



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

**ULTRA-SENSİTİF TROPONİN I'NIN
ACİL SERVİSTE AKUT KORONER SENDROM
DÜŞÜNÜLEN HASTALARDA PROGNOZU
BELİRLEMEDEKİ DEĞERLİLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman Gürsoy ÜNAL

Antalya, 2017



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

**ULTRA-SENSİTİF TROPONİN I'NIN
ACİL SERVİSTE AKUT KORONER SENDROM
DÜŞÜNÜLEN HASTALARDA PROGNOZU
BELİRLEMEDEKİ DEĞERLİLİĞİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr. Osman Gürsoy ÜNAL

Tez Danışmanı: Doç. Dr. Aslıhan YÜRÜKTÜMEN ÜNAL

“Kaynak gösterilerek tezinden yararlanılabilir”

Antalya, 2017

TEŞEKKÜR

Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Acil Tıp Anabilim Dalındaki uzmanlık eğitimim boyunca her konuda bana yardımcı olan, acil tıbbın Türkiye’deki en önemli isimleri; Anabilim Dalı Başkanı Sayın Prof.Dr. Yıldırım ÇETE’ye, Sayın Prof.Dr. Oktay ERAY ve Sayın Prof.Dr. Cem OKTAY’a,

Asistanlık sürecimde hiçbir konuda yardımlarını esirgemeyen tez danışmanım Sayın Doç.Dr. Aslıhan YÜRÜKTÜMEN ÜNAL’a,

Eğitimim boyunca bilgi ve becerilerini benimle paylaşan, Anabilim Dalının diğer öğretim üyeleri Sayın Prof.Dr. Seçgin SÖYÜNCÜ, Sayın Prof.Dr. Mutlu KARTAL, Sayın Prof.Dr. Erkan GÖKSU, Sayın Doç.Dr. A. Fırat BEKTAŞ ve Sayın Doç.Dr. Özlem ERKEN YİĞİT’e,

Asistanlığım boyunca beraber çalıştığım asistanından hemşiresine, paramedik, personel ve sekreter, tüm çalışma arkadaşlarıma teşekkürü bir borç bilirim.

Canım eşim Manolya YILDIZ ÜNAL’a, bitanecik ablam Gülnihal ÜNAL’a ve aileme teşekkür ederim.

İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa</u>
Simgeler ve Kısaltmalar Dizini	v
Şekiller Dizini	vii
Tablolar Dizini	viii
1. GİRİŞ	1
2. GENEL BİLGİLER	3
2.1. Aterosklerozun Patofizyolojisi	4
2.2. Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması	9
2.2.1. Tipik akut göğüs ağrısı ve ST elevasyonu olan hastalar	10
2.2.2. Tipik akut göğüs ağrısı olan ST elevasyonu olmayan hastalar	10
2.2.3. Israrlı ST yüksekliği olmayan akut koroner sendromlar	10
2.3. Akut Koroner Sendromlara Yaklaşım	11
2.3.1. Klinik başvuru, hikaye ve fizik muayene	12
2.3.2. Elektrokardiyografi	13
2.3.3. Miyokardiyal hasar belirteçleri	14
2.3.4. Ekokardiyografi	15
2.3.5. Koroner anatomisinin görüntülenmesi	15
2.4. Akut Koroner Sendrom Tanı Yöntemleri ve Gereçler	16
2.5. Akut Koroner Sendromda Risk Değerlendirilmesi	18
2.6. Tanı ve Prognozda Biyokimyasal Testler	26
2.6.1. Myoglobin ve kreatin kinaz (CK)	27
2.6.2. Kardiyak troponinler	28
3. GEREÇ VE YÖNTEM	31
3.1. Çalışma Tasarımı	31
3.2. Örneklem Seçimi	31
3.3. Verilerin Toplanması	31
3.4. Ultra Sensitif Troponin Çalışılması	31
3.5. Sonuç Değişkeni	32
3.6. İstatistiksel Analiz	32

4. BULGULAR	33
5. TARTIŞMA	39
6. SONUÇLAR	42
7. ÖZET	43
8. ABSTRACT	45
9. KAYNAKLAR	47



SİMGELER VE KISALTMALAR DİZİNİ

ACC	American Collage of Cardiology
AHA	American Heart Association
AKS	Akut Koroner Sendrom
AMİ	Akut Miyokard İnfarktüsü
BT	Bilgisayarlı Tomografi
CCS	Canadian Cardiovascular Society
CK	Kreatin Kinaz
CK-BB	Kreatin Kinaz BB izoformu
CK-MB	Kreatin Kinaz MB izoformu
CRP	C-Reaktif Protein
cTn-C	Kardiyak Troponin C
cTn-I	Kardiyak Troponin I
cTn-T	Kardiyak Troponin T
CV	Değişkenlik / Değişim Katsayısı
EDTA	Etilen Diamin Tetra Asetik asit
EF	Ejeksiyon Fraksiyonu
ESC	European Society of Cardiology
FDA	USA Food and Drug Administration
hsTn	Yüksek Duyarlılıklı Kardiyak Troponin
hsTnT	Yüksek Duyarlılıklı Kardiyak Troponin T
IFCC	International Federation of Clinical Chemistry
KAH	Koroner Arter Hastalığı
KAG	Koroner Anjiyografi
KKY	Konjestif Kalp Yetmezliği
Mİ	Miyokard İnfarktüsü
NACB	National Academy Clinical Biochemistry
NSTEMI	Non-ST-Elevation Myocardial Infarction
PTCA	Perkütan Koroner Anjiyografi
ROC	Receiver Operating Characteristic

SAP	Stabil Anjina Pektoris
STEMI	ST-Elevation Myocardial Infarction
TAT	Turn Around Time
TÜİK	Türkiye İstatistik Kurumu
UAP	Anstabil Anjina Pektoris
WHO	Dünya Sağlık Örgütü



ŞEKİLLER DİZİNİ

<u>Sekil</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz	7
4.1. Hasta akış şeması	34
4.2. Başlangıç ultra sensitif troponin birinci ay mortaliteyi belirlemede ROC eğrisi	35
4.3. Başlangıç ultrasensitif troponin üçüncü ay mortaliteyi belirlemede ROC eğrisi	36
4.4. Başlangıç ultra sensitif troponin değeri 0.06 ng/ml altında olup, kontrol troponininde mutlak değişiklik olanların birinci ay mortaliteyi belirlemede ROC eğrisi	38
4.5. Başlangıç ultra sensitif troponin değeri 0.06 ng/ml altında olup, kontrol troponininde mutlak değişiklik olanların üçüncü ay mortaliteyi belirlemede ROC eğrisi	38

TABLOLAR DİZİNİ

<u>Tablo</u>	<u>Sayfa</u>
2.1. ACC/AHA kılavuzuna göre olasılık sınıflaması	18
2.2. (a). TIMI risk skorlaması (NSTEMI ve USAP hastalarında)	19
(b). TIMI risk skorunda istenmeyen olay ihtimaller	20
2.3. GRACE risk skoru	21
2.4. Braunwald risk sınıflaması	22
2.5. FRISC risk skoru	23
2.6. PURSUIT risk skoru	24
2.7. HEART risk skoru	25
2.8. Troponinin koroner arter hastalığı dışında yükseldiği durumlar	29
4.1. Başlangıç ultra sensitif troponin değerlerinin birinci ay mortaliteyi belirlemedeki değeri	36
4.2. Başlangıç ultra sensitif troponin değerlerinin üçüncü ay mortaliteyi belirlemedeki değeri	37

1. GİRİŞ

Koroner arter hastalığı (KAH), dünyanın önde gelen ölüm nedenidir. Yılda 17.3 milyondan fazla KAH nedenli ölüm meydana gelmesi, 2030'a kadar bu sayının 23.6 milyona çıkması beklenmektedir (1). Avrupa'da tıbbi nedenlerle acil hastane yatışlarının önemli bir bölümünü göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastalar oluşturmaktadır (2). Göğüs ağrısı, acil servis başvurularının en sık ikinci sebebidir. Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran hastaların ise, üçte biri akut koroner sendromdur (AKS) (3,4). Amerika Birleşik Devletleri'nde (ABD) yılda 1.5 milyondan fazla insanın akut miyokard infarktüsü (AMİ) geçirdiği belirlenmiştir. Geçtiğimiz 30 yıl içerisinde insidans ve mortalitesinde belirgin düşme olsa da; günümüzde halen ana ölüm sebeplerinden biridir. Bütün ölümlerin %25'inden sorumludur (5).

AKS'lar, aort diseksiyonu, pulmoner emboli, perikardit, özofagus rüptürü, pnomoni ve pnomotoraks göğüs ağrısının önemli nedenleri arasında sayılabilir (4). Doğru tanı koyulmadığı zaman mortalite ve morbidite riskinin yüksek olmasından dolayı, AKS'li hastalar acil servis hekimleri açısından önem arz etmektedir (4,6).

AKS'lar önemli bir hastalık grubu olduğu için erken tanınması ve tedavi edilmesi gerekir. Acile başvurularda anamnez, fizik muayene, elektrokardiyografi (EKG) gibi geleneksel yöntemler, bir kısım hastalarda tanıyı koymada yetersiz kalmaktadır. AMİ hastalarının %2-5'inin acil servisten yanlış tanılarla taburcu edildiğini yapılan çalışmalar göstermektedir (3,4).

AKS, aterosklerotik plak yapısının koroner damarlardaki bütünlüğünün bozulması sonucu ortaya çıkar (7). Koroner kan akımı plak üzerinde oluşan pıhtı nedeniyle bozulur. Pıhtıya ek olarak değişik derecelerde koroner spazm da tabloya eklenebilir (8). Bu değişiklikler sonucunda klinikte kararsız angina pectoris (Unstabil Angina Pectoris, USAP), ST elevasyonsuz akut miyokard infarktüsü (NSTEMI) veya ST elevasyonlu akut miyokard infarktüsü (STEMI) tablosu ortaya çıkabilir (9).

Belirgin semptomları ve EKG değişiklikleri olmayan hastalarda biyokimyasal belirteçler tanı koymada yararlıdır. İlk olarak 1979 yılında kreatin

kinaz (CK) kullanılmış, ilerleyen dönemlerde CK-MB daha üstün bulunmuştur. Son yıllarda yapılan çalışmalarda kardiyak troponinlerin (cTn) daha güvenilir olduğu gösterilmiştir (10,11). Bu başlık altında, çalışılan belirteçler, Troponin T (cTnT) ve Troponin I'dır (cTnI). AKS'de, artmış cTn düzeyleri hem prognoz, hem de tedavinin yönlendirilmesi açısından önem taşımaktadırlar (12). Uluslararası algoritmalarda da AKS tanı ve tedavisinde cTn'ler standart belirteç olarak kabul edilmektedirler (13,14).

Troponin T (cTnT) göğüs ağrısının başlangıcından itibaren üç saat içinde yükselmeye başlar, salınım süresi 10-14 gündür (15). Yüksek duyarlılıklı Troponin T (hsTnT) ise semptom başlangıcından itibaren 3 saat içinde yükselmektedir (16). Yeni jenerasyon yüksek ve ultra duyarlılıklı cTn'lerin (hsTn) çalışılmaya başlanması ile birlikte 10-100 kat daha düşük düzeydeki yükselmeleri belirleyerek, tanıyı daha erken ve doğru biçimde koymak amaçlanmaktadır. Body R ve ark. bu hsTnT ile yaptıkları çalışmalarda, testin AMİ tanısını dışlamada değerliliğini %100 olarak bulmuşlardır (17).

Acil serviste yüksek duyarlılıklı cTnT ile ilgili çok sayıda çalışma yapılmasına rağmen, cTnI daha az çalışılmıştır. Ayrıca cTn ölçümlerinin tanısal değerliliklerinin ticari kitler arasında farklılıklar gösteriyor olması, bu çalışmayı daha da önemli kılıyor olup, nedeni de hastanemizde hali hazırda kullanılmakta olan ultrasensitif cTnI (Siemens, Advia Centaur) kitinin acil serviste tanısal değerliliği ile ilgili kanıt olmamasıdır.

Bu çalışmanın amacı ultra-sensitif troponin I'nın acil serviste olası akut koroner sendrom düşünülen hastaların bir aylık prognozunu belirlemedeki değerliliğini saptamaktır.

2. GENEL BİLGİLER

Koroner arter hastalığı dünyada olduğu gibi ülkemizde de en önde gelen ölüm sebebidir. Avrupa'da 75 yaş altı ölümlerin kadınlarda %45, erkeklerde %38'inden kardiyovasküler hastalıklar sorumludur (18). Türkiye İstatistik Kurumu (TÜİK)'nin 2015 yılı ICD 10 ana tanı kodlarına göre yaptığı araştırmada dolaşım sistemi hastalıkları %40,3'ünü oluşturarak ilk sırada yer aldı. İkinci sırada iyi ve kötü huylu tümörlerden ölümler %20, üçüncü sırada yer alan solunum sistemi hastalıkları ise %11,1 olarak hesaplandı. Dolaşım sistemi hastalıkları nedeniyle gerçekleşen ölümlerin %40,5'i iskemik kalp hastalığından, %24,3'ü ise serebro-vasküler hastalıktan kaynaklandı (19).

Dünya Sağlık Örgütü'nün (DSÖ) verilerine göre iskemik kalp hastalıkları, her iki cinsiyette de tüm ölüm sebepleri arasında halen ilk sırada yer almaktadır (4,20). KAH, ABD'deki kadın ve erkeklerin her ikisinde de tek başına en büyük mortalite ve sakatlık nedenidir (3,21). ABD'deki ölümlerin %20-25'inden KAH sorumludur. ABD'de her yıl 500.000 insan AKS sebebiyle hayatını kaybetmekte, 1,7 milyon insan AKS tanısı ile hastaneye yatırılmaktadır (3). Bu hastaların %30'unu STEMI, %70'ini de USAP ve NSTEMI oluşturmaktadır. ABD'de AMİ insidansı yıllık 650.000 olarak tahmin edilmektedir ve 250.000 hasta hastaneye ulaşmadan hayatını kaybetmektedir (22).

Türk Erişkinlerinde Kalp Hastalığı ve Risk Faktörleri (TEKHARF) 2012 verilerinden yapılan hesaplama göre ülkemizde yılda yaklaşık 420.000 koroner olay meydana gelmekte, bunların 120.000'i KAH'ı bilinen hastalarda akut olayın tekrarı, 180.000'i yeni AKS, 120.000'i sessiz olay ve yeni kronik KAH şeklindedir. AKS'ye bağlı olarak gelişen yaklaşık 95.000 ölüm, yıllık %32 mortaliteye karşılık gelmektedir ki bu oran Avrupa oranlarından yüksektir (23). KAH prevalansı 1990 yılına kıyasla 50 yaş üstü grupta %80 oranında artmıştır (23). Dünya Sağlık Örgütü eldeki verilere göre KAH'a bağlı ölümlerin önümüzdeki 20 yılda kadınlarda %120 erkeklerde %137 artacağını öngörmektedir (24). Kronik bir hastalık olan KAH hem ciddi bir ekonomik yük, hem de yaşam kalitesine olan olumsuz etkileriyle sosyal bir sorun oluşturmaktadır. ABD

verilerine göre tüm yatarak tedavi giderlerinin dörtdte birini 71.2 milyar dolarla KAH oluşturmaktadır (25).

AKS'a ilişkin Türkiye genelinde oldukça sınırlı veri mevcuttur. Geçtiğimiz dönemde yapılan 52 merkezde 3358 MI hastasını kapsayan Türkiye Akut Miyokard İnfarktüsü Araştırması (TÜMAR) verilerine göre ülkemizde AMİ tanısıyla yılda toplam 220.000 yatış olmaktadır. Bunların 100.000'i STEMI'dür. Hastane içi mortalite tüm AMİ'leri için %14, STEMI için %11'dir (26,27).

Sonuç olarak, AKS'ların mortalite ve morbiditeleri hem kısa hem de uzun vadede yüksektir. Geçirilen AMİ sonrası ilk yıl içerisinde mortalite kadınlarda %23, erkeklerde %18 iken, 5 yıl sonra kadınlarda %43 erkeklerde %33'e yükselmektedir (28). Tedavi stratejilerinin kanıta dayalı bir şekilde uygulanabilirliğinin artırılması için altyapısal değişikliklerin yapılması, etkinlikleri kanıtlanmış yeni farmakolojik ve girişimsel tedavilere hem hasta hem de hekimlerin daha kolay bir şekilde ulaşabilmesinin sağlanması, kılavuzlara uyumun artırılması, birincil ve ikincil korunma önlemlerinin yaygınlaştırılması muhakkak bu oranlarda önemli düşüşler sağlayacaktır.

2.1. Aterosklerozun Patofizyolojisi

Tüm dünyada özellikle de endüstrileşmiş toplumlarda kardiyovasküler hastalıklar ve inme gibi ateroskleroz kaynaklı hastalıklar en önemli morbidite ve mortalite nedenidir. Ateroskleroz, atar damar sertleşmesi ve duvarlarının kalınlaşması sonucu gelişen, inmelerin ve kalp krizlerinin en önemli sebebidir. Aterosklerotik lezyon kronik inflamatuvar bir süreçtir. Bu sürece damar endoteli, monositler / makrofajlar, bazı büyüme faktörleri, sitokinler ve düz kas hücreleri katılır. Epidemiyoloji çalışmaları, pek çok genetik ve çevresel faktör arasında artmış serum kolesterol düzeylerinin, diğer bilinen risk faktörleri olmasa bile ateroskleroz gelişimine tek başına yeterli olduğunu göstermektedir (29).

