Collinson PO, Rao AC, Canepa-Anson R, Joseph S. Impact of European Society of Cardiology/American College of Cardiology guidelines on diagnostic classification of patients with suspected acute coronary syndromes. *Ann Clin Biochem* 2003;40:156–160.
68. Meier MA, Al-Badr WH, Cooper JV et al. The new definition of myocardial infarction: diagnostic and prognostic implications in patients with acute coronary syndromes. *Arch Intern Med* 2002;162:1585–1589.



69. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with unstable angina and non—STsegment elevation myocardial infarction. A report of the American Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2000;36:970–1062.
70. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–1513.
71. Myocardial infarction redefined—a consensus document of The Joint European Society of Cardiology/American College of Cardiology Committee for the redefinition of myocardial infarction. *Eur Heart J* 2000;21:1502–1513.
72. WHO Monica Project. MONICA Manual. Geneva: WHO, Cardiovascular Diseases Unit, 1990.
73. Gregoratos G. Clinical manifestations of acute myocardial infarction in older patients. *Am J Geriatr Cardiol*. 2001 Nov-Dec;10(6):345-7.
74. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes RJ, National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice; recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999;45:1104 -21.
75. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes. *Circulation* 1998; 97:1195-1206
76. Sgarbossa EB et al. *New Engl J Med* 1996;334:481–7
77. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991;83:1107-9
78. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds. *Heart Disease. ed:A textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001:1131-5.
79. Ordway G.A. and Garry D.J.: Myoglobin: an essential hemoprotein in striated muscle. *Journal of Experimental Biology* 2004; 207, 3441-3446
80. Kontos M.C., Anderson F.P., Schmidt K.A., Ornato J.P., Tatum J.L. and Jesse R.L.: Early diagnosis of acute myocardial infarction in patients without ST-segment elevation. *Am. J. Cardiol.*: 1999; 83: 155-158
81. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999;99:1671-7.
82. Adams JE 3rd, Abendschein DR, Jaffe AS. Biochemical markers of myocardial injury MB creatine kinase the choice for the 1990s *Circulation* 1993; 88:750-63

83. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. Acute Coronary Syndromes. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001:329-72
84. Newby LK, Gibler B, Chriztenson RH, Serum markers for diagnosis and risk stratification in Acute Coronary Syndromes, ed; Cannon CP, Humana Press, NJ, 1999:147 -71.)
85. Vatner SF, Baig H, Manders WT, Maroko PR, Effects of coronary artery reperfusion on myocardial infarct size calculated from creatine kinase. J Clin Invest 1978;61:1048-56.
86. Roberts R, Ambos HD, Sobel BE. Estimation of infarct size with MB rather than total CK. Int J Cardiol 1983 ; 2: 479-92.
87. Unstable Angina and Non-ST-Elevation Myocardial \_nfarction: ACC/AHA 2002 Guideline Update for Management of Patient With JACC 2002;40:366-74.
88. Galvani M, Ferrini D, Ottani F, Eisenberg PR. Early risk stratification of unstable angina/non-Q myocardial infarction: biochemical markers of coronary thrombosis. Int J Cardiol. 1999;68:S55-61.
89. Jaffe AS, RavkildeJ, Roberts R, et al:It's time for a change to a troponin standard. Circulation 2000;102:1216-20.
90. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KAA, et al: Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation: Recommendations of the Task Force of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2000;21:1406-1432.
91. Storrow AB, Gibler BW. Chest pain centers: Diagnosis of acute coronary syndromes. Ann Emerg Med 2000;35:449-61.
92. Ohman EM, Armstrong PW, Christenson RH, et al. Cardiac troponin T for risk stratification in acute myocardial ischemia. N Eng J Med 1996;335:1333-41.
93. Robert K. Plasma proteins. In: John Dolan (eds), Harper' s Biochemistry. Middle East Edition, California 1993. pp 665–687.
94. Galisteo ML, Mateo PL, Sanchez-Ruiz JM. Kinetic study on the irreversible thermal denaturation of yeast phosphoglycerate kinase. Biochemistry. 1991;30:2061–2066.
95. Roy D, Quiles J, Gaze DC, et al. Role of reactive oxygen species on the formation of the novel diagnostic marker ischemia modified albumin. Heart 2006;92:113–114.
96. Bhagavan NV, Lai EM, Rios PA, et al. Evaluation of human serum albumin cobalt binding assay for the assessment of myocardial ischemia and myocardial infarction. Clin Chem. 2003;49:581–585.

