



T.C.

SAĞLIK BAKANLIĞI

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Samsun Eğitim Ve Araştırma Hastanesi

Acil Tıp Anabilim Dalı



**AKUT KORONER SENDROM'UN ERKEN TANISINDA
GALECTİN-3 ve KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI
PROTEİNİN YERİ**

UZMANLIK TEZİ

Dr.ERDİ ATAY

SAMSUN-2018

T.C.



SAĞLIK BAKANLIĞI
Sağlık Bilimleri Üniversitesi
Samsun Eğitim Ve Araştırma Hastanesi
Acil Tıp Anabilim Dalı

AKUT KORONER SENDROM'UN ERKEN TANISINDA
GALECTİN-3 ve KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI
PROTEİNİN YERİ

UZMANLIK TEZİ

Dr. ERDİ ATAY

TEZ DANIŞMANI

Dr. MURAT GÜZEL

SAMSUN-2018

TEŞEKKÜR

İcra etmekte olduğum hekimlik sanatını öğrenmemde emeği geçen hocalarıma,
Sevgili eřim Sema Nur'a,
Yorgunluđumu unutturan kızım Defne'ye,
Anneme, babama, kardeřlerime,
Uzaktaki ve yakındaki dostlarıma,
Birbirinden değerli acil tıp asistanı arkadaşlarıma,
Beraber sabahladığımız acil servis personeline,
Ayrıca bu tezin hazırlanmasındaki büyük katkılarından dolayı Uzm. Dr. Murat
GÜZEL'e ve yardımlarını esirgemeyen Doç. Dr. Uđur ARSLAN ve Prof. Dr.
Ramazan AMANVERMEZ'e teřekkürlerimi sunarım.

Dr. Erdi ATAY

KISALTMALAR

Ab: Antikor

ACC/AHA: Amerikan Kardiyoloji Koleji / Amerikan Kalp Cemiyeti

AcSDKP: N asetil-aspartil-seril-prolin-lisil

AKÖ: Ani Kardiyak Ölüm

AKS: Akut Koroner Sendrom

ALP: Alkalen Fosfataz

AMI: Akut Miyokard İnfarktüsü

AV: Atrioventriküler

BNP: B-tip Natriuretik Peptid

CK: Kreatin Kinaz

CK-MB: Kreatin Kinaz-MB

COL1A1: Tip1 kollajen α -1 zinciri

cTn: Kardiyak troponin

EKG: Elektrokardiyografi

ELISA: Enzyme-Linked Immunsorbent Assay

FABP: Yağ asidi bağlayıcı protein

GAL-3: Galectin-3

GM-CSF: Granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör

H-FABP: Kalp tipi yağ asidi bağlayıcı protein

HRP: Horseradish peroxidase

IVUS: İnvasküler ultrason

KAH: Koroner Arter Hastalığı

KY: Kalp Yetmezliği

LacNac: Nasetillaktosamine

LDH: Laktat dehidrogenaz

MMP: Matriks metalloproteinaz

NRMI-2: Miyokard İnfarktüsü Ulusal Kayıt-2 (National Registry of Myocardial Infarction)

NSTEMI: ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü

NT-proBNP: N-terminal pro-BNP

ROC: Receiver operating characteristic

SAP: Stabil Angina Pektoris

SPSS: Statistical Packegefor Social Sciences

STEMİ: ST Segment Elevasyonlu Akut Miyokard İnfarktüsü

TEKHARF: Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri

TIMP: Metalloproteinaz doku inhibitörü

USAP: Kararsız Angina Pektoris



İÇİNDEKİLER

	<u>Sayfa No</u>
TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ	IV
ÖZET	VI
ABSTRACT	VII
1. GİRİŞ VE AMAÇ	1
2. GENEL BİLGİLER	4
2.1. Akut Koroner Sendromlar	4
2.1.A. Tanımlama	4
2.1.B. Epidemiyoloji	6
2.1.C. Anatomi	7
2.1.D. Etyoloji ve Patogenez	8
2.2. Acil Servise Göğüs Ağrısı Şikayeti ile Başvuran Hastanın Değerlendirilmesi	10
2.3. Akut Koroner Sendrom Kliniği	12
2.3.1. Kararsız Anjina Pektoris (USAP)	13
2.3.2. ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMİ)	14
2.3.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü (STEMİ)	15
2.4. Tanı Yöntemleri	16
2.4.1. Fizik Muayene	16
2.4.2. Elektrokardiografi (EKG)	17
2.5. Miyokard Hasarının Biyokimyasal Belirteçleri	20
2.5.1. Myoglobin	20
2.5.2. Kreatin Kinaz (CK)	21
2.5.3. Laktat Dehidrogenaz (LDH)	22
2.5.4. Kardiyak Troponinler	23
2.5.5. Natriüretik Peptidler ve Diğer Laboratuvar Belirteçleri	25

2.6. Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinlerin (FABP) Genel Özellikleri	26
2.7. Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Proteinlerin (H-FABP) Genel Özellikleri	27
2.7.1. H-FABP'ın Saptanması	28
2.8. Galectin-3	29
3. GEREÇ VE YÖNTEM	34
4. BULGULAR	37
5. TARTIŞMA	45
6. SONUÇLAR	50
7. KAYNAKLAR	50

TABLO VE ŞEKİL LİSTESİ

TABLO LİSTESİ

Sayfa No

Tablo 1. AMI Tanımı (ESC/ ACC/ AHA konsensusuna göre)	4
Tablo 2. Ağrısız miyokardiyal infarktüs için risk faktörleri	9
Tablo 3. Kararsız anjina kliniğinde Braunwald sınıflaması	12
Tablo 4. ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendrom hastalarında klinik risk belirlenmesi	14
Tablo 5. Klinik sebebe göre yeni miyokard enfarktüsü sınıflaması	15
Tablo 6. Elektrokardiyografik Q dalgasına dayalı Akut Miyokard İnfarktüsü Kriterleri	17
Tablo 7. EKG'nin yorumlanmasını güçleştiren bazı klinik durumlar	18
Tablo 8. Yüksek CK-MB düzeyinin eşlik ettiği hastalıklar	20
Tablo 9. İskemik kalp hastalığı olmaksızın troponin düzeyinin yükseldiği hastalıklar	23
Tablo 10. Çalışma grupları arasında yaş ve cinsiyetin dağılımı	35
Tablo 11. Çalışma grupları arasında ve her bir çalışma grubunun kendi içinde 0., 2. ve 4. Saatteki CK-MB, cTnI, Galectin-3 ve H-FABP değerlerinin dağılımı	36
Tablo 12. Çalışma gruplarının kendi içinde 0.saatteki CK-MB, cTnI, Galectin-3 ve H-FABP değerleri arasındaki ilişki	37
Tablo 13. Çalışma gruplarının kendi içinde 2.saatteki CK-MB, cTnI, Galectin-3 ve H-FABP değerleri arasındaki ilişki	37
Tablo 14. Çalışma gruplarının kendi içinde 4.saatteki CK-MB, cTnI, Galectin-3 ve H-FABP değerleri arasındaki ilişki	

ŞEKİL LİSTESİ

Sayfa No

Şekil 1. Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması	5
Şekil 2, 3. Kalbin arterleri	6
Şekil 4. AMİ sonrası serum belirteçlerinin yükselmesinin tipik örneği	24



ÖZET

Amaç: Bu çalışmada amacımız akut koroner sendrom erken tanısında acil servise göğüs ağrısı yakınması ile başvuran hastaların serum Galectin-3 (Gal-3), Heart Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP), kardiak Troponin-I (cTnI) ve keratin kinaz-MB (CK-MB) gibi biyobelirteçlerin plazma düzeylerini karşılaştırarak bu belirteçlerin erken tanısai değerini belirlemek ve klinisyene katkısını değerlendirmektir.

Yöntemler: Çalışma Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Tıp Kliniğine ani başlangıçlı göğüs ağrısı yakınması ile başvuran ve akut koroner sendrom tanısı ile koroner yoğun bakım ünitesine yatırılan 18 yaş ve üzerindeki 60 hastada gerçekleştirildi. Bu hastalar da kendi aralarında ST elevasyonu olan akut miyokard infarktüsli hastalar (Grup I, n=20), ST elevasyonu olmayan akut miyokard enfarktüsli hastalar (Grup II, n=20) ve kararsız anjina pektorisli hastalar (Grup III, n=20) şeklinde 3 gruba ayrıldı. Hastalardan her biri için GAL-3, Heart Type H-FABP, cTnI ve CK-MB için ilk başvuru anında, 2. saatte ve 4. saatte kan örnekleri alındı. Elde edilen sonuçlar uygun istatistiksel yöntemler kullanılarak GAL-3 ve H-FABP'nin AKS'nin erken tanısındaki rolü belirlendi.

Bulgular: Araştırmaya dahil edilen hastaların yaş ortalaması 63.6 ± 13.5 yıl olup %70'i erkeklerden (n=42) ve %30'u ise kadınlardan oluşmaktaydı (n=18). Araştırma kapsamında incelenen çalışma grupları arasında 0., 2. ve 4. saatteki plazma CK-MB değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (sırasıyla; $p=0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$). Zamanla grupların kendi içinde CK-MB değerindeki değişime bakılacak olursa; USAP ve STEMI gruplarının kendi içinde 0., 2. ve 4. saatteki plazma CK-MB değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptandı (sırasıyla; $p<0.001$; $p<0.001$). Çalışma grupları arasında 0., 2. ve 4. saatteki plazma cTnI değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$). USAP grubunda yer alan hastaların 0., 2. ve 4. saatlerdeki cTnI değeri STEMI ve NSTEMI gruplarından anlamlı olarak düşüktü. Grupların kendi içinde; zamanla cTnI değerindeki değişime bakılacak olursa; STEMI grubunun kendi içinde 0., 2. ve 4. saatteki cTnI değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı ($p<0.001$).

İncelenen çalışma grupları arasında 0., 2. ve 4. saatteki plazma GAL-3 değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0.007$; $p=0.002$; $p=0.001$). USAP grubunda yer alan hastaların 0., 2. ve 4. saatlerdeki GAL-3 değeri STEMI ve NSTEMI gruplarından anlamlı olarak düşüktü. Grupların kendi içinde; zamanla GAL-3 değerindeki değişime bakılacak olursa; 0., 2. ve 4. saatteki GAL-3 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$). Çalışma grupları arasında 0., 2. ve 4. saatteki H-FABP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı (sırasıyla; $p=0.001$; $p=0.003$; $p=0.003$). Grupların kendi içinde; zamanla H-FABP değerindeki değişime bakılacak olursa; 0., 2. ve 4. saatteki H-FABP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı ($p>0.05$).

Sonuçlar: Çalışmanın sonuçlarına göre cTnI, H-FABP ve GAL-3 AKS erken tanısında kullanılacak yararlı parametrelerdir. 0. saatten 4. saate doğru cTnI değerlerinde artış tespit edilmiştir. Ancak H-FABP ve GAL-3 değerlerinde 0. saatten 4. saate doğru anlamlı değişiklik saptanmadı.

Anahtar kelimeler: Acil Servis, Galectin-3, H-FABP, Göğüs Ağrısı

The role of GAL-3 (Galectin-3) and H-FABP (Heart Type Fatty Acid Binding Protein) in the early diagnosis of acute coronary syndrome

ABSTRACT

Purpose: The purpose of this study is to compare the serum Galectin-3(Gal-3), Heart Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP), cardiac Troponin-I (cTnI) and creatine kinase-MB (CK-MB) levels of patients who refer to emergency service with chest pain complaint, to determine the early diagnostic value of these markers and to assess their contribution to the clinician in the early diagnosis of acute coronary syndrome.

Methods: 60 patients older than 18 who referred to Samsun Training and Research Hospital Emergency Medicine Clinic with a complaint of sudden onset chest pain and who were hospitalized in coronary intensive care unit with a diagnosis of acute coronary syndrome were included in the study. These patients were further grouped into three as acute myocardial infarction patients with ST elevation (Group I, n=20), acute myocardial infarction patients without ST elevation (Group II, n=20) and patients with unstable angina pectoris (Group III, n=20). Blood samples were taken from the patients in each group for Gal-3, Heart Type H-FABP, cTnI and CK-MB at the moment of referral, on the second hour and on the fourth hour. Statistical methods suitable for the data obtained were used and the role of GAL-3 and H-FABP in the early diagnosis of ACS was found.

Results: The average age of 60 patients included in the study was 63.6 ± 13.5 years and 70% were male (n=42), while 30% were female (n=18). Statistically significant difference was found between the research groups examined in the study in terms of CK-MB values at hours 0, 2 and 4 ($p=0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$, respectively). In terms of the in-group changes in CK-MB values of groups in time, statistically significant difference was found between the in-group CK-MB values at hours 0, 2 and 4 of USAP and STEMI groups ($p<0.001$; $p<0.001$, respectively). Statistically significant difference was found between study groups in terms of cTnI values at hours 0, 2 and 4 ($p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$, respectively). USAP group's cTnI values at hours 0, 2 and 4 were significantly lower than those of STEMI and NSTEMI groups. In terms of the in-group changes in cTnI values of groups in time, statistically significant difference was found between the in-group cTnI values at hours 0, 2 and 4 of STEMI group ($p<0.001$).

Statistically significant difference was found between study groups in terms of GAL-3 values at hours 0, 2 and 4 ($p=0.007$; $p=0.002$; $p=0.001$, respectively). USAP group's GAL-3 values at hours 0, 2 and 4 were significantly lower than those of STEMI and NSTEMI groups. In terms of the in-group changes in GAL-3 values of groups in time, no statistically significant difference was found between the GAL-3 values at hours 0, 2 and 4 ($p>0.05$). Statistically significant difference was found between study groups in terms of H-FABP values at hours 0, 2 and 4 ($p=0.001$; $p=0.003$; $p=0.003$, respectively). In terms of the in-group changes in H-FABP values of groups in time, no statistically significant difference was found between the H-FABP values at hours 0, 2 and 4 ($p>0.05$)

Conclusion: According to the results of the study, cTnI, H-FABP and GAL-3 are useful parameters that can be used in the early diagnosis of ACS. Increase was found in cTnI values from hour 0 to hour 4. However, no significant change was found in H-FABP and GAL-3 values from hour 0 to hour 4.

Keywords: Emergency Service, Galectin-3, H-FABP, Chest Pain

1. GİRİŞ VE AMAÇ

Acil servise başvuruların en sık ikinci sebebinin göğüs ağrısı yakınmasıdır (1). Göğüs ağrısı yakınmasının tüm acil servis başvurularının %50'sini oluşturduğu bilinmektedir (2). Akut Koroner Sendrom (AKS) miyokard iskemisine bağlı olarak koroner kan akımının bozulması sonrası ortaya çıkan klinik tablodur (2,3). AKS, ST segment elevasyonlu akut miyokard infarktüsü (STEMI), ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve kararsız angina pectoris (USAP) gibi bir dizi klinik sendromla kendini gösterebilir (4). Yapılan araştırmalar ile göğüs ağrısı nedeniyle acil servise başvuranların yaklaşık 1/3'ünün akut miyokard infarktüsü (AMI) olduğu, 1/3'ünün kararsız angina pectoris (USAP) olduğu ve geriye kalan 1/3'ünün ise non-kardiak göğüs ağrısı olduğu yapılan çalışmalarda belirlenmiştir. AKS'li hastaların yaklaşık 1/3'ünde ise semptom olmadığı da bildirilmektedir (3).

Göğüs ağrısı yakınması ile acil servise başvuran hastalarda, AKS tanısını koyarken hastanın şikayetinden, 12 derivasyonlu elektrokardiyografi (EKG) tetkiki bulgularından ve kardiyak biyobelirteçlerden yararlanılmaktadır. Göğüs ağrısı ile acil servise başvuran hastaların %2-5'inin biyokimyasal değerlendirmelere ve EKG'ye rağmen uygunsuz olarak acil servisten taburcu edildikleri de bildirilmektedir (1). Bir başka araştırmada, AKS'li hastaların EKG çekimlerinde değişiklikler olabildiği bildirilmektedir (3). EKG AKS tanısının konulmasında önemli araçlardandır. Ancak EKG'nin ST segment sapması olabildiği için, AKS veya akut miyokard enfarktüsünü teşhis etmek için genellikle yetersiz olduğu bilinmektedir. AKS'li hastaların %50'sini ilk EKG'lerinin tanısız olduğu hatta AMI'lı hastaların %2-10'unun tanı konulamaması nedeniyle acil servisten taburcu edildiği de bildirilmektedir (3).

AKS'nin erken dönemde teşhis edilebilmesi hayatı tehdit edici klinik sendromların STEMI, NSTEMI ve USAP gibi erken dönemde teşhis ve tedavi edilmesi önemlidir (4). AKS'de morbidite ve mortaliteyi azaltmak için bu hastalarda erken tanı oldukça önemlidir. Gereksiz hastane yatışlarının ve uygunsuz taburculukların engellenmesi amacıyla miyokard hücre hasarını daha erken zamanda gösterecek yeni kardiyak biyobelirteçlere gereksinim duyulmaktadır. Bu nedenle AMI'nın tanısında EKG ile birlikte kardiyak troponinlerin ölçümünden de

yararlanılmaktadır. Kalbe özgü yapısal proteinler olan kardiyak troponinler (cTn) duyarlı ve spesifik miyokardiyal hasar belirteçleridir (5). AMI'da cTnI ve cTnT, hem bozulmamış proteinler hem de bozulma ürünleri olarak hasarlı miyokarddan salınır. Periferik kandaki cTn'nin saptanması kardiyomiyosit hasarını gösterir. Kardiyak troponinler, kreatin kinaz (CK), kreatin kinaz MB izoenzimi (CK-MB) ve miyoglobinden daha duyarlı ve spesifik kardiyomiyosit yaralanma belirteçleridir. Klinik prezentasyon miyokardiyal iskemi ile uyumluysa, sağlıklı bireylerin 99. persentilin üzerinde dinamik bir kardiyak troponin yükselmesinin AMI'yi gösterdiği bildirilmektedir (6).

Yüksek risk altında olan AKS'li hastaları tanımlamak ve erken invaziv strateji ve glikoprotein IIb / IIIa blokajından yararlanacak hastaları seçmenin klinik pratikte oldukça yararlı olduğu bilinmektedir (7,8). Yakın tarihli bir araştırmada, hassas kardiyak troponin analizlerinin tanısal performansının iyi olduğu ve özellikle son zamanlarda göğüs ağrısı başlangıcı olan hastalarda akut miyokard enfarktüsünün erken teşhisinde yararlanılabileceği bildirilmektedir (9). Miyokard hasarını göstermede kardiyak troponinler yüksek duyarlılık ve özgüllüğe sahip biyolojik belirteçlerdir. Ancak, Troponin, AKS dışında akut ya da kronik konjestif kalp yetmezliği, pulmoner emboli, inflamatuvar kalp hastalıkları (perikardit, miyokardit, endokardit) gibi pek çok farklı klinik durumlarda da yükselebildiği bilinmektedir. Aynı zamanda, AKS ile ilişkili Troponin yüksekliğinin de plazmada belirlenebilmesi için belli bir zamanın geçmesi gerektiği de bildirilmektedir. (1).

Literatürde yer alan bazı araştırmalarda yeni kardiyak biyobelirteçlerden olan Galectin-3 (GAL-3) ve Heart Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP)'nin AKS tanısında kullanılabileceği bildirilmektedir (10). H-FABP, 132 amino asitten oluşan düşük moleküler ağırlıklı bir proteindir ve miyokardiyal yağ asidi metabolizmasında rol oynamaktadır. Yağ asitlerinin zarlardan taşınmasına izin veren bir taşıma proteinleri ailesini temsil eden H-FABP dokuya özgüdür. Kardiyomiyositlerde bol miktarda ve beyin, böbrek ve iskelet dokusunda küçük miktarlarda bulunan H-FABP'nin plazma seviyeleri akut iskemik inme ve yoğun egzersize yanıt olarak da artabilir. AMI'de hızlı bir şekilde sitozole salınır. Son yapılan araştırmalarda AKS'li hastalarda H-FABP değerlerinin troponin değerinden daha yüksek olduğu ROC

(Receiver Operating Characteristic) analizleri ile saptanmış olup, buradan yola çıkarak H-FABP biyobelirteçinden AKS'nin erken tanısında yararlanabileceği ifade edilmektedir (11).

GAL-3, aktive kardiyak makrofajlar tarafından salgılanan bir glikoprotein bağlayıcı, 26 kDa lektin ailesi proteindir. Plazma GAL-3'ün koroner anjiyografi için başvuran yüksek riskli hastalarda kardiyovasküler ölümü öngörebildiği bildirmektedir. GAL-3'ün Koroner Arter Hastalığı (KAH) oluşumu için bağımsız bir risk faktörü olduğu ve ortalama 8.8 ng / mL'lik bir GAL-3 konsantrasyonunun, MI'lı hastalarda orta dönem takip sırasında artmış olduğu saptanmış olup, mortalite riski için bağımsız bir tahmin göstergesi olduğu ifade edilmektedir (12,13).