Normal arter duvarında tunika intima, tunika medya ve tunika adventisya tabakaları mevcuttur. Tunika intima, lümene bakan yüzde tek sıra dizilmiş endotel hücreleri, bunları destekleyen subendotelyal matriks ve bazal membran intimasından oluşur. İntima tabakası elastik lifçiklerin membranda yoğunlaşması ile meydana gelen elastika interna ile medya tabakasından ayrılır. Tunika medya,

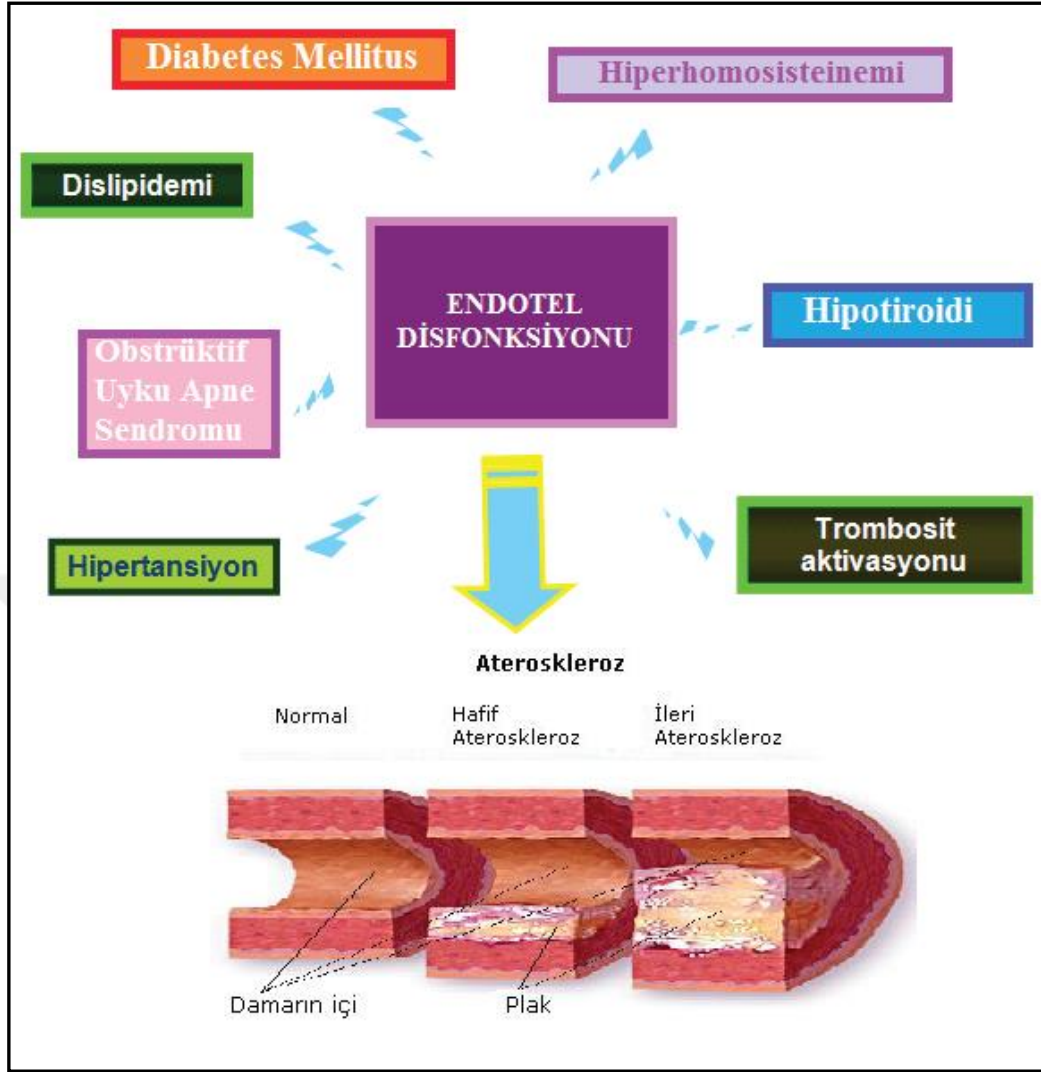
arter duvarının orta ve en kalın tabakasıdır. Kollajen elastik lifler ve glikozaminoglikanlardan oluşan matriks içinde yoğun olarak dizilmiş düz kas hücrelerinden oluşur. Damar duvarında bulunan düz kas hücrelerinin büyük bir çoğunluğu bu tabakada yer almaktadır. Damar düz kas hücrelerinin fibroblast benzeri hücrelere dönüşebilme yetisi mevcuttur. Damar tonusunu salgılanan bir kısım mediatörler sayesinde medya tabakası sağlar (30). Tunika adventisya, en dış tabakadır. Gevşek bağ dokusu yapısı ile bu tabaka kollajen liflerden vasovazorumlardan ve sinir uçlarından oluşur. Tunika intima ve tunika medya tabakasına göre daha seyrek hücre dağılımına sahiptir (31).

Endotel; mezoderm kaynaklı tek katlı yassı epitel dokuya sahip, damar sistemi içinde yer alan ve birçok fizyolojik ve patolojik olaylarda çok önemli düzenleyici rolü olan, kan ve damar duvarı (düz kaslar) arasına sınırlandırılmış olup vücudumuzun en büyük organıdır (32). Yüzeyindeki glikoproteinler ile glikozaminoglikanların negatif yük kazandığı endotel hücreler çok sayıda reseptör taşımaktadırlar. Bu reseptörler sayesinde hücrel ve hormonal moleküllerle etkileşim içerisindedirler. Koagülasyon aktivasyonunun inhibisyonu trombosit agregasyon inhibisyonu, fibrinolizis fonksiyonları ile pıhtılaşmayı önleyici bir yüzey oluştururlar. Doku ve dolaşım arasında madde alışverişi, lökosit ve trombosit adezyonunun regülasyonu ayrıca vasküler tonusun düzenlenmesi gibi görevleri vardır (33).

Endotel kaynaklı, Endotelin-1 (ET-1), angiotensin ve oksidanlar gibi gevşeme/kasılma faktörlerindeki dengesizlik ve/veya nitrik oksit (NO) üretimindeki bozulmayı ifade eder. NO aminoasit argininin NO sentetaz enzimi ile NO ve L-sitruiline dönüştürülmesi ile elde edilir. Endotel kaynaklı gevşetici faktörler arasında, vazodilatasyonun ve vasküler tonusun ayarlanmasında önemli rolü vardır. NO vasküler hasar, inflamasyon ve trombozise karşı koruyucu olmasının yanı sıra vazodilatör etkiye de sahiptir. NO lökositleri inhibe ederek endotele adezyonunu önler, vasküler düz kas hücrelerinin nonproliferatif konumda kalmasını sağlar ve trombosit agregasyonunu sınırlar (34). Hiperkolesterolemi, hipertansiyon ve diyabet gibi geleneksel kardiyovasküler risk faktörleri endotelin protektif fonksiyonunun bozulmasına neden olur (Şekil 2.1). Kandaki lökositler, hiperkolesterolemi nedeniyle normal koşullarda lökositlerin

sıkı adezyonuna dirençli olan endotel tabakasına bağlanır (35). Okside düşük dansiteli lipoprotein (oxLDL) endotel aktivasyonuna ve NO'nun hücre içi konsantrasyonunu azaltarak biyolojik karakterinin değişmesine neden olur. Bu endotelial değişiklikler neticesinde oluşan damar duvarındaki inflamasyon, aterosklerotik lezyonların bağlanma ve ilerlemesindeki ilk basamağı oluşturur (36).

Yıllardır patologlar tarafından yapılmış olan morfolojik incelemeler neticesinde üç tip aterosklerotik plak tarif edilmiştir. Bunlar yağlı çizgilenmeler, fibröz plaklar ve komplike plaklardır (37). Yağlı çizgilenmeler makrofajların çok sayıda lipid damlacık içeriği ile tunika intima da birikmesiyle oluşurlar (köpük hücreleri). Lipid damlacıkları ise kendine has temizleyici reseptör ailesi tarafından alınan okside olmuş veya toplanmış LDL'den meydana gelmiş kolesterol esterlerinden oluşur. Yağlı çizgilenmeler kan akışını etkilemezler (38). Fibröz plaklardaki lipidler hem ekstraselüler matriks içerisinde, hem de makrofaj köpük hücrelerinde bulunurlar. Tunika intima, ekstraselüler matriks proteinlerinin birikmesine ve düz kas hücrelerine bağlı olarak kalınlaşmıştır. Makrofajlar ve lipidler; T lenfosit, bazen B lenfosit ve mast hücreleriyle beraber çekirdek kısmında bulunurken, düz kas hücreleri ve matriks subendotelial bölgede bulunarak diğer hücreleri saran fibröz bir şapka halini alırlar. İnce fibröz bir dış yapı, lipid ve enflamatuar hücrelerden zengin iç yapısı olan plakların yırtılma riski oldukça yüksektir. Komplike lezyonlar enflamatuar hücreler, lipid ve fibröz doku yanında hematoma, kanama veya trombotik depozitleri de içeren plaklardır. Bu lezyonlar koroner ateroskleroza bağlı morbidite ve mortalitenin esas sebebidir (39).



Şekil 2.1. Endotel disfonksiyonu ve ateroskleroz (40).

Amerikan Kalp Birliği Damar Lezyonları Komitesi lezyonun ilerleme sürecini 8 değişik safhaya ayıran yeni bir sınıflandırma ortaya koymuştur (40):

- Tip 1 lezyon en erken lezyondur ve minör lipid birikimleri ve seyrek makrofaj köpük hücreleri ile karakterizedir. Doğumdan hemen sonra bebeklerin %45'inde Tip 1 lezyon vardır. Bu lezyon çocukluğun ilk yıllarında azalır ama 10 yaş civarında tekrar artmaya başlar.
- Tip 2 lezyonlarda makrofaj köpük hücreleri daha fazla sayıdadır ve klasik olarak yağlı çizgilenmeler şeklinde organize olmuştur. Tip 2 lezyonlarda az miktarda T-lenfosit hücreleri, mast hücreleri ve lipitle dolu düz kas hücreleri de vardır.

- Tip 3 lezyon klasik patoloji tarafından aterosklerotik plak veya aterom olarak tanımlanan ilk safhayı yansıtır. Tip 2 lezyona göre en önemli ayırt edici özelliği küçük ekstraselüler lipid depozitlerinin varlığıdır. Tip 3 lezyonun varlığının gelecekteki klinik hastalığın göstergesi olduğuna inanılmaktadır.
- Tip 4 lezyonlar ekstraselüler lipid miktarı artmış ve hücreden yoksun bir kolesterol havuzu oluşmuştur. Lezyon genellikle yarım ay şeklindedir ve damar duvarının kalınlığını arttırır. Bu safhada orijinal lümen hacmini korumak için arterde yeniden yapılanma oluşur. Damarın dış kontürü oval şeklini alır ve bu nedenle anjiyografik görüntülenmeleri çok zordur. Yeni yapılmış anjiogramda normal görünen bir koroner arterin bir bölümünde tıkanıklık veya önemli derecede stenoz geliştiği zaman yırtılmış Tip 4 lezyonlarda trombus oluşumu en muhtemel açıklamadır.
- Tip 5 lezyonlar lipid çekirdeği kaplayan fibröz dokuda artış ile karakterizedir. Kollajen çoğu zaman bu lezyonun önde gelen özelliği olup plak hacminin çoğundan sorumludur. Kapillerin plak içerisine ilerlemesi de Tip 5 lezyonda görülen bir özelliktir. Tip 5 lezyonlar çoğunlukla büyüktür ve bu nedenle arterde remodeling ile yeni bir oluşum gerçekleşmez. Sonuçta lümen daralır. Düz kontürlü olan bu daralma genellikle anjiyografi ile saptanabilir. Tip 5 lezyonlar Tip 4 lezyonlara göre daha fazla fibröz doku içermelerine rağmen yırtılmaların çoğu bu lezyonda görülür. Bunun nedeni olarak tipik olarak plakla normal intima arasındaki sınır bölgesinde ince bir fibröz doku tabakasının bulunması ve lezyonun lümeni daraltıp laminar kan akımlarına daha fazla maruz kalması düşünülmektedir.
- Tip 6 lezyonlar trombotik depozitler ve kanama içeren plaklardır. Bu lezyonun gelişmesinin temel nedeni plak yırtılmasıdır. Ayrıca subendotelyal dokuda fissürler, erozyonlar ve ülserasyonlar da sık olarak gözlenir. AMİ ve USAP gibi klinik olaylar çoğunlukla Tip 6 lezyona bağlıdır. Yırtılmış bir plağın üzerinde oluşan trombusün çoğu fibrinolitik sistem tarafından elimine edilir. Ancak materyalin bir kısmı plağın içine girebilir. Bu süreç anjiyografi ile birlikte görülebilen hızlı plak ilerleyişi vakalarının çoğundan sorumludur. Trombotik materyal yavaş yavaş düz kas

hücreleri tarafından kolonize olur ve bu hücreler trombotik materyali fibröz doku haline dönüştürürler. Bu iyileşme sürecinin sonucu olarak lezyon Tip 5 morfolojisine geri döner.

- Tip 7 ve Tip 8 lezyonlar lipid içermeyen veya az miktarda lipid içeren, ön planda kalsiyum depositleri (Tip 7 lezyon) ve kollejenden (Tip 8 lezyon) oluşan ilerlemiş lezyonlardır. Plak kalsifikasyonunun klinik önemi belirgin değildir fakat lezyonları daha az elastik ve gerilim kuvvetlerine daha duyarlı hale getirdikleri düşünülmektedir. Tip 8 lezyonlar Tip 5 ve Tip 6 lezyonlara göre daha stabildir. Tip 5 ve 6 lezyonlar Tip 8 lezyona dönüştürülebilirse klinik açıdan fayda sağlanabilir.

2.2. Akut Koroner Sendromların Tanımı ve Sınıflandırılması

Akut koroner sendromlar ortak bir fizyopatolojik temele sahipken farklı klinik belirtilerle ortaya çıkarlar. Bu ortak mekanizma, aterosklerotik plağın yırtılması ile oluşur. Aslında aterosklerotik damar hastalığı çocukluk yıllarından itibaren başlar, risk faktörlerinin de katkısı ile yavaş yavaş gelişir ve uzun yıllar semptom vermeden ilerler (41). Aterom plağının büyüüp lümende kan akımını engellemesi ile semptomlar ortaya çıkar. Bu durum, klinikte stabil angina pectoris (SAP) olarak isimlendirilir. AKS ise plak yırtılması ve üzerine farklı derecede trombüs meydana gelmesi ile oluşur. Ateroskleroz devamlılığı olan, düz bir seyirden ziyade, stabilite ve instabilite aşamaları içeren bir süreç izler. Plak rüptürü sonucu semptomlarda önceden tahmin edilemeyen ve ani değişiklikler meydana gelir. Komplike ve rüptüre olmaya daha yatkın olan plaklar, stabil plaklara oranla, daha fazla enflamatuvar hücre, daha büyük bir lipid çekirdek, daha az düz kas hücresi ve lipid çekirdeği örten daha ince bir fibröz kapsül içerir (42). Plak deformasyonu, plağın yerleşimine ve büyüklüğüne, çevresel duvar stresine, plak lümen yüzeyindeki kan akımına bağlı olarak etkilenir. Plak erozyonu da plak rüptürü gibi akut koroner sendromun altında yatan diğer bir mekanizmadır. Plak erozyonun da trombüs plağın yüzeyine yapışırken, plak rüptüründe trombüs daha derin tabakalara, lipid çekirdeğe kadar ilerler. Trombüste yeniden şekillenme (remodelling) süreci gerçekleşmez ise, sonraki süreçte plağın büyümesine ve hızla progresyonuna neden olabilir.

Bu hastalarda, meydana gelen trombüsün lümeni tıkama derecesine göre klinik bulgular kararsız anginadan AMİ'ne kadar ilerleyebilir. NSTEMI ve USAP'de trombüs, lümeni daraltır ancak pasajı engellemez. Bu trombüs trombosit bakımından zengindir. STEMI'de ise trombüs fibrin bakımından zengindir ve lümeni total bir şekilde kapatır (43,44). Sonuç olarak plaktaki değişiklikler (sıklıkla rüptür), total oklüzyonun süresi, infarktüs bölgesine kolleteral gelişiminin hızı ve bu sıradaki miyokardın oksijen ihtiyacı oluşacak AKS'nin tipini belirlemektedir. Bu nedenle öncelikle akut koroner sendrom tipinin belirlenmesi gerekmektedir AKS'li hastalar EKG'de ST elevasyonunun olup olmamasına göre 2 farklı gruba ayrılabilir.

2.2.1. Tipik akut göğüs ağrısı ve ST elevasyonu olan hastalar

Bu durum koroner lümenin akut ve tam tıkanması sonucu oluşur. ST elevasyonlu akut koroner sendrom (STE-AKS) olarak adlandırılır. ST elevasyonu yerine göre anterior, inferior, posterior, septal vb şekilde sınıflandırılır. Bu hastalarda temel tedavi planı ilk tıbbi temas esnasında erken antitrombotik, antikoagülan tedavinin başlanarak primer koroner anjiyoplasti ya da fibrinolitik tedavi ile hızlı, tam ve sürekli reperfüzyonun sağlanmasıdır (2).

2.2.2. Tipik akut göğüs ağrısı olan ST elevasyonu olmayan hastalar

Bu hastalarda geçici yada ısrarlı ST segment çökmesi veya T dalga inversiyonu, T dalga düzleşmesi, T dalga psödonormalizasyonu olabilirken, bir kısım hastalarda EKG değişiklikleri olmayabilir. Bu grup hastalarda öncelikle iskeminin hafifletilmesi, seri EKG takibi ve miyokardiyal nekroz belirteçlerinin bakılması gerekir. Ölçülen kardiyak biyomarkerlara göre hastalar NSTEMI ya da anstabil angina olarak sınıflandırılabilir (2).