97. Pollack CV, Jr, Peacock WF, IV, Summers RW, et al. Ischemia-modified albumin (IMA) is useful in risk stratification of emergency department chest pain patients. *Acad Emerg Med.* 2003;10:555–556.
98. Sharma R, David Gaze, et al. Ischemia modified albumin and troponin predicts in haemodialysis patients. *Am J Kidney Dis.* 2006;47:493–502.
99. Bar-Or D, Lau E, Winkler JV. A novel assay for cobalt-albumin binding and its potential as a marker for myocardial ischemia—a preliminary report. *J Emerg Med* 2000;19:311–315
100. Bar-Or D, Winkler JV, Vanbenthuysen K, et al. Reduced albumin-cobalt binding with transient myocardial ischemia after elective percutaneous transluminal coronary angioplasty: A preliminary comparison to creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I. *Am Heart J.* 2001;141:985–991.
101. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of “ischemia-modified albumin”, a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004;21:29–34.
102. Wu AHB. The ischemia-modified albumin biomarker for myocardial ischemia. *Medical Laboratory Observer.* 2003;12:36–40.
103. Glatz JF, van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins: Their function and physiological significance. *Prog Lipid Res* 1996;35:243–282.
104. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta.* 2005; 352: 15–35.
105. Sambandam N, Lopaschuk GD. AMP-activated protein kinase (AMPK) control of fatty acid and glucose metabolism in the ischemic heart. *Prog Lipid Res* 2003;42:238– 56.
106. Glatz JF, van Breda E, Keizer HA, de Jong YF, Lakey JR, Rajotte RV, et al. Rat heart fatty acid-binding protein content is increased in experimental diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;199:639– 46.
107. Shearer J, Fueger PT, Rottman JN, Bracy DP, Binas B, Wasserman DH. Heart-type fatty acid-binding protein reciprocally regulates glucose and fatty acid utilization during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2005;288:E292–7
108. Storch J, Thumser AE. The fatty acid transport function of fatty acid-binding proteins. *Biochim Biophys Acta* 2000;1486:28–44.
109. Zschesche W, Kleine AH, Spitzer E, Veerkamp JH, Glatz JF. Histochemical localization of heart-type fatty acid-binding protein in human and murine tissues. *Histochem Cell Biol* 1995;103:147– 56.

110. Maatman RG, van de Westerlo EM, van Kuppevelt TH, Veerkamp JH. Molecular identification of the liver- and the heart-type fatty acid-binding proteins in human and rat kidney. Use of the reverse transcriptase polymerase chain reaction. *Biochem J* 1992;288:285–90.
111. Pelsers MM, Hanhoff T, van der Voort D, Arts B, Peters M, Ponds R. et al. Tissue specific types of fatty acid-binding proteins, B- and H-FABP, as novel markers for detection of brain injury. *Clin Chem* 2004;50:1568–75.
112. Pelsers MM, Chapelle JP, Knapen M, Vermeer C, Muijtjens AM, Hermens WT. et al. Influence of age and sex and day-to-day and within-day biological variation on plasma concentrations of fatty acid-binding protein and myoglobin in healthy subjects. *Clin Chem* 1999;45:441–3.
113. Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, Cheng WS, Hempel A, Renneberg R. A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid-binding protein. *Z Kardiol.* 2004;93: 388-97.
114. Ishii J, Wang JH, Naruse H, et al. Serum concentrations of myoglobin vs. human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1997; 43(8 Pt 1): 1372-8.
115. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, Veerkamp J, van der Vusse GJ, Reneman RS. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta* 1988;961:148–52.
116. Tanaka T, Hirota Y, Sohmiya K, Nishimura S, Kawamura K. Serum and urinary human heart fatty acid-binding protein in acute myocardial infarction. *Clin Biochem* 1991;24:195–201.
117. Kleine AH, Glatz JF, van Nieuwenhoven FA, van der Vusse GJ. Release of heart fatty acid-binding protein into plasma after acute myocardial infarction in man. *Mol Cell Biochem* 1992;116:155–62.
118. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, Tsuchihashi K, Shimamoto K. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003;99:96–104.
119. Ruzgar O, Bilge AK, Bugra Z, Umman S, Yilmaz E, Ozben B et al. The use of human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic biochemical marker of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome, and its comparison with troponin-T and creatine kinase-myocardial band. *Heart Vessels.* 2006;21:309-14

120. Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, Kawamura K, Asayama K, Kimura H, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine kinase isoenzyme MB. *Clin Chem Lab Med* 2000;38:231–8.
121. Ghani F, Wu AH, Graff L, Petry C, Armstrong G, Prigent F et al. Role of heart-type fatty acid-binding protein in early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem* 2000;46:718–9.
122. Ishii J, Ozaki Y, Lu J, Kitagawa F, Kuno T, Nakano T et al. Prognostic value of serum concentration of heart-type fatty acid-binding protein relative to cardiac troponin T on admission in the early hours of acute coronary syndrome. *Clin Chem*. 2005;51:1397-404
123. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, Murphy SA, Buros JL, Cannon CP et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation*. 2006;114:550-7.
124. Kragten JA, Van Nieuwenhoven FA, Van Dieijen-Visser MP, et al. Distribution of myoglobin and fatty acid-binding protein in human cardiac autopsies. *Clin Chem* 1996;42:337-8.
125. Yoshimoto K, Tanaka T, Somiya K, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein as an indicator of acute myocardial infarction. *Heart Vessels* 1995;10:304-9.
126. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Standardization of ischaemia-modified albumin testing: adjustment for serum albumin. *Clin Chem Lab Med* 2007;45:261–2.
127. Ecollan P, Collet JP, Boon G, Tanguy ML, Fievet ML, Haas R, Bertho N, Siami S, Hubert JC, Coriat P, Montalescot G: Pre-hospital detection of acute myocardial infarction with ultra-rapid human fatty acid-binding protein (H-FABP) immunoassay. *Int J Cardiol* 2007 , 119:349-354
128. Cavus U, Coskun F, Yavuz B, Ciftci O et al. Heart-type, fatty-acid binding protein can be a diagnostic marker in acute coronary syndromes. *J Natl Med Assoc* 2006; 98(7):1067-1070
129. Xie, Pei-Yi , Li, Ya-Ping , Chan, Cangel Pui-Yee , Cheung, Kwan-Yee , Cautherley, George W. H. And Renneberg, Reinhard(2010) 'A one-step immunotest for rapid detection of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes', *Journal of Immunoassay and Immunochemistry*, 31: 1, 24 — 32

130. Haltern G. MD,\* et al. Comparison of Usefulness of Heart-Type Fatty Acid Binding Protein Versus Cardiac Troponin T for Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *American Journal of Cardiology* Volume 105, Issue 1, Pages 1-9 (1 January 2010)
131. Valle HA, Riesgo LG, Bel MS, Gonzalo FE, Sanchez MS, Oliva LI. Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur J Emerg Med* 2008;15(3):140-144.
132. Nagahara D, Nakata T, Hashimoto A, et al. Early positive biomarker in relation to myocardial necrosis and impaired fatty acid metabolism in patients presenting with acute chest pain at an emergency room. *Circ J* 2006;70:419-25
133. Özdem S, Çete Y, Dönmez L, Başarıcı İ, Baktır A, Akbaş H, Gültekin M. Sağlıklı yetişkinlerde ve akut koroner sendromlu hastalarda serum iskemi modifiye albumin (İMA) düzeyleri. *Türkiye Acil Tıp Derg* 2005;5(4):169-174
134. Keating L, Bengler JR, Beetham R, Bateman S, Veysey S, Kendall J, et al. The PRIMA study: presentation ischemia-modified albumin in the emergency department. *Emerg Med J* 2006; 23: 764-8.
135. Sandrine Charpentier MD et al. Clinical Assessment of Ischemia-modified Albumin and Heart Fatty Acid-binding Protein in the Early Diagnosis of Non-ST-elevation Acute Coronary Syndrome in the Emergency Department. *Academic Emergency Medicine* Volume 17, Issue 1, pages 27–35, January 2010.

## **10. TEŞEKKÜR**

İhtisas sürem boyunca destek, deneyim ve değerli katkılarını esirgemeyen Acil Tıp Anabilim Dalı Başkanı sayın Doç. Dr. Başar Cander'e, tez danışmanım Doç. Dr. Ahmet Ak'a ve hocalarım Doç. Dr. Mehmet Gül'e, Doç. Dr. Sadık Girişgin'e, Doç. Dr. Ayşegül Bayır'a, Yrd. Doç. Dr. Sedat Koçak'a, asistanlık döneminin sıkıntılarını beraberce atlattığımız tüm asistan arkadaşlarıma, bugünlere gelebilmemde büyük emeği olan aileme ve bana her konuda destek olan sevgili eşim Yeşim YAYLALI'ya teşekkürlerimi sunarım.