Bizim bu çalışmada amacımız acil servise göğüs ağrısı yakınması ile başvuran hastalarda AKS erken tanısında GAL-3, H-FABP, troponin I ve CK-MB'nin etkinliğini belirlemektir.

2. GENEL BİLGİLER

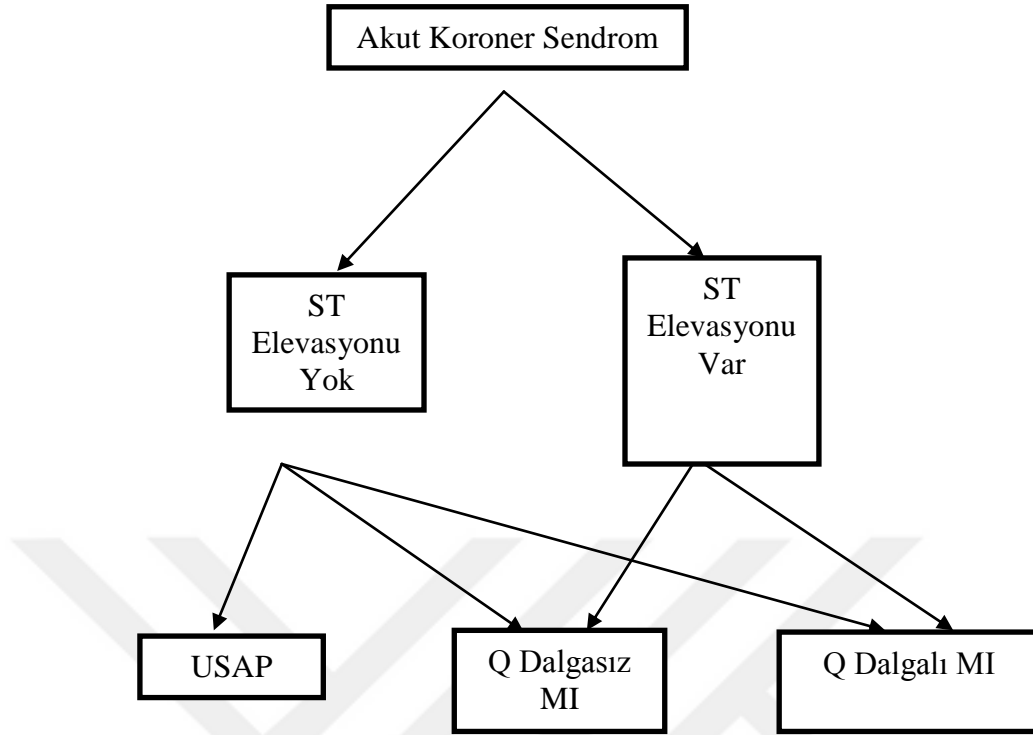
2.1. AKUT KORONER SENDROMLAR

Akut Koroner Sendrom (AKS) akut miyokard infarktüsü (AMI) ve kararsız anjinayı içerir. Acil servisteki ilk değerlendirmede hastada kalıcı veya devam eden hasarlanma (AMI veya nekroz) olduğunun, ya da geri dönüşlü iskemi olduğunun (kalıcı anjina veya hasar) ya da semptomların kardiyak olup olmadığının ayrımını yapmak çoğunlukla mümkün değildir. Bu ayrım ancak miyokardiyal hasarın belirteçleri ve/veya seri EKG değişiklikleriyle yapılabilir. AMI'nın ve kararsız anjina triyajı, başlangıç yaklaşımı ve değerlendirmesi benzer olduğundan AKS kullanışlı bir terimdir (14).

Günümüzde AKS gelişmiş ülkelerde en sık ölüm nedenidir. Her yıl Amerika Birleşik Devletleri'nde yaklaşık 1.300.000 kişi USAP veya NSTEMI tanısıyla, yaklaşık 350.000 kişi de STEMI tanısıyla hastanelere yatırılmaktadır (15).

2.1.A. TANIMLAMA

AKS, akut miyokard iskemisine bağlı oluşan klinik semptomların bütünü olarak adlandırılır. Günümüzde AKS, ST elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), ST elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve kararsız anjina pektoris (USAP) içine dahil etmektedir (16). NSTEMI ve USAP, genellikle aterosklerotik kalp hastalığına bağlı oluşan; miyokard infarktüsü (MI) ve kardiyak ölüm gelişmesi açısından yüksek risk ihtiva eden klinik sendromlardır. Kararsız angina pektoris, ilaçlarla kontrol altına almanın zor olduğu minimal egzersizde veya istirahatta oluşan, alışılmış angina belirtilerinden daha uzamış, çok sık ve ağır iskemik göğüs ağrısı tipi olarak tanımlanır. NSTEMI'nın, kararsız angina pektoristen farkı, EKG'de yeni gelişen Q dalgaları olmaksızın, serum kardiyak enzim konsantrasyonunda artma gözlenir. Şekil 1'de AKS'lerin sınıflandırılması, Tablo 1'de AMI tanımı gösterilmiştir (17).



Şekil 1. Akut Koroner Sendromların Sınıflandırılması (17)

Tablo 1. AMI Tanımı (ESC/ ACC/ AHA konsensusuna göre) (17)

MI terimi miyokardial iskemi ile uyumlu bir klinik varlığında miyokard nekrozunun kanıtı varsa kullanılmalıdır. Bu koşullar altında takip eden kriterlerden herhangi birinin varlığında MI tanısına ulaşılır

Kardiyak biyobelirteçlerin yükselişi veya düşüşü ile birlikte en az bir değerin üst referans limitinin 99. persantilinin üzerinde olması ve beraberinde miyokard iskemisinin kanıtı ile aşağıda belirtilen özelliklerden en az birinin varlığı:

1. İskemi semptomları
2. EKG’ de yeni oluşmuş patolojik Q dalgası
3. Yeni oluşan iskemiye gösteren EKG değişikliği (yeni ST/T değişikliği veya sol dal bloğu)
4. Miyokard hasarının veya yeni bölgesel duvar hareketi anormalliğinin görüntülenmesi

Genellikle miyokard iskemisi şüphesi uyandıran semptomlarla birlikte, kardiyak arresti de içeren ani, beklenmedik kardiyak ölüm; yeni ST segment elevasyonu veya yeni sol dal bloğunun eşlik ettiğinin varsayıldığı ve/veya koroner anjiyografi ya da otopside saptanan taze trombus varlığında.

İskemik şikayetleri bulunan hastaların EKG'lerinde ST segment yüksekliği olabilir ya da olmayabilir. ST segment yüksekliği olan hastaların büyük bir ekseriyatında Q dalgalı miyokard infarktüsü, daha azında ise Q dalgasız miyokard infarktüsü gelişir. ST segment yüksekliği olmayan hastalarda NSTEMI veya USAP olabilir. Bu iki tanının ayrımı yalnız kardiyak enzimlerle yapılabilir. Kardiyak enzimlerde yükselme olmuyorsa USAP, oluyorsa NSTEMI'dir. NSTEMI olan hastaların çoğunda, Q dalgası oluşmaz ve hastalar Q dalgasız Mİ olarak takip edilir, yalnız çok az bir kısmında Q dalgalı MI gelişebilir (18).

2.1.B. EPİDEMİYOLOJİ

Yapılan çalışmalar, kardiyovasküler hastalıklardan ölüm oranının tüm dünyada 1990 ve 2000 yılları arasında %28,9'dan %36,3'e yükseleceğini belirtmektedir (18). Yılda yaklaşık bir milyon Amerikalı AMI tanısı almaktadır. Bunların %40'ının öldüğü tespit edilmiştir. Klinik olarak tanı konmadan bu ölümlerin yarısı meydana gelmektedir. İngiltere'de benzer bir şekilde her sene 500 şahıstan biri AMI tanısı almaktadır. AKS ön tanısı ile takip edilen hastalar, hastaneden taburcu edilirken bunların %38'i USAP, %25'i NSTEMI, %30'u STEMI tanıları almaktadır (19).

“Türk Erişkinlerinde Koroner Arter Hastalığı Risk Faktörleri (TEKHARF)” çalışmasının on senelik izlem verilerine göre ülkemizde 2000 yılı itibari ile iki milyon koroner arter hastası bulunmaktadır. Ülkemizde koroner arter hastalığının mortalitesi senelik olarak kadınlarda ise % 3,3, erkeklerde % 5,1'dir. Ülkemizi bu rakamlar Avrupa ülkeleri arasında daha üst sıralara taşımaktadır (20).

STEMI'ya göre NSTEMI tanısını koymak daha güç olduğu için prevalansını tespit etmek daha zordur. Son çalışmalar yönünde NSTEMI senelik insidansı STEMI'ya kıyasla daha yüksek olarak tespit edilmiştir. Buna neden olan sebepler tam manasıyla açıklığa kavuşturulamamıştır (21).

Hastane içi ölüm oranları STEMI hastalarında NSTEMI hastalarına kıyasla daha yüksekken (%5-%7), her iki durumda da altıncı aydaki ölüm hızları çok benzerdir (%12-%13) (22). Hastaneye yetiştirilerek tedavi altına alınan hastalarda yapılan uzun süreli takipler dördüncü senenin sonunda NSTEM'lı hastaların mortalitesinin STEMI'lı hastalara kıyasla 2 kat daha fazla olduğunu sergilemiştir (23). Uzun ve orta vadedeki bu fark hasta profillerindeki farklılık sebebiyle olabilir. Bilindiği üzere NSTEMI'lı hastalar daha yaşlıdır ve özellikle böbrek yetersizliği, diyabetes mellitus olmak üzere, eşlik eden hastalık sayısı daha fazladır. Bu fark aynı zamanda koroner arter hastalığının daha geniş tutulumlu olması veya inflamasyon gibi sürekli tetikleyici bir faktör nedeniyle olabilir (24).

2.1.C. ANATOMİ

Koroner arter anatomisini; miyokardiyal iskeminin bazı komplikasyonlarının ve etkilerinin neden anterior ya da inferior duvar MI'da daha çok görüldüğünü anlamak için bilmek gerekir (Şekil 2, 3) (25). Çıkan aortun kapak bölümünde sol sinusten sol koroner arter, meydana gelir. Sol tarafta atrioventriküler (AV) kanalda ilerler ve sol anterior inen dal ile sol sirkumfleks olarak ikiye bölünür. Kalbin ön yüzü seyrince sol anterior inen kol aşağıya doğru iner ve sağ koronerin arka diagonal kolu ile anastomoz yapar. Kalbin septal ve ön kısımlarının esas kan tedarikçisi sol anterior inen arterdir. Sirkümfleks arter AV kanal boyunca ilerleyerek sağ koroner arterle birleşir. Sirkümfleks arter lateral yüzün büyük bir kısmını ve ön yüzün bir kısmını besler. Aort kapağı sağ sinüsünden sağ koroner arter doğar ve sağ ventrikül ile atrium arasında, AV kanalda ilerler. Kalbin alt kenarı civarında sağ koroner arter marjinal kolunu verdikten sonra sonlanır. Kalbin sağ kısmının kan dolaşımını ve sol ventrikül alt kenarının arka inen arter boyunca bir miktar kanlanmasını sağ koroner arter karşılamaktadır (19).

AV iletim sistemi kan ihtiyacını sağ koroner arter AV kolundan ve sol anterior inen koroner arter septal perforan kolundan sağlar. Benzer biçimde sağ kol ve sol arka kesimin her ikisi de hem sağ koroner arterden hem de sol anterior inen

sayesinde endotel hücrelerine yapışır ve bunların arasından geçerek LDL kolesterol maddelerini yutarak köpük hücrelerini meydana getirir. Aterosklerozun “yağlı çizgilenme” diye adlandırılan birinci lezyonu köpük hücrelerinin meydana gelmesiyle damarda makroskopik olarak oluşur. İntimaya düz kas hücreleri çağırılır, burada değişik fenotipe sarınarak fibröz bir kapsül meydana getirirler. Makrofajlar zaman geçtikçe ölür, kolesterol kristalleri ve lipid ortaya çıkar, yeni makrofajlar gelir. Köpük hücreleri ile çevrelenmiş endotel ilerlemiş plağın kenarından yırtılabilir. Yırtılmadan sonra trombüs meydana gelir ve AKS oluşur. Trombüs Q dalgalı MI’da fibrinden, kararsız angina ve Q dalgasız MI’da ise trombositlerden zengindir. AKS patogenezi karmaşıktır. Aterosklerotik plak rüptürü sonucu meydana gelen plak üstüne gelişen trombüs ve refakat eden vazokonstriksiyon sebebiyle miyokardiyal oksijen sunumunda noksanlık olması miyokard iskemisinin en önemli mekanizmasıdır. (27, 28).

Plak rüptürüne istinaden meydana gelen trombüs, koroner arterde tam tıkanıklık yaptığında, EKG’de ST yükselmeleri meydana gelir ve tesir altında kalan ventrikül duvarının tümü veya tümüne yakını nekroz alanı içinde kalır. Bu hadise transmural ya da çoğunlukla tanımlandığı haliyle STEMI olarak anılır. Trombüsün ihtiva ettiği fibrin daha az ve trombositlerin baskın olduğu ya da trombüsün daha az tıkaçıcı olduğu hallerde, klinik olarak NSTEMI veya USAP oluşur. T dalga negatiflikleri ya da ST depresyonları EKG’de tipik olarak tespit edilir. Aktive olmuş trombositlerden salgılana serotonin, Tromboxan-A₂ gibi mediyatörler, bir taraftan geçici vazospazmlar oluşturarak koroner oklüzyona katkı sağlarken, diğer taraftan spontan trombolitik aktivite ile tıkaç oluşan arterde yirmi dakikadan kısa bir zamanda tıkanıklık çözülebilir. Erken temin edilen spontan trombolitik aktivite ile EKG’de meydana gelen değişiklikler, nekrozun biyokimyasal belirteç düzey değişiklikleri ve histopatolojik bulguları gözükmebilir. Klinikte bu durum kararsız angina pektoris (USAP) olarak adlandırılır. Tıkaçıcı hadise Q dalgasız infarktüste daha şiddetli ve daha uzun sürelidir. Nekrozun biyokimyasal bulguları saptanabilir. Nekroz miyokardın subendokardiyal kısmına lokalize ve STEMI’ya kıyasla daha sınırlıdır. Q dalgası EKG’de oluşmaz. Bunun meydana gelmesinde koroner kan akımının erken restorasyonuna (reperfüzyon tedavileriyle ya da spontan) ilaveten, yeterli kollateral

dolaşımın da katkısı mevcuttur. AKS'lerin ölüm oranı patolojik olarak nekrozun yaygınlığı ve varlığı ile yakın ilişkilidir. Erken ölüm oranı sınırlı nekrozun olduğu Q dalgasız MI ve nekroz olmayan USAP'ta % 3-8 gibi daha düşük bir değer iken, bu değer nekrozun genişlediği Q dalgalı MI'da % 6- 15 civarında ifade edilmektedir. AKS'nin klinik bulguları, perfüze olan miyokard bölgesine, kollateral damarların oluşumuna, oklüzyonun süresi ve yaygınlığına göre oluşur. klinik sendrom her plak yırtılmasında oluşmaz, sessiz olabilir. Koroner anjiyografide kanalı %50'den daha az daraltan plaklar AMI'ya sebep olan plakların % 68 kadarını oluşturur. Remodeling (damarda yeniden şekillenme) olduğu bilinmeden önce plağın büyüyerek kanalı daraltıp damarı tıkadığı düşünülüyordu. Plak büyürken damar genişler, bundan dolayı koroner anjiyografide doğal gözükenden damarda intravasküler ultrason (IVUS) aracılığıyla yaygın ateroskleroz tespit edilebilir (29).

2.2. ACİL SERVİSE GÖĞÜS AĞRISI ŞİKAYETİ İLE BAŞVURAN HASTANIN DEĞERLENDİRİLMESİ

Miyokard iskemisi çoğu kez göğüs üstünde hissedilen rahatsızlık veya baskı hissi olarak klinik prezentasyon gösterir. Göğüste hissedilen rahatsızlık hissini değerlendirmek, olası sebepleri tespit etmek ve uygun tedavi yöntemlerini uygulamak acil servisin görevidir. Yapılacak tedavi ve ilk değerlendirme zaman kaybedilmeden başlanılmalı ve aynı zamanda kanıta dayalı ve sistematik olmalıdır (30).

Hayati önem arz eden ayırıcı tanıları göğüste rahatsızlık şikayeti ile acil servise başvuran hastada akılda tutulmalıdır. Ayırıcı tanıda, kararsız anjina veya miyokard infarktüsü gibi akut koroner sendromlara ilaveten özefagus rüptürü, pulmoner emboli ya da aort disseksiyonu gibi göğüs ağrısının iskemik olmayan sebepleri de düşünülmelidir.

Acil servise akut koroner sendrom hastaları her zaman göğüs ağrısı şikayeti ile başvurmayabilir. AKS'nin anjinal şikayetleri bulunmayan vakalarına tahmin edilenden daha fazla oranda karşılaşılmaktadır. Vakaların 1/3'ünde göğüs ağrısı bulunmadığı National Registry of Myocardial Infarction 2 (NRMİ-2) çalışmasında

öne çıkmaktadır (31).“ Beyaz ırktan olmamak, inme öyküsü, diabetes mellitus, kadın cinsiyet, konjestif kalp yetmezliği ve yaş” ağrısız MI açısından risk etmenleri olarak sıralanabilir (Tablo 2) (31).

Tablo 2. Ağrısız miyokardiyal infarktüs için risk faktörleri (31)

Risk Faktörleri	Ağrısız Mİ oranları
Yaş > 85	60
Kalp yetmezliği hikayesi	51
İnme geçirme hikayesi	47
Yaş > 75	45
Kadın cinsiyet	39
Diabetes mellitus	38
Beyaz ırktan olmamak	34

Bütün hastanelerin göğüs ağrısı şikayeti bulunan hastalara uygulanacak olan yaklaşımlar ACC/AHA klavuzlarında önerilen bilgiler esas alınarak, multidisipliner olmalıdır (30). Kardiyoloji bölümü’nden acil olarak konsültasyon isteği muhtemel tanı ve tedavi seçenekleri saptanan hastalar için yapılmalıdır. İlk girişimler ve müdahaleler en güçlü ve muhtemel AKS tanısı düşünülenlerde hızlıca yapılmalıdır.

Yaşlı hastalar, diyabetik hastalar ve kadın hastaları değerlendirirken dikkatli olunmalıdır. Akut koroner iskemi varlığında dahi bu gruptaki hastalar atipik belirtilerle başvurabilirler (32). “Göğüs ağrısı protokolü” her hastanenin acil servisi’nin kendine has olmalıdır. Muhtemel AKS olgularında ağrının karakteri ve hastanın şikayeti değerlendirilmesine müteakip en geç on dakika sürede elektrokardiyografi (EKG) çekilmeli ve kardiyak biyobelirteçlerin ölçülmesi amacıyla serum örneği alınmalıdır (33).

Önerilen bu 10 dakikalık zaman bilhassa tipik olmayan semptomlarla başvuran kadın hastalarda gecikmeksiz acil serviste çok yapılan bir hatadır. Özetle acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastadan hızlı bir şekilde özgeçmişe ait bilgiler alınmalıdır. Hastanın risk faktörleri, koroner arter hastalığı geçmişi, ağrıya eşlik eden başka belirtilerin varlığı, ağrının karakteri ve trombolitik tedavi için muhtemel

kontrendikasyon durumları sorgulanmalıdır (32). Göğüs ağrısının pnömotoraks, pulmoner emboli, akut aort disseksiyonu, özefagus rüptürü ve perforate peptik ülser gibi ölüm oranı yüksek, kardiyak kökeni bulunmayan sebepleri de hastayla iletişim kurulurken değerlendirilmelidir. Hasta muhtemel AKS olarak değerlendirildikten sonra EKG zaman kaybetmeden çekilmelidir. İlk çekilen EKG tanısal olmayabilir, bu durumda hastanın klinik durumu ve şikayetleri sürekli müşahede altında tutulmalı ve EKG her 5-10 dakikada bir tekrarlanmalıdır. AKS hastalarında ekseriya ilk başvuru elektrokardiyogramı tanı koydurucu özelliğe sahip değildir. Yapılan bir çalışmada, ilk alınan EKG'nin AMI'lı hastaların %20'sinde normal olduğu ve %45'inde tanı koydurucu özelliğe sahip olmadığı saptanmıştır (34).

Sivrileşmiş hiperakut T dalgaları miyokard infarktüsünün erken evrelerinde tek bulgu olabilir. Bazı klinisyenler göğüs ağrısı esnasında görülen EKG'nin doğal olması durumunda AKS'lerin ekarte edilebileceği gibi bir iddiası bulunmaktadır. Bu iddianın doğru olmadığı yapılan prospektif, gözlemsel çalışmalarla gösterilmiştir (35).