2.2.3. Israrlı ST yüksekliliği olmayan akut koroner sendromlar (NSTE-AKS, NSTEMI)

Bu grubu göğüs ağrısı olup akut iskemik kalp hastalığı düşünülen ve EKG anormalliliği olan hastalar oluşturmaktadır. Bu tip hastalarda ısrarlı ST segment elevasyonu olmazken, persistan ya da geçici ST segment depresyonu veya T dalga

inversiyonu, T dalgasında düzleşme, T dalgasının psödonormalizasyonu veya normalde olabilir. Başvuru sırasında EKG tamamen normal de olabilir. Semptomu olmayan ancak iskemik EKG değişiklikleri olan hastalar da (sessiz iske) bu kategoriye dahil edilebilir. ST segment yükselmesi olmayan akut koroner sendromlar klinik olarak iki gruba ayrılmaktadır: ST-segment elevasyonsuz miyokard enfarktüsü ve kararsız angina pectoris. Stabil angina ile miyokard infarktüsü arasında, hastalık süreci koroner vazospazmdan trombüs oluşumuna ve koroner arter hastalığının yaygınlığı önemli olmayan stenozdan ciddi üç damar hastalığına kadar değişen geniş bir klinik spektrumda olabilir. Hastanın ilk başvurusunda ya da takip sürecinde kardiyak biyobelirteçlerinin yükselmesiyle ST elevasyonsuz miyokard infarktüsüne dönüşür (45,46,47).

2.3. Akut Koroner Sendromlara Yaklaşım

DSÖ kriterlerine göre AKS'ların tanısında ve risk değerlendirmesinde dayanan başlıca parametreler şunlardır:

1. Hastanın öyküsü ve ağrı
2. EKG Bulguları
3. Serumda kardiyak kaynaklı enzimin yükselme bulgularıdır.

AKS'li olguların bir kısmı, ağrı ile veya ağrısız, dispne, terleme, bulantı ve kusma, halsizlik bulguları ile başvurabilir. Bununla birlikte vakaların %33'ünden fazlasında ağrı olmaz ve %40'ında EKG anormallliği olmayabilir. Enzim duyarlılıkları da benzer şekilde çok özgün değildir. ABD'de AMİ hastalarının %2-8'ine yanlış negatif teşhis konularak taburcu edilmektedir (48). Bu nedenle erken tanı ve tedavi STEMI'nın ilk saatlerinde miyokard hasarını engellemek için çok büyük potansiyel öneme sahiptir. Kararsız angina ve NSTEMI'nın erken odaklı yönetimi olumsuz durumları azaltır ve sonuçları iyileştirir (49). Sağlık çalışanları değerlendirmeyi başlatmak, uygun triyaj ve olabildiğince hızlı yönetim için potansiyel AKS olan hastaları tanımak zorundadır. STEMI durumunda erken tanıma ilgili hastanenin acil bilgilendirilmesini ve acil reperfüzyon tedavisi için hazırlık yapılmasını da sağlar. Tedavi sürecinde olası gecikmeler 3 dönemde olur; semptomların başlangıcından itibaren hastanın tanınması, hastane öncesi hasta taşıma süresi ve acil serviste değerlendirme sürecidir (50).

Hastaya bağılı gecikme, AKS'yi tanıma, acil tıp sisteminin (ATS) aktivasyonu ve tedaviye kadar olan gecikmenin sıklıkla en uzun bölümünü oluşturur. AKS'nin hastane öncesi tanınmasında ileri yaş, ırksal ve etnik azınlıklar, kadın cinsiyet, düşük sosyoekonomik durum, yalnız yaşam gibi faktörler hastane öncesi tedavi gecikmesinin (örn: semptom, kapı zamanı) bağımsız faktörleri olarak tanımlanmıştır. Bu faktörler birbirinden bağımsız olarak hastane öncesi tedavide gecikmeye neden olurlar (50).

Hastane kaynaklı AKS'nin tanınmasındaki gecikmeler ise hastanın şikayetini klasik bir biçimde ifade etmemesinden ve kafa karıştırıcı diğer tanısal sorunlardan uygulayıcının hasta verilerini yanlış yorumlamasına ve bakımı yetersiz hastane sistemine kadar uzanır. AKS belirtileri, hastane dışında ve AS ortamında triaj ve bazı tedavi kararları verme konusunda diğer önemli bilgiler (biyobelirteçler, risk faktörleri, EKG ve diğer tanısal testler) ile birlikte kullanılabilir (50).

2.3.1. Klinik başvuru, hikaye ve fizik muayene

Hastanın ilk başvurusunda dikkat edilmesi gereken unsurlar önem sırasına göre aşağıda verilmiştir.

- a. Anginal semptomların doğası,
- b. Bilinen koroner arter hastalığı,
- c. Erkek cinsiyet,
- d. İleri yaş,
- e. Geleneksel risk faktörlerindeki artma (42).

Angina pectoris, AKS'un en sık görülen semptomudur. Kronik stabil angina pektorisle benzemekle birlikte genel olarak daha şiddetli ve daha uzun sürer. Klinik prezentasyonu, birkaç dakika ile sınırlı veya kalıcı bir şekilde, sol kola, boyna ya da çeneye doğru yayılabilen retrosternal basınç (angina) veya ağırlık hissidir. Bu yakınmalara terleme, bulantı, karın ağrısı, senkop, dispne gibi semptomlar eşlik edebilir. Tipik yakınmaların yanı sıra akut koroner sendromun atipik prezentasyonları da sıklıkla karşımıza çıkabilir. Bunlar arasında epigastrik ağrı, yeni başlangıçlı hazımsızlık, batıcı tarzda göğüs ağrısı, plörotik özellikler içeren göğüs ağrısı sayılabilir. Atipik yakınmalar genellikle diyabetik hastalarda,

kadınlarda, genç hastalarda (25–40 yaş), geriatrik hasta guruplarında, demans ve kronik böbrek yetersizliğine sahip hastalarda gözlenir (51,52).

Fizik muayene genellikle normaldir. Hemodinamik olarak anstabil ve kalp yetmezliği semptomlarının olduğu durumlarda tanı ve tedavi seçenekleri hızlıca değerlendirilmelidir. Hipotansiyon, taşikardi ve kalp yetersizliği bulguları kötü prognozün göstergeleridir. Bu yüzden erken tanı ve tedavi gerektirir. Kardiyak üfürümler, üçüncü veya dördüncü kalp sesi, juguler venöz dolgunluk, akciğerlerde ince raller, periferik ödem gibi kalp yetmezliği bulgularının varlığı, AKS düşünülen hastaların iskemik komplikasyonlar açısından yüksek risk grubuna girmesine neden olur. Yeni gelişen mitral yetmezlik üfürümü, hipotansiyon (sistolik kan basıncı < 100 mmHg), taşikardi (nabız sayısı > 100 atım/dk), bradikardi (nabız sayısı < 60 atım/dk) bulunması hastayı yüksek risk grubuna sokar (53,54).

Fizik muayene esnasında pnömotoraks, pnömoni ve plevral efüzyon gibi kardiyak kökenli olmayan akut ağrıların nedenlerini ayrıca pulmoner emboli, aort disseksiyonu, perikardit ve kapak hastalıkları gibi göğüs ağrısının iskemik olmayan nedenlerini dışlamak önemli hedeflerdendir. Alt ve üst ekstremitelerde basınç farkı, düzensiz nabız, frotman sesi, çarpıntı sırasında ağrı ve üfürümler AKS dışındaki tanıları akla getirir (2,54).

2.3.2. Elektrokardiyografi

AKS düşünülen hastalarda tanı amacı ile ilk yapılması gereken dinlenme halinde standart 12 derivasyonlu EKG'nin çekilmesidir. EKG kaydının hastanın değerlendirilmesinden sonraki ilk 10 dakika içerisinde mutlaka alınması gerekir (55). 20 dakikadan fazla süren ST segment elevasyonunun saptanması STEMI'yi ortaya koyar ve farklı bir tedavi yaklaşımı gerektirir (56). ST segment elevasyonunun olmadığı ancak hastanın semptomatik olduğu durumlarda, tekrarlayan EKG kayıtları alınmalı ve asemptomatik durumda alınan kayıtlarla mukayese edilmelidir. Özellikle geçirilmiş AMİ veya sol ventrikül hipertrofisi gibi eşlik eden kardiyak hastalığın olduğu durumlarda, öncesine ait bir EKG kaydı varsa yeni EKG kayıtları ile karşılaştırmak çok değerli bilgiler sağlayabilir.

EKG’de ST segment kaymaları ve T dalgası değışikliklerinin olması kararsız koroner arter hastalığının göstergeleridir (57). ST segment depresyonu olan derivasyonların sayısı ve ST depresyonunun derinliği iskeminin ciddiyeti ve yaygınlığı konusunda bilgi sağlarken, prognoz ile de ilişkilidir (58). Klinik tablonun uygun olması ve ardışık iki derivasyonda 0,5 mm’den (0,5 mV) büyük ST segment depresyonu NSTEMI, AKS göstergesidir ve prognoz ile bağlantılıdır (59). EKG’nin tamamen normal olmasına rağmen NSTEMI, AKS olma olasılığı unutulmamalıdır. Yapılan birçok çalışmada normal EKG nedeni ile acil servisten taburcu edilen hastaların %5’inde, ya akut miyokard infarktüsü ya da kararsız angina pectoris olduğu gösterilmiştir (60,61).

2.3.3. Miyokardiyal hasar belirteçleri

Miyokard nekrozuna, hücre membran bütünlüğünün bozulması ile yapısal proteinlerin ve diğer hücre içi makromoleküllerin kardiyak interstisyuma salınması eşlik eder. Miyokard nekrozunun bu biyobelirteçleri; kardiyak troponin I ve T, miyogloblin ve diğer moleküllerden oluşur. Artmış duyarlılık ve doku özgüllüğü nedeniyle troponinler, miyokard hasarında öncelikle tercih edilen biyobelirteçlerdendir (10).

AKS hastalarında, bozulmuş böbrek fonksiyonları da uzun dönem mortalitenin güçlü bir göstergesi olan durumdur (62).

Başvuruda saptanan hiperglisemi, diyabeti olmasa bile hastalarda mortalite ve kalp yetersizliğinin güçlü bir belirteçidir. Hastanede yatış esnasında elde edilen açlık kan şekeri düzeylerinin, hastaneye ilk yatışta saptanan ölçümlere göre mortaliteyi daha iyi öngörebildiği saptanmıştır. Uzun süre devam eden anormal açlık kan şekeri düzeyleri, özellikle kötü bir prognoz göstergesidir (63).

Kötü prognozu öngörmekte birçok rutin hematolojik değışken de rol almaktadır. Hastaların anemik olması ile daha yüksek bir risk altında olduğu gösterilmiştir. Hastaneye başvuruda eritrosit sayılarının yüksek veya trombosit sayılarının düşük olması da daha kötü bir prognozla ilişkilidir (63).

İdeal bir kardiyak enzim ya da protein yapıdaki biyobelirteç tamamıyla kalbe özgün olmalıdır. Miyokard dokusunda yüksek konsantrasyonda bulunmalı, miyokard dışındaki dokularda ve dolaşımda saptanmamalıdır. Ayrıca

miyokardiyal doku hasarı ile erken yükselip yeterli süre serumda ölçülebilir seviyede bulunmalıdır. Ancak miyokard hasarının tekrarlaması durumunda, saptanmasını engelleyecek kadar uzun kalmaması da önem arz etmektedir. Seviyesi miyokard hasarının derecesi ile orantılı olarak değişmelidir. Serumdaki varlığı ve seviyesi ile hastalığın sonlanımı arasında bir ilişki olmalıdır. Ölçüm yöntemi hızlı, kantitatif, kolay ve ucuz olmalıdır (64,65).

2.3.4. Ekokardiyografi

Sol ventrikül sistolik fonksiyonu iskemik kalp hastalığı olan hastalarda önemli prognostik değişkenlerden biridir. Ekokardiyografi ile ventrikül fonksiyonu hızlı ve doğru bir şekilde değerlendirilebilir. İskeminin gerilemesi ile kaybolan sol ventrikül duvarındaki geçici hipokinetik ve akinetik alanlar tecrübeli ellerde saptanabilir. Bunlara ek olarak aort diseksiyonu, pulmoner emboli, aort stenozu ve hipertrofik kardiyomyopati gibi ayırıcı tanıda önemli olan durumlar saptanabilir (66).

2.3.5. Koroner anatominin görüntülenmesi

Koroner arter hastalığının varlığı ve ciddiyeti hakkında, görüntüleme yöntemleri çok değerli bilgi sağlarlar. Konvansiyonel invazif anjiyografi koroner anatominin görüntülenmesinde kullanılan altın standart yöntemdir. Çoklu damar hastalığı veya sol ana koroner tıkanıklığı olan hastalar, gelecekteki kardiyovasküler olaylar açısından en yüksek risk grubundadırlar (67).

Akut koroner sendromlu hastalarda, koroner anatominin görüntülenmesi için bilgisayarlı tomografinin kullanımı, suboptimal tanı doğruluğu ve perkütan koroner girişim gereken durumlarda zaman kaybından dolayı tavsiye edilmemektedir. Koroner arter anatomisinin değerlendirilmesinde manyetik rezonans görüntüleme (MRG) kullanımı yetersiz kalmaktadır. Bilgisayarlı tomografi (BT) ve MRG ayırıcı tanıda, pulmoner emboli veya aort diseksiyonu gibi hastalıkları değerlendirmede faydalıdır.

2.4. Akut Koroner Sendrom Tanı Yöntemleri ve Gereçler

AKS düşünülen hastaların değerlendirilmesinde ayrıntılı bir anamnez, koroner arter hastalığı açısından olasılık ve risk faktörlerinin değerlendirilmesi ve iyi bir fizik muayene çok yardımcıdır. AKS olasılığı olan hastalar hızlıca değerlendirilmelidir. Hasta acil servise ulaştığında ilk 10 dakikalık süreç içinde monitörize edilmeli ve 12 derivasyonlu EKG çekilmelidir (eğer hastane öncesi dönemde çekilmemişse). AKS'ye yönelik öykü alınmalıdır. Değerlendirme, göğüs ağrısı, ilgili belirti ve bulgular, önceki kardiyak hikaye, AKS için risk faktörleri ve fibrinolitik kullanımı veya diğer tedavilere engel olabilecek hikaye özelliklerine odaklanmalıdır. Başlangıç değerlendirmesi etkin yapılmalıdır çünkü eğer hasta STEMI ise reperfüzyon için amaç geliştiren sonraki 30 dakika içinde fibrinolitik tedavi verilmesi (kapı-ilaç zamanı 30 dk) veya geliş sonrası 90 dk içinde PKG sağlanmasıdır (kapı-balon zamanı 90 dk). Hastane içi değerlendirme döneminde potansiyel gecikme; kapı-veri (EKG çekme zamanı), veri karar ve karar-ilaç (ya da karar-PKG) aşamasında olabilir. Tüm uygulayıcıların bu noktaların her birindeki gecikmeleri en aza indirmeye odaklanmaları gerekir. Hastaneye nakil zamanı tedavi sürecindeki gecikmenin sadece %5'ini oluşturur; Acil servis değerlendirmesi bu gecikmenin %25 ile %33'ünü oluşturur (2).

Fizik muayene tanıya yardımcı olmak, hastanın semptomlarının diğer nedenlerini dışlamak ve hastada AKS ile ilgili komplikasyonların değerlendirilmesi için yapılır.

Klinik belirti ve bulguların varlığı AKS şüphesini artırabilir, ancak eldeki kanıtlar bu bulguların herhangi birini tek başına ya da klinik belirti ve bulguların birlikte tanıyı doğrulamak için kullanımını desteklememektedir (2).

Klinisyen, potansiyel olarak AKS belirti ve bulguları gösteren hastayı EKG bulgularını kullanarak üç gruptan birisine sokar (2):

1. ST segment elevasyonu veya tahmin edilen yeni gelişmiş LBBB: ST segment elevasyonlu MI (STEMI) olarak sınıflandırılır ve iki veya daha fazla birbirini takip eden derivasyonda ST segment yükselmesi ile karakterizedir. STEMI ile uyumlu ST segment elevasyonu için eşik değerler; V2 ve V3 derivasyonlarda 0,2 mV (2 mm) ve diğer tüm derivasyonlarda 0,1 mV (1 mm) J-nokta elevasyonu (erkek ≥ 40 yaş); V2

ve V3 derivasyonlarda 0,25 mV (2.5 mm) ve diğer tüm derivasyonlarda 0,1 mV (1 mm) J nokta elevasyonu (erkek < 40 yaş); V2 ve V3 derivasyonlarda 0,15 mV (1.5 mm) ve diğer tüm derivasyonlarda 0.1 mV (1 mm) J nokta elevasyonu (kadın).

2. İskemik ST segment depresyonu >0,5 mm (0,05 mV) veya ağrı veya rahatsızlıkla birlikte dinamik T dalga inversiyonu NSTEMI olarak sınıflandırılır. Devamlı olmayan veya geçici ST segment elevasyonu da (< 20 dakika boyunca $\geq$ 0,5 mm) bu kategoriye dahildir. İskemi ile uyumlu ST segment depresyonu için eşik değerleri; V2 ve V3 derivasyonlarında -0,05 mV (-.5 mm) ve diğer tüm derivasyonlarda -0,1 mV (-1 mm) J noktası depresyonudur (erkek ve kadın).
3. Tanısal olmayan EKG ya normal ya da minimal anormal (örneğin nonspesifik ST segment veya T dalga değişiklikleri): Bu EKG tanısal değildir ve iskemi için karar verdirici değildir daha ileri risk sınıflaması gerektirir. Bu sınıflandırma normal EKG'si olan ve <0,5 mm (0,05 mV) ST segment sapması olan veya $\leq$ 0,2 mV T dalga inversiyonu olan hastaları içerir. Bu kategorideki EKG tanısal olmayan olarak adlandırılır (2).

Yeni gelişen sol dal bloğu her zaman patolojiktir ve miyokard infarktüsünün bir bulgusu olabilir. Sol dal bloğu olan hastalarda infarkt tanısı koymak için üç kriter kullanılmaktadır:

1. Pozitif QRS kompleksi olan derivasyonlarda > 1 mm konkordan (aynı yönlü) ST elevasyonu (5 puan).
2. V1-3'te >1 mm konkordan ST çökmesi (3 puan).
3. Negatif QRS kompleksi olan derivasyonlarda > 5 mm aşırı diskordan ST elevasyonu (2 puan)

Toplamda $\geq$ 3 puan miyokard infarktüsü tanısı koymak için %90 özgüllüğe sahiptir (68).