AMI'lı hastalarının başvuru esnasında EKG'de %7'sinde pil ritminde veya sol dal bloğu paterninde belirlenmektedir. Sol dal bloğu veya pil ritmi varlığında koroner iskemi nedenli tanısal elektrokardiyografik değişiklikler gözden kaçabilir. Bununla beraber AMI hastalarının sol dal bloğu olanların yarısında göğüs ağrısı bulunmaz (36) ve bunlar özellikle göğüs ağrısı da tarif etmediklerinde gerekli reperfüzyon tedavisini daha az alırlar (37). Kardiyak biyobelirteçler ve klinik prezentasyon kanıta dayalı tanısal öneriler olsa da AKS'nin sol dal bloğu bulunan hastalarda ön planda yer almaktadır. MI tanısının konulmasında Troponin T ve I gibi akut miyokard hasarının göstergesi olan kardiyak biyobelirteçlerin seri ölçümleri esastır (38).

2.3. AKUT KORONER SENDROM KLİNİĞİ

Akut koroner sendromların klinik sunumu ST segment elevasyonlu miyokard infarktüsü (STEMI), ST segment elevasyonu olmayan miyokard infarktüsü (NSTEMI) ve kararsız angina pectoris (USAP) şeklindedir. Bazı araştırmacılar AKS'ler arasında USAP'ın ve MI'ın komplikasyonu olan ani kardiyak ölümü (AKÖ) de dahil ederler. İlk hedef AKS hastasına doğru ve hızlı tanı konulması ve yararlı tedavi yönteminin belirlenmesidir. Tedaviye ne kadar erken sürede başlanırsa hastaya o derece fayda sağlar.

Acil servise AKS şüphesi ile başvuranlarda göğüs ağrısını sorgulamaya ilaveten kardiyak biyobelirteç düzeyleri ve elektrokardiyografik bulgular da değerlendirilmelidir. Göğüs ağrısının AKS ile ilişkilendirilecek 3 adet klinik prezentasyon biçimi bulunmaktadır (30, 39);

- Daha hafif egzersizle uyarılan veya daha uzun, daha sık süren anjina
- Yeni başlangıçlı fiziksel aktiviteyi sınırlayan anjina
- İstirahat halinde yirmi dakikadan daha uzun süren anjina

Kardiyak biyobelirteçlerin (temelde cTn-Troponin) pozitifleşmesi esas alınarak NSTEMI ve USAP ayrımı yapılır. Kanda cTn'nin saptanabilir seviyeye gelmesi birkaç saat süreceği için USAP ile NSTEMI ayrımı başvuru anında yapılamaz. Bununla beraber her iki durum için de uygulanacak koroner girişim yaklaşımı ve ilk müdahale aynıdır. Bu 2 klinik durumun tanısı iskeminin ilerleyen saatlerde miyokard zedelenmesine neden olarak kardiyak biyobelirteçleri yükseltip yükseltmemesine bağlı konulacaktır (39).

2.3.1. Kararsız Anjina Pectoris (USAP)

Akut koroner sendromlar arasında en öznel tanı koyulabilen klinik durumdur. Klinikte 3 değişik biçimde karşımıza çıkabilir. USAP'ta riskin belirlenmesi açısından Braunwald, oldukça faydalı bir sınıflama meydana getirmiştir (40) (Tablo 3). Bu sınıflamada primer kardiyak ilişkili sebepler, anjinanın ortaya çıkış şekli veya miyokardiyal iskemiye arttıran taşikardi, hipotansiyon, anemi gibi ikincil nedenler bulunması ya da MI sonrası meydana gelen durumlar dikkate alınarak risk belirlenmesi yapılmaktadır.

Harfler ve sayılar arttıkça bu sınıflamada risk artmaktadır. Koroner anjiyografi sonuçları Braunwald sınıflaması sayesinde tahmin edilen AKS ciddiyeti ile uyumludur (41). Sınıf III anjinası (son 48 saat içerisinde tanımlanan istirahat halinde anjinası mevcut) olan hastalar daha karmaşık lezyonları (eksantrik, sınırları düzensiz, ülser ve intrakoroner yüklemeye defekti gösteren) içermektedir ve TIMI akım oranları kıyasla daha düşüktür. Yine sınıf C anjina tanımlayan hastalarda (postinfarktüs anjina) daha karmaşık lezyonlar, daha çok intrakoroner trombüs görünümü ve daha az TIMI akım oranları tespit edilmiştir. Koroner anjiyografi görüntüleri ile klinik prezentasyon uygunluğuna karşın ST elevasyonu olmayan akut koroner sendrom (NSTEMI ve USAP) hastalarının

%12-14'ünde koroner anjiyografide tehlikeli koroner arter hastalığı tespit edilmemiştir (41).

Tablo 3. Kararsız anjina kliniğinde Braunwald sınıflaması (40)

İskemi ciddiyeti	İkincil nedenler	Birincil nedenler	Postenfarktüs anjina
Yeni ortaya çıkan ya da Kreşendo anjina (İstirahat angina yok)	IA	IB	IC
Son 1 ay içinde olan ancak son 48 saat içinde olmayan istirahat anjina	IIA	IIB	IIC
Son 48 saat içinde olan istirahat anjinası	IIIA	IIIB (cTn+ ya da cTn-)	IIIC

Kardiyak biyobelirteç artışları bilhassa cTn yükselişi USAP'ın NSTEMI ile örtüştüğü geçiş periyodunu meydana getirmektedir. Miyokard infarktüsünün yeni tarifinde cTn değerlerinin esas alınması birçok USAP olan hastasının NSTEMI tanısı almasına neden olacaktır. Eskiden USAP tanısı konan hastaların %30'u, bu yeni tanımda cTn değeri esas alındığında NSTEMI olarak sınıflandırılmaktadır (42).

2.3.2. ST Segment Elevasyonu Olmayan Miyokard İnfarktüsü (NSTEMI)

NSTEMI, USAP'a benzer bir tabloya sahiptir. Elektrokardiyografide ST segment yüksekliği olmadığına miyokard nekrozu olduğunu gösteren kardiyak biyobelirteçlerin artışına bakılarak tanı koyulmaktadır. USAP'a göre kardiyak biyobelirteç artışının belirlenmesi daha objektif bir tanı olanağı sağlar. Erken dönemde risk belirlemede muhtemel ST segment değişiklikleri ve kardiyak biyobelirteç artışı hastaların yüksek riskli olduğunu gösterir ve riskini tespit eder. Bu hastalar agresif antikoagulan ve antitrombosit (glikoprotein IIb/IIIa antagonistleri, klopidogrel ve asetilsalisilik asit) (43) tedavi başlandıktan sonra erken evrede koroner girişim düşünülürse konservatif tedaviye oranla daha çok fayda görürler (44).

Miyokard infarktüsü tanısında cTn daha duyarlı olmasından dolayı NSTEMI tanısında tercih edilmektedir. Kreatin kinaz seviyeleri normal iken cTn seviyesi yüksek olan hastaların incelenmesi tartışmalara sebep olmuştur. Bugün biliyoruz ki, cTn daha minik infarktüsleri bile gösterecek seviyede duyarlı ölçüm yapabilmesi sebebiyle bu tarz hastalar mikroinfarktüs geçiren hastalar olarak adlandırılmaktadır (45). Buna ilaveten elektrokardiyografik farklılık bulunsun veya bulunmasın cTn seviyesi artmış olan hastalar daha çok riske sahiptir (Tablo 4) (46).

Tablo 4. ST segment elevasyonu olmayan akut koroner sendrom hastalarında klinik risk belirlenmesi (47)

Özellikler	Yüksek Risk (en az biri olmalı)	Orta Risk (en az biri olmalı)	Düşük Risk (en az biri olmalı)
Hikaye	Son 48 saat içinde artan iskemik yakınmalar	Eski kardiyovasküler hikaye varlığı Aspirin kullanımı	
Ağrının karakteri	20 dakikadan fazla süren istirahat anjina	20 dakikadan az süren veya dilaltı nitrata yanıt veren anjina	Son 2 haftada yeni anjina veya kreşendo vasıfta anjina
Klinik bulgular	Pulmoner Ödem Yeni Mitral yetmezlik Hemodimaik instabilite Yaş > 75	Yaş > 70	
Ağrının karakteri	İstirahat anjinasına eşlik eden > 0.05mV ST segment değişiklikleri Olası yeni dal bloğu Sustained VT	> 0.2mV T dalga negatifleşmesi	Anjina sırasında elektrokardiyografik değişiklik olmaması
Kardiyak biyobelirteçler	cTnI veya cTnT > 0.1ng/mL	cTnI veya cTnT > 0.01ng/mL ancak < 0.1ng/mL	Normal

2.3.3. ST Segment Elevasyonlu Miyokard Enfarktüsü (STEMI)

Mortalitesi akut koroner sendromlar arasında en yüksek olan gruptur. Hastalar miyokard hasarını yansıtan kardiyak biyobelirteçlerin azalıp artmasıyla, arka arkaya

çekilen EKG’lerde ki hareketli değişiklikler ve göğüs ağrısı 30 dakikadan uzun sürmesiyle karakterizedir (47).

Elektrokardiyografik değişiklikler ve hastanın tarif ettiği belirtiler tanı koydurucu olmasına rağmen, hastaların 1/3’lük bölümünde herhangi bir göğüs ağrısı şikayeti olmayabilir. Bunun yanısıra klinikte başka durumlarda da ST segment elevasyonu görülebilir. Bütün bu nedenlerden ötürü kardiyak biyobelirteçlerdeki yükselme MI’nın en spesifik bulgusudur. STEMI acil revaskülarizasyon ihtiyacından dolayı doğru ve hızlı bir şekilde tanı koyulması gereken bir durumdur (48). Tedavi planını belirlemek için MI’yi STEMI ve NSTEMI olarak sınıflandırmak faydalı olacaktır. Fakat MI’nın yeni tarifinin klinik olarak daha detaylı yapıldığının unutulmaması gerekir (Tablo 5) (41).

Tablo 5. Klinik sebebe göre yeni MI sınıflaması (41)

Tip 1	Spontan miyokard enfarktüsü; Plak rüptürü ya da erozyonuna bağlı primer koroner olayla ilişkili iskemi
Tip 2	Oksijen sunumu ile ihtiyacı arasındaki dengesizliğe bağlı olan sekonder miyokard enfarktüsü
Tip 3	Ani kardiyak ölüm ile ilişkili miyokard enfarktüsü (ST segment elevasyonu ya da olası yeni LBBB veya otopside dökümente koroner trombus varlığı)
Tip 4a	Perkütan koroner girişim ile ilişkili miyokard enfarktüsü
Tip 4b	Dökümente stent trombozu ile ilişkili miyokard enfarktüsü
Tip 5	Koroner bypass cerrahisi ile ilişkili miyokard enfarktüsü

2.4. TANI YÖNTEMLERİ

2.4.1. Fizik Muayene

Çoğunlukla fizik muayene normaldir. Fizik muayenenin amacı göğüs ağrısına sebebiyet verebilecek kalp dışında ki hastalıklar ile iskemi dışı kalp damar hastalıkları ayrımının yapılması ve oluşabilecek komplikasyonların takibi için minimum muayene bulgularının tespit edilmesidir. Bunlar arasında pnömoni, plevral efüzyon, pnömotoraks gibi ekstrakardiyak nedenler ile pulmoner emboli, perikardit, valvuler kalp hastalıkları, aort disseksiyonu gibi iskemi dışında ki kalp rahatsızlıkları sayılabilir. AKS dışında ki tanı ihtimalini üst ve alt ekstremiteler arası basınç farkı, düzensiz nabız, abdominal kitle, sürtünme sesi, ağrılı palpasyon, kardiyak üfürümler gibi fiziksel etmenler ortaya koyabilir. Titreme, aşırı terleme, solukluk gibi diğer

bulgular, AKS'nin oluşmasına neden olan; tirotoksikoz, anemi gibi rahatsızlıklara yönelmemize yardımcı olabilir. Hemodinamik bozukluk veya kalp yetmezliğine ait bulgular, tedavi seçimi ve tanı açısından yönlendirmelidir (49).

Perikardiyal frotman, üfürümler ve ek kalp sesleri oskültasyonla bütün hastalarda araştırılmalıdır. Solunum sesleri değerlendirilmelidir. Ekseriya papiller adele disfonksiyonuna bağlı infarktüs seyrinde sistolik üfürümle oluşur. Ayrıca papiller kas yırtılmasına bağlı olarak meydana gelen interventriküler septumun perforasyonuna, mitral yetmezliğine veya ventrikülün dilatasyonunun sebep olduğu relatif kapak yetmezliklerine tabi olarak da gözükebilir. Antikoagülasyona bağlı hemoperikardiyum tehlikesinin meydana gelebileceği ve perikarditin olduğunun göstergesidir, perikardiyal frotmanın varlığı. Akciğerlerde ödem ve/veya staz olduğunu, sol ventrikül fonksiyonlarının önemli ölçüde bozulduğunu akciğerlerde duyulan yaş raller ve bunların sıklığı ortaya koyar ve prognozun iyi olmadığı hakkında fikir verir (49).

2.4.2. Elektrokardiografi (EKG)

Standart 12 derivasyonlu EKG'nin çekilmesi AKS'den şüphelenilen hastalarda öncelikle yapılması gerekir. Hastanın birinci değerlendirilmesinden sonraki 10 dakikalık süre içinde EKG kaydının çekilmesi elzemdir (33). İlk EKG akut miyokard infarktüslü hastaların takriben %50'sinde tanı koydurucu özellikler taşır. EKG %40'ında anormal olmakla beraber tanı koydurucu özelliğe sahip değildir. İlk EKG vakaların %10'unda normal olabilir. Fakat art arda çekilecek EKG'lerin tanı koydurucu hassasiyeti %95'e ulaşmaktadır. Bilhassa sol ventrikül hipertrofisi ve geçirilmiş MI açısından eski bir EKG'nin varlığı tanıda her daim sensitiviteyi arttırıcı ve yardımcıdır (50).

Hiçbir zaman EKG'nin yalnız başına normal olması infarktüs tanısını dışlamaz. İskemi bir koroner arterin infarktüs meydana getirecek seviyede tıkanması veya daralması halinde, lezyon ve nekroz art arda oluşur. Çok kısa süren iskeminin, EKG'ye yansıyan T dalgası değişikliklerini tespit etmek çoğunlukla mümkün değildir. Bu sebeple ST segment değişiklikleri miyokard lezyonunu yansıtan en sık karşılaşılan ilk bulgudur. Ağrı ile beraber ST segment yükselmesi olduğu zaman %45 duyarlık ve %91 özgüllük ile AMI tanısını koydurucudur. 20 dakikadan daha

uzun süre devam eden ST segment yüksekliğinin tespit edilmesi STEMI'yi ortaya koyar ve değişik bir tedavi protokolü gerektirir. Kararsız koroner arter hastalığının EKG göstergeleri T dalgası değişiklikleri ve ST segment depresyonlarıdır (50). ST depresyonunun büyüklüğü ve ST depresyonu yansıtan derivasyonların sayısı prognoz ile de ilişkili iken, iskeminin yaygınlığı ve ciddiliği konusunda bilgi verir (51). Uygun klinik tablo eşliğinde, peşpeşe iki derivasyonda 0,5 mV'tan(0,5 mm) büyük ST segment çökmesi AKS- NSTEMI belirtisidir ve prognoz ile ilişkilidir (52). Minör (0,5 mV) ST çökmesini klinik pratikte ölçmek zordur. 1mm'den büyük ST çökmesi daha makul olanıdır aynı zamanda Mİ riski ve 1. senede ki ölümün %11'i ilişkilidir (51). 2 mm'den büyük ST çökmesi ölüm ihtimalini 6 kat arttırır (53). Çoğunlukla sol ana veya sol ön inen koroner arterdeki ciddi tıkanıklıklarda göğüs derivasyonlarında tespit edilen simetrik derin T dalgası tersleşmesi ile alakalıdır (54). Tablo 6'da AMI'nın EKG bulguları gösterilmiştir (19).

Tablo 6. Elektrokardiyografik Q dalgasına dayalı AMI kriterleri (19)

Yerleşim	Elektrokardiyografik Bulgular
Anteroseptal	V ₁ ,V ₂ ,V ₃ ve olasılıkla V ₄ 'te QS defleksiyonları
Anterior	V ₁ -V ₄ 'te inisiyal R dalgaları amplitüdünde azalma veya V ₂ ,V ₄ 'te Q dalgalarıyla beraber V ₁ 'de rS defleksiyonu
Anterolateral	V ₄ -V ₆ , I ve aVI'de Q dalgaları
Lateral	I ve aVI'de Q dalgaları
İnferior	II, III ve aVF'de Q dalgaları
İnferolateral	II, III ve aVF ve V ₅ ve V ₆ 'da Q dalgaları
Gerçek posterior	V ₁ ve V ₂ 'de 0,04 saniyeden büyük inisiyal R dalgaları ve R/S oranı > 1
Sağ ventrikül	II, III ve aVF'de Q dalgaları ve sağ V ₄ derivasyonda ST yüksekliği

NSTEMI ihtimali normal bir EKG ile külliyen ortadan kaldırıılmaz. Normal EKG sebebiyle taburcu edilen hastaların %5'inde, ya USAP ya da AMI olduğu açıklanmıştır (55). Standart EKG kaydında sirkumfleks arterin bölgesindeki iskemik

değişiklikler tespit edilemeyebilirken, V7 – V9 veya V4R V3R de tespit edilebilir (sessiz iskemi). İskemik ataklar esnasında seyrek olarak geçici dal blokları da oluşabilir.

EKG'nin değerlendirilmesinde bazı klinik durumlarda zorluklar çıkabilir (tablo 7) (19). Bu durumlarda diğer tanı yöntemleri ile birlikte seri EKG çekimlerinden istifade edilir.

Tablo 7. EKG'nin yorumlanmasını güçleştiren bazı klinik durumlar (19)

<p><u>AMI olmadan ST-segment yükseklği olabilen durumlar</u></p> <p>Erken repolarizasyon Sol ventrikül hipertrofisi Perikardit Miyokardit Sol ventrikül anevrizması Hipertrofik kardiyomiyopati Hipotermi Ventrikül pil ritmi Sol dal bloğu</p>
<p><u>İskemi olmadan ST-segment çökmesi olabilen durumlar</u></p> <p>Hipokalemi Digoksin etkisi Sağ kalp yüklenmesi ve kor pulmonale Erken repolarizasyon Sol ventrikül hipertrofi Ventrikül pil ritmi Sol dal bloğu</p>
<p><u>İskemi olmadan T-dalga negatifliği yapabilen durumlar</u></p> <p>Persistan juvenil durum Nöbet ya da Adam-Stokes senkopu Posttaşikardi T-dalga negatifliği Pil sonrası T-dalga negatifliği İntrakraniyal patoloji Mitral kapak prolapsusu Perikardit Primer ya da sekonder miyokard hastalıkları Miyokard kontüzyonu Spontan pnömotoraks Pulmoner embolizm ya da diğer sebeplerden oluşan kor pulmonale</p>

2.5. MİYOKARD HASARININ BİYOKİMYASAL BELİRTEÇLERİ

Nekroza uğrayan miyokardiyal hücreler membran bütünlüğünü yitirir ve kardiyak interstisyuma hücre içi makromoleküller diffüze olurlar. Lenfatikler ve mikrovasküler yapı ile infarktüs alanından dolaşıma geçerler. Bunlar “serum kardiyak belirteçleri” olarak adlandırılır (56).

Miyokard da biyokimyasal belirteçlerin yüksek seviyede bulunması, buna istinaden başka serumda ve dokuda hiç bulunmaması, optimal bir özgünlük için önemlidir. Miyokard hasarını takiben hızlıca serumda yükselmesi ve hasarın derecesi ile serumdaki miktarı arasında ilişki olması, optimal hassasiyet için önemlidir. Ayrıca tanıya imkan verecek kadar yeterli zamanda serumda yüksek seviyede kalması ve ölçüm yönteminin ucuz ve kolay olması gerekmektedir (57). Miyokard dokusu harabiyetini şiddetliden hafife doğru sıralayarak incelediğimizde, ciddi doku harabiyetini gösteren Q dalgalı AMI, Q dalgasız AMI, bunlara göre USAP'ta hafif doku hasarı ve hiç doku harabiyeti olmayan stabil anjina olarak sayılabilir (57).

Yakın zamanda risk değerlendirilmesi ve tanıda kullanılmak amacıyla pek çok biyobelirteç araştırılmıştır. Bunlar akut koroner sendrom patofizyolojisindeki; nörohumoral aktivasyon, trombosit aktivasyonu, enflamasyon veya minör miyokardiyal hücre ölümü gibi değişik süreçleri yansıtır.