2.5. Akut Koroner Sendromda Risk Değerlendirilmesi

AKS düşündüreren şikayetlerle acil servise başvuran hastalara ilk olarak olasılık sınıflaması yapılmalıdır. Amaç hastanın şikayetlerinin AKS'a bağlı olma ihtimalini belirlemektir. American Heart Association (AHA) tarafından 2010 yılında yayınlanan kılavuzda, AKS düşündüreren şikayetlerle başvuran hastalar yüksek, orta ve düşük olasılıklı AKS olarak üçe ayrılmışlardır (Tablo 2.1) (2).

Tablo 2.1. ACC/AHA kılavuzuna göre olasılık sınıflaması.

	Yüksek Olasılık	Orta Olasılık	Düşük Olasılık
Öykü	Daha önce dökümente edilmiş anjinası olan ve buna benzer göğüs ve kol ağrısı ile başvuran hastalar Bilinen KAH (MI dahil) olanlar	Temel yakınması göğüs ve kol ağrısı veya baskı hissi olan hastalar 70 >yaş Erkek cinsiyet Diyabetes mellitus	Yeni kokain kullanımı öyküsü İskemik ağrıya benzemeyen göğüs ağrısı olanlar
Fizik Muayene	Geçici MY üfürümleri, hipotansiyon, aşırı terleme, pulmoner ödem veya raller	Kalp dışı vasküler hastalık	Palpasyon ile oluşan göğüste rahatsızlık hissi
EKG	Yeni ya da muhtemelen yeni geçici ST segment sapması (1 mm ve üzerinde) Veya birden çok göğüs derivasyonunda T dalga inversiyonu	Sabit Q dalgası 0,5-1 mm ST depresyon veya T-dalga inversiyonu >1 mm	R dalgasının dominant olduğu derivasyonlarda T düzleşmesi veya <1 mm inversiyonu, Normal EKG
Kardiyak Belirteçler	Troponin I, troponin T veya CK-MB yüksekliği	Normal	Normal

Acil serviste olasılık sınıflaması sonrası ikinci basamak ise bu hastalarda risk sınıflaması yapılmasıdır (2).

AKS düşündüreren semptomlara sahip hastalarda, başlangıç anamnezi, fizik muayene, EKG, böbrek fonksiyon testleri, kardiyak biyobelirteçlerinin ölçümü, ölümcül ve ölümcül olmayan kardiyak olay riskini belirlemede kullanılabilir. Risk durumunun belirlenmesi, başlangıç tıbbi ya da girişimsel tedavinin yeri ve seçimi konusunda yararlı olabilir. Yüksek riske sahip hastalar, koroner yoğun bakım ünitesinde, orta riskli hastalar acil serviste veya yataklı bir serviste monitörizasyonun sağlanabildiği bir yerde takip edilmelidir. Düşük riske sahip hastalar ise ayaktan takip edilebilir (69).

Thrombolysis in Myocardial Ischemia (TIMI) risk skoru, risk gruplarındaki tedavi etkinliğini analiz etmek için uygulanmıştır. Aksi olayları tahmin etmede spesifitesi daha az olmasına rağmen, kullanım kolaylığından dolayı yaygın bir şekilde kabul görmüştür.

TIMI risk skoru başvuru sırasında 7 değişkenin toplanması sonucunda belirlenir. Her bir değişkene bir puan verilir. Bu 7 değişken 14 gün süresince ölüm, yeni veya gelişecek AMİ tablosu, acil revaskülarizasyon ihtiyacından birinin gelişebileceğini gösterir (Tablo 2.2) (70,71).

TIMI, USAP veya NSTEMİ hasta grubunda risk skorlamasında kullanılır. TIMI verileri TIMI – 11B ve ESSENCE (Efficacy and Safety of Subcutaneous Enoxoparin in Non-Q- Wave Coronary Events) çalışmalarından elde edilmiştir (71).

Tablo 2.2 (a). TIMI risk skorlaması (NSTEMİ ve USAP hastalarında).

Değişkenler	Puan	Tanımlama
>65 yaş	1	
KAH için 3 $\geq$ Risk faktörü varlığı	1	Ailede KAH öyküsü varlığı HT HL DM Sigara kullanımı
Son 7 gün içinde aspirin kullanımı	1	
Yeni gelişen, şiddetli anjinal semptomlar	1	Son 24 saatte ≥ 2 anjinal hadise
Kardiyak enzimlerde yükselme	1	CK-MB veya Troponin
≥ 0.5 mm ST segment değişikliği	1	> 0.5 mm anlamlı ST depresyonu; 20 dk'dan kısa süreli $\geq 0,5$ mm ST elevasyonu ST segment depresyonu gibi tedavi edilmelidir; 20 dakikanın üzerinde ≥ 1 mm ST elevasyonu STEMİ tedavi kategorisi basamakları ile tedavi edilir
Önceki koroner arter stenozu $\geq \%50$	1	Bu bilginin bilinmediği/ elde edilmediği durumlarda risk belirteçleri geçerlidir

Tablo 2.2 (b). TIMI risk skorunda istenmeyen olay ihtimalleri.

TIMI risk skoru	14 gün içinde ölüm, inme ve MI?	Risk durumu
0 veya 1	%5	Düşük
2	%8	Düşük
3	%13	Orta
4	%20	Orta
5	%26	Yüksek
6 ve 7	%40	Yüksek

Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE) risk skoru 2003 yılında 11.389 hasta ile çok uluslu bir çalışmada geliştirilmiştir (72,73). GRACE risk skoru geniş bir akut koroner sendromlu hasta popülasyonuna dayanmaktadır (73,74). GRACE risk skorundaki risk faktörleri hastane içi ve 6. aydaki ölüm için bağımsız tahmin gücünden çıkarılmışlardır (74,75). Çok değişkenli lojistik regresyon analizi ile 6 ay içinde hastanede veya hastane dışında ölüm ile ilgili 8 risk faktörü tespit edilmiştir. Hesaplama da tayini kolay olan yaş, kalp hızı, sistolik kan basıncı, serum kreatinin değeri, başvuru anındaki Killip Sınıflaması, ST depresyonu varlığı, yükselmiş kardiyak belirteçler gibi değerlendirmesi kolay olan değişkenler kullanılmıştır. Modeller GRACE, GUSTO II B gibi popülasyonlarda onaylanmıştır. GRACE modellerinin tanımlayıcı gücü çok iyi olmasına karşın, hesaplamalar için özel bilgisayar programları, grafikler ve tablolar gibi araçlara ihtiyaç duyulması hasta başında kullanımını zorlaştırır (Tablo 2.3.). Ancak doğrudan karşılaştırmalar göz önüne alındığında, GRACE risk skoru rutin pratikte kullanımı tercih edilen model olarak karşımıza çıkar (76).

Tablo 2.3. GRACE risk skoru.

Killip Sınıfı	SKB (mmHg)	Kalp Hızı	Yaş	Kreatinin Seviyesi (mg/dl)	Diğer Risk Faktörleri
I.....0	≤80.....58	≤50.....0	≤30.....0	0-0,39.....1	Kardiyak Arrest:39
II.....20	80-99.....53	50-69.....3	30-39.....8	0,40-0,79.....4	
III.....39	100-119....43	70-89.....9	40-49....25	0,80-1,19.....7	ST segment deviasyonu:28
IV.....59	120-139....34	90-109.....15	50-59....41	1,20-1,59...10	Pozitif Kardiyak Emzim:14
	140-159....24	110-149....24	60-69....58	1,60-1,99...13	
	160-199....10	150-199....38	70-79....75	2,00-3,99...21	
	≥200.....0	≥200.....46	80-89....91	≥4,00.....28	
			≥90.....100		

SKB: Sistolik Kan Basıncı

Braunwald risk sınıflaması: ST yükselmesi görülmeyen ve biyokimyasal belirleyicilerde artış izlenmeyen hastalar kararsız angina pectoris grubunu oluşturmaktadır. Tablo 2.4’de gösterilen Braunwald tarafından 1989 yılında ileri sürülen ve halen geçerliliğini koruyan "Braunwald" sınıflamasına göre kararsız angina pectoris hastalığın ciddiyeti, etyopatogenezi ve uygulanan antiiskemik tedavinin yoğunluğuna göre alt gruplara ayrılmaktadır (77). Bu sınıflama her ne kadar öncelikli olarak klinik tecrübeye dayanmakta ise de prospektif birçok çalışma ile geçerliliği ve prognostik önemi kanıtlanmış bir sınıflama şeklidir. Ölüm ve miyokard infarktüsü son 48 saat içinde istirahat ağrısı olan (sınıf III) veya infarktüs sonrası angina gelişen gruplarda (sınıf C) daha sıktır (78). "Braunwald" sınıf III grubundaki hastalarda tekrarlayan iskemi gelişimi %64 iken, bu rakam sınıf II’de %45, sınıf I’de %28 olarak rapor edilmiştir (78).

Tablo 2.4. Braunwald risk sınıflaması.

Klinik durumlar			
Ciddiyeti	A. Myokard iskemisini arttıran kalp dışı neden var (sekonder)	B. Myokard iskemisini arttıran kalp dışı neden yok (primer)	C. Myokard infarktüsünden sonraki iki hafta içinde anjina (postinfarktüs)
1. Yeni başlayan ciddi anjina veya akselere anjina, istirahat ağrısı yok	1A	1B	1C
2. Subakut istirahat anjinası (son 48 saat içinde ağrı yok)	2A	2B	2C
3. Son 48 saat içinde istirahat anjinası	3A	3B-T negatif 3B-T pozitif	3C

Fast Revascularisation in Instability in Coronary Disease (FRISC) skoru 2004 yılında 1235 hasta ile yapılan çok merkezli randomize FRISC 2 çalışmasının birinci yıl sonuçlarına dayanılarak oluşturulmuştur (79). Çok değişkenli regresyon analizi ile USAP hastalarında mortalite ve AMİ göstergesi olan 7 risk faktörü saptanmıştır (73,74). Bu risk faktörleri 70 yaş üzerinde olmak, MI geçirmiş olmak, erkek cinsiyet, diyabet, başvuru sırasında çekilen EKG’de ST segment depresyonu olması, yükselmiş serum troponin seviyesi olması ve yüksek interlökin-6 veya C-reaktif protein (CRP) seviyesi olmasıdır. Tüm risk faktörleri 1 veya 0 ile puanlanır. Toplam puan 0 ile 7 arasında bir değerdir. 0-2 puan alan hastalar düşük, 3-4 puan alan hastalar orta ve 5-7 puan alan hastalar ise yüksek risk sınıfı olarak gruplandırılır. Orta ve yüksek risk grubundaki hastalar için araştırmacılar erken invaziv girişimi tedavi planı olarak önermektedirler. Bunun nedeni yapılan çalışmanın sonuçlarına göre FRISC skoru 3 ve üzerinde olan hastalara erken invaziv tedavi stratejisi uygulanmasının hem mortaliteyi, hem de tekrarlayan MI oranında azalma sağlandığının gösterilmesidir (79,80).

FRISC risk skoru (Tablo 2.5.), TIMI gibi kullanımı kolay olan ancak prediktif değeri düşük (c-istatistik değeri:7.0) bir skordur. Önemli yanı erken invaziv girişim öneren tek skarlama sistemi olmasıdır (79,80).

Tablo 2.5. FRISC risk skoru.

Risk Faktörü	Puan
YAŞ $\geq$ 70	0
	1
Erkek cinsiyet	0
	1
Diyabet	0
	1
Geçirilmiş MI	0
	1
EKG’de ST segment depresyonu	0
	1
Yüksek troponin seviyesi	0
	1
Yüksek interlökin-6 veya CRP seviyesi	0
	1
TOPLAM	

MI: Miyokard infarktüsü, EKG: Elektrokardiyografi, CRP: C-reaktif protein

Platelet glycoprotein IIb/IIIa in Unstable angina: Receptor Suppression Using Integrilin Therapy (PURSUIT) skoru 2000 yılında çok uluslu ve çok merkezli olarak gerçekleştirilen prospektif randomize klinik bir çalışma sonucu elde edilmiştir. Toplam 9461 hastanın dahil edildiği USAP ve NSTEMI hastalarında eptifibatide (Integrilin®) etkinliğinin plasebo ile karşılaştırıldığı bir çalışmadır. Araştırmacılar çok değişkenli regresyon analizi kullanarak yaptıkları incelemede AMİ ve ölüm için AKS’de 7 risk faktörü tanımlamışlardır (81). Bu yedi faktör yaş, cinsiyet, taşikardi, hipotansiyon, ileri kalp yetmezliği bulguları, çekilen ilk EKG’de ST segment depresyonu olması ve Canadian Cardiovascular Society (CCS) derecelendirmesine göre angina sınıfından oluşmaktaydı. Ancak skorlama sistemi oluşturulurken taşikardi ve hipotansiyon değerlendirmeden çıkarılarak 5 risk faktöründen oluşan PURSUIT risk skoru oluşturuldu (Tablo 2.6). Toplam puana göre hastalar düşük, orta ve yüksek risk grubuna ayrılmaktadır. Düşük riskli hastaların taburculuğu önerilirken, yüksek riskli hastaların agresif olarak antiplatelet ve invaziv girişim ile tedavi edilmesi önerilmektedir. Orta risk grubundaki hastalar için ise monitörize yakın gözlem

önerilmektedir. PURSUIT risk skoru sonuçta 30 günlük AMİ ve ölüm için iyi bir belirteç olarak bulunmuştur (80,81).

Tablo 2.6. PURSUIT risk skoru.

Risk Faktörü		Puan	Aldığı puan
Yaş (Dekat)	50	8	
	60	9	
	70	11	
	80	12	
Cinsiyet	Erkek	1	
	Kadın	0	
Son 6 haftadaki en kötü anjina (CCS sınıfı)	Anjina yok CCS sınıf I CCS sınıf II	0	
	CCS sınıf III CCS sınıf IV	2	
Kalp yetmezliği bulguları	Var	2	
EKG’de ST depresyonu	Var	1	
TOTAL			

CCS=Canadian Cardiovascular Society

HEART risk skoru 2008 yılında göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastalar için oluşturulmuştur (82,83). Diğer skorlama sistemleri gibi HEART skoru bir çalışmanın verilerinden multivaryant regresyon analizi yapılarak oluşturulmamış, onun yerine uzman görüşü kullanılarak klinik karar vermede kullanılan faktörlerden yararlanılmıştır. HEART skoru klinik karar vermede kullanılan beş faktörden oluşur. Bunlar hastanın yaşı, hastanın öyküsünde yer alan göğüs ağrısının tipi, EKG değişikliği olup olmaması, KAH risk faktörü sayısı ve troponin değeridir. Bu beş grupta 0-2 puan ile değerlendirilir (Tablo 2.7). Toplam puan 0-10 arasında değişir (80).

Daha önce yapılan 2 retrospektif çalışma ile HEART skoru değerini kanıtlamıştır. Bundan sonra yapılan prospektif çalışmalarda aynı sonuca ulaşmıştır (82,83,84). Bu çalışmalara acil servise göğüs ağrısı ile başvuran tüm hastalar alınmış, herhangi başka bir dışlama veya dahil etme kriteri kullanılmamıştır (84).

HEART skoru hastaları düşük orta ve yüksek riskli olmak üzere 3 gruba ayırmaktadır. 0-3 puan alan hastalar düşük, 4-6 puan alan hastalar orta ve 7-10 puan alan hastalar yüksek riskli gruba dahil edilmektedir (80,84). Yüksek riske sahip hastaların yoğun bakım yatışı önerilirken, düşük riskli hastalar için erken dönem taburculuk önerilmektedir. Düşük riskli hastalarda kardiyak kötü sonlanım oranı %0,9, orta risk grubundaki hastalarda %12 ve yüksek risk grubunda %65 olarak bulunmuştur (83).

HEART skorunun kardiyak kötü sonlanımı tahmin etme ve riskli hastaları belirleme yeteneği oldukça yüksek bulunmuştur. HEART skoru yükseldikçe kardiyak kötü sonlanım riski de yükselmektedir (80,84).

Kolay hesaplanabilmesi, güçlü prediktif değeri ve tüm göğüs ağrısı hastalarına uygulanabilir olması ile HEART skoru diğer risk skorlarından ayrılmaktadır. Diğer bir üstünlüğü ise sadece yüksek riskli hasta grubunu değil düşük riskli hasta grubunu da belirlemedeki başarısıdır (80).

Tablo 2.7. HEART risk skoru.

Risk Faktörü		Puan	
Öykü (Göğüs Ağrısı Tipi)	Yüksek Şüpheli	2	
	Orta Şüpheli	1	
	Şüpheli yok	0	
EKG	Belirgin ST depresyonu	2	
	Nonspesifik değişiklikler	1	
	Normal	0	
Yaş	65 yaş ve üstü	2	
	45-64 yaş arası	1	
	45 yaş altı	0	
Risk Faktörü Sayısı	3'ten fazla	2	
	1-2 risk faktörü	1	
	Risk faktörü yok	0	
Troponin Düzeyi	Limitin 3 katından fazla artış	2	
	Limitin 1-3 kat üstü	1	
	Limit dahilinde	0	
Toplam:			

2.6. Tanı ve Prognozda Biyokimyasal Testler

Avrupa ve Amerika Kardiyolog Birliklerinin (ESC-European Society of Cardiology ve ACC-American College of Cardiology) 2000 yılında vardıkları konsensusta da belirtildiği üzere kardiyak belirteçlerin tipik yükseliş ve düşüşleri akut miyokard infarktüsü teşhisinde önemli bir rol oynamaktadır (85).

AMİ'ne bağlı oluşan nekroz ile birlikte miyosit olarak da adlandırılan kalp kası hücrelerinde membran bütünlüğü bozulur. Bu sayede miyosit içeriğinde bulunan makromoleküller hücre dışına salınır. Salınan moleküller önce kardiyak interstisyuma ve buradan da infarktüs sahasındaki mikrovasküler yapı ve lenfatikler yoluyla dolaşıma geçerler (86,87). Bu süreç kardiyak belirteçlerin miyokard infarktüsü teşhisinde kullanılmasının temelini oluşturur. Genel olarak doku hasarının şiddeti arttıkça dolaşıma geçen hücre içi komponent miktarının da arttığı kabul edildiğinden kardiyak belirteçler AMİ teşhisi yanı sıra reperfüzyon ve prognozun değerlendirilmesinde de kullanılmaktadır (86,88). Kardiyak hasar göstergesi bu biyobelirteçlerin hepsi protein yapısında olmakla birlikte; hücre içinde yerleşimleri, hasar sonrası tespit edilen değerlerindeki seyir, normal düzeylerine gerileme süreleri gibi özellikleri itibariyle birbirlerinden oldukça farklı paternler göstermektedirler (89).

AMİ teşhisinde kullanılacak olan ideal bir belirtecin sahip olması beklenen özellikler vardır. İdeal bir belirtecin:

- 1- Miyokard konsantrasyonu yüksek olmalıdır.
- 2- Miyokard dışı doku ve sıvılarda normal koşullarda tespit edilmemeli veya eser miktarlarda bulunmalıdır.
- 3- İnfarktüs sonrası kana çabuk ve kolayca geçebilmelidir.
- 4- Plazmada saptanan miktarı ile miyokard hasarı arasında orantı/ilişki bulunmalıdır.
- 5- Sensitivite ve spesifitesi yüksek olmalıdır.
- 6- Serumda ölçülebildiği süre güvenilir bir tanısal zaman aralığı sunmalı, bununla birlikte rekürren infarkt tespitini mümkün kılmalıdır.
- 7- Analizi kolay, hızlı ve ucuz olmalıdır (85,86, 90).

Bugüne kadar yapılmış çalışmalarda araştırılan ve rutinde kullanılan hiçbir belirteçte tüm bu özellikler birarada bulunmamakla birlikte konuyla ilgili çalışmalar devam etmekte ve her çalışmayla yeni veriler elde edilmektedir (86).

2.6.1. Myoglobin ve kreatin kinaz (CK)

Myoglobin, iskelet ve kalp kasında bulunan düşük molekül ağırlığına sahip bir proteindir. Myokard hasarı için %99-100 hassasiyet sağlayan bir serum belirteçidir (91). Hasar gören miyokard hücrelerinden hızlı bir şekilde salınır ve süratle böbrekten elimine edilir. Miyokard hasarını takiben en hızlı yükselen belirteçtir (30. dakika ile 2 saat). Myoglobin 12–18 saat süreyle serumda kalabilir. Böylece serum myoglobin tayini myokardiyal nekrozun erken seyrini yansıtır.

Kalbe özgü olmayıp iskelet kasında da yüksek miktarda bulunduğundan, AMİ tanısında sınırlı rolü vardır. AMİ sırasında hızla yükseldiği için erken tanıda ve reinfarktüste hala önemini korumaktadır (92-93). Semptomlar başladıktan sonraki 4-6 saat içerisinde miyoglobinde artış olmaması kardiyak hasarı ekarte etmek için çok değerli bir kriterdir. Bu da, acil servisler gibi hızlı triajın önemli olduğu ortamlarda çok önemli bir avantaj sağlamaktadır (94).

Tarihsel süreç içinde yer alan bir başka belirteç olan CK Akut Miyokard İnfarktüsü hastaların yaklaşık %90-93'ünde yükselir. AMİ'nün başlangıcını takiben 4-8 saat içinde normal değerin üzerine çıkar. 3-4 gün içinde normal değerlere geri döner (95). Pik seviyesinin zamanı ise hastalar arasında değişkenlik gösterebilir (8-58 saat). Ortalama 24 saatte pik yapar. Kas hastalığının varlığı, alkol intoksikasyonu, diyabet, iskelet kası travması, ciddi egzersiz, konvülziyonlar, intramüsküler enjeksiyonlar sonrası ve pulmoner emboli gibi durumlarda artış gösterebilir ancak kalp yetersizliği ve karaciğer hastalıklarında normaldir (96,97).

Kreatin kinazın üç sitozolik enzimi ve bir mitokondrial izoenzimi bulunmaktadır. Sitozoldeki CK insan dokularında M ve B olarak belirlenen iki monomerden oluşan bir dimer olarak bulunmaktadır (98). Bu subünitler elektroforezdeki konumlarına göre birbirlerinden kolaylıkla ayrılabilen CK-1(BB), CK-2(MB) ve CK-3(MM) olarak isimlendirilen 3 izoenzimi oluşmaktadır

(99). CK-MM hem kalp hem de iskelet kasında predominant olmasına rağmen, CK-MB'nin miyokarda daha spesifik olduğu gösterilmiştir.

CK-MB çok az miktarlarda ince barsak, dil, diyafram, uterus ve prostatda da bulunabilir (97,100). CKMB/total CK aktivitesinin %5'den fazla olması yükselmiş CK-MB'nin miyokardiyal kaynaklı olduğunu gösterir. Maraton koşucularında, kronik miyopatilerde, kronik renal yetersizlikte ve hipotiroidizmde CK-MB yüksekliği görülebilir (101,102).

AMİ'de ve kas bozukluklarında serum CK ve izoenzimlerinin ölçümü tanısal amaçlı kullanılır (103). AMİ'lü hastaların yaklaşık %15'inde total CK normal kalırken, CK-MB yükselebilir. Bu durum genellikle düşük kas kitlesi kişilerde görülür (104,105).

2.6.2. Kardiyak troponinler

İskelet ve kalp kasında aktin ve myozin arasındaki ilişkiyi protein yapıdaki troponinler sağlamaktadır. Troponinlerin üç alt grubu bulunmaktadır: Troponin I, troponin T ve troponin C (106). Kardiyak troponinler, miyosit içerisinde iki kısımda yer almaktadırlar. Sitozolde serbest olarak bulunan troponinler, miyokard hasarını izleyen süreçte salınırlar. Sitozolde bulunan troponinler total troponinlerin %3-5'ini oluşturur. Bu yüzden erken dönemde plazmaya geçen troponin miktarı da azdır. Halbuki kontraktıl yapıya yapışık durumdaki troponinler, daha fazladır ve çok daha yavaş olarak plazmaya geçerler. Bu ikinci kısım nedeniyle, miyosit hasarından sonra troponin düzeyleri uzun süre yüksek seviyede kalır (107). Kardiyak troponin T (Tn T) miyokard hasarını takip eden 3 ile 12. saatte, troponin I (Tn I) ise 6 ile 12. saatte yükselmeye başlar, her ikisi de zirve değerlerine yaklaşık olarak 24. saatte ulaşır. Tn I yaklaşık 10 gün, Tn T 14 gün kadar yüksek kalabilir (15, 106, 107).

Amerikan Kardiyoloji Koleji/Amerikan Kalp Cemiyeti (American College of Cardiology/American Heart Association, ACC/AHA) risk sınıflamasına göre, ST yükselmesiz AKS hastalarında, kardiyak Tn T'nin 0.01-0.1 ng/ml arasında olması prognostik açıdan orta derecede riski, 0.1 ng/ml'nin üzerinde olması ise yüksek riski gösterir. Kardiyak Tn I için ise 0.1-1.5 ng/ml orta, 1.5 ng/ml'nin üstü, yüksek riskli hastaları belirlemede kullanılır (4). Koroner arter hastalığı dışında

bazı durumlarda da kardiyak troponinler yükselebilirler. Myokardit, kalbi tutan amiloidoz/sarkoidoz gibi kollajen doku hastalıkları, pulmoner emboli, kardiyak travma gibi durumlar troponin pozitifliği yapabilir. Bu durumlar Tablo 2.8’de özetlenmiştir (108).

Tablo 2.8. Troponinin koroner arter hastalığı dışında yükseldiği durumlar.

Miyokardit	Kalp cerrahisi
Perikardit	Kardiyoversiyon
Kardiyomyopatiler	Sepsis
Konjestif kalp yetmezliği (Kompanse olsa bile)	Rabdomyolizis
Pulmoner emboli	Kronik börek yetmezliği
Amiloidoz/Sarkoidoz	Göğüs travması

Kardiyak troponinlerin, USAP’li hastaların yaklaşık %30’unda yükseldiği görülmüştür. İlk troponin değeri yüksek olan hastaların prognozu daha kötü olmakla birlikte, 4. 8. ve 12. saatlerde tekrarlanan troponin ölçümlerinde yükselme olması prognozu olumsuz etkiler (109).

Günümüzde geleneksel kitlerin ölçebildiği troponin değerlerinin onda biri kadar olan kardiyak troponin konsantrasyonları yüksek duyarlıklı kitler sayesinde ölçülebilmektedir. Temel problemlerden birisi; yüksek-duyarlıklı troponin kitleriyle daha çok miktarda AKS tanısı konulmasıdır. Yüksek duyarlıklı kitler, geleneksel testlere göre artmış sensitivite fakat azalmış spesifiteye sahiplerdir. 6 saatlik takipte tekrarlayan ölçümlerde ise her iki test için eğri altında kalan alanlar benzer olup, yüksek duyarlıklı testlerin esas olarak erken tanıda avantajlı olduklarını düşündürmektedir (110).

Yüksek duyarlıklı testlerin konsantrasyonları, geleneksel olarak verilen mikrogram/ litre yerine, litrede nanogram olarak belirtilmektedir (ya da mililitrede pikogram) (111).

Yüksek duyarlıklı troponinler, göğüs ağrısı triajını, göğüs ağrısı ünitelerinde karmaşık non-invaziv test gereksinimlerini azaltarak, kolaylaştırmışlardır. Ancak bunun yanında 6 aylık prognozları etkilemeden daha uzun hastane yatışı ve daha çok invaziv işlem yapılmasına neden olmuşlardır (112).

Bazı çalışmalarda, AMİ tanısının doğru ve hızlı bir şekilde konulması için hscTnI'nın geleneksel kardiyak nekroz göstergeleri ve standart cTnT'den anlamlı derecede üstün olduğu gösterilmiştir. Duyarlı yöntemlerin AMİ'nün erken tanınmasını (özellikle ilk üç saat içerisinde gelen hastalarda) sağladıkları belirtilmiştir (113).

Başka bir çalışmada, AKS ve göğüs ağrısı olan hastalarda standart troponin testlerindeki %66'larda olan pozitiflik oranının hscTnT kullanımı ile %78'lere çıktığı, ancak yine %2'lerde olan yalancı pozitiflik oranının ise %7'lere çıktığı belirtilmiştir. Yalancı negatiflik oranının ve tanısı atlanan hasta sayısının önemli şekilde azalabileceği sonucuna varılmıştır. Hastaların ilk başvurusunda yeni kuşak hscTn'ler AMİ teşhisinde, standart cTn ölçümlerinden daha yüksek bir tanısallığa sahiptirler (%64-80). cTn'ler nekroz nedenini değil sadece myosit nekrozunun varlığını gösterirler. AMİ troponin artışının en önemli nedenidir, ancak tek nedeni değildir (114).

Diğer bir çalışmada ise ultra sensitif Troponin I'nın diğer troponinlere göre daha düşük range aralığına sahip olduğu gösterilmiştir ama yükselmek için kullandıkları reaktifler benzerdir. Ultra sensitif troponin I'nın AMİ'ü tanımada %100 sensitivite ve %75,7 spesifiteye sahip olduğu tespit edilmiştir. AMİ'de erken tanıda diğer troponinlere göre daha üstündür. Konjestif kalp yetmezliği (KKY) ve anjina gibi sunum yetersizliğine neden olabilen durumlara bağlı yalancı pozitiflikleri olabilmektedir (115).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

3.1. Çalışma Tasarımı

Bu çalışma Ekim 2016’da, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi’ne 07 Kasım 2015 – 01 Haziran 2016 tarihleri arasında başvuran hastaların kayıtları geriye dönük incelenerek gerçekleştirildi. Çalışmaya başlamadan önce lokal Etik Kurul onayı alındı.

3.2. Örneklem Seçimi

Sekiz aylık zaman dilimi içinde acil servise başvuran ve akut koroner sendrom düşünülerek ultra sensitif troponin düzeyi çalışılan tüm hastalar çalışmaya alındı. Tekrarlayan başvurusu olan hastaların ilk başvuruları çalışmaya dahil edilirken, sonraki başvuruları çalışma dışı bırakıldı. Birinci başvurudan sonraki başvurular (aynı hastanın ikinci başvurusu), Türkiye Cumhuriyeti (T.C.) kimlik numaraları olmayan hastalar (yabancı hasta, yanlış T.C. kimlik numarası olan hastalar) ve hastanemiz elektronik veri tabanında ultra sensitif troponin verileri eksik veya hatalı olan hastalar çalışmadan çıkartıldı.

3.3. Verilerin Toplanması

Hastalara ait Ultra-sensitif Troponin I değerleri hastane elektronik veri tabanından elde edildi. T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sisteminden ölen hastalar ve ölüm tarihleri tespit edildi.

3.4. Ultra Sensitif Troponin Çalışması

Hastanemizde ultrasensitif cTnI (Siemens, Advia Centaur) kiti kullanılmaktadır. Bu cihaz ile çalışıldığında kanda 6 ng/L ile 50.000 ng/L aralığındaki seviyeleri ölçebilmektedir. Referans değeri 0.06 ng/ml’dir.

3.5. Sonuç Değişkeni

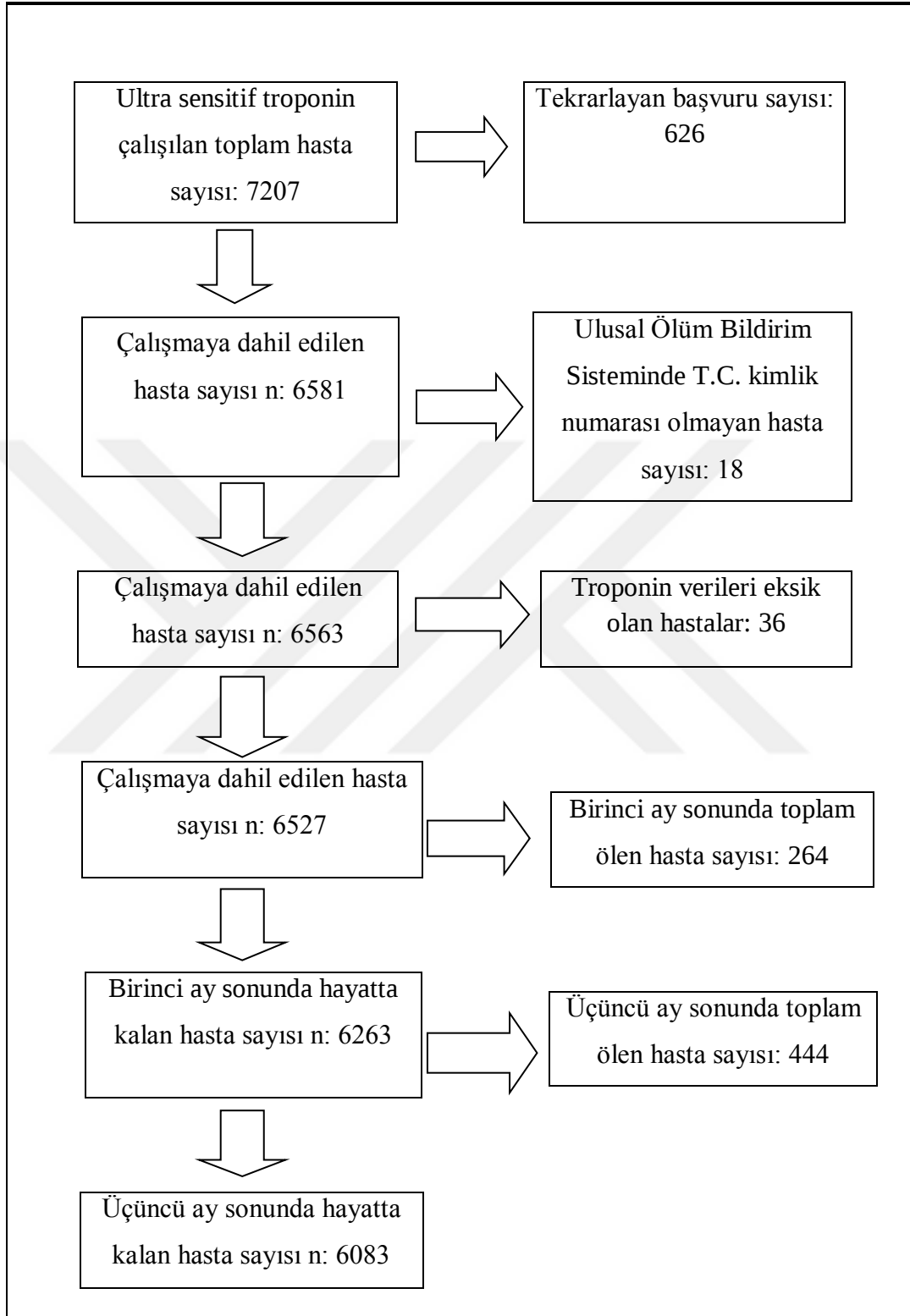
Çalışmaya alınan hastaların takibinin ölüm ile sonuçlanıp sonuçlanmadığı saptandı. Ardından ölüm tarihlerine göre hastalar birinci ay sonunda toplam kardiyak ölüm ve üçüncü ay sonunda toplam kardiyak ölüm olarak sınıflandırıldı.

3.6. İstatistiksel Analiz

Çalışma için toplanan veriler MedCalc ile analiz edildi. Numerik veriler ortalama±standart sapma ve ortanca (Interquartilerange: IQR) olarak, frekans veriler ise yüzde olarak ifade edildi. Ultra sensitif troponinin kardiyak ölümü belirlemedeki değerliliği Receiver Operating Characteristic (ROC) analizi ile gerçekleştirildi. Ultra sensitif troponinin kardiyak ölümü belirlemedeki değerliliği için ve eşik değeri belirlemek amacıyla, duyarlılık ve seçicilik, pozitif ve negatif likelihood ratio kullanıldı. Ayrıca tanısal parametreler %95 güven aralıkları (%95 GA) ile birlikte verildi.