2.5.1. Myoglobin

Kaslarda mevcut olan düşük molekül ağırlıklı proteine myoglobin denir. Dolaşıma harabiyete uğramış miyokard hücrelerinden salınır, kanda AMI'nın başlangıcından 1-3 saat sonra belirlenebilir. Myoglobinin serumda 12-18 saat kadar bulunur. Hızlıca idrarla atılır. İskelet kasında da yüksek seviyelerde bulunduğu ve kalbe özgü olmadığından, AMI tanısında sınırlı payı mevcuttur. Göğüs ağrısının başlangıcından ilk 4-8 saatlik süreçte diğer belirteçlerle birlikte myoglobinin yüksekliği beraber değerlendirilmedikçe, MI lehine yorumlanmamalıdır. Fakat AMI'nın erken tanısında hızla yükselmesi, küçük moleküler büyüklüğü nedeniyle, hala önemini korumaktadır. Yapılan klinik çalışmalarda AMI'nın erken dışlanması amacıyla, myoglobin düzeylerinin tespiti ve miyokard nekrozunun daha özgü belirteçleri birlikte değerlendirilmesinin faydalı olduğu gösterilmiştir (58).

2.5.2 Kreatin Kinaz (CK)

ATP ile ilişkili kreatinin fosforilasyonunu geri dönüşümlü olarak katalize eden kreatin kinaz, kas metabolizmasının temel enzimidir. M ve B zincirlerinin birleşimi ile oluşan kreatin kinaz izoenzimleri dimerik moleküllerdir. CK'nın bundan dolayı üç izoenzimi vardır: CK-BB, CK-MB, CK-MM (59).

BB şekli temel olarak böbrek ve beyinde bulunur. MM şekli iskelet kaslarında predominant olarak bulunmakla birlikte MB şeklini de %1-2 oranında ihtiva eder (59). Kalp kası ise hem MM, hem de MB şekli içerir. Miyokard toplam CK aktivitesinin %20'sini CK-MB meydana getirir (60). İskelet kası, dalak, prostat da %5'den fazla seviyelere kadar bulunabilir. AMI'yı takiben CK-MB, dolaşıma etkilenen kastan salınır. AMI'yı takiben yaklaşık olarak 2-4. saatte salınmaya başlar, pikini 24. saatte yapar ve normale 36-72 saat sonra döner. Tablo 8'de CK-MB düzeyinin yüksek olduğu klinik vakalar gösterilmiştir (19).

Tablo 8. Yüksek CK-MB düzeyinin eşlik ettiği hastalıklar (19)

Sık görülen	Seyrek görülen	Belirsiz
<ul style="list-style-type: none"> -Kararsız anjina, akut koroner iskemi -İnflamatuvar kalp hastalıkları (perikardit, miyokardit, endokardit) - Kardiyomiyopatiler - Dolaşım yetmezliği ve şok - Kardiyak cerrahi - Kardiyak travma - İskelet kası travması -Dermatomyozit, polimiyozit -Muskuler distrofi, özellikle Duchenne - Aşırı egzersiz - Malign hipertermi - Reye sendromu -Herhangi bir nedenle rabdomyoliz - Deliryum tremens -Etanol zehirlenmesi (kronik) 	<ul style="list-style-type: none"> - Konjestif kalp yetmezliği -Stres testi sonrası koroner arter hastalığı - Anjina pectoris - Kapak defektleri - Taşikardi - Kardiyak kateterizasyon - Elektriksel şok - Kalp dışı cerrahi - Beyin ve kafa travması - Peripartum dönem - İlaç doz aşımı - CO zehirlenmesi - Prostat kanseri 	<ul style="list-style-type: none"> - Akromegali - Hipotermi -Kayalık Dağlar benekli ateşi - Tifo - Kronik bronşit - Lumbago - Ateşli hastalık -Normal bireyde izole seyrek olgu

Q dalgalı MI'da, Q dalgasız MI'ya kıyasla plazma CK-MB aktivitesi daha geç pik yapar. Bir dimer olarak bulunan CK-MB molekülü süratle CKMB1 ve CK-MB2 gibi en az iki şekile dönüşür. Çeşitli araştırmalar AMI erken tanısında CK-MB1 / CK-MB2 değerinin etkinliğini çözümlenmişlerdir. Puelo ve ark, AMI teşhisinin CKMB2 / CK-MB1 > 1.5 olması veya CK-MB2'nin 1 IU/L'den büyük olması durumunda ilk 6 saatte %91.5'lik ve ilk 4 saatte %46.4'lük sensitiviteyle koyulabileceğini göstermişlerdir (61).

Bununla birlikte trombolitik tedavisiyi takiben non-invaziv olarak reperfüzyonun etkinliğini saptamada CK-MB ölçümü yardımcı olur. İskelet kası harabiyetinde de CK-MB düzeyi artar. Fakat miyokard harabiyetinde ki kadar karakteristik değildir (62).

Kütle ölçümü veya aktivite olmak üzere iki biçimde CK-MB tayin edilir. İmmunoinhibisyon teknolojisi ile CK-MB aktivitesinin ölçümü yapılmaktadır. Bu ölçüm, B aktivite ölçümünün değerlendirilmesi, M subunitinin inhibisyonuna dayandığı için bilhassa mide-barsak sistemi ve beyin malignitelerinde artan B aktivitesi sebebiye CK-MB aktivitesinin yanlış yüksekliğine neden olmaktadır. Öyle ki, immunoinhibisyon tekniğiyle serum CK-MB aktivitesi, CK aktivitesinden yüksek bulunabilmektedir. Ayrıca hemoliz gibi adenilat kinazın serumda yükseldiği hallerde ve immunglobulinlerle izoenzimlerin kompleks yapması ile oluşabilen atipik CK şekillerinin yani makro CK mevcudiyetinde, yanlışlıkla CK-MB aktivitesinin yüksek tespit edilmesine sebep olmaktadır (63). Günümüzde CK-MB'nin kütle ölçümü immunokimyasal yöntemlerle tespiti ng/ml olarak yapılabilir. Bu durumda adenilat kinaza, makro CK ve CK-BB bağlı olarak interferans oluşmamaktadır (64).

2.5.3 Laktat Dehidrogenaz (LDH)

LDH; infarktüsü takiben 24-48 saat içinde artış yapan, pikini 3-6 gün içinde yapan ve normale 8-14 gün içinde dönen bir enzimdir. Tek kullanıldığı yer, CK-MB ve CK seviyeleri normale dönmüş olan, troponinleri pozitif, geç periyot da başvuran hastalarda subakut- akut MI ayrımını yapmaktır. Kalpte temel olarak LDH-1 bulunur. LDH'nın yerini kardiyak troponinler geç kalmış MI teşhisinde almıştır (65).

2.5.4. Kardiyak Troponinler

Troponinler, kardiyak miyositlerde ve iskelet kasında miyozin ve aktin arasındaki bağlantıyı düzenleyen yapısal proteinlerdir. Troponin C, Troponin T, Troponin I alt gurupları Troponin kompleksini oluşturmaktadır(60).

Myozin-aktin etkileşimini Troponin I, aktine bağlanarak inhibe eder. Tropomiyozone Troponin T bağlanır. Troponin kompleksinde kalsiyuma Troponin C bağlanır. Kalp kası ve iskelet kasında Troponin I ve Troponin T farklı genler aracılığıyla kodlandıkları için değişik aminoasit sıralamalarına sahiptirler. Bu sebeple kalitatif veya kantitatif olarak kardiyak Troponin I (cTnI) ve kardiyak Troponin T (cTnT) doğru ve hızlı bir şekilde ölçülebilmektedir. Buna karşılık kardiyak spesifiteye sahip olamamasının sebebi düz kastaki cTnC izoformu ile aynı olmasıdır (66).

Miyosit hücresi içinde kardiyak troponinler iki havuzda bulunurlar. Sitozolde serbest olarak bulunanlar bunlardan ilkidir ve miyokard hasarını takip eden süreçte bu havuzda mevcut olan troponinler plazmaya salıverilir. Bu ilk havuz toplam troponinlerin % 3-5 kadarını ihtiva eder ve miktar olarak az olduğundan erken dönemde plazmaya salınan miktar da azdır. İkinci havuzda kontraktıl yapıya yapışık halde çok daha fazla miktarda troponin bulunur ve bu troponini plazmaya çok daha yavaş olarak salar. Kardiyak harabiyet meydana gelmesinden sonra ikinci havuz sebebiyle troponin seviyeleri uzun süre yüksek kalır (67).

cTnI miyokard hasarını takip eden 6-12. saatte, cTnT ise 3-12. saatte yükselmeye başlar, zirve değerlerine her ikisi de yaklaşık 24. saatte ulaşır. cTnT yaklaşık 14 gün, cTnI 10 gün kadar yüksek kalır (68, 69). İnfarktüsün tipi, yaygınlığı veya tedaviye olan cevap ile troponinlerin yüksek kalma süresi arasında bir ilişki gösterilememiştir. CK-MB gibi trombolitik tedavi ile reperfüzyon sonrası I ve T'nin pik seviyelerine daha erken ulaştığı bilinmesine rağmen, yüksek kalış müddetinin reperfüzyon ile ilişkisi yoktur (69). Plazmada kardiyak troponinin CK-MB'den farklı olarak kardiyak harabiyet olmadığı sürece hiç bulunmaması gerekir. Bu sebeple analitik sebeplere bağlı artefaktlar dışında plazmada tespit edilen tüm değerler patolojik kabul edilmelidir. Amerikan Kalp Cemiyeti/ Amerikan Kardiyoloji Koleji (American Heart Association/ American College of Cardiology, AHA/ACC) risk

belirleme kriterlerine göre kardiyak Troponin T'nin 0,01-0,1 ng/ml arasında bulunması dahi prognostik bakımdan orta seviyede riski, 0,1 ng/ml'nin üstünde bulunması ise yüksek riski ortaya koyar. Kardiyak Troponin I için ise 1,5 ng/ml'nin üstü yüksek, 0,1-1,5 ng/ml orta risk olarak kabul edilmektedir (69). Fakat bu yaklaşım değerlendirilirken kardiyak troponinlerin miyokard harabiyeti yapan KAH dışı vakalarda da artabileceği ve yanlış pozitif sonuçlara neden olabileceği unutulmamalıdır (Tablo 9) (19).

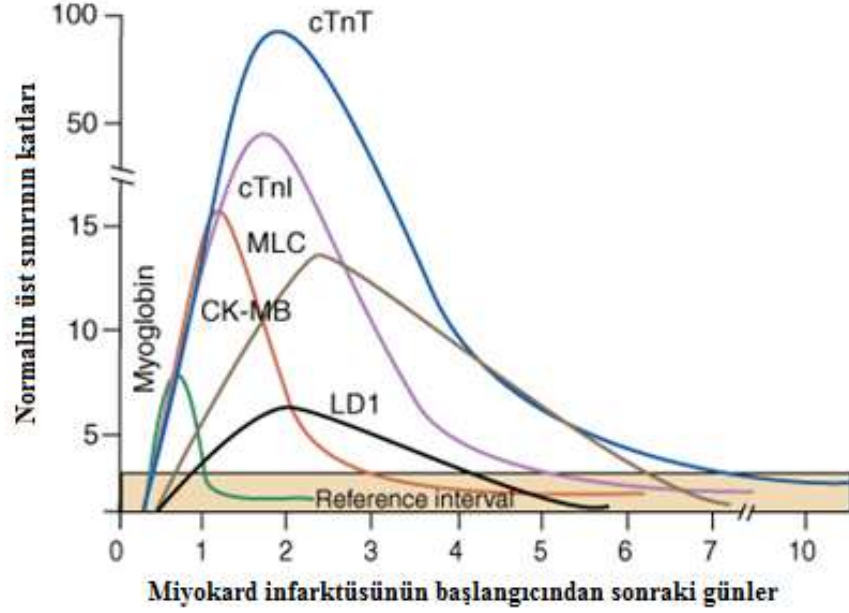
Şekil 4'te AMI'yı takiben serum belirteçlerinin artma süreleri gösterilmiştir (19). Kardiyak troponinlerin kararsız angina pektoris olan hastaların yaklaşık %30'unda yükseldiği görülmüştür. Sıklıkla ilk ölçümü yüksek bulunan hastaların prognozunun daha kötü olduğu, bununla birlikte yapılan çalışmalarda 12 ve 4-8 saat sonra tekrar edilen ölçümlerde artış olmasının da prognostik ve diyagnostik olarak önemli olduğu gösterilmiştir (69).

AKS'li hastaların prognozunu tespit etmede cTnI önemli bir belirteçtir. AKS ile başvuran ST segment yüksekliği olmayan ve cTnI seviyeleri yüksek olan hastalar tekrarlama ve ölüm riski açısından normal bulunan hastalarla karşılaştırıldığında yaklaşık 4 kat artış olmaktadır (70). Kısa dönem mortalite ST segment elevasyonu olan hastalarda belirgin olarak yükselmiştir (71).

Tablo 9. İskemik kalp hastalığı olmaksızın troponin düzeyinin yükseldiği hastalıklar (19)

<ol style="list-style-type: none">1. Kardiyak kontüzyon2. Kardiyoinvaziv girişimler3. Akut veya kronik konjestif kalp yetmezliği4. Aort disseksiyonu5. Aortik kapak hastalığı6. Hipertrofik kardiyomiyopati7. Aritmiler8. Apikal balonlaşma sendromu9. Kardiyak hasarla birlikte rabdomiyoliz10. Pulmoner embolizmi de içine alan şiddetli pulmoner hipertansiyon11. Akut nörolojik hastalık (Örneğin inme, subaraknoid kanama)12. Miyokardiyal infiltratif hastalıklar (amiloid, sarkoid, hemokromatozis, skleroderma)13. İnflamatuvar kalp hastalıkları (miyokardit, endokardit, perikardit)14. İlaç toksisitesi

- 15.Solunum yetmezliği
- 16.Sepsis
- 17.Yanıklar
- 18.Aşırı efor



Şekil 4. AMI sonrası serum belirteçlerinin yükselmesinin tipik örneği (19)

2.5.5. Natriüretik Peptidler ve Diğer Laboratuvar Belirteçleri

Basınç yükselmesi ve artmış ventrikül duvar gerilimine cevap olarak B-tipi natriüretik peptit (BNP) kanda hızlıca yükselen bir nörohormondur. Öncelikle ventriküler miyositlerden öncü molekül pro-BNP salgılanır. Daha sonra aynı molar oranla 76 aminoasit ihtiva eden N-terminal pro-BNP (NTproBNP) enzimatik yolla 32 aminoasit ihtiva eden BNP'ye dönüştürülür. Fizyolojik bakımdan BNP periferel direnci vazodilatasyon aracılığıyla düşürür ve natriürezis aracılığıyla kan volümünü azaltır. Kas üzerindeki art yükün azalması bu şekilde ortaya çıkan net etkidir. Yarı ömrü takriben 20 dakika olan BNP'nin ve kan dolaşımındaki nötral endopeptidaz ve natriüretik reseptör internalizasyonu ile enzimatik yıkılımla vücuttan atıldığına inanılmaktadır. NTproBNP, tersine, böbreklerden atılır ve takriben plazma yarılanma ömrü 90 dakikadır Başlangıçta acil servislerde her ne kadar kalp yetmezliği açısından

yüksek hassasiyete sahip bir prognostik ve tanısal belirteç olarak rutin kullanıma girmesine rağmen acil serviste şüpheli AKS olgularında NTproBNP ve BNP'nin yüksek prognostik ve tanısal hassasiyete sahip olduğu gösterilmiştir. Bununla beraber, her iki testin de bu klinik şartlarda özgüllüğü düşüktür. Yani ilave edilen her “gerçek pozitif” hasta için pekçok “yanlış pozitif” vakalar tespit edilecektir. Bundan dolayı, nefes darlığı değerlendirmesinde çok faydalıysa da acil serviste göğüs ağrılı vakalar için bu testler troponin testine ilave olarak ya da onun yerine rutin kullanımı tavsiye edilmemektedir (19).

2.6. YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİNLERİN (FABP) GENEL ÖZELLİKLERİ

Son zamanlarda üzerinde pekçok araştırma yapılan miyokard hasarı belirteçlerindedir. Kalp kası hücre sitoplazmasında çok miktarda bulunan düşük molekül ağırlıklı (15kDA) bir proteindir (72). İntrasellüler yarı ömrü 2-3 gün olup 9 ayı türde farklı doku dağılımı gösterdiği tespit edilmiştir (73). Adlandırılmaları ilk tespit edildikleri organa göredir. H-FABP plesantada, beynin bazı bölgelerinde, böbrek distal tübül hücrelerinde ve iskelet kasında az miktarda bulunmasına karşılık kalp kasında çok miktarda bulunmaktadır (74). Dokuda transkripsiyonel düzeyde kontrol edilen FABP sentezi; lipid metabolizmasında değişiklikler yapan diyabet, iskemi gibi patofizyolojik süreçlerden etkilenir (74,75,76). Hücre içi uzun zincirli yağ asidlerinin taşınmasını sağlamak FABP'nin temel görevidir. Hücreyi serbest yağ asidi toksisitesine karşı muhafaza eden H-FABP uzun zincirli yağ asitlerinin difüzyonunu ve çözünürlüğünü artırır, yağ asidi metabolizmasının yanında, glukoz gibi başka substratların kullanımında tesir eder (77). Hipolipidemik ilaç kullanımı, hipertrofi, diyabet, sürekli egzersiz ve iskemi gibi lipid metabolizmasını değiştiren farmakolojik ve patofizyolojik uyarılara yanıt olarak FABP'nin hücresel ekspresyonu meydana gelir. (74).

Dokuya spesifik H-FABP tiplerinin plasma, serum ve idrar derişimlerini ölçmeye yarayan H-FABP'nin değişik tiplerine karşı poliklonal ve mono antikorların tespitiyle immunolojik ve immunohistokimyasal testler geliştirilmiştir (74).

İlk zamanlarda insan meme dokusu ve böbreğinin yanında fare iskelet kasından temin edilen FABP farklı çeşit FABP olarak kabul görmüştür, fakat ilerleyen zamanlarda mevcut çeşitler olarak bildirilmişlerdir. Çoklu doku salınımı temsil eden ana çeşitler H-FABP ve L-FABP'dir. H-FABP kardiyak myozitlerden çok miktarda salınmakla beraber laktasyondaki meme bezlerinden, plasentadan, böbrek distal tubuler hücrelerinden, beyin spesifik bölgelerinden, iskelet kasından az miktarda salınmaktadır. Fakat diğer dokularda yanlış H-FABP pozitifliği belirlenmesinin sebebi kullanılan poliklonal antikorların diğer FABP çeşitleriyle çapraz reaksiyona girmesidir. Çapraz reaksiyona girmeyen monoklonal antikorlar ile yeni oluşturulan öteki FABP çeşitleri ile bu konunun aydınlığa kavuşturulması önemlidir. L-FABP kolonositlerden ve böbrek proksimal tubuler hücrelerinden, ileal ve jejunal enterositlerden salınmakla birlikte temel olarak hepatositlerden salınmaktadır. Çoklu doku salınımına sekonder değişik dokularda birden fazla FABP çeşidi bulunmaktadır bunun sebebi yalnızca bir hücreden değişik FABP çeşitlerinin salgılanmasından veya bir dokuda farklı hücre çeşitlerinin bir arada olmasındandır (74).

2.7. KALP TİPİ YAĞ ASİDİ BAĞLAYICI PROTEİN (H-FABP)'LERİN GENEL ÖZELLİKLERİ

Ockner tarafından ilk defa 1972 senesinde yağ asitlerinin intestinal absorpsiyonunu araştıran bir çalışmada yağ asidi bağlayan proteinler (FABP, Fatty-acid-binding-proteins) bulunmuştur. İlk defa 1988 senesinde hasarlı miyokarttan kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinlerin salındıkları söz konusu olmuştur (78). Daha sonra çeşitli çalışmalarda miyokardiyal harabiyetin biyokimyasal belirteci olarak uygulanması için araştırmalar yapılmıştır. Myokard hasarı için sensitif ve erken bir belirteci olarak H-FABP'in tespitini takiben diğer FABP türlerinin ve bu proteinin doku harabiyetinin belirlenmesinde ve izleminde kullanılması için ilave çalışmalar yapılmıştır (74,79). H-FABP, hücre sitoplazması ve kalp kasında çok miktarda bulunduğu raporlanan, 15 kDa'luk küçük bir proteindir. Kalp kasına özgü olan formu, aynı zamanda böbreğin distal tübül hücrelerinde, beyinde ve iskelet kasında da var olduğu gösterilmiştir.

Kalp kası hücre harabiyeti oluştuktan sonra H-FABP hızlı bir şekilde dolaşıma geçer ve ilk yükselmesi 1-3. saatte başlar, en yüksek değerine 6-8. saatinde ulaşır ve normal seviyesine 24-30. saatte döner (80). H-FABP'nin hasarlı miyokarddan eliminasyon ve salınım zamanı miyoglobine benzemektedir. H-FABP'nin akut miyokard enfarktüsülü hastaların erken periyotta tanısı ve ekartasyonunda pratik ve kullanılabilir olduğu, böbreklerden atılımının çabuk olması ve erken periyotta dolaşımda yükselmesi ile gösterilmiştir(80,81,82). H-FABP iskelet kasına oranla kalp kasında daha çok miktarlarda bulunmaktadır. Kalp kasındaki H-FABP miktarının takriben % 10-30'u iskelet kasında bulunduğu bildirilmektedir. İskelet kasında bulunan miyoglobin miktarın kalp kasına kıyasla takriben 2 katından daha fazla olduğu ifade edilmektedir. H-FABP'nin bu özelliğinden dolayı miyokardiyal harabiyetin erken döneminde tanımlanmasında miyoglobine kıyasla daha özgün ve duyarlı bir markır olduğu iddia edilmiştir (83). Fakat böbrek yetmezlikli hastalarda yanlış pozitif netice verebilmesi H-FABP'nin dezavantajıdır.

2.7.1. H-FABP'İN SAPTANMASI

Dokuya spesifik H-FABP tiplerinin plasma, serum ve idrar derişimlerini ölçmeye yarayan H-FABP'nin değişik tiplerine karşı poliklonal ve mono antikorların tespitiyle immunolojik ve immunohistokimyasal testler geliştirilmiştir. İlk defa Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) metodu ile poliklonal antikorlar insan çalışmalarında H-FABP'nin plazma biyobelirteci olarak kullanılmasında ve çekirge, kuş, sığır, domuz, farelerde FABP'nin yağ asidi metabolizmasındaki görevini tespit etmede kullanılmıştır. 45 dakikada sonuç veren sandviç tipi tek adımlı ELISA'lara antihuman H-FABP antikorları uygulanmıştır. Her 2 analiz yönteminde mevcut olmakla beraber klinik araştırmalarda da kullanılmaktadır. Son zamanlarda kardiyak belirteçlerin daha çabuk değerlendirilmesini temin etmek ve tanısallık gücü arttırmak amacıyla manuel sandviç ELISA'lara kıyasla daha erken sonuç veren H-FABP ölçüm sistemleri geliştirilmiştir(84-87).

6 µg/L'lik eşik değeri olan ve 15 dakikada sonuç veren lateral-flow ölçüm sistemleri H-FABP'nin normal seviyelerinin yanında yükselmiş seviyelerinin tespiti için de kullanılmıştır. Şiddetli ile hafif H-FABP seviye artışlarının ayrımının

yapılmasındaki güçlükler ve renklerin değerlendirilmesindeki farklılıklar bu testlerin zayıflığıdır. Yaklaşan dönemde immuno displacement sensör modeli, H-FABP'ın daimi izlemi için düzenlenmiştir(88). Bu metod anstabil anjında ve açık kalp cerrahisinde referans değerlerinden bağımsız bir şekilde hızlıca değişen plazma FABP seviyelerini takip etmeye böylece AMI dışlanmasına ve erken tanı konmasına imkan sağlar. H-FABP'ın immün reaksiyona girme kabiliyeti kaybolmadan en az sekiz defa eritme-dondurma işlemleri tekrarlanabilmesinin sebebi rekombinant protein çözeltilerinde ve plazma örneklerinde kararlı bir yapıya sahip olmasındandır. Örnekler en az iki sene -80°C'de muhafaza edilebilir(89). Eksojen veya endojen olarak etkileşime girebileceği maddelerle alakalı bilgi verilmemiştir. Yaşla birlikte plazma H-FABP seviyesinin artma sebebi, ilerleyen yaşta renal fonksiyonların azalmasına sekonder H-FABP'ın temel olarak renal yolla atılmasından kaynaklanmaktadır. Erkeklerde kas kitlesi fazlalığı nedeniyle kadınlara kıyasla plazma konsantrasyonu daha yüksektir.

2.8. GALECTİN-3

Daha evvel karbonhidrat bağlayıcı protein 35, L34, L29, CBP 30, Mac-2, IgE bağlayıcı protein gibi adlar verilen Galectin-3, β -galaktozid bağlayıcı protein ailesinin bir üyesidir. Başlıca biyokimyasal özellikleri iki tanedir. Bunlardan ilki, karbonhidrat bağlama bölgesinde birbirini izleyen aminoasit zinciri ihtiva etmesi, β -galaktozidlere afinitesinin olması ise ikincisidir. Galectin-3 26200-30300 kDa molekül ağırlığına sahiptir. Karbonhidrat bağlayıcı bölge olan karboksi grubu ile prolin ve glisinden zengin amino grubu olmak üzere 2 ayrı yapısal alan ihtiva eder. Galectin-3, hücre dışı reseptörler (kolajen IV), hücre yüzeyi reseptörlerini (makrofaj CD18\CD11b), N-asetil laktos amine (LacNac) ve karbonhidratlar gibi pekçok sayıda reseptör ile etkileşir. Glikolize olmamış molekülleri bağlamayı N-terminal bölgesi ihtiva ederken, C-terminal bölgesi sıklıkla karbonhidrat bağlanma alanını ihtiva eder(90). Galectin-3, birçok hücre ve doku tipinde nükleusta ve / veya sitoplazmada, ekstrasellüler alanda veya hücre yüzeyinde bulunabilmektedir. Diğer galektinlere benzer şekilde, GAL-3'ün klasik vezikül bağlantılı ekzositozu amacıyla

bir salgılama sinyal peptidi olmadığından, öncelikle sitoplazma olmak üzere mitokondri ve çekirdek içinde lokalizedir. Nükleer pre-mRNA bağlanmasının ayarlanmasında ve apoptozisden korunmasında intrasellüler GAL-3 görev alır. Galectin-3 ekstrasellüler boşluğa salgılandığında, değişik hücresel işlevler için transmembran sinyal sistemlerini başlatmak üzere glikoproteinler ve hücre yüzeyi reseptörleri ile etkileşime girebilir. Hücre, hücreler arası ve matris ilişkilerinde ise ekstrasellüler ortamdaki ve sitoplazma membranındaki GAL-3 görev alır(91). Hücre–matris, hücre–hücre adhezyonu, metastaz, belirli hücre ve doku tiplerinde neoplastik progresyon ve transformasyon, hücre büyümesinin regülasyonu, immun cevap ve apoptozis inhibisyonu gibi çeşitli patolojik ve fizyolojik vakalarda Pre-mRNA birleşmesinin görev aldığı düşünülmektedir(92). Galectin-3, embriyogenezde, organogenesisde, hücre-stroma ve hücreler arası ilişkilerinde etkin olarak görev alır(93,94).

Galektin ailesinin bir üyesi olan galectin-3, sayısız patolojik ve fizyolojik süreçte yer alır. Fibrozis ve inflamasyon ile patofizyolojik mekanizmalar üzerinde kalp yetmezliği (KY) oluşması ve ilerlemesinde önemli etkileri mevcuttur. Sol ventrikül hipertrofinde GAL-3'ün up-regülasyonunu çeşitli çalışmalar göstermiştir. Galectin-3 etkisini fibroblast proliferasyonu ve makrofaj göçü sonrasında meydana gelen fibrozis oluşumu ile gerçekleştirmektedir. KY yatkınlığı olan hipertansif sıçan prototipinde, streptozotosin ile uyarılmış sıçanlarda diyabetik kardiyomiyopati, interferon γ ile uyarılmış fare kardiyomiyopatisi ve kronik aktif miyokardit gibi hayvan çalışma prototiplerinde GAL-3'ün miyokardiyal up-regülasyonu gösterilmiştir. GAL-3'ün makrofaj aktivasyonu ile miyokardiyal up-regülasyonu arasında ki ilişki bu çalışma prototiplerinde tespit edilmiştir(95,96,97). Fare Ren-2 geni over-express homozigot transgenik TGRmRen2-27 hipertansif sıçanlarda, böbrek ve kalpte geniş fibrozis ile hipertansif uç organ harabiyeti oluşmaktadır(98,99). Farelerde yapılan farklı bir çalışmada hipertansif Ren-2; belirgin KY gelişmeden evvel miyokard biyopsileri alınmış, ilerleyen zamanda KY ve ciddi kardiyak fibrozis gelişen farelerde, biyopsi esnasında en yüksek kalp GAL-3 seviyelerini içerdiği gösterilmiştir. Miyokard da GAL-3'ün mutlak lokalizasyonu henüz tespit edilememiştir. Fakat, konfokal mikroskopi analizleri ve hipertrofik sıçan

miyokard immün histokimyasında, miyokard matriksinde GAL-3 bağlanma yerleri ağırlıklı olduğu ve bununla birlikte makrofajlar ve fibroblastlarda da lokalize olduğu ifade edilmiştir(95). 48 gen arasında kalp yetmezliğinin olumsuz sonlanım tahmini, en güçlü tayin edici galectin-3 geni olduğu bulunmuştur. Tayin edilen diğer 47 gen içerisinde extrasellüler matriks proteinleri kodlayan sıklıkla tenaskin, vimentin ve prokollajen gibi genler vardı(100). Normal fagositik aktivite için GAL-3 önemlidir ve makrofajların fagositik cebi içerisinde sınırlandırılmıştır(101). Transgenik farelerde granülosit-makrofaj koloni stimüle edici faktör (GM-CSF), makrofaj aktivasyonunu takiben galectin 3 ekspresyonu 6 misil artmıştır(102). Aktif miyokardit ve hipertrofik sol ventrikül esnasında, galectin-3'ün makrofajlar ile birlikte ko-lokalize ve aktive makrofajların manalı infiltrasyonu olduğu gözlenmiştir(95,96). Bu araştırmalar ile GAL-3 bağımlı uyarıcı bir tesirin makrofaj migrasyonu için olduğu görülmektedir. Sharma ve diğ.(94), invitro bir çalışmada; makrofaj migrasyonunu eksojen rekombinant GAL-3'ün önemli seviyede arttırdığı belirtilmiştir. Endojen peptid olan N-asetil-aspartil-seril-prolin-lisil(AcSDKP) ile GAL-3'ün bu etkisi engellenmiştir. İlerleyici böbrek fibrozis fare çalışma prototipinde, Henderson ve diğ.(103); makrofajların sitoplazma ve nukleusunda çok miktarda GAL-3 bulunduğu ve hücre kültürü süpernatanı içine (extrasellüler boşluğa) makrofajlar tarafından önemli ölçüde GAL-3 salgılamasının mümkün olduğu belirtmiş. Bunun gibi, hayvan prototiplerinde kalp, böbrek, karaciğer fibrozisinde GAL-3 up-regülasyonu gösterilmiştir. Ayrıca Henderson ve diğ.(103) , galectin-3 ekspresyonunun pik fibrozis de maksimum, normal sıçan karaciğerinde minimum ve fibrozis iyileşmesini takiben hemen hemen hiç bulunmadığını göstermiştir. İnflamasyon skar oluşumu ve doku iyileşmesi için bir ön şarttır. Bununla beraber, inflamasyon kalıcı hale geldiğinde geniş skar dokusu meydana gelmesine neden olabilir ve en sonunda organ yetmezliğine sebep olur(104). GAL-3'ün proliferen olan fibroblastlar ile sınırlandırılmış olduğu karaciğer fibrozis fare çalışma prototipinde tespit edilmiştir(103). Rekombinant eksojen GAL-3 ilave edilmesiyle normal fare kardiyak fibroblastlarının proliferasyonu önemli miktarda artmış ve bu da kollojenin üretimini arttırmıştır. Hipertrofik sol ventrikülde, GAL-3 bağlanma alanları artan fibroblast çekirdeği çevresinde belirlenmiş. Halbuki

istirahatteki fibroblastlarda, yalnızca sitoplazmada az ölçüde bağlanma alanları bulunduğu gösterilmiştir(95). Siklin D1 aktivasyonu ile GAL-3 kökenli kalp fibroblastlarının üretimi olduğu iddia edilmiştir ve böylelikle kalp fibroblastları üzerinde bir makrofaj kaynaklı medyatör etkilerini sağlar. KY başlangıç evresinde GAL-3'ün sebep olarak dahil olduğu bir hayvan deneyi prototipinde, vahşi tür farelerin perikard kesesine uygulanan GAL-3 infüzyonuyla yaygın miyokard fibrozisi meydana getirilmiştir. Liu ve diğ.(105); nihai olarak, perikardiyal kese içine AcSDKP ile GAL-3'ün birlikte infüzyonuyla inflamasyon ve fibrozisin inhibe olduğunu, ve eş zamanlı kardiyak işlev bozukluğunun gerilediğini göstermişler. Sonuçta, deneysel bilgiler gal-3'ün potansiyel olarak ventriküllerin tekrardan biçimlenmesinde önemli bir görev aldığını göstermektedir ve ventriküler yeniden şekillenmeyi GAL-3 seviyeleriyle etkili müdahale ile tersine döndürebileceğini göstermektedir. Öbür taraftan, ventriküler yeniden şekillenme ile GAL-3 biyolojisini bağdaştıran güçlü kanıtlar olmasına karşın, ventriküler yeniden şekillenme fizyopatolojisinde GAL-3'ün sebepsel olarak bulunduğu dair kesin bir arguman yoktur. Ancak bu araştırmalar, GAL-3 ekspresyonunun ve makrofaj sekresyonun, miyofibroblast aktivasyonu ve akümülyasyonunda ve sonraki kardiyak ve böbrek fibrozisinde mühim sistemler olduğunu göstermektedir. Miyokardiyumda meydana gelen harabiyet bölgesinde, extrasellüler alana GAL-3 salgılanır ve dinlenme esnasındaki fibroblastları aktifleştirerek fibrotik sürece destek olur. Hücre dışı tip 1 kollajen α -1 zinciri (bir extrasellüler fibroz belirleyicisi, COL1A1) ve sitoskeletal α -düz kas aktin proteininin (bir intrasellüler fibrozis belirleyicisi, α -SMA) artmış ekspresyon ile fibroblast aktivasyonu karakterizedir. COL1A1 ve α -SMA'nın fibrotik dokuda reseptör sayısında artış olduğu belirtilmiştir ve bu galectin-3 aracılı fibronektin 1, inhibitin beta A, sikline tabi kinaz inhibitörü 1A ve hücre dışı sinyal ile düzenlenen fosfatidilinositol 3-kinaz ve kinaz aktivasyonu ile olmaktadır. GAL-3; matriks metalloproteinaz (MMP), metalloproteinaz doku inhibitörleri (TIMP) gibi bir seri hücre dışı matriks bileşenlerinin yıkılmasının yanında, tip I kollajen gibi yeni matriks bileşenlerinin sentezini etkiler. Fibrozis oluşumunun düzenlenmesinde GAL-3 merkezi bir görev alır. Bu COL1A1 ve α SMA gibi fibrotik matriks elemanlarının ekspresyonunun ve extrasellüler matriks döngüsünün MMP, TIMP üzerinden

düzenlenmesi aracılığıyla sağlanır. KY tedavisinin hedefi klasik bir şekilde semptomatik olarak rahatlamayı amaçlıyordu. Fakat, ventriküler yeniden şekillenme; KY'nin klinik bitiş noktasının bir işaretleyicisi olduğu kabul görürse, ilerlemeyi yavaşlatma veya tersine döndürme günümüzde tedavi edici müdahalelerin mühim bir amacıdır. Şu anda KY'de NT-proBNP ve BNP'nin dolaşımdaki plazma derişimleri en sık kullanılan biyomarkırlardır ve seviyeleri sıklıkla miyokard aşırı yüklenme veya gerilme şiddeti ile doğru orantılı bir şekilde artar. Fakat, NTproBNP ve BNP kullanılabilirliği limitlidir. Zira seviyeleri, altta yatan KY süreci ile alakalı olmamakla beraber günden güne önemli ölçüde değişebilmektedir. Bir seri çalışmada GAL-3'ün prognostik değeri yorumlanmıştır. Yaklaşık 3-4 yıl takip edilmiş stabil kronik KY olan 240 hastada, klinik sonlanım ile plazma GAL-3 seviyeleri arasında kuvvetli bir bağlantı olduğu gösterilmiş. (P = 0.004, HR 1.95, 95% CI 1.24–3.09)(106). 599 hastanın dahil edildiği bir diğer dizide, acil servise akut nefes darlığı şikayeti ile başvuran hastalarda 60-günlük ölüm oranı tahmini için yapılan çözümlenmelerde, plazma gal-3 için en yüksek iken apelin, NT-proBNP için sırasıyla 0.54 (p = 0.33), 0.67 (p = 0.009) ve eğri altındaki bölge 0.74 (p = 0.0001)'dü. Ayrıca, yüksek plazma GAL-3 düzeyi 60 günlük ölüm oranının en iyi bağımsız öngörücüsü olduğu çok değişkenli lojistik regresyon çözümlemesinde ortaya konulmuş (P < 0.01, odds ratio 10.3)(107). Bu neticeler ile, galectin-3'ün neden olan hastalık süreçlerinde mühim bir görev aldığı ve düzeylerindeki yükselmenin KY'nin kötü seyri ve ilerlemesi ile alakalı olduğu sergilenmiştir. Ve ayrıca özgün deneysel gözlemler de şiddetle desteklemektedir. Rutin galectin-3 ölçümü AKS olan hastalarda önemli yeni klinik fayda sağlayabilir. Böylelikle klinisyenin, hastanın tedavisinin ve bakım seviyesinin kişisel ihtiyaçlara göre tespit edilmesine imkan sağlanır. Örneğin, GAL-3 ölçümü, AKS hastalarının hastaneye yatışı veya ayaktan hasta muayenesi sıklığı ile ilgili karar vermede bir etken olabilir. BNP, C-reaktif protein ve troponin gibi birçok biyobelirteç hücrel harabiyetin sonucunda dolaşıma salınır, çünkü harabiyetin sebebi değil de sonucunu yansıtır. Yeniden şekillenme sürecinde extrasellüler GAL-3 nedensel bir görev alır. Gelecekte GAL-3 ölçümü, ventriküler yeniden şekillenme olan KAH'ın tespitine ve tedavisine imkan verebilir.

Tüm bu çalışmalar öncülüğünde GAL-3'ün AMI'lı hastaların prognozunda gerçek bir gösterge ve duyarlı koroner plakların tanısının koyulmasında esas bir biyobelirteç olacağı düşünülmektedir. NSTEMI veya STEMI'lı AKS hastalarında gelecekteki AMI'ların ve ölüm oranlarının değerlendirilmesinde GAL-3 seviyelerinin prognozu tespit etmede bir biyobelirteç olacağı beklenmektedir(16).

3. GEREÇ VE YÖNTEM

Bu prospektif çalışmaya Ondokuz Mayıs Üniversitesi'nden 13.07.2017 tarihli ve B.30.2ODM.0.20.08/10571103 sayılı etik kurul onayı alındıktan sonra başlanmıştır. Samsun Eğitim ve Araştırma Hastanesi Acil Kliniği'ne ani başlangıçlı göğüs ağrısı yakınmasıyla başvuran ve "Akut Koroner Sendrom" tanısı ile Koroner Yoğun Bakım Ünitesi'ne yatırılan 18 yaş ve üzerindeki 60 olgu ile gerçekleştirildi. Böbrek yetmezliği, kollagen doku hastalığı, aktif enfeksiyonu, vaskuliti, depresyon veya somatizasyon bozukluğu olan psikiyatrik hastalar ile daha önceden koroner anjioplasti, koroner by-pass cerrahisi ve açık kalp ameliyatı geçiren olgular çalışmaya dahil edilmemiştir. Çalışma öncesi yapılan örneklem analizinde $d=1.25$, $\sigma=1.1$, $\alpha=0.05$, Güç=0.80 ve her bir grup için minimum örneklem sayısı $n=18$ olarak hesaplanmış olup, bu çalışmada her bir grup olarak 20 kişi çalışmaya dahil edilecektir. Çalışmaya dahil edilen olgular 3 gruba ayrıldı.

Grup 1: Kararsız angina pektorisli hastalardır ($n=20$). Bu gruptaki hastalar yeni başlangıçlı veya son iki ay içinde sıklığı giderek artan ve 20 dakikadan daha fazla süren tipik göğüs ağrısı olan, cTnI düzeylerinde artış bulunmayan olgulardan oluşmaktadır.

Grup 2: EKG'sinde akut ST segment elevasyonu bulunan miyokard infarktüsli hastalar ($n=20$). Bu gruptaki hastalar 30 dakikadan fazla süren tipik göğüs ağrısı olan, EKG'de iki veya daha fazla derivasyonda ST segment elevasyonu (2 mm göğüs derivasyonlarında, 1 mm ekstremite derivasyonlarında) bulunan olgulardan oluşmaktadır.

Grup 3: EKG'sinde ST segment elevasyonu bulunmayan miyokard infarktüsli hastalar ($n=20$). Bu gruptaki hastalar 30 dakikadan fazla süren tipik göğüs

ağrısı olan, EKG’de ST segment depresyonu ve T dalga negativitesi bulunan ve cTnI yükselmesi bulunan olgulardan oluşmaktadır.