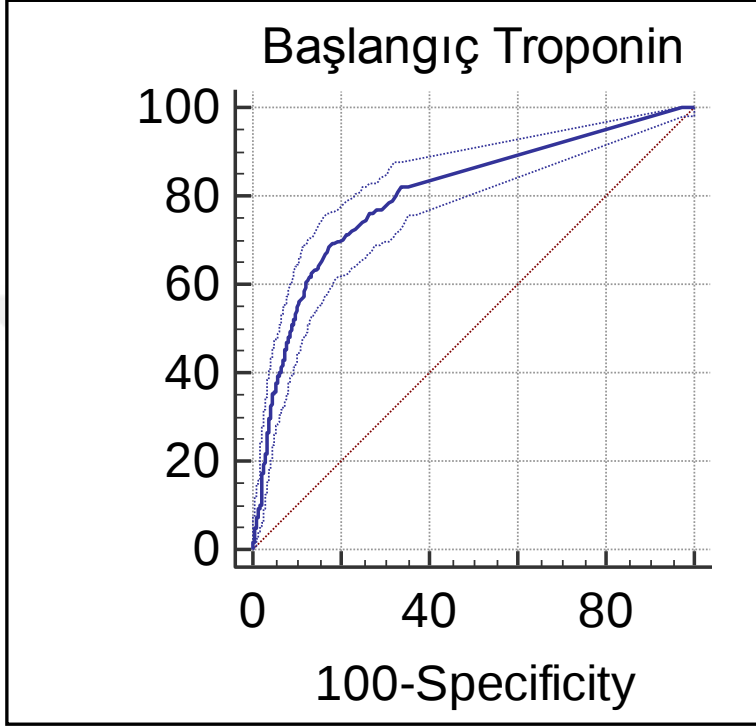
4. BULGULAR

Çalışmamıza 07 Kasım 2015 – 01 Haziran 2016 tarihleri arasında Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi Hastanesi Acil Servisine başvuran akut koroner sendrom düşünülerek Ultra-sensitif Troponin I çalışılan 7207 hasta dahil edildi. Bu hastalardan 626 tanesi tekrarlayan başvuru sebebi ile, 18 hasta yabancı uyruklu ve 36 hasta da verileri eksik olduğundan çalışma dışı bırakıldı. Çalışmaya alınan 6527 hastanın yaş ortalaması 58 ± 18.04 ve %55.7'si erkekti. Hastaların %4.0'ının (n=264) ilk troponin ölçümünden sonra 1 ay içerisinde, %6.8'inin (n=444 kişi) ise ilk troponin ölçümünden sonra 3 ay içerisinde öldüğü saptanmıştır (Şekil 4.1). Acil serviste kontrol troponin görme süresinin ortalama 172 (IQR:152-185) dk olduğu görüldü. Kontrol troponin görülmeyen hastalardan 1. ay sonunda %2,3 olgunun (n=156) ex olduğu, 3. ay sonunda ex oranının %4 (n=265) olduğu gözlemlendi.



Şekil 4.1. Hasta akış şeması.

ROC analizi sonucunda acil servis başvurusunda çalışılan başlangıç troponin (cTnI) değerinin birinci ay sonundaki kardiyak ölümü belirlemedeki AUC (area under the curve) değeri 0.803 (%95 GA: 0.793-0.813) olarak saptandı (Şekil 4.2).



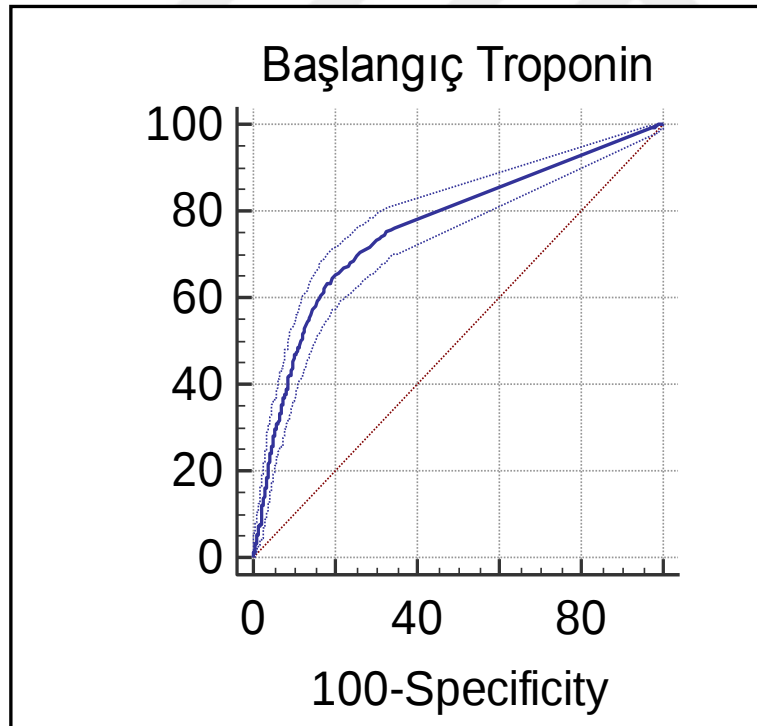
Şekil 4.2. Başlangıç ultra sensitif troponin birinci ay mortaliteyi belirlemede ROC eğrisi.

Ultrasensitif cTnI'in normal popülasyonun %99'u için verilen eşik değeri olan 0.04 ng/ml için birinci ay sonunda kalp nedenli ölümü belirlemede duyarlılık %65.5 (%95 GA: %59.5-%71.2), seçicilik %84.4 (%95 GA: %83.5-%85.3), (+) LR 4.20 ve (-) LR 0.41'dir. cTnI algılama sınırı (LoD) olan 0.006 ng/ml değeri için birinci ay sonunda kalp nedenli ölümü belirlemede duyarlılık %100.0 (%95 GA: %98.6-%100.0), seçicilik %2.09 (%95 GA: %1.8-%2.5), (+) LR (likelihood ratio) 1.02 ve (-) LR 0.00 olarak saptanmıştır. Hastanemiz laboratuvarında cTnI için üst sınır olarak belirlenmiş olan 0.06 ng/ml değeri için birinci ay sonunda kalp nedenli ölümü belirlemede duyarlılık %56.6 (%95 GA: %49.8-%62.1), seçicilik %89.3 (%95 GA: %88.5-%90.0), +LR 5.22 ve -LR 0.49 olarak saptanmıştır (Tablo 4.1).

Tablo 4.1. Başlangıç ultra sensitif troponin değerlerinin birinci ay mortaliteyi belirlemedeki değeri.

Yüksek Duyarlılık Troponin Değeri (ng/ml)	Duyarlılık (%95 GA)	Seçicilik (%95 GA)	(+) LR (%95 GA)	(-) LR (%95 GA)
0.006	%100.0	%2.09	1.02	0.00
0.02	%76.9	%71.8	2.73	0.32
0.04	%65.5	%84.4	4.20	0.41
0.06	%56.6	%89.3	5.22	0.49
0.1	%43.2	%92.9	6.09	0.61

ROC analizi sonucunda acil servis başvurusunda çalışılan başlangıç troponin (cTnI) değerinin üçüncü ay sonundaki kardiyak ölümü belirlemedeki AUC (area under the curve) değeri 0.763 (%95 GA: 0.752-0.773) olarak saptandı (Şekil 4.3).



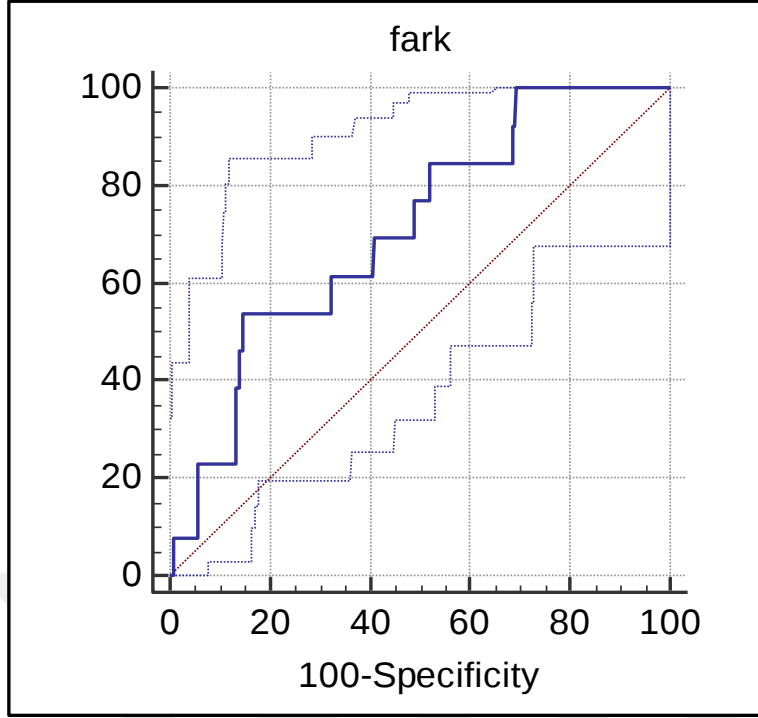
Şekil 4.3. Başlangıç ultrasensitif troponin üçüncü ay mortaliteyi belirlemede ROC eğrisi.

cTnI algılama sınırı (LoD) olan 0.006 ng/ml değeri için üçüncü ay sonunda kalp nedeni ölümü belirlemede duyarlılık %99.6 (%95 GA: %98.4-%99.9), seçicilik %2.12 (%95 GA: %1.8-%2.5), +LR (likelihood ratio) 1.02 ve –LR 0.21 olarak saptanmıştır. cTnI'in normal popülasyonun %99'u için verilen eşik değeri olan 0.04 ng/ml için üçüncü ay sonunda kalp nedeni ölümü belirlemede duyarlılık %57.4 (%95 GA: %52.7-%62.1), seçicilik %85.3 (%95 GA: %84.4-%86.2), +LR 3.90 ve –LR 0.50'dir. Hastanemiz laboratuvarında cTnI için üst sınır olarak belirlenmiş olan 0.06 ng/ml değeri için üçüncü ay sonunda kalp nedeni ölümü belirlemede duyarlılık %46.2 (%95 GA: %41.5-%50.9), seçicilik %89.8 (%95 GA: %89.1-%90.6), +LR 4.56 ve –LR 0.60 olarak saptanmıştır (Tablo 4.2).

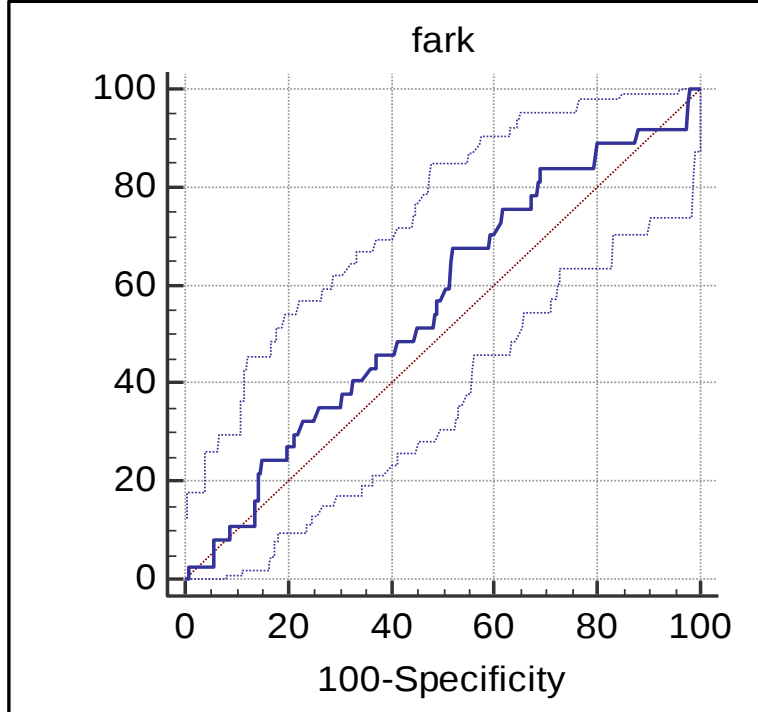
Tablo 4.2. Başlangıç ultra sensitif troponin değerlerinin üçüncü ay mortaliteyi belirlemedeki değeri.

Yüksek Duyarlılık Troponin Değeri (ng/ml)	Duyarlılık (%95 GA)	Seçicilik (%95 GA)	(+) LR (%95 GA)	(-) LR (%95 GA)
0.006	%99.6	%2.12	1.02	0.21
0.02	%71.2	%72.8	2.62	0.40
0.04	%57.4	%85.3	3.90	0.50
0.06	%46.2	%89.8	4.56	0.60
0.1	%33.33	%93.26	4.95	0.71

Başlangıç ultrasensitif troponin değeri 0.06 ng/ml altında olan ve ilk troponin sonrası %29 azalmanın birinci aydaki mortaliteyi dışlamada duyarlılığı %100 (%95 GA: 76.7-100.0), üçüncü ayda mortaliteyi dışlamada duyarlılığı %84.62 (%95 GA: 69.5-94.1) olarak saptandı. Başlangıç ultrasensitif troponin değeri 0,06 ng/ml altında olan olgularda 4.7 kat artışının birinci aydaki mortalite için seçiciliği %85.27 (82.8-87.5), üçüncü ayda mortalite için seçiciliği %85.09 (%95 GA: 82.6-87.3) saptandı.



Şekil 4.4. Başlangıç ultra sensitif troponin değeri 0.06 ng/ml altında olup, kontrol troponininde mutlak değişiklik olanların birinci ay mortaliteyi belirlemede ROC eğrisi.



Şekil 4.5. Başlangıç ultra sensitif troponin değeri 0.06 ng/ml altında olup, kontrol troponininde mutlak değişiklik olanların üçüncü ay mortaliteyi belirlemede ROC eğrisi.

5. TARTIŞMA

Kardiyovasküler sistem hastalıklarına bağlı ölümler, tüm dünyada olduğu gibi ülkemizde de ölüm nedenleri arasında ilk sırada yer almaktadır. Bu hastalık grubunda ise en sık karşılaştığımız iskemik kalp hastalıklarıdır. Bu hastaların acil serviste uygun yönetilmemesi gereksiz yatış ve uygunsuz taburculuk kararı ile sonuçlanmaktadır. Acil servise göğüs ağrısı veya benzeri semptomlar ile başvuran ve AKS düşünülen hastaların yönetiminde en zor noktalardan birisi de tanısal güçlüktür. Morbidite ve mortaliteyi etkileyen en önemli nokta, en kısa zamanda tanı konularak uygun medikal ve cerrahi tedavi yönteminin belirlenmesidir. Bu hasta grubunun bir kısmında başvuru esnasında klinik tablonun belirgin olmayışı ve EKG değişikliği olmaması, kardiyak belirteçlerin normal sınırlarda olması gibi nedenlerle tanının gecikmesi hastanın kaybedilmesine neden olabilmekte, hastalar tesadüfen veya geç tanı almaktadır. Bu nedenle tanıyı netleştirmek adına kardiyak belirteçlerle hastanın aralıklı olarak takip edilmesi gerekmektedir. Kardiyak troponinler uzun süredir miyokardiyal hasarın belirlenmesinde altın standart olarak kullanılmaktadır. Birçok merkezde kullanılmakta olan standart cTn kitleri ile cTn'ler 4-6 saatte kanda saptanabilmekte iken, yüksek/ultra duyarlıklı kitler 10-100 kat daha düşük düzeyde cTn'i saptayabilmektedirler.

Bu amaçla kardiyak belirteçlerin birbirine olan üstünlüklerinin kıyaslandığı birçok çalışma yapılmakta ve konu ile ilgili tanısal ve prognostik algoritmalar geliştirilmektedir. Biz de çalışmamızda ultrasensitif troponin I'nın acil serviste akut koroner sendrom düşünülen hastalarda tanısal güvenilirliğini değerlendirmeyi amaçladık.

Çalışmamızda ultrasensitif cTnI'in (Siemens, Advia Centaur) normal populasyonun %99'u için verilen eşik değeri olan 0.04 ng/ml başvuru anındaki değeri için birinci ay sonunda kalp nedeni ölümü belirlemede duyarlılığını %65.5 (%95 GA: %59.5-%71.2), seçiciliğini ise %84.4 (%95 GA: %83.5-%85.3), (+) LR 4.20 ve (-) LR 0.41 olarak tespit ettik. İnce F.D. ve arkadaşlarının 2015 yılında yaptıkları, acil servise göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografi yapılan 200 erişkin hastanın dahil edildiği, ultrasensitif troponin I'nın tanısal değerini araştırdıkları çalışmalarında eşik değeri 0,04 ng/ml kabul ettikleri ultrasensitive

troponin I'nın ilk üç saat için duyarlılık ve özgüllüğünü sırasıyla %74 ve %68 olarak, yalancı pozitiflik oranı %32 ve yalancı negatiflik oranı %26 bulmuşlardır (116). Apple F.S. ve arkadaşlarının 2008 yılında yapmış oldukları, akut koroner sendromun semptomları ile başvuran hastalarda miyokardiyal infarktüsün saptanmasında Centaur TnI-Ultra Assay'ın akut koroner sendrom için öngörücü kullanımını araştırdıkları çalışmalarında, eşik değeri 0.006 ng/ml iken duyarlılığı %96, özgüllüğü %33 olarak; eşik değeri 0.04 ng/ml iken duyarlılığı %74, özgüllüğü ise %84 olarak tespit etmişlerdir. Toplam 371 olgunun dahil edildiği bu çalışmada başvuruda, 6 ve 24. saate troponin düzeyleri değerlendirilmiş, 2 ay sonra majör kardiyak olay ve ölüm oranına bakılmıştır. Bizim çalışmamızda cTnI algılama sınırı (LoD) 0.006 ng/ml değeri için birinci ay sonunda kalp nedeni ölümü belirlemede duyarlılığını %100 (%95 GA: %98.6-%100.0), seçiciliğini de %2.09 (%95 GA: %1.8-%2.5), (+) LR 1.02 ve (-) LR 0.00 olarak saptadık. Acil servise başvuran hastaların dahil olduğu kardiyak troponinlerin MI tanısını koymadaki doğruluğunun araştırıldığı ve 1247 hastanın dahil edildiği bir başka çalışmada yineleyen ölçümlerde %25 artış veya azalış anlamlı kabul edilmiştir. Ultrasensitif cTnI tanısal eşik değerine (0.04 ng/ml) göre 1. saat duyarlılığın %52 ve özgüllüğün %86 olduğu belirtilmiştir (Pozitif prediktif değeri %83, negatif prediktif değeri %53) (118).