Hastaların acil servise başvurdukları anda (0. Saat), başvurudan sonraki 2. saatte ve başvurudan sonraki 4. saatte olmak üzere toplam üç kez kan örnekleri alındı. Hastalardan alınan kan örnekleri 3500 devirde 10 dakika santrifüje edildikten sonra plazması ayrıldı ve çalışmanın yapılacağı güne kadar -70°C’de derin dondurucuda saklandı. Çalışmanın yapılacağı gün plazma örnekleri derin dondurucudan çıkarıldı ve plazma örnekleri çözünmeye bırakıldı. Plazma örnekleri çözündükten sonra kitteki çalışma prensibine göre biyobelirteçlerin düzeyleri tespit edildi. Eş zamanlı olarak bu örneklerde plazma CK-MB, cTnI, Galectin-3 ve Heart Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP) düzeylerine bakıldı.

Serum cTnI düzeyi ölçümü

Ölçüm, sandwich tekniği olan solid faz radyal partiyon enzimimmunoassay prensibi ile yapıldı. Hastadan alınan kan 4000 devirde 10 dakika santrifüj edildikten sonra ayrılan serum kısmı siemens marka advia centaur cp model hormon cihazına yüklenir. Bu prosedürde, solid faza bağlı monoklonal cTnI antikorları (Ab), test paketinin içerisindeki cam fiber kağıdın merkez noktasındadır. Numune test paketinin üzerine pipetlenir. Sonra, cTnI molekülünün farklı antijenik bölgesine spesifik bağlanan enzim işaretli Ab eklenir. Bu ikinci inkübasyon periyodunda enzim işaretli Ab’ler, solid fazdaki Ab ile bağlanmış cTnI antijenleri ile (Ab-cTnI-Enzim işaretli Ab kompleksi) kompleks meydana getirir. Bağlı olmayan işaretli Ab’ler yıkamayla uzaklaştırılır. Yıkama solusyonu içinde Ab işaretlemesinde kullanılan alkalen fosfataz (ALP) aktivitesiyle luminesan veren substrat (Lumi Phos* 530) bulunur.

Serum Heart Type Fatty Acid Binding Protein (H-FABP) ve Galectin-3 düzeyi ölçümü

Serum GAL-3 ve H-FABP seviyesi ticari olarak elde edilmiş ELISA kit (Galectin-3 Human Elisa Kit/Sunredbio Marka Ürün Kodu: 201-12-1952, Heart Fatty Acid Binding Protein(H-FABP) Human Elisa Kit/Sunredbio Marka Ürün

Kodu: 201-12-1214) kullanılarak ölçüldü. Ölçüm sırasında GAL-3 ve H-FABP'a spesifik antikorla kaplanmış plateler kullanıldı. Numune ve standartlar plateler'de bulunan kuyucuklara konuldu. Serum ve standartlarda bulunan GAL-3 ve H-FABP molekülleri antikorlara bağlanması için inkübasyona bırakıldı. Daha sonra antikor GAL-3 ve antikor H-FABP kompleksine biotin ile konjuge edilmiş galectine ve H-FABP spesifik antikor eklendi. Bu işlemten sonra Avidin ile konjuge edilmiş horseradish peroxidase (HRP) ve TMB substrat eklenerek renk oluşumu sağlandı. Stop solüsyonu eklenerek reaksiyon durduruldu ve oluşan renk 450 nm dalga boyunda spektrofotometrik olarak ölçüldü. Numunelerin konsantrasyonları standartlara göre oluşturulmuş absorbans konsantrasyon grafiğine göre belirlendi. Sonuçlar ng/ml olarak verildi.

İstatistiksel Analiz

Araştırma verisi "SPSS (Statistical Package for Social Sciences) for Windows 22.0 (SPSS Inc, Chicago, IL)" aracılığıyla bilgisayar ortamına yüklendi ve değerlendirildi. Tanımlayıcı istatistikler; ortalama±standart sapma, medyan (minimum-maksimum), frekans dağılımı ve yüzde olarak tablolar ile gösterildi. Kategorik değişkenlerin değerlendirmesinde Pearson Ki-Kare Testi uygulandı. Değişkenlerin normal dağılıma uygunluğu görsel (histogram ve olasılık grafikleri) ve analitik yöntemler (Shapiro-Wilk Testi) kullanılarak incelendi. Normal dağılıma uymadığı saptanan değişkenler için üç bağımsız grup arasındaki istatistiksel anlamlılıklarda Kruskal Wallis Testi yapıldı. Anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik Post-Hoc ikili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmeli Mann-Whitney U Testi uygulandı. Üç bağımlı grup arasında ise Friedman Testi istatistiksel yöntem olarak kullanıldı. Anlamlı fark saptandığında farkın kaynağını saptamaya yönelik post-hoc ikili karşılaştırmalarda bonferroni düzeltmeli Wilcoxon İşaretli Sıralar Testi uygulandı. Değişkenler arasındaki ilişki Spearman Testi ile değerlendirildi. Korelasyon katsayısının 0-0.25 arasında olması zayıf, 0.26-0.50 arasında olması orta düzeyde, 0.51-0.75 arasında olması güçlü düzeyde ve 0.76-1.00 arasında olması ise çok güçlü ilişki olarak kabul edildi. İstatistiksel anlamlılık düzeyi $p < 0.05$ olarak kabul edildi.

4. BULGULAR

Araştırmaya dahil edilen 60 hastanın yaş ortalaması 63.6 ± 13.5 yıl (min:31-maks:88 yıl) olup %70'ini (n=42) erkekler, %30'unu (n=18) ise kadınlar oluşturmaktadır. Çalışma grupları arasında yaş ve cinsiyet açısından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (sırasıyla; $p=0.134$; $p=0.788$) (**Tablo 10**).

Tablo 10. Çalışma grupları arasında yaş ve cinsiyetin karşılaştırılması

	USAP (n=20)	STEMI (n=20)	NSTEMI (n=20)	P
Yaş (yıl), ort \pm SD (min-maks)	58.8 \pm 15.9 (31-86)	63.8 \pm 9.1 (52-81)	68.0 \pm 13.7 (46-88)	0.134*
Cinsiyet, n (%)				
Erkek	13 (65.0)	14 (70.0)	15 (75.0)	0.788**
Kadın	7 (35.0)	6 (30.0)	5 (25.0)	

n: Hasta sayısı; %: Sütun yüzdesi; ort: Ortalama; SD: Standart sapma; *Kruskal Wallis Testi; **Ki-Kare Testi

Çalışma grupları arasında ve her bir çalışma grubunun kendi içinde 0., 2. ve 4. saatteki CK-MB, cTnI, Galectin-3 ve H-FABP değerleri **Tablo 11**'de sunulmuştur.

Çalışma grupları arasında 0., 2. ve 4. saatteki cTnI değerlerinin karşılaştırılmasında istatistiksel olarak anlamlı fark olduğu tespit edildi (sırasıyla; $p<0.001$; $p<0.001$; $p<0.001$). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkların USAP grubundan kaynaklandığı görüldü. USAP grubunda yer alan olguların 0., 2. ve 4. saatlerdeki cTnI değeri STEMI ve NSTEMI gruplarından anlamlı olarak düşüktü.

Her bir grubun kendi içindeki 0., 2. ve 4. saatteki GAL-3 değerleri karşılaştırıldığında istatistiksel olarak anlamlı bir fark gözlenmezken ($p>0.05$), USAP, STEMI ve NSTMEI grupları arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı ($p<0.05$) (**Tablo 11**).

Her bir grubun kendi içindeki 0., 2. ve 4. saatteki GAL-3 düzeylerini karşılaştırdığımızda 3 grupta istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 11**). Üç grup (USAP, STEMI ve NSTMEI) arasında 0., 2. ve 4. saatteki GAL-3 düzeyleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (sırasıyla;

p=0.007, p=0.002, p=0.001). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkların USAP grubundan kaynaklandığı saptandı

Çalışma grupları arasında 0., 2. ve 4. saatteki H-FABP değerlerinde istatistiksel olarak anlamlı bir fark vardı (sırasıyla; p=0.001; p=0.003; p=0.003). Yapılan post-hoc ikili karşılaştırmalar sonucu anlamlı farkların NSTEMI grubundan kaynaklandığı görüldü (**Tablo 11**).

Her bir grubun kendi içindeki 0., 2. ve 4. saatteki H-FABP değerleri karşılaştırıldığında hem USAP, hem STEMI hem de NSTEMI gruplarında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı (p>0.05) (**Tablo 11**).

Tablo 11. Çalışma grupları arasında ve her bir çalışma grubunun kendi içinde 0., 2. ve 4. Saatteki CK-MB, cTnI, Galectin-3 ve H-FABP değerlerinin dağılımı

		USAP (n=20)		STEMI (n=20)		NSTEMI (n=20)		p*
		ort±SD	medyan (min-maks)	ort±SD	medyan (min-maks)	ort±SD	medyan (min-maks)	
CK-MB (ng/ml)	0.saat	3.4±4.9 ^b	2.1 ^b (0.7-23.6)	38.6±67.8	10.6 (0.6-300)	18.2±40.4	4.7 (0.5-136)	0.001
	2.saat	3.1±4.0 ^{bc}	2.2 ^{bc} (0.4-19.4)	82.7±105.5	45.6 (2.4-300)	29.7±71.2	7.2 (1-300)	<0.001
	4.saat	^{xy} 2.8±3.8 ^{bc}	^{xy} 1.8 ^{bc} (0.3-18.4)	^{xy} 125.5±11 7.8 ^c	^{xy} 81.8 ^c (3.2-300)	30.0±67.2	7.6 (1.4-300)	<0.001
	p**	<0.001		<0.001		0.419		
cTnI (ng/ml)	0.saat	0.01±0.01 ^{bc}	0 (0-0.03) ^{bc}	^{yz} 9.1±13.8	^{yz} 0.86 (0-50)	4.2±11.7	0.14 (0-50)	<0.001
	2.saat	0.01±0.01 ^{bc}	0 (0-0.03) ^{bc}	20.2±20.5	12.5 (0-50)	5.7±14.4	0.40 (0-50)	<0.001
	4.saat	0.01±0.01 ^{bc}	0 (0-0.05) ^{bc}	28.6±20.8	32.1 (0-50)	10.2±18.2	0.54 (0-52)	<0.001
	p**	0.135		<0.001		0.079		
Galectin-3	0.saat	4.5±4.4 ^{bc}	2.9 (0-20.2) ^{bc}	10.0±12.6	7.6 (0-58.6)	9.2±7.9	7.6 (0-36.8)	0.007
	2.saat	4.3±5.3 ^{bc}	2.8 (0-21.2) ^{bc}	11.8±12.6	9.0 (2.2-52.6)	9.0±6.2	8.6 (0-281)	0.002
	4.saat	4.2±5.9 ^{bc}	2.4 (0-25.4) ^{bc}	9.9±13.1	7.4 (0.5-62.1)	10.4±6.7	10.0 (0-32.5)	0.001
	p**	0.564		0.157		0.128		
H-FABP	0.saat	3.9±2.9	3.1 (0.6-12.4)	4.3±3.8	3.2 (0.6-15.5)	1.7±1.0	1.5 ^{ab} (0.5-4.6)	0.001
	2.saat	4.1±3.2	3.3	4.0±3.6	2.9	1.9±1.1	1.6 ^{ab}	0.003

		(0.7-14.8)		(0.3-14.0)		(0.6-4.8)	
4.saat	4.0±3.4	3.2 (0.4-15.5)	4.0±3.5	3.0 (0.9-13.3)	1.8±1.0	1.5 ^{ab} (0.6-4.8)	0.003
<i>p</i> ^{**}		0.449		0.287		0.522	

*Kruskal Wallis Testi; **Friedman Testi; aPost-hoc ikili karşılaştırma “USAP” grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı;bPost-hoc ikili karşılaştırma “STEMI” grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; cPost-hoc ikili karşılaştırma “NSTEMI” grubuyla istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; xPost-hoc ikili karşılaştırma “0.saat” ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; yPost-hoc ikili karşılaştırma “2.saat” ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı; zPost-hoc ikili karşılaştırma “4.saat” ile istatistiksel olarak anlamlı fark saptandı

Çalışma gruplarının 0.saatteki CK-MB, cTnI, Galectin-3 ve H-FABP değerleri arasındaki ilişki **Tablo 12**'de sunulmuştur.

STEMI grubunda yer alan hastaların 0. saatteki CK-MB değeri ile cTnI arasında pozitif yöne, güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ($r=0.80$, $p<0.001$), 0. saatteki diğer kardiyak biyobelirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$).

NSTEMI grubunda yer alan hastaların 0. saatteki CK-MBdeğeri ile cTnI arasında pozitif yöne, güçlü düzeyde istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ($r=0.80$, $p<0.001$), 0. saatteki diğer kardiyak biyobelirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 12**).

USAP grubunda yer alan hastaların 0.saatteki cTnI değeri ile H-FABP değeri arasında pozitif yöne, güçlü düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($r=0.51$; $p=0.022$), 0.saatteki diğer kardiyak biyobelirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 12**).

Tablo 12. Çalışma gruplarının kendi içinde 0.saattteki CK-MB, cTnI, Galectin-3 ve H-FABP değerleri arasındaki ilişki

<i>0.saat</i>			CK-MB	cTnI	Galectin-3	H-FABP	
USAP (n=20)	CK-MB	R	1.000	0.345	0.065	-0.137	
		P	.	0.137	0.785	0.565	
	cTnI	R	0.345	1.000	0.020	0.508*	
		P	0.137	.	0.934	0.022	
	Galectin-3	R	0.065	0.020	1.000	0.066	
		P	0.785	0.934	.	0.782	
	H-FABP	R	-0.137	0.508*	0.066	1.000	
		P	0.565	0.022	0.782	.	
	STEMI (n=20)	CK-MB	R	1.000	0.806**	0.094	-0.045
			P	.	<0.001	0.693	0.850
cTnI		R	0.806**	1.000	0.063	0.132	
		P	<0.001	.	0.792	0.578	
Galectin-3		R	0.094	0.063	1.000	0.147	
		P	0.693	0.792	.	0.535	
H-FABP		R	-0.045	0.132	0.147	1.000	

		P	0.850	0.578	0.535	.
NSTEMI (n=20)	CK-MB	R	1.000	0.802**	-0.004	0.031
		P	.	<0.001	0.987	0.897
	cTnI	R	0.802**	1.000	0.019	0.154
		P	<0.001	.	0.937	0.517
	Galectin-3	R	-0.004	0.019	1.000	0.370
		P	0.987	0.937	.	0.109
	H-FABP	R	0.031	0.154	0.370	1.000
		P	0.897	0.517	0.109	.

r:Spearman Korelasyon Katsayısı

Çalışma gruplarının 2.saatteki CK-MB, cTnI, Galectin-3 ve H-FABP değerleri arasındaki ilişki **Tablo 13**'te sunulmuştur.

STEMI grubunda yer alan hastaların 2. saatteki cTnI değeri ile CK-MB arasında pozitif yöne istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ($r=0.80$, $p<0.001$), 2. saatteki diğer kardiyak biyobelirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 13**).

NSTEMI grubunda yer alan hastaların 2. saatteki cTnI değeri ile CK-MB arasında pozitif yöne istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ($r=0.83$, $p<0.001$), 2. saatteki diğer kardiyak biyobelirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 13**).

USAP grubunda yer alan hastaların 2. saatteki cTnI değeri ile H-FABP değeri arasında pozitif yöne, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken ($r=0.46$; $p=0.040$), 2.saatteki diğer kardiyak biyobelirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 13**).



Tablo 13. Çalışma gruplarının kendi içinde 2.saatteki CK-MB, cTnI, Galectin-3 ve H-FABP değerleri arasındaki ilişki

2.saat			CK-MB	cTnI	Galectin-3	H-FABP
USAP (n=20)	CK-MB	r	1.000	0.298	0.296	-0.213
		p	.	0.202	0.205	0.367
	cTnI	r	0.298	1.000	-0.172	0.463*
		p	0.202	.	0.469	0.040
	Galectin-3	r	0.296	-0.172	1.000	0.039
		p	0.205	0.469	.	0.870
	H-FABP	r	-0.213	0.463*	0.039	1.000

		P	0.367	0.040	0.870	.
STEMI (n=20)	CK-MB	r	1.000	0.803**	-0.125	0.173
		P	.	<0.001	0.600	0.465
	cTnI	r	0.803**	1.000	-0.058	-0.076
		P	<0.001	.	0.809	0.751
	Galectin-3	r	-0.125	-0.058	1.000	-0.161
		P	0.600	0.809	.	0.498
	H-FABP	r	0.173	-0.076	-0.161	1.000
		P	0.465	0.751	0.498	.
NSTEMI (n=20)	CK-MB	r	1.000	0.833**	0.352	-0.058
		P	.	<0.001	0.128	0.808
	cTnI	r	0.833**	1.000	0.442	-0.068
		P	<0.001	.	0.051	0.777
	Galectin-3	r	0.352	0.442	1.000	0.183
		P	0.128	0.051	.	0.439
	H-FABP	r	-0.058	-0.068	0.183	1.000
		P	0.808	0.777	0.439	.

r:Spearman Korelasyon Katsayısı

Çalışma gruplarının 4. saatteki CK-MB, cTnI, Galectin-3 ve H-FABP değerleri arasındaki ilişki **Tablo 14**'te sunulmuştur.

STEMI grubunda yer alan hastaların 4. saatteki cTnI değeri ile CK-MB arasında pozitif yöne istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ($r=0.78$, $p<0.001$), 4. saatteki diğer kardiyak biyobelirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 14**).

NSTEMI grubunda yer alan hastaların 4. saatteki cTnI değeri ile hem CK-MB hem de Galectin-3 arasında pozitif yöne istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanırken ($r=0.76$; $p<0.001$, $r=0.64$; $p<0.002$), 4. saatteki diğer kardiyak biyobelirteçler arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 14**).

USAP grubunda yer alan hastaların 4.saatteki CK-MB, cTnI, Galectin-3 ve H-FABP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p>0.05$) (**Tablo 14**).



Tablo 14. Çalışma gruplarının kendi içinde 4.saatteki CK-MB, cTnI, Galectin-3 ve H-FABP değerleri arasındaki ilişki

<i>4.saat</i>	CK-MB	CTnI	Galectin-	H-FABP
---------------	--------------	-------------	------------------	---------------

		3					
USAP (n=20)	CK-MB	r	1.000	0.124	0.100	-0.411	
		p	.	0.602	0.675	0.072	
	cTnI	r	0.124	1.000	-0.099	0.189	
		p	0.602	.	0.678	0.425	
	Galectin-3	r	0.100	-0.099	1.000	0.426	
		p	0.675	0.678	.	0.061	
	H-FABP	r	-0.411	0.189	0.426	1.000	
		p	0.072	0.425	0.061	.	
	STEMI (n=20)	CK-MB	r	1.000	<i>0.780**</i>	-0.164	0.014
			p	.	<i><0.001</i>	0.491	0.954
cTnI		r	<i>0.780**</i>	1.000	-0.163	-0.009	
		p	<i><0.001</i>	.	0.493	0.969	
Galectin-3		r	-0.164	-0.163	1.000	0.077	
		p	0.491	0.493	.	0.748	
H-FABP		r	0.014	-0.009	0.077	1.000	
		p	0.954	0.969	0.748	.	
NSTEMI (n=20)		CK-MB	r	1.000	<i>0.758**</i>	0.314	0.313
			p	.	<i><0.001</i>	0.177	0.179
	cTnI	r	<i>0.758**</i>	1.000	<i>0.641**</i>	0.199	
		p	<i><0.001</i>	.	<i>0.002</i>	0.399	
	Galectin-3	r	0.314	<i>0.641**</i>	1.000	-0.066	
		p	0.177	<i>0.002</i>	.	0.782	
	H-FABP	r	0.313	0.199	-0.066	1.000	
		p	0.179	0.399	0.782	.	

r:Spearman Korelasyon Katsayısı

5. TARTIŞMA

Hastanelerin acil servislerine yapılan başvuruların %5-10'unu göğüs ağrısı bulunan olgular oluşturmaktadır. Acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran bu hastalarda gerek mortalite ve gerekse de morbiditenin azaltılması bakımından AKS tanısının erken dönemde konulması önem arz etmektedir. Bu nedenle günümüzde daha da erken bir zamanda AKS tanısı koyabilmek için yeni kardiyak biyobelirteçlere gereksinim duyulmaktadır. AKS tanısının bu kardiyak biyobelirteçler ile daha erken süreçte tespit edilmesiyle mortalite ve morbidite oranı azaltılabileceği gibi acil servislerdeki yığılmaları da önlenebilir. Biz bu çalışmamızda AKS'den şüphelendiğimiz hastalarda GAL-3 ve H-FABP gibi yeni kardiyak biyobelirteçlerin AKS'nin erken tanısında kardiyak biyobelirteç olarak kullanılıp kullanılmayacağını ve CK-MB ile cTnI'ya üstünlüğünün olup olmadığını araştırdık.

Literatürü incelediğimizde AKS'lerin erkeklerde kadınlara oranla daha fazla görüldüğü bildirilmektedir. Chawla ve ark. (108) araştırmalarında AKS'li hastaların %60'ını 50-60 yaş arasındakilerin oluşturduğunu ve bu hastaların %28'inin kadın, %72'sinin ise erkek olduğunu bildirmişlerdir. Sinha ve arkadaşları da (109) çalışmalarında hastaların yaş ortalamasının 61 yıl olduğunu ve bunların %33'ünün kadın, %67'sinin erkek olduğunu raporlamışlardır. Bir diğer çalışmada AKS'li hastaların yaşlarının 61 ± 12 yıl olduğu ve bu hastaların %21'inin kadın, %79'unun erkek olduğu bildirilmiştir (110). Bu çalışmalardan AKS'li hastaların çoğunlukla erkek olduğu anlaşılmaktadır. Bizim çalışmamız da literatürü destekler nitelikteydi. Çalışmamızda acil servise göğüs ağrısı şikayeti ile başvuran hastaların yaş ortalaması 63.6 ± 13.5 yıl olup %30'unu kadın, %70'ini erkek hastalar oluşturmaktadır.

Doku spesifitesi ve gelişmiş sensitivite dikkate alındığında günümüzde göğüs ağrılı hastalarda akut koroner sendrom tanısı koyabilmek için kardiyak troponinler en çok kullanılan yöntem olmakla beraber bilhassa ağrının ilk saatlerinde kardiyak troponinlerin tanısal spesifite ve sensitiviteyi yetersiz kalmaktadır (111-113). Dolayısıyla AKS tanısını daha erken zamanda konulması için yeni kardiyak biyobelirteçlere gereksinim vardır.

Akut miyokard infarktüsü tanısında birden fazla biyobelirtecin değerlendirildiği yaklaşımların tek biyobelirtecin kullanıldığı yaklaşımlara göre tanı

koymada ve dışlamada daha yararlı olduğu bildirilmiştir (114, 115). CK-MB ve Troponinlerin, miyokard hasarının başlamasından sonraki 3-4 saatte, myoglobinin ise 1 saat içinde plazmada düzeyi artmaya başlar. Ancak myoglobinin miyokarda özgün olmaması, CK-MB ve troponinin ise iskeminin erken dönemlerinde plazmada yükselmemesi nedeniyle miyokard hasarının erken tanınmasında bize katkı sağlamamaktadır (116-118). Bizim çalışmamızın sonucunda da USAP'lı hastaların 0., 2. ve 4. saatlerinde cTnI düzeylerinde anlamlı bir artış saptanmamıştır ancak STEMI ve NSTEMI grubundaki hastaların plazma cTnI düzeyinde anlamlı artış saptanmıştır. Bu bulguya göre, STEMI ve NSTEMI hastalarında cTnI düzeylerinde artış olmasının tanıda önemli belirteç olduğu ifade edilebilir. NSTEMI'da elektrokardiyografide ST segment yüksekliği olmadığından miyokard nekrozu olduğunu gösteren kardiyak biyobelirteçlerin serum düzeylerinin artışına bakılarak tanı koyulmaktadır (43).

İlk defa 1988 yılında hasarlı miyokarttan kalp tipi yağ asidi bağlayıcı proteinlerin salındıkları söz konusu olmuştur (78). Daha sonra çeşitli çalışmalarda miyokardiyal harabiyetin biyokimyasal belirteci olarak uygulanması için araştırmalar yapılmıştır. Myokard hasarının sensitif ve erken bir belirteci olarak H-FABP'ın tespitinden sonra diğer FABP türlerinin ve bu proteinin doku harabiyetinin belirlenmesinde ve izleminde kullanılması için ilave çalışmalar yapılmıştır (74,79). Alhadi ve ark. yaptıkları çalışmada AKS'li hastaların başvuru anındaki H-FABP düzeylerinin tanıda en yüksek sensitiviteye sahip olduğunu bildirmişlerdir (119). Nakata ve ark. ve O'Donoghue ve ark. çalışmalarında AKS'de H-FABP'ın erken diagnostik ve prognostik bir belirteç olduğunu, ve H-FABP düzeylerinin plazmada AKS başlangıç semptomlarını takiben 1-3 saatte yükselmeye başladığını göstermişlerdir (120,121). Gerede ve ark. yapmış olduğu bir başka çalışmada NSTEMI'da tanı amaçlı H-FABP'ı, CK-MB ve cTnI ile kıyasladığında 0-4. saatte spesifiteleri arasında bir fark olmadığını ancak sensitivite açısından H-FABP'ın en yüksek değere sahip olduğunu, 6. saatten sonra her 3 belirteç için sensitivite ve spesifiteleri arasında bir fark olmadığını raporlamışlardır (122). Biz çalışmamızda gruplar arasında 0., 2. ve 4. saatteki H-FABP değerleri açısından istatistiksel olarak anlamlı bir farkın olduğunu saptadık. Bu anlamlı farkların NSTEMI grubundan

kaynaklandığı anlaşılmıştır. NSTEMI grubunda yer alan hastaların serum H-FABP değerleri düşük olduğu tespit edilmiştir. Bunun nedeni olarak NSTEMI'lı hastalarda acile başvuruları daha erken saatlerde olduğundan ve miyokardiyal hasarın STEMI'ya kıyasla daha az olduğundan kaynaklandığını varsaymaktayız. NSTEMI hastalarında H-FABP ile ilgili daha geniş çaplı ileri çalışmalar yapılarak bulguların desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Anstabil angina pektoris, yeni başlayan istirahat ve düşük eforlarda olan angina pektoris ile daha önceden var olan stabil angina pektorisin sıklık ve şiddetinin artmasıdır (123). USAP akut koroner sendromlar arasında en öznel tanı koyulabilen klinik durumdur (40). Literatürde USAP ve H-FABP ile ilişkili çok fazla sayıda çalışma olmamasına karşın Alnsari ve ark. yürüttüğü AKS ile ilgili çalışmada H-FABP değerlerinin göğüs ağrısı olan hastalarda kliniği desteklediğini raporlamışlardır (124). Alhadi ve ark. yaptıkları çalışmada USAP'ta erken tanıda CK-MB ve cTnI'ya karşı 0., 2. ve 4. saatteki H-FABP düzeylerinin anlamlı olduğunu bildirmişlerdir (119). Bizim çalışmamızda USAP grubunda yer alan hastaların 0. saatteki cTnI değeri ile H-FABP değeri arasında pozitif yöne, güçlü düzeyde, 2. saatteki cTnI değeri ile H-FABP değeri arasında pozitif yöne, orta düzeyde, istatistiksel olarak anlamlı ilişki saptanırken, USAP grubunda yer alan hastaların 4. saatteki CK-MB, cTnI ve H-FABP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir ilişki saptanmamıştır. Buna karşın grupların kendi içinde; zamanla H-FABP değerindeki değişime baktığımızda; USAP 0., 2. ve 4. saatteki H-FABP değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmamıştır. USAP hastalarında H-FABP ile ilgili daha geniş kapsamlı ileri çalışmalar yapılarak bulguların desteklenmesi gerektiğini düşünmekteyiz.

Tüm AKS olgularının %25-40'ını STEMI'lı olgular oluşturmaktadır (125). STEMI mortalitesi akut koroner sendromlar arasında en yüksek olan gruptur. Hastalar miyokard hasarını yansıtan kardiyak biyobelirteçlerin azalıp artmasıyla, arka arkaya çekilen EKG'lerde ki hareketli değişikliklerle ve göğüs ağrısının 30 dakikadan uzun sürmesiyle karakterizedir (47). STEMI da Yoshihiko ve ark. yaptığı çalışmada troponin T ile kıyaslandığına H-FABP düzeylerinin daha tanı koydurucu olduğunu bildirilmişlerdir (126). Rüzgar ve ark. yaptıkları benzer bir çalışmada H-FABP'nin ilk 6 saatte daha sensitif olduğunu bildirmişlerdir (127). Alhadi ve ark. yaptıkları çalışmada

H-FABP'ın STEMI'da en erken tanı koydurucu biyobelirteç olduğunu bildirmişlerdir (119). Bizim çalışmamızda grupların kendi içinde; zamanla H-FABP değerindeki değişime bakılacak olursa; STEMI 0., 2. ve 4.saattaki H-FABP değerleri arasında istatistiksel olarak anlamlı fark saptanmadı. Literatürde de STEMI'lü hastalarda erken tanı EKG ile koyulduğundan, kardiyak marker sonuçları beklenmediğinden H-FABP ile ilgili çok fazla çalışma bulunmamaktadır. Gerede ve ark. STEMI da kardiyak marker sonuçlarını beklemek tanı ve tedaviyi geciktirmekte olduğunu bildirmiştir (122). Bizim çalışmamızda da Gerede ve ark belirttiği gibi STEMI hastalarında tanı EKG ile koyulmuş olup kardiyak marker sonuçları beklenmeden koroner anjiyografiye alınmıştır. Başvuru anında ilk kanlar alınıp takipleri koroner anjiyo sonrası koroner yoğun bakımda olmuştur. H-FABP nin anlamsız olmasının nedeni EKG ile tanı koyulur koyulmaz koroner anjiyografi ile müdahale edilmesi sonucu kardiyak miyozitlerin minimum seviyede iskemiye maruz kalmasına bağlı olduğunu düşünmekteyiz.

GAL-3'ün fibrozis ve inflamasyona bağlı olarak kalp yetmezliği (KY) oluşmasında ve ilerlemesinde önemli patofizyolojik etkileri vardır. Sol ventrikül hipertrofinde GAL-3'ün up-regülasyonunu çeşitli çalışmalar göstermiştir. GAL-3 etkisini fibroblast proliferasyonu ve makrofaj göçü sonrasında meydana gelen fibrozis oluşumu ile gerçekleştirmektedir. KY'ne yatkınlığı olan hipertansif sıçan prototipinde, streptozotosin ile uyarılmış sıçanlarda diyabetik kardiyomiyopati, interferon γ ile uyarılmış fare kardiyomiyopatisi ve kronik aktif miyokardit gibi hayvan çalışma prototiplerinde GAL-3'ün miyokardiyal up-regülasyonu gösterilmiştir. GAL-3'ün makrofaj aktivasyonu ile miyokardiyal up-regülasyonu arasındaki ilişki bu çalışma prototiplerinde tespit edilmiştir (95-97). Lisowska ve ark. yaptıkları çalışmada AKS hastalarda, kontrol grubu ile karşılaştırıldığında GAL-3 düzeylerinin hafif seviyede arttığını belirtmişler. Bunun nedeni olarak da hasta grubunda daha önceden bir iskemik kalp rahatsızlığı, hipertansiyon, diabetes mellitus, dislipidemi ve ilerlemiş koroner ateroskleroza bağlı olduğunu düşünmüşlerdir. NSTEMI ve STEMI'da GAL-3 düzeyleri arasında bir fark olmadığını raporlamışlardır. Ancak GAL-3 düzeyleri ile kardiyak troponin düzeyleri arasında bir karşılaştırma yapılmamıştır (128). Sharma ve ark. çalışmalarında AKS

hastalarında GAL-3 düzeylerinin artışının hastalarda ki major yandaş kardiyovasküler durumlarla bağlantılı olduğunu belirtmişlerdir. Aynı çalışmada serum GAL-3 düzeylerinin iskemi sonrası kardiyak remodelling ile bağlantılı olduğunu ve AKS sonrasında olumsuz kardiyovasküler sonuçları belirlemede etkin olabileceğini bildirmişlerdir (129). Erlend ve ark. yapmış oldukları çalışmada STEMI’da seri GAL-3 düzeylerinin ölçümünde bir değişiklik saptanmadığını raporlandırmışlardır (130). Van Kimmenade ve ark., Lok ve ark. çalışmalarında artmış GAL-3 düzeylerinin kalp yetmezliği tanısında ve prognozunda kullanışlı bir biyobelirteç olduğunu bildirmişlerdir (131,132). Chen ve ark. çalışmalarında artmış GAL-3 düzeylerinin akut kalp yetmezliği ve kronik kalp yetmezliğinin mortalitesi ile ilişkili olduğunu belirtmişlerdir (133). Biz yapmış olduğumuz çalışmada incelenen her 3 grup arasında 0., 2. ve 4. saatteki GAL-3 değerleri bakımından istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptadık. Bu anlamlı farkların STEMI ve NSTEMI gruplarında USAP grubuna kıyasla daha yüksek olduğunu tespit ettik. USAP grubunda GAL-3 düzeyinin anlamsız olmasının nedeninin acil servise diğer gruplara nazaran daha erken süreçte başvurusu ve bundan dolayı kardiyak miyozitlerin daha az hasar görmesinden kaynaklandığını düşünmekteyiz. Ayrıca çalışmada seri GAL-3 düzeylerinin ölçümünde; gruplarının kendi içinde 0., 2. ve 4. saatteki GAL-3 değeri arasında istatistiksel olarak anlamlı bir fark saptanmadı. Bulgularımız AKS’da STEMI ve NSTEMI için tanı koyulması bakımından uyumludur.

6. SONUÇLAR

1. Akut korner sendrom erkek cinsiyette kadınlara oranla daha fazla görülmektedir.
2. cTnI AKS erken tanısında kullanılabilir yararlı bir parametredir. 0. saatten 4. saate doğru cTnI değerlerinde artış tespit edilmiştir.
3. H-FABP, USAP ve STEMI için erken tanıda kullanılabilir yararlı bir parametredir. Ancak H-FABP değerlerinde 0. saatten 4. saate doğru anlamlı değişiklik saptanmadı.
4. GAL-3, STEMI ve NSTEMI'nın erken tanısında kullanılabilir yararlı bir parametredir. Ancak GAL-3 değerlerinde 0. saatten 4. saate doğru anlamlı değişiklik saptanmadı.

KAYNAKLAR

1. Üstündağ M, Orak M, Güloğlu C, et al. Comparative diagnostic accuracy of serum levels of neutrophil activating peptide-2 and pentraxin-3 versus troponin-1 in acut coronary syndrome. *Anadolu Kardiol Derg* 2011; 11: 588–94.
2. Gerede DM, Güleç S, Vurgun VK, Özcan ÖU et al. Akut ST Yüksekliği Olmayan Miyokard İnfarktüsü Tanısında Erken Diyagnostik Belirteç Olarak Kalp Tipi Yağ Asidi Bağlayıcı Protein'in Kalitatif Ölçümünün, Diğer Kardiyak Belirteçler İle Karşılaştırılması, *Cardiovasc J Afr* 2015; 26: 204-209.
3. Aktuğlu MB, Tunca O, Atalay E, et al. Comparison of Heart Type Free Fatty Acid Binding Protein, CPK-MB and Troponin-I in the Early Diagnosis of Acute Coronary Syndrome, *Kafkas J Med Sci* 2012; 2(3):109–114.
4. Antman EM, Braunwald E. Acute myocardial infarction In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds. *Heart Disease. Ed: A textbook of cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders company 2001; 1131-5.

5. Safford MM, Parmar G, Barasch CS, et al. Hospital laboratory reporting may be a barrier to detection of ‘microsize’ myocardial infarction in the US: an observational study. *BMC Health Serv Res.* 2013; 13: 162.
6. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, et al. Third universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2012; 33: 2551–2567.
7. Hochholzer W, Buettner HJ, Trenk D, et al. New definition of myocardial infarction: impact on long-term mortality. *Am J Med* 2008; 121: 399-405.
8. McCann CJ, Glover BM, Menown IB, et al. Novel biomarkers in early diagnosis of acute myocardial infarction compared with cardiac troponin T. *Eur Heart J* 2008; 29: 2843-2850.
9. Reichlin T, Hochholzer W, Basetti S, et al. Early diagnosis of myocardial infarction with sensitive cardiac troponin assays. *New England Journal of Medicine*, 2009; 361.9: 858-867.
10. Wang J, Tan GJ, Han LN et al. "Novel biomarkers for cardiovascular risk prediction." *Journal of geriatric cardiology: JGC* 2017; 14: 135.
11. Gami BN, Patel DS, Haridas N, et al. Utility of heart-type fatty acid binding protein as a new biochemical marker for the early diagnosis of acute coronary syndrome. *J Clin Diagn Res.* 2015; 9: Bc22–Bc24.
12. Maiolino G, Rossitto G, Pedon L, et al. Galectin-3 predicts long-term cardiovascular death in high-risk patients with coronary artery disease. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2015; 35: 725–732.
13. Lisowska A, Knapp M, Tycinska A, et al. Predictive value of galectin-3 for the occurrence of coronary artery disease and prognosis after myocardial infarction and its association with carotid int values in these patients: a mid-term prospective cohort study. *Atherosclerosis.* 2016; 246: 309–317.
14. Mallika V, Goswami B, Rajappa M. Atherosclerosis pathophysiology and the role of novel risk factors: a clinicobiochemical perspective. *Angiology* 2007; 58: 513-22.
15. Drouet L. Atherothrombosis as a systemic disease. *Cerebrovasc Dis* 2002; 13: 1-6.

16. Salvagno GL, Pavan C. Prognostic biomarkers in acute coronary syndrome. *Ann Transl Med.* 2016; 4(13): 258.
17. Young JM, Pickering JW, George PM, et al. Heart Fatty Acid Binding Protein and cardiac troponin: development of an optimal rule-out strategy for acute myocardial infarction. *BMC Emerg Med.* 2016 31; 16(1): 34.
18. Arı H, Tokaç M, Alihanoglu Y, et al. Relationship between heart-type fatty acid-binding protein levels and coronary artery disease in exercise stress testing: an observational study *Anadolu Kardiyol Derg.* 2011; 11(8): 685-91.
19. Green GB, Hill PM, Hollander JE, Diercks DB. Cardiovascular Disease. In Tintinalli JE, Jhon Ma O, Stapczynski JS, (eds). *Emergency Medicine.* 7th edition. New York: Mc Graw Hill; 2011; 361-374.
20. Arslan P, Mercanligil S, Öze HG, et al. TEKHARF 2003-2004 taraması katılımcılarının genel beslenme örüntüsü ve beslenme alışkanlıkları. *Türk Kardiyol Dern Ars.* 2006; 34(6): 331-339
21. Goldberg RJ, Gore JM, Alpert JS, Dalen JE. Recent changes in attack and survival rates of acute myocardial infarction (1975 through 1981). The Worcester Heart Attack Study. *JAMA* 1986; 255: 2774–2779.
22. Savonitto S, Ardissino D, Granger CB, et al. Prognostic value of the admission electrocardiogram in acute coronary syndromes. *JAMA* 1999; 281: 707–713.
23. Terkelsen CJ, Lassen JF, Norgaard BL, et al. Mortality rates in patients with ST-elevation vs. non-ST-elevation acute myocardial infarction: observations from an unselected cohort. *Eur Heart J* 2005; 26: 18–26.
24. Bahit MC, Granger CB, Wallentin L. Persistence of the prothrombotic state after acute coronary syndromes: implications for treatment. *Am Heart J* 2002; 143: 205–216.
25. Staubesand J. (Türkçe çeviri K. Arıncı). *Sobotta İnsan Anatomisi Atlası.* Üçüncü baskı. 2. Cilt. p:98.
26. Caistro-Beiras A, Gensini GF. Targeting the novel mechanisms of acute coronary syndromes. *Eur Heart J* 2001; 3 S1: 110-30.

27. Fuster V, Badimon L, Cohen M, et al. Insights into the pathogenesis of acute ischemic syndromes. *Circulation* 1988; 77: 1213-20.
28. Fuster V, Lewis A: Conner Memorial Lecture; Mechanisms Leading to Myocardial Infarction: Insights From Studies of Vascular Biology. *Circulation* 1994; 90: 2126-46.
29. Sansoy V, Ongen Z. Akut koroner sendromların teşhis ve tedavisindeki son gelişmeler. Akut Koroner Sendromlar Sempozyum Bülteni 2 Haziran 2001 Ankara; 1-5.
30. Anderson J, Adams C, Antman E, et al. ACC/AHA 2007 guidelines for the management of patients with unstable angina/non ST-elevation myocardial infarction: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2002 Guidelines for the Management of Patients With Unstable Angina/Non ST-Elevation Myocardial Infarction): developed in collaboration with the American College of Emergency Physicians, the Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and the Society of Thoracic Surgeons: endorsed by the American Association of Cardiovascular and Pulmonary Rehabilitation and the Society for Academic Emergency Medicine. *Circulation* 2007; 116: 148-304.
31. Canto JG, Shlipak MG, Rogers WJ, et al. Prevalance, clinical characteristics, and mortality among patients with myocardial infarction presenting without chest pain. *J Am Med Assoc* 2000; 283: 3223-29.
32. Pope JH, Ruthazer R, Beshansky JR, et al. Clinical Features of Emergency Department Patients Presenting with Symptoms Suggestive of Acute Cardiac Ischemia: A Multicenter Study. *J Thromb Thrombolysis* 1998; 6: 63-74.
33. Diercks DB, Peacock WF, Hiestand BC, et al. Frequency and consequences of recording an electrocardiogram >10 minutes after arrival in an emergency room in non-ST-segment elevation acute coronary syndromes (from the CRUSADE Initiative). *Am J Cardiol* 2006; 97: 437-42.