Scharnhorst ve ark.'nın 2011 yılında gerçekleştirdiği bir çalışmada başvuru anında ve 2. saatte ultrasensitif TnI, miyogloblin ve CK-MB ölçümleri yapılmıştır. Troponindeki değişikliğin %30'un üzerinde olması durumu anlamlı kabul edilerek çalışma grubunun %27'si AKS ve %22'si Mİ tanıları almıştır. Buna göre TnI için eşik değeri 0,06 ng/ml iken, MI öngörmede pozitif prediktif değeri %70, negatif prediktif değeri %100, duyarlılık %100 ve özgüllük %87 bulunmuştur (119). Body R. ve arkadaşlarının 2015 yılında yapmış oldukları toplam 414 hastanın dahil edildiği çalışmada, olası kardiyak neden düşünülen göğüs ağrılı hastalardan başlangıç ve 12. saat cTnI değerleri ölçülmüştür. Başlangıç ultrasensitif cTnI değerinin Mİ öngörmede, referans değeri 40ng/L ayrıca 6 ng/L'ye göre sırası ile duyarlılık ve seçicilikleri %75.6 ve %96.2, %94.3 ve 59.6 olarak bulunmuş. 12. saat cTnI değerinin ise, referans değeri 40 ng/L ayrıca 6 ng/L'ye göre sırası ile duyarlılık ve seçicilikleri %87.1 ve 79.4, 97.1 ve 49.7 olarak bulunmuştur (120).

Aynı çalışmada bir ay içinde ölüm dahil majör kardiyak olay için testin performansı, referans değeri 40 ng/L ve 6 ng/L için değerlendirdiğinde sırası ile duyarlılık ve seçicilikleri %69.8 ve %97.6, %87.2 ve 60.4 olarak bulunmuştur. Yapılan çalışma sonuçlarının büyük oranda sonuçlarımızla korele olduğu görülmektedir.

Konvansiyonel troponinlerle kıyaslandığında yeni jenerasyon troponinlerin prognozu belirlemede daha başarılı olduğu bilinmektedir (121,122). Rubini ve ark.'nın çalışmasında tanısal performansı yanı sıra yüksek duyarlılıklı kardiyak troponin I'nın prognostik değeri de araştırılmış, takip sonunda tüm nedenlerden ölüme bakıldığında hsTnI için AUC değeri 0.75 (%95 GA; 0.73-0.79) saptanmıştır (123). Olguların 2 yıl takip edildiği bir başka çalışmada hs-cTnI için AUC değeri 0.70 (%95GA: 0.64-0.76) olarak bulunmuştur (124). Çalışmamızda birinci aydaki tüm nedenli ölüme bakıldığında AUC değeri 0.803 (%95 GA: 0.793-0.813), üçüncü ay sonunda 0.763 (%95 GA: 0.752-0.773) saptanmıştır. Bu bulgularımız da diğer çalışmalarla benzer sonuçlara işaret etmektedir.

Geleneksel kardiyak biyobelirteçler ile ilgili literatürde çok sayıda çalışma bulunmasına rağmen ultra sensitif troponinler ile ilgili henüz çok sayıda çalışma bulunmamaktadır. cTnI kardiyak nekrozun tanısında yaygın olarak kullanılan bir biyobelirteç haline gelmiştir. Bu nedenle son zamanlarda kullanımda olan ultrasensitif cTnI hem tanısal değeri için ileriye yönelik daha kapsamlı, detaylı hasta bilgisinin alındığı çalışmalarla duyarlılığın ve özgüllüğün arttığı, yanlış pozitifliğin ve negatifliğin azaldığı eşik değeri bulmanın hem de prognostik değeri için yönelik araştırmalar yapmanın daha yararlı olacağı düşünmekteyiz.

Çalışmamızın kısıtlılıkları öncelikle geriye dönük olmasından kaynaklı veri güvenilirliğine ilişkin sorun olabileceğini düşünmekteyiz. Aynı sebeple hekime göre farklı uygulamaların sonuçlarımızı etkilemiş olabileceğini, ağrı başlangıç saatini net belirleyemediğimiz ve acile başvuru troponin değerini baz aldığımızdan sonuçlarımızın etkilenmiş olabileceğini düşünmekteyiz. İkinci en önemli nokta ölümlerin T.C. Sağlık Bakanlığı Türkiye Halk Sağlığı Kurumu Ölüm Bildirim Sisteminden tespit edilmiş olmasıdır ki bu sebeple ölüm nedenleri belli değildir.

6. SONUÇLAR

Acil servise başvuru anında çalışılan ultra sensitif troponinin bir ve üç aylık mortaliteyi belirlemede yeterli değeriyle sahip değildir. Ultra sensitif troponin değerinin 0,06 ng/ml altında olması, ilk alınan troponinden ortalama 172 dk sonra alınan, ikinci troponin değerinde %29'luk bir azalma olması birinci aydaki mortaliteyi dışlamada duyarlılığı %100, üçüncü aydaki duyarlılığı %84.62'dir. Yine ilk ve ikinci alınan troponin değerleri arasında 4.7 kat artışının olması birinci aydaki mortalite için seçiciliği %85.7, üçüncü aydaki mortalite için seçiciliği %85.09'dur.

7. ÖZET

Ultra-Sensitif Troponin I'nın Acil Serviste Akut Koroner Sendrom Düşünülen Hastalarda Prognozu Belirlemedeki Değerliliği

Akut koroner sendromlar (AKS) ülkemizde ve dünyada önemli mortalite ve morbiditeye sahiptir. Teknolojinin gelişmesiyle birlikte daha erken tanı tedavi mümkün olabilmektedir. Günümüzde tanıda en değerli biyobelirteçler kardiyak troponinlerdir. Günümüzde kullanılan yüksek duyarlılıklı yeni jenerasyonel troponin kitlerinin hem tanısal, hem prognostik olarak konvansiyonel troponinlerden daha yüksek performans gösterdiği saptanmıştır. Biz ise bu çalışmada yeni kullanıma giren ultra-sensitif kardiyak troponinin I'nın bir aylık ve üç aylık takiplerde mortaliteyi belirlemedeki değerliliğini bulmayı amaçladık.

Bu çalışma Ekim 2016'da, Akdeniz Üniversitesi Hastanesi Acil Servisi'ne 07 Kasım 2015 – 01 Haziran 2016 tarihleri arasında başvuran hastaların kayıtları geriye dönük incelenerek gerçekleştirildi. Çalışmaya alınan hastalar ölüm bildirim sisteminden taranarak ölen hastalar kayıt edildi.

Çalışmaya ultra-sensitif troponin çalışılmış 7207 hasta alındı. Çalışmaya alınan hastaların yaş ortalaması 58 ± 18.04 ve %55.7'si erkekti. Acil serviste çalışılan ultra-sensitif troponin değerinin (başlangıç troponini) birinci ay sonundaki mortaliteyi belirlemedeki AUC (area under the curve) değeri 0,803 (%95 GA: 0.793-0.813) olarak saptandı. Ultra-sensitif troponin için hastanemizde kabul edilen eşik değeri olan 0,06 için duyarlılık %56,6 (%95 GA: %49.8-%62.1), seçicilik ise %89,3 (%95 GA: %88.5-%90.0)'dü. Normal popülasyonun %99'u için verilen eşik değeri olan 0,04 için duyarlılık %65.5 (%95 GA: %59.5-%71.2), seçicilik ise %84.4 (%95 GA: %83.5-%85.3)'dür.

Başlangıç ultra sensitif troponin değerinin üçüncü ay sonundaki mortaliteyi belirlemedeki AUC değeri 0.763 (%95 GA: 0.752-0.773) olarak saptandı. Ultra sensitif troponin için hastanemizde kabul edilen eşik değeri olan 0.06 ng/ml değeri için üçüncü ay sonunda mortaliteyi belirlemede duyarlılık %46.2 (%95 GA: %41.5-%50.9), seçicilik %89.8 (%95 GA: %89.1-%90.6)'dir. Normal popülasyonun %99'u için verilen eşik değeri olan 0.04 ng/ml için üçüncü ay

sonunda mortaliteyi belirlemede duyarlılık %57.4 (%95 GA: %52.7-%62.1), seçicilik %85.3 (%95 GA: %84.4-%86.2)'dür.

Acil serviste, hastaların ilk geldiği anda çalışılan ultra sensitif troponin değerinin birinci ayda ve üçüncü ayda bakılan mortalite için yeterli bir değerliliğe sahip değildir. Ancak troponin değerinin; normal aralıkta olması ve belirli bir miktarda azalış göstermesi mortaliteyi dışlamada ki duyarlılığı artırmaktadır.

Anahtar kelimeler: Ultrasensitif troponin, göğüs ağrısı, prognoz, acil servis



8. ABSTRACT

Prognostic Value of ultra-sensitive troponin-I in Acute Coronary Syndrome Patients in Emergency Department

Acute Coronary Syndromes (ACS) cause significant morbidity and mortality in our country and worldwide. With the advancement in technology early diagnosis and treatment is available. In the modern era, the most valuable diagnostic markers are cardiac troponins. It has been showed that the contemporary new generation high sensitivity troponin kits outperform conventional troponins both diagnostically and prognostically. In our study, we aimed to find the value of contemporary ultrasensitive cardiac troponin I on 30-day and 90-day mortality.

Our study was done retrospectively by evaluating patient data between 11/07/2015-06/01/2016. All included patients were scanned in the national death index and deceased patients were recorded. 7,207 patients whom ultrasensitive troponin ordered were included in the study. The mean ages of the patients were 58 ± 18.04 years and 55.7% were male. The area under the curve (AUC) for the 30 day mortality of the initial ultrasensitive troponin assay in the Emergency Department (ED) was 0,803 (95% CI: 0.793-0.813). The threshold value the ultrasensitive troponin in our hospital was 0,006 with sensitivity of 56,6% (95% CI: 49.8%-62.1%), and specificity of 89,3% (95% CI: 88.5%-90.0%). The threshold value for the 99% of the population was 0,004 with the sensitivity of 65.5% (95% CI: 59.5%-71.2%) and specificity of 84.4% (95% CI: 83.5%-85.3%). AUC for the 90 day mortality of the initial ultrasensitive troponin assay in the ED was 0.763 (95% CI: 0.752-0.773). The sensitivity and specificity of the threshold value of the ultrasensitive troponin in our hospital for 90-day mortality were 46.2% (95% CI: 41.5%-50.9%) and 89.8% (95% CI: 89.1%-90.6%) respectively. The sensitivity and specificity of the threshold value of the ultrasensitive troponin for the 99% of the population were 57.4% (95% CI: 52.7%-62.1%) and 85.3% (95% CI: 84.4%-86.2%) respectively.

The initial value of ultrasensitive troponin value obtained in the ED does not have enough value to determine the 30-day and 90-day mortality. However, troponin values within normal range and trending down of the troponin values increase the sensitivity in excluding mortality.

Key words: Ultrasensitive troponin, chest pain, prognosis, emergency department



9. KAYNAKLAR

1. Mozaffarian D, Benjamin EJ, Go AS, Arnett DK, Blaha MJ, Cushman M, et al; on behalf of the American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2016 update: a report from the American Heart Association. *Circulation* 2016; 26: 133(4): e38-360.
2. ESC Guidelines for the management of acute myocardial infarction in patients presenting with ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2012; 33: 256-619.
3. Green GB, Hill PM. Cardiovascular disease: Approach to chest pain and possible myocardial ischemia. In; Tintinalli JE, Kelen GD, Stapczynski JS editors. *Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide*, 7th ed. North Carolina: McGraw-Hill 2010; 341–51.
4. Braunwald E, Antman EM, Beasley JW, Califf RM, Cheitlin MD, Hochman JS, et al. ACC/AHA 2002 guideline update for the management of patients with unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction-summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee on the Management of Patients With Unstable Angina). *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 1366 -74.
5. Chartterjee K. Thrombolysis in acute myocardial infarction. *Hosp Tract* 1986; 21: 117-24.
6. Pope JH, Aufderheide TP, Ruthazer R, Woolard RH, Feldman JA, Beshansky JR, et al. Missed diagnosis of acute cardiac ischemia in the emergency department. *N Engl J Med* 2000; 342: 1163-70.
7. Falk E, Shah PK, Fuster V. Coronary plaque disruption. *Circulation* 1995; 92: 657-71.
8. Ross R. Atherosclerosis--an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340(2): 115-26.

9. Fuster V, Badimon L, Badimon J, Chesebro JH. The pathogenesis of coronary artery disease and acute coronary syndromes. *N Engl J Med* 1992; 326: 242-50
10. Morrow DA, Christopher P, Cannon RLJ, Newby LK, Ravkilde J, Storrow AB, et al. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: Clinical Characteristics and Utilization of Biochemical Markers in Acute Coronary Syndromes *Circulation* 2007; 115: 356-75.
11. Egemen D, Nalan K, Seçkin P, Zeki Ö. Clinical Significance of Increased Troponin Levels in Clinical Events Other than Acute Coronary Syndromes *Türk Kardiyol Dern Arş* 2004; 32: 571-80.
12. Wright RS, Anderson JL, Adams CD, Bridges CR, Casey DE, Ettinger MS, et al. 2011 ACCF/AHA focused update of the Guidelines for the Management of Patients with Unstable Angina/Non-ST-Elevation Myocardial Infarction (updating the 2007 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Thoracic Surgeons. *J Am Coll Cardiol* 2011; 57(19): 1920–59.
13. Sheehan P, Vasikaran SD. The evolving clinical role of cardiac troponins and new acute myocardial infarction guidelines: Implications for the clinical laboratory. *Clin Biochem Rev* 2001; 23: 52-65.
14. Morrow DA, Rifai N, Tanasijevic MJ, Wybenga DR, Lemos JA, and Antman EM. Clinical efficacy of three assays for cardiac troponin I for risk stratification in acute coronary syndromes: A thrombolysis in myocardial infarction (TIMI) IIB substudy. *Clin Chem* 2000; 46(4): 453-60.
15. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, Naslund U, Apple FS, Galvani M, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216-20.
16. Keller T, Zeller T, Peetz D, Tzikas S, Roth A, Czyz E, et al. Sensitive troponin I assay in early diagnosis of acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 2009; 361(9): 868–77.

17. Body R, Carley S, McDowell G, Jaffe AS, France M, Cruickshank K et al. Rapid Exclusion of Acute Myocardial Infarction in Patients With Undetectable Troponin Using a High-Sensitivity Assay J Am Coll Cardiol 2011; 58: 1332-9.
18. European Heart Network. European Cardiovascular Disease Statistics. 2012 edition
19. Türkiye İstatistik Kurumu 2015 verileri. TÜİK 2015. <http://www.tuik.gov.tr>.
20. Murray CJ, Lopez AD. Global mortality, disability and the contribution of risk factor: Global Burden of Disease Study. Lancet 1997; 349: 1436-42.
21. Charles H, Hennekens MD. Increasing burden of cardiovascular disease. Current knowledge and future firections for research on risk factors. Circulation 1998; 97: 1095-102.
22. American Heart Association. Heart Disease and Stroke Statistics - 2003 Update. Dallas. Texas: American Heart Association 2002.
23. Onat A, Yüksel M, Köroğlu B, Gümrükçüoğlu HA, Aydın M, Çakmak HA ve ark. TEKHARF 2012: Genel ve koroner mortalite ile metabolik sendrom prevalansı eğilimleri. Türk Kardiyol Dern Arş. 2013; 41.
24. World Health Organization. The future of CVD. In: Mackay J, Mensah G (eds). The Atlas of Heart Disease and Stroke. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 2004.
25. Roger VL, Go AS, Lloyd-Jones DM, BenjAMİn EJ, Berry JD, Borden WB, et al. Heart disease and stroke statistics-2012 update: a report from the American Heart Association. Circulation 2012; 125: e2-e220.
26. TÜMAR çalışmacıları. Türkiye akut miyokard infarktüsü araştırması. İstanbul: Bristol-Myers Squibb Inc. Şirketi Yayınları; 2002.
27. Widimsky P, Wijns W, Fajadet J, de Belder M, Knot J, Aaberge L, et al. Reperfusion therapy for ST elevation acute myocardial infarction in Europe: description of the current situation in 30 countries. Eur Heart J 2010; 31: 943-57.
28. Rosamond W, Flegal K, Furie K, Go A, Greenlund K, Haase N, et al. Heart disease and stroke statistics-2008 update: a report from the American Heart

- Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2008; 117: e25-146.
29. Tanrıverdi B, Savaş Tetik Ş. Aterosklerozun Patofizyolojisi ve Risk Faktörleri 2017; 21: 1-9.
 30. Halit Z. Ateroskleroz patogenezi. *Deneyisel ve Klinik Tıp Derg* 2012; 29: 101-6.
 31. Vallance PJT, Webb DJ. Vascular endothelium, its physiology and pathophysiology. CRC Press; 2003.
 32. Akcakoyun M. Koroner arter hastalığı olgularında koroner risk faktorleri ile endotel fonksiyonları arasındaki ilişki (Uzmanlık Tezi). Koşuyolu Kalp Eğitim ve Araştırma Hastanesi, İstanbul 2004.
 33. Yalın TY, Mete K. Endotel Disfonksiyonu. *Pamukkale Tıp Derg* 2011; 4: 152-7.
 34. Gauthier TW, Scalia R, Murohara T, Guo JP, Lefer AM. Nitric oxide protects against leukocyte-endothelium interactions in the early stages of hypercholesterolemia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1995; 15: 1652-9.
 35. Libby P, Ridker PM, Maseri A. Inflammation and atherosclerosis. *Circulation*. 2002; 105: 1135-43.
 36. Cominacini L, Rigoni A, Pasini AF, Garbin U, Davoli A, Campagnola M, et al. The binding of oxidized low-density lipoprotein (ox-LDL) to oxLDL receptor-1 in endothelial cells reduces the intracellular concentration of nitric oxide through an increased production of superoxide. *J Biol Chem* 2001; 276: 13750-5.
 37. Harrison DG. Endothelial function and oxidant stress. *Clin Cardiol* 1997; 20: 11-7.
 38. Özdoğu H. İnflamasyonda baş aktör endotel. Türkiye Hematoloji Derneği (6. ilk basamak kursu), Ankara 2007.
 39. Sary HC, Chandler AB, Dinsmore RE, Fuster V, Glagov S, Insull W Jr, et al. A definition of advanced types of atherosclerotic lesions and histological classification of atherosclerosis. A report from the Committee on Vascular Lesions of the Council on Arteriosclerosis, American Heart Association. *Circulation* 1995; 92: 1355-413.

40. Kardiyoloji Miniatlas, 1. Baskı. AND Danışmanlık, Eğitim, Yayıncılık ve Organizasyon Ltd. Şti. 2003; 155-62.
41. Caistro-Beiras A, Gensini GF. Targeting the novel mechanisms of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001; 3 S1: 110-30.
42. Libby P. Inflammation in atherosclerosis. *Nature* 2002; 420: 868–74.
43. Fuster V, Badimon L, Cohen M. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213-20.
44. Fuster V, Lewis A. Conner Memorial Lecture; Mechanisms Leading to Myocardial Infarction: Insights From Studies of Vascular Biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-46.
45. Theroux P, Fuster V. Acute coronary syndromes: unstable angina and non-Q wave myocardial infarction. *Circulation* 1998; 97: 1195-206.
46. Bassand JP, Hamm CW, Ardissino D, Boersma E, Budaj A, Fernandez-Aviles F, et al. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of non-ST-segment Elevation Acute Coronary Syndromes of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal* 2007; 28: 1598-660.
47. Fox KA, Goodman SG, Klein W, Brieger D, Steg PG, Dabbous O, et al. Management of acute coronary syndromes. Variations in practice and outcome; findings from the Global Registry of Acute Coronary Events (GRACE). *Eur Heart J* 2002; 23: 1177–89.
48. Wu AH, Apple FS, Gibler WB, Jesse RL, Warshaw MM, Valdes R Jr. National Academy of Clinical Biochemistry Standards of Laboratory Practice: recommendations for the use of cardiac markers in coronary artery diseases. *Clin Chem* 1999; 45(7): 1104-21.
49. Steg PG, Bonnefoy E, Chabaud S, Lapostolle F, Dubien PY, Cristofini P, et al. Impact of time to treatment on mortality after prehospital fibrinolysis or primary angioplasty: data from the CAPTIM randomized clinical trial. *Circulation* 2003; 108: 2851-6.
50. 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care® 2010 American Heart Association. All rights reserved. 978-9944-5914-6-1.

51. Canto JG, Fincher C, Kiefe CI, Allison JJ, Li Q, Funkhouser E, et al. Atypical presentations among Medicare beneficiaries with unstable angina pectoris. *Am J Cardiol* 2002; 90: 248–53.
52. Culic V, Eterovic D, Miric D, Silic N. Symptom presentation of acute myocardial infarction: influence of sex, age, and risk factors. *Am Heart J* 2002; 144: 1012–7.
53. Third universal definition of myocardial infarction. *European Heart Journal* 2012; 33: 2551-67.
54. Libby P, Braunwald E. Braunwald's heart disease: a textbook of cardiovascular medicine. Philadelphia, Pa; Edinburgh: Saunders Elsevier 2008.
55. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, Chen AY, Pollack CV Jr, Kirk JD, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram. 10 min after arrival in an emergency room in non- ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97: 437-42.
56. Van de Werf F, Ardissino D, Betriu A, Cokkinos DV, Falk E, Fox KAA, et al. Management of acute myocardial infarction inpatients presenting with ST-segment elevation The Task Force on the Management of Acute Myocardial Infarction of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2003; 24: 28–66.
57. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, Morando. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707–13.
58. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, Lagerqvist B, Venge P, Wagner G, et al. Quantitative analysis of the admission electrocardiogram identifies patients with unstable coronary artery disease who benefit the most from early invasive treatment. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 905–15.
59. Hyde TA, French JK, Wong CK, Edwards C, Whitlock RML, White HD. Four-year survival of patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation and prognostic significance of 0,5-mm ST-segment depression. *Am J Cardiol* 1999; 84: 379-85.

60. McCarthy BD, Wong JB, Selker HP. Detecting acute cardiac ischemia in the emergency department: a review of the literature. *J Gen Intern Med* 1990; 5: 365–73.
61. Rouan GW, Lee TH, Cook EF, Brand DA, Weisberg MC, Goldman L. Clinical characteristics and outcome of acute myocardial infarction in patients with initially normal or nonspecific electrocardiograms (a report from the Multicenter Chest Pain Study). *Am J Cardiol* 1989; 64: 1087–92.
62. Al Suwaidi J, Reddan DN, Williams K, Pieper KS, Harrington RA, Califf RM, et al. Prognostic implications of abnormalities in renal function in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2002; 106: 974–80.
63. Christenson RH. National Academy of Clinical Biochemistry Laboratory Medicine Practice Guidelines: clinical characteristics and utilization of biochemical markers of acute coronary syndromes. *Circulation* 2007; 115: e356–75.
64. Perryman MB, Straus AW, Buettner TL, Roberts R. Molecular heterogeneity of creatine kinase isoenzymes. *Biochim Biophys Acta* 1983; 747: 284-90.
65. Lang H, Wurzburg U. Creatine kinase, an enzyme of many forms. *Clin Chem* 1982; 28: 1439-47.
66. Cheitlin MD, Armstrong WF, Aurigemma GP, Beller GA, Bierman FZ, Davis JL. ACC/AHA/ASE 2003 guideline update for the clinical application of echocardiography: summary article: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (ACC/AHA/ASE Committee to Update the 1997 Guidelines for the Clinical Application of Echocardiography). *Circulation* 2003; 108: 1146–62.
67. Luchi RJ, Scott SM, Deupree RH. Comparison of medical and surgical treatment for unstable angina pectoris. Results of a Veterans Administration Cooperative Study. *N Engl J Med* 1987; 316: 977–84.
68. Antman EM, Anbe DT, Armstrong PW, Bates ER, Green LA, Hand M, et al. ACC/AHA guidelines for the management of patients with ST-elevation myocardial infarction; A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Committee

- to Revise the 1999 Guidelines for the Management of patients with acute myocardial infarction) *J Am Coll Cardiol* 2004; 44 (3): E1–E211.
69. Boger RH, Bode-Boger SH, Szuba A. Asymmetric dimethylarginine (ADMA): A novel risk factor for endothelial dysfunction. *Circulation* 1998; 98: 1842-47.
 70. Robert E. O'Connor, William Brady, Steven C. Brooks, Deborah Diercks, Jonathan Egan, Chris Ghaemmaghami, et al. 2010 Advanced Cardiac Life Support (ACLS) Guideline. American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122: 787-817.
 71. Katus HA, Remppis A, Franz N. Diagnostic Efficiency of Troponin-T Measurements in AMI. *Circulation* 1991; 83-3: 902-12.
 72. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous OH. For the Global Registry of Acute Coronary Events Investigators. Predictors of hospital mortality in-the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345–53.
 73. Fox KA, Dabbous OH, Goldberg RJ. Prediction of risk of death and myocardial infarction in the six months after presentation with acute coronary syndrome: prospective multinational observational study (GRACE) *BMJ* 2006; 333: 1091.
 74. Granger CB, Goldberg RJ, Dabbous O, Pieper KS, Eagle KA, Cannon CP, et al. Predictors of hospital mortality in the global registry of acute coronary events. *Arch Intern Med* 2003; 163: 2345–53.
 75. Eagle KA, Lim MJ, Dabbous OH, Pieper KS, Goldberg RJ, Van de Werf F, et al. A validated prediction model for all forms of acute coronary syndrome: estimating the risk of 6-month post discharge death in an international registry. *JAMA* 2004; 291: 2727–33.
 76. de Araujo Goncalves P, Ferreira J, Aguiar C, Seabra-Gomes R. TIMI, PURSUIT, and GRACE risk scores: sustained prognostic value and interaction with revascularization in NSTEMI-ACS. *Eur Heart J* 2005; 26: 865–72.
 77. Braunwald E. Unstable angina: A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-4.

78. Van Miltenburg AJ, Simoons ML, Veerhoek RJ, Bossuyt PMM. Incidence and follow-up of Braunwald subgroups in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1995; 25: 1286-92.
79. Lagerqvist B, Diderholm E, Lindahl B, Husted S, Kontny F, Stahle E, et al. FRISC score for selection of patients for an early invasive treatment strategy in unstable coronary artery disease. *Heart* 2005; 91: 1047-52.
80. Backus BE, Six AJ, Kelder JH, Gibler WB, Moll FL, Doevendans PA. Risk scores for patients with chest pain: Evaluation in the emergency department. *Curr Cardiol Rev* 2011; 7(1): 2-8.
81. Boersma E, Pieper KS, Steyerberg EW, Wilcox RG, Chang WC, Lee KL, et al. Predictors of outcome in patients with acute coronary syndromes without persistent ST-segment elevation. Results from an international trial of 9461 patients. *Circulation* 2000; 101(22): 2557-67.
82. Six AJ, Backus BE, JC Kelder. Chest pain in the emergency room: value of the HEART score. *Neth Heart J* 2008; 16: 191-6.
83. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Mast TP, van den Akker F, Mast EG, et al. Chest pain in the emergency room; a multicenter validation of the HEART score. *Crit Path Cardiology* 2010; 9: 164-9.
84. Backus BE, Six AJ, Kelder JC, Bosschaert MA, Mast EG, Mosterd A, et al. A prospective validation of the HEART score for chest pain patients at the emergency department. *Int J Cardiol.* 2013 3;168(3):2153-8. Enar R. Kanita Dayalı Akut Miyokard İnfarktüsü Kitabı. Nobel Kitabevi 2005; Cilt 1: 32-49, Cilt 2: 682-98.
85. Candan İ, Oral D. Kardiyoloji. Antıp AŞ Yayınları, Ankara 2002; 591-601, 690-5, 710-3.
86. Runge MS, Ohman M. Netter'in Kardiyolojisi. Çeviri Ed: Buğdacı MS. Nobel Tıp Kitabevi 2008; 86-9, 221-9.
87. Ed. Devlin TM. Textbook of Biochemistry with Clinical Correlations. Sixth edition, Danvers 2006; 340-1, 405-10, 980-5.
88. Burtis CA, Ashwood ER. Çev. Ed. Aslan D. Tietz Klinik Biyokimya Temel İlkeler. Ankara 2005; 332-65, 682-97.

89. Rajappa M, Sharma A. Biomarkers of cardiac injury: An update. *Angiology* 2005; 56(6): 677-88.
90. Lefebvre C, Hoekstra J. Early detection and diagnosis of acute myocardial infarction: the potential for improved care with next-generation, user-friendly electrocardiographic body surface mapping. *Am J Emerg Med* 2007; 25(9): 1063-72.
91. Ohman EM, Casey C, Bengtson JR, Pryor D, Tormey W, Horgan JH, et al. Early detection of acute myocardial infarction: additional diagnostic information from serum concentrations of myoglobin in patients without ST elevation. *Br Heart J* 1990; 63: 335-8.
92. Hamm CW, Oral D. New serum markers for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1994; 331: 607-8.
93. Porela P, Helenius H, Pulkki K, Peltola O, Hanninen K, Pettersson K, et al. Cardiac decompensation during an ischemic event weakens the predictive power of myocardial injury markers. *Clin Chim Acta* 2000; 302(1-2): 133-44.
94. Sobel BE, Shell WE. Serum enzyme determinations in the diagnosis and assessment of myocardial infarction. *Circulation* 1972; 45: 471-82.
95. Reichlin T, Hochholzer W, Bassetti S, Steuer S, Stelzig C, Hartwiger S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858–67.
96. Roberts R, Sobel BE. Isoenzymes of creatine phosphokinase and diagnosis of myocardial infarction. *Ann Intern Med* 1973; 79: 741-3.
97. Perryman MB, Straus AW, Buettner TL, Roberts R. Molecular heterogeneity of creatine kinase isoenzymes. *Biochim Biophys Acta* 1983; 747: 284-90.
98. Lang H, Wurzburg U. Creatine kinase, an enzyme of many forms. *Clin Chem* 1982; 28: 1439-47.
99. Tsung SH. Several conditions causing elevation of serum CK-BB. *Am J Clin Pathol* 1981; 75: 711-5.

100. Apple FS, Rogers MA, Sherman WM and Ivy JL. Comparison of serum Creatine Kinase and Creatine Kinase MB Activities Post Marathon Race Versus Postmyocardial Infarction. *Clin Chim Acta* 1984; 138: 111-8.
101. Jaffe AS, Garfinkel BT, Ritter CS, Sobel BE. Plasma MB creatine kinase after vigorous exercise in professional athletes. *Am J Cardiol* 1984; 53: 856-8.
102. Loft JA, Stang JM. Serum Enzymes and Isoenzymes In the Diagnosis and Differential Diagnosis of Myocardial Ischemia and Necrosis. *Clin Chem* 1980; 26: 1241-50.
103. Ravel R. Clinical Laboratory Medicine sixth Ed. In: Manning S, (editors). *Cardiac Diseases USA: Mosby, St.Louis Missouri* 1995; 331-41.
104. Hong RA, Licht JD, Wei JY, Heller GV, Blaustein AS, Pasternak RC. Elevated CK-MB with normal total creatine kinase in suspected myocardial infarction: Associated clinical findings and early prognosis. *Am Heart J* 1986; 111: 1041-7.
105. Newby LK, Gibler B, Chritenson RH. Serum markers for diagnosis and risk stratification in acute coronary syndromes, ed; Cannon CP, Humana Press, NJ 1999; 147-71.
106. Saffe AS, Davidenka J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction, In *Cardiology*. Crawford MH, Dimarco JP (editors). England London 2001; 137-8.
107. Atiye Ç, Yusuf T. Miyokard hasarının biyokimyasal belirteçleri. *Türkiye Klinikleri Kardiyoloji* 2004; 17: 81-5.
108. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, (editors). *Heart Disease. ed: A Textbook of Cardiovascular Medicine Philadelphia: USA: WB Saunders Company* 2001: 1131-5.
109. Al-Saleh A, Alazzoni A, Al Shalash S, Ye C, Mbuagbaw L, Thabane L, et al. Performance of the high-sensitivity troponin assay in diagnosing acute myocardial infarction: systematic review and metaanalysis. *CMAJ Open* 2014; 2(3): E199-E207. doi:10.9778/cmajo.20130074.

110. Fred S. Apple, Paul O. Collinson, and for the IFCC Task Force on Clinical Applications of Cardiac Biomarkers Analytical Characteristics of High-Sensitivity Cardiac Troponin Assays *Clinical Chemistry* 2012; 58: 54-61. Published September 30, 2011.
111. High-sensitivity versus conventional troponin for management and prognosis assessment of patients with acute chest pain. *Heart* 2014; 100(20): 1591-6. Published Online First: 19 June 2014.
112. Tobias R, Willibald H, Stefano B, Stephan S, Claudia S, Sabine H, et al. Early Diagnosis of Myocardial Infarction with Sensitive Cardiac Troponin Assays. *N Engl J Med* 2009; 361: 858-67.
113. Babuin L, Jaffe AS. Troponin: the biomarker of choice for the detection of cardiac injury *CMAJ* 2005; 173: 1191-202.
114. Evaluation of a new ultrasensitive assay for cardiac troponin I. Casals G, Filella X, Bedini JL. Department of Biochemistry and Molecular Genetics and Core Laboratory (CDB), Hospital Clínic, C/Villaroel, 170, 08036 Barcelona, Catalonia, Spain Received 17 January 2007; received in revised form 8 August 2007; accepted 9 August 2007 Available online 29 August 2007.
115. İnce F, Doğan N, Kahyaeren N, Solmaz H, Aksun S, Avcı R. Acil servise göğüs ağrısı ile başvuran ve koroner anjiyografi yapılan hastalarda ultra-troponin I'nin tanısal değeri. *Tepecik Eğit. ve Araşt. Hast. Dergisi* 2015; 25(1): 33-7 doi:10.5222/terh.2015.033
116. Apple FS, Smith SW, Pearce LA, Ler R, Murakami MM. Use of the Centaur TnI-Ultra Assay for Detection of Myocardial Infarction and Adverse Events in Patients Presenting With Symptoms Suggestive of Acute Coronary Syndrome. *Clinical Chemistry* 2008; 54: 723-8.
117. Reichlin T, Irfan A, Twerenbold R, Reiter M, Hochholzer W, Burkhalter H, et al. Utility of absolute and relative changes in cardiac troponin concentrations in the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 2011; 124(2): 136-45.

118. Scharnhorst V, Krasznai K, Veer MV, Rolf Michels R. Rapid Detection of Myocardial Infarction With a Sensitive Troponin Test. *Am J Clin Pathol* 2011; 135: 424-8.
119. Body R, Burrows G, Carley S, Lewis PS. Rapid exclusion of acute myocardial infarction in patients with undetectable troponin using a sensitive troponin I assay. *Annals of Clinical Biochemistry* 2015; 52(5): 543–9.
120. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016; 14: 37(3): 267-315.
121. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients with Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2014; 23: 64(24): e139-228.
122. Rubini Gimenez M, Twerenbold R, Reichlin T, Wildi K, Haaf P, Schaefer M, et al. Direct comparison of high-sensitivity-cardiac troponin I vs. T for the early diagnosis of acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014; 35: 2303–11.
123. Haaf P, Reichlin T, Twerenbold R, Hoeller R, Rubini Gimenez M, Zellweger C, et al. Risk stratification in patients with acute chest pain using three high-sensitivity cardiac troponin assays. *Eur Heart J* 2014; 35: 365–75.