34. Fesmire FM, Percy RF, Bardoner JB, et al. Usefulness of automated serial 12-lead ECG monitoring during the initial emergency department evaluation of patients with chest pain. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 3-11.
35. Turnipseed SD, Trythall WS, Diercks DB, et al. Main DN, Amsterdam EA. Frequency of acute coronary syndrome in patients with normal electrocardiogram performed during presence or absence of chest pain. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 495-99.
36. Shlipak MG, Go AS, Frederick PD, et al. Treatment and outcomes of left bundle-branch block patients with myocardial infarction who present without chest pain. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36: 706-12.
37. Go AS, Barron HV, Rundle AC, et al. Bundle-branch block and in-hospital mortality in acute myocardial infarction. National Registry of Myocardial Infarction 2 Investigators. *Ann Intern Med* 1998; 129: 690-7.
38. Jaffe AS, Ravkilde J, Roberts R, et al. It's time for a change to a troponin standard. *Circulation* 2000; 102: 1216-20.
39. Hamm CW, Bassand JP, Agewall S, et al. ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: The Task Force for the management of acute coronary syndromes (ACS) in patients presenting without persistent ST-segment elevation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2011; 32: 2999-3054.
40. Braunwald E. Unstable angina. A classification. *Circulation* 1989; 80: 410-14.
41. Dangas G, Mehran R, Wallenstein Set al. Correlation of angiographic morphology and clinical presentation in unstable angina. *J Am Coll Cardiol* 1997; 29: 519-25.
42. White HD, Chew DP. Acute myocardial infarction. *Lancet* 2008; 372: 570-84.
43. Cannon CP, Weintraub WS, Demopoulos LA, et al. TACTICS (Treat Angina with Aggrastat and Determine Cost of Therapy with an Invasive or Conservative Strategy)-Thrombolysis in Myocardial Infarction 18 Investigators. Comparison of early invasive and conservative strategies in

- patients with unstable coronary syndromes treated with the glycoprotein IIb/IIIa inhibitor tirofiban. *N Engl J Med* 2001; 344: 1879-87.
44. Fox KA, Poole-Wilson PA, Henderson RA, et al. Randomized Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Randomised Intervention Trial of unstable Angina Investigators. Interventional versus conservative treatment for patients with unstable angina or non-ST-elevation myocardial infarction: the British Heart Foundation RITA 3 randomised trial. *Randomised Intervention Trial of Unstable Angina. Lancet* 2002; 360: 743-51.
 45. Bertrand ME, Simoons ML, Fox KA, et al. Management of acute coronary syndromes: acute coronary syndromes without persistent ST segment elevation; recommendations of the TASK Force of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J* 2000; 21: 1406-32.
 46. Hamm CW, Goldmann BU, Heeschen C, et al. Emergency room triage of patients with acute chest pain by means of rapid testing for cardiac troponin T or troponin I. *N Engl J Med* 1997; 337: 1648-53.
 47. Braunwald E, Jones RH, Mark DB, et al. Diagnosing and managing unstable angina. Agency for Health Care Policy and Research. *Circulation* 1994; 90: 613-22.
 48. Tunstall Pedoe H, Kuulasmaa K, Amouyel P, et al. Myocardial infarction and coronary deaths in the World Health Organization MONICA Project. Registration procedures, event rates, and case fatality rates in 38 populations from 21 countries in four continents. *Circulation* 1994; 90: 583-612.
 49. Van Domburg RT, van Miltenburg-van ZAJ, Veerhoek RJ, et al. Unstable angina: good long-term outcome after a complicated early course. *J Am Coll Cardiol* 1998; 31: 1534–1539.
 50. Cannon CP, McCabe CH, Stone PH, et al. The electrocardiogram predicts one-year outcome of patients with unstable angina and non-Q wave myocardial infarction: results of the TIMI III Registry ECG Ancillary Study. *Thrombolysis in Myocardial Ischemia. J Am Coll Cardiol* 1997; 30: 133–140.
 51. Holmvang L, Clemmensen P, Lindahl B, 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: 905–915.
52. Hyde TA, French JK, Wong CK, et al. 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: 379–385.
53. Kaul P, Fu Y, Chang WC, et al. Prognostic value of ST segment depression in acute coronary syndromes: insights from PARAGON-A applied to GUSTO-IIIb. PARAGON-A and GUSTO IIB Investigators. Platelet IIB/IIIa Antagonism for the Reduction of Acute Global Organization Network. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 64–71.
54. de Zwaan C, Bar FW, Janssen JH, et al. Angiographic and clinical characteristics of patients with unstable angina showing an ECG pattern indicating critical narrowing of the proximal LAD coronary artery. *Am Heart J* 1989; 117: 657–665.
55. 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: 365–373.
56. Ellis AK. Serum protein measurements and the diagnosis of acute myocardial infarction. *Circulation* 1991; 83: 1107-9.
57. Antman EM, Braunwald E. Acute Myocardial Infarction In: Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds. *Heart Disease. ed: A Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2001: 1131-5.
58. Brogan GX, Friedman S, McCuskey C, et al. Evaluation of a new rapid quantitative immunoassay for serum myoglobin versus CK-MB for ruling out acute myocardial infarction in the emergency department. *Ann Emerg Med*. 1994; 24: 665-71.
59. Newby LK, Ohman EM, Christenson RH: The role of the troponins and other markers of myocardial nekrosis in risk stratification. In Topol E. *Acute Coronary Syndromes*. Second ed. New York. Marcel Dekker 2001: 329-72.

60. Tsung SH. Creatine kinase isoenzyme patterns in human tissue obtained at surgery. *Clin Chem* 1976; 22: 173-4.
61. Gök H. Akut Koroner Sendromların tanısında yeni biyokimyasal markerlar. *Akut Koroner Sendromlar. Türk Kardiyoloji Seminerleri* 2001; 1: 20-32.
62. Apple F, Preese L. Creatine Kinase-MB: Detection of myocardial infarction and monitoring reperfusion. *Journal of Clinical Immunoassay* 1994; 17: 24-9.
63. Strom S, Bendz R. Serum creatine kinase (CK) activity after M-subunit inhibition in patients with atypical CK isoenzymes – a comparison to findings in acute myocardial infarction. *Clin Chem Acta* 1983; 132: 73-81.
64. Schwartz JG, Brown RW, McMahan CA, et al. Clinical and analytical evaluation of different methods for measurement of creatine-kinase isoenzyme MB. *Clin Chem* 1989; 35: 130-4.
65. Acute myocardial infarction in: Braunwald E, Zipes D, Libby P, eds: *Heart Disease, A textbook of Cardiovascular medicine*. Philadelphia: WB Saunders Company, 2005, 1134.
66. 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.
67. Saffe AS, Davidenka J. Diagnosis of acute myocardial ischemia and infarction in *Cardiology*, ed; Crawford MH, Dimarco JP, Mosby, London; 2001: 137-38.
68. Unstable Angina and Non-ST-elevation Myocardial Infarction: ACC/AHA 2002 Guideline Update for Management of Patient with JACC 2002; 40: 366-74.
69. Heidenreich PA, Alloggiamento T, Melsop K, et al. The prognostic value of troponin in patients with non-ST elevation acute coronary syndromes: a metaanalysis. *J Am Coll Cardiol* 2001; 38: 478-85.
70. James SK, Armstrong P, Barnathan E, et al. Troponin and C-reactive protein have different relations to subsequent mortality and myocardial infarction after acute coronary syndrome. A GUSTO-IV substudy. *J Am Coll Cardiol* 2003; 41: 916-24.

71. Ohman EM, Armstrong PW, White HD, et al. Risk stratification with a point-of-care cardiac troponin T test in acute myocardial infarction. GUSTOIII Investigators. Global Use of Strategies To Open Occluded Coronary Arteries. *Am J Cardiol* 1999; 84: 1281-6.
72. Ockner RK, Manning JA, Poppenhausen RB, Ho WK. A binding protein for fatty acids in cytosol of intestinal mucosa, liver, myocardium, and other tissues. *Science*. 1972; 177: 56-58.
73. Glatz JF, van der Vusse GJ. Cellular fatty acid-binding proteins: their function and physiological significance. *Prog Lipid Res*. 1996; 35: 243– 82.
74. Pelsers MM, Hermens WT, Glatz JF. Fatty acid-binding proteins as plasma markers of tissue injury. *Clin Chim Acta*. 2005; 352: 15-35.
75. Sambandam N, Lopaschuk GD. AMP-activated protein kinase (AMPK) control of fatty acid and glucose metabolism in the ischemic heart. *Prog Lipid Res*. 2003; 42: 238– 56.
76. Glatz JF, van Breda E, Keizer HA, et al. Rat heart fatty acidbinding protein content is increased in experimental diabetes. *Biochem Biophys Res Commun* 1994;199:639– 46.
77. Shearer J, Fueger PT, Rottman JN, et al. Heart-type fatty acidbinding protein reciprocally regulates glucose and fatty acid utilization during exercise. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2005; 288: 292-7.
78. Glatz JF, van Bilsen M, Paulussen RJ, et al. Release of fatty acid-binding protein from isolated rat heart subjected to ischemia and reperfusion or to the calcium paradox. *Biochim Biophys Acta*. 1988; 961: 148– 52.
79. Wunderlich MT, Hanhoff T, Goertler M, et al. Release of brain-type and heart-type fatty acid-binding proteins in serum after acute ischaemic stroke. *J Neurol*. 2005; 252:718–724.
80. Chan CP, Sanderson JE, Glatz JF, et al. A superior early myocardial infarction marker. Human heart-type fatty acid –binding protein. *Z Kardiol*. 2004; 93: 388-397.

81. Alhashemi JA. Diagnostic accuracy of a bedside qualitative immunochromatographic test for acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med.* 2006; 2: 149-155.
82. Valle HA, Riesgo LG, Bel MS, et al. Clinical assessment of heart-type fatty acid binding protein in early diagnosis of acute coronary syndrome. *Eur J Emerg Med.* 2008; 15: 140–144.
83. Okamoto F, Sohmiya K, Ohkaru Y, et al. Human heart-type cytoplasmic fatty acid-binding protein (H-FABP) for the diagnosis of acute myocardial infarction. Clinical evaluation of H-FABP in comparison with myoglobin and creatine isoenzyme MB. *Clin Chem Lab Med* 2000; 38: 231-8.
84. Azzazy HM, Christenson RH. Cardiac markers of acute coronary syndromes: is there a case for point-of-care testing? *Clin Biochem* 2002; 35: 13– 27.
85. Fiebig M, Dodge M, Mangion J, et al. Characterization and development of a COBAS EIA to quantitate human heart fatty acid-binding protein for the early detection of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1997; 43: 158.
86. Sanders GT, Schouten Y, de Winter RJ, et al. Evaluation of human heart type fatty acid-binding protein assay for the early detection of myocardial infarction. *Clin Chem.* 1998; 44: A132.
87. Robers M, van der Hulst FF, Fischer MA, et al. Development of a rapid microparticle-enhanced turbidimetric immunoassay for plasma fatty acidbinding protein, an early marker of acute myocardial infarction. *Clin Chem.* 1998; 44: 1564– 67.
88. Van der Voort D, Pelsers MM, Korf J, Hermens WT, Glatz JFC. Development of a displacement immunoassay for human heart-type fatty acid-binding protein in plasma: the basic conditions. *Biosens Bioelectron.* 2003; 19: 465– 71.
89. De Groot MJ, Wodzig KW, Simoons ML, et al. Measurement of myocardial infarct size from plasma fatty acid-binding protein or myoglobin, using individually estimated clearance rates. *Cardiovasc Res.* 1999; 44: 315– 24.
90. Domic J, Dabelic S, Flögel M. Galectin-3: an open-ended story. *Biochim Biophys Act.* 2006; 1760: 616-635.

91. Krzeslak A, Lipinska A. Galectin-3 as a multifunctional protein. *Cell Mol Biol Lett* 2004; 9 (2): 305-328.
92. Coli A, Bigotti G, Zucchetti F, et al. Galectin-3, a marker of well differentiated thyroid carcinoma, is expressed in thyroid nodules. *Histopathology* 2002; 40: 80-87.
93. Rabinovich GA, Baum LG, Tinari N, et al. Galectins and their ligands: amplifiers, silencers or tuners of the inflammatory response? *Trends Immunol* 2002; 23: 313-320.
94. Liu FT, Patterson RJ, Wang JL. Intracellular functions of galectins. *Biochim Biophys Acta* 2002; 1572: 263-273.
95. Sharma UC, Pokharel S, van Brakel TJ, et al. Galectin-3 marks activated macrophages in failure-prone hypertrophied hearts and contributes to cardiac dysfunction. *Circulation* 2004; 110:3121-3128.
96. Reifenberg K, Lehr HA, Torzewski M, et al. Interferon- γ induces chronic active myocarditis and cardiomyopathy in transgenic mice. *Am J Pathol* 2007; 171: 463-472.
97. Thandavarayan RA, Watanabe K, Ma M, et al. 14-3-3 Protein regulates Ask1 signaling and protects against diabetic cardiomyopathy. *Biochem Pharmacol* 2008; 75:1797-1806.
98. de Boer RA, Pokharel S, Flesch M, et al. Extracellular signal regulated kinase and SMAD signaling both mediate the angiotensin II driven progression towards overt heart failure in homozygous TGR(mRen2)²⁷. *J Mol Med* 2004; 82:678-687.
99. de Borst MH, van Timmeren MM, Vaidya VS, et al. Induction of kidney injury molecule-1 in homozygous Ren2 rats is attenuated by blockade of the renin-angiotensin system or p38 MAP kinase. *Am J Physiol Renal Physiol* 2007; 292: F313-F320.
100. Schroen B, Heymans S, Sharma U, et al. Thrombospondin-2 is essential for myocardial matrix integrity: increased expression identifies failure-prone cardiac hypertrophy. *Circ Res* 2004; 95:515-522.

101. Sano H, Hsu DK, Apgar JR, et al. Critical role of galectin-3 in phagocytosis by macrophages. *J Clin Invest* 2003; 112: 389-397.
102. Elliott MJ, Strasser A, Metcalf D. Selective up-regulation of macrophage function in granulocyte-macrophage colony-stimulating factor transgenic mice. *J Immunol* 1991; 147:2957-2963.
103. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 regulates myofibroblast activation and hepatic fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 2006; 103: 5060-5065.
104. Henderson NC, Mackinnon AC, Farnworth SL, et al. Galectin-3 expression and secretion links macrophages to the promotion of renal fibrosis. *Am J Pathol* 2008; 172: 288298.
105. Liu YH, D'Ambrosio M, Liao TD, et al. N-acetyl-seryl-aspartyl-lysyl-proline prevents cardiac remodeling and dysfunction induced by galectin-3, a mammalian adhesion/growth-regulatory lectin. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2009; 296: H404-H412.
106. Lok D, van der Meer P, de La Porte PB, et al. Galectin-3, a novel marker of macrophage activity, predicts outcome in patients with stable chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 98A.
107. Van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1217-1224.
108. Chawla R, Navendu G, Rajneesh C, Shweta G. Ischemia modified albumin: a novel marker for acute coronary syndrome. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 2006; 21: 77-82.
109. Sinha MK, Roy D, Gaze DC, et al. Role of "Ischemia modified albumin", a new biochemical marker of myocardial ischemia, in the early diagnosis of acute coronary syndromes. *Emerg Med J* 2004; 21: 29-34.
110. Dong-Hyeon L, Hui-Kyung J, Ji-Han Y, et al. Pentraxin 3 as a novel marker predicting congestive heart failure in subjects with acute coronary syndrome. *Korean Circ J* 2010; 40: 370-376.

111. Lippi G, Montagnana M, Salvagno GL, Guidi GC. Potential value for new diagnostic markers in the early recognition of acute coronary syndromes. *Can J Emerg Med* 2006; 8: 27-31.
112. Wudkowska A, Goch J, Goch A. Ischemia-modified albumin in differential diagnosis of acute coronary syndrome without ST elevation and unstable angina pectoris. *Kardiologia Polska* 2010; 68: 431-437.
113. Kume N, Mitsuoka H, Hayashida K, Tanaka M. Pentraxin 3 as a biomarker for acute coronary syndrome: Comparison with biomarkers for cardiac damage. *Journal of Cardiology* 2011; 58: 38-45.
114. Kontos MC, Anderson FP, Hanbury CM, et al. Use of the combination of myoglobin and CK-MB mass for the rapid diagnosis of acute myocardial infarction. *Am J Emerg Med* 1997; 15: 14-19.
115. Newby LK, Storrow AB, Gibler WB, et al. Bedside multimarker testing for risk stratification in chest pain units: The chest pain evaluation by creatine kinase-MB, myoglobin, and troponin I (CHECKMATE) study. *Circulation* 2001; 103: 1832- 1837.
116. Mair J, Artner-Dworzak E, Lechleitner P, et al. Early diagnosis of acute myocardial infarction by a newly developed rapid immunoturbidimetric assay for myoglobin. *Br Heart J* 1992; 68: 462-468.
117. Zimmerman J, Fromm R, Meyer D, et al. Diagnostic marker cooperative study for the diagnosis of myocardial infarction. *Circulation* 1999; 99: 1671-1677.
118. Mair J, Morandell D, Genser N, et al. Equivalent early sensitivities of myoglobin, creatine kinase MB mass, creatine kinase isoform ratios and cardiac troponins I and T for acute myocardial infarction. *Clin Chem* 1995; 41: 1266-1272.
119. Hafidh A Alhadi and Keith A A Fox Heart-Type Fatty Acid-Binding Protein in the Early Diagnosis of Acute Myocardial Infarction. *SQU Med J* 2010; 10: 41-49.

120. Nakata T, Hashimoto A, Hase M, et al. Human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic and prognostic marker in acute coronary syndrome. *Cardiology* 2003; 99: 96–104.
121. O'Donoghue M, de Lemos JA, Morrow DA, et al. Prognostic utility of heart-type fatty acid binding protein in patients with acute coronary syndromes. *Circulation* 2006; 114: 550–557.
122. Gerede DM, Güleç S, Kılıçkap M, et al. Comparison of a qualitative measurement of heart-type fatty acid-binding protein with other cardiac markers as an early diagnostic marker in the diagnosis of non-stsegment elevation myocardial infarction. *Cardiovasc J Afr* 2015; 26: 204–209.
123. Boydak Bahar, ‘‘Akut Miyokard İnfarktüsü ve Anstabil Angina Pektoris’’, Ege Ü. Tıp Fak. Acil Tıp Dergisi 2001;10: 378.
124. Alnsari SE, Croal BL. Diagnostic value of heart fatty acid binding protein and myoglobin in patients admitted with chest pain. *Ann Clin Biochem* 2004; 41:391–6.
125. ÇEVİK Yunsur, ‘‘ST Segment Elevasyonlu Miyokard İnfarktüsü’’, (Başar Cander), Acil Tıp, İstanbul Tıp Kitabevleri, İstanbul 2016, s(343).
126. Yoshihiko S, Tomita Y, Takano T, Ohbayashi K; Tokyo Rapid-Test Office Cardiologists (Tokyo-ROC) study. Office cardiologists cooperative study on whole blood rapid panel tests in patients with suspicious acute myocardial infarction. *Circ J* 2004; 68: 144–148.
127. Ruzgar O, Bilge AK, Bugra Z, et al. The use of human heart-type fatty acid-binding protein as an early diagnostic biochemical marker of myocardial necrosis in patients with acute coronary syndrome, and its comparison with troponin-T and creatine kinase–myocardial band. *Heart Vessels* 2006; 21: 309–314.
128. Lisowska A, Knapp M, Tycińska A, et al. Predictive value of Galectin-3 for the occurrence of coronary artery disease and prognosis after myocardial infarction and its association with carotid IMT values in these patients: A mid-term prospective cohort study. *Atherosclerosis* 2016; 246: 309-17.

129. Sharma UC, Mosleh W, Chaudhari MR, et al. Myocardial and Serum Galectin-3 Expression Dynamics Marks Post-Myocardial Infarction Cardiac Remodelling. *Heart Lung Circ* 2017; 26: 736-745.
130. Singaas EG, Manhenke CA, Dickstein K, et al. Galectin-3 Levels Are Increased in Patients with Ischemic Heart Disease, but Are Not Influenced by Acute Myocardial Infarction. *cardiology* 2016; 134: 398–405.
131. Van Kimmenade RR, Januzzi JL, Jr. Ellinor PT, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 1217–1224.
132. Lok DJ, Van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: data from the deal-hf study. *Clin Res Cardiol* 2010; 99: 323–328.
133. Chen YS, Gi WT, Liao TY, et al. Using the galectin-3 test to predict mortality in heart failure patients: a systematic review and meta-analysis. *Biomark Med* 2016; 10: 329–342.

7.KISITLILIKLAR

1. Hasta sayısı azdı
2. Geniş kapsamlı çalışmalara ihtiyaç vardır
3. Kontrol grubu yoktu
4. ROC analizi yoktu

